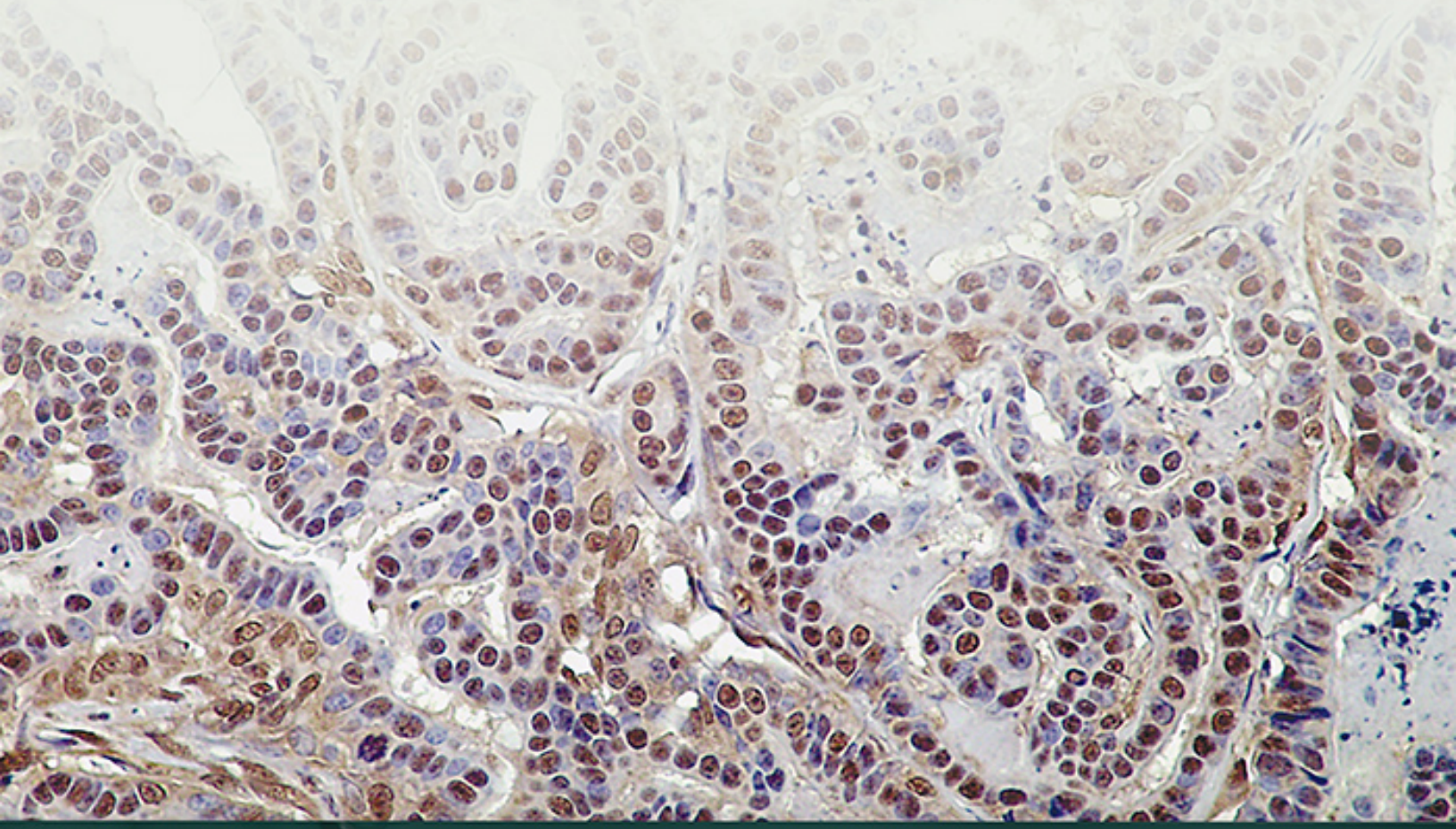
CARLOS ROBERTO **DALECK** · ANDRIGO BARBOZA **DE NARDI**





ONCOLOGIA
EM CÃES E GATOS

SEGUNDA EDIÇÃO

gen | ROCA

ONCOLOGIA
EM CÃES E GATOS

abdr
Respeite o direito autoral

OceanofPDF.com



O GEN | Grupo Editorial Nacional – maior plataforma editorial brasileira no segmento científico, técnico e profissional – publica conteúdos nas áreas de ciências da saúde, exatas, humanas, jurídicas e sociais aplicadas, além de prover serviços direcionados à educação continuada e à preparação para concursos.

As editoras que integram o GEN, das mais respeitadas no mercado editorial, construíram catálogos inigualáveis, com obras decisivas para a formação acadêmica e o aperfeiçoamento de várias gerações de profissionais e estudantes, tendo se tornado sinônimo de qualidade e seriedade.

A missão do GEN e dos núcleos de conteúdo que o compõem é prover a melhor informação científica e distribuí-la de maneira flexível e conveniente, a preços justos, gerando benefícios e servindo a autores, docentes, livreiros, funcionários, colaboradores e acionistas.

Nosso comportamento ético incondicional e nossa responsabilidade social e ambiental são reforçados pela natureza educacional de nossa atividade e dão sustentabilidade ao crescimento contínuo e à rentabilidade do grupo.

OceanofPDF.com

ONCOLOGIA
EM CÃES E GATOS

Carlos Roberto Daleck
Professor Adjunto do Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária
da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV),
Universidade Estadual Paulista (Unesp), Jaboticabal, SP.

Andrigo Barboza De Nardi
Médico-veterinário formado pela Universidade Federal do Paraná (UFPR),
Curitiba, PR. Mestre, Doutor e Pós-doutor em Cirurgia Veterinária,
área de Oncologia Veterinária, pela Unesp, Jaboticabal, SP. Professor de
Cirurgia do Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária da Unesp,
Jaboticabal. Bolsista de Produtividade em Pesquisa do Conselho Nacional de
Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

2ª edição

gen | ROCA

OceanofPDF.com

- Os autores deste livro e a EDITORA ROCA empenharam seus melhores esforços para assegurar que as informações e os procedimentos apresentados no texto estejam em acordo com os padrões aceitos à época da publicação, *e todos os dados foram atualizados pelos autores até a data da entrega dos originais à editora*. Entretanto, tendo em conta a evolução das ciências da saúde, as mudanças regulamentares governamentais e o constante fluxo de novas informações sobre terapêutica medicamentosa e reações adversas a fármacos, recomendamos enfaticamente que os leitores consultem sempre outras fontes fidedignas, de modo a se certificarem de que as informações contidas neste livro estão corretas e de que não houve alterações nas dosagens recomendadas ou na legislação regulamentadora.

- Os autores e a editora se empenharam para citar adequadamente e dar o devido crédito a todos os detentores de direitos autorais de qualquer material utilizado neste livro, dispondo-se a possíveis acertos posteriores caso, inadvertida e involuntariamente, a identificação de algum deles tenha sido omitida.

- Direitos exclusivos para a língua portuguesa
Copyright © 2016 by EDITORA GUANABARA KOOGAN LTDA.
Publicado pela Editora Roca, um selo integrante do GEN | Grupo Editorial Nacional

Travessa do Ouvidor, 11
Rio de Janeiro – RJ – CEP 20040-040
Tel.: (21) 3543-0770 / (11) 5080-0770 | Fax: (21) 3543-0896
www.grupogen.com.br | editorial.saude@grupogen.com.br

Reservados todos os direitos. É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte, em quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia, distribuição pela Internet ou outros), sem permissão, por escrito, da EDITORA GUANABARA KOOGAN LTDA.

- Capa: Bruno Sales
Produção digital: Geethik

- Ficha catalográfica

D141o

2. ed.

Daleck, Carlos Roberto

Oncologia em cães e gatos / Carlos Roberto Daleck, Andrigo Barboza De Nardi. - 2. ed. - [Reimpr.] - Rio de Janeiro : Roca, 2017.

766 p. : il. ; 28 cm.

Inclui bibliografia e índice
ISBN 978-85-277-2991-8

1. Medicina veterinária. 2. Oncologia. I. Daleck, Carlos Roberto. II. Nardi, Andrigo Barboza De. III.Título.

16-32119 CDD: 636.089
CDU: 636.09

OceanofPDF.com

Colaboradores

Adamas Tassinari Bonfada

Médico-veterinário. Mestre em Cirurgia Veterinária pela Universidade Federal de Santa Maria. Doutorando em Cirurgia Veterinária pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (Unesp), Jaboticabal, SP. Professor da disciplina Patologia e Clínica Cirúrgica do departamento de Cirurgia da Universidade/Instituição União Metropolitana Para Educação e Cultura (Unime), Lauro de Freitas, BA.

Adriana Tomoko Nishiya

Médica-veterinária. Especialista em Cirurgia Veterinária pelo Colégio Brasileiro de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária. Mestre em Ciências pelo Instituto de Ciências Biomédicas (ICB) da Universidade de São Paulo (USP). Doutoranda em Oncologia pela Faculdade de Medicina da USP. Professora da disciplina Cirurgia do Departamento de Cirurgia de Pequenos Animais da Universidade Anhembi Morumbi.

Alexandre Martini de Brum

Médico-veterinário. Especialista em Clínica Médica de Pequenos Animais, Mestre e Doutor em Clínica Médica pela Unesp, Jaboticabal, SP. Professor Adjunto da disciplina Processos Biológicos do Organismo Animal da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Ritter dos Reis.

Amanda Leal de Vasconcellos

Doutoranda em Medicina Veterinária, Clínica Médica, Nefrologia e Urologia pela Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV), Unesp, Jaboticabal, SP.

Ana Lucia de Carvalho Rosa Pascoli

Médica-veterinária. Mestre em Ciências Veterinárias pela Universidade Federal do Paraná (UFPR). Doutoranda em Cirurgia Veterinária pela Unesp, Jaboticabal, SP. Professora Efetiva de Técnica e Clínica Cirúrgica de Pequenos Animais do Departamento de Medicina Veterinária da Universidade Regional de Blumenau (FURB), SC.

Ana Paula Gering

Mestre em Cirurgia Veterinária e Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Veterinária pela FCAV, Unesp, SP.

Ana Paula Massae Nakage Canesin

Médica-veterinária. Mestre em Patologia Animal e Doutora em Clínica Médica Veterinária pela Unesp, Jaboticabal, SP. Professora Titular de Semiologia e Laboratório Clínico no curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário Barão de Mauá, Ribeirão Preto, SP.

Aulus Cavalieri Carciofi

Professor-assistente Doutor do Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária da FCAV, Unesp, Jaboticabal, SP.

Aureo Evangelista Santana

Professor Adjunto do Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária da FCAV, Unesp, Jaboticabal, SP.

Bruna Victorasso Jardim-Perassi

Bióloga. Mestre e Doutora em Genética pela Unesp, São José do Rio Preto, SP. Pós-doutoranda em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (Famerp).

Bruno Watanabe Minto

Médico-veterinário. Residência em Cirurgia de Pequenos Animais, Mestre e Doutor em Cirurgia Veterinária e Pós-Doutor em Ortopedia Veterinária pela Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Unesp, Botucatu, SP. Professor da disciplina Cirurgia de Pequenos Animais, Coordenador do Programa de Pós-graduação em Cirurgia Veterinária e Responsável pelo Serviço de Ortopedia e Neurocirurgia da FCAV, Unesp, Jaboticabal, SP.

Camila Leonel da Silva

Bióloga. Especialista em Genética e Biologia Molecular pela Famerp. Mestre e Doutoranda em Genética pelo Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas (Ibilce), Unesp, SP.

Carlos Alfredo Calpa Oliva

Médico-veterinário Zootecnista. Mestre em Cirurgia Veterinária pela Unesp, Jaboticabal, SP. Professor-assistente da disciplina Cirurgia Veterinária do Departamento de Saúde Animal da Universidad de Nariño, Pasto, Colombia.

Carlos Augusto Araújo Valadão

Doutor em Patologia Experimental e Comparada pela FMVZ/USP. Professor Titular da disciplina Anestesiologia Veterinária do Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária da FCAV, Unesp, Jaboticabal, SP.

Carlos Eduardo Bruno Soares Rocha

Biólogo e Médico-veterinário. Pós-Graduado em Oncologia pelo Instituto Qualittas, Universidade Castelo Branco, RJ. Diplomado pelo Veterinary

Society of Surgical Oncology (VSSO). Professor na Pós-graduação, Oncologia Clínica e Cirúrgica, pelo Instituto Quallitas.

Carlos Henrique Maciel Brunner

Médico-veterinário. Mestre e Doutor pela FMVZ/USP. Professor Adjunto III da disciplina Patologia e Clínica Cirúrgica do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Paulista (Unip)

Carolina Madeira Lucci

Professora. Mestre em Produção e Reprodução de Pequenos Ruminantes pela UECE e Doutora em Biologia Molecular pela UnB. Professor Associado II da disciplina Fisiologia Humana e Animal do Departamento de Ciências Fisiológicas da UnB.

Carolina Silva Ramos

Médica-veterinária. Residência em Clínica Cirúrgica de Pequenos Animais e Mestre em Cirurgia pela Unesp, Jaboticabal, SP. Doutora em Ciência Animal pela Universidade Federal de Goiás (UFG).

Christiane Montenegro Coimbra Moura

Médica-veterinária. Mestre em Ciência Veterinárias pela UFPR.

Cristiano Gomes

Médico-veterinário. Residência em Clínica e Cirurgia de Pequenos Animais pela Universidade Luterana do Brasil e Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Mestre em Cirurgia Veterinária pela UFRGS. Doutor em Cirurgia Veterinária pela Universidade Federal de Santa Maria (UFSM). Professor Adjunto da disciplina de Técnica Cirúrgica Veterinária da Universidade Federal de Santa Catarina.

Claudia Ronca Felizzola

Médica-veterinária. Especialista em Cirurgia pelo Colégio Brasileiro de Cirurgia Veterinária. Mestre e Doutora em Cirurgia pela USP. Pós-doutora em Patologia Bucal pela Faculdade de Odontologia da USP.

Cláudia Sampaio Fonseca Repetti

Médica-veterinária. Especialista em Clínica e Cirurgia de Pequenos Animais pela Universidade Federal de Viçosa. Mestre e Doutora em Cirurgia Veterinária, Oncologia Veterinária, pela Unesp, Jaboticabal, SP. Professora das disciplinas Técnica Cirúrgica e Cirurgia Veterinária no curso de Medicina Veterinária da Universidade De Marília.

Daniel Guimarães Gerardi

Médico-veterinário. Aprimoramento em Clínica Médica de Pequenos Animais, Mestre e Doutorando em Clínica Médica Veterinária pela Unesp, Jaboticabal, SP. Professor Adjunto de Medicina de Cães e Gatos da UFRGS.

Débora Aparecida Pires de Campos Zuccari

Médica-veterinária. Especialista em General Laboratory Training pelo Colorado Veterinary Laboratory, Colorado, EUA. Mestre em Patologia Veterinária e Doutora em Clínica Médica Veterinária pela Unesp, Jaboticabal, SP. Professora Adjunto da disciplina Bioquímica do departamento de Biologia Molecular da Famerp.

Duvaldo Eurides

Médico-veterinário. Doutor em Técnica Operatória e Cirurgia Experimental pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo. Professor Titular da disciplina Patologia Clínica Cirúrgica da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Uberlândia.

Eduardo Perlmann

Médico-veterinário. Especialista em Oftalmologia Veterinária pela Associação Nacional de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais, SP. Mestre e Doutor em Cirurgia, ênfase em Oftalmologia Veterinária, pela FMVZ/USP.

Erika Maria Terra

Médica-veterinária. Mestre e Doutora em Medicina Veterinária pela Unesp. Professora das Disciplinas Farmacologia Veterinária e Genética do Centro Universitário Central Paulista.

Fabiana Ferreira de Souza

Médica-veterinária. Residência em Medicina Veterinária/Reprodução Animal pela FCAV/Unesp, Jaboticabal, SP. Mestre em Medicina Veterinária, Patologia Animal, pela FCAV/Unesp, Jaboticabal, SP. Doutora em Medicina Veterinária, Reprodução Animal, FMVZ/Unesp, Botucatu, SP. Pesquisadora III do Departamento de Reprodução Animal da FMVZ/Unesp, Botucatu, SP.

Fabiano Montiani-Ferreira

Médico-veterinário. Mestre em Patologia Veterinária pela UFPR. Doutor Pleno (PhD) em Oftalmologia Comparada e Biologia Integrada pela Michigan State University, Michigan, EUA. Professor-associado das disciplinas Oftalmologia Veterinária, Clínica Médica de Pequenos Animais e Fundamentos da Prática Científica e Bioestatística na UFPR.

Fabrizio Grandi

Médico-veterinário. Especialista em Anatomia Patológica e Citopatologia pela FMZV, Unesp, Botucatu, SP. Mestre e Doutor em Patologia pela Faculdade de Medicina de Botucatu, Unesp.

Fernanda Gomes Velasque Gama

Médica-veterinária. Mestre e Doutora em Clínica Médica Veterinária pela Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Unesp, Jaboticabal, SP. Professora titular da disciplina Patologia Clínica da Faculdade União Pioneira de Integração Social, Brasília, DF.

Fernanda Peres Medeiros

Médica-veterinária. Residência em Diagnóstico por imagem, Mestre e Doutora em Cirurgia Veterinária, subárea Diagnóstico por Imagem, pela Unesp, Jaboticabal, SP. Membro ativo do Colégio Brasileiro de Radiologia Veterinária.

Fernando Wiecheteck de Souza

Mestre em Cirurgia Veterinária pela Universidade de Franca, SP. Doutor em Cirurgia Veterinária pela UFSM.

Gabriela Bottaro Gelaleti

Bióloga. Mestre em Genética pelo Ibilce/Unesp.

Gabrielle Adad Fornazari

Médica-veterinária. Pós-graduação em Clínica Médica e Cirúrgica de Pequenos Animais pela Equalis, SP. Mestre em Ciências Veterinárias pela UFPR.

Giovanna Rossi Varallo

Mestre e Dotoranda em Cirurgia Veterinária pela Unesp, Jaboticabal, SP.

Giovanni Vargas-Hernández

Médico-veterinário. Especialista em Patologia Clínica, Mestre e Doutorando em Medicina Veterinária pela Unesp, Jaboticabal, SP. Membro do Setor de Oncologia Veterinária do Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel”, Unesp, Jaboticabal, SP.

Hugo Enrique Orsini Beserra

Médico-veterinário. Residência em Patologia Veterinária pela Unesp, Araçatuba, SP. Mestre em Patologia pela Unesp, Botucatu, SP.

James Newton Bizetto Meira de Andrade

Mestre em Patologia Veterinária pela UFPR. Doutor em Cirurgia Veterinária pela Unesp, Jaboticabal, SP. Pós-doutor em Cirurgia Veterinária pela FMVZ/USP e FCAV/Unesp. Pesquisador no Laboratório de Ciências Biomédicas Moleculares do North Carolina State University, Raleigh, EUA.

João Moreira da Costa Neto

Médico-veterinário. Mestre em Cirurgia Veterinária pela FCAV/Unesp, Jaboticabal, SP. Doutor em Cirurgia Veterinária pela FMVZ/Unesp, Botucatu, SP. Professor-associado do Departamento de Anatomia, Patologia e Clínicas Veterinárias e Coordenador da disciplina Técnica Cirúrgica Veterinária da Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal da Bahia.

João Paulo da Exaltação Pascon

Médico-veterinário. Especialista, Mestre e Doutor em Clínica Médica de Pequenos Animais pela Unesp, Jaboticabal, SP. Professor Adjunto da disciplina Clínica Médica de Pequenos Animais do curso de Medicina Veterinária da Universidade Federal do Pampa, Uruguaiana, RS.

João Paulo Figueiró Longo

Professor. Mestre em Patologia Molecular e Doutor em Biologia Animal pela Universidade de Brasília (UnB). Professor Adjunto II da disciplina Nanobiotecnologia do Departamento de Genética e Morfologia da UnB.

João Pedro Scussel Feranti

Residência em Cirurgia Veterinária pela Universidade de Passo Fundo. Mestrando em Cirurgia Veterinária pela UFSM.

Jorge Luiz Costa Castro

Médico-veterinário. Mestre em Patologia Cirúrgica pela Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. Doutor em Cirurgia pela UFSM. Professor de Técnica e Clínica Cirúrgica da Pontifícia Universidade Católica (PUC) do Paraná.

Josiane Morais Pazzini

Médica-veterinária pela Faculdade Dr. Francisco. Mestre e Doutoranda em Cirurgia Veterinária, Cirurgia Reconstrutiva, pela Unesp, Jaboticabal, SP. Integrante do Serviço de Oncologia Veterinária no Hospital Veterinário "Governador Laudo Natel" da Unesp, Jaboticabal, SP.

Juan Carlos Duque Moreno

Doutor em Cirurgia Veterinária pela FCAV/Unesp, Jaboticabal, SP. Especialista em Anestesiologia Veterinária pelo Colégio Brasileiro de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária. Docente de Anestesiologia, Controle da Dor e Emergências Médico-veterinárias de Animais em Risco do Departamento de Medicina Veterinária, Setor de Ciências Agrárias da UFPR.

Juan Mangieri

Médico-veterinário. Especialista em Cirurgia e em Oncologia pelo Conselho Profissional de Médicos-veterinários (CPMV). Ex-professor Adjunto de Enfermidades Cirúrgicas da Faculdade de Ciências Veterinárias da Universidade de Buenos Aires, AR. Ex-professor Titular de Técnica e Patologia Cirúrgica da Universidade de Maza, AR. Prática Privada em Cirurgia e Oncologia no Hospital Andino, Las Heras, AR, e na Clínica Scientia-Vet.

Jucimara Colombo

Bióloga. Mestre e Doutora em Genética pela Ibilce/Unesp.

Juliana Ramos Lopes

Farmacêutica Bioquímica. Especialização em Análises Clínicas pela Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto. Mestre e Doutoranda em Genética pela Ibilce/Unesp.

Juliana Werner

Mestre em Patologia Veterinária pela UFPR. Especialista em Patologia Veterinária pela Associação Brasileira de Patologia Veterinária. Doutoranda em Ciências Veterinárias, Patologia Veterinária, pela UFPR. Sócia-proprietária e Patologista responsável do Laboratório de Patologia Veterinária Werner & Werner, Curitiba, PR.

Júlio Carlos Canola

Professor Adjunto do Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária da Unesp, Jaboticabal, SP.

Karen Abrantes da Assunção

Médica-Veterinária. Especialista em Clínica Médica de Pequenos Animais pela Universidade de Santo Amaro. Mestre em Medicina Veterinária pela USP. Médica-veterinária do Hospital Veterinário Santa Inês e do Hospital Veterinário Pet Care.

Karen Batschinski

Oncologista. Doutoranda em Oncologia pela Faculdade de Medicina da USP. Membro da Associação Brasileira de Oncologia Veterinária (ABROVET) e do Veterinary Cancer Society.

Karina Ferreira de Castro

Médica-veterinária. Especialista, Mestre e Doutora em Clínica Médica Veterinária, ênfase em Oncologia Veterinária, pela Unesp, Jaboticabal, SP. Médica-veterinária e Professora nas disciplinas Clínica Médica de

Pequenos Animais, Semiologia e Patologia Clínica do Centro Universitário de Rio Preto.

Karina Veloso Braga Yazbek

Médica-veterinária. Doutora pelo Departamento de Cirurgia da FMVZ/USP.

Kátia Cristina Kimura

Médica-veterinária. Residência em Patologia Animal pela USP. Mestre e Doutora em Patologia Experimental e Comparada pela USP.

Lívia Carvalho Ferreira

Biomédica. Mestre em Genética pela Unesp, São José do Rio Preto, SP.

Livia Maria Souza Semolin

Médica-veterinária. Especialista em Oncologia Veterinária pelo Instituto Bioethicus. Mestre e Doutoranda em Cirurgia Veterinária pela Unesp, Jaboticabal, SP.

Lucas Alves de Souza Santana

Médico-veterinário. Mestre e Doutor em Medicina Veterinária Preventiva pela Unesp.

Lucas Rodrigues

Médico-veterinário. Mestre em Patologia Experimental e Comparada e Doutor em Clínica Médica pela FMVZ/USP. Research Associated da Penn State University, Pensilvânia, EUA. Diretor Geral do Estima Hospital Veterinário.

Luís Gustavo Gosuen Gonçalves Dias

Médico-veterinário. Residência Médica em Clínica Cirúrgica e Anestesiologia de Pequenos Animais, Mestre e Doutor em Cirurgia Veterinária pela FCAV/Unesp, Jaboticabal, SP. Professor Assistente Doutor

das disciplinas Técnica Operatória, Clínica Cirúrgica de Pequenos Animais, Patologia Cirúrgica e Práticas Hospitalares do Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária da FCAV/Unesp.

Marcello Vannucci Tedardi

Médico-veterinário. Pós-graduação *lato sensu* em Oncologia Veterinária pela Universidade Anhembi Morumbi. Pós-graduando em Patologia Experimental e Comparada pela FMVZ/USP. Sócio da ABROVET.

Marcelo Augusto Moraes Koury Alves

Doutorando em Medicina Veterinária, Clínica Médica, Nefrologia e Urologia, pela FCAV/Unesp, Jaboticabal, SP.

Márcia Ferreira da Rosa Sobreira

Médica-veterinária. Mestre em Patologia Animal e Doutora em Clínica Médica pela FCAV/Unesp, Jaboticabal, SP. Professora da disciplina Patologia Clínica do curso de Graduação em Medicina Veterinária do Centro Universitário Moura Lacerda e do Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária da FCAV/Unesp.

Márcio Antônio Brunetto

Médico-veterinário. Residência em Nutrição e Nutrição Clínica de Cães e Gatos, Mestre e Doutor em Medicina Veterinária, Clínica Médica (Nutrição Clínica), pela FCAV/Unesp. Professor Doutor do departamento de Nutrição e Produção Animal da FMVZ/USP.

Maria Isabel Mello Martins

Médica-veterinária. Residente em Fisiopatologia de Reprodução Animal e Bolsista de Aprimoramento do CNPq em Reprodução Animal pela Unesp, Jaboticabal, SP. Mestre em Fisiopatologia da Reprodução Animal pela UFSM. Doutora em Reprodução Animal pela FMVZ/Unesp, Botucatu, SP. Pós-doutora em Reprodução Animal pela Ecole Nationale Veterinaire

D’Alfort junto ao Centre D’Etude em Reproduction de Carnivores, Maison Alfort, França. Professora-associada da disciplina Teriogenologia de Animais de Companhia do departamento de Clinicas Veterinárias da Universidade Estadual de Londrina.

Maria Ligia de Arruda Mistieri

Médica-veterinária. Mestre e Doutora em Cirurgia Veterinária pela Unesp, Jaboticabal, RS. Professora Adjunta da disciplina Clínica Cirúrgica de Pequenos Animais do curso de Medicina Veterinária da Universidade Federal do Pampa.

Maria Lucia Zaidan Dagli

Médica-veterinária. Residência em Patologia Animal, Mestre e Doutora em Patologia Experimental e Comparada pela FMVZ/USP. Professora Titular da disciplina Patologia Animal do departamento de Patologia da FMVZ/USP.

Mariana Cristina Hoeppner Rondelli

Médica-veterinária. Residência em Clínica Médica de Pequenos Animais, Mestre e Doutora em Medicina Veterinária pela FCAV/Unesp, Jaboticabal, SP. Professora de Ensino Básico, Técnico e Tecnológico da disciplina Clínica Médica e Terapêutica de Pequenos Animais do curso de Graduação em Medicina Veterinária do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Sul de Minas Gerais.

Marileda Bonafim Carvalho

Médica-veterinária. Mestre em Medicina Veterinária, Clínica Médica, pela Universidade Federal de Minas Gerais. Doutora em Ciências, Fisiologia, pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP. Pós-doutoranda em Nefrologia e Urologia Veterinária pela University of Minnesota, Minesota, EUA. Professora-assistente Doutora do departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária pela FCAV/Unesp, Jaboticabal, SP. Responsável pelo Serviço de

Nefrologia e Urologia Veterinária da FCAV/Unesp. Coordenadora do Grupo de Pesquisa Nefrologia e Urologia Veterinária, credenciado pela Unesp e pelo CNPq.

Marília Gabriele Prado Albuquerque Ferreira

Médica-veterinária. Especialista em Clínica Médica e Cirúrgica pelo Centro Universitário de Rio Preto. Mestre e Doutora em Clínica Médica, Oncologia, pela Unesp, Jaboticabal, SP.

Marina Gobbe Moschetta

Biomédica. Especialista em Análises Clínicas e Mestre em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto.

Marlos Gonçalves Sousa

Residência em Clínica Médica de Pequenos Animais, Unesp, Jaboticabal, SP. *Fellowship* em Cardiologia Veterinária pela Cornell University, Nova York, Estados Unidos. Mestre e Doutor em Clínica Médica Veterinária pela Unesp, Jaboticabal, SP. Professor Adjunto do Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal do Paraná.

Martha Rocha

Médica-veterinária. Residência em Cirurgia de Pequenos Animais e Mestre em Saúde Animal pela UnB.

Matti Kiupel

Professor Adjunto da Michigan State University, Michigan, EUA.

Maurício Veloso Brun

Doutor em Cirurgia Veterinária pela UFSM. Professor Adjunto do Curso de Medicina Veterinária da UFSM. Presidente do Colégio Brasileiro de Cirurgia Veterinária.

Mayara Corrêa Peixoto

Médica-veterinária. Aprimoramento em Nutrição Clínica de Cães e Gatos e Mestranda em Nutrição de Cães e Gatos pela FCAV/Unesp, Jaboticabal, SP.

Meire Christina Seki

Médica-veterinária. Especialista em Patologia Clínica, Mestre e Doutora em Medicina Veterinária pela Unesp, Jaboticabal, SP. Professora Adjunto A da disciplina Bioquímica Aplicada a Clínica Veterinária e Doenças Parasitárias do departamento de Medicina Veterinária da Universidade Estadual do Centro-Oeste.

Mirela Tinucci Costa

Médica-veterinária e Professora Universitária. Mestre em Patologia Animal pela Unesp, Jaboticabal, SP. Doutora em Patologia Experimental pela Faculdade de Medicina, USP, Ribeirão Preto, SP. Doutora na disciplina Clínica de Cães e Gatos da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Unesp.

Nathália Martins Sonehara

Bióloga. Especialista em Biologia Molecular e Genética em Ciências da Saúde pela Famerp. Mestre em Genética pela Unesp, São José do Rio Preto, SP.

Nazilton de Paula Reis Filho

Médico-veterinário. Especialista em Cirurgia de Pequenos Animais pela Universidade Estadual de Londrina. Mestrando em Cirurgia Veterinária pela Unesp, Jaboticabal, SP.

Neide Mariko Tanaka

Médica-veterinária. Especialista em Cirurgia Oncológica e PhD em Ciências Veterinárias e Oncologia Veterinária pela Universidade de Tokyo, Tokio, Japão. Professora Titular da disciplina Técnica Cirúrgica e Clínica

Cirúrgica Veterinária do departamento de Medicina Veterinária da Universidade Norte do Paraná.

Newton Nunes

Professor Adjunto do Departamento de Clínica e Cirurgia da FCAV/Unesp.

Ney Luis Pipi

Médico-veterinário. Especialista em Oncologia e Pós-doutor em Cirurgia Experimental pela Colorado State University, Colorado, EUA. Professor Titular de Técnica Cirúrgica do Laboratório de Cirurgia Experimental da UFSM.

Noeme Sousa Rocha

Médica-veterinária. Especialista em Patologia Veterinária pela FMVZ/Unesp. Mestre e Doutora em Patologia pela Faculdade de Medicina de Botucatu. Professora Adjunto de Anatomia Patológica Veterinária e de Medicina Legal Veterinária do Departamento de Clínica Veterinária da FMVZ/Unesp.

Oscar Rodrigo Sierra Matiz

Médico-veterinário. Especialista em Oncologia Veterinária pela Bioethicus. Mestre em Medicina Veterinária pela Unesp, Jaboticabal, SP. Membro do Setor de Oncologia Veterinária do Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel” da Unesp.

Paola Castro Moraes

Médica-veterinária. Residência em Clínica Cirúrgica de Pequenos Animais, Mestre e Doutora em Cirurgia Veterinária pela FCAV/Unesp, Jaboticabal, SP. Professora-assistente Doutora das disciplinas Técnica Cirúrgica, Patologia Cirúrgica e Clínica Cirúrgica de Pequenos Animais da FCAV/Unesp.

Patricia Cristina Ferro Lopes

Médica-veterinária. Mestre e Doutora em Cirurgia Veterinária pela FCAV/Unesp. Professora do Curso de Medicina Veterinária da Faculdade de Jaguariúna.

Paulo Aléscio Canola

Médico-veterinário. Mestre e Doutor em Cirurgia Veterinária pela FCAV/UNESP. Professor-assistente Doutor das disciplinas Clínica Cirúrgica de Grandes Animais, Técnica Cirúrgica, Patologia Cirúrgica, Práticas Hospitalares e Enfermagem Veterinária do departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária da FCAV/UNESP.

Paulo César Jark

Médico-veterinário. Residência em Clínica Médica de Pequenos Animais, Mestre e Doutorando em Clínica Médica, Oncologia Veterinária, pela Unesp, Jaboticabal, SP.

Pedro Ribas Werner

Doutor em Patologia Animal pela Michigan State University, Michigan, EUA. Professor Titular aposentado de Patologia Animal do Curso de Medicina Veterinária da Universidade Federal do Paraná. Ex-Professor de Patologia Animal da Universidade Paranaense e da Universidade Tuiuti do Paraná. Sócio-proprietário do Laboratório de Patologia Veterinária Werner & Werner, Curitiba, PR.

Priscila Pedra Mendonça

Médica-veterinária. Mestre em Clínica Cirúrgica Veterinária pela FMVZ/USP. *Trainee* da Empresa Júnior de Assistência Veterinária da USP. Médica-veterinária autônoma na área de Oncologia no Serviço Veterinário Gratuito da Anclivepa e no Hospital Veterinário Animal Care Ipiranga e em Clínica Médica Geral na Universidade Paulista.

Rafael Ricardo Huppes

Médico-veterinário. Especialista em Clínica Médica e Cirúrgica de Pequenos Animais pela UFPR e em Cirurgia Ortopédica pela USP. Mestre em Clínica Cirúrgica e Anestesiologia em Pequenos Animais pela Universidade de Franca. Doutor pela FCAV/Unesp, Jaboticabal, SP. Docente da Faculdade Ingá nas disciplinas Técnica Operatória e Clínica Cirúrgica de Pequenos Animais e do Instituto Qualittas, nas áreas de Oncologia Clínica, Cirurgia Oncológica e Plástica Reparadora.

Rafael Torres Neto

Médico-veterinário. Mestre em Clínica Veterinária e Doutor em Patologia Veterinária pela Unesp, Botucatu, SP. Patologista e diretor administrativo da VetMol Consultoria e Diagnóstico em Patologia Molecular Veterinária e Pesquisa.

Rafaela Bortolotti Viéra

Médica-veterinária. Doutoranda em Cirurgia Veterinária, Oncologia, pela Unesp, Jaboticabal, SP. Integrante do Serviço de Oncologia Veterinária do Hospital Veterinário Governador Laudo Natel da Unesp.

Renata Afonso Sobral

Médica-veterinária. Mestre em Cirurgia Veterinária pela FCAV/Unesp, Jaboticabal, SP. Doutora em Ciências, Oncologia, pela Faculdade de Medicina da USP. Médica Veterinária Oncologista responsável pela Onco Cane Clínica Veterinária Ltda.

Renée Laufer Amorim

Médica-veterinária. Especialista em Patologia Veterinária pela Associação Brasileira de Patologia Veterinária. Mestre e Doutora em Patologia Veterinária pela FMVZ/Unesp, Botucatu, SP. Pós-doutorado na Fundação Antônio Prudente, Hospital A C Camargo. Professor Adjunto de Patologia Veterinária do Departamento de Clínica Veterinária da FMVZ/Unesp.

Ricardo Bentes de Azevedo

Professor. Mestre e Doutor em Biologia Celular e Tecidual pela USP. Professor Titular em Nanobiotecnologia do Departamento de Genética e Morfologia da UnB.

Robson Pasquale

Médico-veterinário. Mestre em Biotecnologia, Oncologia Veterinária, pela Universidade Positivo.

Rodrigo Ubukata

Médico-veterinário. Mestre em Ciências pela FMVZ/USP. Professor de pós-graduação, disciplina Oncologia, da Universidade Anhembi-Morumbi, da ANCLIVEPA, da Equalis e do Instituto Bioethicus. Médico-veterinário titular do setor de Oncologia da PROVET. Diretor da Associação Brasileira de Oncologia Veterinária.

Ronaldo Casimiro da Costa

Médico-veterinário. Residência em Neurologia e Neurocirurgia Veterinária e PhD em Neurociências pelo Ontario Veterinary College, University of Guelph, Canadá. Mestre em Cirurgia Veterinária pela UFSM. Professor e Chefe do Serviço de Neurologia e Neurocirurgia Veterinária da The Ohio State University, Ohio, EUA. Presidente da Associação Brasileira de Neurologia Veterinária. Ex-professor e médico-veterinário da UFPR.

Rubens de Paula Junior

Biomédico. Especialista em Biologia Molecular e Genética em Ciências da Saúde pela Famerp. Mestre em Genética pela Unesp, São José do Rio Preto, SP.

Sabryna Gouveia Calazans

Médica-veterinária. Mestre e Doutora em Cirurgia Veterinária pela Unesp, Jaboticabal, SP. Professora do curso de Mestrado em Ciência Animal na

Universidade de Franca.

Sabrina Marin Rodigheri

Médica-veterinária. Residência em Clínica Médica e Cirúrgica de Animais de Companhia na PUC/PR. Mestre e Doutoranda em Cirurgia Veterinária pela Unesp, Jaboticabal, SP. Médica-veterinária responsável pelos serviços de Cirurgia e Oncologia no Hospital Veterinário Batel.

Simone Crestoni Fernandes

Médica-veterinária. Mestre em Cirurgia Veterinária pela FCAV/Unesp, Jaboticabal, SP. Doutora em Oncologia pela Faculdade de Medicina da USP.

Talita Mariana Morata Raposo Ferreira

Médica-veterinária. Aprimoramento Profissional em Medicina Veterinária em Clínica e Cirurgia de Pequenos Animais pela Universidade de Franca. Mestre e Doutoranda em Medicina Veterinária em Clínica Médica Veterinária, Oncologia Veterinária, pela FCAV/Unesp, Jaboticabal, SP.

Thaiz Ferraz Borin

Enfermeira. Especialista em Enfermagem Cardiológica e Hemodinâmica pela Famerp. Doutora em Ciências pela USP.

OceanofPDF.com

Dedicatória

Dedico este livro à minha família: Sandra, Beatriz, Roberta, Paula, Neto e Evandro. Muito obrigado por tudo. Aos meus netos, Arthur, Gabriela e Cauã. Amo muito vocês. À minha mãe, Francisca, e ao meu pai, José (ambos in memoriam). A Deus, por tudo o que tem feito por mim.

Carlos Roberto Daleck

Dedico este livro a um homem que foi e sempre será inesquecível!

Querido Odila,
Você me ensinou, durante os 10 anos de luta contra o câncer, como deve ser a verdadeira relação entre médico e paciente. Você me ensinou o quanto a dedicação, o respeito e o amor de um médico são fundamentais para o paciente e para a família dele. Você me ensinou que o diagnóstico de um câncer é uma oportunidade para vivermos a vida de forma intensa.

Muito obrigado por todo carinho, amizade e amor.
Você foi e sempre será meu verdadeiro Pai.

Andrigo Barboza De Nardi

OceanofPDF.com

Agradecimentos

Agradeço a todos os colaboradores desta segunda edição.
Sem vocês, seria impossível a realização desta obra.
Ao Prof. Dr. Ney Luiz Pippi, eterno mestre e grande incentivador do meu estágio em Colorado, EUA, na área de Oncologia Veterinária.
Ao Prof. Dr. Andrigo Barboza De Nardi,
que muito tem feito em prol da Oncologia Veterinária.

Carlos Roberto Daleck

A realização desta obra não seria possível sem a valiosa contribuição de todos os colaboradores que trabalharam para transformar este sonho em realidade.
A todos eles, meu muito obrigado.

Andrigo Barboza De Nardi

OceanofPDF.com

Apresentação

O câncer é, atualmente, uma das principais causas de óbito em cães e gatos. Em virtude da crescente prevalência das neoplasias, é necessário que o médico-veterinário se dedique ao estudo da Oncologia para poder prestar um atendimento cada vez mais adequado a seu paciente.

Por muito tempo, associou-se o câncer em animais de estimação com morte ou eutanásia. Hoje em dia, porém, os proprietários prezam muito o convívio com seus animais e estão dispostos a investir todo esforço necessário para aumentar a sobrevida com qualidade de seu cão ou gato.

Elaborar um livro de Oncologia Veterinária representa um grande desafio, uma vez que o câncer é uma das doenças mais estudadas e pesquisadas em todo o mundo, com novas descobertas e tratamentos a cada dia. Assim, a segunda edição de *Oncologia em Cães e Gatos* contempla 57 capítulos dedicados a problemas clínicos usuais na prática da Oncologia Veterinária e aborda assuntos como incidência, comportamento natural, sinais clínicos, diagnóstico, estadiamento, tratamento e prognóstico das principais afecções neoplásicas.

O objetivo deste livro é servir de ferramenta para o estudo da Oncologia Veterinária no dia a dia de profissionais envolvidos no tratamento de pacientes com câncer. Além disso, conta com a colaboração de renomados

especialistas da área e traz as mais recentes informações sobre o tratamento do câncer em cães e gatos.

Carlos Roberto Daleck

Andrigo Barboza De Nardi

OceanofPDF.com

Prefácio

Nos últimos tempos, a Medicina Veterinária vivenciou numerosos avanços e os beneficiados são nossos estimados animais. Assim, constatou-se o lançamento de vacinas mais eficazes na prevenção de doenças, novos antiparasitários, antibióticos mais específicos e eficientes, procedimentos cirúrgicos mais bem-sucedidos, além de alimentos comerciais mais saudáveis e completos, que proporcionam melhor qualidade de vida e longevidade aos pacientes sob nossos cuidados.

Percebe-se, também, que as especialidades veterinárias têm se consolidado no país, e uma das que mais evoluiu é a Oncologia. Diante da demanda de melhor diagnosticar e tratar os tumores dos animais, os médicos-veterinários têm buscado cada vez mais conhecimento por meio de pós-graduações, cursos de especialização *lato sensu*, programas de atualização, seminários, simpósios e congressos. Como fator ainda mais motivador, o título de Especialista em Oncologia Veterinária, a ser concedido pela Associação Brasileira de Oncologia Veterinária e habilitado pelo Conselho Federal de Medicina Veterinária, já é uma realidade no Brasil.

Esta segunda edição da valiosa obra *Oncologia em Cães e Gatos* visa a suprir a demanda de conhecimento específico e informação, e o faz com competência e profundidade. O livro, um verdadeiro tratado, tem como

editores os Professores Doutores Carlos Roberto Daleck e Andrigo Barboza De Nardi, da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias de Jaboticabal, da Universidade Estadual Paulista (Unesp).

Com um total de 57 capítulos, redigidos por mais de 100 médicos-veterinários de universidades públicas e privadas, o livro abrange a totalidade de tópicos relevantes na Oncologia Veterinária. Foram acrescentados temas atuais e importantes, como a bioquímica do câncer e os cultivos celulares, essenciais para o trabalho laboratorial e a descoberta de novos fármacos com atividade antineoplásica. As técnicas de diagnóstico, como o por imagem, a avaliação histopatológica e citológica e a imuno-histoquímica, foram bem explanadas. Os linfonodos sentinelas mereceram capítulo à parte, já que sua avaliação no paciente portador de neoplasias não pode ser esquecida. A síndrome paraneoplásica, muitas vezes o primeiro sinal a ser percebido em pacientes com câncer, também foi abordada.

Chama atenção neste livro a inclusão de terapias convencionais e novas. Para o tratamento tópico das neoplasias, são abordadas a cirurgia, a cirurgia reconstrutiva, a videocirurgia, a criocirurgia, a eletroquimioterapia e a terapia fotodinâmica, sem deixar de mencionar a anestesia e o controle da dor nos pacientes oncológicos.

Quanto aos tratamentos sistêmicos, ganharam destaque a quimioterapia e a terapia metronômica, com o uso de antineoplásicos convencionais, descrevendo também os efeitos indesejáveis, como a resistência a fármacos e seus mecanismos, além da síndrome da lise tumoral. É importante enfatizar que novas terapias, já utilizadas rotineiramente em todo o mundo, como as vacinas antitumorais e os inibidores dos receptores com atividade de tirosinoquinase, também foram incluídas nesta obra.

Não menos importantes são as novas perspectivas de prevenção e de controle do câncer animal, que têm por base o conhecimento das alterações metabólicas e o manejo nutricional do paciente portador de câncer. Capítulos sobre neoplasmas específicos de cães e de gatos rotineiramente

vistos na prática cotidiana do patologista, do clínico, do cirurgião e do profissional dedicado ao diagnóstico por imagem também foram apresentados. Vale mencionar, ainda, o fato de que praticamente todos os neoplasmas de todos os órgãos e sistemas foram abordados, dos mais comuns aos mais raros.

Finalmente, os editores não se furtaram de incluir um capítulo sobre a eutanásia, prática ética que muitas vezes é adotada em casos de cânceres mais avançados, para os quais não há tratamentos disponíveis.

O valor de um livro técnico-científico se dá pela menor ou maior facilidade de encontrar nele a informação buscada. Em uma era em que a informação, nem sempre correta, é lançada digitalmente em *blogs*, *sites* e outros meios, a existência de um tratado redigido por profissionais qualificados, sob a batuta dos editores, abordando com seriedade tópicos de tão grande relevância, é um verdadeiro privilégio para a comunidade médica-veterinária brasileira. Parabenizo a todos os envolvidos, particularmente aos editores, pela segunda edição da obra *Oncologia em Cães e Gatos*, com a certeza de que será utilíssima a profissionais e estudantes e favorecerá o desenvolvimento da Oncologia Veterinária em nosso país.

Profa. Maria Lucia Zaidan Dagli

Presidente da Associação Brasileira de Oncologia Veterinária

OceanofPDF.com

Sumário

1 Epidemiologia e Etiologia do Câncer
2 Biologia do Câncer
3 Bioquímica do Câncer | Promessas da Metabolômica
4 Estadiamento Clínico das Neoplasias
5 Citologia Aspirativa por Agulha Fina Aplicada ao Estudo das Neoplasias
6 Radiografia Convencional, Ultrassonografia, Tomografia e Ressonância Magnética
7 Avaliação Histopatológica
8 Linfonodo Sentinela
9 Imuno-histoquímica no Diagnóstico Oncológico
10 Cultivo Celular | Técnicas e Aplicações no Câncer
11 Anestesia no Paciente com Câncer
12 Princípios da Cirurgia Oncológica
13 Cirurgia Reconstrutiva Aplicada na Oncologia
14 Criocirurgia
15 Videocirurgia no Diagnóstico e no Tratamento de Neoplasmas em Pequenos Animais
16 Quimioterapia Antineoplásica
17 Quimioterapia Metronômica
18 Eletroquimioterapia
19 Mecanismo de Resistência aos Quimioterápicos
20 Síndrome de Lise Tumoral

21 Inibidores de Tirosinoquinase
22 Vacinas Antitumorais
23 Terapia Fotodinâmica em Veterinária
24 Manejo da Dor no Paciente com Câncer
25 Síndromes Paraneoplásicas em Cães e Gatos
26 Neoplasias Cutâneas
27 Neoplasias Oculares
28 Neoplasias da Cavidade Oral
29 Tumores do Trato Digestório
30 Neoplasias Perianais
31 Neoplasias Hepáticas
32 Neoplasias de Tireoide em Cães e Gatos
33 Neoplasias da Paratireoide
34 Neoplasias do Pâncreas Endócrino
35 Neoplasias da Glândula Adrenal
36 Neoplasias de Hipófise e de Hipotálamo
37 Neoplasias do Sistema Urinário
38 Neoplasias do Sistema Respiratório
39 Neoplasias Cardíacas
40 Neoplasias Mamárias
41 Sarcomas de Tecidos Moles Cutâneos e Subcutâneos em Cães
42 Hemangiossarcomas
43 Neoplasias do Sistema Reprodutivo Feminino
44 Neoplasias do Sistema Reprodutivo Masculino
45 Tumores Ósseos
46 Neoplasias Articulares em Cães e Gatos
47 Neoplasias Intracranianas, Espinais e de Nervos Periféricos
48 Neoplasias do Sangue e dos Órgãos Formadores do Sangue
49 Linfomas
50 Mastocitoma

51 Distúrbios Histiocíticos
52 Tumor Venéreo Transmissível Canino
53 Mesotelioma
54 Timoma
55 Sarcomas de Aplicação
56 Alterações Metabólicas e Manejo Nutricional do Paciente com Câncer
57 Eutanásia

OceanofPDF.com

1 Epidemiologia e Etiologia do Câncer

Marcello Vannucci Tedardi, Kátia Cristina Kimura,
Priscila Pedra Mendonça e Maria Lucia Zaidan Dagli

Introdução

O termo epidemiologia é de origem grega, em que *epi* significa "sobre", *demos* refere-se à população e *logia* é "estudo". Por definição, epidemiologia é o estudo da distribuição das várias formas de câncer na população, a observação e a análise das variações de sua ocorrência em diferentes grupos ou comunidades e os fatores de risco associados. Estudos observacionais do câncer, comparações com as diferentes populações, espécies, centros de saúde e registros de câncer possibilitam:

- Descrever as características gerais de ocorrência da doença na população
- Gerar e avaliar hipóteses sobre os fatores causais da doença
- Entender a distribuição dos casos de câncer no espaço geográfico
- Avaliar o impacto social, econômico e cultural da doença
- Realizar alocação dos recursos para pesquisa, prevenção, diagnóstico, tratamento e reabilitação dos pacientes de forma fundamentada, considerando o impacto de cada tipo de câncer na sociedade

• Avaliar o impacto, o custo e os benefícios das medidas de intervenção populacional na prevenção e no diagnóstico precoce do câncer.

Indicadores epidemiológicos

A avaliação das diferentes neoplasias em termos de desagravos sociais, econômicos e individuais pode ser feita por meio de uma série de indicadores. A maioria desses índices está bem estabelecida; o desafio reside na obtenção representativa, confiável e constante das informações. Esses indicadores podem ser vitais (incidência, mortalidade, prevalência, sobrevida, frequência, anos perdidos por morte prematura, e anos em média perdidos por morte prematura), sendo simples, unidimensionais e objetivos, ou relacionados com a qualidade de vida e o impacto social e econômico (p. ex., anos de vida perdidos e vividos com incapacidades, custo da doença), sendo complexos e multidimensionais.

Definições

Incidência

Número de casos novos de câncer diagnosticados em uma população definida, geralmente apresentado por casos a cada 100 mil indivíduos por ano. A introdução de instrumentos ou intervenções populacionais que aumentam a precocidade do diagnóstico tende a aumentar a incidência da neoplasia no período.

O índice torna-se representativo com o trabalho de sistemas de informação em saúde como os Registros de Câncer de Base Populacional. Estes consistem em sistemas elaborados para coletar informações sobre todos os casos de câncer presentes na população. Eles consolidam informações multicêntricas complementando informações individuais a partir das diferentes fontes de coleta e eliminando dados duplicados (atendimento do mesmo paciente em uma ou mais instituições). São

responsáveis por produzir análises estatísticas descritivas e inferenciais que possam guiar políticas públicas de controle do câncer. Em países onde Registros de Câncer de Base Populacional não existem, a incidência é estimada pela mortalidade ou pela utilização de bases de dados correlatas, como as provindas de Seguradoras de Saúde em Animais.

Mortalidade

É o número de óbitos em determinada população, que também pode ser representada por óbitos a cada 100 mil indivíduos. É comum ser evidenciados trabalhos em Medicina Veterinária que mostram a proporção de causas de morte por doença em um hospital, serviço de necropsia ou cemitério animal, mas são raros os que calculam a mortalidade de uma população não hospitalizada.

Razão incidência/mortalidade

É a razão entre os novos casos de câncer e os óbitos por eles causados. Quanto mais próxima de 1, pior é o prognóstico aos pacientes e, consequentemente, maior o impacto social da doença.

Sobrevida

O seguimento dos pacientes (*follow-up)* é a principal fonte de informações para análises de sobrevida. Pode ser composto de um grupo específico de pacientes ou obtido diretamente pelos dados dos Registros de Câncer.

Frequência

É a proporção da ocorrência de casos de câncer, em geral, sem utilizar um denominador populacional que a torne representativa de uma população específica. Normalmente, é obtida por estudos retrospectivos de hospitais, clínicas ou laboratórios. São dados de representação parcial, altamente sujeitos aos vieses de seleção, devendo ser considerados cuidadosamente ao

serem extrapolados para outra população de animais. A obtenção desses dados, em geral, requer menor infraestrutura e investimento; esse índice é mais fácil de ser encontrado na literatura, apresentando importantes informações sobre a ocorrência local dos casos de câncer e, quando avaliado de forma multicêntrica, possibilita a obtenção de dados gerenciais. Quando fala-se de dados gerenciais, faz-se referencia à qualidade do atendimento, à característica dos proprietários de cães da região e a outras variáveis que permitem a melhoria dos serviços regionais e a melhor alocação de recursos humanos e financeiros por eles.

Prevalência

É o número de pacientes portadores de neoplasias malignas em determinado período; inclui novos casos diagnosticados, pacientes em tratamento e em seguimento. É a somatória dos casos novos com os anteriormente diagnosticados e com os registros de pacientes que permanecem vivos. Este indicador é influenciado pelo número de casos novos na população, pela sobrevida e pela mortalidade. Quando se trata de câncer, muitos autores consideram casos mesmo os pacientes em remissão da doença. Pode-se avaliar uma prevalência parcial considerando, em seres humanos, somente pacientes com 1 (tratamento inicial), 3 (seguimento clínico) ou 5 anos de diagnóstico (em remissão). A prevalência pode ser um bom indicador para gerenciar serviços de saúde, pois define o número de pacientes que necessitam de atendimento ou acompanhamento médico. Pode ser obtida por Registros de Câncer com longo período de atuação ou por meio de pesquisas de campo, como estudos transversais – embora essa abordagem tenda a subestimar a real prevalência.

A incidência e a mortalidade tendem a demonstrar melhor o impacto da doença na sociedade e, em geral, são medidas que influenciam diretamente os valores dos demais indicadores. A alocação de recursos, entretanto, é

mais bem direcionada quando esses índices são avaliados simultaneamente com os demais.

Anos perdidos por morte prematura

Este indicador considera um agravo de maior impacto social os óbitos em indivíduos jovens. Esta informação possibilita uma avaliação mais complexa, considerando conjuntamente a sobrevida e a mortalidade. O indicador de anos perdidos por morte prematura (*years of life lost*, YLL) é o cálculo de quantos anos foram perdidos por morte precoce em virtude do câncer em uma população. O tempo perdido por morte prematura é a somatória da diferença, de cada indivíduo doente, entre a sua expectativa de vida e a data de óbito. Por exemplo, a expectativa de vida de seres humanos do Japão, por ter os maiores valores, foi considerada o padrão humano.

Anos em média perdidos por morte prematura

É a divisão entre a quantidade de anos perdidos na população (YLL) pelo número de indivíduos acometidos por neoplasias. O indicador de anos em média perdidos por morte prematura (*average years of life lost*, AYLL) permite entender a influência média de uma neoplasia na esperança de vida de um indivíduo com a doença. Esse dado provém de uma média populacional e não deve ser consideradofator prognóstico.

Nos EUA, por exemplo, a American Cancer Society estima que, em 1997, 809 mil anos de vida foram perdidos por causa do câncer de mama (YLL), equivalendo à média de 19,3 anos de vida perdidos por cada mulher acometida (AYLL).

É importante destacar que a elevada incidência de alguns tipos de câncer na população pode aumentar a quantidade de anos perdidos (YLL), mesmo que o AYLL de cada indivíduo seja pequeno. Dessa forma, o AYLL é um melhor indicador quando se trata de indivíduos e o YLL quando se quer avaliar uma população.

Anos de vida perdidos e vividos com incapacidades

Em 1994, Murray definiu as bases metodológicas para um índice global, com a capacidade de ser usado para todas as doenças e que pudesse unir o peso da morbidade e da mortalidade de uma doença. Esse conceito foi trabalhado pelo World Bank e depois adotado pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Esse índice é importante para:

- Gerenciar prioridades em serviços e pesquisas em saúde
- Identificar grupos de risco e focar medidas de intervenção
- Prover medidas comparáveis nos diversos programas, intervenções, avaliações setoriais e planejamentos em saúde.

O índice de anos perdidos e vividos com incapacidades, (*disability adjusted life year lost*, DALY) é uma medida que gera um valor resultante de um escore entre 0 (sem desagravo) e 1 (morte) para cada ano perdido de vida por morte precoce ou morbidade. Esse escore é definido conforme o sexo, a idade e o desagravo pelo qual o indivíduo é acometido. O DALY é considerado uma evolução do *quality adjusted life years* (QALY), identificado como um indicador complementar.

Custo da doença

É o custo financeiro de uma doença para a sociedade. Pode ser divido entre custos diretos com o tratamento, aqueles por morbidade e os por mortalidade. Os custos por mortalidade são muito parecidos com YLL e consideram o valor monetário da perda de possíveis anos de trabalho pelo indivíduo.

Há muitas outras metodologias para a avaliação do impacto econômico do câncer. Em Medicina Veterinária, os cálculos devem ser avaliados criteriosamente porque o valor intrínseco do animal e sua capacidade produtiva e reprodutiva são distintos do ser humano.

Estudos observacionais

Os estudos em epidemiologia do câncer, basicamente, servem para avaliar o impacto da doença na sociedade, entender fatores de risco ou proteção e compreender os efeitos de intervenções de prevenção, diagnóstico precoce ou tratamento sobre indicadores epidemiológicos, qualidade de vida e sobrevida dos pacientes. Na Tabela 1.1, é apresentado um sumário dos tipos de estudo desenvolvidos, lembrando que variações e adaptações existem e dependem dos objetivos de cada pesquisador.

O câncer é uma doença causada por múltiplos fatores etiológicos. Esses fatores de risco, para serem confirmados, devem passar por uma série de critérios de causalidade definidos por Hill (1965)*:

- Força: intensidade da associação entre o fator causal e a doença. Quanto maior for o risco ou a chance de o indivíduo exposto desenvolver a doença em relação ao não exposto, maior a força da associação
- Consistência: relatos similares em outros estudos reafirmam a relação causal encontrada no estudo. Associações sem consistênciapodem ser verdadeiras, já que diferentes metodologias de estudo são empregadas e as características populacionais são diferentes
- Especificidade: quando um fator está relacionado somente com a doença estudada, é mais provável que ele seja um fator causal
- Relação exposição-resposta (gradiente biológico): caso a intensidade da exposição esteja diretamente relacionada com a intensidade da resposta (p. ex., incidência da doença), trata-se de um indicativo de que seja um fator causal
- Plausibilidade biológica: evita que sejam consideradas associações estatísticas sem sentido. Deve-se reconhecer que podem existir relações verdadeiras, mas que a literatura ainda não é capaz de explicar suas bases biológicas

• Relação temporal: um fator, para ser causal, deve ocorrer antes do surgimento da doença. Embora seja uma relação óbvia, em alguns tipos de experimento, como estudos transversais e caso-controle, nem sempre é possível avaliar essa relação temporal entre causa e efeito

Tabela 1.1 Sumário dos tipos de estudos observacionais, experimentais e revisões de literatura para pesquisa em Oncologia Veterinária.

Estudos observacionais*	
Relato de caso	Descrição de casos permitindo entender a evolução e o desfecho de uma doença ou intervenção pouco relatada na literatura ou que tenha caráter inédito ou inovador
Séries de caso	Descrição que permite entender de forma mais ampla e sistemática a evolução e o desfecho de uma doença ou intervenção pouco relatada na literatura ou que tenha caráter inédito ou inovador em um grupo de pacientes
Estudo ecológico	Avaliação de dados agregados da população sobre indicadores da doença (p. ex., incidência, mortalidade, prevalência) em relação ao nível de exposição dos fatores estudados (p. ex., nível de poluição do ar, qualidade da água ou índices socioeconômicos). Estudo de baixo custo, de rápida execução e que necessita de dados confiáveis provindos de sistemas de informação ou outros estudos populacionais descritos na literatura. É uma metodologia que permite a geração de hipóteses de forma rápida e eficiente, mas com limitação quanto a comprovação das relações causais. Após estudos ecológicos, a realização de estudos de caráter

	individual permite análises inferenciais para comprovação das hipóteses geradas. A falácia ecológica é o viés intrínseco desse tipo de estudo e consiste na incapacidade de se dizer que os indivíduos que contribuíram para a geração dos indicadores de fato tiveram o mesmo nível de exposição indicado para a população da qual fazem parte
Estudo transversal	Informações sobre ocorrência e fatores causais são obtidas simultaneamente de uma amostra populacional em um ponto temporal específico. Em geral, são usadas para avaliação de condições comuns e de longa duração. Em muitos casos, pelo fato de os dados serem obtidos simultaneamente, é difícil estabelecer a relação temporal entre causa e efeito
Estudo caso-controle	Estudo em que um grupo com o desfecho (caso) e outro sem o desfecho (controle) são avaliados quanto aos fatores de risco ou proteção a que foram expostos. Necessita de pouco tempo e de poucos recursos financeiros para ser executado. É especialmente interessante para a avaliação de doenças de ocorrência rara (em que os casos já estão agrupados pelo pesquisador), uma vez que a variável procurada é o nível de exposição, não o surgimento de novos casos na população. A maior dificuldade desse tipo de estudo é a escolha do grupo-controle a fim de evitar vieses de seleção. Em muitos casos, é impossível determinar a relação temporal entre causa e efeito
Estudo de coorte	Estudo em que se acompanha um grupo populacional exposto e

	outro não exposto (controle) ao fator de exposição avaliado e se compara a ocorrência da doença ao longo do tempo nessas duas populações. Os grupos populacionais são escolhidos pelo pesquisador, mas não os indivíduos que compõem cada população. É o estudo observacional que gera os resultados mais concretos e de mais força para inferir sobre causalidade, entretanto, necessita do acompanhamento dessa população ao longo do tempo, o que faz com que a pesquisa demande quantias consideráveis de tempo, recursos humanos e financeiros
Estudos experimentais	O pesquisador, por meio de indução direta ou indireta, observa a doença e suas características em um ou mais grupos experimentais, permitindo inferências com a comparação em um ou mais grupos-controle
Revisões da literatura**	
Revisão de literatura	Revisão de artigos da literatura de forma empírica, congregando e comparando dados sem metodologia padronizada
Revisão sistemática	Revisão da literatura a partir de metodologia padronizada de busca e seleção de artigos
Metanálise	Revisão sistemática associada à comparação estatística dos resultados publicados por vários autores

*Estudos observacionais: o pesquisador observa a ocorrência da doença e suas características em um indivíduo, um grupo ou uma população e os analisa de forma descritiva ou inferencial, comparando

com outros grupos populacionais. **Revisões da literatura: o pesquisador revisa a literatura em busca de material que subsidiará a pesquisa.

- Coerência: o fator estudado não deve confrontar todo o conhecimento estabelecido sobre a história natural da doença
- Reversibilidade: a retirada do fator de risco reduz a ocorrência da doença. Essa informação muitas vezes é difícil de ser obtida em estudos observacionais, sendo mais plausível ser avaliada em estudos experimentais.

Transição epidemiológica

A transição epidemiológica é o processo de mudança no perfil de morbidade e mortalidade das doenças em uma população. Observa-se o acontecimento simultâneo da substituição de doenças transmissíveis pelas não transmissíveis e causas externas, do deslocamento dos grupos de risco da população mais jovem para a mais idosa e do predomínio de morbidade em vez da mortalidade. Esse processo é acompanhado da transição demográfica, caracterizada pelo envelhecimento da população mundial. Os animais de companhia, pela íntima convivência com seus proprietários, principalmente em países desenvolvidos, compartilharam as mesmas condições geradas em seus donos pelo processo de transição epidemiológica. É provável que a alta prevalência das doenças malignas nas espécies canina e felina esteja correlacionada com a maior longevidade desses animais, além do crescente aumento populacional. A literatura é enfática ao afirmar que a longevidade excepcional de cães e gatos está associada ao aparecimento de doenças complexas, como o câncer. A prevenção das doenças infectocontagiosas, mediante esquemas vacinais, os avanços tecnológicos – permitindo maior precisão diagnóstica e terapêutica – e o fornecimento de dietas específicas por meio de rações balanceadas e terapêuticas, possibilita que cães e gatos tenham maior expectativa de vida.

E, assim, a incidência das neoplasias aumenta, pois, quanto maior o tempo de vida do animal, maior é a sua exposição aos agentes cancerígenos.

Em países desenvolvidos como a Dinamarca, a Suécia, os EUA e o Japão, as principais causas de morte em cães são as doenças crônico-degenerativas. No Brasil, a transição epidemiológica ainda está acontecendo para cães e gatos. Na cidade de São Paulo, foi estimado, para cães, que as doenças infecciosas são as principais causas de morte e as principais responsáveis pela diminuição na longevidade da população. Essas poderiam ser prevenidas por adesão a medidas de imunoprofilaxia e vermifugação. As doenças neoplásicas foram a segunda causa de morte encontrada pelos autores, equivalendo a 13,28% dos casos, com sobrevida mediana de 84 meses. Uma avaliação dos óbitos no Hospital Veterinário da Universidade Norte do Paraná (UNOPAR), em Arapongas (PR), entre julho de 2005 e julho de 2009, demonstrou longevidade de 59,97 e 82,79 meses em cães e gatos, respectivamente. Nesse estudo, as doenças infecciosas ou parasitárias foram as principais causas de morte (47,27%) em cães, seguidas por distúrbios causados por agentes físicos (13,18%) e, depois, por neoplasias (10%). Os casos de neoplasia foram representados por 68,18% de animais idosos e a longevidade média foi de 125,4 meses. Em um levantamento retrospectivo dos protocolos de necropsia do Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria, constatou-se que as doenças infecciosas e parasitárias são a maior causa de morte (35%), especialmente importantes em animais jovens (55,3%) e adultos (27,5%). As neoplasias representam a maior causa de morte somente em animais idosos (32%), seguidas por doenças degenerativas (22,6%).

Sistemas de informação em saúde

A obtenção desses indicadores só é possível com o fluxo de dados sobre os pacientes (Tabela 1.2) – e também de seus proprietários quando se faz referência aos animais de companhia –em sistemas de informação de saúde.

Os sistemas básicos que governam os indicadores são os sistemas de Informação de Mortalidade, Registros de Câncer Hospitalares e de Base Populacional, além dos censos populacionais. A implantação e a manutenção desses sistemas de coleta sistemáticos requerem recursos, treinamento técnico especializado e uma série de padrões e protocolos para a garantia da representatividade e qualidade das informações armazenadas nos bancos de dados.

Em 1990, estimou-se que 18% da população mundial era coberta por um registro de câncer; desse grupo, 64% eram países desenvolvidos e 5%, países em desenvolvimento. Nesse mesmo ano, somente 42% da população humana mundial era coberta por um sistema vital de registro de mortalidade. A necessidade de uma infraestrutura específica, da formação de profissionais em Epidemiologia do Câncer, do treinamento de equipe e da capacidade de trabalho e coleta multicêntrica nos dados faz com que essa informação não consiga ser obtida para seres humanos em muitos países – na África e na Ásia, segundo o GLOBOCAN de 2008, apenas 11 e 8%, respectivamente, da população é coberta por um sistema de registro. Ao selecionar apenas registros considerados de alta qualidade, a fração da população mundial cai para 8%, com África e Ásia responsáveis unicamente por 1 e 4% dessa população, respectivamente.

Registros de Câncer podem ser hospitalares ou de base populacional. Os Registros Hospitalares de Câncer (RHC) visam a dispor de uma fonte sistemática de dados nas respectivas unidades sobre a ocorrência do câncer, utilizando as informações coletadas para avaliar a evolução dos pacientes, gerar trabalhos científicos e melhor alocar os recursos utilizados para diagnóstico e tratamento. Os Registros de Câncer de Base Populacional são responsáveis por determinar a incidência da doença, mortalidade e sobrevida, em determinada área geográfica, e usam informações dos RHC locais, sistemas de informação de mortalidade e banco de dados de laboratórios.

Tabela 1.2 Informações básicas a serem pesquisadas em um registro de câncer.

Nível	Variável	Comentário
Paciente		
Identificação individual	Número de registro	Gerado pelo registro
	Nome	–
	Sexo	Condição reprodutiva, se conhecida
	Data de nascimento	Estimado, se não conhecido (ano de nascimento)
	Endereço do proprietário	–
Tumor	Data do diagnóstico	–
	Base diagnóstica	Microscópico ou não microscópico
	Topografia (localização)	Tumor primário
	Morfologia (histologia)	Indicar o sistema de codificação
	Comportamento	Benigno/maligno

	Fonte de informação	Tipo: clínico, laboratorial e necropsia
		Fonte do dado: nome da clínica, laboratório ou patologista

Adaptada de Nödtvedt et al., 2012.[1]

Os registros de câncer em Medicina Veterinária têm existido em pequeno número e, em geral, com baixo tempo depermanência, além de natureza esporádica. Os primeiros inicia-ram suas atividades na década de 1960, e a maioria está inativada. Na América do Norte, pode-se citar o Kansas University Neoplasm Registry Records (1961-1972), o California Animal Neoplasm Registry (1963-1967), o Veterinary Medical Data Base (1964, ainda ativo), o Tulsa Registry of Canine and Feline Neoplasms (1972-1977), o Purdue Comparative Oncology Program (1979, ainda ativo), o de Cornell (1980, ainda ativo) e o Comparative Oncology and Genomics Consortium (2006, ainda ativo – é um banco de tumores). Na Europa, é possível citar o Norwegian Canine Cancer Registry (1990, ainda ativo), o Animal Tumor Registry de Gênova, Itália (1985-2002), o Animal Tumour Registry de Veneto, Itália (2005, ainda ativo) e o Danish Veterinary Cancer Registry (2006, ainda ativo). Alguns relatos são feitos no Reino Unido, onde se usam informações de cães assegurados. Alguns registros surgem com abrangência internacional, via internet, e com proposta de voluntariado para os médicos veterinários, como o VetCancer Registry (<www.vetcancerregistry.com>), em 1994, e o Texas Veterinary Cancer Registry (<texasvetcancerregistry.com>), em 2011. Uma revisão mais detalhada sobre registros de câncer animal, sua história e benefícios para a Medicina Veterinária pode ser encontrada na ánalise de Brønden *et al*.[2]

Por realizarem uma coleta sistemática das informações ao longo dos anos de forma multicêntrica e em constante evolução, os Registros de Câncer Animal, em geral, são as melhores fontes para obtenção de dados sobre Epidemiologia do Câncer em Animais. A extrapolação desses dados para a realidade brasileira, entretanto, deve ser cuidadosamente considerada, uma vez que o ambiente, o estado reprodutivo, o perfil racial e genético da população de cães e gatos variam muito entre os países. No Brasil, em 2013, foi fundado o Registro de Câncer Animal de São Paulo, ligado ao Núcleo de Apoio à Pesquisa em Oncologia Veterinária (NAP-ONCOVET) e à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (USP), com suporte financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

Em agosto de 2010, na Norwegian School of Veterinary Science, Oslo, Noruega, aconteceu um *workshop* dos Registros de Câncer Animal dos diferentes países. Nesse encontro, foram indicadas as informações mínimas que devem ser coletadas por um registro de câncer animal, mas que podem ser usadas como modelo para a coleta de informações na prática clínica.

Mesmo com o advento da captação eletrônica de dados, a dificuldade para se obter uniformidade nos dados permanece um grande desafio. Para viabilizar as comparações, formularam-se codificações internacionais, padronizando-se informações como grau, comportamento e estadiamento do tumor.

Para registrar um paciente, seu diagnóstico e os procedimentos realizados na prática hospitalar, deve-se adotar um sistema de codificação. Atribuir um código numérico ou alfanumérico a uma variável é fundamental para podermos estabelecer comparações entre as diferentes instituições, evitando classificações errôneas e facilitando a análise estatística da informação. Em estudos observacionais, muitas vezes é necessário gerar os próprios códigos, porque eles nem sempre estão padronizados ou conferem com a necessidade da pesquisa. Na Medicina Humana, alguns dos códigos e

classificações mais importantes que podemos citar para uso em Epidemiologia do Câncer são:

• Classificação Internacional de Doenças (CID): essa classificação teve início em 1893, servindo como base para classificar e codificar as causas de morte. Após a Segunda Guerra Mundial, a OMS tornou-se responsável pela publicação dessas classificações (CID). Em 1999, foi lançada a 10ª edição, vigente até o momento

• Classificação Internacional de Doenças para Oncologia (CID-O): essa publicação foi elaborada especificamente para doenças oncológicas e separa os códigos de topografia (localização) e morfologia (diagnóstico). Até 1968, a OMS utilizava a CID para a classificação de doenças oncológicas, entretanto os códigos somente indicam a localização e a malignidade tumoral. Em virtude da necessidade de associar o diagnóstico morfológico, foi lançada a 1ª edição da CID-O, associando a topografia da 9ª edição da CID com o *Manual de Nomenclatura de Tumores e Códigos* (MOTNAC), desenvolvido pela American Cancer Society. O College of American Pathologists (CAP) adotou a morfologia da CID-O como uma das bases do SNOMED e mantém convênio para utilizar os diagnósticos morfológicos para oncologia em sua base de dados

• Classificação de Tumores Malignos (TNM): foi desenvolvida por Pierre Denoix entre 1943 e 1952. A International Union Against Cancer (UICC), em 1968, publicou o primeiro *Livre de Poche* (livro de bolso) com a agregação dos estudos de estadiamento tumoral realizados a partir da proposta feita por Denoix. Atualmente, está na 7ª edição do livro, denominado *TNM*, e serve como guia para gerar o estádio para os diferentes tipos de câncer em seres humanos

• Systematized Nomenclature of Medicine Clinical Terms (SNOMED CT): sistema de codificação elaborado para registros eletrônicos em saúde. Extremamente detalhado e codificado para o uso de computadores, que pode ser mapeado traduzido para gerar resultados conforme a CID. Foi

elaborado pelo American College of Pathologists e, desde 2007, é mantido e distribuído pela International Health Terminology Standards Development Organisation (IHTSDO).

Os sistemas humanos a seguir foram citados porque foram a base para a formação de algumas importantes classificações sobre agravos e procedimentos em saúde na Medicina Veterinária:

• TNM (OWEN, 1980): é a publicação oficial da OMS para estadiamento clínico e patológico de doenças oncológicas em animais. Foi elaborado em dois encontros em Genebra nos anos de 1978 e 1979 com base na publicação humana da Union for International Cancer Control (UICC). Continua o principal guia de estadiamento na literatura veterinária

• Veterinary Nomenclature Codes (VeNom): sistema de termos veterinários desenvolvido pelo VeNom Coding Group em cola-boração com a Royal Veterinary College (RVC) e a University of Glasgow Faculty of Veterinary Medicine (UGFVM) e a PDSA. Foi desenvolvido com o objetivo de ser tão robusto quanto o SNOMED, porém mais simples e acessível (*open access*)

• Standard Nomenclature of Veterinary Diseases and Operations (SNVDO): vocabulário veterinário controlado, desenvolvido desde 1964 pela Epizoology Section of the National Cancer Institute and the College of Veterinary Medicine na Michigan State University. Essa nomenclatura foi feita em conjunto com a 5ª edição da *Standard Nomenclature of Diseases and Operation* (SNOD*)*. É o atual sistema de nomenclaturas e codificações usadas pelo Veterinary Medical Database (VMDB), base de dados americana que conta com aproximadamente 7 milhões de registros de pacientes animais (não exclusiva para doenças oncológicas)

• Systematized Nomenclature of Medicine Clinical Terms (SNOMED CT): a American Veterinary Medical Association (AVMA), desde 1995,

selecionou o SNOMED[3] (adaptado) como método de codificação oficial para a representação dos conceitos em Medicina Veterinária.

A convivência entre cães e seres humanos é um fato relevante nas últimas décadas e, provavelmente, relaciona-se a mudanças nas estruturas familiares. Cada vez mais, o cão e o gato convivem estritamente com o ser humano, tornando-se um membro da família. Com frequência, os animais representam companhia para pessoas idosas, divorciadas, solteiras, crianças e casais sem filhos, existindo assim um grande envolvimento emocional entre o ser humano e os cães e os gatos. Isso faz com que a população de animais de companhia se amplie. Na cidade de São Paulo, SP, Brasil, estima-se que existam 2.507.401 cães e 562.965 gatos, entretanto essas informações não estão disponíveis de forma precisa para todas as regiões.

Registros demográficos completos, em geral, não estão disponíveis para animais de companhia. A maioria dos pesquisadores utiliza dados da população hospitalar, e são poucos os que usam uma população de base estimada ou censitária. Entre as alternativas encontradas, estão os registros oficiais dos governos (p. ex., países como a Dinamarca e a Itália apresentam determinação legal para o registro de posse de cães), dados de Kennel Clubs, a estimativa da população de animais de companhia por inquérito domiciliar (como nos distritos de Alameda e Contra Costa, Califórnia, EUA) e os registros da população atendida pelos médicos veterinários e por meio dos cadastros públicos de vacinação ou das empresas de seguro animal (como no Reino Unido). Registros de cadastros não oficiais, por não corresponderem à adesão total, costumam gerar subestimativas, e os registros dos hospitais perdem o refinamento da delimitação geográfica dos pacientes. A falta de censos, certificações de mortes e registros de neoplasia geram estudos epidemiológicos que dificilmente são comparáveis.

Epidemiologia

Neoplasias no mundo

Em 1961, o Kansas University Neoplasm Registry Records do Department of Veterinary Pathology, College of Veterinary Medicine, Kansas State University, iniciou o registro de dados clínicos e patológicos (diagnóstico histopatológico por amostras biopsiadas em ato cirúrgico) em equinos e caninos, portadores de tumores, atendidos naquela universidade. Em 1972, o Registro encerrou suas atividades, completando 3.837 casos caninos e 287 equinos. Desde então, uma série de registros de câncer animal surgiu e começou a gerar dados referentes à incidência populacional e à ocorrência hospitalar multicêntrica de neoplasias benignas e malignas em cães e gatos. A Tabela 1.3 mostra resultados publicados dos registros Animal Tumor Registry of the Vicenza and Venice Provinces of Veneto Region, Itália, Eletronic Medical Record de Ontário, Canadá, de uma seguradora animal no Reino Unido, Animal Tumor Registry of Genoa, Itália, California Animal Neoplasm Registry, EUA, e Tulsa Registry of Canine and Feline Neoplasms, EUA.

Em uma pesquisa de dados *post-mortem*, realizada em 1982 nos EUA, incluindo 2 mil cães, concluiu-se que o câncer foi a causa mais comum de óbito, representando aproximadamente 23% das mortes. Em 1999, no Reino Unido, 16% dos cães foram a óbito por câncer.

Tabela 1.3 Incidência de neoplasias em cães e gatos conforme publicado pelos Registros de Câncer Animal ou correlatos.

	Estudo	País	Incidência de neoplasias a cada 100 mil cães por ano		
			Maligna e benigna	Benigna	Maligna
Cães	Vascellari *et*	Itália	282,2	140	143

	al. (2009)[4]				
	Reid-Smith *et al.* (2000)[5]	Canadá	3.965	3.113*	852
	Dobson *et al.* (2002)[6]	Reino Unido	1.948	1.200,1*	747,9
	Merlo *et al.* (2008)[7]	Itália	1.070*	760	310
	Dorn (1967)[8]	EUA	1.515*	1.134	381
	McVean *et al.* (1978)[9]	EUA	1.416	909*	507
	Estudo	**País**	**Incidência de neoplasias a cada 100 mil gatos por ano**		
			Maligna e benigna	**Benigna**	**Maligna**
Gatos	Vascellari *et al.*(2009)[4]	Itália	77	14	63
	Reid-Smith *et al.* (2000)[5]	Canadá	429	110*	319
	Dorn (1967)[8]	EUA	–	–	155

	McVean *et al.* (1978)[9]	EUA	496	84*	412

*Dados calculados a partir dos resultados apresentados no estudo. Os dados não foram padronizados para idade. A diferença na incidência pode ser decorrente das diferenças etárias nas diversas populações.

Sobre a distribuição dos vários tipos de neoplasias, na maioria dos levantamentos estatísticos, constata-se que os tumores de pele e os de tecido mole são os mais frequentes. Na sequência, as neoplasias mais diagnosticadas compreendem as de glândulas mamárias, as de tecido hematopoiético, incluindo os linfomas, além dos tumores ósseos, urogenitais, endócrinos, do trato digestório e orofaríngeos.

Em uma pesquisa realizada no Reino Unido, os três tumores mais diagnosticados foram os de natureza benigna e compreenderam o histiocitoma cutâneo canino, o lipoma e o adenoma, seguidos dos mastocitomas e dos linfomas. Dorn, avaliando a base de dados do *California Animal Neoplasm Registry*, comparando os locais das neoplasias mais frequentes entre humanos, cães e gatos, constatou que as neoplasias cutâneas são as mais incidentes em ambas as espécies, seguidas das neoplasias mamárias em mulheres e cadelas e leucemia e linfoma em gatos. No *Danish Veterinary Cancer Registry* entre 2005 e 2008, os locais mais frequentes foram pele e anexos (43%), trato genital feminino, incluindo neoplasias mamárias (28%), e sistema hematopoiético e órgãos cardiovasculares (6%). Ainda como resultado, os tumores mais frequentes em cães machos foram os de tecido conjuntivo (17%), testículos (16%), pele (melanoma) (14%), orofaringe (10%), linfoma (10%), ossos (4%), estômago e intestino (3%). Nas fêmeas, predominou a neoplasia mamária (51%), seguida das de tecido conjuntivo (9%), pele (melanoma) (8%), linfoma (6%), orofaringe (5%), fígado e sistema biliar (2%) e ossos (2%). A Tabela 1.4 mostra resultados de outros trabalhos.

Estudos epidemiológicos na literatura internacional, de forma geral, mostram que a raça Boxer tem sido considerada predisposta ao desenvolvimento de neoplasias, principalmente mastocitomas e linfomas. Estudos também relatam que cães da raça Bernese Mountain Dog são predispostos para o desenvolvimento de histiocitose maligna (> 25%), assim como os Scottish Terriers para carcinomas vesicais (18 vezes a mais de chance em comparação com os cães sem raça definida) e cães de grande porte para o desenvolvimento de osteossarcomas. Outro estudo mostrou que Cocker Spaniels Americanos têm risco maior de desenvolverem neoplasias benignas [1,42 (1,17 a 1,72)] e neoplasias malignas [1,81 (1,11 a 2,96)] em comparação com cães sem raça definida. Golden Retriviers têm um risco aumentado para neoplasias malignas [2,30 (1,43 a 3,70)] e Bichon Frisés, para desenvolvimento de neoplasias benignas [0,51 (0,33 a 0,79)]. Outro trabalho mais minucioso calculou o risco relativo das raças mais acometidas por diferentes tipos de neoplasia (região mamária, testicular, linfoma, histiocitose maligna e osteos-sarcoma). As raças com mais risco foram: Boxer (linfomas), Float Coated Retrivier (histiocitose maligna), Schnauzer Gigante (linfomas), Cocker Spaniel Inglês (mamária), Rotweiller (osteos-sarcomas), Setter Inglês (mamárias), Bernese Mountain Dog (histiocitose maligna), Dobermann (osteossarcomas), Labrador (linfomas) e Pastor-alemão (mamárias). Em relação à idade, a maioria dos animais acometidos por neoplasias é considerada adulta e, principalmente, idosa, com variação na faixa etária entre 6 e 12 anos. Em geral, as neoplasias acometem mais fêmeas do que machos, levando em consideração que as neoplasias mamárias são as neoplasias diagnosticadas com mais frequência na rotina veterinária.

Neoplasias em animais domésticos no Brasil

Após análises de vários relatos sobre estudos epidemiológicos publicados principalmente por Serviços de Patologia e de Oncologia Veterinária das

universidades e instituições de ensino e pesquisa nacionais, foram identificados os seis tipos de neoplasia mais diagnosticados em cães e gatos (Quadro 1.1). Nesse estudo, as neoplasias mais detectadas compreendem as de pele e tecido subcutâneo, depois de tumores mamários, hematopoéticos e ósseos.

Um estudo retrospectivo foi realizado no Serviço de Patologia Animal do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da USP por Kimura *et al*.[10] Todos os casos com o diagnóstico principal de neoplasia (1993-2002) foram recuperados. Um total de 12.118 espécimes de biopsia e necropsia foi processado pelo serviço de diagnóstico durante o período. Entre estes, 1.971 casos (16%) eram neoplasias, a maioria em caninos (92%, n = 1.813), seguidos por felinos (4%, n = 82), equinos (3%, n = 61) e bovinos (1%, n = 15). Animais sem raça definida (SRD) foram mais acometidos entre cães (27%, n = 492) e gatos (40%, n = 33). Holstein (47%, n = 7) e Mangalarga (28%, n = 17) foram as raças mais comumente afetadas em bovinos e equinos, respectivamente. A incidência de tumores por gênero não demonstrou diferença significativa entre as espécies. Cães e gatos eram acometidos por neoplasias com mais frequência na faixa etária de 6 a 10 anos. As neoplasias mais frequentes em cães foram as mamárias (13%, n = 244), enquanto o carcinoma espinocelular foi o mais diagnosticado em gatos (18%, n = 14), bovinos (53%, n = 8) e equinos (33%, n = 5).

Quadro 1.1 Distribuição das neoplasias mais diagnosticadas, de acordo com dados obtidos pela análise de estudos epidemiológicos nacionais.

Neoplasias de pele e tecido subcutâneo
Tumores mamários
Neoplasias hematopoéticas

Tumores orofaríngeos	
Tumor venéreo transmissível em cães	

Tabela 1.4 Dados de neoplasias em cães conforme publicados pelos Registros de Câncer Animal de Base Populacional ou correlatos.

	Proporção do tumor por localização (%)		Incidência*	Incidência*	
Localização	**Macho**	**Fêmea**	**Número**	**Macho**	**Fêmea**
Pele e tecido mole	56,1	30,8	1.437	378	187
Tecido mamário	1,9	56,4	205	25	1.525
Cavidade oral	4	1,6	210	120	56
Linfoma não Hodkgin	3,2	1,5	134	229	182
Genitourinário	13,4	3,2	139	192	0
Autor (país)	Vascellari *et al.*, 2009 (Itália)[4]	Dobson *et al.*, 2002 (Reino Unido)[6]	Merlo *et al.*, 2008 (Itália)[7]		

*Casos a cada 100.000 indivíduos por ano.

Em um estudo epidemiológico em cães tratados no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná (HV-UFPR), no período de janeiro de 1998 a novembro de 2006, verificou-se alta frequência de neoplasias mamárias (46,07% do total de tumores), seguida de mastocitomas (10,93%), dos quais 35% comprometeram cães da raça Boxer. Diferenciando-se dos relatos internacionais, em terceiro lugar foi diagnosticado o tumor venéreo transmissível (3,54%), depois os linfomas (3,38%). Na Figura 1.1, demonstra-se a predominância das doenças neoplásicas nas fêmeas caninas. Pode-se observar que, em uma população de 649 cães acometidos por neoplasias, 471 eram fêmeas, correspondendo a 72,5% da casuística.

A predisposição racial para o desenvolvimento de neoplasias está demonstrada na Tabela 1.5. De acordo com a distribuição nessa tabela, constatou-se maior envolvimento de cães sem raça definida, Pastor-alemão, Poodle e Boxer, em ordem decrescente.

A classificação histopatológica dos vários tumores em cães atendidos no período de investigação está relacionada na Tabela 1.6. A frequência absoluta e relativa das neoplasias em cães relacionada com a idade está demonstrada na Figura 1.2, em que se observou maior predisposição ao desenvolvimento de tumores em animais com idade variando entre 6 e 12 anos. Conforme a Figura 1.3, os tumores mamários representam aproximadamente 46% de todas as neoplasias na fêmea canina, sendo 67,9% dessas malignas.

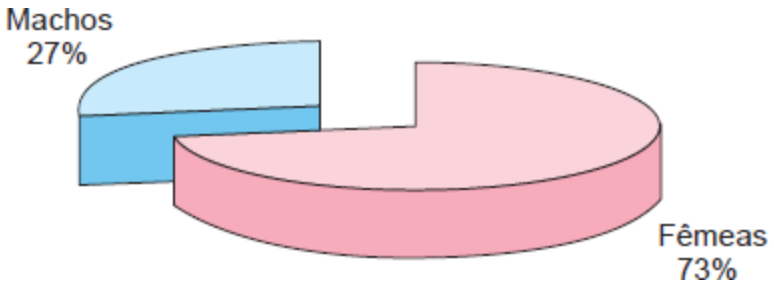


Figura 1.1 Demonstração da frequência dos tumores em cães, distribuída conforme o sexo, diagnosticada pelo Serviço de Oncologia do Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná, campus de Curitiba, no período de janeiro de 1998 a novembro de 2006.

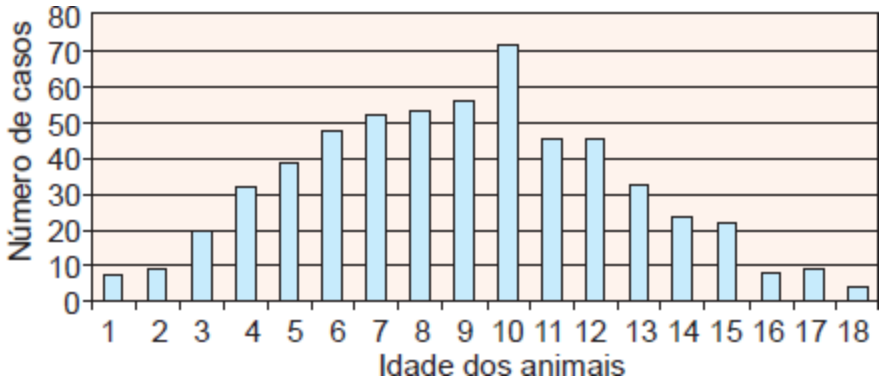


Figura 1.2 Distribuição do número de neoplasias em cães atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná, campus de Curitiba, no período de janeiro de 1998 a novembro de 2006, de acordo com a idade em anos.

Tabela 1.5 Incidência de neoplasias em cães, diagnosticadas no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná, campus de Curitiba, no período de janeiro de 1998 a novembro de 2006, distribuída conforme a raça.

Raça	Número de animais	Porcentagem
Akita	6	0,92
Basset Hound	4	0,62
Boxer	70	10,79
Chow-chow	2	0,31
Cocker Spaniel Inglês	49	7,56
Collie	4	0,62

Dachshund	12		1,85
Dálmata	6		0,92
Dobermann	25		3,85
Dogue Alemão	14		2,16
Fila Brasileiro	19		2,93
Fox Paulistinha	2		0,31
Fox Terrier	2		0,31
Husky Siberiano	10		1,54
Pastor-alemão	82		12,63
Pequinês	2		0,31
Pinscher	15		2,31
Poodle	47		11,4
Rottweiler	19		2,93
Samoieda	2		0,31
São Bernardo	6		0,92

Setter Inglês	6	0,92
Sheep Dog	6	0,92
Schnauzer	2	0,31
Weimaraner	6	0,92
Yorkshire	2	0,31
Cães sem raça definida	202	31,12
Total	**649**	**100**

A ocorrência das neoplasias mamárias foi maior nas fêmeas da espécie canina com idade entre 7 e 12 anos, conforme a Figura 1.4.

Para concluir, por meio de estudo epidemiológico realizado na UFPR, constataram-se algumas correlações com prováveis fatores etiológicos dos tumores mamários, como o fato de que 48,2% das fêmeas tinham sido tratadas previamente com hormônios anticoncepcionais. Quanto à dieta, 52,63% das pacientes não eram alimentadas somente com rações balanceadas. Também se observou que 68,4% das fêmeas com idades entre 7 e 12 anos foram acometidas por tumores mamários malignos.

Por meio da correlação de dados, foi possível detectar alta incidência de mastocitomas afetando a raça Boxer. De um total de 71 casos de mastocitomas atendidos no período da investigação, 35% eram de cães da raça Boxer. Quanto à predisposição racial de linfomas, observou-se maior prevalência nesta mesma raça nas idades entre 5 e 10 anos. Em nenhuma das neoplasias ou dos mastocitomas e dos linfomas foi possível detectar ou associar prováveis agentes etiológicos externos.

Tabela 1.6 Porcentagem de tumores em cães atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná, campus de Curitiba, no período de janeiro de 1998 a novembro de 2006.

Classificação histopatológica	Número de tumores	Porcentagem
Adenoma de mama	81	12,91
Adenoma de adrenal	2	0,31
Adenoma de glândula hepatoide	8	1,27
Adenoma sebáceo	13	2,07
Adenocarcinoma sebáceo	2	0,31
Adenocarcinoma de intestino delgado	2	0,31
Adenocarcinoma de mama	129	20,57
Carcinoma basocelular	5	0,79
Carcinoma broncoalveolar	1	0,16
Carcinoma de células transicionais	2	0,31
Carcinoma espinocelular	7	1,11

Carcinoma indiferenciado	14		2,23
Condroma	4		0,63
Condrossarcoma	2		0,31
Fibroma	4		0,63
Fibrossarcoma	9		1,43
Epúlide acantomatoso	2		0,31
Epúlide fibromatoso	2		0,31
Epúlide ossificante	1		0,16
Hemangioma	14		2,23
Hemangiopericitoma	3		0,47
Hemangiossarcoma	19		3,03
Histiocitoma	11		1,75
Liomioma	8		1,27
Linfoma	22		3,50
Lipoma	14		2,23

Mastocitoma de grau I	17		2,71
Mastocitoma de grau II	50		7,97
Mastocitoma de grau III	4		0,63
Melanoma	12		1,91
Meningioma	2		0,31
Mixossarcoma	1		0,16
Osteocondrossarcoma	1		0,16
Osteoma	4		0,63
Osteossarcoma	4		0,63
Rabdomioma	14		2,23
Sarcoma indiferenciado	2		0,31
Seminoma	12		1,91
Sertolioma	4		0,63
Tricolenoma	2		0,31
Tumor de células intersticiais	14		2,23
Tumor de células de Sertoli	4		0,63

benigno		
Tumor de células de Sertoli maligno	8	1,27
Tumor misto benigno de mama	15	2,40
Tumor misto maligno de mama	74	11,80
Tumor venéreo transmissível	2	0,31
Total	**627**	**100**

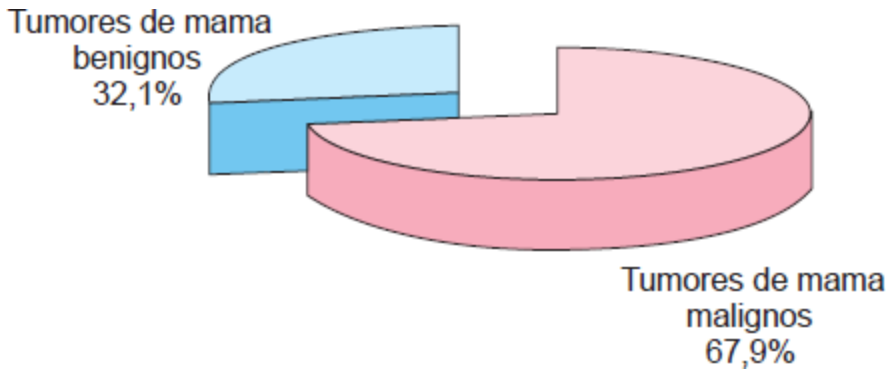


Figura 1.3 Frequência das neoplasias malignas e benignas da glândula mamária observadas nas fêmeas da espécie canina durante o período de investigação pelo serviço de Oncologia Veterinária do Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná, *campus* de Curitiba, no período de janeiro de 1998 a novembro de 2006.

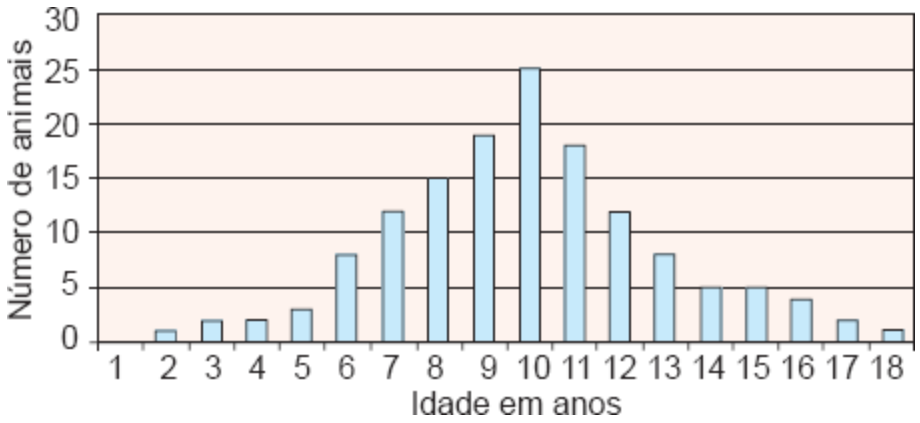


Figura 1.4 Distribuição do número de casos de neoplasias mamárias conforme a idade, diagnosticadas no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná, *campus* de Curitiba, no período de janeiro de 1998 a novembro de 2006.

Neoplasias mamárias em cães e gatos

As neoplasias mamárias são as diagnosticadas com mais frequência nas fêmeas da espécie canina, representando aproximadamente 25 a 50% de todos os tumores diagnosticados. Estima-se que a taxa de incidência anual de cadelas desenvolvendo neoplasias mamárias seja de 198 em cada 100 mil. Todas as raças podem ser afetadas, com maior incidência em Pastor-alemão, Dobermann, Poodle e Cocker Spaniel. Apresentam com mais frequência o tumor, fêmeas com idade avançada, em torno de 10 anos, e esterilizadas após vários estros. Aproximadamente 50% das neoplasias mamárias são malignas.

Os fatores de risco mais descritos para as neoplasias mamárias em cadelas compreendem a estimulação estrogênica, o emprego de contraceptivos e a alimentação rica em gorduras.

Quanto aos fatores de proteção, recomenda-se a castração cirúrgica precoce antes do primeiro estro, além da administração de rações balanceadas, evitando-se o excesso de ingestão de gorduras. O efeito protetor conferido pela gestação em idade mais jovem observado na mulher não foi constatado em fêmeas das espécies canina e felina.

Nas gatas, as neoplasias mamárias representam o terceiro tipo mais diagnosticado, menos frequente em comparação às fêmeas da espécie canina, sendo secundária aos tumores de pele e aos do sistema hematopoético. As fêmeas entre 10 e 14 anos são as mais afetadas, e a predisposição maior ocorre na raça Siamesa. De acordo com levantamentos epidemiológicos, estima-se que a incidência anual esteja em torno de 12,8 em 100 mil gatos, sendo de 25,4 para 100 mil gatas. De 80 a 96% das neoplasias mamárias são malignas, a maioria representada pelos adenocarcinomas, altamente metastáticos nos pulmões e linfonodos regionais. Como na cadela, a duração da exposição a estrogênio e progesterona está associada à carcinogênese. A supressão hormonal por meio da ovariectomia anterior ao primeiro estro reduz o risco da tumorigênese mamária em 0,05%, aumentando para 8% após o primeiro estro e 26% após o segundo ciclo estral. O maior consumo de gorduras e carne vermelha também está associado à carcinogênese mamária em gatas. Não houve correlação entre a idade da primeira gestação e o desenvolvimento tumoral nessa espécie.

Tumores de pele em cães e gatos

Na literatura, há unanimidade na afirmativa de que as neoplasias de pele e subcutâneas sejam as mais diagnosticadas em cães. Há divergências nos estudos epidemiológicos sobre os tumores de pele, na maioria das vezes citados como representantes de um terço de todas as neoplasias que se desenvolvem nessa espécie. Nos gatos, são secundários aos tumores linfoides, além de representarem um quarto de todas as neoplasias nessa espécie. Estima-se que a incidência esteja em torno de 450 casos de neoplasias cutâneas em 100 mil cães e de 120 em 100 mil gatos. Cerca de 80% dos tumores de pele são benignos em cães. Em gatos, essa porcentagem está em torno de 59%. Com frequência, os papilomas são descritos como os mais diagnosticados em cães, seguidos pelos lipomas.

Entre as neoplasias malignas, os mastocitomas são considerados os mais frequentes em cães, observando-se que são mais invasivos localmente do que metastáticos.

Aproximadamente dois terços das neoplasias de pele em cães são benignos e se originam a partir do epitélio das estruturas anexas, como glândulas sebáceas e sudoríparas, além dos folículos pilosos. No que se refere ao tipo, podem ser tumores epiteliais, tumores mesenquimais e tumores de células redondas.

As neoplasias de pele mais diagnosticadas em cães compreendem os mastocitomas, hemangiossarcomas, carcinomas, melanomas, carcinomas de células basais e linfomas cutâneos. Os gatos são mais acometidos pelos carcinomas de células basais, mastocitomas, carcinomas de células escamosas e fibrossarcomas.

Aproximadamente 20 a 30% das neoplasias de pele são malignas em cães, ao passo que em gatos a prevalência de tumores malignos de pele varia de 50 a 65% dos casos. As neoplasias cutâneas são mais frequentes em cães mais velhos, e o gênero não interfere na incidência.

O fator de risco compreende a exposição à radiação ultravioleta, principalmente em pacientes com áreas pouco pigmentadas ou despigmentadas. Nesses animais, os filtros solares constituem opções de proteção, evitando-se também a exposição solar de cães e gatos no horário das 10 às 16 h.

Mastocitomas em cães e gatos

Os mastocitomas são os tumores malignos de pele mais frequentes em cães e secundariamente em gatos, representando 20 a 25% das neoplasias cutâneas e subcutâneas em cães. Em geral, os mastocitomas acometem cães mais idosos, com média de idade de 9 anos. Apesar disso, a doença pode ocorrer em todas as idades, já tendo sido diagnosticada em cães com 1 ano e gatos com 18 anos. Essas neoplasias podem comprometer animais SRD, e

algumas raças têm maior risco, como Boxer, Golden Retriever, Labrador Retriever, Boston Terrier, Cocker Spaniel, Schnauzer e Shar-pei. Até o momento, não foram relatadas predileções geográficas e/ou por gênero em cães. Já nos gatos, constatou-se que os machos são mais afetados pelos mastocitomas em comparação às fêmeas.

Em gatos, os mastocitomas representam a quarta neoplasia de pele mais frequente, precedida pelos tumores de células basais, pelo carcinoma de células escamosas e pelos fibrossarcomas. Os gatos da raça Siamesa têm mais predisposição ao desenvolvimento de mastocitomas cutâneos.

Considerando-se que a maioria dos mastocitomas se desenvolve na pele, postula-se que carcinógenos tópicos possam ter participação na gênese desses tumores.

Como a etiopatogenia dos mastocitomas em cães é desconhecida, em alguns estudos há sugestões de que a gênese seja viral, apesar de não haver tendência epidemiológica indicativa de transmissão horizontal dessa neoplasia.

Um dos fatores prognósticos é a marcação celular por imuno-histoquímica. Algumas citocinas (IL-3, IL-6, IL-4) e alguns fatores de crescimento para mastócitos (*stem cell factor – SCF*) são importantes no desenvolvimento e na maturação dessas células. O receptor para SCF é o *kit* codificado pelo proto-oncogene c-*kit*. As interações SCF-*kit* são necessárias para diferenciação, sobrevivência e função dos mastócitos. O receptor de membrana c-*kit* também é conhecido pelo termo CD117 (*cluster of differentiation*). Trata-se de um receptor de citocinas expresso na superfície de células hematopoéticas e em outras células. Formas alteradas deste receptor podem estar associadas a alguns tipos de câncer. CD117 é um receptor com atividade de tirosinoquinase, que se liga ao SCF. Quando isso ocorre, há a formação de um dímero que ativa sua atividade intrínseca de tirosinoquinase, a qual é responsável por fosforilar e ativar moléculas que fazem a transdução de sinais, propagando os sinais para as células e levando

ao núcleo a informação que a célula deve entrar para o ciclo celular. Recentemente, alguns pesquisadores identificaram a presença de ativadores de mutação no proto-oncogene c-*kit* em mastocitomas de cães, sendo um importante fator prognóstico. A alta frequência de mutações em um gene tem função importante na gênese do tumor, o que sugere que aberrações no c-*kit* estão envolvidas no desenvolvimento ou na progressão dos mastocitomas em cães. Em 2009, a FDA (Food and Drug Administration) dos EUA aprovou o medicamento toceranib fosfato, uma molécula pequena, um inibidor múltiplo dos receptores da tirosinoquinase, com atividade direta antitumoral e também antiangiogênica. O medicamento tem se mostrado eficiente em aumentar a sobrevida de cães portadores de mastocitomas caninos.

Linfomas em cães e gatos

O linfoma é um dos tumores malignos mais frequentes em cães; representa de 80 a 90% das neoplasias hematopoéticas e aproximadamente 20% de todos os tumores caninos.

Embora questões epidemiológicas em Medicina Veterinária sejam difíceis por não dispor de um denominador, atualmente, de acordo com demonstrações estatísticas internacionais, estima-se que a crescente incidência de linfoma esteja em torno de 110 casos em cada 100 mil cães. Pode afetar cães em qualquer idade, mas a maioria dos pacientes comprometidos tem média de idade de 6 a 7 anos, embora já se tenha detectado linfoma em animais mais jovens. Não há, entretanto, predisposição conforme o sexo. As raças mais comprometidas pelo linfoma são Boxer, Basset Hound, São Bernardo, Labrador Retriever, Scottish Terrier, Airedale Terrier e Bulldog, sendo os menos comprometidos o Dachshund e o Lulu da Pomerânia.

De maneira similar ao que ocorre com a maioria dos levantamentos epidemiológicos, por serem isolados e dispersos geograficamente, há

divergência quanto à predisposição racial do linfoma, sendo de incidência elevada em Golden Retriever, Boxer, Pastor-alemão, Scottish Terrier e West Highland White Terrier. Embora os dados estatísticos representem evidências circunstanciais, no Quadro 1.2 estão enumeradas as raças comprometidas com mais frequência pelo linfoma.

Quanto à causa do linfoma, no cão permanece desconhecida e nos gatos especula-se uma etiologia retroviral. Apesar de haver controvérsia sobre a influência dos herbicidas, em particular do ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D), sobre o risco de desenvolvimento do linfoma, aconselha-se evitar exposição dos cães a esse agente. Outra correlação observada é entre linfomas e exposição a campos eletromagnéticos. Nas hipóteses etiológicas do linfoma, também estão inclusas as anormalidades cromossômicas e a disfunção do sistema imunológico. Em gatos, a leucemia viral felina (*feline leukemia virus* – FeLV) tem sido identificada como um carcinógeno biológico da transformação maligna dos linfócitos. Nas investigações epidemiológicas realizadas antes do uso preventivo das vacinas contra FeLV, a incidência de linfoma era de 200 em 100 mil gatos. Com o desenvolvimento e a eficácia das vacinas aliados à detecção precoce e à remoção dos gatos virêmicos da população geral, reduziu-se de modo considerável a incidência de linfoma induzido pelos vírus da leucemia felina.

Recentemente, constatou-se que os carcinógenos químicos presentes na fumaça de cigarro constituem-se em fatores de risco para o desenvolvimento de linfomas em gatos. Quanto maior o tempo de exposição à fumaça e a contaminação ambiental, mais elevado é o risco de os gatos serem acometidos por linfoma. Alguns estudos mostram a exposição à poluição atmosférica como fator de risco no desenvolvimento de linfomas em seres humanos e cães.

Quadro 1.2 Demonstrativo das raças de cães mais afetadas pelo linfoma.

Bernese Moutain Dog
Boxer
Cocker Spaniel
Dobermann
Dogue Alemão
Golden Retriever
Greyhound
Labrador Retriever
Pastor-alemão
Poodle
Rottweiler
Schnauzer
West Highland White Terrier

Tumor venéreo transmissível em cães

O tumor venéreo transmissível em cães (TVT) é uma neoplasia de células redondas e se localiza de preferência nas superfícies mucosas da genitália de ambos os sexos, embora haja relatos de ocorrência extragenital. Essa

neoplasia se desenvolve com mais frequência em animais jovens sexualmente ativos, não havendo predisposição racial, sendo as fêmeas em idade reprodutiva as mais acometidas. Um estudo nacional constatou que, dentro dos 3,3% dos casos diagnosticados com o TVT, 72,70% eram fêmeas.

O TVT tem sido relatado em todas as partes do mundo, apesar de diagnosticado com mais frequência em países de clima tropical e subtropical. As áreas consideradas enzoóticas para essa neoplasia incluem sul dos EUA, sudeste da Europa, América do Sul, América Central, Japão, Extremo Oriente e parte da África.

Os cães com maior risco são os que vivem livremente nas ruas, em regiões sem controle populacional. A transmissão do TVT ocorre por transplante de células durante a cópula ou por contato entre os animais sadios e os portadores da neoplasia. As lesões que comprometem a integridade das superfícies mucosas favorecem a disseminação do tumor.

Apesar de se suspeitar de uma etiologia viral, as evidências constatadas ainda não permitem fundamentar a teoria de que o TVT seja provocado por vírus. Sendo transmitido por contato, a prevenção fundamenta o controle de TVT, uma vez que os fatores de risco com a permanência dos cães nas ruas e a falta de controle populacional podem ser evitados.

Osteossarcomas em cães e gatos

Os osteossarcomas representam 80% dos tumores ósseos e 5 a 7% das neoplasias malignas em cães. Há uma distribuição bifásica de idade entre dois e 9 anos, com uma média de 7 anos, embora haja relatos de acometimentos em cães com 1 ano de idade. Em torno de 75% dos osteossarcomas ocorrem no esqueleto apendicular e 25% no axial.

As raças grandes são as mais acometidas, e comprovadamente não há predileção por sexo, apesar de se constatar em alguns estudos estatísticos mais predileção pelos machos. As raças gigantes mais suscetíveis incluem

Mastiff, Bernese Mountain Dog e Irish Wolfhound. Raças grandes como Rottweiler, Labrador Retriever, Golden Retriever, Pastor-alemão, Dobermann, Weimaraner, Greyhound e Boxer, apresentam risco aumentado.

Os membros torácicos são duas vezes mais afetados que os pélvicos, e as localizações mais frequentes desse tumor são o rádio distal e o úmero proximal. No membro pélvico, as áreas mais afetadas são o fêmur distal e a tíbia proximal. A maior incidência desse tumor ósseo no membro torácico pode estar relacionada com o maior apoio nessa região. O rápido crescimento nas etapas iniciais do desenvolvimento e o estresse ósseo provocado pelo apoio provavelmente causam microfraturas e são considerados fatores etiológicos significativos.

Os fatores de risco associados ao desenvolvimento dos sarcomas ósseos incluem radiação ionizante, infartos ósseos e microfraturas de estresse, além das alterações genéticas. Os efeitos mutagênicos das radiações ionizantes podem causar o desenvolvimento dos osteossarcomas. As neoplasias associadas aos infartos ósseos podem ser secundárias a processos crônicos de reparação em fraturas com não união ou união atrasada. Além disso, suspeita-se que os implantes ortopédicos que causam reação inflamatória crônica possam predispor à oncogênese óssea. Nas raças grandes, tem-se proposto que as microfraturas de fadiga nas metáfises sejam fatores de risco em potencial para o desenvolvimento do sarcoma ósseo.

As alterações nos genes supressores de tumor Rb e p53 foram identificadas em pacientes da espécie humana e têm sido avaliadas em cães com osteossarcomas.

Pode haver predisposição genética nas raças grandes e gigantes, uma vez que já foi descrita a incidência familiar em Rottweiler e São Bernardo.

O gene supressor de tumor, *PTEN*, foi recentemente avaliado em células de osteossarcomas de cães. Por meio de estudos pela imuno-histoquímica observaram-se deleção e mutação de *PTEN* das células tumorais. Isso

sugere que a mutação do gene *PTEN* tem participação importante na patogênese do osteossarcoma, assim como em muitas neoplasias humanas.

Em outra pesquisa, avaliaram-se os proto-oncogenes c-sis, c-myc, N-myc e clt-ras em amostras de osteossarcomas e tecidos normais de cães, observando-se significativa amplificação dos genes *c-sis* e *c-myc* nas células neoplásicas ósseas. Ainda nesse estudo, constataram-se níveis de expressão do produto do gene *sis*, o fator de crescimento derivado de plaquetas beta (PDGF-beta, *platelet derived growth factor beta*), em osteossarcomas das espécies caninas e felinas. Recentemente, constatou-se que todas as células analisadas de osteossarcomas de cães continham receptores de PDGF. Isso sugere a possibilidade da participação de um fator de crescimento autócrino na patogênese dos sarcomas ósseos em cães.

A mutação do proto-oncogene MET também foi investigada em osteossarcomas de cães. Esse oncogene afeta o potencial de metástase e de invasão em alguns cânceres do ser humano, inclusive os sarcomas ósseos. Constatou-se que quatro a sete amostras de osteossarcomas caninos continham altos níveis do oncogene MET.

Recentemente, observou-se aumento na expressão do gene do hormônio do crescimento (GH, *growth hormone*) em áreas de formação ativa de osteoides. A expressão do GH ácido ribonucleico mensageiro (mRNA, *messenger ribonucleic acid*) foi demonstrada em áreas metafisárias da placa de crescimento de cães normais e também em 25% dos osteossarcomas estudados nessa espécie. Os autores desse estudo concluíram que o GH produzido localmente tem envolvimento na formação dos osteoides e pode ter participação ativa no desenvolvimento dos osteossarcomas caninos.

Câncer orofaríngeo em cães e gatos

Os tumores orofaríngeos correspondem a aproximadamente 6% de todas as neoplasias que ocorrem no cão, com alguns relatos epidemiológicos demonstrando incidência de 20 casos em 100 mil cães e de 11 diagnósticos

em 100 mil gatos. Embora muitos tumores sejam benignos, há diversas neoplasias malignas que afetam os animais de estimação. As raças com pigmentação na cavidade oral, como Pastor-alemão, Cocker Spaniel, Scottish Terrier e Chow-chow, estão predispostas ao melanoma oral. O Cocker Spaniel tem maior incidência de melanoma em comparação a outras raças, e pode haver pequena predominância em cães machos.

No que se refere à idade, as lesões cancerosas da cavidade oral podem se apresentar em qualquer faixa etária, ocorrendo com maior frequência entre 7 e 11 anos.

Os tumores orais mais diagnosticados em cães, em ordem decrescente, envolvem fibrossarcomas, melanomas malignos e carcinomas de células escamosas. Nos gatos, os carcinomas de células escamosas são mais frequentes, seguidos pelos fibrossarcomas.

Infelizmente, em razão da localização, os tumores orais malignos são detectados com frequência em uma fase avançada, no estádio II da doença, quando o tumor pode apresentar de 2 a 4 cm de diâmetro.

De acordo com algumas pesquisas, provavelmente os tumores da cavidade oral e os nasais podem decorrer da maior proximidade dessas estruturas com o solo contaminado com carcinógenos ambientais, como os herbicidas nas áreas rurais.

Análise espacial

A análise espacial das informações sobre câncer em animais de estimação tem ganhado destaque como método de pesquisa e permite entender como as características ambientais, sociais, econômicas e culturais distribuídas de forma heterogênea no espaço podem influenciar a ocorrência de neoplasias em uma região. Um exemplo é a avaliação de conglomerados espaciais dos casos de neoplasias mamárias atendidos pelo Hospital Veterinário da Universidade Federal da Bahia. Outro artigo, por exemplo, por meio desse

método, conseguiu analisar o efeito da poluição atmosférica sobre a incidência de neoplasias em Israel.

Animais como sentinelas de contaminações ambientais

É consenso entre os epidemiologistas a necessidade de se instituírem programas envolvendo educação da comunidade na prevenção do câncer. Assim, as pesquisas não devem privilegiar somente os aspectos laboratoriais e clínicos da doença.

Considerando que em torno de 80% das neoplasias têm estímulos ambientais, podendo ser prevenidas, é de grande valia discorrer sobre os fatores de risco do câncer. Por definição, “fator de risco” refere-se à probabilidade de ocorrer um fato indesejado, ou seja, são os eventos que contribuem para que ocorra o câncer. Muitos fatores identificados relacionam-se com o meio ambiente e outros se referem a uma predisposição individual. Os fatores de risco para o câncer em seres humano podem ser classificados como constitucionais e exógenos (Figura 1.5).

Há descrição de alguns prováveis fatores de risco para determinados tipos de neoplasias de cães e gatos. Assim, estão apontados na Tabela 1.7 os fatores de risco e os de proteção para as afecções neoplásicas mais pesquisadas em cães e gatos.

A incidência de câncer está aumentando entre os seres humanos e animais domésticos, bem como a necessidade de se investigar os riscos ambientais que possam estar relacionados com essa elevação no número de casos.

Modelos de laboratório e culturas de células têm limitação intrínseca em relação aos estudos comparativos em Oncologia, como a grande homogeneidade genética, as condições de vida controladas e a necessidade de usar protocolos cancerígenos para induzir neoplasias. Estudos observacionais, usando cães e gatos que compartilham o ambiente

doméstico dos seus proprietários, permitem uma nova abordagem na pesquisa sobre fatores carcinogênicos e tornam plausível a capacidade de investigar o câncer em animais com o objetivo de prever possíveis riscos à saúde pública humana. Animais de companhia, em virtude de sua baixa mobilidade e taxa de migração, e pela ausência de hábitos como o tabagismo e o consumo de álcool, diminuem os vieses e fatores de confusão normalmente encontrados nos estudos observacionais em seres humanos. Animais de estimação são igualmente influenciados pela situação socioeconômica do proprietário e pelo acesso deste a serviços de saúde. Além disso, esses animais têm características fisiológicas e genéticas semelhantes aos seres humanos, além de serem expostos a níveis semelhantes e responderem de forma análoga aos insultos tóxicos. Os cães apresentam menor período latente em relação ao surgimento de sinais clínicos do câncer, o que consequentemente diminui os custos e o tempo necessário para a execução dos estudos e permite a avaliação de efeitos ambientais em uma população de forma precoce.

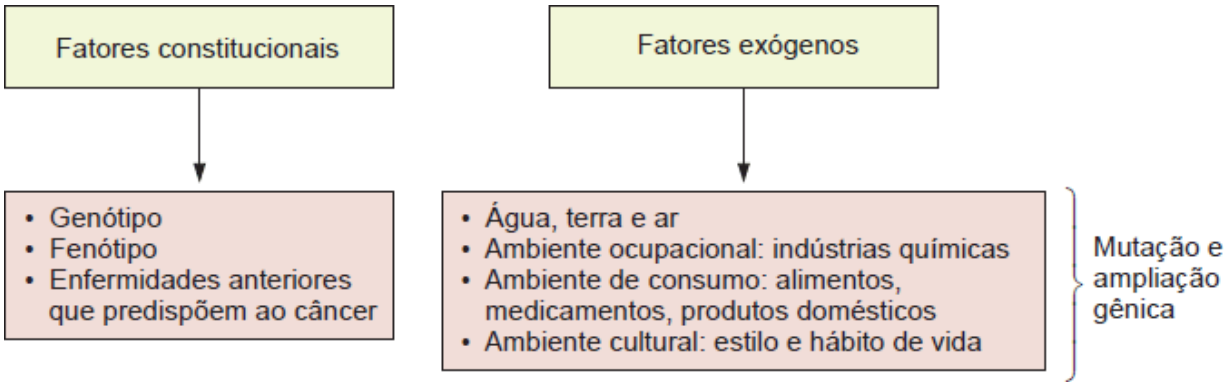


Figura 1.5 Fatores de risco para o câncer no homem.

Tabela 1.7 Fatores de risco e de proteção nas neoplasias diagnosticadas com mais frequência em cães e gatos.

Tumor	Fatores de risco	Fatores de proteção

Glândulas mamárias	Exposição a elevados níveis de estrógenos Uso de contraceptivos Dieta rica em gordura Predisposição racial	Ovariectomia precoce (antes do primeiro estro) Prevenir obesidade Evitar carne vermelha Fornecer ração balanceada
Pele	Exposição aos raios solares Radioterapia intraoperatória	Evitar que permaneça exposto à radiação solar
Tumor venéreo transmissível canino	Superpopulação de cães livres nas ruas e nas praças	Ovariossalpingoisterectomia precoce Estimular a posse responsável dos animais
Linfossarcoma	Contaminação com carcinógenos químicos como herbicidas (ácido 2,4-diclorofenoxiacético) Exposição eletromagnética	Evitar exposição à fumaça do cigarro Evitar contaminação química ambiental Prevenir exposição a campos eletromagnéticos

	Infecção por vírus da leucemia felina	Vacinação e isolamento dos gatos com vacinas contra vírus da leucemia felina
Osteossarcoma	Radiações ionizantes Infarto ósseo e microlesões de fadiga Alterações nos genes supressores de tumor Rb e p53 Reações inflamatórias crônicas (reparações complicadas, próteses metálicas)	—
Mastocitomas	Lesões crônicas	Evitar exposição a carcinógenos químicos Tratar as lesões inflamatórias crônicas Prevenir traumatismos repetitivos que culminem em reação inflamatória crônica
Carcinomas de células de	Obesidade	—

transição	Exposição a inseticidas Administração de ciclofosfamida (acroleína)	
Carcinoma de células escamosas da pele	Exposição à luz solar, embora nem todos esses tumores sejam induzidos pelo sol	—
Adenomas perianais	Estímulo pela testosterona Hiperadrenocorticismo é fator de risco porque induz a produção excessiva de esteroides pelas glândulas adrenais	Orquiectomia precoce
Hemangiossarcoma	No homem, está associado a radiação ultravioleta, estrôncio-90, dietilnitrosamina, cloreto de vinil, dióxido de tório	—
Sarcomas de aplicação	Vacinas contra vírus da leucemia felina (FeLV) e antirrábica	Limitar o uso de adjuvantes vacinais

	Administração subcutânea de alguns medicamentos, como dexametasona, prednisolona, amoxicilina, penicilina ou mesmo a aplicação de solução fisiológica	Evitar SC para a administração de determinados medicamentos Variar o local de vacinação

Algumas neoplasias nos animais domésticos são muito semelhantes aos seus correspondentes em seres humanos, como os linfomas não Hodgkin (LNH), as leucemias, os sarcomas de tecidos moles, os tumores de próstata, o mesotelioma, o melanoma, o osteossarcoma, os adenocarcinomas mamários e as neoplasias de pulmão, bexiga, cabeça e pescoço, sendo um exemplo em potencial de modelo para as pesquisas relacionadas com os seres humanos.

Uma série de substâncias cancerígenas aos seres huma-nos também pode aumentar as taxas de câncer em animais domésticos. Há relatos de que a utilização de asbestos e a proximidade de residências a locais onde se manipulam ou aplicam produtos químicos (tintas, solventes e combustíveis industriais) aumentam o risco de câncer em seres humanos e nos cães. Um estudo mostrou uma maior incidência de câncer em humanos ao redor de Nápoles, onde há incineração de lixo e resíduos ilegais, especialmente linfoma. Uma análise espacial demonstrou a associação com casos de câncer humano na mesma área.

Os animais podem ser utilizados como sentinelas da poluição ambiental. O uso de pesticidas e herbicidas está relacionado com o aumento de casos de linfomas, neoplasias testiculares e de bexiga. Gatos que vivem expostos à mesma contaminação ambiental que seus proprietários fumantes, tanto na

inalação quanto por ingestão oral durante a sua auto-higienização, estão suscetíveis a maior risco de desenvolverem linfomas. Um estudo mostrou maiores danos ao DNA no epitélio pulmonar e olfatório em cães com idade acima de 5 anos em comparação aos cães-controle (filhotes) expostos à poluição atmosférica. A concentração da poluição do ar em diferentes regiões de São Paulo corroborou com os níveis de danos causados ao DNA dos cães coletados em cada região (norte, oeste, leste e sul).

Zanini *et al.*[11], em um estudo de caso-controle realizado entre março e agosto de 2010, avaliaram os fatores de risco ambientais de ocorrência de linfomas em cães em São Paulo. Os proprietários de 83 casos de linfoma não Hodgkin e 83 controles foram convidados a preencher um questionário sobre características demográficas do paciente, estilo de vida e exposição a substâncias diferentes. A análise de regressão múltipla demonstrou maior chance (*odds ratio* 3,1; 95%; IC 1,4 a 6,9) de desenvolvimento de LNH em animais relacionada com os animais de médio e grande porte, com peso acima de 10 kg (*odds ratio* de 3,8; 95%; IC 1,8 a 8), e ao viverem em residências com uma proximidade de até 100 metros de ruas movimentadas ou avenidas (fluxo de mais de 50 veículos por minuto). Os resultados sugerem a influência do tráfego no desenvolvimento canino LNH assim como têm sido evidenciados em seres humanos.

A análise espacial de linfomas caninos e humanos realizada por Kimura *et al.*[12] corrobora a evidência de associação da poluição do ar no desenvolvimento de LNH em ambas as espécies. O estudo envolveu a distribuição de 579 casos caninos de cinco regiões diferentes da cidade de São Paulo (centro, norte, sul, oeste e leste), diagnosticados pela citologia ou histopatologia entre 1996 e 2006, e 630 casos de LNH em seres humanos, selecionados aleatoriamente a partir do Registro de Câncer de Base Populacional de São Paulo (RCBP-SP) no mesmo período. O índice global e local de Moran foram calculados, e mapas de densidade de Kernel e análises regressivas espaciais foram feitas. A interpolação dos casos entre

humanos e cães mostrou uma elevada concentração da doença na área central da cidade, região onde há maior tráfego e maiores níveis de poluição, bem como elevados índices de renda e alfabetização. Os resultados indicam uma clara evidência de que ambas as espécies compartilham um fator de risco comum influenciado pelo espaço.

A forte interação homem-animal e o uso desses animais como sentinelas selam um importante elo entre a pesquisa do câncer e os fatores de risco que o cercam, assim como podem auxiliar na proposição de medidas preventivas.

Prevenção do câncer e fatores de risco

De acordo com a OMS, a prevenção do câncer pode ser classificada como primária, secundária e terciária. A prevenção primária compreende as atividades de educação populacional e profissional, além da divulgação de informações sobre o câncer. Um exemplo é a orientação de que um agente etiológico das doenças malignas pode ser evitado. A campanha contra o tabagismo é uma medida preventiva para o controle do câncer.

A prevenção secundária é voltada para a realização do diagnóstico precoce, embora não se conheça a etiologia. O exemplo é a colpocitologia oncótica para o diagnóstico do câncer de colo uterino.

Na prevenção terciária, os objetivos estão voltados para a terapêutica e a reabilitação, compreendendo a fase hospitalar da doença.

Em Medicina Veterinária, os programas de prevenção do câncer podem se fundamentar nessa classificação proposta pela OMS. Para isso, faz-se necessário estabelecer e implantar rigorosos controles e levantamentos estatísticos, divulgando-se as evidências epidemiológicas da etiologia do câncer e os fatores de risco e de proteção no seu desenvolvimento.

Antes de estabelecer as medidas de prevenção, é preciso avaliar, além dos fatores genéticos, se os fatores de risco estão associados ao aumento de determinada neoplasia. O fator de risco compreende a probabilidade de um

indivíduo saudável exposto a um agente adquirir a doença em determinada circunstância. É consenso na literatura médica que o risco de câncer está mais associado às exposições ambientais do que aos fatores genéticos. Assim, a prevenção de vários tipos de neoplasias malignas é possível, pois poucos tumores são de origem genética. Com essas afirmativas, entende-se que a preocupação maior nos programas de prevenção do câncer esteja voltada à orientação da população no sentido de evitar exposições desnecessárias aos fatores de risco. Cada fator de risco contém um ou mais carcinógenos, e entre os principais citam-se dieta, tabaco, luz solar, álcool, agentes químicos, infecções virais e outros.

Em razão do estreito convívio entre o ser humano e os animais de companhia, além de se prevenir o câncer com base no conhecimento da história natural das neoplasias, deve-se estimular hábitos saudáveis de estilo de vida, promovendo-se, dessa forma, a saúde inclusive para os animais. Nos programas de promoção da saúde para o ser humano, incluem-se atividades como controle da poluição e do tabagismo, melhoria das condições de saneamento e moradia e controle de fatores como a nutrição e a higiene.

Outro campo emergente de investigação epidemiológica é o da quimioprevenção. O objetivo é tentar deter a carcinogênese utilizando-se substâncias químicas naturais ou sintéticas. Apesar de os agentes de quimioprevenção serem mais empregados no ser humano, terão grande valia na Oncologia Veterinária à medida que se definirem a etiologia e os fatores de risco e de prevenção para as neoplasias em animais.

Os principais agentes de quimioprevenção do câncer no ser humano compreendem:

- Substâncias que reduzem a síntese endógena de carcinógenos (ácido ascórbico, alfatocoferol). Compostos que alteram o metabolismo de carcinógenos na formação de radicais livres (retinoides, carotenoides etc.)

• Substâncias que inibem a ligação de agentes carcinogênicos com o ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) (flavonoides)
• Compostos que reduzem a absorção de carcinógenos (fibras)
• Elementos químicos que inibem a proliferação celular (hormônios)
• Substâncias com ações desconhecidas, como as encontradas no chá-verde e em cebolas.

Além das medidas de prevenção primária dos programas de promoção da saúde e da quimioprevenção do câncer no ser humano, que visam a minimizar a exposição aos fatores de riscos conhecidos, o rastreamento faz parte do controle das doenças malignas.

O rastreamento, ou a prevenção secundária, se faz por meio da aplicação de testes diagnósticos de baixo custo, simples e sensíveis em pessoas de alto risco, mas assintomáticos, com o objetivo de se detectarem lesões pré-cancerosas ou tumores em fases iniciais.

O rastreamento em pessoas assintomáticas se faz por *check-up* oncológico e programas específicos para cânceres de mama, cólon e reto, próstata, colo uterino e de endométrio. É importante considerar que os pacientes com cânceres como o de pele, mama, colo uterino, boca, laringe, estômago, cólon e reto, quando diagnosticados precocemente, apresentam um melhor prognóstico. De fundamental importância no rastreamento do câncer no ser humano é a divulgação para a população de informações sobre os sintomas iniciais da doença. Uma vez detectados sinais como presença de nódulos, sangramentos, ferimentos que não cicatrizam, tosse e transtornos digestórios, os pacientes devem procurar a assistência médica imediatamente.

Na área médica, continuamente têm-se desenvolvido novas tendências que permitem detectar e tratar o câncer. Nas últimas 3 décadas, houve inovação com ultrassonografia, tomografia computadorizada, ressonância nuclear magnética, medicina nuclear, endoscópios flexíveis, inúmeros fármacos novos, técnicas de transplantes e diálise. Gradativamente, essa

tecnologia também poderá fazer parte da rotina em clínicas e hospitais veterinários, instituindo-se assim, com base na Oncologia Médica, programas de prevenção primária, secundária e terciária para o controle de câncer nos animais de companhia.

Perspectivas para o controle populacional do câncer em animais

Tendo em vista que os avanços referentes à prevenção, ao diagnóstico e ao tratamento culminaram na maior longevidade de cães e gatos e que a maioria dos tumores ocorre em pacientes geriátricos, entende-se o aumento na incidência das afecções neoplásicas nessas espécies. Sendo o câncer, atualmente, uma das principais causas de morte tanto em seres humanos quanto em animais domésticos, as pesquisas nessa área se intensificaram no sentido de estabelecer a patogenia, a prevenção, o diagnóstico e o tratamento das doenças malignas que mais acometem os cães e os gatos.

Sabe-se que os fatores ambientais e genéticos têm efeitos na carcinogênese. Esses fatos impulsionam e motivam a realização de um elevado número de pesquisas, com a finalidade de avaliar a influência desses agentes nas alterações celulares e moleculares do câncer em cães. Assim, alguns estudos genéticos e no campo da Biologia estão em desenvolvimento, entre eles, os mais citados:

- Investigar a maior predisposição de câncer em determinadas raças como Golden Retriever, Rottweiler e Bernese Mountain Dog, assim como a incidência relativamente menor de doenças malignas em Beagle, Poodle, Collie e Dachshund. Identificar os genes que após a mutação são associados ao aumento de neoplasias como linfoma e mastocitoma nos cães da raça Boxer
- Pesquisar anormalidades nos genes e cromossomos ligadas aos osteossarcomas em cães de raças grandes, entre elas o Rottweiler

- Definir o caráter hereditário ou não das alterações gênicas e cromossômicas, o que permitirá prever as respostas diante das terapias convencionais, assim como o prognóstico
- Definir os marcadores específicos dos genes relacionados com o risco de câncer. A seleção dos progenitores poderá reduzir a incidência das doenças malignas em cães.

Tendo em vista que os dados epidemiológicos têm sido fundamentais para o conhecimento de várias enfermidades, incluindo o câncer, embora os registros sobre doenças malignas sejam escassos, alguns relatos disponibilizam informações importantes sobre a magnitude da doença em determinadas raças de cães e gatos.

Os estudos sobre os tipos específicos de câncer possibilitam a associação das suas ocorrências com sexo, faixa etária, padrão alimentar e fatores genéticos e ambientais, fornecendo parâmetros importantes para o direcionamento das linhas de pesquisa. No Brasil, existe uma carência de registros e dados epidemiológicos sobre a incidência de câncer em cães e gatos, o que torna premente o rastreamento das neoplasias nessas espécies. O cadastramento dos pacientes com câncer, além de fornecer um perfil epidemiológico das doenças malignas em cães e gatos, permite planejar e adotar medidas preventivas e terapêuticas.

Alguns dados estatísticos descritos na literatura médica alertam para a importância dos fatores ambientais na carcinogênese. Os epidemiologistas afirmam que o aumento na casuística do câncer decorre, sobretudo, do fato de a população geral estar mais propensa ao acometimento pelo câncer, em consequência do envelhecimento e de maior exposição aos agentes oncogênicos. Assim, feitos os ajustes estatísticos de acordo com a idade, constatou-se que o câncer de pulmão foi o que apresentou maior elevação na incidência (aumentou dez vezes desde 1930), e mais de 90% dos casos estão associados ao tabagismo. Considerando que os estudos estatísticos demonstram aumentos no hábito de fumar, conclui-se que os fatores

ambientais representam os carcinógenos mais importantes pelo incremento na casuística de câncer.

De acordo com alguns pesquisadores na área de Oncologia Veterinária, especula-se que 80% dos cânceres em cães e gatos são de influência ambiental. Um exemplo é o elevado número de cães e gatos que convivem com fumantes acometidos por doenças malignas. Citou-se também o aumento da incidência de linfomas em cães e gatos que mantêm contato com gramas e jardins contaminados com herbicidas, sendo o risco similar às carcinogêneses ocupacionais dos agricultores.

Mesmo que não sejam conhecidos exatamente os dados estatísticos sobre a epidemiologia do câncer em cães e gatos, sabe-se que atualmente as afecções malignas constituem causa significativa de óbito e eutanásia em animais de companhia. Estima-se que de 16 a 24% das mortes em cães e gatos sejam atribuídas ao câncer. Apesar da etiologia multifatorial das doenças malignas, estima-se que, no ser humano, 50% de todas as causas de câncer sejam teoricamente evitáveis, o que torna evidente a necessidade de prevenção das afecções neoplásicas. O controle do câncer com fundamento na prevenção requer o conhecimento da correlação com os fatores etiológicos, por meio de estudos epidemiológicos.

Etiologia do câncer

A carcinogênese é um processo que ocorre em múltiplas etapas, em que as células, gradativamente, vão adquirindo as características de malignidade por meio de uma série de alterações genéticas progressivas e cumulativas (Quadro 1.3).

Os estudos demonstram que as neoplasias têm origem em uma única célula, de praticamente quaisquer tecidos do organismo, resultando em múltiplas mutações no DNA. O acúmulo de anormalidade no DNA pode ocorrer tanto nos genes fundamentais, como naqueles envolvidos no controle do ciclo celular, na apoptose e no reparo do DNA. Essas mutações

podem causar crescimento celular desordenado e determinar o aparecimento de células com capacidade de gerar metástases (Figura 1.6).

Quadro 1.3 Múltiplos estádios da carcinogênese.

Lesão de DNA inicial (pela ação dos carcinógenos):
• Radiação, produtos químicos, vírus e outros
Quebras e rearranjos cromossômicos, replicação gênica
Seleção de células mutantes – clonalidade:
• Falha no controle do crescimento e/ou diferenciação celular
• Perda da estabilidade cromossômica
• Mudança no perfil de expressão gênica
• Reativação de proto-oncogenes
• Inativação de genes supressores de tumor

As causas primárias do câncer ainda não estão totalmente esclarecidas, mas as neoplasias surgem em decorrência de mutações genéticas espontâneas ou induzidas por agentes patogênicos. Atualmente, reconhece-se um grande número de agentes carcinogênicos, como metais, radiações, vírus, radicais livres de oxigênio, inflamações crônicas e xenobióticos (como tabaco, álcool e pesticidas), entre outros que promovem alterações no ciclo celular, provocando excesso na taxa de proliferação e deficiência nas taxas de morte celular.

O câncer tem como causa fatores denominados micro ou macroambientais, também identificados como intrínsecos e extrínsecos.

Os agentes extrínsecos compreendem as radiações ionizantes e ultravioleta e os carcinógenos químicos e biológicos (vírus, bactérias e parasitas).

As influências intrínsecas (endógenas ou microambientais) são representadas por fatores como idade, tipo de dieta, efeitos hormonais e predisposição genética.

Os fatores genéticos endógenos estão relacionados com a patogênese do câncer; por exemplo, a maior predisposição da raça Boxer para o desenvolvimento de neoplasias.

É importante considerar que a carcinogênese é multifatorial e, ainda, que eventos extrínsecos podem influenciar os intrínsecos, determinando o aparecimento do câncer. Pode ocorrer sobreposição de influências na gênese de neoplasias.

Alguns pesquisadores classificam as causas das neoplasias em conhecidas e prováveis, conforme a Tabela 1.8.

Embora cada categoria seja abordada em separado, os agentes etiológicos podem interagir, inclusive produzindo efeitos sinérgicos.

De acordo com dados estatísticos, hoje o câncer é a principal causa de morte em cães e gatos, e os pacientes idosos, em geral, são os mais acometidos. Entende-se que quanto mais o animal vive, maior a exposição do organismo aos agentes carcinógenos do meio ambiente (ou macroambientais), ou à combinação com os fatores intrínsecos (ou microambientais). Assim, aumenta-se a probabilidade de o organismo acumular alterações moleculares responsáveis pela multiplicação celular desordenada.

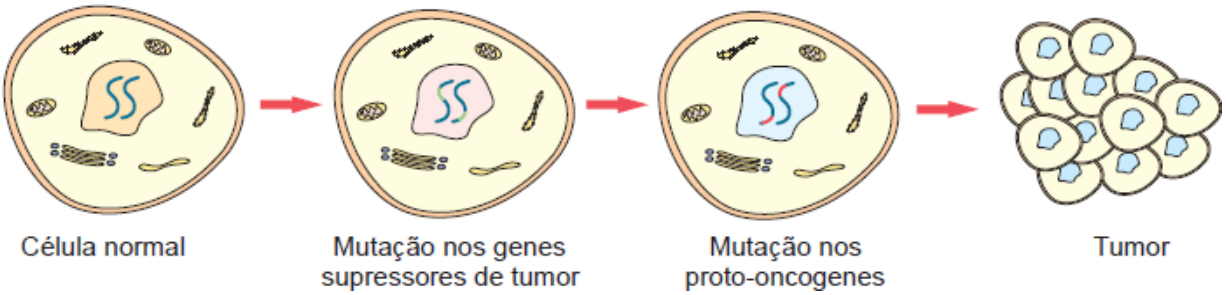


Figura 1.6 Carcinogênese por alterações nos proto-oncogenes e genes supressores de tumor. A carcinogênese decorre de mutações acumuladas no genoma. Por meio de processos endógenos e/ou exposição aos vários agentes oncogênicos ambientais, os proto-oncogenes e os genes supressores de tumor sofrem alterações que resultam em desequilíbrio nos mecanismos homeostáticos de proliferação e diferenciação celular e de apoptose.

Muitos modelos foram propostos para explicar os mecanismos de carcinogênese, sendo o da iniciação/promoção/progressão um dos mais aceitos (Figura 1.7).

Na iniciação, primeira fase do processo de carcinogênese de múltiplas etapas, uma única célula em tecido, aparentemente normal, sofre alterações genotípicas irreversivelmente por meio da ação de agentes cancerígenos, químicos, físicos ou biológicos. Essas mudanças podem comprometer os mecanismos reguladores do crescimento e diferenciação celular, ou seja, os proto-oncogenes, os genes supressores e a apoptose.

Apesar de o carcinógeno interagir com o DNA, promovendo uma mutação permanente, nem todas as células iniciadas originam um tumor, pois muitas entram no processo de apoptose.

Tabela 1.8 Agentes etiológicos das neoplasias.

Agentes conhecidos	Agentes prováveis
Seres animados:	Hereditariedade
• Vírus	Hormônios

• Helmintos	Radiação calórica
• Células neoplásicas transplantadas	Traumatismos
Seres inanimados:	Nutrição
• De natureza física:	
– Radiação ultravioleta	
– Radiação ionizante	
– Radiação atômica	
• De natureza química	

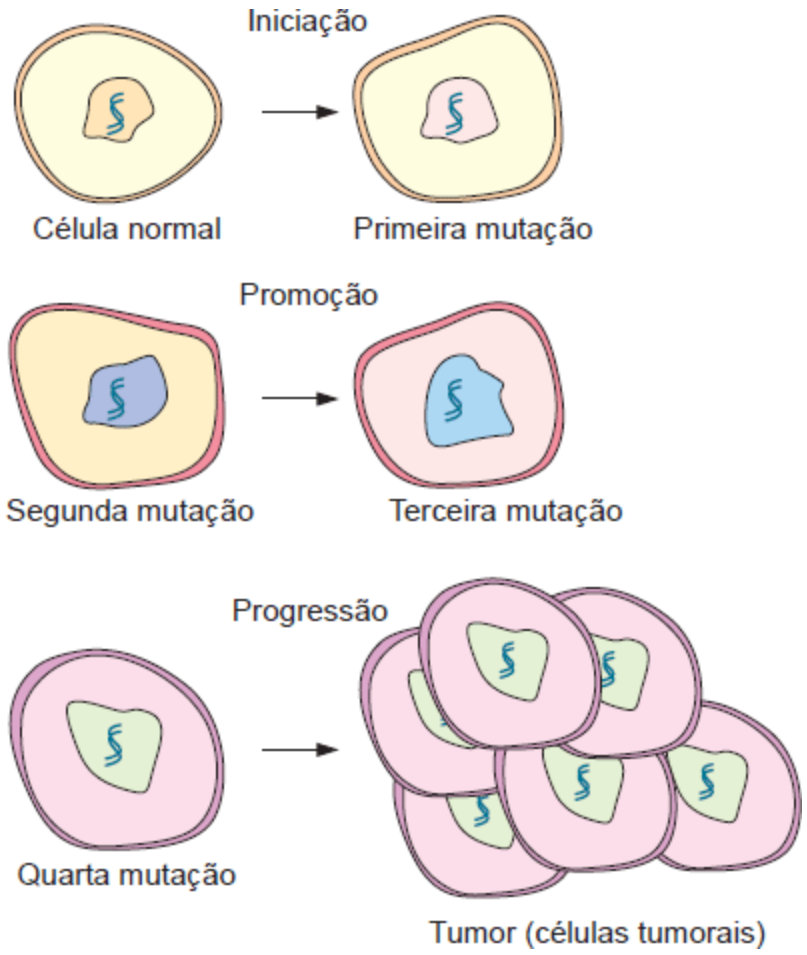


Figura 1.7 Mecanismos de carcinogênese por meio de iniciação (irreversível), promoção (reversível) e progressão (irreversível) celular.

Na segunda fase, a promoção, a célula geneticamente iniciada passa a se multiplicar com o estímulo dos agentes promotores, expressando alterações fenotípicas em suas células-filhas, e essas passam a ter autonomia, formando um clone. Essa etapa pode ser interrompida caso o estímulo seja cessado.

Prosseguindo na carcinogênese, ocorre a fase denominada progressão, na qual surgem clones com potencial de invasão tecidual e formação de metástase. O estado de iniciação é um fenômeno celular, a promoção é tissular e a progressão constitui-se em evento sistêmico e irreversível.

Muitos carcinógenos são completos, ou seja, induzem rapidamente a gênese do tumor, mesmo na ausência de agentes promotores. Os agentes

promotores têm estruturas químicas diferentes, e não há um mecanismo uniforme para explicar a atividade desses fatores oncogênicos. Podem agir de modo específico, mas em geral determinam aumento da divisão e inibição de apoptose, e sua ação pode ser reversível.

De acordo com a literatura, 80% das neoplasias malignas têm origem em estímulos ambientais, em decorrência da exposição a carcinógenos químicos e físicos, ou a vírus causadores de câncer. Apesar da etiologia multifatorial, a busca pelo esclarecimento das causas do câncer deve ser incessante, pois inúmeras neoplasias podem ser prevenidas, uma vez que são induzidas por fatores exógenos.

Carcinogênese endógena

Um grande número de tumores se desenvolve em animais que não sofreram exposição anterior aos agentes cancerígenos, e a causa dessas neoplasias parece ser a mutação espontânea, a qual pode ocorrer em consequência da ação do próprio metabolismo celular, e, em geral, acontecem com uma frequência característica para cada organismo. As mutações espontâneas podem ser causadas por processos como depurinações (104 eventos/célula/dia), desaminações de citidina e uridina (20/célula/dia) e danos oxidativos do DNA provocados por radicais livres, oriundos da cadeia de transporte de elétrons, bem como erros introduzidos na replicação pela DNA polimerase (Figura 1.8).

Quando essa frequência característica é alterada por agentes químicos ou físicos, as mutações são identificadas como induzidas e esses agentes são denominados mutagênicos. A eficiência de ação dos agentes mutagênicos depende de sua capacidade de aumentar a taxa de mutação espontânea de um organismo. A média de mutações espontâneas por par de bases por célula situa-se entre 10-8 a 10-9 e essas frequências aumentam de 10 a 1.000 vezes após a exposição aos agentes mutagênicos.

As mutações espontâneas podem ser controladas por mecanismos eficazes como eliminação das mudanças de base por meio de um eficiente sistema de reparo; as mutações podem ser silenciosas, isto é, não produzir proteínas alteradas, uma vez que 97% do DNA é não codificante; nem todas as mutações originam células cancerosas, pois para isso devem ocorrer em oncogenes e genes supressores de tumor. É importante saber que células mutadas, passíveis de ser reconhecidas pelo sistema imunológico, podem ser eliminadas por este.

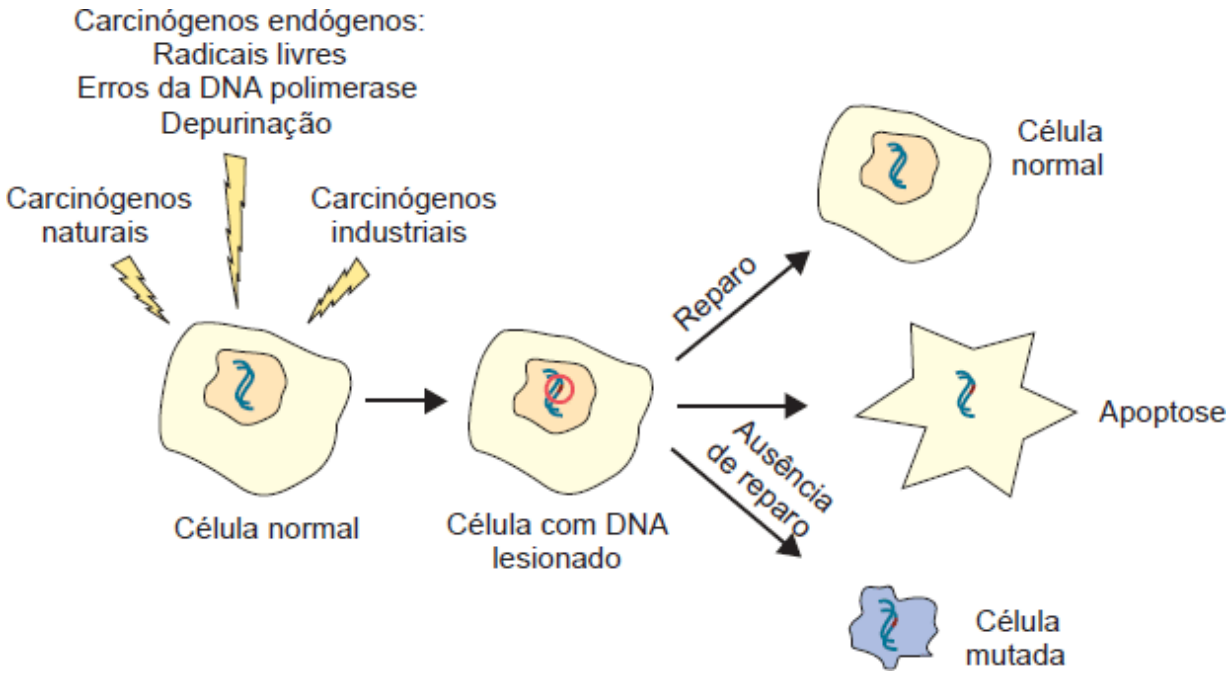


Figura 1.8 Mutações espontâneas desencadeadas por processos de depurinações, desaminações, lesões oxidativas do ácido desoxirribonucleico (DNA) provocados por radicais livres e erros introduzidos na replicação pela DNA polimerase. Adaptada de Brentani, 2003.[13]

Carcinogênese química

Na carcinogênese química, a indução da neoplasia também ocorre em estádios, sendo basicamente a etapa da iniciação e promoção. A iniciação é irreversível, e nessa etapa o carcinógeno químico interage com o DNA produzindo uma mutação permanente. Em razão do processo de apoptose,

nem todas as células iniciadas dão origem a um tumor. Na fase de promoção, os eventos epigenéticos influenciam a proliferação ou a apoptose da célula iniciada, podendo começar a proliferação local. No estádio de progressão, o tumor adquire características de malignidade, tornando-se infiltrativo e metastático (Figura 1.9).

Alguns agentes químicos podem agir como iniciadores, promotores, ou ambos, dependendo das propriedades químicas de cada um ou de seus metabólitos, assim como do mecanismo de lesão que produzirão. A fase de iniciação desencadeia-se pela exposição ao agente carcinogênico, o iniciador. Tem a característica de ser rápida e irreversível e, em geral, é causada por lesão no DNA, que produz mutação permanente. Nem todas as células iniciadas originam um tumor, pois muitas são eliminadas pelo processo de apoptose. A replicação e a divisão consequentes são fundamentais na conversão de uma modificação química do DNA em uma mudança herdada.

A fase de promoção representa uma etapa de eventos epigenéticos que influenciam a proliferação ou a apoptose das células iniciadas, resultando em sua proliferação e expansão clonal. Ao contrário dos agentes iniciadores, os promotores não afetam diretamente o DNA e seus efeitos são reversíveis.

Na sequência, ocorre a fase de progressão, quando, então, o tumor se torna maligno, com grande capacidade de infiltração tecidual e de disseminação metastática.

Foram identificados vários compostos naturais e sintéticos que iniciam a carcinogênese. Algumas substâncias oncogênicas têm capacidade de induzir o desenvolvimento neoplásico, mesmo na ausência de elementos promotores, sendo classificadas como agentes de ação direta, ou como carcinógenos completos (são carcinogênicos por si próprios). Os agentes de ação indireta ou pró-carcinógenos são metabolicamente convertidos *in vivo* no carcinógeno final (Quadro 1.4). As estruturas químicas dos carcinógenos

incluem hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, aminas, nitrosaminas e agentes alquilantes.

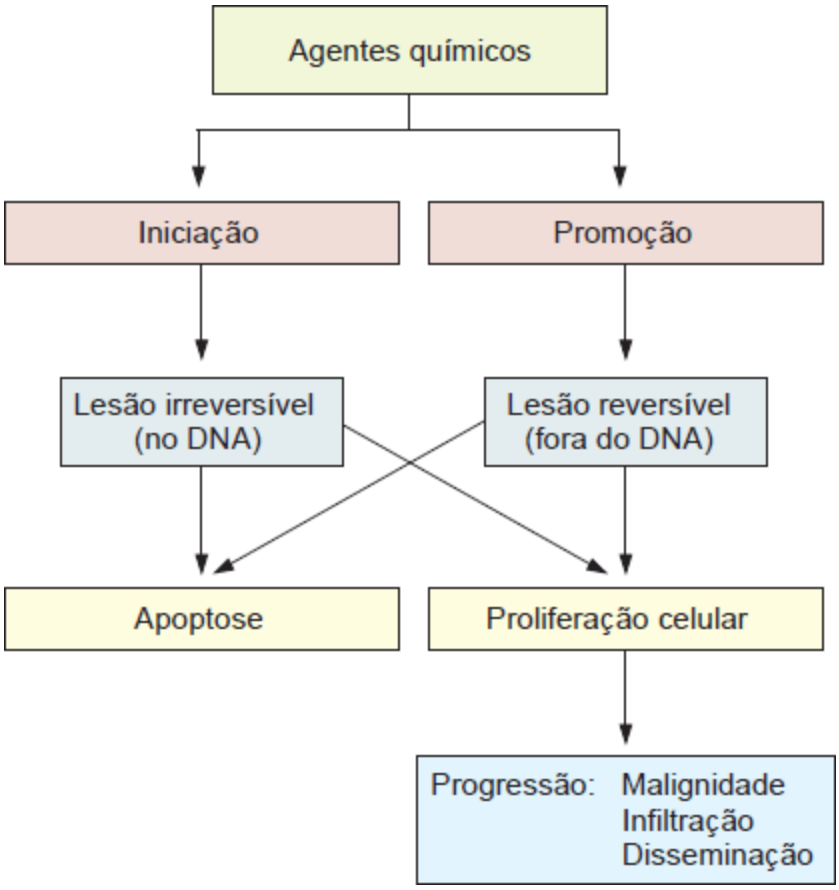


Figura 1.9 Tumorigênese pelos mecanismos de iniciação e promoção. DNA = ácido desoxirribonucleico.

Apesar de a carcinogênese química no ser humano ser amplamente pesquisada, não está bem documentada a importância da exposição de cães aos agentes químicos na etiologia do câncer. A maioria das informações sobre a carcinogênese química, como a dos aditivos dos alimentos e a das embalagens de vinil (PVC, policloreto de vinil) e as contaminações ambientais, provém da bibliografia médica. Mesmo assim, esses resultados são de valia para a Medicina Veterinária, pois muitos agentes carcinogênicos são estudados e avaliados em animais domésticos. Por exemplo, comprovou-se experimentalmente o desenvolvimento de câncer

de bexiga em cães, após a administração de ciclofosfamida, o que também pode acontecer no ser humano.

Quadro 1.4 Principais carcinógenos químicos.

De ação direta
Betapropiolactona
Etilmelanossulfona
Dimetil sulfato
Mostarda nitrogenada
Metilnitrosureia
Diepoxibutano
Fármacos antineoplásicos, como ciclofosfamida e clorambucila
De ação indireta
Benzopireno
Dimetilnitrosamina
Cloreto de vinil
2-naftilamina

Sassafrás
Aflatoxina B1
Benzidina

Em alguns estudos, ficou demonstrado que o ser humano e o cão têm reações semelhantes às substâncias cancerígenas. A convivência estreita entre ambos faz com que os animais de companhia estejam expostos a esses agentes, embora muitas vezes de maneira indireta ou passiva. Por exemplo, embora não se tenha descrito o desenvolvimento de tumores em cães expostos à fumaça ambiental do cigarro, experimentalmente a inalação direta provocou o aparecimento de carcinomas pulmonares em cães. Recentemente, por meio de pesquisas realizadas em cães fumantes passivos, detectou-se aumento nas células de defesa, como linfócitos e macrófagos. Além disso, detectou-se antracose, lesão com potencial precursor para doença respiratória, incluindo o câncer pulmonar.

Em cães, a exposição aos inseticidas que contêm organofosforados, carbamatos e piretroides está associada ao desenvolvimento de carcinomas de bexiga. Observou-se aumento no risco de desenvolver câncer de bexiga associado às aplicações tópicas de inseticida em cães. Nesses animais, a obesidade foi um fator adicional de risco, provavelmente porque a maioria dos inseticidas é lipossolúvel e tende a se depositar no tecido adiposo.

Experimentalmente, a exposição aos carcinógenos, como hidrocarbonetos aromáticos e nitrosaminas, induziria o desenvolvimento de cânceres de estômago, pulmão e fígado em cães.

Algumas publicações relatam que o agente herbicida ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D) é carcinogênico para linfomas em cães.

Como no ser humano, a exposição de ordem ambiental a agentes carcinogênicos implica o desenvolvimento de várias neoplasias, pois foram

diagnosticados carcinomas de células escamosas em amígdalas e língua de cães que permanecem em áreas poluídas com a industrialização de fumo.

A exposição ao asbesto foi carcinogênica para o ser humano e o cão, os quais desenvolveram tumores, como o mesotelioma.

A relação entre composto químico e origem do câncer está exemplificada pela aflatoxina B, uma proteína tóxica encontrada em nozes e amendoins responsável pela alta incidência de câncer hepático em populações asiáticas que consomem esse tipo de alimento. O componente químico da aflatoxina B causa a substituição da base nitrogenada guanina por timina no códon 249, que faz parte do gene supressor de tumor p53.

Entre os mecanismos responsáveis pela mutagênese, propõese que vários compostos não polares sofram ativação metabólica. E assim se formam intermediários que reagem com o DNA. Os carcinógenos são metabolizados pela ação de complexos enzimáticos do animal, e as substâncias resultantes reagem covalentemente com o oxigênio e o nitrogênio do DNA. As enzimas biotransformadoras presentes no retículo endoplasmático inativam os oncogênicos químicos e podem transformá-los em compostos eletrofílicos (deficientes em elétrons), que reagem de forma covalente com o DNA. A suscetibilidade à ação dos carcinógenos varia de acordo com seu perfil enzimático e com a habilidade em metabolizar esses compostos em reagentes eletrolíticos, reativos com o DNA, ou metabólitos excretáveis. A potência carcinogênica varia de acordo com as espécies ou os tecidos, de acordo com as diferenças metabólicas. Por exemplo, o sistema enzimático de cobaias não converte o 2-acetilaminofloeno em seu derivado hidroxilado, que se liga ao DNA, não apresentando câncer hepático quando alimentados com aflatoxinas.

Em virtude das variações do potencial dos agentes oncogênicos, estes são identificados como pré ou pró-carcinógeno, carcinógeno intermediário e carcinógeno final. O pré-carcinógeno necessita de ativação metabólica para se transformar em substância cancerígena. O carcinógeno intermediário é

um metabólito do pré-carcinógeno na via metabólica para a transformação do cancerígeno final que reage, de forma covalente, com o DNA da célula.

Recentemente, observou-se que os radicais livres podem ser excessivamente produzidos, em certas circunstâncias, como no processo inflamatório. Os radicais livres, como oxigênio (O_2), H_3O e óxido nítrico, podem ser produzidos por fagócitos ativos, como leucócitos, polimorfonucleares e macrófagos. Têm um elétron não pareado que torna o radical ativo. A evidência de que os radicais livres induzem a transformação neoplásica é reforçada pelo fato de que os antioxidantes que impedem a formação de radicais livres inibem a ação carcinogênica.

O conhecimento e o domínio da carcinogênese química são fundamentais, pois oferecem dados ou subsídios para a quimioprevenção. Esta consiste no emprego de agentes químicos naturais ou sintéticos com o propósito de reverter, suprimir ou prevenir a progressão do câncer invasivo. De acordo com suas ações, os agentes quimiopreventivos são classificados em:

- Agentes que previnem a bioativação: são as substâncias que agem nas enzimas do citocromo P450, inibindo sua ação. Um exemplo é o dialil-sulfeto encontrado no alho, que inibe as enzimas microssômicas da família P450: Cyp2B1 e Cyp2E1
- Substâncias bloqueadoras: as vitaminas E e C são antioxidantes e inativam metabólitos reativos, impedindo que estes se liguem ao DNA
- Agentes supressores: suprimem o desenvolvimento neoplásico após exposição aos carcinógenos, como os retinoides, que induzem a diferenciação em câncer de próstata e mama (no ser humano).

Carcinogênese física

Os carcinógenos físicos são representados por radiação, traumas e inflamações.

As radiações são consideradas agentes iniciadores do processo de neoplasias, são mutagênicas e causam lesão direta no DNA da célula-alvo. A energia radiante, seja na forma de raios ultravioleta ou radiação ionizante, transforma células *in vitro* e induz a gênese do tumor *in vivo*, tanto em seres humanos quanto em animais.

Em geral, há um tempo prolongado entre a dose iniciadora da radiação e o aparecimento de uma neoplasia maligna. Esse fato sugere que a exposição aos agentes promotores está envolvida na proliferação de células que sofreram lesões pela radiação e também no desenvolvimento final do tumor. Medula óssea hematogênica, tireoide e pele são alvos dos efeitos deletérios das radiações.

Radiação ionizante

Nessa categoria, incluem-se as radiações eletromagnéticas (raios X e gama) e as de partículas C, partículas alfa e beta, prótons e nêutrons. Esses carcinógenos fazem parte do ambiente natural e têm como fonte principal a radiação ionizante, isto é, raios cósmicos, radônio e radiação terrestre, e cerca de 18% decorrem de fontes médicas e industriais. As radiações ionizantes são identificadas como carcinógenos universais por terem capacidade de provocar câncer em quase todos os tecidos, de todas as espécies, em qualquer idade, incluindo os fetos.

Conforme se observou nos sobreviventes das bombas atômicas de Nagasaki e Hiroshima, uma única exposição à radiação ionizante foi suficiente para desencadear o desenvolvimento das neoplasias. Essas pessoas foram acometidas por leucemias, principalmente mielocítica aguda e crônica, 6 anos depois, e por tumores sólidos aproximadamente 20 anos após a contaminação. Até mesmo as radiações terapêuticas foram carcinogênicas, pois aproximadamente 10% das pessoas irradiadas em razão de tumores na cabeça e pescoço durante a latência desenvolveram neoplasias de tireoide.

Encontram-se descritos na literatura casos de linfomas em cães que sofreram exposição às ondas eletromagnéticas. Também há relatos de osteossarcoma com essa espécie em animais expostos ao estrôncio 90. A exposição à radiação gama aumenta o risco de neoplasias de origem epitelial e mesenquimal em cães.

Há casos de cães acometidos por neoplasias pulmonares secundárias à inalação de plutônio 239, o qual tem origem em partículas alfa. E, também, foram diagnosticados osteossarcomas em cães submetidos à quimioterapia intraoperatória.

Radiação ultravioleta

A radiação ultravioleta (UV) com comprimento de onda apropriado pode ser absorvida por bases de DNA e gerar alterações nelas. A porção UV do espectro solar pode ser dividida em três faixas de onda, sendo 320 a 400 ηm (UVA), 280 a 320 ηm (UVB) e 200 a 280 ηm (UVC). Provavelmente, a radiação UVB é a responsável pelo desenvolvimento do câncer de pele.

A alteração mais frequente é a geração de dímeros entre pirimidinas adjacentes em um filamento de DNA. Em consequência, esses dímeros interferem na transcrição e replicação do DNA.

Esse tipo de lesão do DNA é reparado pela via de excisão de nucleotídios. As cinco fases dessa via são: reconhecimento da lesão de DNA, incisão do filamento de DNA de ambos os lados da lesão, remoção da lesão, síntese de um trecho de nucleotídios e ligação do trecho aos nucleotídios adjacentes. Acredita-se que sejam necessários produtos de pelo menos 20 genes para que ocorra o reparo da excisão. Supõe-se que, quando há exposição excessiva ao sol, o mecanismo de reparo da excisão é sobrecarregado e algumas lesões do DNA não são reparadas.

No ser humano, a importância do reparo da excisão é observada em pacientes com o distúrbio autossômico recessivo xeroderma pigmentoso, em que há uma incapacidade hereditária de reparar a lesão do DNA,

induzida pela radiação UV. Esses pacientes demonstram extrema fotossensibilidade e têm um risco 2 mil vezes maior de câncer de pele nas áreas expostas ao sol.

A oncogenicidade da radiação UVB pode ser aumentada pelo seu efeito deletério sobre a imunidade, que pode interferir na destruição da célula tumoral pelo sistema imunológico.

Em cães e gatos, a exposição à radiação solar, além de provocar queimaduras, determina o desenvolvimento de lesões pré-neoplásicas a neoplásicas na pele e nas membranas mucosas pela ação dos raios UVB. Com frequência, são diagnosticados carcinomas de células escamosas em gatos expostos à luz solar (Figura 1.10).

As lesões, em geral, comprometem mais as áreas despigmentadas ou pouco pigmentadas de pele e mucosa do plano nasal, da boca, da pele periocular, das orelhas e da área ventral do abdome.

Os efeitos moderadores da melanina cutânea têm sido propostos como importantes protetores contra a ação da luz UV. Contudo, recentemente, algumas observações fazem suspeitar que a melanina possa ser deletéria à pele. Isso porque, quando a melanina é exposta à radiação UV, produtos fotodinâmicos podem ser deletérios ao DNA e a outras proteínas.



Figura 1.10 Gato acometido por carcinoma de células escamosas em região periocular.

Carcinogênese viral

Os indícios da participação dos vírus na etiologia dos tumores provêm de observações em animais e foram propostos pela primeira vez em 1900. Vários vírus de DNA e RNA implicam a formação de tumores, tanto em animais quanto em seres humanos. As infecções virais constituem fatores de risco significativos, passíveis de controle na etiologia do câncer.

Os carcinógenos virais causam transformações pela capacidade de integrarem seus genomas ao DNA da célula do hospedeiro. Em geral, os vírus são responsáveis pela produção de uma proteína transformadora, codificada por um oncogene, que mantém o estado do vírus maduro. Para os vírus de RNA, não é possível a integração direta do genoma do hospedeiro, pois seu genoma é RNA. Inicialmente, o RNA viral é convertido em uma cópia de DNA, o provírus, utilizando o RNA como modelo e a enzima codificada pelo vírus, transcriptase reversa. O provírus é

então integrado ao genoma do hospedeiro e replicado com ele. Os vírus de RNA de filamento único que usam essa via são denominados retrovírus.

Os vírus de DNA e os de RNA associados com mais frequência à oncogênese em animais estão descritos na Tabela 1.9.

Além dos papilomavírus, os vírus de DNA oncogênicos incluem os herpesvírus, papovavírus (abrangendo papilomavírus e poliomavírus), adenovírus, hepadnavírus e poxvírus. Os vírus de DNA carcinógenos são responsáveis por um grande número de neoplasias em aves e primatas e somente os papilomavírus podem causar neoplasias nos animais domésticos, incluindo cães e gatos.

São poucos os vírus de DNA que provocam o desenvolvimento de neoplasias em cães e gatos. Alguns papilomavírus podem desencadear os carcinomas de células escamosas em gatos (doença de Bowen) e ainda induzir a transformação de papilomas em carcinomas de células escamosas nos cães.

Em cães, os papilomavírus provocam lesões cutâneas e orais. A papilomatose cutânea acomete com mais frequência a face medial dos membros pélvicos. As lesões têm aspecto verrugoso, são múltiplas, de superfície áspera e escura. Em razão do caráter infeccioso, a papilomatose acomete com mais frequência os animais jovens. A neoplasia é facilmente transmissível por simples escarificação e a incubação é de 4 a 6 semanas. Os animais acometidos por essa virose têm imunidade definitiva.

A forma oral, em geral, localiza-se em torno dos lábios e na boca, e os tumores podem se propagar pelas bochechas, pelo palato duro, pela língua e pela faringe.

Na espécie felina, a papilomatose viral é uma condição reconhecida causada por papilomavírus específico para o gato. Ao contrário do que ocorre com os cães, os papilomas aparecem em gatos mais velhos, com idade entre 6 e 13 anos. A localização mais frequente é na pele. O diagnóstico depende da histopatologia e da imuno-histoquímica. A terapia

pode ser efetuada por excisão cirúrgica e a administração parenteral de interferon é mais uma opção terapêutica.

Os herpesvírus ou hepadnavírus (incluindo o vírus da hepatite B) podem causar câncer no ser humano e em vários animais não domésticos.

Os vírus de RNA com potencial carcinogênico denominam-se oncomavírus ou oncovírus, organismos integrantes da subfamília Oncovirinae, em que estão os vírus causadores de leucemia em mamíferos e aves e de sarcomas em mamíferos, aves e serpentes, bem como aquele responsável pelo carcinoma mamário da fêmea do camundongo (*mouse mammary tumor virus*, MMTV).

Os oncovírus contêm uma enzima denominada DNA polimerase, dependente do RNA viral, também conhecida como transcriptase reversa, que produz DNA a partir dos modelos de RNA viral. O DNA assim elaborado e contendo informações relativas à produção viral (virógena) e à transformação celular (oncógena) é incorporado ao DNA cromossômico (genoma) do hospedeiro e transmitido de acordo com as Leis de Mendel. Tal mecanismo explica a transmissão vertical, ou seja, da gestante para o feto, conhecida de modo geral nas oncoviroses, exceto na leucemia felina, em que a transmissão é horizontal, isto é, por meio de contágio de um animal para outro.

Tabela 1.9 Vírus carcinogênicos.

Vírus		Tumor	Espécie
Vírus de RNA	Família dos retrovírus:		
	• HTLV-I	Leucemia/linfoma de células T adultas	Ser humano

	• FeLV	Leucemia/linfoma	Felinos
	• Vírus da leucose bovina	Leucemia/linfoma bovino	Bovinos
	• Vírus da leucose aviária	Leucemia/linfoma aviário	Aves
Vírus de DNA	Família hepadnavírus (vírus da hepatite B)	Carcinoma hepatocelular	Ser humano
	Família herpes-vírus (vírus Epstein-Barr)	Linfoma de Burkitt na África; carcinoma nasofaríngeo na China	Ser humano
	HVH-8	Sarcoma de Kaposi	Ser humano
	Vírus da enfermidade de Marek	Doença de Marek/linfoma	Aves
	Família papovavírus (vírus dos papilomas)	Papilomas/verrugas	Ser humano e animais
		Carcinoma do colo	Ser humano

		do útero	
		Enfermidade de Bowen/carcinoma de células escamosas	Felinos
	Família adenovírus	Adenomas	Ovinos

Adaptada de Morris *et al*., 2002.[14] RNA = ácido ribonucleico; DNA = ácido desoxirribonucleico; HTLV-1 = vírus linfotrópico da célula humana do tipo 1; FeLV = vírus da leucemia viral felina; HVH-8 = herpes vírus humano.

Além da alta morbidade e mortalidade das retroviroses emgatos, as infecções por vírus de RNA predispõem ao desenvolvimento neoplásico em gatos e provavelmente de alguns tumores em cães. As três retroviroses de maior importância clínica são a leucemia viral felina (FeLV), o sarcoma viral felino (FeSV, *feline sarcoma virus*) e a imunodeficiência viral felina (FIV, *feline immunodeficiency virus*).

Leucemia viral felina

A leucemia viral felina também está associada ao desenvolvimento de linfoma nos gatos, apesar de nem todos os casos de câncer serem soropositivos para essa retrovirose. Essa infecção viral prevalece em gatos ou, em especial, em gatos de reprodução.

Os gatos têm a mais alta incidência de neoplasias hematopoéticas dos animais domésticos, com 20% dos linfomas sendo causados pelo vírus da leucemia felina.

Sarcoma viral felino

Esses carcinógenos virais, os vírus do sarcoma felino, são verdadeiros híbridos e resultam da recombinação do DNA proviral da FeLV com proto-

oncogenes do gato. São várias as funções biológicas normais dos proto-oncogenes, e quando estes se alteram ou se ativam inapropriadamente chamam-se oncogenes, os quais são importantes no desenvolvimento do fenótipo canceroso.

Os proto-oncogenes podem ser ativados por mutações que produzem translocações de cromossomos, como as que podem estar associadas à inflamação e aos sarcomas pós-vacinais, ou pela incorporação de retrovírus como a FeLV.

Somente 2% dos fibrossarcomas em gatos têm a influência dos retrovírus no seu desenvolvimento. Os tumores induzidos por FeSV são lesões solitárias e acometem geralmente gatos jovens. Os fibrossarcomas não virais são multicêntricos e desenvolvem-se com maior frequência em gatos mais idosos.

Os fibrossarcomas induzidos por FeSV têm crescimento rápido, e 30% dessas neoplasias apresentam metástases nos pulmões ou em outros órgãos. Os gatos acometidos por tumores induzidos por FeSV multicêntricos têm prognóstico desfavorável. Em razão da rápida proliferação, essas neoplasias são potencialmente sensíveis à quimioterapia (doxorrubicina, vincristina) e à radioterapia. A excisão cirúrgica combinada à radioterapia também é opção terapêutica para os tumores induzidos por FeSV.

Imunodeficiência viral felina

As neoplasias mais diagnosticadas associadas às infecções por vírus da imunodeficiência são os linfomas, os tumores mieloides (leucemia mielógena, doenças mieloproliferativas) e alguns sarcomas e carcinomas.

Os gatos infectados com FIV e FeLV têm mais tendência a desenvolver linfomas e leucemias do que os não infectados.

Os linfomas associados a FeLV e FIV em geral são extranodais e acometem gatos mais velhos, em torno de 8,7 anos.

Os carcinomas de células escamosas também podem estar associados a infecções por FIV, assim como carcinomas mamários, fibrossarcomas, doenças mieloproliferativas e mastocitomas.

Carcinogênese por parasitas e bactérias

As neoplasias podem derivar de processos crônicos, induzidos pela presença de larvas. Apesar de não estarem bem definidos os mecanismos pelos quais o processo crônico incita o desenvolvimento neoplásico, a literatura é rica em relatos de sarcomas esofágicos associados à infecção por *Spirocerca lupi* em cães.

Os carcinomas biliares foram diagnosticados em cães e gatos infectados com *Clonorchis sinensis.*

A interdependência da infecção pelo trematódeo *Opistorchis felineus* e o aparecimento de carcinomas hepáticos em cães e gatos estão documentados na literatura.

Os seres humanos podem desenvolver neoplasias gástricas (carcinoma gástrico e linfoma) associadas às infecções crônicas com *Helicobacter* spp., ao passo que em ratos essas bactérias induzem o desenvolvimento de carcinomas hepatocelulares.

Alimentação e carcinogênese

A dieta não é considerada somente fonte de nutrientes, mas sim de várias outras substâncias que podem participar da promoção ou inibição do processo da carcinogênese.

Considerando que são escassos os estudos que correlacionam o tipo de dieta à carcinogênese em animais, serão inicialmente descritos alguns resultados de investigações realizadas em seres humanos.

Entre os muitos fatores prováveis associados à etiologia do câncer, estima-se que a dieta possa causar cerca de 20 a 30% de todos os cânceres no ser humano em países economicamente desenvolvidos.

A distribuição geográfica relaciona-se com a incidência de muitos tipos de tumores em seres humanos. No Ocidente, as dietas com alto teor de gordura relacionam-se com a elevada incidência de neoplasias de intestino grosso, mama, próstata, endométrio e pâncreas. O alto nível de gordura na alimentação provavelmente atua nos mecanismos da oncogênese. Fatores como estresse oxidativo, déficit de metilação e desequilíbrio dos ácidos graxos ômega-3 e ômega-6 estão ligados à nutrição e contribuem para o aumento do risco de desenvolvimento de câncer.

Há evidências de que a obesidade no ser humano influencie a gênese do câncer colorretal. A obesidade insulina-resistente mantém elevados os níveis plasmáticos de glicose e ácidos graxos, induzindo alterações metabólicas, estresse oxidativo, inflamação crônica e carcinogenicidade. O excessivo peso corpóreo e o aumento de calorias constituem fatores de risco para os cânceres de cólon, mama, próstata, reto e endométrio.

Alguns elementos, como a proteína animal e a gordura, principalmente de carnes vermelhas, estão associados à ocorrência de câncer de cólon, bem como a gordura saturada ao câncer de próstata, mama, reto e endométrio. Os alimentos queimados, defumados, em conserva e salgados são apontados como fatores de risco para as neoplasias de esôfago e estômago.

Alguns estudos epidemiológicos sugerem que a dieta pode atuar como agente de quimioprevenção do câncer. Apesar de as bases moleculares não estarem ainda bem definidas no ser humano, com a alimentação rica em fibras, grãos, frutas e vegetais e também com aquela em que menos de 30% das calorias totais provêm de gordura, o risco de câncer é menor.

Por meio dos resultados de algumas pesquisas realizadas em cães, constatou-se a possibilidade de fatores nutricionais atuarem como agentes etiológicos em tumores de mama. Os animais que receberam alimentação caseira tiveram a mais alta prevalência de tumores. Também a ingestão de carnes, em especial a de suínos e bifes, foi definida como fator de risco no desenvolvimento de displasias e tumores mamários.

Observou-se maior prevalência de câncer de mama em cadelas obesas e nas pacientes que consumiam grande quantidade de carne vermelha. Na mulher, a obesidade está associada às elevadas concentrações de estrógeno. Esse hormônio provém da transformação no tecido adiposo da androstenodiona em estrona e, na sequência, em estrógeno, o qual induz a proliferação celular.

A obesidade também foi considerada fator influente na gênese dos tumores de células de transição da bexiga urinária em cães. Apesar de o mecanismo carcinogênico não estar bem esclarecido, é provável que elevadas concentrações de carcinógenos lipofílicos permaneçam armazenadas no tecido adiposo.

Algumas especulações na área médica sugerem a utilização de certos precursores de vitaminas e outros componentes que possam reverter o processo de carcinogênese. Também em Medicina Veterinária avaliaram-se os efeitos benéficos da suplementação nutricional com polifenóis para cães e gatos.

Nesses animais, detectou-se que os polifenóis não flavonoides, principalmente o resveratrol, têm um poder antioxidante de 20 a 50 vezes superior ao da vitamina E. Com a função primordial de proteger a célula submetida a um estresse, a captação de radicais livres pelos flavonoides se estende ao DNA, prevenindo assim alterações genômicas e mutações responsáveis pela carcinogênese.

Os polifenóis podem evitar a formação de tumores de pele por meio da inibição de enzimas que estimulam a multiplicação das células neoplásicas e reduzem a carcinogênese na cavidade oral e no intestino.

Contribuindo com o controle do câncer em cães, os flavonoides atuam por meio de vários mecanismos:

- Inibição da formação de carcinógenos a partir de pró-carcinógenos
- Contribuição da conjugação e eliminação de carcinógenos
- Formação de complexos inativos com alguns carcinógenos

• Reparo do DNA alterado por mutagênese oxidante.

Os efeitos antioxidantes e antimutagênicos evidenciam os benefícios dos polifenóis no controle do câncer em cães e gatos.

Hereditariedade, idade e carcinogênese

As neoplasias ditas hereditárias estão relacionadas com a perda de genes supressores de tumor. Isso explica a quase totalidade das doenças malignas que existem em crianças, em geral produzidas por um aumento da predisposição ao desenvolvimento de tumores já ao nascimento.

Os indivíduos com anormalidades cromossômicas apresentam maior risco de câncer. Por exemplo, pessoas com síndrome de Down, que possuem três cromossomos 21 em vez de dois normais, apresentam um risco 20 vezes maior de leucemia aguda.

São identificados vários tipos de câncer familiar no ser humano, que se desenvolvem em decorrência de alterações nos genes supressores de tumores, como o Rb, que causa o câncer infantil (retinoblastoma), e o p53, que está alterado em várias neoplasias. Assim, a neoplasia familiar aparece mais em crianças ou adultos jovens que em pessoas idosas, as quais são mais afetadas pelo câncer espontâneo. Alguns cânceres herdados (no ser humano) e seus genes responsáveis são mencionados na Tabela 1.10.

Em cães e gatos, a idade é um fator importante no desenvolvimento do câncer.

Tabela 1.10 Cânceres familiares que ocorrem em seres humanos.

Neoplasia	Gene	Localização cromossômica
Retinoblastoma	*Rb1*	13q
Tumor de Wilms	*WT1*	11 p

Von Hippel-Lindau	*VPL*	3 p
Neoplasia múltipla endócrina	*MEN1*	11q
	MEN2	10q
Neurofibromatose	*NF1*	17q
	NF2	22q
Síndrome de Li-Fraumeni	*p53*	17 p
Polipose adenomatosa familiar	*APC/FAP*	5q
Câncer de cólon não polipoide hereditário	*MILH1*	3 p
	MILH2	2 p
Melanoma	*MLM*	9 p
Câncer de mama	*BRCA1*	17q
	BRCA2	13q

Adaptada de Morris *et al*., 2002.[14]

Apesar de algumas neoplasias malignas comprometerem animais jovens, os cães e gatos mais idosos, em geral, são os mais afetados por essa doença. Provavelmente, o aumento da taxa de doenças malignas está relacionado com uma combinação de fatores, como:

- Exposição mais prolongada aos agentes carcinogênicos

• Debilidade do sistema imunológico; ambos associados à maior longevidade dos animais.

As neoplasias mais frequentes em cães jovens, em torno de 6 meses de idade, são as do sistema hematopoético, da pele e do cérebro. A incidência dos tumores cerebrais e dos hematopoéticos em animais jovens excede a dos cães adultos ou idosos. Os mastocitomas também são relativamente frequentes em cães jovens, assim como as neoplasias linfoides se desenvolvem com grande frequência em gatos novos.

Em cães e gatos, certas raças têm mais predisposição para o desenvolvimento dos tumores, as quais estão descritos na Tabela 1.11.

Quanto à suscetibilidade racial, o Boxer é um dos mais acometidos pelo câncer. Os osteossarcomas são mais frequentes em raças grandes.

Carcinogênese hormonal

Determinados hormônios podem influenciar o desenvolvimento do câncer intensificando a replicação celular e também a progressão de células que já estão acumulando eventos iniciadores.

Os estrógenos e, em menor proporção, a progesterona influenciam o desenvolvimento do câncer de mama em cães e gatos. Uma observação proveniente da patogênese da neoplasia induzida por hormônios é a excessiva estimulação hormonal, em especial nos órgãos que normalmente são controlados por polipeptídios ou hormônios esteroides.

Em várias pesquisas, os resultados evidenciam os benefícios da ovarioisterectomia precoce em relação à gênese das neoplasiasmamárias, em especial do carcinoma mamário. Constatou-se incidência de tumores mamários na proporção de 1:100. Cadelas submetidas à ovarioisterectomia antes do primeiro estro e as fêmeas esterilizadas após o primeiro estro têm incidência de neoplasias mamárias de 1:12. Esse valor passa para 1:4 em fêmeas submetidas à ovarioisterectomia após o segundo estro.

Tabela 1.11 Predisposição racial das neoplasias caninas.

Local	Neoplasia	Raça
Estômago	Carcinoma	Pastor Belga
Glândula mamária	Diversos	Boxer, Pointer, Dachshund, Retriever do Labrador, Setter Inglês, Springer Spaniel Inglês, Spaniel Britânico
Narinas e seios paranasais	Diversos	Airedale Terrier, Collie, Scottish Terrier
Orofaringe	Diversos	Boxer, Golden Retriever, Cocker Spaniel
Ovário	Carcinoma	Pointer
Pâncreas	Carcinoma	Airedale Terrier
	Insulinoma	Poodle
Sistema esquelético	Osteossarcoma	Wolfhound Irlandês, Dogue Alemão, São Bernardo, Boxer, Pastor-alemão, Rottweiler
Sistema hematopoético	Linfoma	Boxer
	Histiocitose maligna	Bernese Mountain Dog

Sistema nervoso	Diversos	Bulldog, Boxer, Boston Terrier
Tecido cutâneo	Mastocitoma	Boxer, Bulldog, Retriever do Labrador, Golden Retriver
	Tumores vasculares	Boxer
	Hemangiossarcoma	Pastor-alemão
	Fibrossarcoma	Retriever do Labrador
Testículo	–	Boxer, Collie, Pastor-alemão
Tireoide	Carcinoma	Beagle, Boxer, Retriever do Labrador, Golden Retriever
Vesícula urinária	Carcinoma	Beagle, Collie, Scottish Terrier

Adaptada de Morris *et al*., 2002.[14]

Os estrógenos endógenos e a progesterona podem provocar o aparecimento de hiperplasias e lesões neoplásicas.

Há relatos de hormônio-dependência entre progesterona e fibroadenoma mamário nas gatas. Nas fêmeas da espécie canina, a administração de estrógenos, como o dietilestilbestrol, está ligada à gênese de carcinomas ovarianos.

Os estrógenos também podem influenciar o desenvolvimento de fibromas benignos nas cadelas, sendo necessária a ovarioisterectomia para prevenir ou evitar a recorrência.

É provável que o hormônio de crescimento interfira na carcinogênese dos adenocarcinomas mamários. As fêmeas da espécie canina tratadas com progesterona têm aumento na síntese de hormônio de crescimento, o qual tem efeitos sobre a carcinogênese mamária.

Nos machos da espécie canina, a testosterona influencia a gênese dos adenomas perianais e, assim, a orquiectomia inibe o risco de desenvolvimento de outros tumores. Outras neoplasias, como o câncer de próstata, não são afetadas pela secreção de testosterona.

Apesar das hipóteses de que alguns hormônios podem aumentar a incidência das neoplasias, ainda persistem controvérsias sobre a gênese dos tumores hormônio-dependentes em cães e gatos. É provável que na oncogênese hormonal, diferente daquela induzida por vírus e substâncias químicas, a proliferação celular não necessite de um agente iniciador específico. Os hormônios induzem proliferação celular com consequentes mutações genéticas que dão origem aos oncócitos. Assim, na carcinogênese hormonal, a proliferação celular antecede ou sucede as mutações genéticas.

Para outros pesquisadores, a influência hormonal na gênese neoplásica se restringe à proliferação das células já transformadas por outros carcinógenos. Os genes específicos envolvidos na progressão dos tumores hormônio-dependentes permanecem desconhecidos. No entanto, acredita-se que oncogenes, genes supressores de tumor e os do reparo de DNA estejam envolvidos na carcinogênese hormonal, principalmente na induzida pelos esteroides sexuais.

Os tumores hormônio-dependentes mais diagnosticados em cães e gatos compreendem os de mama, útero (endométrio e musculatura lisa), ovário, testículo, próstata, tireoide e o osteossarcoma. O mecanismo de carcinogênese desses tumores é semelhante, apesar de ser desencadeado pela ação de hormônios específicos.

As neoplasias mamárias acometem com mais frequência as fêmeas, mas cães machos com hiperestrogenismo secundário à sertolioma também

podem desenvolver esse tipo de tumor. Constatou-se que hormônios como estrógeno, prolactina, andrógenos e tireoidianos podem induzir a carcinogênese mamária.

A incidência de tumores mamários benignos e malignos nas cadelas se eleva com a expectativa de vida e com a administração prolongada de progestágenos e se reduz com a ovariectomia precoce. Observou-se que o risco de desenvolvimento de tumores mamários em pacientes esterilizadas antes do primeiro estro é de 0,05%. Esses índices se elevam para 8% quando a ovarioisterectomia se realiza após o primeiro estro e para 26% após o segundo ciclo estral.

A intensidade e a duração da exposição do epitélio mamário à ação conjunta da prolactina e do estrógeno interferem no risco de desenvolvimento do câncer de mama. Isso porque, provavelmente, a prolactina facilita a ação mitótica de seus receptores. No entanto, não pode ser desconsiderada a possibilidade de que a prolactina estimule a mitose das células epiteliais mamárias. O estrógeno induz o crescimento celular por mecanismos como:

- Estimulação e liberação do fator de crescimento tumoral alfa e do fator de crescimento semelhante à insulina
- Inibição do fator de crescimento tumoral beta.

Constata-se controvérsia na literatura sobre os fatores que podem estar relacionados com as neoplasias de mama em cadelas. Alguns pesquisadores associam o aparecimento dos tumores de mama com os desequilíbrios endócrinos provocados pela presença de cistos foliculares e persistência do corpo lúteo e também por fatores como pseudogestação, nuliparidade, obesidade e administração de progestágenos. No entanto, outros autores afirmam que esses fatores não interferem de modo significativo na carcinogênese de glândulas mamárias.

De acordo com dados da literatura, a progesterona exógena em cães e gatos estimula a síntese do hormônio do crescimento na glândula mamária, com proliferação lóbulo-alveolar e consequente hiperplasia de elementos mioepiteliais e secretórios, induzindo o crescimento de tumores benignos em animais jovens. Apesar de o estrógeno estimular o crescimento ductal, a administração contínua e em altas doses de estrógeno combinado com progesterona acarreta risco de desenvolvimento de tumores de mama malignos. Alguns receptores hormonais, como os de estrógeno, andrógeno, progestágenos, prolactina e para o fator de crescimento epidérmico, já foram constatados em neoplasias mamárias de cadelas, podendo haver vários receptores em um mesmo tumor.

A influência hormonal no desenvolvimento de carcinomas mamários em gatos machos não está bem elucidada. Constatou-se que nesses animais a neoplasia de mama evoluiu sem a influência de elevadas concentrações de estrógenos e progesterona endógenos, como observado nas fêmeas. Assim, são necessárias novas investigações para se obter esclarecimentos sobre a carcinogênese nesses animais.

O liomioma é uma das neoplasias mesenquimais que acometem o útero de cadelas e gatas. A presença de receptores para estrógeno e progesterona nessa neoplasia sugere que esses hormônios participem da gênese tumoral.

O câncer endometrial em cadelas e gatas raramente ocorre. A gênese dessa neoplasia não está definida.

Os tumores de epitélio ovariano são mais frequentes nas cadelas e raros em gatas. É provável que pela ação das gonadotropinas o ovário permaneça exposto à ação do estrógeno do fluido folicular, o que estimula a proliferação das células epiteliais da superfície ovariana.

A hiperplasia prostática em cães resulta da multiplicação basocelular acinar induzida pela ação dos hormônios esteroides sexuais. Apesar disso, nas neoplasias ocorre a proliferação das células ductais, que, em geral, não expressam receptores para andrógenos. E, ainda, a supressão hormonal por

meio da orquiectomia não altera o risco de desenvolvimento de tumores prostáticos. Em ratos, constatou-se que altas concentrações de di-hidrotestosterona provocam hiperplasia prostática seguida de transformações neoplásicas.

Constatou-se que, provavelmente, as alterações hormonais não estão associadas à carcinogênese testicular nos animais domésticos. Por mecanismos etiológicos ainda indefinidos, observa-se maior predisposição ao desenvolvimento das neoplasias testiculares em cães com criptorquidia.

O hormônio estimulante da tireoide (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) tem ação sobre crescimento e função tireoidianos. Animais de regiões com deficiência de iodo e com elevações nos níveis de TSH têm mais predisposição a desenvolver tumores de tireoide. Além da carcinogênese por TSH, as neoplasias de tireoide em cães e gatos contêm receptores para o estrógeno. O fato de as fêmeas serem acometidas com mais frequência sugere que os hormônios sexuais femininos participem da carcinogênese tireoidiana.

A terapêutica com administração de fármacos antitumorais e a exérese da glândula responsável pela síntese do hormônio carcinogênico constituem opções valiosas para o controle de neoplasias hormônio-dependentes. Um exemplo é a involução do tumor primário de mama, além das metástases em linfonodos e pulmão, após a ablação hormonal pela ovariectomia.

Os mecanismos de ação nos tratamentos hormonais de tumores hormônio-dependentes consistem em antagonizar o agente que está estimulando a proliferação neoplásica. A eficácia dessa terapêutica pode estar diretamente relacionada com o número de receptores hormonais presentes no tumor, pois, em estádio inicial, de crescimento a maioria desses tumores é responsiva aos hormônios antagonistas e aos fármacos anti-hormonais.

Apesar dos benefícios da terapêutica hormonal e anti-hormonal já constatados nas neoplasias hormônio-dependentes no ser humano, faz-se

necessário ampliar essas pesquisas em cães e gatos. É importante avaliar os riscos dos agentes terapêuticos, pois o tamoxifeno, fármaco com ação antiestrogênica empregado no controle de câncer de mama na mulher, em cadelas provocou edema de vulva, piométrio, endometrite, metaplasia escamosa de endométrio, cistos ovarianos, sinais de estro, além de incontinência e infecção urinária. Para finalizar, o conhecimento da expressão dos receptores hormonais nas neoplasias dos animais domésticos e a terapêutica hormonal constituem áreas amplas de pesquisa em Medicina Veterinária.

Considerações finais

Apesar de a carcinogênese em cães e gatos ser multifatorial, envolvendo fatores intrínsecos (microambientais) e extrínsecos (macroambientais), o conhecimento da etiologia neoplásica é de fundamental importância na profilaxia dos tumores. A exposição dos animais a determinados agentes carcinogênicos pode ser evitada se algumas medidas preventivas forem consideradas. A incidência neoplásica em cães e gatos pode ser reduzida por meio de certos procedimentos:

- Esterilização precoce, antes do primeiro estro
- Orquiectomia em animais criptorquídicos
- Evitar exposição às substâncias químicas, radiações (eletromagnéticas e solar)
- Consumir dieta balanceada
- Prevenir infecções virais, ecto e endoparasitárias
- Evitar fatores de estresse.

É dever do médico veterinário orientar os proprietários de animais de companhia quanto aos fatores de risco de câncer, porque, com a maior

longevidade, atualmente, o câncer é a principal causa de óbito em cães e gatos.

Referências bibliográficas

1. NØDTVEDT, A.; BERKE, O.; BONNETT, B. N. *et al.* Current status of canine cancer registration – report from an international workshop. *Vet. Comp. Oncol*., v. 10, n. 2, p. 95-101, 2012.
2. BRØNDEN, L. B.; FLAGSTAD, A.; KRISTENSEN, A. T. Veterinary cancer registries in companion animal cancer: a review. *Vet. Comp. Oncol*., v. 5, p. 133-144, 2007.
3. U.S. National Library of medicine. *SNOMED Clinical Terms*®. Disponível em http://www.nlm.nih.gov/research/umls/Snomed/snomed_main.html. Acesso em 12 maio 2014.
4. VASCELLARI, M.; BAIONI L.; RU G. *et al.* Animal tumour registry of two provinces in northern Italy: incidence of spontaneous tumours in dogs and cats. *BMC Vet. Res*., v. 5, p. 39, 2009.
5. REID-SMITH, R. J. The incidence of neoplasia in the canine and feline patient populations of private veterinary practices in southern Ontario National Library of Canada (Bibliotheque Nationale du Canada), 2000. Disponível em http://www.collectionscanada.ca/obj/s4/f2/dsk1/tape7/PQDD_0003/NQ40386.pdf.
6. DOBSON, J. M.; SAMUEL, S.; MILSTEIN, H. *et al.* Canine neoplasia in the UK: estimates of incidence rates from a population of insured dogs. *J. Small Anim. Pract.*, v. 43, p. 240-246, 2002.
7. MERLO, D. F.; ROSSI, L.; PELLEGRINO, C. *et al.* Cancer incidence in pet dogs: findings of the animal tumor registry of Genoa, Italy. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 22, p. 976-984, 2008.
8. DORN, C. R. The epidemiology of cancer in animals. *Calif. Med.*, v. 107, p. 481-489, 1967.
9. MCVEAN, D.; MONLUX, A. W., ANDERSON, P. S. *et al.* Frequency of canine and feline tumors in a defined population. *Vet. Pathol.*, v. 15, p. 700-715, 1978.
10. KIMURA, K. C. *Linfoma canino: papel do meio ambiente*. 2012. Dissertação de Doutorado, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/10/10133/tde-05082013-165249/pt-br.php>.
11. ZANINI, D. A.; KIMURA, K. C.; NISHIYA, A. T. *et al.* Environmental risk factors related to the development of canine non-Hodgkin's lymphoma. *Ciênc. Rural*, v. 43, n. 7, p. 1302-1308, 2013.
12. KIMURA, K.; de ALMEIDA ZANINI, D.; NISHIYA, A. T. *et al.* Domestic animals as sentinels for environmental carcinogenic agents. *BMC Proc*., v. 7, n. 7, suppl 2, p. K13, 2013.

13. BRENTANI, M. M. Carcinogênese e química. In: BRENTANI, M. M.; COELHO, F. R. G.; KOWALSKI, L. P. *Bases da oncologia*. 2. ed. São Paulo: Livraria Editora Marina e Tecmedd Editora, 2003. p. 187-199.

14. MORRIS, J.; DOBSON, J. Patogénesis y biologia tumoral. In: MORRIS, J.; DOBSON, J. *Oncologia em pequeños animales*. Buenos Aires: Inter-Médica, 2002. p. 5-12.

Bibliografia

AMORIM, F. V.; ANDRADE, V. M.; SOUZA, H. J. M. *et al.* Linfoma mediastinal em gato FIV e FeLV negativo – relato de caso. *Clín. Vet.*, v. 63, p. 68-74, 2006.

ANISIMOV, V. N.; BATURIN, D. A.; POPOVICH, I. G. *et al.* Effect of exposure to light-at-night on life span and spontaneous carcinogenesis in female CBA mice. *Intern. J. Cancer*, v. 111, p. 475-479, 2004.

ARNESEN, K., GAMLEM, H., GLATTRE, E. *et al.* The Norwegian Canine Cancer Register 1990-1998. Report from the project 'Cancer in the Dog'. *Eur. J. Compan. Anim. Pract.*, v. 11, p. 159-169, 2001.

ARNESEN, T.; NORD, E. The value of DALY life: problems with ethics and validity of disability adjusted life years. *BMJ*, v. 319, n. 7222, p. 1423-1425, 1999.

BARROS, A. C. S. D.; MURANAKA, E. N. K.; MOR, L. J. Indução da carcinogênese mamária experimental em ratas com 7,12-dimetilbenz (a) antraceno. *Rev. Hospital das Clínicas*, v. 59, n. 5, p. 257-261, 2004.

BENTUBO, H. D. L.; THOMAZ, M. A.; BONDAN, E. F. *et al.* Expectativa de vida e causas de morte em cães na área metropolitana de São Paulo (Brasil). Ciência Rural, v. 37, n. 4, p. 1021-1026, 2007.

BLAIR, D. G.; ATHANASIOU, M. Ets and retrovirus – transduction and acrivation of members of the Ets onocogene family in viral oncogenesis. *Oncogene*, v. 19, p. 6472-6481, 2000.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Registros Hospitalares de Câncer – planejamento e gestão. 2. ed. Rio de Janeiro: INCA, 2010. 536 p.

BRODAY, D.M. Spatial analysis of air pollution and cancer incidence rates in Haifa Bay, Israel. Sci. Total Environ., v.408, n. 20, p. 4429-4439, 2010.

BRØNDEN, L. B.; NIELSEN, S. S.; TOFT, N. *et al.* Data from the Danish veterinary cancer registry on the occurrence and distribution of neoplasms in dogs in Denmark. *Vet. Rec.*, v. 166, n. 19, p. 586-590, 2010.

BROWN, M. L.; LIPSCOMB, J.; SNYDER, C. The burden of illness of cancer: economic cost and quality of life. *Annu. Ver. Public Health*, v. 22, p. 91-113, 2001.

CANATTO, B. D.; SILVA, E. A.; BERNARDI, F. *et al.* Caracterização demográfica das populações de cães e gatos supervisionados do município de São Paulo. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, v. 64, n. 6, p. 1515-1523, 2012.

CASTRONOVO, V. Nutrition and cancer. *Revue Méd. Liège*, v. 58, n. 4, p. 231-239, 2003.

CHANDHASIN, C.; COAN, P. N.; LEVY, L. S. Subtle mutational changes in the SU protein of a natural feline leukemia virus subgroup a isolate alter disease spectrum. *J. Virol.*, v. 79, n. 3, p. 1351-1360, 2005.

CHIOU, S. H.; CHOW, K. C.; YANG, C. H. *et al.* Discovery or Epstein-Barr virus (EBV)-encoded RNA signal and EBV nuclear antigen leader protein DNA sequence in pet dogs. *Anim. Gen. Virol.*, v. 86, p. 899-905, 2005.

COFFEY, D. S. Similarities of prostate and breast cancer: evolution, diet and estrogens. *Urology*, v. 57, p. 31-38, 2001.

COOLEY, D. M.; SCHLITTLER, D. L.; GLICKMAN, L. T. *et al.* Exceptional longevity in pet dogs is accompanied by cancer resistance and delayed onset of major diseases. *J. Gerontol. Series A: Biol. Sci. Med. Sci.*, v. 58, p. 1078-1084, 2003.

COSTA, M. T.; FABENI, R. C.; APTEKMANN, K. P. Diferentes papéis do óxido nítrico com ênfase nas neoplasias. *Ciência Rural*, v. 33, n. 5, p. 967-974, 2003.

COSTA, S. F.; TOSTES, R. A.; ANDRADE, S. F. *et al.* Mesotelioma peritoneal em um cão – relato de caso. *Clín. Vet.*, v. 38, p. 45-49, 2002.

CULLEN, J. M.; PAGE, R.; MISDORP, W. An overview of cancer pathogenesis, diagnosis, and management. In: MEUTEN, D. J. Tumors in domestic animal. 4. ed. Iowa: Iowa State Press, 2002, p. 3-44.

DOBSON, J. M.; SAMUEL, S.; MILSTEIN, H. *et al.* Canine neoplasia in the UK: estimates of incidence rates from a population of insured dogs. *J. Small Anim. Pract.*, v. 43, p. 240-246, 2002.

DORN, C. R. The epidemiology of cancer in animals. *Calif. Med.*, v. 107, p. 481-489, 1967.

DORN, C. R.; TAYLOR, D. O.; SCHNEIDER, R. *et al.* Survey of animal neoplasms in Alameda and Contra Costa Counties, California. II. Cancer morbidity in dogs and cats from Alameda County. J. Nat. Cancer Inst., v. 40, p. 307-318, 1968.

EGENVAL, A.; BONETT, E. N.; ÖHAGEN, P. *et al.* Incidence of and survival after mammary tumors in a population of over 80.000 insured female dogs in Sweden from 1995 to 2002. *Prev. Vet. Med.*, v. 69, p. 109-127, 2005.

ETTINGER, S. Principles of treatment for feline lymphoma. *Clin. Techn. Small Anim. Pract.*, v. 18, n. 2, p. 98-102, 2003.

FERLAY, J.; SHIN, H. R.; BRAY, F. *et al.* Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int. J. Cancer*, v. 127, p. 2893-2917, 2010.

FERNANDES, A. G.; MAFRA, D. Zinco e câncer: uma revisão. *Rev. Saúde Com.*, v. 1, n. 2, p. 144-156, 2005.

FIGHERA, R. A.; SOUZA, T. M.; SILVA, M. C. *et al.* Causas de morte e razões para eutanásia de cães da Mesorregião do Centro Ocidental Rio-Grandense (1965-2004). *Pesq. Vet. Bras.*, v. 28, n. 4, p. 223-230, 2008.

FRAGOSO, A. C.; GIOSO, M. A.; KOMESU, M. E. *et al.* The carcinogenic potential of cadmium in the palatal and gingival epithelium of rats. A morphologic and morphometric analysis. *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.*, v. 41, p. 183-188, 2004.

GABOOR, L. J.; JACKSON, M. L.; TRASK, B. *et al.* Feline leukemia virus status of Australian cats with lymphossarcoma. *Australian Veterinary J.*, v. 79, n. 7, p. 476-481, 2001.

GAMLEN, H.; NORDSTOGA, K.; GLATTRE, E. Canine neoplasia: introductory paper. *APMIS*, v. 125, p. 5-18, 2008.

GARLAND, C. F.; GARLAND, F. C.; GORHAM, E. D. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am. J. Public Health*, v. 96, n. 2, p. 252-261, 2006.

GOMES, C.; FERREIRA, M. P.; FERREIRA, K. C. R. S. *et al.* Estudo epidemiológico de cães com imagens radiográficas compatíveis com neoplasias ósseas. *Acta Sci. Vet.*, v. 34, n. 2, p. 159-162, 2006.

GOVIER, S. M. Principles of treatment for mast cell tumors. *Clin. Techn. in Small Anim. Pract.*, v. 18, n. 2, p. 103-106, 2003.

GUNTER, M. J.; LEITZMANN, M. F. Obesity and colorectal: epidemiology, mechanisms and candidates genes. *J. Nutr. Biochem.*, v. 17, n. 3, p. 145-156, 2006.

HENDERSON, S. M.; BRADLEY, K.; DAY, M. J. *et al.* Investigation of nasal disease in the cat – a retrospective study of 77 cases. *J. Feline Med. Surg.*, v. 6, p. 245-257, 2004.

HILL, A. B. The environment and disease: association or causation? *Proc. Royal Soc. Med.*, v. 58, p. 295-300, 1965.

INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER (UICC). TNM classificação de tumores malignos. 6. ed. Rio de Janeiro: INCA, 2004, 254 p.

KASS, P. H. Methodological issues in the design and analysis of epidemiological studies of feline vaccine associated sarcomas. *Anim. Health Res. Rev.*, v. 5, n. 2, p. 291-293, 2004.

KIMURA, K. C.; GÁRATE, A. P.; DAGLI, M. L. Z. Retrospective study of neoplasms in domestic animals: a survey of the Service of Animal Pathology, Department of Pathology, School of Veterinary Medicine and Southeast Brazil. *Braz. J. Vet. Pathol.*, v. 5, n. 2, p. 60-69, 2012.

LAMB, D. J.; ZHANG, L. Challenges in prostate cancer research: animal models for nutritional studies of chemoprevention and disease progression. *J. Nutr.*, v. 135, n. 12, p. 3009S-3015S, p. 3-44.

LOMBARDI, P.; FLORIO, S.; PAGNINI, U. *et al.* Ovarian function suppression with a GmRh analogue: D-ser (But[t])[6] = Argly[10]-LHRH (Goserelin) in hormone dependent canine mammary cancer. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, v. 22, p. 56-61, 1999.

MACVEAN, D.; MONLUX, A. W., ANDERSON, P. S. *et al.* Frequency of canine and feline tumors in a defined population. *Vet. Pathol.*, v. 15, p. 700-715, 1978.

MERLO, D. F.; ROSSI, L.; PELLEGRINO, C. *et al.* Cancer incidence in pet dogs: findings of the animal tumor registry of Genoa, Italy. J. Vet. Intern. Med., v. 22, p. 976-984, 2008.

MOORE, A.S.; OGILVIE, G.K. Lynphoma. In: OGILVIE, G.K.; MOORE, A. S. *Feline oncology. A comprehensive guide to compassionate care*. New Jersey: Veterinary Learning Systems, 2001, p. 191-219.

MORRISON, W. B. Environmental causes of naturally occurring cancer in dogs and cats. In: MORRISON, W. B. *Cancer in dogs and cats*. Pennsylvania: Williams & Wilkins, 1998, p. 31-59.

MURRAY, C. J. Quantifying the burden of disease: the technical basis for disability-adjusted life years. *Bull. World Health Org.*, v. 72, n. 3, p. 429-45, 1994.

MUTSAERS, A. J.; WIDMER, W. R.; KNAPP, D. Canine transitional cell carcinoma. *J. Vet. Inter. Med.*, v. 17, p. 136-144, 2003.

NARAMA, I.; KOBAYASHI, Y.; YAMGAMI, T. *et al.* Pigmented cutaneous papillomatosis (pigmented epidermal nevus) in three pug dogs: histopathology, electron microscopy and analysis of viral DNA by the polymerase chains reaction. *J. Compar. Pathol.*, v. 132, p. 132-138, 2005.

NIELSEN, L.; ANDREASEN, S. N.; ANDERSEN, S. D. *et al.* Malignant histiocytes and other causes of death in Bernese mountain dogs in Denmark. *Vet. Rec.*, v. 166, p. 199-202, 2010.

NOVOSAD, C. A. Principles of treatment for mammary gland tumors. *Clinical Techn. in Small Anim. Pract.*, v. 18, n. 2, p. 107-109, 2003.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Classificação Internacional de Doenças para Oncologia. 3. ed. São Paulo: Edusp, 2005.

OUYANG, W. L. H.; HUANG, C. Inflammation, a key event in cancer development. *Mol. Cancer Res.*, v. 4, n. 4, p. 1-14, 2006.

OVERELEY, O. B.; SHOFER, F. S.; GOLDSCHMIDT, M. H. *et al.* Association between ovarihysterectomy and feline mammary carcinoma. *J. Vet. Inter. Med.*, v. 19, p. 560-563, 2005.

OWEN, L. N. TNM classification of tumours in domestic animals. 1. ed. Genebra: WHO, 1980. 53 p.

PARKIN, D. M.; BRAY, F.; FERLAY, J. *et al.* Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int. J. Cancer.*, v. 94, n. 2, p. 153-156, 2001.

RAGHAVAN, M.; KNAPP, D. W.; BONNEY P. L. *et al.* Evaluation of the effect of dietary vegetable consumption on reducing risk of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in Scottish Terriers. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 227, n. 1, p. 94-100, 2005.

RAGHAVAN, M.; KNAPP, D. W.; DAWSON, M. H. *et al.* Topical flea and tick pesticides and the risk of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in Scottish Terriers. J. *Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 225, n. 3, p. 389-394, 2004.

RAMIS, R.; VIDAL, E.; GARCÍA-PÉREZ, J. *et al.* Study of non Hodgkin's lymphoma mortality associated with industrial pollution in Spain, using Poisson models. *BMC Public Health*, v. 9, n. 26, p. 1471-2458, 2009.

REID-SMITH, R. J. The incidence of neoplasia in the canine and feline patient populations of private veterinary practices in southern Ontario National Library of Canada (Bibliotheque Nationale du Canada), 2000. Disponível em: <http://www.collectionscanada.ca/obj/s4/f2/dsk1/tape7/PQDD_0003/NQ40386.pdf>.

ROMERO, T. Cães fumam por tabela. Disponível em: <http://www.agencia.fapesp.br/>.

SCHRAMM, J. M. de A. Transição epidemiológica e o estudo de carga de doença no Brasil. *Ciênc. Saúde Coletiva*, v. 9, n. 4, p. 897-908, 2004.

SILVA, A. E.; SERAKIDES, R.; CASSALI, G. D. Carcinogênese hormonal e neoplasia hormônio dependente. *Ciência Rural*, v. 34, n. 2, p. 625-633, 2004.

SILVA, B. A. K.; SILVA, I. S.; PEREIRA, D. M. *et al.* Usefulness of argyrophilic nucleolar organizer regions in detection of lung cells alterations after benzo[a]pyrene instillation. *Acta Cirúrg. Bras.*, v. 21, p. 36-39, 2006.

SILVA, B. A. K.; SILVA, I. S.; PEREIRA, D. N. *et al.* Experimental model of pulmonary carcinogenesis in Wistar rats. *Acta Cirúrg. Bras.*, v. 22, n. 1, p. 16-20, 2007.

SILVA, I. dos S. Cancer epidemiology: principles and methods. Lyon, France: *International Agency for Research on Cancer*, 1999. p. 425.

SKORUPSKI, K. A.; OVERLEY, B.; SHOFER, S. F. *et al.* Clinical characteristics or mammary carcinoma in male cats. *J. Vet. Inter. Med.*, v. 19, p. 52-55, 2005.

STRAFUSS, A. C.; COOK, J. E.; SMITH, J. E. Squamous cell carcinoma in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 168, p. 425-427, 1976.

TERAI, M.; BURK, R. D. Felis domesticus papillomavirus, isolated from a skin lesion, is related to canine oral papillomavirus and contains a 1.3kb non-coding region between the E2 and L2 open reading. *J. Gen. Virol.*, v. 83, p. 2303-2307, 2002.

TRAPP, S. M. Causas de óbito e razões para eutanásia em uma população hospitalar de cães e gatos. *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.*, 2010. Disponível em: <http://www.revistas.usp.br/bjvras/article/view/26821>. Acesso em: 09/03/2014.

VASCELLARI, M.; BAIONI L.; RU G. *et al.* Animal tumour registry of two provinces in northern Italy: incidence of spontaneous tumours in dogs and cats. *BMC Vet. Res.*, v. 5, p. 39, 2009.

VCOG. Disponível em: http://www.vetcancersociety.org/members/cooperative-oncology-group/. Acesso em: 12/05/2014.

VeNom. Disponível em: <http://www.venomcoding.org/VeNom/Welcome.html>. Acesso em 12/05/2014.

VETCANCERREGISTRY.COM. Disponível em: <www.vetcancerregistry.com>. Acesso em: 22/03/2012.

VMDB. Disponível em: <http://www.vmdb.org/vmdbinfo.html>. Acesso em: 15/04/2012.

WAALKES, M. P. Cadmium carcinogenesis in review. *J. Inorg. Biochem.*, v. 79, p. 241-244, 2000.

WEBSTER, J. D.; YUZBASIYAN-GURKAN, V.; MILLER, R. A. *et al.* Cellular proliferation in canine cutaneous mast cell tumors: associations with c-KIT and its role in prognostication. *Vet. Pathol.*, v. 44, p. 298-308, 2007.

WEETH, L. P.; FASCETTI, A. J.; KASS, P. H. *et al.* Prevalence of obese dogs in a population of dogs with cancer. *Am. J. Vet. Res.*, v. 68, n. 4, p. 389-398, 2007.

ZANINELLI, M.; TANGORRA, F. M.; CASTANO, S. *et al.* The O3-Vet project: a veterinary electronic patient record based on the web technology and the ADT-IHE actor for veterinary hospitals. Comput. *Methods Programs Biomed.*, v. 87, n. 1, p. 68-77, 2007.

ZIBAQUI, H. M.; SERAKIDES, R.; CASSALI, G. D. *et al.* Estudo anatomopatológico e imuno-histoquímico do mesotelioma peritoneal em cão. *Rev. Bras. Ciên. Vet.*, v. 7, p. 172-178, 2000.

* Hill em 1965 não considerou a reversibilidade em seu artigo orginal. Em vez dessa característica, ele cita analogia e estudos experimentais como, respectivamente, a capacidade de se comparar a processos patofisiológicos similares e ter resultados concordantes por estudos experimentais.

OceanofPDF.com

2 Biologia do Câncer

Débora Aparecida Pires de Campos Zuccari, Bruna Victorasso Jardim-Perassi, Juliana Ramos Lopes, Jucimara Colombo e Camila Leonel da Silva

Introdução

O termo neoplasia significa “novo crescimento”, definido pelo oncologista britânico Sir Rupert Willis como “uma massa de tecido anormal que cresce incoordenado e excedente em relação ao tecido normal e persiste em crescer da mesma maneira após cessar o estímulo que causou sua mudança”. Câncer é um termo comum utilizado para todas as neoplasias malignas, ou seja, para as neoplasias que apresentam potencial de invasão e metástase.

O câncer é uma doença multifatorial; seu desenvolvimento depende de fatores genéticos (mutações hereditárias ou esporádicas) e ambientais (agentes carcinogênicos). A carcinogênese inicia-se com danos no DNA de uma célula somática, potencializados por estes agentes carcinogênicos.

Inicialmente, esses danos levam à perda da homeostase e ao desequilíbrio dos processos de proliferação e morte celular, resultando em crescimento descontrolado. Esses processos são regulados por uma grande quantidade de genes, que, ao sofrerem mutações, podem ter seus produtos expressos de maneira alterada, o que inicia a formação do tumor e, em consequência, induz processos de progressão da neoplasia, como invasão dos tecidos adjacentes, angiogênese e desenvolvimento de metástases.

Dessa forma, de acordo com o modelo de Hanahan e Weinberg[1], uma célula maligna precisa adquirir seis alterações biológicas para levar à patogênese, como autossuficiência em sinais de crescimento proliferativo, insensibilidade aos sinais inibidores de crescimento, evasão da apoptose, potencial de replicação ilimitado, capacidade de angiogênese e indução de invasão e metástase. Subjacentes a estas alterações estão a instabilidade genômica, que gera a diversidade genética tumoral e a inflamação, que promove outras alterações. O progresso conceitual na última década adicionou duas características a essa lista, que são o metabolismo energético e a evasão do sistema imune. Além das células neoplásicas, os tumores exibem outra dimensão de complexidade: eles contêm um repertório de células recrutadas, aparentemente normais, que contribuem para a aquisição de traços característicos, criando o "microambiente tumoral".

Esse conjunto de alterações que levam ao fenótipo maligno ficou conhecido como *The hallmarks of cancer* e o seu reconhecimento contribuirá para o desenvolvimento de novas estratégias de tratamento do câncer (Figura 2.1).

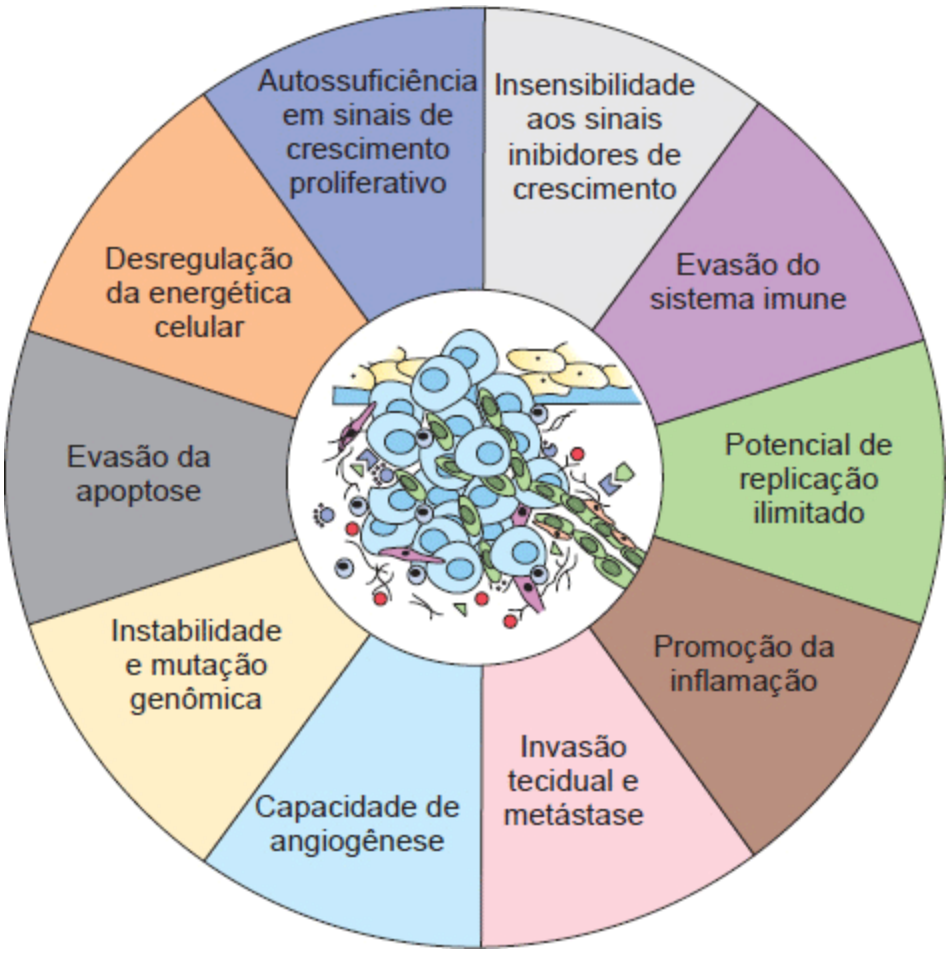


Figura 2.1 *The hallmarks of cancer*. Adaptada de Hanahan e Weinberg, 2011.[1]

Ciclo celular

Como o câncer caracteriza-se por um descontrole da proliferação celular, é de fundamental importância o conhecimento dos aspectos moleculares que regulam o ciclo celular, o que contribui para o entendimento dos mecanismos envolvidos na carcinogênese e para o desenvolvimento de fármacos antineoplásicos que tenham como alvo essas alterações.

A organização básica do ciclo celular é essencialmente a mesma em todas as células eucarióticas. Todos os eucariotos parecem usar maquinarias similares para controlar os eventos do ciclo celular, dividido nas seguintes fases: G1, S, G2, M e G0. Embora essa divisão seja meramente didática,

sabe-se que certas atividades são características de determinadas fases e fundamentais para a transição de uma fase para outra.

- G1: a célula produz proteínas essenciais à síntese de DNA, caracterizando-se por desenvolvimento citoplasmático. Essa fase é muito variável entre os tecidos, podendo durar horas ou anos
- S: a célula duplica seu DNA para que as células-filhas tenham a mesma constituição genética da célula progenitora e possam desempenhar as mesmas funções
- G2: representa um tempo adicional para o crescimento celular. Nesse período, ocorre síntese de RNA e de proteínas essenciais para o processo de divisão celular
- M: corresponde à divisão celular, constituída por quatro fases – prófase, metáfase, anáfase e telófase, seguidas pela divisão celular (citocinese)
- G0: estágio de quiescência celular.

A progressão de uma fase para outra é controlada por uma maquinaria bioquímica que não apenas coordena esse processo, mas também está ligada a sinais extracelulares de controle de crescimento e proliferação. Essa progressão coordenada durante o ciclo celular é de fundamental importância para a manutenção da estabilidade genômica.

A progressão ordenada do ciclo celular é dependente da atuação de várias proteínas pertencentes à família das ciclinas e à família das quinases dependentes de ciclinas (Cdk), as quais formam um grupo de serina/treonina quinases citoplasmáticas. As ciclinas são assim chamadas porque, diferentemente das Cdks, têm variações cíclicas de concentração no ciclo celular.

Essas proteínas funcionam apenas quando em complexo, ou seja, a porção catalítica, Cdk, só exercerá seu papel em associação ao seu par regulatório, a ciclina, além de requererem fosforilação e desfosforilação de diferentes resíduos. A interação com as ciclinas induz mudanças

conformacionais nas Cdk, que resultam no deslocamento de um segmento de sua molécula, denominado alça T, e traz para o sítio ativo um resíduo essencial para a função enzimática. A ativação do complexo depende ainda da fosforilação da treonina 160/161 da alça T e da desfosforilação dos resíduos de treonina 14 e tirosina próximos ao terminal amino. A fosforilação da treonina 160/161 é catalisada pela enzima *Cdk-activating kinase*, formada pela Cdk7 e pela ciclina H. A desfosforilação dos resíduos de treonina 14 e tirosina 15, por sua vez, ocorre por meio das fosfatases da família CDC25 (A, B e C).

Esses complexos Cdks/ciclinas fosforilam substratos específicos, levando a sua ativação ou inativação em estágios específicos do ciclo celular. As ciclinas são divididas em quatro tipos: A, B, D e E. Entre as Cdk, têm-se Cdk1 (Cdc2), Cdk2, Cdk4 e Cdk6.

A ciclina D1 responde a mitógenos extracelulares e é um controlador da progressão da fase G1 no ciclo celular. O complexo Cdk4/6-ciclina D1 comanda a passagem pelo chamado ponto de restrição (R), o primeiro momento crítico após a progressão da célula para uma nova etapa do ciclo celular. A existência de R evita que a célula evolua no ciclo até que o restante da maquinaria celular esteja pronta.

O complexo Cdk4/6/ciclina D1 estimula a progressão do ciclo celular por fosforilar a proteína pRB. A fosforilação de pRB em G1 libera fatores de transcrição, como E2F, que induz a expressão gênica e mudanças metabólicas levando à replicação do DNA. O complexo Cdk4/6-ciclina D1 é essencial até a metade da fase G1. O complexo Cdk2-ciclina E, por sua vez, é responsável pela transição G1/S, pois leva à fosforilação de outros locais de pRB. A desfosforilação de pRB ao fim da fase M é realizada pela fosfatase 1 (PP1), a qual compete com as Cdk pelo mesmo sítio de ligação na proteína pRB. A progressão da fase S é coordenada pela Cdk2-ciclina A, enquanto a Cdk1/ciclina B é responsável pela transição G2/M. Tanto os

complexos Cdk1/ciclina A como o Cdk1/ciclina B estão ativos na fase M (Figura 2.2).

Além dos mecanismos de fosforilação e desfosforilação, a atividade das Cdks é controlada por proteínas inibitórias (CKI), que atuam sobre uma variedade de complexos CDK-ciclina. As duas classes de CKI são CIP/KIP e INK4. A família INK4 corresponde a $p15^{INK4b}$, $p16^{INK4a}$, $p18^{INK4c}$, $p19^{INK4d}$, e age exclusivamente sobre os complexos Cdk4/6-ciclina D. A família CIP/KIP, à qual pertencem as proteínas p21, p27 e p57, não é específica de um único complexo.

A proteína p16 liga-se às CDK 4 e 6, inibindo sua associação com a ciclina D1. A inibição do complexo Cdk4/6-ciclina D1 previne a fosforilação da pRB, levando consequentemente à inibição da transição G1/S do ciclo celular (Figura 2.3).

A proteína p21 atua como um dos principais efetores *downstream* da proteína p53. Em resposta a danos no DNA, a proteína p53 selvagem (não mutada) se acumula e se liga à região promotora do gene *WAF1/CIP1* (p21) e induz a expressão da proteína p21, que inibe a atividade dos complexos Cdk, levando à parada do ciclo celular. A expressão da proteína p21 também pode ser induzida por mecanismos independentes de p53, como medicamentos genotóxicos e fatores de crescimento. Essa proteína também tem sido relacionada com os mecanismos de apoptose e senescência celular (Figura 2.4).

A proteína p27 regula negativamente a progressão do ciclo celular, pois é um inibidor de complexos Cdk-ciclinas, sobretudo Cdk2-ciclina E e Cdk4-ciclina D. Essa proteína é ativada em resposta a sinais extracelulares, como inibição por contato, fator de crescimento transformante beta (TGF-β), monofosfato cíclico de adenosina (c-AMP). Os níveis da proteína p27 estão aumentados em células quiescentes e diminuem rapidamente após a célula ser estimulada por mitógenos, sendo seus níveis celulares regulados pós-transcricionalmente pelo sistema ubiquitina-proteosomo.

A indução de p15, p21 e p27 em resposta a fatores antiproliferativos, como vitamina A, vitamina D e TGF-β, envolve proteínas citoplasmáticas chamadas Smads. Essas proteínas, quando ativadas por TGF-β, interagem com o promotor do gene *c-myc* e reprimem a transcrição desse gene, liberando indiretamente a transcrição de p15, p21 e p27 **(**Figura 2.5**).**

Como exemplo de quimioterápico que atua em reguladores do ciclo celular, há o flavopiridol, que age sobre a Cdk. Espera-se que todo esse conhecimento a respeito dos reguladores do ciclo celular possa resultar no desenvolvimento de agentes terapêuticos alvo-específicos com menos efeitos colaterais e mais efetividade.

Biologia molecular do câncer

Para que uma célula normal transforme-se em uma célula tumoral, é necessário que vários genes sejam mutados, conferindo vantagens proliferativas a essa célula, o que inclui genes relacionados com o desenvolvimento do câncer, como os protooncogenes, os genes supressores tumorais e os genes de reparo. Os proto-oncogenes, quando mutados, denominam-se oncogenes, e a mutação é em geral dominante, ou seja, a mutação em apenas um alelo confere a manifestação do fenótipo mutado. Ao contrário, mutações em genes supressores tumorais são geralmente recessivas, sendo necessária a inativação dos dois alelos para a manifestação do fenótipo mutado.

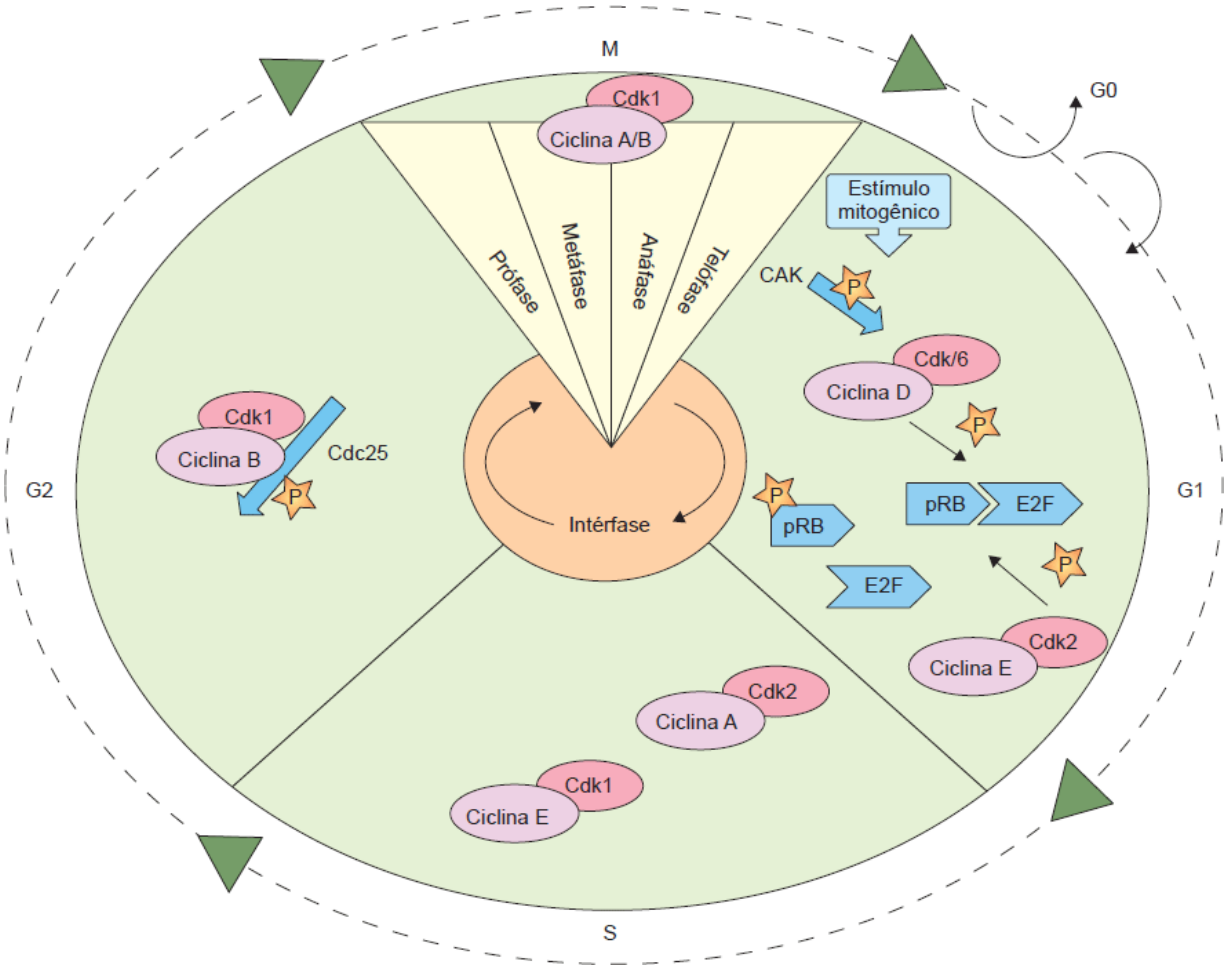


Figura 2.2 Fases do ciclo celular e a relação com a atividade das Cdk/ciclinas. Adaptada de Brentani *et al*., 2003.[2]

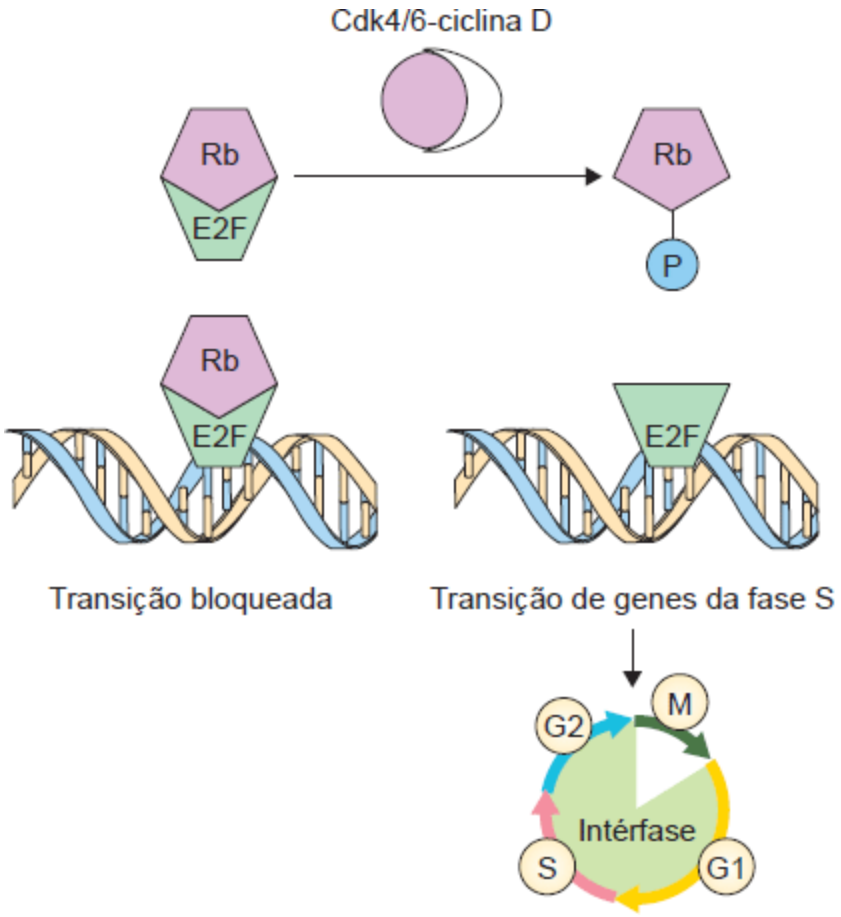


Figura 2.3 A fosforilação de pRB pelo complexo Cdk4/6-ciclina D1, na fase em G1, libera fatores de transcrição, como E2F, que induz a expressão gênica e mudanças metabólicas e leva à replicação do DNA. Adaptada de Cooper e Hausman, 2004.[3]

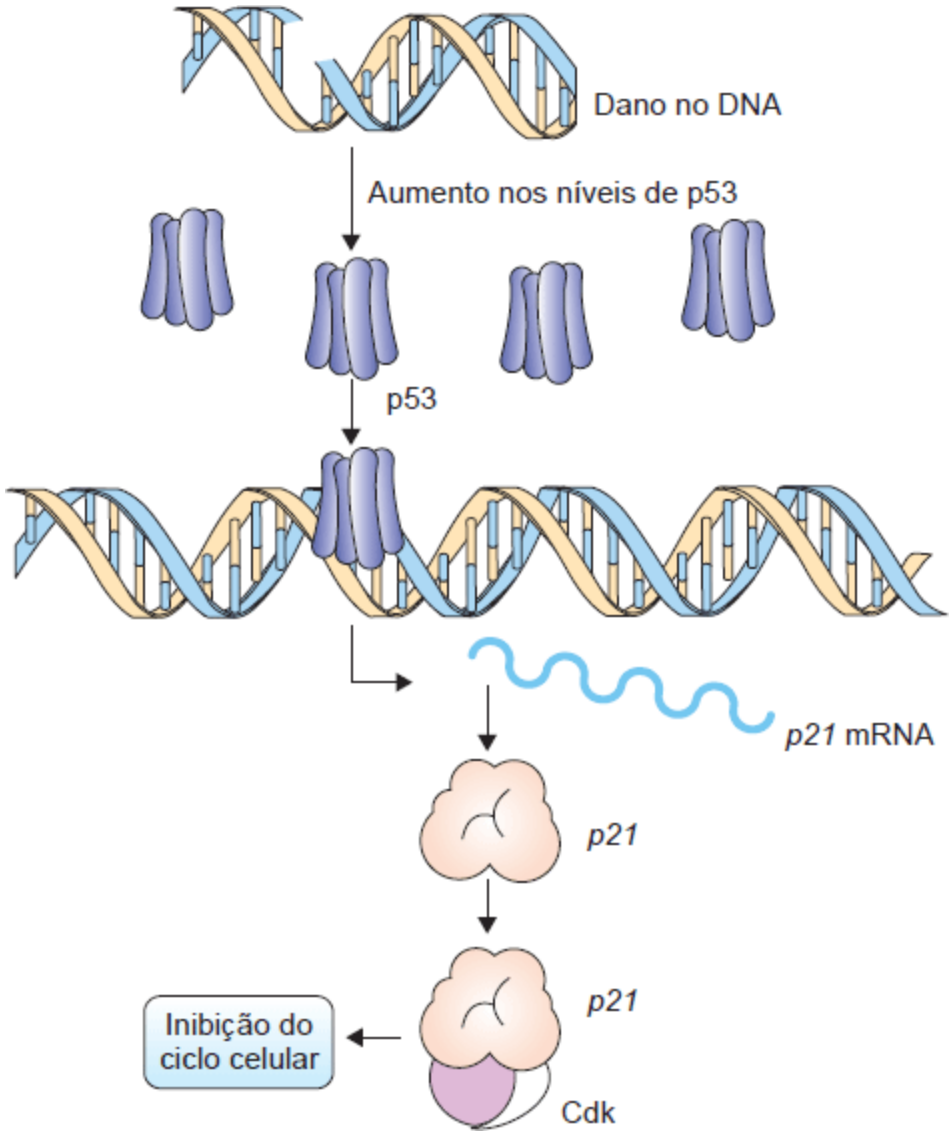


Figura 2.4 Após danos no DNA, a proteína p53 selvagem se acumula e se liga à região promotora do gene *p21* e induz a expressão da proteína p21, que inibe a atividade dos complexos Cdk, levando à parada do ciclo celular. Adaptada de Cooper e Hausman, 2004.[3]

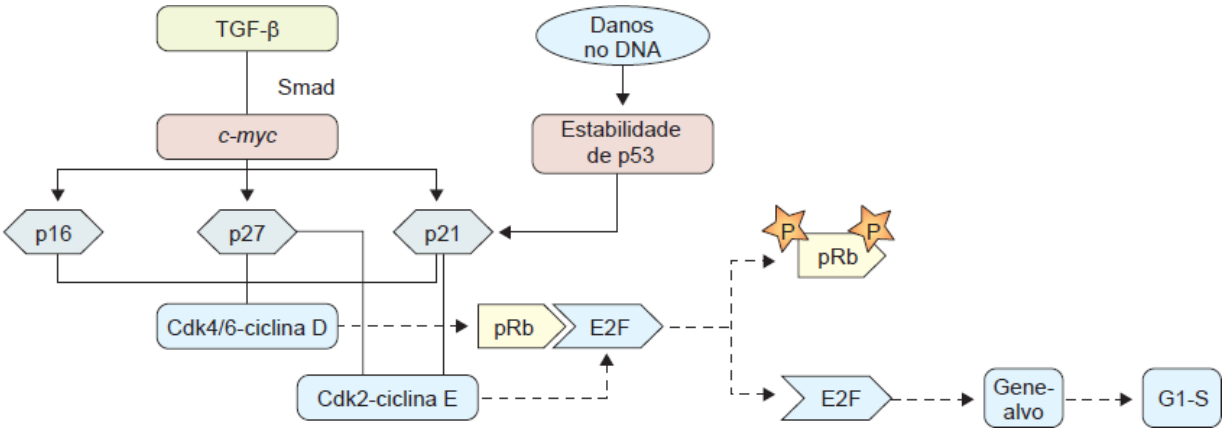


Figura 2.5 Vias de inibição do ciclo celular. Adaptada de Brentani *et al*., 2003.[2]

Oncogenes

A descoberta dos oncogenes foi resultante de estudos de vírus que causam tumor em galinhas, mais precisamente o retrovírus Rous sarcoma vírus (RSV). Em 1911, Peyton Rous descobriu que um sarcoma de galinha era transmissível por inoculação de suspensão ou filtrado do tecido tumoral, configurando a presença de um vírus. Em 1970, foi detectado no vírus de Rous um gene, *v-src*, responsável pela capacidade de gerar tumor. Em 1975, verificou-se que células normais de galinhas e de outras espécies contêm um gene muito semelhante ao *v-src* de RSV. Esse gene celular normal, um proto-oncogene, é distinguido do gene viral pelo prefixo "c" (celular, *c-src*). O RSV e outros vírus, que transportam oncogenes, parecem ter surgido pela incorporação ou transdução de um proto-oncogene normal em seu genoma. Novas mutações no gene traduzido o converteram em oncogene dominante, que pode induzir a transformação celular na presença do proto-oncogene *c-src* normal.

Dessa forma, os oncogenes são derivados de alterações em proto-oncogenes celulares, os quais codificam proteínas que medeiam sinais positivos para o crescimento celular e/ou a sobrevivência celular. Quando um proto-oncogene está alterado e anormalmente ativado, torna-se um oncogene, podendo promover a proliferação celular anormal e levar à tumorigênese.

Os proto-oncogenes podem transformar-se em oncogenes por meio de:

- Mutação na sequência codificadora do gene, levando à produção de proteína anormal. Isso pode resultar em sinais de proliferação contínuos e em falha na resposta a sinais negativos de proliferação. Mutações em *K-ras* têm sido identificadas em tumores de pulmão e de pâncreas caninos
- Amplificação gênica com a produção aumentada da proteína normal. Como exemplo, há o proto-oncogene *MDM2*, amplificado em uma parcela de sarcomas de partes moles em cães
- Rearranjos cromossômicos em sequências proximais reguladoras de DNA, o que causa superprodução da proteína normal ou, ainda, rearranjos cromossômicos que levam à fusão de genes transcritos ativamente e à produção de uma proteína de fusão hiperativa. O exemplo clássico é a quebra cromossômica que produz o cromossomo Philadelphia, encontrado em humanos com leucemia mieloide crônica. Este rearranjo envolve a translocação do proto-oncogene *ABL* localizado no cromossomo 9 a um gene no cromossomo 22 (*BRC*). O gene híbrido *BCR/ABL* produz um novo transcrito cujo produto proteico tem elevada atividade tirosinoquinase, que contribui para proliferação celular descontrolada
- Inserção viral. Em algumas circunstâncias, a função dos proto-oncogenes pode ser prejudicada pela inserção de elementos virais. Como exemplos, têm-se o RSV, citado anteriormente, e o FeLV (vírus da leucemia felina), um retrovírus oncogênico.

De acordo com seu modo de atuação, os oncogenes são classificados em quatro grupos:

Fatores de crescimento. São proteínas que estimulam a célula a se dividir. Na maioria das vezes, as mutações em genes para fatores de crescimento levam a um aumento da quantidade de proteína produzida. O fator de crescimento epidermal é um exemplo de proto-oncogene frequentemente mutado em neoplasias.

Receptores para fatores de crescimento. Estão presentes na superfície das células e são proteínas transmembranas com domínio externo, que se liga a um fator de crescimento, e domínio citoplasmático, responsável pela ativação de uma cascata de sinalização celular. O papel deles na carcinogênese pode se dar por alterações estruturais nessas proteínas ou, ainda, superprodução destas. Como exemplos, há o receptor do fator de crescimento epidermal (EGFR) e o receptor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR).

Transdutores de sinal. Localizam-se na porção interna da membrana citoplasmática e estão, portanto, envolvidos no processo de sinalização celular. Essas proteínas atuam em vias complexas como transdutoras ou amplificadoras do sinal desencadeado pela ligação do fator de crescimento ou ao receptor. Como exemplo, há um grupo de proto-oncogenes chamados *RAS* que codificam proteínas com atividade de GTPase e ligante de GTP que, nas células normais, auxiliam a modular a proliferação celular.

Fatores de transcrição. Englobam as proteínas nucleares que têm em sua estrutura domínios proteicos capazes de interagir com regiões regulatórias de genes. Dessa forma, esse grupo de proteínas controla a expressão gênica. Na ausência de fatores de crescimento, esses genes encontram-se desligados e seus produtos são indetectáveis na célula; no entanto, na presença destes, os níveis dessas proteínas se acumulam rapidamente no núcleo e são capazes de ativar vários genes. Como exemplo, têm-se os fatores de transcrição das famílias myc, fos, jun, ets e rel.

■ Genes supressores de tumor

Genes supressores tumorais regulam negativamente o crescimento celular e, quando mutados, perdem sua função, o que gera perda do controle do ciclo celular e resulta no crescimento celular descontrolado. Os genes supressores tumorais codificam proteínas que transmitem sinais negativos regulatórios do crescimento celular. Esses genes estão frequentemente envolvidos na

regulação do ciclo celular, incluindo parada do ciclo celular e apoptose. Uma vez que esses genes estão inativados, as células escapam do controle do ciclo celular e levam à divisão celular descontrolada, contribuindo para o fenótipo maligno.

O primeiro gene supressor a ser identificado e caracterizado foi o gene de suscetibilidade ao retinoblastoma, *RB1*. O retinoblastoma é um tumor ocular, raro em crianças, que pode ser tanto esporádico como familial. Usando a análise de Poisson, Alfred Knudson estabeleceu que a distribuição dos casos de retinoblastoma unilateral e bilateral poderia ser causada por dois eventos mutacionais. Esta teoria tornou-se conhecida como a hipótese de "*two hits*" e sugere que a tumorigênese requer dois eventos mutacionais para inativar as duas cópias funcionais dos genes supressores tumorais. Em retinoblastoma familial, a primeira inativação supressora é herdada, enquanto o segundo evento mutacional ocorre espontaneamente no segundo alelo da mesma célula. Na forma esporádica, ambos os alelos são espontaneamente mutados. Para crianças que herdam um "*hit*" mutacional de seus pais, a chance de ocorrer outra mutação espontânea na mesma célula da retina e desenvolver retinoblastoma é muito maior do que ter duas mutações espontâneas no mesmo *locus*. Consequentemente, o retinoblastoma familial é geralmente bilateral, enquanto a forma esporádica é unilateral. Posteriormente, David Vindas postulou a teoria do papel dos supressores tumorais em todos os tipos de tumores malignos, sugerindo que as neoplasias herdadas podem resultar da perda ou inativação de ambos os alelos de genes supressores, que, quando ativados, impedem a transformação de proto-oncogenes em oncogenes.

O gene *RB1* é conhecido como um regulador universal do ciclo celular com um papel central em regular a passagem da fase G1 do ciclo celular e particularmente o ponto de restrição (R), controle do qual é perdido na maioria das células de câncer. Como descrito anteriormente, a fosforilação da proteína pRB pelos complexos Cdk4/6-ciclina D e Cdk2-ciclina E leva à

liberação do fator de transcrição E2F, causando a progressão do ciclo celular **(**ver Figura 2.3**)**. Além disso, essa proteína apresenta outras importantes funções na correta segregação cromossômica, na apoptose, na senescência e na diferenciação celular. Estudos moleculares demonstram que essas funções podem ser mediadas pelas modificações pós-transcricionais no domínio C-terminal de pRB com acetilação e metilação em resposta a sinais externos. Dessa forma, a proteína pRB suprime a formação de tumor em virtude de suas múltiplas atividades biológicas.

O gene *p53* é o gene supressor tumoral mais frequentemente mutado em neoplasias humanas e está envolvido em muitas funções relacionadas com a manutenção da integridade celular após danos ao DNA e controle do ciclo celular, sendo considerado o "guardião do genoma". Análise bioquímica da proteína p53 mostra que esta é capaz de formar tetrâmeros, permitindo que a proteína mutante interfira ativamente na proteína normal (selvagem), modelo chamado dominante negativo. A presença dos alelos mutados em geral resulta no acúmulo da proteína anormal nas células tumorais, dessa forma, se o gene *p53* estiver mutado, o seu produto proteico está frequentemente presente em altas concentrações. Em células normais, a concentração da proteína p53 é baixa e sua meia-vida é curta, por volta de 20 min. No entanto, após danos no DNA, a degradação da p53 é bloqueada e a proteína é estabilizada para exercer suas funções. Em resposta ao dano, a proteína p53 pode funcionar como um fator de transcrição e induzir a expressão do gene *p21* para bloquear o ciclo celular em G1, o que permitirá à célula ativar genes relacionados com o reparo de DNA. Além disso, p53 contribui diretamente para o reparo de DNA, por ativar genes que facilitam o reparo por excisão de nucleotídios e o reparo por excisão de bases. Se o dano no DNA for muito grave para reparar, a proteína p53 pode redirecionar a célula para a parada do ciclo celular, a senescência ou a apoptose, pela ativação de genes como *PUMA*. Dessa forma, o gene *p53* tem um papel essencial na resposta a vários sinais de estresse celular.

Os genes *p16*, *p21* e *p27* descritos anteriormente são também exemplos de genes supressores tumorais, uma vez que inibem a progressão do ciclo celular e, consequentemente, a divisão celular anormal.

Diversos tipos de alterações genéticas foram descritos para genes supressores tumorais, incluindo mutações pontuais e cromossômicas (duplicações, translocações, amplificações e deleções). Diferentes genes supressores tumorais são inativados por mecanismos específicos. Por exemplo, o gene *p53* é inativado preferencialmente por mutações pontuais, enquanto o gene *p16* é inativado por deleção ou mutação.

Genes de reparo

Alterações em genes de reparo estão relacionadas com instabilidade genômica e predisposição ao câncer. Os organismos desenvolveram uma série de mecanismos capazes de remover lesões e, com isso, manter maior estabilidade do material genético. O estudo do reparo de DNA no homem sempre esteve muito associado a doenças humanas. Um dos primeiros avanços nesta área de pesquisa foi feito por James Cleaver em 1968, quando ele demonstrou que as células de pacientes com a síndrome do xeroderma pigmentoso (XP) são deficientes no reparo por excisão de nucleotídios. Nesses pacientes, após a exposição à luz ultravioleta (UV), são formados dímeros de pirimidinas, que causam lesões na pele e, consequentemente, câncer.

Há diferentes mecanismos de reparo de DNA que envolvem a atuação complexa de várias enzimas:

- Mismatch repair (reparo de erros de mau pareamento). Este sistema repara os maus pareamentos das bases do DNA gerados por erros de replicação
- Reparo por excisão de bases. Este processo é conduzido pelas enzimas DNA glicosilases, que reconhecem os produtos de citosina e adenina

deaminadas, um tipo de lesão frequente no DNA, que gera uracila e hipotanina

- Reparo por excisão de nucleotídios. Este sistema repara vários tipos de lesão, incluindo dímeros de ciclobutil pirimidina e dímeros 6 a 4 de piridimidina induzidos pela radiação UV. As enzimas-chave formam um complexo chamado endonuclease de excisão ABC. Ao se ligar ao DNA no sítio da lesão causada pelo agente mutagênico, o complexo ABC cliva a fita duas vezes, antes e depois da lesão. A lesão é removida do DNA como parte de um resíduo de 12 a 13 oligonucleotídios
- Reparo direto. Dímeros de ciclobutano pirimidina podem ser reparados diretamente sem a excisão por uma enzima chamada DNA fotoliase, que usa a energia derivada da luz absorvida por ela para regenerar as duas pirimidinas que foram dimerizadas pela luz UV
- Reparo por recombinação homóloga. No processo de reparo por recombinação homóloga, a fita complementar não danificada é utilizada como molde na substituição do fragmento lesado.

Os genes *BRCA1* e *BRCA2* são genes de reparo por recombinação homóloga, cujas mutações estão associadas à instabilidade cromossômica e ao câncer de mama humano. Mutações nesses genes, principalmente no *BRCA2*, também têm sido observadas em câncer de mama em cadelas.

Epigenética e câncer

Alterações epigenéticas são todas aquelas que modificam a estrutura físico-espacial do DNA, sem alterar a sequência de nucleotídios. A metilação do DNA e as modificações das histonas são componentes-chave na regulação epigenética da expressão gênica em mamíferos. A metilação do DNA, uma modificação química covalente resultante da adição de um grupo metil no carbono 5 da citosina em dinocleotídeos CpG, geralmente resulta na repressão da expressão gênica, ou seja, em silenciamento de genes, e está

envolvida em vários processos biológicos normais, como controle de desenvolvimento, proteção do genoma contra elementos transponíveis, *imprinting* genômico e inativação do cromossomo X. As sequências ricas em CpG (ilhas CpG) são geralmente localizadas no promotor gênico e no primeiro éxon, mas também estão presentes em regiões internas do gene. A metilação dessas sequências é introduzida enzimaticamente por DNA metiltransferases que exibem uma interação sequência-específica com o DNA e utilizam a *S-adenosil L-metionina* (AdoMet) como doadora de grupos metil **(**Figura 2.6**)**.

A metilação anormal do DNA é um evento epigenético frequente em tumores e representa uma fonte importante de marcadores moleculares. Dessa forma, a metilação anormal do DNA é fortemente implicada no desenvolvimento do câncer e afeta a expressão de mais de uma centena de genes supressores de tumor ou relacionados com a regulação da proliferação e da apoptose e com o reparo do DNA. Vários estudos têm revelado que tais alterações são eventos precoces no processo tumorigênico e contribuem diretamente para a transformação maligna. Nas células tumorais, a regulação normal da maquinaria de metilação do DNA está gravemente comprometida, de tal forma que a especificidade regional dos padrões de metilação é revertida, resultando em metilação *de novo* das ilhas CpG e hipometilação do DNA repetitivo.

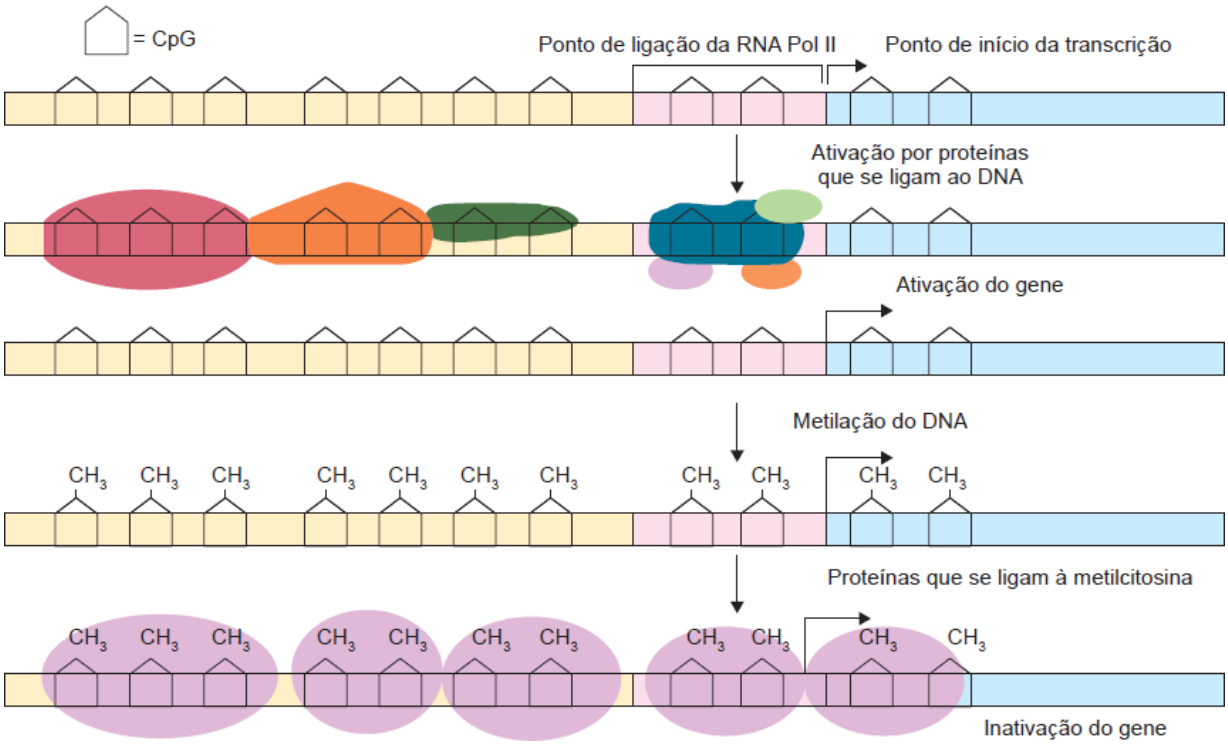


Figura 2.6 A metilação do DNA leva à atividade gênica alterada. Para que a maioria dos genes seja ativamente transcrita, fatores de transcrição reconhecem e ligam-se a sequências específicas do DNA, na região promotora. Sua interação com o DNA e com os fatores de transcrição gerais no complexo de iniciação da RNA polimerase II (RNA Pol II) leva à expressão de um gene. Em células tumorais, o mesmo gene pode apresentar agrupamentos metil ligados em citosinas dos dinucleotídios CpG, inibindo a ligação dos mesmos fatores e impedindo a expressão do gene. Adaptada de Alberts *et al*., 1994.[4]

Dessa forma, em comparação com as células normais, as células neoplásicas exibem hipometilação global do DNA, que pode levar à instabilidade genômica e à hipermetilação em promotores específicos de genes supressores tumorais, resultando em silenciamento desses genes. Em diferentes tipos de câncer, já foram identificados muitos genes mostrando essas alterações epigenéticas, como *RASSF1*, *RAR2*, *DAPK*, *p16*, *p15*, *p53*, *p14*, *MGMT*, *GSTP1*, *CDKN2A*, *APC*, *BRCA1*, *MGMT*, *TIMP3*, *GSTP*.

As alterações epigenéticas podem ser empregadas como marcadores no monitoramento da gênese e da progressão do câncer e constituem alvos terapêuticos potenciais em virtude de sua reversibilidade. Tratamentos com inibidores da metilação do DNA podem restaurar a atividade de genes

silenciados e diminuir a taxa de crescimento de células tumorais em um modo herdável. A reversão parcial do fenótipo tumoral pelo uso de inibidores da metilação é, portanto, possível. Alguns experimentos já realizados com camundongos da espécie Min também têm sugerido que esse tratamento suprime o desenvolvimento tumoral e pode ser aplicado como uma estratégia de prevenção.

Alterações genéticas e marcadores tumorais

O câncer é uma doença heterogênea, e as múltiplas alterações genéticas e epigenéticas que o caracterizam dificultam sua prevenção, seu diagnóstico e a terapia. Dessa forma, o estudo do perfil genético molecular dos tumores é necessário para o entendimento da complexidade da doença, o esclarecimento das bases biológicas e a identificação das melhores estratégias terapêuticas, pois, apesar dos avanços na quimioterapia, nas técnicas cirúrgicas e nas combinações de medicamentos, há tipos de neoplasia que não apresentaram melhora de prognóstico nos últimos anos. Muitos eventos relacionados com o aparecimento de tumores ainda permanecem desconhecidos e, de maneira geral, poucos marcadores moleculares associados a um grupo de neoplasias estão sendo utilizados na prática clínica habitual. Contudo, com o progresso no conhecimento da genética molecular e o desenvolvimento de tecnologias mais aprimoradas, surge a oportunidade de identificar novos marcadores de diagnóstico e prognóstico e novos alvos terapêuticos no câncer.

Atualmente, em Medicina Veterinária têm-se apenas exem-plos de marcadores bioquímicos tumorais, como a lactato desidrogenase (LDH), a alfa fetoproteína (AFP) e o antígeno carcinoembrionário (CEA). A LDH é uma enzima produzida pelas células de vários tecidos em condições normais, mas sabe-se que seus níveis podem aumentar significativamente em condições neoplásicas. Apesar de o LDH ser um marcador inespecífico, sua determinação no sangue pode auxiliar no diagnóstico e, principalmente,

na resposta ao tratamento. A AFP é produzida por hepatócitos fetais, mas não o é por hepatócitos adultos normais; no entanto, observa-se seu aumento em cães com carcinoma hepatocelular e com colangiocarcinomas.

A falta de marcadores moleculares na prática veterinária oncológica reforça a necessidade do conhecimento da biologia molecular em neoplasias de animais, o que contribuirá para diagnóstico e prognóstico mais precisos, assim como para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais adequadas e com menos efeitos colaterais.

Morte celular

A reação da célula a qualquer tipo de mudança em suas condições internas ou externas envolve respostas complexas que eventualmente levam à adaptação celular e à sobrevivência, ou à iniciação e à execução da morte celular. A eliminação de células é essencial para o processo de embriogênese, no período pós-embrionário e na renovação tecidual, bem como para o desenvolvimento e funcionamento do sistema imune, agindo na regulação dessa resposta. Antigamente, acreditava-se que a morte celular era um processo acidental, de caráter degenerativo, que ocorria em situações de estresse celular. Como consequência, a célula alteraria a integridade da membrana plasmática, aumentando seu volume e perdendo suas funções metabólicas. Entretanto, nem todos os eventos de morte celular são acidentais. Sabe-se que organismos multicelulares são capazes de induzir a morte celular programada em resposta a estímulos intra ou extracelulares. Em 1964, foi proposto o termo “morte celular programada” para designar o processo que ocorre de uma forma não acidental. Existem diferentes mecanismos de morte celular, como senescência, mitose catastrófica, autofagia, necrose e apoptose, sendo os dois últimos os principais.

Senescência

Processo metabólico ativo essencial para o envelhecimento. Durante o processo de senescência, a divisão celular é bloqueada de forma irreversível, mas as células permanecem metabolicamente ativas. A senescência pode ser iniciada pelo encurtamento dos telômeros ou por algum tipo de estresse. As células em senescência apresentam-se achatadas e esticadas e ocorre aumento da granulosidade do citoplasma.

Mitose catastrófica

Considerada uma sinalização irreversível para a morte. Trata-se de um processo passivo, porém considerado por muitos estudos um mecanismo regulado geneticamente. Esse processo resulta da tentativa de divisão de células com DNA danificado. Dessa forma, caracteriza-se como uma mitose aberrante, o que resulta em uma segregação cromossômica errônea, determinando assim uma sinalização irreversível para a morte. Durante esse processo, observa-se a presença de células gigantes, multinucleadas e com cromossomos descondensados.

Autofagia

A autofagia (auto = próprio; fagia = comer/alimentar-se), também denominada morte celular tipo II, é um processo celular catabólico cujo objetivo é eliminar componentes citoplasmáticos em condições de estresse, como o jejum e a hipoxia. A autofagia modula a morte celular pela autodigestão excessiva e pela degradação de constituintes celulares essenciais. Este processo pode ser desencadeado por estresse metabólico ou terapêutico, como o bloqueio de vias de sinalização de fatores de crescimento, a ativação de vias de sinalização de proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPK), o acúmulo de cálcio intracelular e de espécies reativas de oxigênio. Durante o processo de autofagia, observa-se a presença de vesículas autofágicas formadas pela fusão de lisossomos e estruturas celulares.

Necrose

Também chamada oncose, é considerada um tipo de morte celular não programada. Em geral, células necróticas apresentam vacuolização citoplasmática, ruptura da membrana plasmática, dilatação das organelas (mitocôndria, retículo endoplasmático e complexo de Golgi) e condensação da cromatina. Quando as células incham e estouram, provocam uma resposta inflamatória, na tentativa de fagocitar a célula morta (Figura 2.7).

A necrose é geralmente considerada uma morte celular acidental que, ao contrário da apoptose, não é dependente de energia. Bioquimicamente, durante a necrose ocorrem o esgotamento de energia (adenosina trifosfato – ATP), a formação de espécies reativas de oxigênio e a ativação de proteases não apoptóticas. Considerando que a ATP é necessária para certos passos de ativação das caspases, o esgotamento de ATP leva à morte celular por necrose. Além disso, um aumento substancial do cálcio intracelular é observado durante a necrose. Níveis elevados de cálcio no citoplasma podem provocar uma sobrecarga mitocondrial, o que leva à despolarização da membrana mitocondrial interna e a uma parada de produção de ATP. Necrose, no entanto, pode também ser observada em resposta à ativação dos receptores de morte ou à quimioterapia.

Apoptose

Também denominada morte celular tipo I, é um processo fisiológico, conhecido como morte celular programada. Os primeiros indícios da existência da apoptose foram descobertos em 1972 por Kerr, Wyllie e Currie, o que revolucionou a compreensão da proliferação celular, da homeostase do tecido e da fisiopatologia de muitas doenças. Nos anos seguintes, uma série de proteínas envolvidas nas vias de sinalização da morte celular foi identificada, e, 30 anos mais tarde, o Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina foi atribuído a S. Brenner, H. R. Horvitz e J. E.

Sulston por suas descobertas relacionadas com a descrição dos mecanismos de morte celular (apoptose).

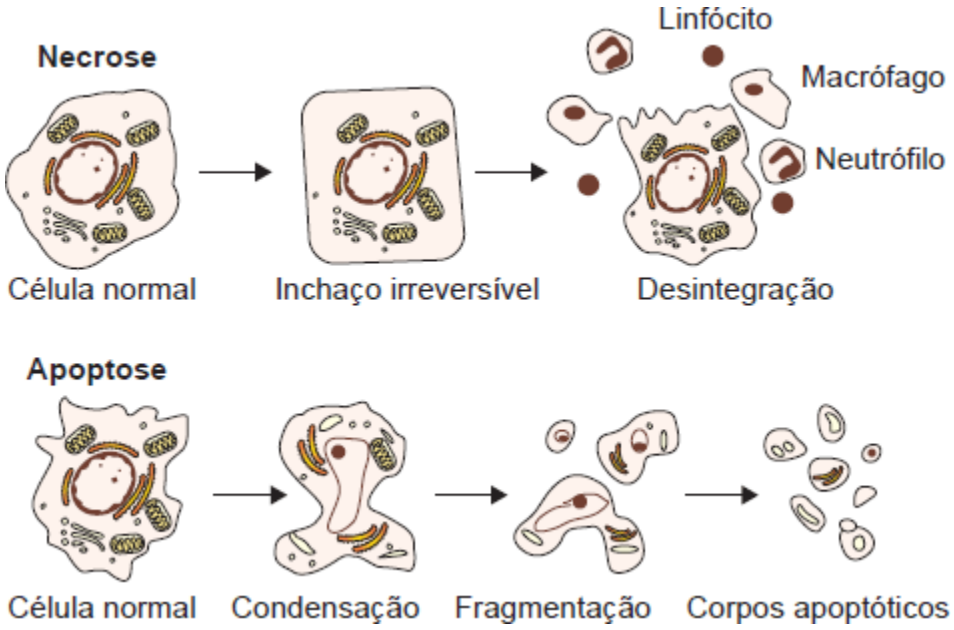


Figura 2.7 Etapas das modificações morfológicas de necrose e apoptose. Adaptada de Grivicich *et al*., 2007.[5]

O termo “apoptose” vem do grego; o prefixo “apo” significa separação e o sufixo “ptose” pode ser traduzido como queda, sendo associado à queda das folhas de uma árvore ou pétalas das flores. Esse termo é uma alusão à liberação de pequenos corpos revestidos por membrana, resultantes da fragmentação da célula apoptótica, denominados corpos apoptóticos **(**Figura 2.8**)**.

A apoptose ocorre ao longo da vida em praticamente todos os tecidos e é essencial para o desenvolvimento do tecido normal, da homeostase e para os processos patogênicos. O equilíbrio entre a morte celular e a sobrevivência é uma das principais características da homeostase celular e requer a ação coordenada de proteases e nucleases dentro da membrana plasmática intacta. Considera-se que a apoptose tenha um papel oposto ao da mitose no controle da proliferação celular. Atua como uma resposta fisiológica, permitindo a remoção de células ou tecidos alterados, exercendo

importante papel na manutenção da estrutura do órgão ou dos tecidos e impedindo que suas funções sejam alteradas por fatores externos.

Vias de sinalização

A ativação da apoptose pode ser iniciada por meio de duas vias que dependem do local inicial de ativação do processo de morte celular: via extrínseca (citoplasmática) e intrínseca (mitocondrial).

Via extrínseca

A via extrínseca é iniciada pela ativação dos receptores de morte da superfície celular, capazes de ativar a cascata das caspases. Os receptores de morte são membros da superfamília dos receptores de fatores de necrose tumoral (r*TNF*). Todos os membros dessa superfamília têm domínios ricos em cisteína (CRD), e apenas os receptores funcionais apresentam domínios de morte (DD). Os membros desta superfamília incluem o Fas/APO1 (receptor ou proteína de membrana pró-apoptose), o TNFR1/TRAIL-R1 (ligante indutor de apoptose associado ao TNF), -2(TRAIL-R2), receptores FasL/APO1/CD95 (proteína de membrana que se liga ao Fas), TRAIL/APO2L e receptores de morte 3, 4 e 5 (DR3, DR4 e DR5).

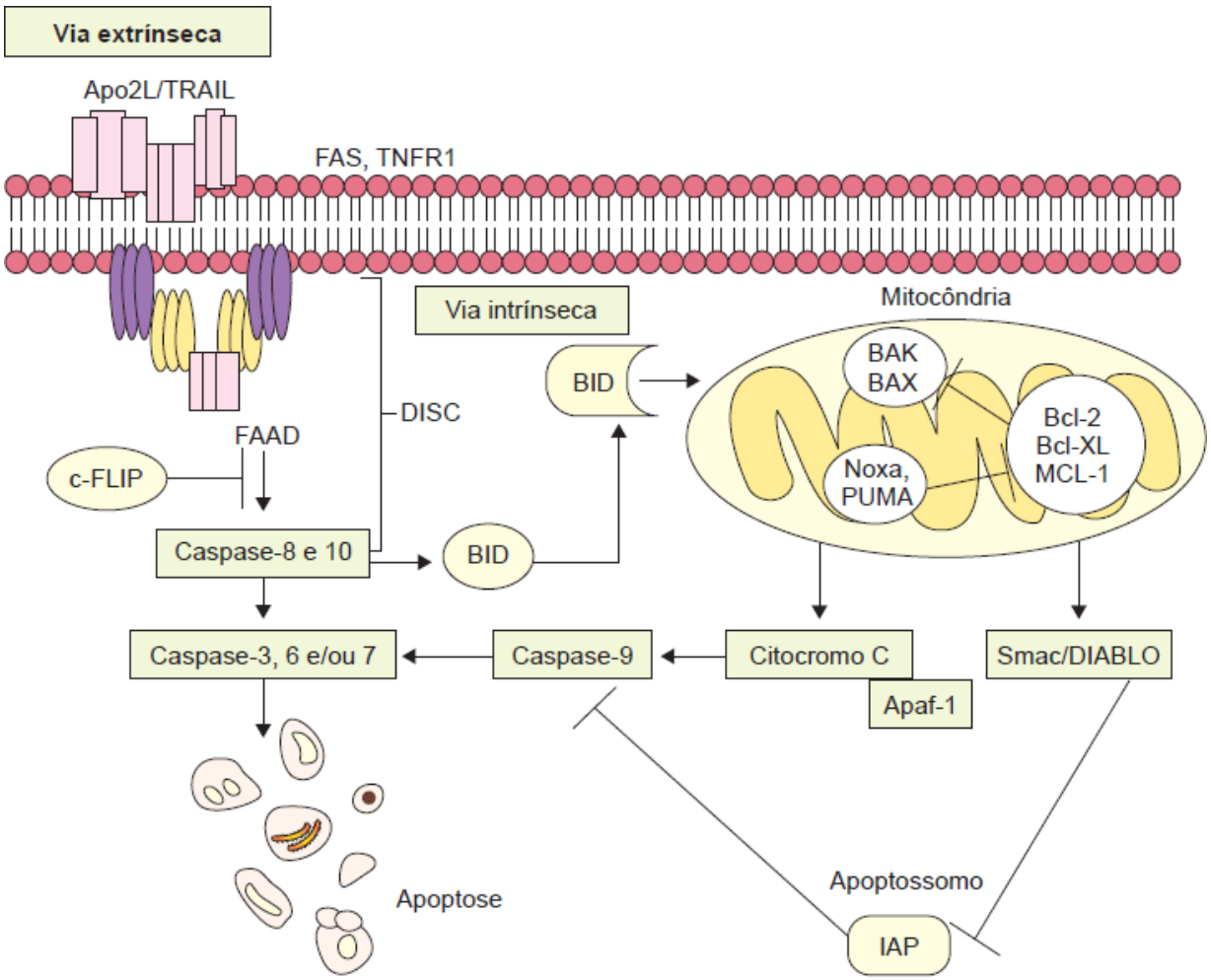


Figura 2.8 Esquema das vias extrínseca e intrínseca de sinalização da apoptose. Na via extrínseca, a ligação da FADD à caspase-8 e 10 induz a formação do complexo de sinalização indutor de morte (DISC), que ativa a caspase-3, 6 e/ou 7, originando a apoptose. A caspase-8 pode ser bloqueada pelo recrutamento de c-FLIP (proteína inibidora de FLICE). O mecanismo mitocondrial (via intrínseca) ocorre por meio da ativação de membros pró-apoptóticos da família Bcl-2. Proteínas pró-apoptóticas e antiapoptóticas competem para regular a saída de citocromo C. Se as pró-apoptóticas vencem, ocorre a liberação de uma série de moléculas do compartimento mitocondrial, principalmente citocromo C, que se associam ao Apaf-1 e à pró-caspase-9 para formar o apoptossomo. O mecanismo de receptor de morte e o mecanismo mitocondrial convergem para a ativação da caspase-3. A ativação da caspase-3 é antagonizada pelas IAP, que são antagonizadas pela proteína Smac/DIABLO liberada pela mitocôndria. A ativação da caspase-3 leva à apoptose da célula. A sinalização e a integração entre o receptor de morte e a via mitocondrial são feitas pelo BID, um membro da família de moléculas pró-apoptóticas Bcl-2. A caspase-8 faz a mediação da clivagem da BID, aumentando a atividade de morte celular, resultando na sua translocação para a mitocôndria, onde promoverá a liberação do citocromo C. Adaptada de Khan *et al*., 2014.[6]

Os domínios ricos em cisteína permitem que os receptores reconheçam seus ligantes, resultando na ativação dos receptores de morte específicos. Quando os receptores de morte celular reconhecem um ligante específico, os seus domínios de morte interagem com moléculas conhecidas como FADD (domínio de morte associado ao Fas). Essas moléculas têm a capacidade de recrutar a caspase-8 e a caspase-10 no citoplasma para formar um *complexo de indução* de sinalização (DISC), o qual ativará a caspase-3, a caspase-6 e/ou a caspase-7, executando a morte por apoptose (Figura 2.8).

Via intrínseca

A via intrínseca pode ser estimulada por meio de diferentes sinais de morte, como agentes quimioterápicos, irradiação, danos no DNA, hipoxia ou ativação de oncogenes e ausência de fatores de crescimento, os quais geram estresse intracelular ou extracelular, ativando proteínas que induzirão apoptose diretamente pela via mitocondrial. Esta via é regulada por um equilíbrio entre moléculas pró-apoptóticas e antiapoptóticas da superfamília de proteínas Bcl-2. Os membros da família Bcl-2 incluem as proteínas pró-apoptóticas (BAX, BAK, Bcl-xS, BAD, BID, BIK, HRK, BIM e BOK), e antiapoptóticas (Bcl-xL, Bcl-w, BFL-1,BRSAG-1, MCL-1, A1, E1B19K, LMW5-HL e EBV BHRF1). A função principal destas proteínas é manter a inergridade da membrana mitocondrial externa.

A via intrínseca, quando ativada por estresse celular, leva ao aumento da expressão das proteínas pró-apoptóticas com domínio "*BH-3 only*", como BAD (*antagonista* de *morte celular* do *Bcl-2*), BID (*agonista* de *morte* que *interage* com o *domínio BH3*), BIM (*mediador da morte celular* que *interage* com *Bcl-2*), BMF (*fator modificador* de *Bcl-2*), PUMA (modulador de apoptose hiper-regulado por p53) e Noxa (Figura 2.8). Estas proteínas, por sua vez, ligam-se aos membros antiapoptóticos da família Bcl-2 e inibem suas ações. Um subgrupo de proteína somente com

domínios BH-3 inclui ativadores diretos (BID e BIM), que são capazes de se ligar e inibir proteínas antiapoptóticas, mas também podem ativar as proteínas efetoras, Bak e BAX. Outro grupo chamado sensibilizador inclui BAD, Noxa e PUMA. Estas proteínas ligam-se ao sulco hidrofóbico de proteínas antiapoptóticas Bcl-2, evitando, assim, qualquer futura interação entre as proteínas antiapoptóticas e pró-apoptóticas. Uma vez que a via é ativada, Bak e BAX formam poros na membrana mitocondrial externa, levando a sua permeabilização. Isso resulta na liberação de proteínas pró-apoptóticas, como citocromo c e Smac/DIABLO (*segundo ativador mitocondrial* de caspase/inibidores diretos da apoptose) para o citoplasma. O citocromo C forma um complexo com o Apaf-1 (fator de ativação de apoptose 1) e pró-caspase-9,enquanto o Smac/DIABLO liga-se a proteínas inibidoras de apoptose (IAPs). Essas ligações levam à ativação da caspase-9 e à subsequente ativação da caspase-3 e do fenótipo pró-apoptótico (Figura 2.2).

Caspases

As caspases pertencem à família das cisteínas proteases (contêm uma cisteína no sítio ativo), que têm a capacidade de reconhecer e clivar substratos que tenham resíduos de aspartato. Essas enzimas são específicas para substratos contendo ácido aspártico, clivando a ligação peptídica seguinte a esse resíduo, e a sua atividade proteolítica deve-se a uma cisteína polarizada na cadeia lateral. As caspases são sintetizadas na forma de precursores inativos denominados zimogênios e, quando clivadas, tornam-se enzimas ativas. Foram identificadas 14 isoformas de caspase; dessas, a maioria está envolvida com o processo de morte, e o restante está relacionado com processo inflamatório.As caspases que estão envolvidas com apoptose podem ser divididas em dois grupos: as indutoras (caspases-8 e 9), que dão início à cascata proteolítica, e as efetoras (caspases-3, 6 e 7), que clivam substratos específicos, responsáveis pelas características

próprias desse tipo de morte (fragmentação do DNA, condensação da cromatina, perda de volume e desestruturação do citoesqueleto).

Controle genético

A apoptose é um evento cuja iniciação e as inúmeras alterações celulares, bem como sua inibição, são dependentes da atividade de genes determinados. As pesquisas sobre o envolvimento de genes no controle da apoptose iniciaram-se com o nematódio *Caenorhabditis elegans*. O controle da morte fisiológica nesses organismos é realizado pelos genes da família CED (*cell death abnormal*/morte celular anormal): *CED-3*, *CED-4* e *CED-9*, além de outros genes. Quando o gene supressor da apoptose *CED-9* (homólogo ao gene humano *Bcl-2*) está associado ao gene *CED-4* (homólogo à proteína Apaf-1), inibe a ativação de *CED-3* (pró-apoptótica). Quando a apoptose é iniciada, o indutor apoptótico *EGL-1* (homólogo à proteína humana Bax) se associa ao *CED-9*, liberando o *CED-4* e levando à ativação do *CED-3*. A indução da apoptose ocorre quando a proteína Bax se associa ao Bcl-2, induzindo a liberação da Apaf-1 e ativando a caspase-9.

Os genes envolvidos no processo apoptótico podem agir inibindo ou estimulando a apoptose, de acordo com a situação em que a célula ou o tecido se encontram, e podem ser denominados antiapoptóticos e pró-apoptóticos, respectivamente. Entre os genes que apresentam ação antiapoptótica, está o grupo *Bcl-2*(Figura 2.9), enquanto os pró-apoptóticos incluem o *c-myc*, o grupo *Bax*, o grupo *BH3-only*, o *p53* e o *Fas* (Figura 2.9); esses genes exercem importante função nas células normais e neoplásicas.

Apoptose e câncer

A apoptose é um eficiente mecanismo na prevenção de uma transformação maligna das células, pois atua removendo as células com danos genéticos.

No entanto, mutações nas vias apoptóticas podem levar à formação de um tumor.

Vários oncogenes e antioncogenes regulam a apoptose. Por exemplo, o aumento na expressão do *Bcl-2* impede as células de iniciarem apoptose em resposta a vários estímulos e, inclusive, confere resistência à morte celular em resposta a agentes quimioterápicos. Vários tipos de câncer apresentam alta expressão do *Bcl-2* ou produtos gênicos relacionados para impedir a morte celular.

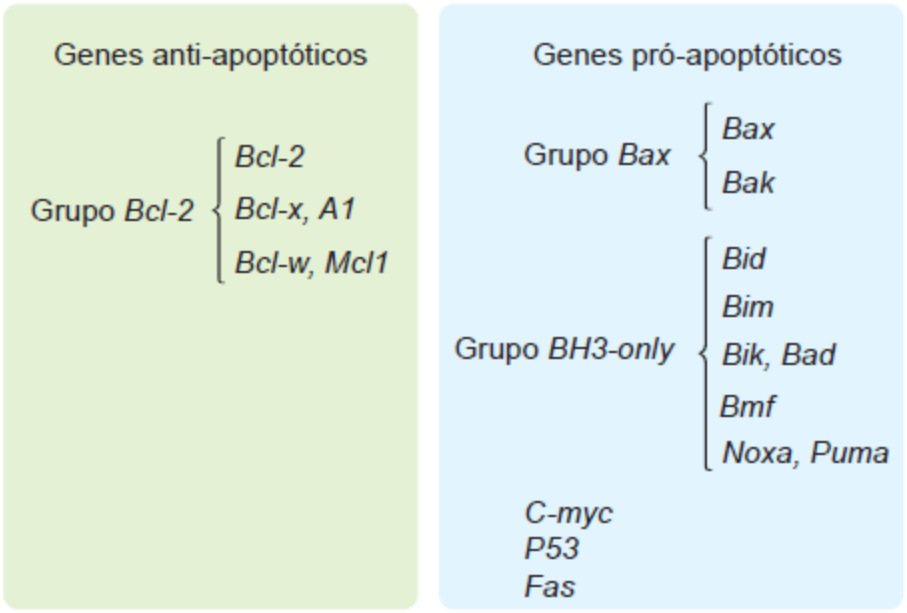


Figura 2.9 Genes anti e pró-apoptóticos.

O supressor tumoral p53, responsável por regular a expressão do *Bcl-2*, encontra-se alterado no câncer. O p53 se liga ao DNA e regula a transcrição, ativando ou reprimindo a expressão de vários genes envolvidos na replicação e no reparo do DNA, conforme descrito anteriormente. Além disso, o produto do p53 é necessário para que a célula inicie a apoptose em resposta a danos genotóxicos, contribuindo para a supressão do crescimento tumoral. O p53 encontra-se inativo em uma grande quantidade de tumores, nos quais é observada uma incapacidade das células de sofrer apoptose em resposta ao dano ao DNA, relacionado a uma maior resistência aos agentes

quimioterápicos e à radiação. O p53 também ativa a expressão do *Bax*, cuja proteína funciona como um promotor da morte celular. Portanto, em virtude do fato de as proteínas inibidoras de apoptose estarem superexpressas em vários tipos de câncer, essas proteínas são importante alvo terapêutico.

Angiogênese

A angiogênese é definida como a formação de novos vasos sanguíneos a partir de um endotélio vascular preexistente. Em circunstâncias fisiológicas controladas, a angiogênese é um processo normal e essencial. Atua na embriogênese, no crescimento,no aparelho reprodutor feminino a cada ciclo menstrual, na gravidez, no processo de cicatrização e na sequência de processos inflamatórios.

Em contraste com o processo ordenado, regulado e autolimitado da vascularização normal, a angiogênese patológica é um processo no qual a multiplicação vascular ocorre de modo descontrolado e contínuo. A angiogênese patológica acontece em uma variedade de transtornos, como na retinopatia proliferativa, na regeneração macular relacionada com a idade, na artrite reumatoide, na psoríase, no diabetes melito, no crescimento tumoral e na disseminação metastática.

Fatores pró e antiangiogênicos

O processo angiogênico é regulado por inúmeros fatores pró e antiangiogênicos. Entre esses, o fator de crescimento fibroblástico (bFGF), que apresenta importante atividade mitogênica e quimiotáxica para células endoteliais, os fatores de crescimento ligados à heparina, o fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), o fator de necrose tumoral (TNFα e TNFβ), moléculas de adesão como as integrinas e as caderinas, o fator de transformação de crescimento (TGFα), as interleucinas 1, 6 e 8 (IL-1, IL-6 e IL-8), o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), as metaloproteinases (MMPs), o fator de transcrição induzido por hipoxia

(HIF), o ciclo-oxigenase 2 (COX 2) e as angiopoetinas 1 e 2 (ang-1 e ang-2). Esses fatores são liberados pelas células tumorais, pelas células endoteliais ou pela matriz extracelular e promovem a formação de novos vasos sanguíneos.

O estímulo angiogênico é acompanhado da supressão dos inibidores locais da angiogênese, denominados fatores antiangiogênicos, que protegem o endotélio vascular do estímulo proliferativo. Alguns fatores já descritos incluem: fator plaquetário 4 (PF4), fator de transformação de crescimento (TGF-β), inibidores teciduais das metaloproteinases (TIMP-1, TIMP-2 e TIMP-3), interferona-alfa (α-IFN), prolactina (fragmento 16 kDa), angiostatina (fragmento 38 kDa do plasminogênio), trombospondina-1 (TSP-1), interleucina 10 (IL10) e endostatina. Entre as inúmeras moléculas indutoras da angiogênese, destaca-se o VEGF.

Angiogênese e câncer

Na década de 1970, o pesquisador Judah Folkman[7] foi um dos pioneiros a sugerir que os tumores poderiam recrutar o seu próprio aporte sanguíneo por meio da produção e da liberação de moléculas estimuladoras da angiogênese. Propôs ainda a importante participação do desenvolvimento da microcirculação no processo de crescimento tumoral. As ideias de Folkman se baseavam em estudos de investigadores, como Algire e Chalkley[8], Greenblatt e Shubik[9], e Warren[10], que atribuíam à angiogênese o pré-requisito para o crescimento neoplásico.

Durante o processo de estabelecimento e progressão do câncer, a angiogênese permite que o tumor tenha sua própria rede vascular, facilitando o crescimento tumoral e contribuindo para o processo metastático, em virtude do desprendimento de células neoplásicas no interior dos vasos sanguíneos recentemente formados.

Assim, a formação de novos vasos sanguíneos no tecido tumoral visa ao fornecimento de nutrientes e oxigênio, permitindo a proliferação das células

e o consequente crescimento e a progressão do tumor. Além disso, permite a retirada do gás carbônico (CO_2) e dos resíduos metabólicos e representa uma importante via de disseminação metastática.

Durante seu crescimento, o tumor pode alcançar aproximadamente 1 a 2 mm^3 antes que suas demandas metabólicas sejam restritas ao limite de difusão de oxigênio e nutrientes no local. A baixa oxigenação é caracterizada como hipoxia e pode ocorrer por causa da proliferação descontrolada das células e do rápido crescimento do tumor, além de ser consequência da perfusão inadequada em parte do tecido resultante da estrutura caótica dos novos vasos sanguíneos formados.

De acordo com a intensidade, a hipoxia pode resultar em apoptose ou induzir respostas adaptativas de sobrevivência celular. Assim, ao contrário do que ocorre com as células normais, para manter a sobrevivência em situações de hipoxia, as células tumorais são capazes de promover mecanismos adaptativos, como a indução de fatores envolvidos no processo de angiogênese.

Fator de transcrição induzido por hipoxia (HIF-1)

O fator de transcrição induzido por hipoxia (HIF-1) é essencial na manutenção da homeostase do oxigênio e responsável por essas respostas adaptativas. O HIF-1 é um fator heterodímero composto de duas subunidades: HIF-1α e HIF-1β. Em normóxia, o HIF-1β é constitutivamente expresso e o HIF-1α sofre degradação dependente de oxigênio. O HIF-1α é hidroxilado e, então, reconhecido pela proteína supressora de tumor Von-Hippel-Lindau (pVHL) e ubiquitinilado para sofrer degradação proteossomal. Em condições de hipoxia, essa degradação não acontece, e então o HIF-1α migra para o núcleo, associando-se a HIF-1β, atuando como fator de transcrição de diversos genes (Figura 2.10).

O HIF-1α pode regular mais de 100 genes envolvidos nos processos da eritropoese, metabolismo do ferro e da glicose, proliferação celular,

apoptose e angiogênese. Em condições de hipoxia, o principal alvo do HIF-1α é o fator pró-angiogê-nico VEGF.

Fator de crescimento endotelial vascular

O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) é um potente mitógeno que atua em diferentes etapas do processo angiogênico, promovendo o aumento da permeabilidade vascular, estimulação da migração, proliferação e invasão de células endoteliais. Esse fator foi primeiro descrito em células endoteliais e, portanto, denominado “fator de crescimento endotelial vascular”; no entanto, o VEGF pode exercer ação mitogênica em outros tipos celulares. O VEGF é composto de uma família de cinco isoformas denominadas VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D e fator de crescimento placentário (PGF), os quais se ligam a receptores específicos do tipo tirosinoquinase, promovendo uma cascata de eventos intracelulares.

Cada isoforma pode ativar um ou mais receptores conhecidos, como VEGFR1, localizado na superfície de células hematopoéticas, macrófagos e monócitos, VEGFR2, encontrado no endotélio vascular e linfático, e o VEGFR3, localizado predominantemente no endotélio linfático. Receptores de VEGF também são encontrados em células tumorais e podem estimular o crescimento celular de maneira autócrina.

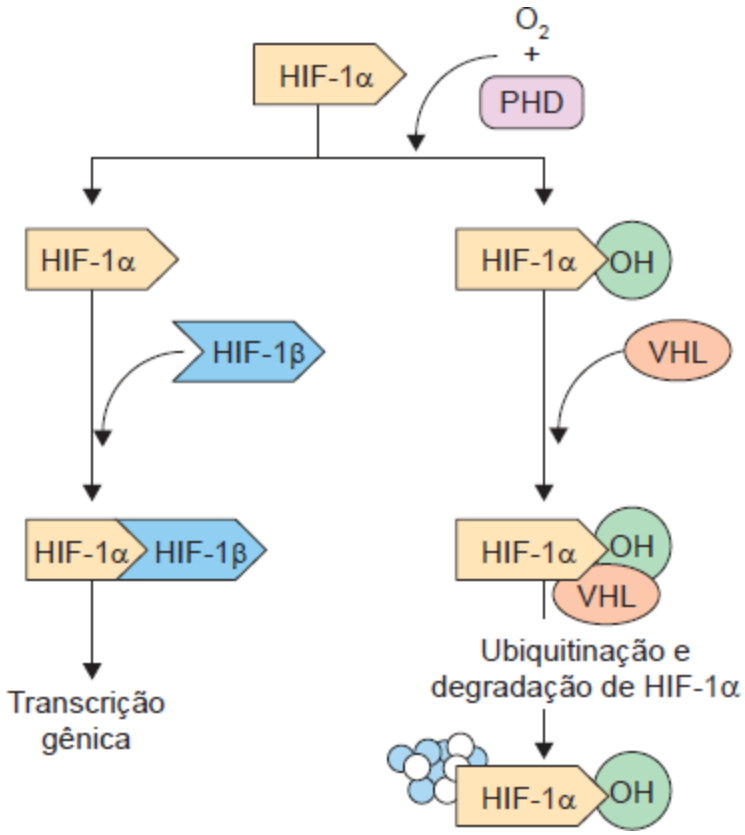


Figura 2.10 Ativação do HIF-1α em situações de hipoxia e degradação em normóxia. Adaptada de Hoeben *et al*., 2004.[11]

O VEGF-A se liga a dois receptores específicos, o VEGFR1 e o VEGFR2, enquanto o VEGF-B e PGF são reconhecidos apenas pelo receptor VEGFR1. O VEGF-C e VEGF-D se ligam ao VEGFR2 e também são reconhecidos pelo VEGFR3 **(**Figura 2.11). A ligação entre o VEGF-A e VEGFR2 é considerada o mais importante passo do processo de angiogênese, enquanto a ligação de VEGF-C com VEGFR3 está envolvida no processo de linfangiogênese.

Inicialmente, para o processo de angiogênese, ocorre a ativação de células endoteliais quiescentes por fatores liberados pelas células tumorais em resposta a condições adversas, como privação de nutrientes e oxigênio. Alguns fatores, como VEGF e angiopoitina-2, atuam na desestabilização inicial dos vasos preexistentes e no aumento da permeabilidade vascular. Em seguida, ocorre a degradação da membrana basal e da matriz

extracelular, permitindo a migração de células endoteliais pelo espaço intersticial e a eventual liberação de fatores pró-angiogênicos ligados à matriz. Subsequentemente, ocorrem a migração e a proliferação de células endoteliais, bem como a formação do tubo, recrutamento e diferenciação de células de suporte perivascular (pericitos). Nessa etapa, inúmeros fatores estão envolvidos, como VEGF, angiogenina, PDGF, bFGF, EGF, entre outros. Ao final, ocorrem a maturação e a estabilização dos novos vasos formados, com a participação de fatores como a angiopoitina-1 e seu receptor Tie-2 (Figura 2.12).

Essas etapas podem ser inibidas por fatores antiangiogênicos como a endostatina ou pelo fragmento derivado do plasminogênio, denominado angiostatina, os quais podem induzir a apoptose em células endoteliais ou inibir a ativação de alguns fatores pró-angiogênicos.

Terapias antiangiogênicas ou terapia metronômica

Graças à variedade de sinais envolvidos no processo angiogênico, diversos fatores podem ser considerados alvos terapêuticos, auxiliando no bloqueio da progressão do câncer. Vários estudos se concentram na inibição da atividade de VEGF, uma vez que anticorpos anti-VEGF pareceram inibir o crescimento tumoral. A inibição do VEGF via bloqueio de seus receptores representa um importante enfoque para a terapia contra o câncer, podendo ser utilizada para causar regressão de vasos sanguíneos imaturos, característicos dos tumores, e reduzir a permeabilidade vascular, de modo a diminuir a pressão intratumoral, diminuindo, com isso, a probabilidade de metastatização. Além disso, existem estudos com fármacos inibidores multiquinase, ou seja, que inibem uma variedade de diferentes receptores tipo tirosinoquinase. Dessa forma, a terapia antiangiogênica pode fornecer um caminho promissor para o tratamento do câncer.

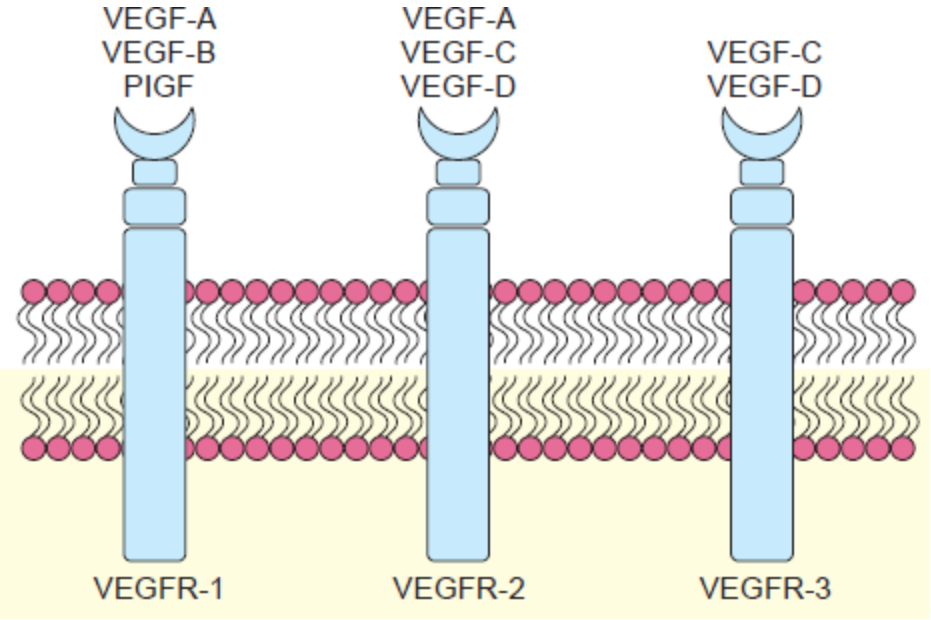


Figura 2.11 Esquema da ligação entre as isoformas de VEGF e seus receptores. Adaptada de Hoeben *et al*., 2004.[11]

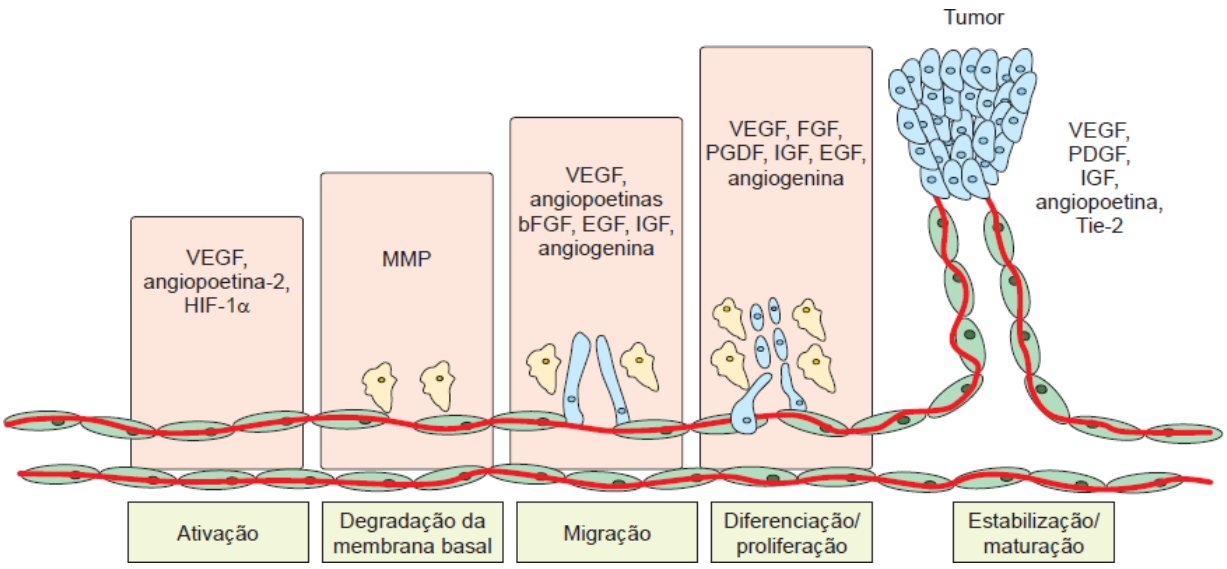


Figura 2.12 Representação das etapas do processo de angiogênese com a participação de inúmeros fatores pró-angiogênicos. Adaptada de Gacche e Meshram, 2003.[12]

Metástase

Durante a progressão tumoral, algumas células adquirem habilidade para invadir tecidos adjacentes, desenvolvendo metástases a distância. Para que

esse processo ocorra, são necessárias várias etapas, que incluem perda da capacidade de aderência da célula, secreção de enzimas que degradam a matriz extracelular, invasão de tecidos adjacentes, sobrevivência nos vasos sanguíneos e linfáticos e proliferação em locais distantes de sua origem, estabelecendo tumores secundários.

As células do tecido normal têm forte adesão à membrana basal e às células vizinhas. No entanto, as células tumorais apresentam adesão diminuída, permitindo que se tornem móveis, podendo migrar por meio do estroma e invadir os vasos sanguíneos e linfáticos. Quando entram na circulação, nem todas as células tumorais conseguem alcançar um novo tecido para formar metástases. A maioria é destruída por diferentes processos na circulação, como ruptura durante seu percurso, ataque pelas moléculas de defesa imune e fagocitose por macrófagos. Assim, para garantir sua sobrevivência na circulação, as células tumorais interagem umas com as outras ou com elementos do sangue, formando êmbolos tumorais intravasculares.

As células que sobrevivem saem da circulação por meio do parênquima externo, invadindo um novo tecido, onde se proliferam para formar um novo tumor, distante do original. O crescimento desse novo tumor estimula a angiogênese e os consequentescrescimento e formação de novas metástases. Normalmente, as metástases não ocorrem em órgãos que não apresentam condições apropriadas para o crescimento tumoral, assim, frequentemente, acometem órgãos altamente vascularizados.

Em resumo, para que ocorra a metástase a partir de um tumor primário, a célula neoplásica deve inicialmente se destacar desse tumor, invadir e migrar os tecidos adjacentes, se infiltrar e sobreviver na corrente sanguínea, aderir e atravessar os capilares sanguíneos e sobreviver em um tecido estranho ao de sua origem. Para que as células neoplásicas com caráter metastático possam invadir órgãos distantes, elas necessitam de vias de disseminação.

As vias de disseminação das metástases são principalmente a rede linfática, uma vez que estão presentes em tecido conjuntivo e apresentam estrutura sensível, sendo considerada a via mais comum para disseminação inicial dos carcinomas. A via hematogênica também representa uma importante via de disseminação metastática, em vitude da permeação de células em capilares e vênulas. Os sarcomas, em geral, têm preferência por essa via. Outras vias menos frequentes incluem a linfo-hematogênica, a canalicular (de ductos envolvidos por epitélio) e a transcelômica (passagem de células neoplásicas por meio das cavidades serosas que atingem um local distante do primário).

Transição epitélio-mesenquimal

Ao mesmo tempo que as células tumorais se soltam do tumor primário por diminuição da interação célula-célula, elas devem ter a capacidade de migrar e invadir o estroma adjacente. Assim, células tumorais passam por um processo denominado transição epitélio-mesenquimal (EMT, do inglês *epithelial-mesenchymal transition*), caracterizado pela mudança no fenótipo epitelial para mesenquimal, que leva à perda ou à expressão reduzida dos marcadores de células epiteliais e ao aumento da expressão de marcadores mesenquimais.

A transição epitélio-mesenquimal é geralmente induzida em células epiteliais por sinais intracelulares, especificamente enviados pelas células mesenquimais, que constituem o estroma normal e neoplásico dos tecidos. Um evento crítico molecular subjacente à dissolução dos contatos célula-célula durante a EMT é a diminuição da expressão da E-caderina, um componente-chave nas junções de adesão. A perda funcional da E-caderina pode ocorrer por meio de vários mecanismos, mas é frequentemente envolvida com deleção ou mutação do gene *CDH1*. Além disso, mudanças na expressão de proteínas que fazem parte do complexo de adesão da E-caderina, como as claudinas e ocludinas, podem prejudicar sua função.

Estudos recentes associam a baixa expressão de E-caderina em tumores mamários caninos com o caráter invasivo do tumor e metástases em linfonodos. A EMT também envolve a expressão de marcadores mesenquimais, como a N-caderina, a fibronectina e a vimentina. Essas alterações tornam as células capazes de migrar e invadir o compartimento estromal subjacente, rompendo a membrana basal (Figura 2.13).

Após o extravasamento e a adaptação em um novo microambiente, as células tumorais podem novamente reverter para um fenótipo epitelial, permitindo a aderência e a proliferação no novo tecido. Esta inversão da EMT é conhecida como transição mesenquimal-epitelial (MET, do inglês *mesenchymal-epithelial transition*, Figura 2.14). Essa conversão tem sido observada em alguns estudos que demonstram que células tumorais disseminadas na medula óssea muitas vezes exibem um fenótipo epitelial e que metástases a distância se assemelham a estruturas glandulares com o mesmo subtipo molecular de seus respectivos tumores primários.

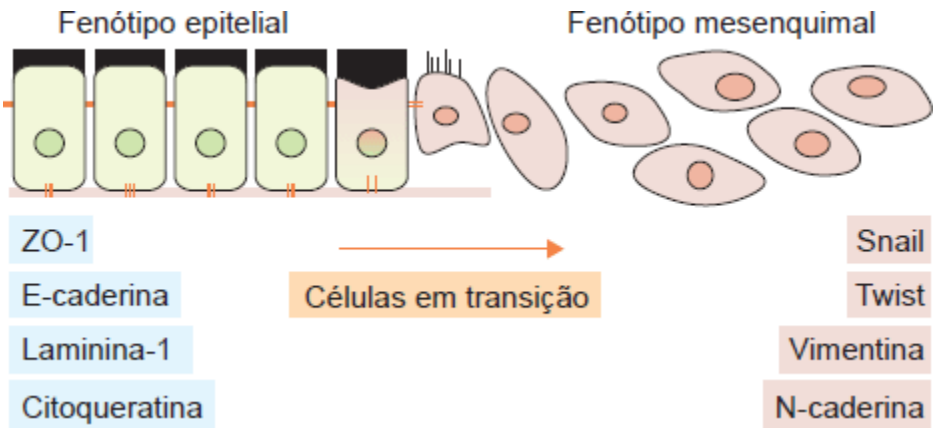


Figura 2.13 A transição epitélio-mesenquimal faz com que a célula converta seu fenótipo epitelial para o fenótipo mesenquimal, diminuindo a expressão de proteínas epiteliais e aumentando a expressão de proteínas mesenquimais, responsáveis pela motilidade da célula. Adaptada de Kalluri e Weinberg, 2009.[13]

Sabe-se atualmente que esse comportamento das células neoplásicas é bastante influenciado pela interação com a matriz extracelular, modulando a expressão de diferentes genes. A EMT é controlada por proteínas que

interagem com receptores específicos, muitos deles com atividade tirosinoquinase, que, além de atuarem nessa transição de fenótipos, podem atuar como fatores de crescimento. Algumas proteínas que induzem EMT incluem o fator de transformação de crescimento Beta (TGF-β), o fator de dispersão/fator de crescimento de hepatócito (SF/HGF), o fator de crescimento de fibroblasto (FGF), os membros da família do fator de crescimento epitelial (EGF) e o fator de crescimento *insulina-like* 1 e 2 (IGF-1 e -2).

O TGF-β está envolvido em diversos processos fisiológicos e é responsável por regular a diferenciação e a proliferação celular, inibindo a progressão do ciclo da célula epitelial, promovendo a apoptose e a migração celular, que, em conjunto, contribuem significativamente para a função supressora dos carcinomas durante o início da progressão. Atualmente, acredita-se que o TGF-β tem exercido duplo papel na progressão e metástase do câncer, sendo considerado um importante supressor de proliferação em células epiteliais cancerosas nos primeiros estágios da carcinogênese, mas induzindo metástases em estágios avançados, por meio da indução da motilidade e da invasão celular. Assim, o TGF-β é, simultaneamente, um importante supressor da proliferação de células epiteliais e um regulador positivo da progressão tumoral e das metástases. Células que adquirem um fenótipo mesenquimal não respondem aos efeitos supressores de TGF-β.

Além disso, membros da família TGF-β desempenham papéis importantes na iniciação da EMT em uma variedade de sistemas biológicos e situações fisiopatológicas, por meio da ativação das principais vias de sinalização e de reguladores de transcrição. Esses diversos estímulos desencadeiam uma infinidade de vias de transdução de sinal que convergem em vários indutores de EMT, incluindo Snail, Slug, Zeb1, Zeb2 e Twist, muitos dos quais frequentemente superexpressos principalmente em tumores mamários.

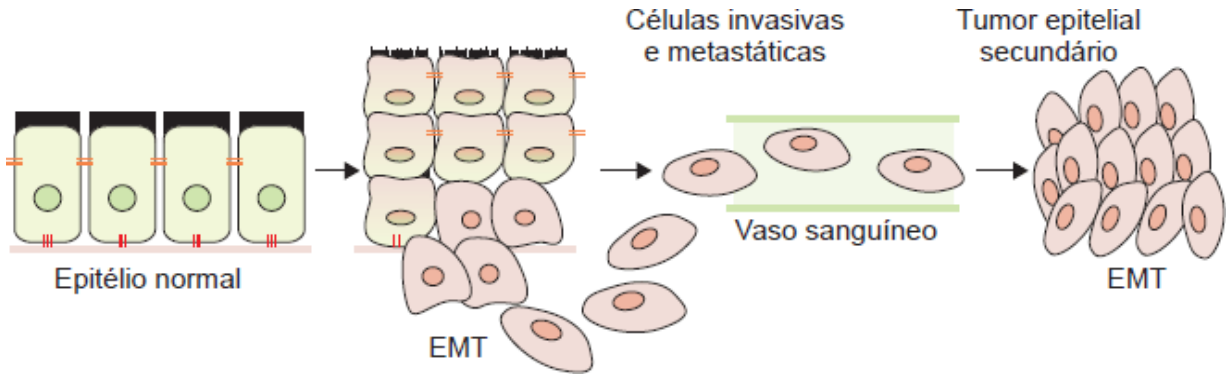


Figura 2.14 No carcinoma invasivo, ocorre a perda da polaridade de células epiteliais. A composição da membrana basal também muda, alterando as interações entre célula e matriz extracelular. As células se desprendem do tumor primário e, por meio da corrente sanguínea, migram para órgãos distantes. Ao se adaptarem ao novo microambiente, as células metastáticas passam pelo processo da transição mesenquimal-epitelial (EMT) e, portanto, revertem seu fenótipo mesenquimal novamente para o fenótipo epitelial. Adaptada de Kalluri e Weinberg, 2009.[13]

Em modelo de neoplasia mamária, a inibição do Twist mostrou não ter efeito no crescimento do tumor primário, no entanto reduziu potencialmente o número de lesões metastáticas no pulmão.

Transição epitélio-mesenquimal e células-tronco tumorais

A EMT também contribui com a suscetibilidade de invasão, por conferir propriedades de células-tronco às células tumorais. Cada vez mais é aceito que o processo de EMT pode conferir às células tumorais capacidade de migração e invasão, associadas ao perfil metastático. Além disso, nos últimos anos, tem sido demonstrado que nem todas as células tumorais no interior da massa tumoral apresentam o mesmo potencial de iniciação tumoral. Sugere-se que uma pequena subpopulação de células, denominadas células-tronco tumorais (CCT), apresenta características de autorrenovação, e estas células são capazes de iniciar e manter o crescimento do tumor primário e de metástases.

Estudos recentes têm estabelecido uma associação entre o mecanismo de EMT e as propriedades características de células-tronco tumorais. Em neoplasias mamárias, por exemplo, além de conferir potencial migratório e

invasivo, a indução de EMT em células epiteliais mamárias melhora significativamente sua autorrenovação e a capacidade de iniciação do tumor, induzindo a expressão de marcadores de células-tronco tumorais.

Mais recentemente, a presença de subpopulações de CTT em tumores de pulmão, próstata, cérebro, cólon e em linhagens de células malignas provenientes de diferentes origens foi identificada por proteínas de superfícies específicas. O CD133 é considerado um marcador importante para a identificação e o isolamento de CTT, presentes em uma variedade de tumores. Células tumorais, caracterizadas como CTT, têm a capacidade de iniciar o tumor. Células $CD133^{+}$ estão presentes em câncer de cérebro humano e, principalmente, em gliomas caninos.

Outro biomarcador de CTT é o Oct4, um fator de transcrição também conhecido como POU5F1, que é um dos responsáveis pela autorrenovação e manutenção da pluripotência das células-tronco embrionárias. O gene *OCT4* é expresso em células-tronco embrionárias, células germinativas e células-tronco adultas. Estudos recentes demonstraram que a proteína Oct4 está presente principalmente nas CTT de osteossarcoma canino.

O CD44 é outro importante biomarcador que caracteriza CTT na mama, no cólon, na próstata, na cabeça e no pescoço, em tumores do pâncreas, no melanoma e na leucemia. Interessantemente, as células-tronco de neoplasia mamária superexpressam a molécula de adesão CD44 e apresentam baixa ou nenhuma expressão da molécula de adesão CD24. Estudos demonstram que células ($CD44^{+}/CD24^{-low}$) apresentam características tumorigênicas e metastáticas em tumores de mama. Além disso, em tumores humanos e caninos, um elevado nível de atividade do aldeído desidrogenase (ALDH) é uma característica comum de células cancerosas estaminais em tumores e em células-tronco somáticas normais. Muitos estudos associam a expressão de $ALDH^{+}$ $CD44^{+}/CD24^{-/low}$ com um fenótipo de células-tronco tumorais de mama.

Heterogeneidade intratumoral

A pequena população de CTT se divide de forma assimétrica, dando origem a uma célula semelhante a ela própria (autorrenovação) e a outra diferenciada, o que, ao longo das divisões sucessivas, dá origem a células em diferentes estados de diferenciação (Figura 2.15). Desse modo, os tumores apresentam células em diferentes estágios de proliferação e diferenciação, o que contribui para a heterogeneidade intratumoral.

A heterogeneidade intratumoral é caracterizada por subpopulações de células tumorais geneticamente distintas, que estão organizadas em diferentes locais subanatômicos dentro do tumor. Cada subpopulação apresenta um perfil gênico e proteico distinto, diferindo, portanto, quanto à agressividade e à sensibilidade ao tratamento.

O princípio da heterogeneidade tumoral é importante em Oncologia, já que muitas vezes considera-se um tumor homogêneo, quando, na realidade, constituído por vários tipos de células com características e comportamentos distintos. Fatores intrínsecos e extrínsecos podem contribuir com a heterogeneidade intratumoral, os quais incluem mutações em genes específicos, alterações cromossômicas, expressão de proteínas específicas, metabolismo energético, estímulos citotóxicos, perfusão sanguínea,oxigenação, bioquímica das membranas, entre outros.

Dependendo do grau de heterogeneidade, ou seja, do tipo e da quantidade de subpopulações celulares, o tumor poderá apresentar comportamentos variados ao longo de toda a sua massa, influenciando na progressão tumoral e na resposta à terapia.

A heterogeneidade tumoral constitui um obstáculo a uma terapia simples, já que um tratamento que tem como alvo terapêutico uma população celular com determinadas características pode não ser eficaz na eliminação de populações celulares neoplásicas com propriedades distintas e, desse modo, falhar na erradicação do tumor. Por isso, é necessário desenvolver novas abordagens terapêuticas, incluindo terapias combinadas, eliminando as

células tumorais com fenótipos distintos e, consequentemente, a massa tumoral em sua totalidade.

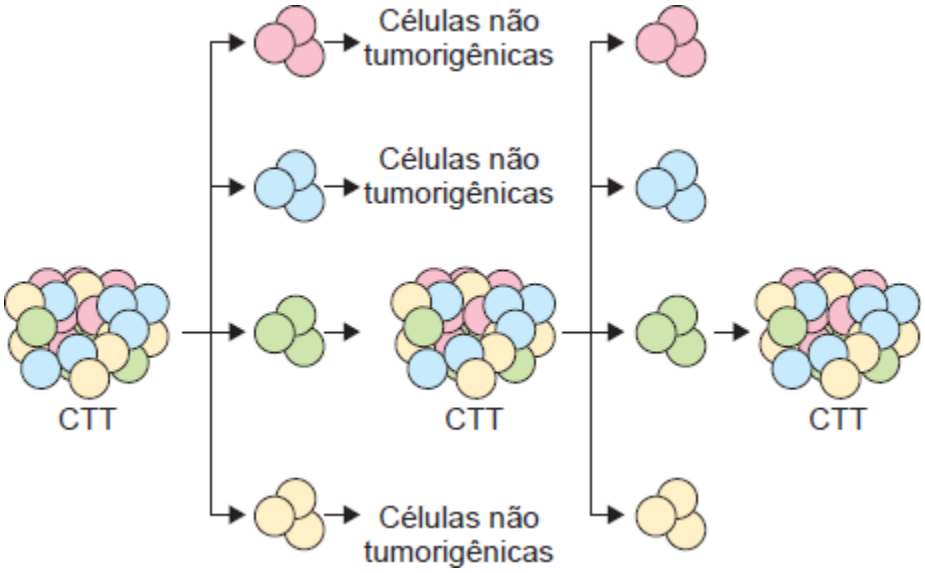


Figura 2.15 As células-tronco tumorais (CTT) geram um tumor com base em suas propriedades de autorrenovação e alto potencial proliferativo. Adaptada de Dick, 2009.[14]

Referências bibliográficas

1. HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, v. 144, n. 5, p. 646-674, 2011.
2. BRENTANI, M. M.; COELHO, R. R. G.; KOWALSKI, L. P. *Bases da oncologia*. 2. ed. São Paulo: Lemar, 2003, p. 71-135.
3. COOPER, G. M.; HAUSMAN, R. E. The cell cycle. In: COOPER, G. M.; HAUSMAN, R. E. *The cell:a molecular approach*. 3. ed. Washington D.C.: ASM Press, 2004, p. 591-629.
4. ALBERTS, B.; BRAY, D.; LEWIS, J. *et al*. *Molecular biology of the cell*. 3. ed. New York: Garland Publishing, 1994.
5. GRIVICICH, I.; REGNER, A.; ROCHA, A. B. Apoptosis: programmed cell death. *Rev. Bras. Cancerol*., v. 3, n. 53, p. 335-343, 2007.
6. KHAN, K. H.; BLANCO-CODESIDO, M.; MOLIFE, L. R. Cancer therapeutics: targeting the apoptotic pathway. *Crit. Rev. Oncol. Hematol*., v. 3, n. 90, p. 200-219, 2014.
7. FOLKMAN, J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *New England J. Med*., v. 285, p. 1182-1186, 1971.

8. ALGIRE, G. H.; CHALKLEY, H. W. Vascular reactions of normal and malignant tissues *in vivo*: vascular reactions of mice to wounds and to normal and neoplastic transplants. *J. Nat. Cancer Inst., v. 6, p. 73-85*, 1945.

9. GREENBLATT, M.; SHUBIK, P. Tumor angiogenesis: transfilter diffusion studies in the hamster by the transparent chamber technique. *J. Natl. Cancer Inst*., v. 41, p. 111-124, 1968.

10. WARREN, K. S. The pathogenesis of “clay-pipe stem cirrhosis” in mice with chronic schistosomiasis mansoni, with a note on the longevity of the schistosomes. *Am. J. Pathol*., v. 49, p. 477-489, 1966.

11. HOEBEN, A.; LANDUYT, B.; HIGHLEY, M. S. *et al*. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. *Pharmacol. Rev*., v. 4, n. 56, p. 549-580, 2004.

12. GACCHE, R. N.; MESHRAM, R. J. Targeting tumor micro-environment for design and development of novel anti-angiogenic agents arresting tumor growth. *Prog. Biophys. Mol. Biol*., v. 113, n. 2, p. 333-354, 2013.

13. KALLURI, R.; WEINBERG, R. A. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J. Clin. Invest.*, v. 119, n. 6, p. 1420-1428, 2009.

14. DICK, J. E. Looking ahead in cancer stem cell research. *Nat. Biotechnol.*, v. 27, n. 1, p. 44-46, 2009.

Bibliografia

ARBAB, A. S. Activation of alternative pathways of angiogenesis and involvement of stem cells following antiangiogenesis treatment in glioma. *Histol. Histopathol*., v. 27, n. 5, p. 549-557, 2012.

BERGERS, G.; BENJAMIN, L. E. Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat. Rev. Cancer*., v. 3, n. 6, p. 401-410, 2003.

BIERIE, B.; MOSES, H. L. TGFb: the molecular Jekyll and Hyde of cancer. *Nat. Rev. Cancer*. v. 6, p. 506-520, 2006.

BRITO, L. G.; SCHIAVON, V. S.; DE ANDRADE, J. M. *et al*. Expression of hypoxia-inducible factor 1-alpha and vascular endothelial growth factor-C in locally advanced breast cancer patients. *Clinics (Sao Paulo)*, v. 66, n. 8, p. 1313-1320, 2011.

CAMARGO, A. A.; COSTA, F. R. Oncogenes e genes supressores de tumor. In: CLAPP, C.; THEBAULT, S.; JEZIORSKI, M. C. *et al*. Peptide hormone regulation of angiogenesis. *Physiol. Rev*., v. 89, n. 4, p. 1177-1215, 2009.

COULON, S.; HEINDRYCKX, F.; GEERTS, A. *et al*. Angiogenesis in chronic liver disease and its complications. *Liver. Int*., v. 31, n. 2, p. 146-62, 2011.

DANG, C. V.; SEMENZA, G. L. Oncogenic alterations of metabolism. *Trends Biochem. Sci*., v. 24, n. 2, p. 68-72, 1999.

DELLI CARPINI, J.; KARAM, A. K.; MONTGOMERY L. Vascular endothelial growth factor and its relationship to the prognosis and treatment of breast, ovarian, and cervical cancer. *Angiogenesis*, v. 13, n. 1, p. 43-58, 2010.

DE MANGONE, F. R. R.; FEDERICO, M. H. H. Ciclo celular. In: BRENTANI, M. M.; COELHO, F. R. G.; KOWALSKI, L. P. *Bases da oncologia*. 2. ed. São Paulo: Lemar, 2003, p. 137-166.

DEVITA, V. T. Jr.; HELLMAN, S.; ROSENBERG, A. S. *Cancer – principles and practice of oncology*. 9. ed. Philadelphia: Lippincott Willians and Wilkins, 2011.

EARNSHAW, W. C.; MARTINS, L. M.; KAUFMANN, S. H. Mammalian caspases: structure, activation, substrates, and functions during apoptosis. *Annu. Rev. Biochem.*, n. 68, p. 383-424, 1999.

EARY, J. F.; O'Sullivan, F.; O'Sullivan, J. *et al*. Spatial heterogeneity in sarcoma F-18-FDG uptake as a predictor of patient outcome. *J. Nuclear Med.*, v. 49, p. 1973-1979, 2008.

ELMORE, S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol. Pathol*., v. 4, n. 35, p. 495-516, 2007.

FERLETTA, M; GRAWÈ, J.; HELLMÈN, E. Canine mammary tumors contain cancer stem-like cells and form spheroids with an embryonic stem cell signature. *Int. J. Dev. Biol.*, v. 55, n. 7, p. 791, 2001.

FERRARA, N.; DAVIS-SMYTH, T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr. Rev*., v. 18, n. 1, p. 4-25, 1997.

FINLEY, S. D.; DHAR, M.; POPEL, A. S. Compartment model predicts VEGF secretion and investigates the effects of VEGF trap in tumor-bearing mice. *Front. Oncol*., v. 3, p. 196, 2013.

FORONI, C.; BROGGINI, M.; GENERALI, D. *et al*. Epithelial-mesenchymal transition and breast cancer: role, molecular mechanisms and clinical impact. *Cancer Treat. Rev.*, v. 38, n. 6, 2011.

GREENBERG, S.; RUGO, H. S. Triple-negative breast cancer: role of antiangiogenic agents. *Cancer J*., v. 16, n. 1, p. 33-8, 2010.

GUO, X. E.; NGO, B.; MODREK, A. S. *et al*. Targeting tumor suppressor networks for cancer therapeutics. *Current. Drug Targets*, v. 15, p. 2-16, 2014.

IKUSHIMA, H.; MIYAZONO, K. TGFb signalling: a complex web in cancer progression. *Nat. Rev. Cancer*. v. 10, p. 415-424, 2010.

JUNG, B.; AHMAD, N. Melatonin in cancer management: progress and promise. *Cancer Res.* v. 66, p. 9789-9793, 2006.

LEE, E. Y. H. P.; MULLER, W. J. Oncogenes and tumor suppressor genes. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 2010.

LOWE, S. W.; LIN, A. W. Apoptosis in cancer. *Carcinogenesis*, v. 3, n. 21, p. 485-95, 2000.

MANI S. A.; GUO W.; LIAO M. J. *et* al. The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. *Cell*, v. 133, p. 704-715, 2008.

MATSUURA, M.; ONIMARU, M.; YONEMITSU, Y. *et al*. Autocrine loop between vascular endothelial growth factor (VEGF)-C and VEGF receptor-3 positively regulates tumor-associated lymphangiogenesis in oral squamoid cancer cells. *Am. J. Pathol*., v. 175, n. 4, p. 1709-1721, 2009.

MAY, C. D.; SPHYRIS, N.; EVANS, K. W. *et al*. Epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cells: a dangerously dynamic duo in breast cancer progression. *Breast Cancer Res.*, v. 13, n. 1, p. 202, 2011.

MICHISHITA, M.; AKIYOSHI, R.; SUEMIZU, H. *et al*. Aldehyde dehydrogenase activity in cancer stem cells from canine mammary carcinoma cell lines. *Vet. J*., v. 193, n. 2, p. 508-513, 2012.

MIMEAULT, M.; BATRA, S. K. Hypoxia-inducing factors as master regulators of stemness properties and altered metabolism of cancer and metastasis initiating cells. *J. Cell Mol. Med*., v. 17, n. 1, p. 30-54, 2013.

MODIANO, J. F.; BREEN, M. The etiology of cancer. In: WITHROW, S. J.; Vail, D. M. *Withrow & MacEwen´s small animal clinical oncology*. 4. ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007, p. 3-11.

OLIVEIRA, L. B. O.; GOMES, C. F.; BAMPI, V. *et al*. Angiogênese e tumorigênese: onde ocorre a intersecção e as possibilidades de terapias. *Vittalle*., v. 2, n. 22, p. 11-22, 2010.

RAHIMI, N. The ubiquitin-proteasome system meets angiogenesis. *Mol. Cancer Ther*., v. 11, n. 3, p. 538-548, 2012.

SAXE, J. P.; TOMILIN, A.; SCHO, H. R. *et al*. J. Post-translational regulation of oct4 transcriptional activity. *PLoS ONE*, v. 4, 2009.

SHIBUYA, M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor (VEGFR) signaling in angiogenesis: a crucial target for anti- and pro-angiogenic therapies. *Genes Cancer*., v. 2, n. 12, p. 1097-1105, 2011.

SIGURDSSON, V.; HILMARSDOTTIR, B.; SIGMUNDSDOTTIR, H. *et al*. Endothelial induced EMT in breast epithelial cells with stem cell properties. *PLoS ONE*, v. 6, n. 9, 2011.

SIMONETTI, S.; TERRACCIANO, L.; ZLOBEC, I. *et al*. Immunophenotyping analysis in invasive micropapillary carcinoma of the breast: role of CD24 and CD44 isoformsexpression. *Breast*, v. 21, n. 2, p. 165-170, 2012.

STEFAN, W. R.; MIZUMURA, K.; CHOI, A. M. K. The impact of autophagy on cell death modalities. *Int. J. Cell Biol.*, v. 2014, 2014.

STEFANINI, M. O.; WU, F. T., MAC GABHANN, F. *et al*. A compartment model of VEGF distribution in blood, healthy and diseased tissues. *BMC Syst. Biol.*, v. 2, p. 77, 2008.

STOICA, G.; LUNGU, G.; MARTINI-STOICA, H. *et al*. Identification of cancer stem cells in dog glioblastoma. *Vet. Pathol*., v. 46, n. 3, p. 391-406, 2009.

SUBRAMANIAM, D.; THOMBRE, R.; DHAR, A. *et* al. DNA methyltransferases: a novel target for prevention and therapy. *Front. Oncol.*, 2014.

TAJARA, E. H. Ciclo celular. In: FERREIRA, C. G.; ROCHA, J. C. *Oncologia molecular*. 1. ed. São Paulo: Atheneu, 2004, p. 65-76.

TANEJA, P.; MAGLIC, J.; KAI, F. *et al*. Classical and novel prognostic markers for breast cancer and their clinical significance. *Clin. Med. Insights Oncol*., v. 4, p. 15-34, 2010.

TIAN, X. F.; CUI, M. X.; YANG, S. W. *et al*. Cell death, dysglycemia and myocardial infarction. *Biomed Rep.*, v. 3, n. 1, p. 341-346, 2013.

TUNG, K. H.; LIN, C.W.; Kuo C. C. *et al*. CHC promotes tumor growth and angiogenesis through regulation of HIF-1α and VEGF signaling. *Cancer Lett*., v. 331, n. 1, p. 58-67, 2013.

WAKEFIELD, L. M.; ROBERTS, A. B. TGF-b signaling: positive and negative effects on tumorigenesis. *Curr. Opin. Genet. Dev*. v. 12, p. 22-29, 2002.

WEIS, S. M.; CHERESH, D. A. Tumor angiogenesis: molecular pathways and therapeutic targets. *Nat. Med*., v. 17, n. 11, p. 1359-1370, 2011.

WOOLARD, J.; WANG, W. Y.; BEVAN, H. S. *et al*. VEGF165b, an inhibitory vascular endothelial growth factor splice variant: mechanism of action, *in vivo* effect on angiogenesis and endogenous protein expression. *Cancer Res*., v. 64, n. 21, p. 7822-7835, 2004.

VAZQUEZ-MARTIN, A.; LÓPEZ-BONETC, E.; CUFÍ, S. *et* al. Repositioning chloroquine and metformin to eliminate cancer stem cell traits in pre-malignant lesions. *Drug Resist. Updat.*, v. 14, n. 4, p. 212-223, 2011.

ZARZYNSKA, J. M. Two faces of TGF-Beta1 in breast cancer. *Mediators Inflamm*., v. 2014, 2014.

ZHIVOTOVSKY, B.; SAMALI, A.; GAHM, A. *et al*. Caspases: their intracellular localization and translocation during apoptosis. *Cell Death Differ.*, v. 7, n. 6, p. 644-651, 1999.

OceanofPDF.com

3

Bioquímica do Câncer | Promessas da Metabolômica

Débora Aparecida Pires de Campos Zuccari, Bruna Victorasso Jardim-Perassi, Lívia Carvalho Ferreira, Nathália Martins Sonehara e Rubens de Paula Junior

Introdução

Os processos vitais que incluem desde as reações de síntese até contração muscular, condução do impulso nervoso e transporte ativo de membrana compartilham a energia gerada no acoplamento das reações. A energia total de um sistema permanece constante, entretanto pode-se transferir energia de uma parte do sistema para outra ou pode-se transformá-la em outra forma de energia. Os termos *exergônico* e *endergônico* são utilizados para indicar que um processo é acompanhado por perda ou ganho de energia, respectivamente, em qualquer forma, não necessariamente como calor.

Os sistemas biológicos são essencialmente isotérmicos e usam seu potencial químico para impulsionar os processos vitais. Para que se possa entender a importância da nutrição no metabolismo normal, é essencial entender como um animal obtém, por meio de seus alimentos, o combustível necessário para absorção dessa energia. As reações metabólicas raramente ocorrem de forma isolada; elas são, em geral, organizadas em sequências de múltiplos passos, denominadas vias. Em uma

via, o produto de uma reação serve como substrato para a reação subsequente. Diferentes vias também podem formar intersecções, estabelecendo uma rede integrada de reações químicas com propósitos definidos. Essas redes de reações são coletivamente denominadas metabolismo, que é caracterizado pela soma de todas as modificações químicas que ocorrem nas células, nos tecidos e no organismo como um todo.

Ao se estudar o metabolismo, examinam-se suas vias e seus componentes. Cada via é composta de sequências multienzimáticas, e cada enzima, por sua vez, pode apresentar importantes características catalíticas ou regulatórias. Além disso, as vias metabólicas para produção de energia (vias catabólicas) ou a síntese de produtos finais (vias anabólicas) são reguladas de acordo com as necessidades da célula. Para manter os processos necessários para a vida, todos os organismos devem obter suprimentos de energia livre. Os organismos autotróficos utilizam processos exergônicos simples. Por sua vez, os organismos heterotróficos obtêm a energia livre ao acoplarem seu metabolismo à clivagem de moléculas orgânicas complexas do ambiente.

Entre os processos metabólicos que ocorrem em uma célula, será enfatizada a respiração celular, que tem importância no metabolismo da célula tumoral e é responsável pela produção de energia. A glicose é a principal fonte de energia para essas células e sua quebra (glicólise) pode ocorrer de *forma aeróbica* (na presença de oxigênio) ou *anaeróbica* (na ausência de oxigênio), fornecendo um saldo diferente de energia para a célula. Já no século 19, Louis Pasteur, durante seus estudos sobre a fermentação da glicose por leveduras, descobriu que tanto a velocidade quanto a quantidade total de glicose consumida são muitas vezes maiores em condições anaeróbicas do que aeróbicas.

A glicólise ocorre no citoplasma das células a partir da oxidação completa da molécula de glicose a $CO_{2,}$ produzindo piruvato (ou ácido

pirúvico), que, na presença de oxigênio, entra na mitocôndria e é utilizado no ciclo do ácido cítrico para produção de 36 moles de adenosina trifosfato, nossa moeda corrente, ATP. Diferentemente da forma aeróbica, o rendimento da glicólise em condições anaeróbicas gera apenas duas moléculas de ATP, levando à conversão do piruvato em lactato. Portanto, para produzir a mesma quantidade de ATP, é necessário consumir aproximadamente 15 vezes mais glicose em condições anaeróbicas do que aeróbicas (Figura 3.1).

Em outras palavras, a via glicolítica é utilizada em todos os tecidos para a quebra da glicose, com o objetivo de fornecer energia, na forma de ATP e intermediários, para outras vias metabólicas. Em todos os organismos, o ATP desempenha um papel fundamental na transferência de energia livre dos processos exergônicos para os processos endergônicos.

Metabolismo do câncer

Uma das principais características que diferenciam tecidos normais dos tumorais é o comportamento metabólico, sobretudo em relação ao metabolismo da glicose. O metabolismo celular do câncer foi descrito pela primeira vez na década de 1920 pelo bioquímico Otto Warburg. Ele observou que, diferentemente das células normais, as células tumorais podem *converter glicose em lactato, mesmo na presença de oxigênio.*

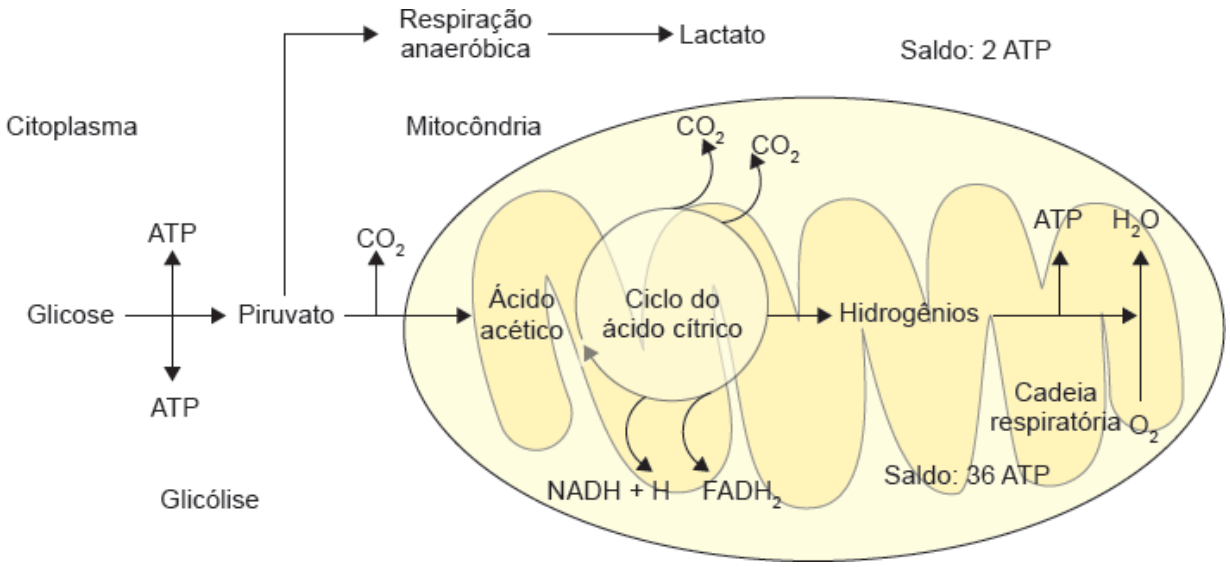


Figura 3.1 Esquema simplificado da respiração celular. A molécula de glicose é quebrada no citoplasma da célula, gerando ácido pirúvico. Por meio do processo aeróbico, a respiração ocorre em três fases: a glicólise (no citoplasma); o ciclo do ácido cítrico (na matriz mitocondrial); e a cadeia respiratória (nas cristas mitocondriais), produzindo 36 ATP. Na ausência de oxigênio, as células utilizam a respiração anaeróbica pela conversão do ácido pirúvico em lactato, produzindo duas moléculas de 2 ATP.

Essa importante diferença metabólica foi denominada “efeito Warburg” (Figura 3.2), e desde então foi reconhecida como uma importante característica no processo neoplásico. Seguindo esta teoria, as células tumorais priorizam a respiração anaeróbica em seu metabolismo, enquanto a maioria das células normais utiliza a respiração aeróbica para gerar energia a partir da glicose e só produz lactato em condições anaeróbicas.

Mas por que as células tumorais, que precisam de uma grande quantidade de energia, preferem realizar a respiração anaeróbica, que produz apenas 2 ATP, em vez da aeróbica, que permite a produção de 36 ATP?

Muitas hipóteses foram levantadas para justificar a preferência das células tumorais pela glicólise anaeróbica. Inicialmente, o próprio Warburg sugeriu que as células tumorais apresentam um defeito na mitocôndria que impossibilitaria ou dificultaria a respiração aeróbica e tornaria as células dependentes do metabolismo anaeróbico. No entanto, posteriormente, foi demonstrado que a função mitocondrial está intacta na maioria das células

tumorais. Hoje, acredita-se que essas células preferem realizar a respiração anaeróbica porque o processo traz diversas vantagens que resultam no crescimento do tumor.

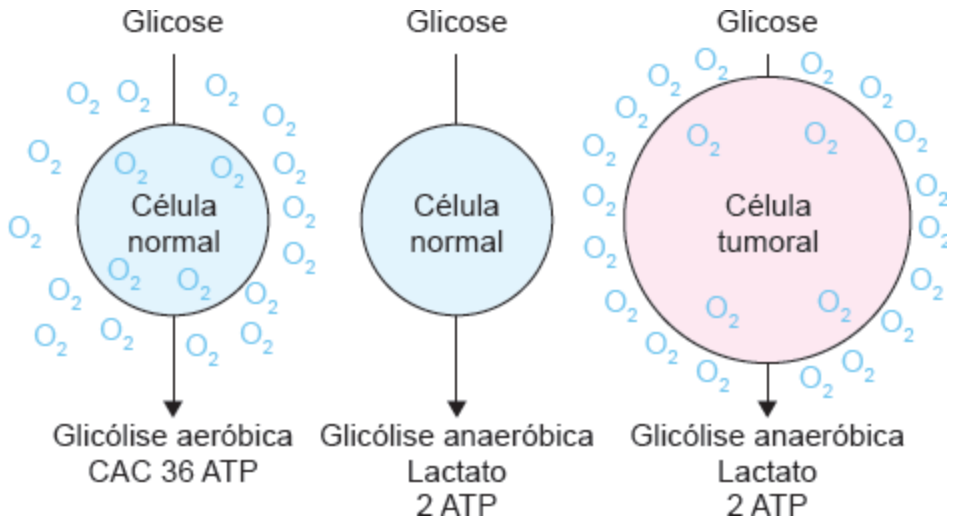


Figura 3.2 Esquema representativo do efeito de Warburg. Tecido normal produz lactato em grandes quantidades somente na ausência de oxigênio (O_2). Em contraste, células tumorais tendem a metabolizar a glicose em lactato mesmo na presença de oxigênio (glicólise anaeróbica). CAC = ciclo de ácido cítrico.

Após a glicólise anaeróbica, os animais com neoplasia convertem parte do lactato em glicose novamente, para a obtenção de mais energia com gasto enérgico de seis fosfatos. O resultado final é o tumor ganhar energia e o paciente perder, o que gera perda acelerada da massa corpórea, denominada caquexia. A caquexia é resultado de profundas alterações no metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídios que desencadeiam sérias debilidades e até mesmo a morte. Essas alterações metabólicas podem persistir nos pacientes com remissão do tumor e recuperação clínica. As consequências da caquexia são: resposta e toxicidade aumentadas à radiação, à cirurgia, à quimioterapia e aos fármacos ou procedimentos auxiliares. Assim, é fundamental o conhecimento desse processo metabólico para escolher estratégias terapêuticas eficientes.

Alterações no metabolismo celular permitem a sobrevivência em condições adversas

Durante o crescimento de tumores sólidos, ocorre a formação de novos vasos sanguíneos (angiogênese), visando ao fornecimento de oxigênio e nutrientes para dar suporte ao metabolismo das células tumorais. Quando a angiogênese é insuficiente, essas células precisam sobreviver em hipoxia (ambientes com baixa disponibilidade de oxigênio). Essas condições adversas levariam à morte celular, mas, curiosamente, as células tumorais são capazes de se adaptar a ambientes desfavoráveis, gerando, por exemplo, aumento do metabolismo celular e captação de glicose a seu favor. Fisiologicamente, a angiogênese é em geral regulada por fatores pró e antiangiogênicos, mas, no tecido tumoral, ocorrem aumento dos fatores pró-angiogênicos e diminuição dos antiangiogênicos, o que resulta na ativação do "interruptor angiogênico" (*angiogenic switch*).

Em condições de hipoxia, ocorre aumento dos níveis do fator de transcrição induzido por hipoxia, denominado HIF-1α, que é mantido em baixos níveis em condições normais de oxigênio nos tecidos. Por sua vez, o HIF-1α induz o aumento da expressão de genes que promovem a sobrevivência celular, como proteínas angiogênicas que ativam a formação de novos vasos sanguíneos, melhorando o fornecimento de nutrientes e oxigênio para o tumor.

O HIF-1α também induz o aumento da expressão de genes responsáveis pela captação de glicose, como os transportadores de glicose, além de proteínas envolvidas na glicólise anaeróbica. É importante destacar que os genes relacionados com o metabolismo são os mais expressos por células tumorais e denunciam a relação com a agressividade do tumor. Além disso, a superexpressão do HIF-1α já foi descrita em muitos tipos de câncer, e este é considerado um marcador de prognóstico desfavorável na espécie humana e também na canina.

Em resumo, a baixa disponibilidade de oxigênio e nutrientes no microambiente tumoral pode levar ao aumento da captação de glicose, bem como de proteínas que promovem a glicólise na busca da sobrevivência e no crescimento do tumor.

Respiração anaeróbica promove alterações vantajosas no microambiente tumoral

Como descrito anteriormente, o produto final da glicólise anaeróbica é o lactato e os íons de hidrogênio. Assim, o acúmulo dessas moléculas no meio intracelular acidificaria de forma acumulativa o pH, resultando em morte celular. No entanto, a célula tumoral consegue eliminar o lactato produzido, recuperando seu pH. O microambiente ácido resultante conferirá vantagens ao tumor, pois muitos fármacos utilizados como tratamento quimioterápico tendem a se acumular no meio ácido, ficando concentrados fora da célula (Figura 3.3).

Um microambiente ácido também torna difícil a sobrevivência de células normais, estimulando o potencial invasivo das células tumorais. O meio ácido estimula a liberação de enzimas proteolíticas, como catepsina B, e gera degradação da matriz extracelular e consequente migração dessas células tumorais para outros tecidos. Além disso, em áreas hipóxicas, o lactato transportado para o meio pode ser utilizado por células vizinhas como fonte de carbono para continuar a proliferação.

Alterações metabólicas mantêm o equilíbrio redox dentro da célula

Todas as células geram espécies reativas de oxigênio (ERO) no seu metabolismo. Quando estão em baixos níveis, essas espécies reativas aumentam a proliferação e a sobrevivência por meio da modificação pós-traducional de quinases e fosfatases. Em níveis moderados, inibem a expressão de genes que respondem à hipoxia e ao estresse oxidativo, como

o HIF-1α, que pode induzir diferentes respostas celulares, conforme descrito anteriormente. Por fim, altos níveis de espécies reativas de oxigênio causam danos na membrana, nas macromoléculas e no DNA, culminando em morte celular.

Fisiologicamente, essas ERO são neutralizadas por moléculas antioxidantes, garantindo a homeostase. Quando ocorrem aumento das espécies reativas de oxigênio e diminuição de moléculas antioxidantes, caracteriza-se uma condição denominada estresse oxidativo, que, em células normais, resulta em danos oxidativos e morte celular. Seria interessante para o organismo que as células tumorais fossem destruídas pelas ERO, como ocorre na resposta imune a microrganismos. Entretanto, as células tumorais aumentam a síntese de moléculas antioxidantes, como a glutationa, e o estresse oxidativo é minimizado e responde em sobrevivência celular.

A glutationa é uma das mais importantes proteínas do sistema antioxidante, e sua atividade redutora é dependente da presença de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH). Assim, células tumorais podem metabolizar a glicose pela via das pentoses fosfato, o que gera NADPH e garante o aumento da atividade antioxidante. A NADPH também é produzida em células de mamíferos por meio da conversão de isocitrato em α-cetoglutarato, pela ação da enzima isocitratodesidroge-nase, dependentes de NADP, como a IDH1 e a IDH2.

Para realizar o seu anabolismo, a célula necessita de outras fontes de energia além do ATP; sendo assim, precisa de um poder redutor, na forma de NADPH. Embora NADH e NADPH sejam semelhantes estruturalmente, eles têm funções diferentes. O NADH usa a energia livre proveniente da oxidação de metabólitos para sintetizar ATP pela fosforilação oxidativa, enquanto a NADPH utiliza energia para a biossíntese redutora de ácidos graxos e colesterol. Essa diferenciação é possível porque as enzimas envolvidas nas etapas de redução e oxidação são altamente específicas para

suas coenzimas. Assim, mutações nas enzimas envolvidas nesse processo estão relacionadas com a tumorigênese e estão sendo investigadas como possíveis alvos terapêuticos.

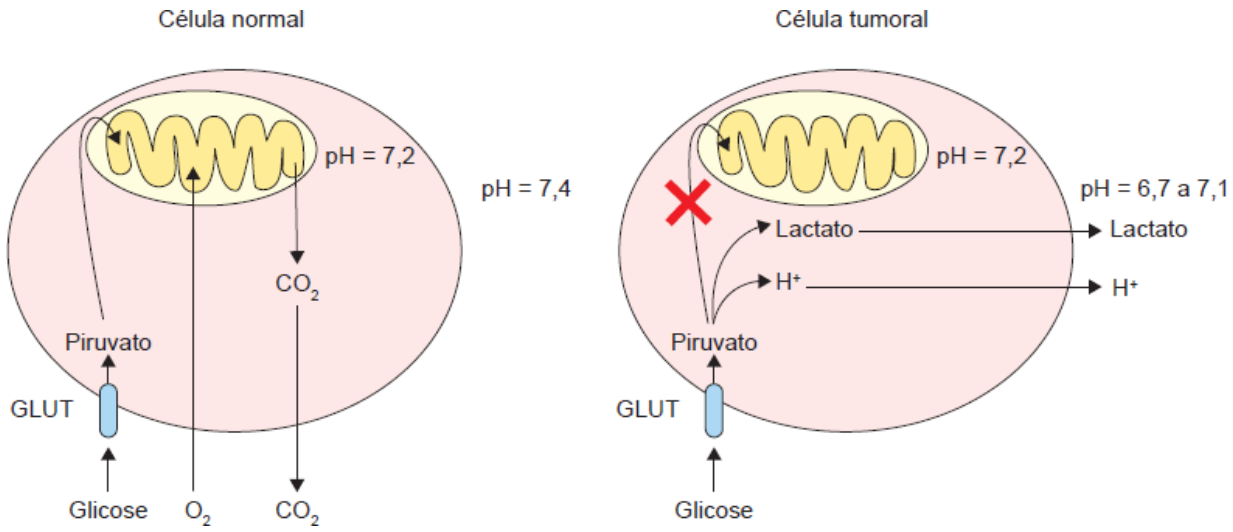


Figura 3.3 A célula em condições normais faz respiração aeróbica, ao contrário das células tumorais, que apresentam altas taxas metabólicas, obtendo energia pela glicólise anaeróbica. Esse processo gera aumento da produção de lactato e íons H+, o que produz um meio extracelular ácido que favorece o crescimento e a invasão tumoral. Finalmente, o lactato liberado pelas células tumorais é metabolizado pelo estroma tumoral.

Células tumorais realizam glicólise anaeróbica para permitir que reações anabólicas aconteçam

Na maioria dos tumores, a captação e a degradação de glicose ocorrem cerca de 10 vezes mais rápido do que em tecidos normais. A preferência das células tumorais pela glicólise anaeróbica é uma opção à rápida divisão celular, prioridade no tecido tumoral. É importante lembrar que antes de cada divisão uma célula precisa duplicar seu DNA e todos os seus componentes, incluindo membranas, proteínas e organelas. Assim, além da energia, a célula tumoral requer muitos outros metabólitos para duplicação de seus componentes, gerados na conversão de glicose em lactato.

Se a glicose é completamente catabolizada em CO_2, como ocorre na respiração aeróbica, os metabólicos intermediários não ficam disponíveis

para as reações de biossíntese que devem ocorrer para proliferação celular. Assim, ao parar a quebra da glicose em piruvato, os carbonos, em vez de entrarem no ciclo do ácido cítrico, são desviados para as vias anabólicas, como produção de lipídios de membrana e nucleotídios do DNA.

Portanto, de forma resumida, as células tumorais alteram seu metabolismo realizando glicólise anaeróbica para permitir atividade anabólica necessária para a rápida divisão celular e o consequente crescimento do tumor.

Alterações genéticas envolvidas na modificação do fenótipo metabólico

Células tumorais com frequência apresentam mutações que promovem o desenvolvimento e a progressão tumoral. Em todos os tipos de câncer, a regulação normal da divisão celular se torna disfuncional pelos defeitos em um ou mais genes. Por exemplo, genes que codificam proteínas que emitem sinais intermitentes para divisão celular, chamados proto-oncogenes, tornam-se oncogenes, originando proteínas sinalizadoras constitutivamente ativas. Outros genes que codificam proteínas que reprimem a divisão celular (genes supressores tumorais) estão mutados e originam proteínas que exercem esta função de controle. Esses tipos de mutação podem ocorrer na maioria dos tumores.

Portanto, as mutações em proto-oncogenes e genes supressores de tumor afetam o metabolismo celular, acarretando alterações em múltiplas vias de sinalização, o que promove a sobrevivência e a progressão tumoral.

Via PI3 K/AKT/mTOR em células tumorais

Em células tumorais, a via PI3 K/AKT/mTOR está constitutivamente ativa e promove o aumento da captação de glicose, glicólise e biossíntese de macromoléculas necessárias para a divisão celular descontrolada.

Mutações que levam à ativação da via PI3 K são frequentemente observadas em muitos tipos de câncer. Ela pode ocorrer, por exemplo, por mutações no gene supressor tumoral PTEN, um regulador negativo de PI3 K. Uma vez ativada, a via PI3 K não só promove sinal de crescimento e sobrevivência às células tumorais, mas também altera o fenótipo metabólico.

O metabolismo da glicose em mamíferos é limitado pela sua taxa de captação pelas células e sua fosforilação pela hexoquinase. A captação da glicose no sangue é mediada pela família de transportadores de glicose, denominados GLUT. Nas células tumorais, a PI3 K ativa a proteinoquinase AKT, que aumenta a expressão de GLUT1 e a atividade de enzimas da via glicolítica, como hexoquinase e fosfofrutoquinase. Por sua vez, a AKT ativada estimula mTOR, que atua como ponto-chave do metabolismo, estimulando também a biossíntese de proteínas, lipídios e o consequente crescimento celular.

Outra proteinoquinase, denominada proteinoquinase ativada por AMP (do inglês, AMPK), atua como ponto de checagem metabólico, regulando a disponibilidade de energia nas células. Como ela é ativada principalmente pela redução no conteúdo energético celular (ou seja, aumento na relação AMP-ATP), seu maior efeito é desligar vias metabólicas que consumam ATP (vias anabólicas) e, ao mesmo tempo, estimular vias metabólicas que produzam ATP (vias catabólicas).

Em uma célula normal, AMPK se opõe ao efeito de AKT e funciona como potente inibidor de mTOR, inibindo a produção de biomoléculas e crescimento celular quando as condições não estão adequadas. No entanto, células tumorais apresentam mutações que reduzem a sinalização de AMPK, o que, por consequência, permitirá a ativação de mTOR, resultando na divisão celular mesmo quando as condições energéticas não forem adequadas.

Alguns medicamentos comumente utilizados em pacientes diabéticos, como a metformina, parecem ter efeitos antitumorais, por ativarem a via AMPK, o que resulta na diminuição do crescimento celular. A Figura 3.4 mostra a cascata intracelular decorrente da inativação de PTEN e AMPK.

Além disso, a ativação constante de mTOR também aumenta a expressão do HIF-1α mesmo em condições adequadas de oxigênio (normóxia). Outros eventos, como mutações em enzimas que participam do ciclo do ácido cítrico, denominadas succinato desidrogenase (sDH) e fumarato hidratase (FH), também podem resultar na ativação do HIF-1α em normóxia. Assim, como já descrito anteriormente, a ativação do HIF-1α aumenta a transcrição de fatores que promovem a glicólise anaeróbica.

Entre as outras vantagens conferidas à ativação do HIF-1α, ocorre ativação da piruvato quinase desidrogenase (PDK), a qual inativa o complexo mitocondrial piruvato desidrogenase, reduzindo o fluxo de piruvato derivado de glicose para o ciclo do ácido cítrico. Esse processo reduz a taxa de fosforilação oxidativa e o consumo de oxigênio, o que reforça o fenótipo glicolítico e poupa oxigênio em condições de hipoxia. Em outras palavras, a PDK diminui a oxidação do piruvato na mitocôndria e aumenta a conversão do piruvato em lactato. Mutações no proto-oncogene MYC também podem colaborar com o HIF-1α na ativação de transportadores de glicose e enzimas glicolíticas, como a lactato desidrogenase A, que converte o piruvato em lactato.

Agentes terapêuticos que podem inibir HIF-1α ou PDK levam à reversão dessas alterações metabólicas. O ácido dicloroacético é um agente altamente eficaz na redução de lactato em organismos sadios, bem como em uma série de causas congênitas e adquiridas de acidose láctica, em virtude da sua capacidade de inibir a PDK. Recente estudo demonstrou que a atividade da PDK em linhagens tumorais pode ser regulada pelo ácido dicloroacético em virtude da capacidade de este se ligar à PDK e inibir de forma atenuada a atividade da piruvato descarboxilase. O aumento da

atividade desta subunidade enzimática modifica o metabolismo da glicose e diminui o potencial de membrana mitocondrial. Isso permite a translocação de ERO e citocromo c da mitocôndria para o citoplasma, posteriormente induzindo apoptose pela ativação da enzima caspase.

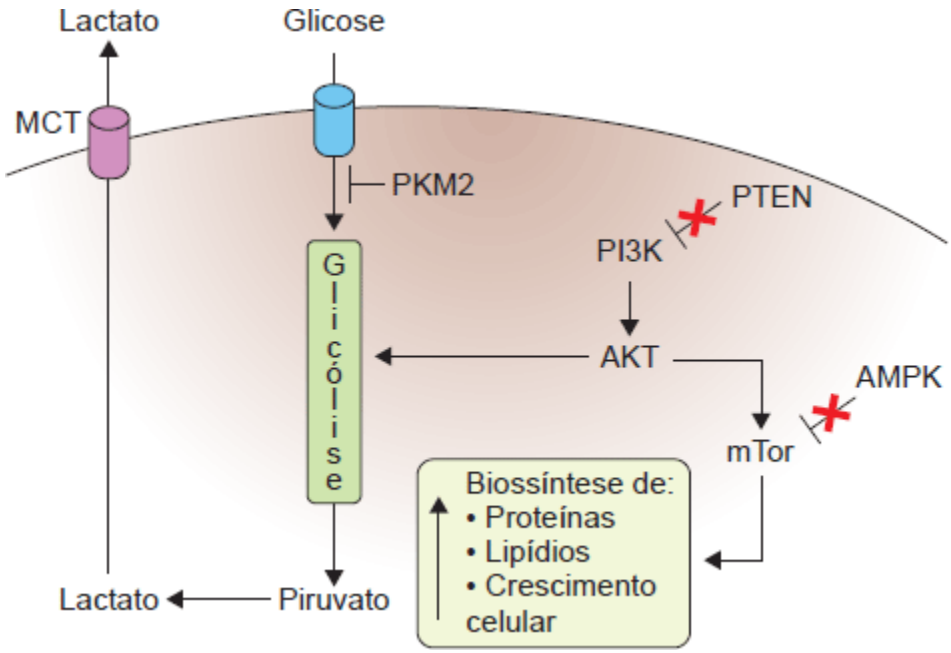


Figura 3.4 Os mecanismos moleculares ativos no metabolismo do câncer são conduzidos por múltiplas vias de sinalização. O PTEN inibe a via PI3 K e o processo de glicólise, porém, no câncer, este não desempenha o seu papel. Dessa forma, a PI3 K ativa AKT, que estimula o processo de glicólise pela regulação de enzimas glicolíticas e ativa também a mTOR, enzima-chave do metabolismo celular. A proteinoquinase ativada por AMP (do inglês, AMPK) regula a disponibilidade de energia nas células, porém as células tumorais apresentam mutações que reduzem a sinalização de AMPK, permitindo a ativação de mTOR e resultando na divisão celular mesmo quando as condições energéticas não estão adequadas.

Mutação do gene supressor tumoral p53

O p53 é uma importante proteína supressora tumoral que atua na regulação do ciclo celular, na reparação do DNA e na manutenção da estabilidade do genoma e tem sido também vinculado à alteração do fenótipo metabólico. Mutações no p53 levam à perda de suas funções e, portanto, associam a alteração com a tumorigênese.

Quando não está mutado, o p53 regula a expressão do PTEN, que inibe a via PI3 K e, por consequência, a glicólise, como descrito anteriormente. O p53 também ativa a hexoquinase 2 (HK2), que converte glicose em glicose-6-fosfato (G6 P), o principal substrato para as vias metabólicas. A G6 P entra na glicólise para produzir ATP, ou na via das pentoses, para biossíntese de macromoléculas pela produção de NADPH e da ribose, utilizada para síntese de nucleotídios.

O p53 inibe a via glicolítica, promovendo a superexpressão de um fator denominado TIGAr (do inglês *TP53-inducible glycolysis and apoptosis regulator*), uma enzima que diminui os níveis do ativador glicolítico frutose-2,6-bisfosfato.

Glicose não é o único substrato energético para células tumorais

Nem todas as células tumorais dentro de um mesmo tumor fazem respiração anaeróbica; algumas continuam realizando fosforilação oxidativa (respiração aeróbica). Além disso, a glicose não é o único substrato utilizado pelas células tumorais para fosforilação oxidativa. Tem sido proposto que alguns tipos de câncer podem utilizar outros nutrientes como fonte primá-ria de energia, como o aminoácido glutamina. A glutamina entra na célula e é convertida em glutamato, que pode, então, ser convertido diretamente em glutationa, que controlará o estresse oxidativo na célula. O glutamato pode ser convertido em α-cetoglutarato e entrar no ciclo do ácido cítrico, abastecendo a função de biossíntese de ácidos graxos e aminoácidos necessários antes da divisão celular.

O metabolismo lipídico também está envolvido na sobrevivência e na progressão das células tumorais. No organismo, os lipídios são geralmente encontrados na forma de triacilgliceróis, no entanto outras formas fazem parte da dieta diária, como os fosfolipídios, o colesterol e as vitaminas lipossolúveis. A colina, principal precursor dos fosfolipídios, é uma amina

quaternária, presente nas membranas celulares e mitocondriais, além de ser um nutriente essencial fornecido predominantemente pela dieta para a função normal de todas as células. A maior parte da colina no organismo é encontrada na forma de fosfolipídios, como a fosfatidilcolina e a esfingomielina.

Dados recentes na literatura mostram que a presença de altos níveis de fosfatidilcolina tem sido detectada em células tumorais. Esse fato ocorre principalmente pelo aumento da atividade da enzima colina quinase, que é responsável pela formação de fosfotidilcolina a partir da colina. Além disso, fatores de crescimento são capazes de aumentar a expressão e a atividade da colina quinase. Pesquisas demonstram que inibidores dessa enzima resultam no bloqueio da mitose e da proliferação celular.

Essa necessidade por diferentes nutrientes poderia estar associada à caquexia, comum em muitos pacientes com câncer, que é caracterizada pela perda de massa corporal, particularmente tecido adiposo e muscular, que não pode ser revertido pelo aumento da alimentação. Dessa forma, diferentes nutrientes além da glicose estariam sendo desviados para o desenvolvimento do tumor nesses pacientes.

Metabolômica | Principais métodos de estudo para análise das alterações bioquímicas

Doenças complexas como o câncer têm sido amplamente exploradas por análises “ômicas” (genômica, transcriptômica, proteômica), a fim de identificar novos biomarcadores, bem como complementar métodos diagnósticos usuais e avaliação de resposta a terapias. Recentemente, a metabolômica foi introduzida nesse grupo para fornecer uma visão global dos processos metabólicos. O conjunto de todos os metabólitos produzidos ou modificados por um organismo é denominado metaboloma e refere-se ao produto final de interações entre a expressão gênica, proteica e o ambiente

celular. Dados recentes sugerem que o metaboloma humano consiste em aproximadamente 3 mil metabólitos endógenos (Projeto Metaboloma Humano).

A metabolômica consiste na caracterização desses fenótipos metabólicos em determinadas condições, por técnicas específicas. O estudo metabolômico surgiu recentemente, pelo fato de as alterações nos níveis de mRNA nem sempre resultarem em alterações nos níveis proteicos, e, uma vez traduzida, a proteína pode estar ou não ativa. Assim, as alterações observadas no transcriptoma e proteoma nem sempre correspondem a alterações fenotípicas. A metabolômica é direcionada à detecção de analitos (metabólitos) com baixo peso molecular (até cerca de 1000 Da ou menos) excluindo ácidos nucleicos como DNA, mRNA e proteínas. Portanto, as informações metabólicas complementam os resultados obtidos a partir de outras análises “ômicas”, adicionando uma parte final no sistema de estudos da fisiopatologia da doença e identificação de biomarcadores.

O objetivo da metabolômica é compreender os processos bioquímicos que estão alterados na doença, a progressão a terapêutica, recuperação e várias outras condições biológicas. Qualquer alteração ou característica molecular mensurável de uma célula tumoral, seja ela sobre o DNA, RNA, proteína ou o nível metabólico, pode ser considerada biomarcador do câncer. Embora a metabolômica seja pouco aplicada no campo do câncer, é a mais recente técnica de genômica funcional, e de grande promessa. Portanto, há uma necessidade eminente da descoberta de novos biomarcadores moleculares específicos, como indicadores do processo patológico ou da resposta a intervenção terapêutica, e de sua introdução na prática clínica.

Tecnologias utilizadas no estudo metabolômico

A metabolômica é um tipo de análise que consiste em identificar metabólitos na composição de células, tecidos ou fluidos biológicos como

urina, soro ou plasma sanguíneo, fluido cerebrospinal e saliva e quantificá-los. As principais tecnologias ou plataformas que foram desenvolvidas para detectar metabólitos baseiam-se principalmente em técnicas de separação, tal como cromatografia líquida de alta eficiência (do inglês, HPLC), associada às técnicas de espectroscopia por ressonância nuclear magnética (do inglês, RMN) e espectrometria de massas (do inglês, MS).

Inicialmente, metabólitos e peptídios devem ser purificados antes das análises posteriores. A amostra altamente purificada é essencial para o exame detalhado de suas propriedades físicas e funcionais. As células têm milhares de metabólitos diferentes, cada qual em quantidades muito variadas. O isolamento de um metabólito específico em quantidades suficientes para a análise de suas propriedades representa, assim, um desafio formidável que pode exigir a aplicação sucessiva de múltiplas técnicas de purificação. O HPLC é a técnica de separação de moléculas mais utilizada; sua função é separar uma molécula de outra com base na diferença de seu tamanho, utilizando instrumentos sofisticados e automatizados. O aparelho denominado cromatógrafo a líquido é composto de três partes principais: injetor, dispositivo que tem a função de introduzir a amostra na fase móvel; coluna cromatográfica, dispositivo que tem a função de separar os componentes da amostra; e, por fim, o detector, que tem a função de identificar os componentes eluídos das colunas cromatográficas.

Já a forma de análise da RMN na metabolômica tem como alvo a concentração de hidrogênio e carbono das amostras, com a vantagem de ser um processo não destrutivo e relativamente rápido. No entanto, a RMN apresenta baixa sensibilidade, porém sua maneira não invasiva torna possível a caracterização metabólica. Em geral, o maior problema na utilização da RMN é a presença de água nos tecidos, o que gera dificuldade da análise em relação ao sinal emitido e ao ruído captado. Infelizmente, todos os fluidos biológicos e, em particular, o corpo humano estão envoltos

em grandes quantidades de água e têm outras fontes de interferência também, como a presença de lipídios.

Por sua vez, técnicas baseadas em MS são mais sensíveis do que técnicas de RMN, detectando pequenas concentrações de metabólitos no tecido. Essas técnicas são utilizadas geralmente associadas às técnicas de separação de analitos, como a cromatografia líquida. A MS é capaz de fornecer uma leitura altamente sensível, sendo mais tolerante às variações na qualidade da amostra. Além disso, como a massa e a carga são propriedades comuns de uma ampla gama de biomoléculas, a MS pode ser empregada para analisar os metabólitos, os carboidratos e as modificações pós-traducionais, como a fosforilação ou a hidroxilação. No entanto, tem pouca exatidão e precisão, pois funciona apenas para moléculas conhecidas e requer composto-padrão para optimização completa.

Os estudos metabolômicos resultam em um conjunto complexo de dados multivariados que necessitam de métodos de bioinformática para a interpretação. O objetivo desses procedimentos é produzir impressões digitais bioquímicas que são de grande valor diagnóstico ou prognóstico. A segunda etapa consiste em identificar as substâncias capazes de diagnosticar ou classificar, e isso permite a combinação desses biomarcadores que definem o contexto biológico ou clínico.

Futuras perspectivas

A integração do conhecimento obtido a partir das investigações “ômicas”, incluindo metabolômica, genômica e proteômica, pode ajudar na identificação e caracterização dos biomarcadores responsáveis pelo desenvolvimento de diversas doenças, inclusive o câncer. O estudo metabolômico é uma grande promessa para o avanço da compreensão, do diagnóstico e do tratamento do câncer. A abordagem é utilizada para verificar mecanismos da carcinogênese e da proliferação celular, identificar biomarcadores prognósticos em amostras sanguíneas e biopsia e até mesmo

contribuir para a caracterização de tumores e escolha do melhor tratamento específico. Atualmente, as aplicações da metabolômica em patologias como câncer têm proporcionado uma melhor visão para o entendimento das vias metabólicas alteradas e da patogênese da doença.

Muitos esforços têm sido dedicados ao estudo do perfil genômico e proteômico das neoplasias, mas as informações sobre o perfil metabólico das células tumorais ou dos tecidos ainda são limitadas. O desenvolvimento e a aplicação da metabolômica no futuro dependerão de vários fatores, como o estabelecimento de bases de dados de metabólitos e identidades bioquímicas associadas, bem como a validação cruzada de metabólitos obtidos por RMN ou MS e correlação com outros testes quantitativos. Por fim, os resultados das avaliações metabolômicas são de suma importância para integração com outros estudos “ômicos”, caracterizando o fenótipo da doença. Dessa forma, mesmo que a metabolômica represente desafios tecnológicos em termos de equipamentos específicos, reprodutibilidade e análise de dados, este campo de estudo representa importante promessa ao possibilitar uma visão abrangente sobre a célula do câncer, contribuindo potencialmente para novas terapias personalizadas.

Assim, condições do microambiente tumoral e alterações genéticas podem alterar o metabolismo das células tumorais. A vascularização do tumor tem estrutura e função anormais e, quando combinada com metabolismo intrínseco alterado, cria um comportamento heterogêneo nos processos de oxidação, no pH, assim como na concentração de glicose e outros metabólitos. Essa extrema condição induz respostas celulares às condições adversas que induzirão a alterações do perfil metabólico das células tumorais, influenciando na progressão tumoral. As adaptações metabólicas devem equilibrar os três fatores cruciais requisitados pelas células neoplásicas: o aumento da produção de energia, a biossíntese suficiente de macromoléculas e a manutenção do equilíbrio redox. Só por meio de um profundo entendimento desses processos é que serão

descobertos os pontos-chave das vias metabólicas tumorais e haverá a capacidade de desenvolver agentes terapêuticos específicos.

Bibliografia

BERTOUT, J. A.; PATEL, S. A.; SIMON, M. C. The impact of O2 availability on human cancer. *Nat. Ver. Cancer*, v. 8, n. 12, p. 967-975, 2008.

BONNET, S.; ARCHER, S. L.; ALLALUNIS-TURNER, J. *et al*. A mitochondria-K+ channel axis is suppressed in cancer and its normalization promotes apoptosis and inhibits cancer growth. *Cancer Cell*, v. 11, n. 1, p. 37-51, 2007.

BU, Q.; HUANG, Y.; YAN, G. *et al*. Metabolomics: a revolution for novel cancer marker identification. *Comb. Chem. High Throughput Screen*, v. 15, n. 3, p. 266-275, 2012.

CAIRNS, R. A.; HARRIS, I. S.; MAK, T. W. Regulation of cancer cell metabolism. *Nat. Rev. Cancer*, v. 11, n. 2, p. 85-95, 2011.

CHEN, Z.; LU, W.; GARCIA-PRIETO, C. *et* al. The Warburg effect and its cancer therapeutic implications. *J. Bioenerg. Biomembr.*, v. 39, n. 3, p. 267-274, 2007.

CHEUNG, E. C.; VOUSDEN, K. H. The role of p53 in glucose metabolism. Curr. Opin. Cell Biol., v. 22, n. 2, p. 186-191, 2010.

DANG, C. V.; IM, J. W.; GAO P. *et al*. The interplay between MYC and HIF in cancer. *Nat. Rev. Cancer*, v. 8, n. 1, p. 51-56, 2008. DEBERARDINIS, R. J.; MANCUSO, A.; DAIKHIN, E. *et* al. Beyond aerobic glycolysis: transformed cells can engage in glutamine metabolism that exceeds the requirement for protein and nucleotide synthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, v. 104, n. 49, p. 19345-19350, 2007. DWARAKANATH, B.; JAIN, V. Targeting glucose metabolism with 2-deoxy-D-glucose for improving cancer therapy. *Future Onco*., v. 5, n. 5, p. 581-585, 2009.

GOWDA, G. A.; ZHANG, S.; GU, H. *et al*. Metabolomics-based methods for early disease diagnostics. *Expert Rev. Mol. Diagn.*, v. 8, n. 5, p. 617-633, 2008.

GUPPY, M.; LEEDMAN, P.; ZU, X. *et al*. Contribution by different fuels and metabolic pathways to the total ATP turnover of proliferating MCF-7 breast cancer cells. *Biochem. J.*, v. 364, n. Pt 1, p. 309-315, 2002.

GWINN, D. M.; SHACKELFORD, D. B.; EGAN, D. F. *et al*. AMPK phosphorylation of raptor mediates a metabolic checkpoint. *Mol. Cell.*, v. 30, n. 2, p. 214-226, 2008.

KALAANY, N. Y.; SABATINI, D. M. Tumours with PI3 K activation are resistant to dietary restriction. *Nature*, v. 458, n. 7239, p. 725-731, 2009.

KIM, J. W.; TCHERNYSHYOV, I.; SEMENZA, G. L. *et al*. HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase quinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia. *Cell.*

Metab., v. 3, n. 3, p. 177-185, 2006.

KING, A.; SELAK, M. A.; GOTTLIEB, E. Succinate dehydrogenase and fumarate hydratase: linking mitochondrial dysfunction and cancer. *Oncogene*, v. 25, n. 34, p. 4675-4682, 2006.

KO, Y. H.; PEDERSEN, P. L.; GESCHWIND, J. F. Glucose catabolism in the rabbit VX2 tumor model for liver cancer: characterization and targeting hexoquinase. *Cancer Lett*., v. 173, n. 1, p. 83-91, 2001.

KROEMER, G.; POUYSSEGUR, J. Tumor cell metabolism: cancer's Achilles' heel. *Cancer Cell*, v. 13, n. 6, p. 472-482, 2008.

LASZLO, J.; HUMPHREYS, S. R.; GOLDIN, A. Effects of glucose analogues (2-deoxy-D-glucose, 2-deoxy-D-galactose) on experimental tumors. *J. Natl. Cancer Inst*., v. 24, p. 267-281, 1960.

LI, Y. M.; ZHOU, B. P.; DENG, J. *et* al. A hypoxia-independent hypoxia-inducible factor-1 activation pathway induced by phosphatidylinositol-3 quinase/Akt in HER2 overexpressing cells. *Cancer Res.*, v. 65, n. 8, p. 3257-3263, 2005.

MATHUPALA, S. P.; KO, Y. H.; PEDERSEN, P. L. The pivotal roles of mitochondria in cancer: Warburg and beyond and encouraging prospects for effective therapies. *Biochim. Biophys. Acta*, v. 1797, p. 1225-1230, 2010.

MURRAY, R. K.; BENDER, D. A.; BOTHAM, K. M. *et* al. *Bioquímica Ilustrada de Harper*. New York: AMGH Editora Ltda., 2014.

NELSON, D. L.; COX, M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger.* 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2011.

PAPANDREOU, I.; CAIRNS, R. A.; FONTANA, L. *et* al. HIF-1 mediates adaptation to hypoxia by actively downregulating mitochondrial oxygen consumption. *Cell Metab.*, v. 3, n. 3, p. 187-197, 2006.

RACKER, E. Why do tumor cells have a high aerobic glycolysis? *J. Cell Physiol.*, v. 89, n. 4, p. 697-700, 1976.

RANKIN, E. B.; GIACCIA, A. J. The role of hypoxia-inducible factors in tumorigenesis. *Cell Death Differ.*, v. 15, n. 4, p. 678-685, 2008.

ROBEY, R. B.; HAY, N. Mitochondrial hexoquinases, novel mediators of the antiapoptotic effects of growth factors and Akt. *Oncogene*., v. 25, n. 34, p. 4683-4696, 2006.

RODRIGO, J. P.; GARCÍA-PEDRERO J. M.; LLORENTE, J. L. *et* al. Down-regulation of annexin A1 and A2 protein expression in intestinal-type sinonasal adenocarcinomas. *Hum. Pathol.*, v. 42, n. 1, p. 88-94, 2011.

SCHMIDT, H.; SIEMS, W.; MÜLLER, M. *et al*. ATP-producing and consuming processes of Ehrlich mouse ascites tumor cells in proliferating and resting phases. *Exp. Cell Res.*, v. 194, n. 1, p. 122-127, 1991.

SEMENZA, G. L. Tumor metabolism: cancer cells give and take lactate. *J. Clin. Invest.*, v. 118, n. 12, p. 3835-3837, 2008.

SEMENZA, G. L. Regulation of cancer cell metabolism by hypoxia-inducible factor 1. *Semin. Cancer Biol.*, v. 19, n. 1, p. 12-16, 2009.

SHACKELFORD, D. B.; SHAW, R. J. The LKB1-AMPK pathway: metabolism and growth control in tumour suppression. *Nat. Ver. Cancer*, v. 9, n. 8, p. 563-575, 2009.

SHAW, R. J.; CANTLEY, L. C. Ras, PI(3)K and mTOR signalling controls tumour cell growth. *Nature*, v. 441, n. 7092, p. 424-430, 2006.

SONVEAUX, P.; VÉGRAN, F.; SCHROEDER, T. *et al*. Targeting lactate-fueled respiration selectively kills hypoxic tumor cells in mice. *J. Clin. Invest.*, v. 118, n. 12, p. 3930-3942, 2008.

TEE, A. R.; BLENIS, J. mTOR, translational control and human disease. *Semin. Cell Dev. Biol.*, v. 16, n. 1, p. 29-37, 2005.

TENNANT, D. A.; DURÁN, R. V.; GOTTLIEB, E. Targeting metabolic transformation for cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer*, v. 10, n. 4, p. 267-277, 2010.

THOMAS, G. V.; TRAN, C.; MELLINGHOFF, I. K. *et al*. Hypoxia-inducible factor determines sensitivity to inhibitors of mTOR in kidney cancer. *Nat. Med.*, v. 12, n. 1, p. 122-127, 2006.

THOMPSON, C. B. Metabolic enzymes as oncogenes or tumor suppressors. *N. Engl. J. Med.*, v. 360, n. 8, p. 813-815, 2009.

TISDALE, M. J. Cancer cachexia. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, v. 26, n. 2, p. 146-151, 2010.

VANDER HEIDEN, M. G.; CANTLEY, L. C.; THOMPSON, C. B. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science*, v. 324, n. 5930, p. 1029-1033, 2009.

VANDER HEIDEN, M. G.; CHRISTOFK, H. R.; SCHUMAN, E. *et al*. Identification of small molecule inhibitors of pyruvate quinase M2. *Biochem. Pharmacol.*, v. 79, n. 8, p. 1118-1124, 2010.

WONG, K. K.; ENGELMAN, J. A.; CANTLEY, L. C. Targeting the PI3 K signaling pathway in cancer. *Curr. Opin. Genet. Dev.*, v. 20, n. 1, p. 87-90, 2010.

YAMAMOTO, T.; SEINO, Y.; FUKUMOTO, H. *et al.* Over-expression of facilitative glucose transporter genes in human cancer. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, v. 170, n. 1, p. 223-230, 1990.

YUN, J.; RAGO, C.; CHEONG, I. *et al*. Glucose deprivation contributes to the development of KRAS pathway mutations in tumor cells. *Science*, v. 325, n. 5947, p. 1555-1559, 2009.

YUNEVA, M.; ZAMBONI, N.; OEFNER, P. *et al*. Deficiency in glutamine but not glucose induces MYC-dependent apoptosis in human cells. *J. Cell Biol.*, v. 178, n. 1, p. 93-105, 2007.

OceanofPDF.com

4 Estadiamento Clínico das Neoplasias

Karen Batschinski e Marcello Vannucci Tedardi

Introdução

Sempre que se aborda um paciente com suspeita diagnóstica de neoplasia maligna, o médico-veterinário deve ponderar as seguintes questões:

- Qual tipo de câncer?
- Onde está localizado?
- O que esperar de seu comportamento?

O ponto inicial para lidar com o paciente com câncer é, obviamente, estabelecer o diagnóstico de malignidade. Para saber qual tipo tumoral será combatido, faz-se necessária a realização de, no mínimo, um exame citológico ou histopatológico.

A segunda pergunta poderá ser respondida por meio de exame físico detalhado, testes laboratoriais e exames de imagem com o intuito de determinar a extensão do tumor primário e de avaliar se no momento do diagnóstico o animal tem metástase regional e/ou a distância. Além disso, essas informações são importantes para determinar o estado geral do

paciente, já que doenças concomitantes são comuns em pacientes geriátricos.

O terceiro ponto e mais abrangente envolve todas as características clínicas, patológicas, moleculares da neoplasia e consiste em entender a evolução natural da doença, definida nos itens anteriores. Para determinar o impacto global do tumor no paciente, foi sistematizado um modelo de *estadiamento*, baseado em características como a extensão, a infiltração e a disseminação do câncer. Isso culmina com a determinação de um prognóstico e também de um planejamento terapêutico adequado.

Definição de estadiamento e sua importância

O estadiamento é o processo pelo qual se determina a extensão, a disseminação e a gravidade do câncer no corpo de uma pessoa ou de um animal. Reflete a taxa de crescimento da doença e sua relação com o hospedeiro. Dessa maneira, espera-se obter informações sobre o órgão e o tecido de origem, o tamanho do tumor, sua classificação histopatológica, os locais de metástase regional ou a distância, a dosagem de marcadores tumorais – quando existentes – e o estado funcional do paciente.

O princípio do estadiamento é de que tumores com a mesma classificação histopatológica e a mesma extensão apresentem evolução clínica, resposta terapêutica e prognóstico semelhantes. Dessa forma, o médico-veterinário saberá se terá de tratar apenas uma doença localizada, em um único órgão primário, ou disseminada, já apresentando metástase regional e/ou a distância. Isso facilita o planejamento da melhor abordagem terapêutica e permite informar ao proprietário com precisão o prognóstico. Já foi constatado tanto na Oncologia de seres humanos quanto de animais que as taxas de sobrevida são diferentes quando a doença está restrita ao órgão de origem ou quando se estende a outros órgãos (Figuras 4.1 e 4.2). Somando-se a isso, o estadiamento também pode oferecer previsões sobre possíveis complicações em um paciente. Cães com carcinoma de células de transição

em região de trígono de vesícula urinária, por exemplo, tendem a ter mais chances de desenvolver um processo obstrutivo conforme maior extensão e infiltração local pelo tumor.

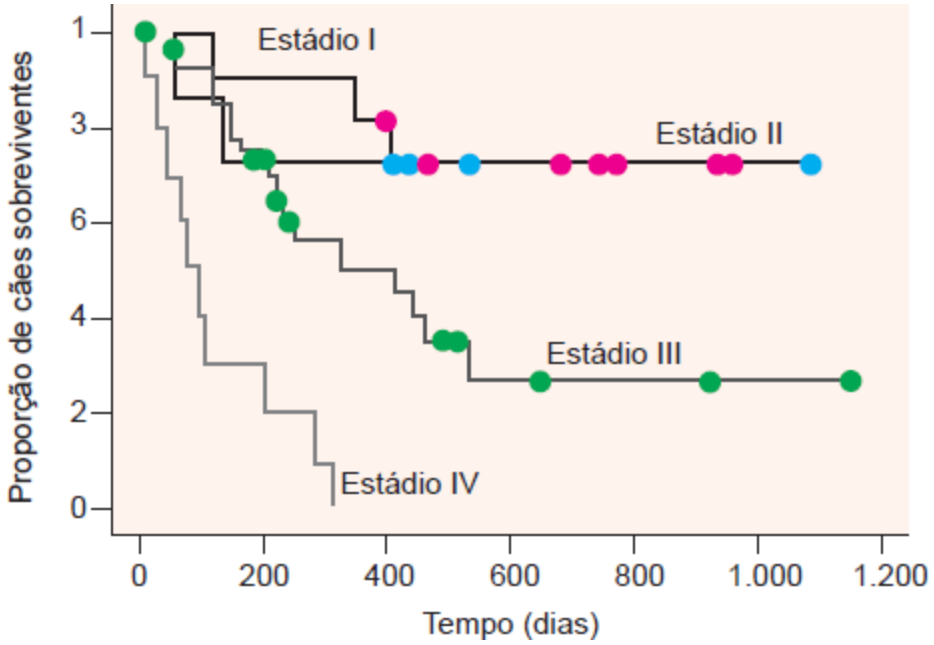


Figura 4.1 Curva Kaplan-Meier mostrando a diferença de taxa de sobrevida em cães diagnosticados com melanoma em dígito, em diferentes estádios, tratados com a vacina de DNA xenogenética contra melanoma. Sistema de estadiamento proposto e adaptado a partir do estadiamento de tumorais orais. Adaptada de Manley *et al*., 2011.[1]

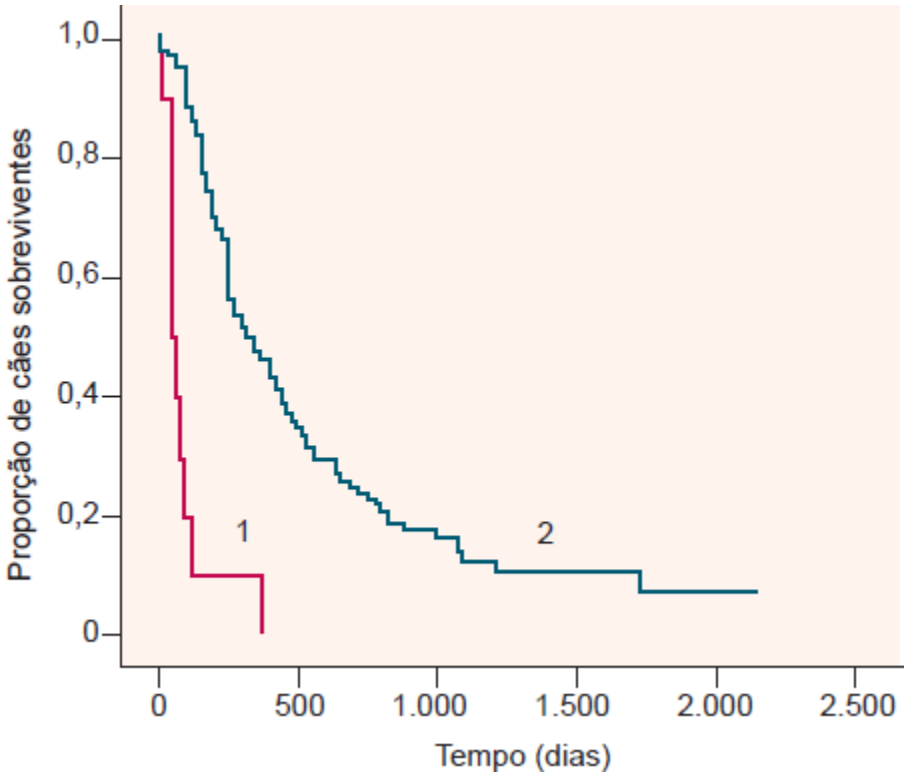


Figura 4.2 Curva Kaplan-Meier mostrando a diferença de taxa de sobrevida em cães diagnosticados com osteossarcoma com ou sem metástase em linfonodo regional. Adaptada de Hillers *et al*., 2005.[2]

Outro ponto importante ao classificar pacientes com câncer em estádios é sua categorização em grupos homogêneos. Isso torna mais simples a análise das taxas de resposta aos tratamentos antineoplásicos e de sobrevida em pacientes oncológicos. Por consequência, facilita a publicação de resultados de estudos clínicos e terapêuticos.

Em síntese, os objetivos do estadiamento são:

- Seleção terapêutica e previsão de complicações
- Obtenção de informações sobre o comportamento biológico do tumor
- Determinação do prognóstico
- Padronização e investigação na área de Oncologia: facilitar a pesquisa clínica, as publicações e a avaliação dos resultados de tratamentos antineoplásicos.

Sistema TNM de Classificação dos Tumores Malignos

Como o câncer é uma doença de alta complexidade, encontrada mundialmente, é de grande necessidade a existência de um sistema unificado de estadiamento.

Com o intuito de criar um padrão universal que abranja uma linguagem comum a todos os oncologistas, fácil de usar, lembrar e reproduzir, foram sistematizados diversos modelos de estádio na área médica. É importante que os dados coletados para os estadiamentos sejam de grande relevância prognóstica e que tenham baixa variação inter e intraobservacional, como: localização e extensão do tumor primário, disseminação da neoplasia, análise anatomopatológica, produção de substâncias, manifestações sistêmicas e presença de sinais e sintomas.

O mais utilizado e preconizado pela União Internacional Contra o Câncer (UICC) é o Sistema TNM de Classificação dos Tumores Malignos. O sistema TNM foi publicado pela primeira vez em 1968 e é revisado a cada 6 a 8 anos para garantir que avanços na Oncologia sejam incluídos. Atualmente, está na sétima edição[3], publicada em 2009. Em 1979, em Genebra, o sistema TNM foi adaptado para o uso em animais domésticos, publicado em 1980. Desde então, foram poucas as mudanças propostas em artigos isolados.

O sistema TNM classifica os tumores prioritariamente pela extensão anatômica da doença e é baseado na pesquisa de três componentes:

- T: Extensão/característica do *tumor primário*
- N: Ausência ou presença de metástases em linfonodos regionais
- M: Ausência ou presença de *metástase a distância.*

Existem duas classificações para cada localização anatômica:

1. Estadiamento clínico (cTNM): é estabelecido antes do tratamento, a partir de dados do exame físico e exames complementares. Essencial para selecionar e avaliar o tratamento.
2. Estadiamento patológico (pTNM): é estabelecido após excisão cirúrgica ou biopsia do tumor primário e classificado por meio dos achados cirúrgicos e da análise do exame histopatológico antes do tratamento. Quando houver indicação, também pode ser utilizado para classificar metástase para linfonodos sentinelas (pN) e metástase a distância (pM). Tem grande importância na determinação do prognóstico e também para calcular resultados.

Os estadiamentos clínico e patológico devem ser considerados complementares. Como a metodologia de obtenção das informações é diferente, é comum que esses estadiamentos não coincidam entre si. Apesar de o estadiamento patológico ser obtido posteriormente ao clínico, ele determina a extensão da doença com mais precisão, já que permite detectar extensões tumorais microscópicas.

A adição de números e letras como prefixo aos três componentes do TNM indica a extensão da doença maligna. Assim, há:

- Tumor primário:
  - Tx: tumor primário não pode ser avaliado
  - T0: não há evidência de tumor primário
  - Tis: carcinoma *in situ*
  - T1-T4: tamanho crescente do tumor primário
- Linfonodos regionais:
  - Nx: linfonodos regionais não podem ser avaliados
  - N0: ausência de metástase em linfonodos regionais
  - N1-N3: comprometimento crescente dos linfonodos regionais
- Metástase a distância:
  - Mx: metástase a distância não pode ser avaliada

– M0: ausência de metástase a distância
– M1: presença de metástase a distância.

A categoria M1 pode ainda ser classificada de acordo com a localização da metástase a distância:

• Pulmonar: PUL
• Medula óssea: MO
• Óssea: OSS
• Pleural: PLE
• Hepática: HEP
• Peritoneal: PER
• Cerebral: CER
• Adrenal: ADR
• Linfonodal: LIN
• Pele: CUT
• Outras: OTH.

Para alguns tipos tumorais, os critérios T, N e M são seguidos de subclassificações indicadas por letras *a*, *b* e *c*. Esses podem representar algumas características adicionais da neoplasia, como presença ou não de sinais clínicos e aderência.

Uma vez determinado o estadiamento clínico ou patológico do paciente, este deverá permanecer inalterado no prontuário médico. Em casos especiais, podem-se utilizar outros símbolos adicionais como prefixo ao TNM para indicar informações complementares sobre o paciente.

• rTNM: a classificação é feita quando ocorre recidiva do tumor após um intervalo livre de doença
• aTNM: a classificação é determinada pela primeira vez pela autópsia
• yTNM: a classificação é realizada durante ou após terapêutica inicial

• mTNM: presença de tumores múltiplos em uma única localização primária.

Independentemente do tipo de sistema utilizado para a classificação anatômica do tumor, ele deve ser classificado quanto ao grau de diferenciação histológica, que varia de Gx a G4, como mostrado a seguir.

• Graduação histopatológica:
  – Gx: grau de diferenciação não pode ser avaliado
  – G1: bem diferenciado
  – G2: moderadamente diferenciado
  – G3: pouco diferenciado
  – G4: indiferenciado.

O estadiamento clínico e o pTNM podem ser complementados com a presença ou a ausência de tumor residual após o tratamento. Esta categoria reflete o resultado do tratamento realizado e influencia os procedimentos terapêuticos posteriores. As designações utilizadas são:

• Presença de tumor residual:
  – Rx: presença de tumor residual não pode ser avaliada
  – R0: ausência de tumor residual
  – R1: tumor residual microscópico
  – R2: tumor residual macroscópico.

O linfonodo sentinela é o primeiro linfonodo a receber células malignas oriundas de um tumor canceroso primário pela circulação linfática. A sua avaliação deve ser realizada para determinação prognóstica e terapêutica de alguns tipos de câncer, como o carcinoma mamário. O comprometimento metastático pode ser indicativo de que os demais linfonodos da região também possam conter o tumor, e, dessa maneira, em muitos casos, recomenda-se o esvaziamento linfático regional. Embora a publicação oficial da WHO (1980) – para animais domésticos – não abranja a

sistematização dessa informação no estadiamento, foi discutida sua abordagem tanto no I Consenso Clínico, Cirúrgico e Patológico de Mastocitomas Caninos (Jaboticabal, 2012) quanto no I e II Consenso para Diagnóstico, Prognóstico e Tratamen-to de Tumores Mamários Caninos (Belo Horizonte, 2010 e 2013). A notação utilizada pela 7ª edição do TNM[3] humano é:

- Linfonodo sentinela:
  - pNX (sn): linfonodo sentinela não pode ser avaliado
  - pN0 (sn): ausência de metástase em linfonodo sentinela
  - pN1 (sn): metástase em linfonodo sentinela (Figura 4.3).

Células tumorais isoladas são células neoplásicas isoladas ou em agrupamentos de até 0,2 mm encontrados em linfonodos ou em localizações a distância. São classificadas no atual estadiamento como pN0 ou pM0. Se o diagnóstico for feito por avaliação imuno-histoquímica, os identificadores pN0(i+), pM0(i+) serão adicionados. Por sua vez, quando avaliados por técnica molecular, serão acrescidos os identificadores pN0(mol+), pM0(mol+). Caso os estudos imunoistoquímicos ou moleculares sejam negativos para células tumorais isoladas, devem-se usar a seguintes notações: pN0(i-), pM0(i-) ou pN0(mol-), pM0(mol-).

No sistema TNM, existem símbolos opcionais para complementar informações de estadiamento de um paciente. Tanto a invasão venosa quanto a linfática podem ser registradas com os seguintes títulos:

- Invasão linfática:
  - LX: a invasão linfática não pode ser avaliada
  - L0: ausência de invasão linfática
  - L1: invasão linfática
- Invasão venosa:
  - VX: a invasão venosa não pode ser avaliada
  - V0: ausência de invasão venosa

– V1: invasão venosa microscópica (Figura 4.4)
– V2: invasão venosa macroscópica.

O sistema TNM nem sempre é aplicável a todos os diagnósticos morfológicos. Em alguns casos, o estadiamento é feito por meio de abordagem de outras características do tumor. Linfomas, por exemplo, agrupam o paciente nos diferentes estádios, conforme o comprometimento de linfonodos, órgãos viscerais afetados, localização anatômica e presença de sinais clínicos (Quadro 4.1).

Uma vez categorizadas as neoplasias pelo sistema TNM, pode-se então classificá-las em diferentes estádios. Essa síntese em grupos estatisticamente diferentes permite uma abordagem sucinta e prática do paciente oncológico. Vale a pena ressaltar que mesmo com o estadiamento clínico definido convém sempre considerar a heterogeneidade do comportamento biológico de cada neoplasia. Dessa maneira, o oncologista veterinário poderá planejar o melhor tratamento para seus pacientes.

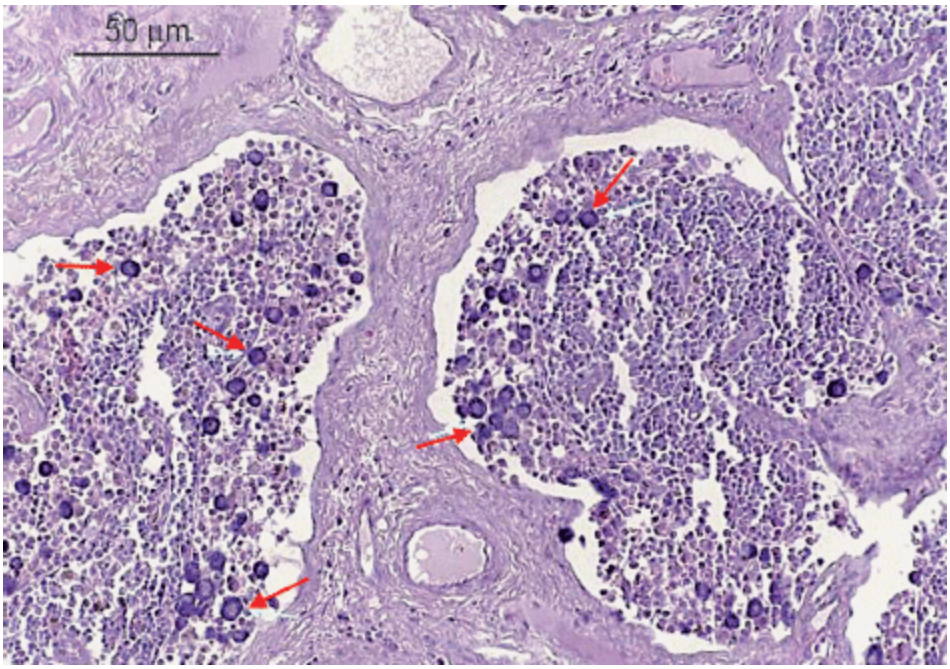


Figura 4.3 Análise histopatológica ilustrando presença de infiltração de mastócitos neoplásicos em linfonodo sentinela (setas vermelhas). Imagem cedida por Daniel S.

Sanches.

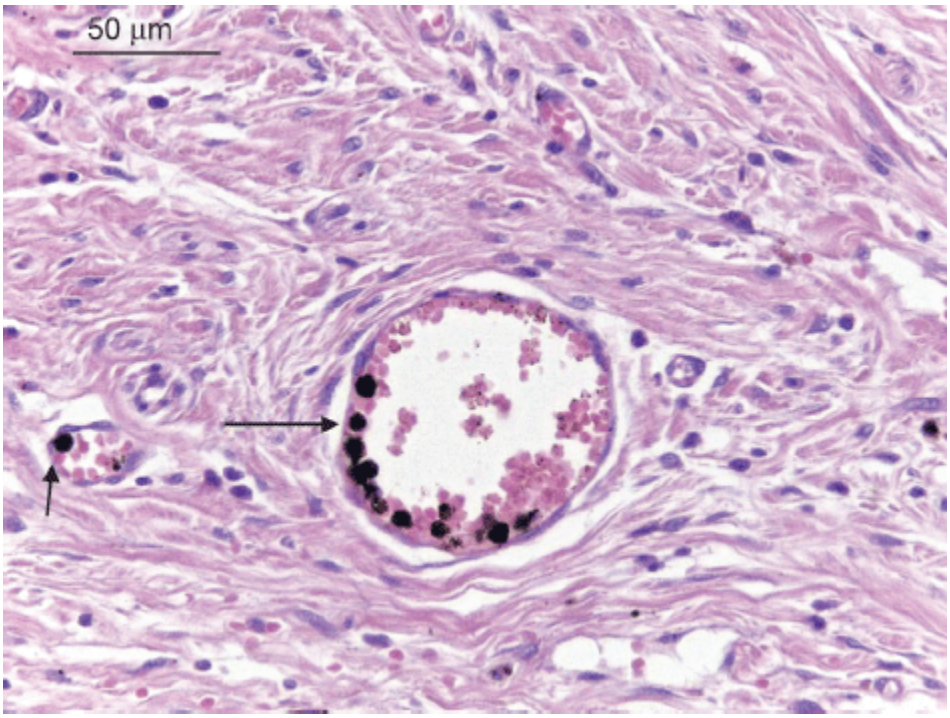


Figura 4.4 Análise histopatológica evidenciando comprometimento vascular por melanócitos neoplásicos (setas pretas). Imagem cedida por Daniel S. Sanches.

Quadro 4.1 Sistema de estadiamento clínico de linfoma.

Localização anatômica
A. Generalizado
B. Alimentar
C. Tímico
D. Pele
E. Leucêmico (verdadeiro)*

F. Outros
Estádios
I. Envolvimento limitado a um único nódulo ou tecido linfoide em um único órgão
II. Envolvimento de muitos linfonodos em uma região (com ou sem as tonsilas)
III. Envolvimento generalizado de linfonodos
IV. Envolvimento de baço ou fígado (com ou sem envolvimento do estádio III)
V. Manifestação no sangue ou envolvimento na medula óssea ou em outro órgão sistêmico (com ou sem estádio I a IV da doença)

*Nota: somente envolvimento de medula óssea e sangue. Adaptado de Owen LN, 1980.[4]

Fenômeno de migração de estadiamento (*stage migration*)

Os critérios propostos pelo TNM são influenciados pela sensibilidade e especificidade dos métodos diagnósticos usados para acessar as informações necessárias do estadiamento. Esse fato foi detectado na década de 1980 e denominado *Will Rogers Phenomenon*. É caracterizado pela detecção precoce de focos de disseminação neoplásica e pela consequente classificação dos pacientes em estádios mais avançados em relação aos métodos convencionais.

Um estudo da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Cornell avaliou o efeito de migração de estadiamento na caracterização de 59 casos de linfoma não Hodgkin canino. Todos os pacientes foram estadiados sequencialmente por meio de exame físico, hemograma, radiografia torácica e abdominal, ultrassonografia abdominal e análise citológica da medula óssea. Após a realização de todos os exames, 90% dos

animais foram classificados com estádios IV ou V. Entretanto, quando apenas avaliados por exame físico e hemograma, somente 31% foram agrupados nesses estádios.

O *stage migration* tem sido considerado um potencial viésem grande parte dos estudos epidemiológicos humanos que avaliam a sobrevida ou a eficiência da inserção de novas técnicas terapêuticas nas políticas públicas. O estadiamento de um indivíduo por um método mais sensível reflete em uma percepção diferente do médico sobre seu paciente, mas não necessariamente implica a alteração da sobrevida deste pela doença. Esse fato implica que é possível: atribuir ao paciente um prognóstico pior do que realmente ele apresenta; estimar uma melhor resposta terapêutica a um grupo de pacientes enquanto essa se deve apenas a sua melhor condição clínica; e promover diferentes indicações terapêuticas para pacientes conforme o acesso de cada um aos diversos métodos diagnósticos.

Um exemplo de *stage migration* na Medicina Veterinária foi o estudo realizado por Eberle *et al*.[5] Nesse estudo, foi feita uma comparação entre o uso de radiografia e tomografia para diagnosticar metástase pulmonar em cães com osteossarcoma. Nódulos pulmonares foram detectados por meio de radiografias em apenas 5% dos casos, enquanto a tomografia mostrou metástase pulmonar em 28% dos cães. Apesar de a tomografia ter mostrado mais sensibilidade na detecção de metástase pulmonar, a detecção precoce de metástase por esse método diagnóstico não influenciou a taxa de sobrevida dessa população.

O fenômeno da migração do estadiamento mostra a necessidade de padronização diagnóstica na Medicina Veterinária para classificar de forma mais fidedigna os pacientes nos agrupamentos TNM.

Exemplos práticos de estadiamento clínico

Com o intuito de visualizar melhor a proposta do sistema TNM, exemplifica-se a seguir:

- Hemangiossarcoma: cães diagnosticados com hemangiossarcoma esplênico apresentando diferentes estádios. Tumores T1, como mostrado na Figura 4.5, apresentam um prognóstico melhor do que tumores T2 e T3 (Figuras 4.6 e 4.7), que já seriam considerados estádios II e III, respectivamente (Quadro 4.2)
- Carcinoma broncogênico: felino diagnosticado com carcinoma broncogênico primário com metástase intratorácica (Figura 4.8) e também em dígito (Figuras 4.9 e 4.10). Em virtude do estado avançado da doença (Quadro 4.3), foi iniciado tratamento sistêmico com quimioterapia em vez de ressecção cirúrgica de massa pulmonar. De acordo com a literatura, a síndrome digitopulmonar felina está associada a prognóstico ruim, tendo um tempo médio de sobrevida de 67 dias
- Melanoma oral: cão com melanoma em cavidade oral (Figura 4.11) com diagnóstico histopatológico positivo para metástase em linfonodo regional (Figura 4.12) tratado com mandibulectomia (Figura 4.13). Com base na extensão anatômica da doença do cão (Quadro 4.4), ele seria classificado como estádio III (T3, N1, M0). Segundo MacEwen *et al.*[7], o tempo médio de sobrevida para cães com esse estádio tratados somente com cirurgia é de aproximadamente 3 meses.

Quadro 4.2 Sistema de estadiamento clínico de hemangiossarcoma canino.

Tumor primário
T0: sem evidência de tumor
T1: tumor < 5 cm de diâmetro e confinado ao órgão de origem
T2: tumor ≥ 5 cm de diâmetro, rompido ou que invada tecidos subcutâneos
T3: tumor que invade estruturas adjacentes, incluindo musculatura

Linfonodo regional
N0: ausência de metástase em linfonodo regional
N1: presença de metástase em linfonodo regional
N2: presença de metástase a distância em linfonodo
Metástase a distância
M0: ausência de metástase a distância
M1: presença de metástase a distância
Estádios
I: T0 ou T1, N0, M0
II: T1 ou T2, N0 ou N1, M0
III: T2 ou T3, N0, N1 ou N2, M1

Adaptado de Withrow e Vail, 2013.[6]
T = tumor primário; N = linfonodo regional; M = metástase a distância.



Figura 4.5 Aspecto macroscópico de hemangiossarcoma esplênico não rompido e com menos de 5 cm de diâmetro. Imagem cedida por Rodrigo Ubukata.

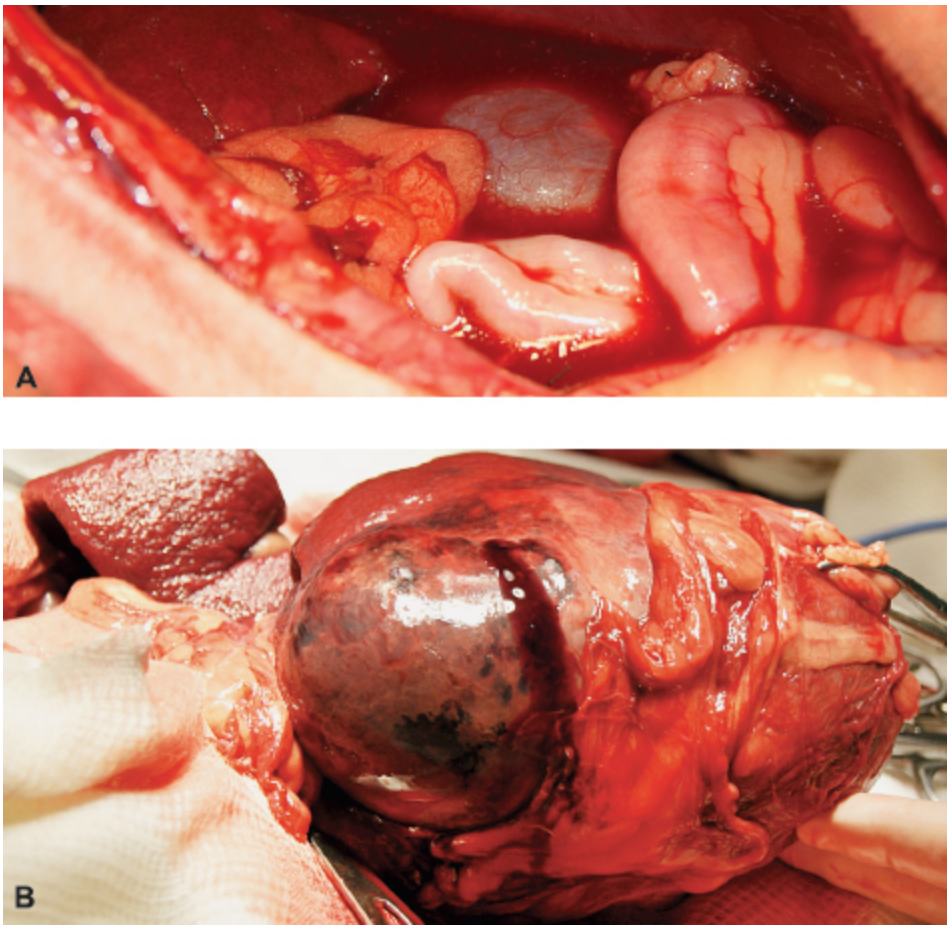


Figura 4.6 **A.** Aspecto macroscópico de hemangiossarcoma esplênico rompido e com mais de 5 cm de diâmetro. **B.** Presença de sangramento intra-abdominal durante procedimento cirúrgico. Imagens cedidas por Rodrigo Ubukata.

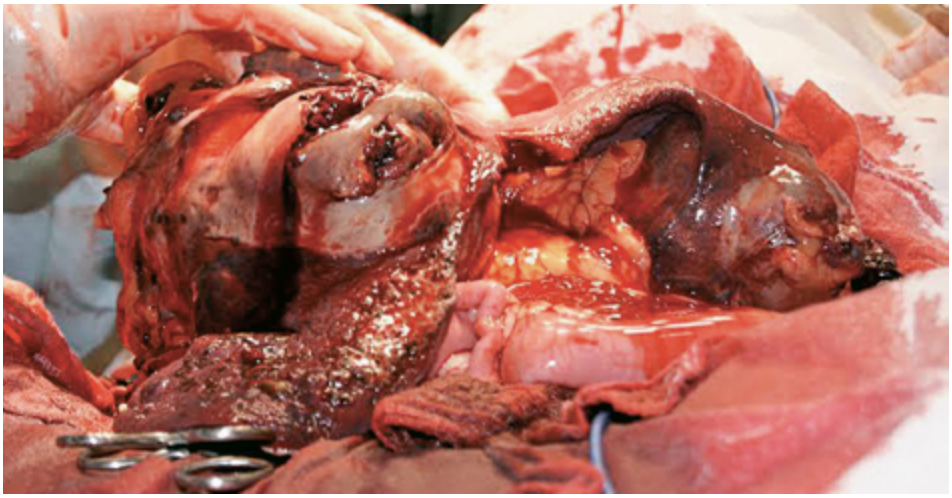


Figura 4.7 Aspecto macroscópico de hemangiossarcoma esplênico rompido, com mais de 5 cm de diâmetro e com invasão nas estruturas adjacentes. Imagem cedida por Rodrigo Ubukata.



Figura 4.8 Radiografia de tórax de um felino evidenciando áreas focais de acentuada opacificação intersticial, tendendo a nodular, mais evidentes nos campos pulmonares caudodorsal e cranial, compatíveis com carcinoma broncogênico primário de pulmão com metástase intratorácica.



Figura 4.9 Radiografia de dígitos de membro pélvico felino evidenciando aumento das dimensões de partes moles junto à falange média e distal do quarto dígito com ausência do processo ungueal.



Figura 4.10 Presença de lesão ulcerada, invasiva, edemaciada e com perda ungueal em dígito de felino. Lesão decorrente de processo metastático de carcinoma broncogênico primário.



Figura 4.11 Poodle, fêmea, 12 anos de idade, com presença de massa aderida, firme e com mais de 5 cm de diâmetro localizada em região mandibular direita.

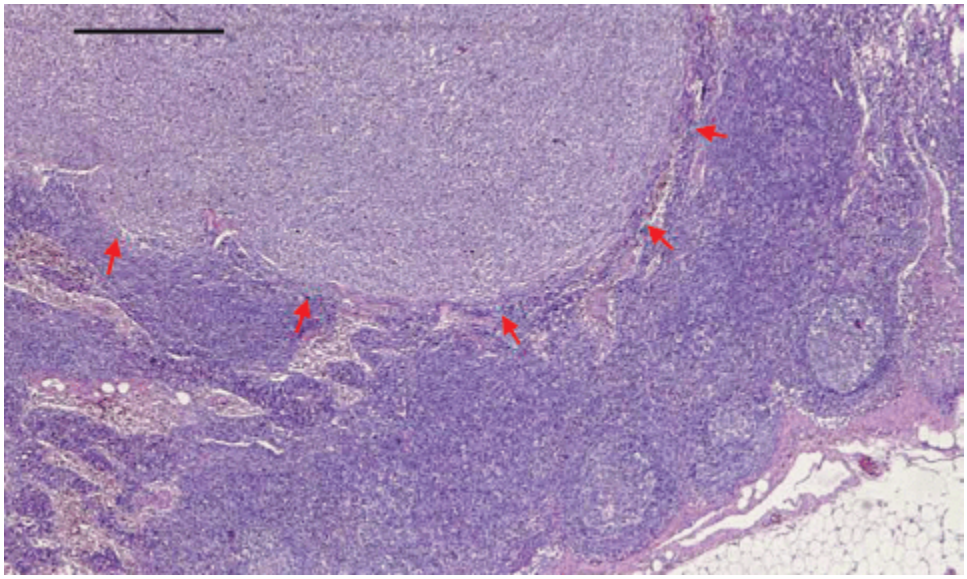


Figura 4.12 Análise histopatológica evidenciando infiltrado em linfonodo regional por melanócitos neoplásicos (setas vermelhas). Imagem cedida por Daniel S. Sanches.



Figura 4.13 Pós-operatório imediato de mandibulectomia unilateral completa em decorrência de diagnóstico de melanoma invasivo em cavidade oral.

Quadro 4.3 Estadiamento clínico de neoplasias em laringe, traqueia e pulmões (todas as espécies).

Tumor primário
T0: sem evidência de tumor
Tx: tumor diagnosticado pela presença de células malignas em secreções broncopulmonares, mas não detectado por radiografia ou broncoscopia
T1: tumor solitário envolto por pulmão ou pleura visceral
T2: tumores múltiplos de qualquer tamanho
T3: tumor que invade estruturas adjacentes
Linfonodo regional
N0: ausência de metástase em linfonodo regional
N1: presença de metástase em linfonodo brônquico
N2: presença de metástase a distância em linfonodo
Metástase a distância
M0: ausência de metástase a distância
M1: presença de metástase a distância
Estádios

Não é preconizado até o momento o agrupamento em estádios.

Adaptado de Owen LN, 1980.[4]
T = tumor primário; N = linfonodo regional; M = metástase a distância.

Quadro 4.4 Estadiamento clínico de tumores orais (cães e gatos).

Tumor primário
T0: sem evidência de tumor
T1: tumor < 2 cm de diâmetro
T2: tumor com 2 a 4 cm de diâmetro
T3: tumor > 4 cm de diâmetro
Linfonodo regional
N0: ausência de metástase em linfonodo regional
N1: presença de metástase em linfonodo regional
N2: linfonodos aderidos
Metástase a distância
M0: ausência de metástase a distância
M1: presença de metástase a distância

Estádios
I: T1, N0, M0
II: T2, N0, M0
III: T2, N1, M0 ou T3, N0, M0
IV: qualquer T, qualquer N, M1

Adaptado de Owen LN, 1980.[4]
T = tumor primário; N = linfonodo regional; M = metástase a distância.

Considerações finais

A avaliação do prognóstico de um animal é um processo que envolve a caracterização de muitas faces da biologia tumoral, do paciente e da terapêutica utilizada. O estadiamento clínico e patológico, embora tenha limitações, é uma forma fácil, prática e que usa critérios bem definidos e globalmente aceitos para decidir o tratamento e prognóstico de pacientes.

Referências bibliográficas

1. MANLEY, C. A.; LEIBMAN, N. F.; WOLCHOK, J. D. *et al*. Xenogeneic murine tyrosinase DNA vaccine for malignant melanoma of the digit of dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 25, n. 1, p. 94-99, 2011.
2. HILLERS, K. R.; DERNELL, W. S.; LAFFERTY, M. H. *et al.* Incidence and prognostic importance of lymph node metastases in dogs with appendicular osteosarcoma: 228 cases (1986-2003). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 226, n. 8, p. 1364-1367, 2005.
3. INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER (UICC). *TNM Classification of Malignant Tumours*. 7. ed. New York: Wiley-Liss, 2009.
4. OWEN, L. N. *Animals, TNM classification of tumors in domestic.* Geneva: World Health Organization, 1980, p. 52. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/68618>. Acesso em: 10/07/2014.

5. EBERLE, N.; FORK, M.; VON BABO, V. *et al*. Comparison of examination of thoracic radiographs and thoracic computed tomography in dogs with appendicular osteosarcoma. *Vet. Comp. Oncol.*, v. 9, n. 2, p. 131-40, 2011.
6. WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. *Withrow & MacEwen's small animal clinical oncology*. 5. ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2013. p. 750.
7. MACEWEN, E. G.; PATNAIK, A. K.; HARVEY, H. J. *et al*. Canine oral melanoma: comparison of surgery *versus* surgery plus Corynebacterium parvum. *Cancer Invest*., v. 4, n. 5, p. 397-402, 1986.

Bibliografia

BRIERLEY, J. The evolving TNM cancer staging system: an essential component of cancer care. *Can. Med. Assoc. J.*, v. 174, n. 2, p. 155-156, 2006.

CASSALI, G. D.; LAVALLE, G. E.; FERREIRA, E. *et* al. Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors – 2013. *Brazil. J. Vet. Pathol.*, v. 7, n. 2, p. 38-69, 2014.

COMPTON, C. C.; BYRD, D.R.; GARCIA-AGUILAR, J. *et al*. *Cancer Stag. Atlas.* New York: Springer New York, 2012.

DINAN, M. A.; CURTIS, L. H.; CARPENTER, W. R. *et al*. Stage migration, selection bias, and survival associated with the adoption of positron emission tomography among medicare beneficiaries with non-small-cell lung cancer, 1998-2003. *J. Clin. Oncol.*, v. 30, n. 22, p. 2725–2730, 2012.

DOBSON, J.; LASCELLES, D. *BSAVA manual of canine and feline oncology*. 3. ed. Blackwell publishing, 2011, p. 376.

FLORY, A. B.; RASSNICK, K. M.; STOKOL, T. *et al*. Stage migration in dogs with lymphoma. *J. Vet. Intern. Med.* v. 21, n. 5, p. 1041-1047, 2007.

GOLDFINCH, N.; ARGYLE, D. J. Feline lung-digit syndrome: unusual metastatic patterns of primary lung tumours in cats. *J. Feline Med. Surg.*, v. 14, n. 3, p. 202-208, 2012.

GOTTFRIED, S. D.; POPOVITCH, C. A.; GOLDSCHMIDT, M. H. *et al*. Metastatic digital carcinoma in the cat: a retrospective study of 36 cats (1992-1998). *J. Amer. Anim. Hosp. Assoc.*, v. 36, n. 6, p. 501-509, 2000.

GREENE, F. L.; SOBIN, L. H. A worldwide approach to the TNM staging system: collaborative efforts of the AJCC and UICC. *J. Surg. Oncol.*, v. 99, n. 5, p. 269-272, 2009.

MIRSADRAEE, S.; OSWAL, D.; ALIZADEH, Y. *et al*. The 7th lung cancer TNM classification and staging system: review of the changes and implications. *World J. Radiol.*, v. 4, n. 4, p. 128-134, 2012.

MOURA, L. DE; CURADO, M. P.; SIMÕES E. J. *et* al. Avaliação do registro de câncer de base populacional do Município de Goiânia, Estado de Goiás, Brasil. *Epidemiol. Serv. Saúde*, v. 15, p. 7-17, 2006.

SELLERS, A. H. The clinical classification of malignant tumours: the TNM system. *Canad. Med. Assoc J.*, v. 105, n. 8, p. 836, 1971.

SORENMO, K.; DUDA, L.; BARBER, L. *et al*. Canine hemangiosarcoma treated with standard chemotherapy and minocycline. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 14, n. 4, p. 395-398, 2000.

SWANSON, N. A.; GREKIN, R. C.; BAKER, S. R. Mohs surgery: techniques, indications, and applications in head and neck surgery. *Head & Neck Surg.*, v. 6, p. 683-692, 1983.

VAIL, D.; MACEWEN, E. G.; KURZMAN, I. D. *et al*. Liposome-encapsulated muramyl tripeptide phosphatidylethanolamine adjuvant immunotherapy for splenic hemangiosarcoma in the dog: a randomized multi-institutional clinical trial. *Clin. Cancer Res.*, v. 1, n. 10, p. 1165–1170, 1995.

OceanofPDF.com

5

Citologia Aspirativa por Agulha Fina Aplicada ao Estudo das Neoplasias

Aureo Evangelista Santana, Meire Christina Seki, Fernanda Gomes Velasque Gama, Márcia Ferreira da Rosa Sobreira, Ana Paula Massae Nakage Canesin e Lucas Alves de Souza Santana

Introdução

A citologia aspirativa por agulha fina (CAAF), conhecida na literatura inglesa como *fine needle aspiration biopsy* ou *fine needle aspiration citology*, tem se revelado um procedimento simples, seguro, pouco invasivo, de relação custo-benefício muito atraente e uso cada vez mais frequente na investigação de lesões nodulares superficiais e cavitárias, tanto em pacientes humanos como em animais. Clínicos, cirurgiões, radiologistas, patologistas, patologistas clínicos e administradores hospitalares devem reconhecer, cada vez mais, a necessidade de implantação da infraestrutura necessária à prestação desse serviço e, com a crescente evolução dos meios e métodos empregados no campo da formação de imagens, até mesmo um aumento na demanda por investigação citológica de preparações citoscópicas obtidas por CAAF. Contudo, embora a aplicação cada vez mais ampla da CAAF deva ser encorajada, problemas de ordem técnica inerentes à obtenção e interpretação de preparações citoscópicas poderão abalar sua

credibilidade. Além do mais, sua prática cristaliza uma nova especialidade dentro da patologia, com linguagem, algoritmos e critérios diagnósticos próprios. Nesse contexto, para conferir cada vez mais credibilidade a esse importante campo da investigação patológica e assegurar uniformização dos desempenhos dos diferentes laboratórios de diagnóstico clinicopatológico, os patologistas e os profissionais e as sociedades de áreas correlatas devem agir no sentido de estabelecer linhas gerais de treinamento dos procedimentos técnicos da CAAF, obtenção, análise e interpretação das preparações citoscópicas e confecção dos laudos citológicos/citopatológicos. Conceitualmente, a CAAF deve integrar uma sequência concatenada de eventos, incluindo anamnese e exame físico do paciente, citologia aspirativa da lesão nodular, confecção e coloração da preparação citoscópica, exame citoscópico e sua interpretação e descrição dos achados (laudo). Dessa forma, é fundamental que clínicos, cirurgiões, radiologistas, patologistas e patologistas clínicos trabalhem em equipe, formando um time. Ao clínico cabe o papel ulterior de determinar qual tratamento e qual manejo serão mais adequados ao paciente, com base na integração de informações obtidas a partir dos achados clínicos, imaginológicos e citopatológicos.

A CAAF é um procedimento de amostragem de células, de uma lesão-alvo, com a ajuda de uma agulha de calibre situado entre 22 e 25 G, ou menor, acoplada ou não a uma seringa de 10 a 20 mℓ, estéril e descartável. Virtualmente, qualquer massa palpável ou visível por meio de imagens pode ser submetida a uma CAAF. Entretanto, a citologia aspirativa não deve ser utilizada de modo indiscriminado e, assim, linfonodos pequenos e clinicamente insignificantes, placas cutâneas difusas e assimétricas e outras anormalidades menores não são indicações verdadeiras para esse procedimento.

Não há absolutamente qualquer contraindicação para CAAF em lesões corpóreas superficiais, mas pacientes não cooperativos podem não ser

candidatos desejáveis à sua prática. Citologias aspirativas de lesões e órgãos cavitários em pacientes com distúrbios da coagulação sanguínea ou em terapia anticoagulante devem ser precedidas de consulta médica. As contraindicações especificamente inerentes à CAAF dos pulmões incluem enfisema avançado, hipertensão pulmonar grave, hipoxemia marcada e não corrigida por oxigenoterapia e assistência ventilatória mecânica. Adicionalmente, pacientes com suspeita de feocromocitoma, tumor do corpo carotídeo, cisto equinocócico e lesões altamente vascularizadas devem ser submetidos à citologia aspirativa com muita precaução. A CAAF de tumores malignos ovarianos não é recomendada, a menos que a condição deplorável do paciente indique uma intervenção cirúrgica subsequente. Da mesma forma, a citologia aspirativa de tumores testiculares primários malignos é controversa e não é defendida por muitos citopatologistas.

Com relação às possíveis complicações, as citologias aspirativas superficiais se limitam, ocasionalmente, a ensejar a formação de um pequeno hematoma, e, mesmo em pacientes com defeitos hemostáticos menores, o sangramento pode ser controlado por intermédio da aplicação de pressão local. Pneumotórax é uma complicação muito rara na citologia aspirativa de mama e de nódulos axilares e supraclaviculares. Nos casos de CAAF transtorácica, a ocorrência de pneumotórax pode ser da ordem de 20 a 30%, mas muitos são de pequena monta, e somente 5 a 10% dos casos podem requerer descompressão torácica.

Na citologia aspirativa da cavidade abdominal, algumas complicações podem ocorrer, mas são raras, e incluem peritonite, pancreatite, hemorragia, infecções e implantação de células tumorais no trajeto da agulha. Nesse último caso, a questão da semeadura de células tumorais no trajeto da agulha tem atraído muito a atenção nas literaturas médica e veterinária. Na literatura médica, há relatos de frequência de implante de células tumorais da ordem de 0,003 a 0,009% nos aspirados por agulha fina. Dentro do mesmo contexto, outros estudos têm demonstrado não haver diferenças na

taxa de sobrevivência de pacientes portadores de malignidades submetidos à CAAF comparados àqueles que não o foram.

No aspecto essencialmente técnico, o infarto tecidual após a manobra com agulha fina revela-se um problema incomum, mas que pode interferir em uma possível interpretação histopatológica subsequente. Portanto, diante de uma situação em que a lesão tenha sido previamente aspirada, essa informação deverá ser comunicada ao histopatologista.

No campo da competência pessoal, os patologistas/citopatologistas que analisam, interpretam e reportam os achados nas CAAF devem ter profundo conhecimento em patologia cirúrgica e interesse constante e inabalável competência em citopatologia. A competência no domínio da técnica citoaspirativa e a correta interpretação dos achados citoscópicos dependem de habilidade, motivação e treinamento individualizados. Além disso, o serviço consagrado à CAAF deve ser concebido, sempre, como um trabalho em grupo, multidisciplinar, tal qual um time. Como referido, o treinamento do patologista é fundamental, mas a educação do corpo clínico e dos demandadores do serviço em relação aos méritos e às limitações da CAAF é igualmente importante.

Na questão das informações requeridas, os dados clínicos devem incluir nome ou número do paciente, raça, sexo, idade, localização e tamanho da lesão, tumor, nódulo, ou linfonodo, características físicas e de imagens da lesão (sólida ou cística, solitária ou múltipla), sintomas apresentados, evolução da lesão e do quadro e possível diagnóstico clínico ambulatorial. Qualquer história passada ou presente de doenças infecciosas, malignidades e uso de quimioterapia ou radioterapia deve ser registrada. Vale lembrar a necessidade imperativa, em todas as circunstâncias, da discussão entre o patologista e o clínico, antes da consecução da CAAF.

Com relação à condução propriamente dita da biopsia aspirativa por agulha fina, poderão conduzi-la com maior sucesso os patologistas, clínicos e radiologistas. Nos casos de lesões superficiais, um citopatologista bem

treinado é o profissional mais indicado para realizar a CAAF. Também tem sido demonstrado que os resultados mais seguros no uso da CAAF são obtidos quando o profissional que examina e interpreta as preparações citoscópicas é o mesmo que conduz a aspiração por agulha fina. Por sua vez, bons resultados também podem ser alcançados se a aspiração, o exame e a interpretação das preparações citoscópicas forem conduzidos por técnicos proficientes, não necessariamente o mesmo. Para a realização de CAAF de lesões-alvo mais profundas e/ou cavitárias, cuja localização por meio de recursos de imagens se faz imperiosa, radiologistas experimentados são mais indicados na condução técnica da biopsia aspirativa. Nesse último caso, deve ser feita exceção aos pneumologistas bem treinados nas técnicas transbrônquica e transtorácica de aspiração por agulha fina.

Os detalhes para condução da CAAF podem ser encontrados em uma ampla variedade de citações bibliográficas. Em geral, como já referido, agulhas de 22 a 25 G são utilizadas. Para lesões densamente fibrosas, bem como altamente vascularizadas, as agulhas de calibres menores (25 G) são mais adequadas. Já para lesões cutâneas muito pequenas, as agulhas de calibres entre 26 e 27 G são mais desejáveis. À exceção de lesões situadas mais profundamente, o uso de anestesia local é opcional. É importante, sempre, a imediata avaliação da representatividade do material aspirado enquanto o paciente permanece no ambiente em que se conduz a citologia aspirativa, procedimento que minimiza a possibilidade de amostras inadequadas e diminui a necessidade de repetição de biopsias aspirativas.

No que diz respeito à preparação e coloração dos espécimes, recomenda-se o uso de fixadores úmidos e esfregaços secados ao ar. Preparações secas ao ar são colorizadas com corantes do tipo Romanowsky, como Wright-Giemsa. A coloração ultrarrápida de Papanicolaou tem sido usada com muito sucesso para coloração rápida de esfregaços secos ao ar. Em nosso meio, também, a coloração habitualmente utilizada em citologia do sangue, idealizada por Rosenfeld (metanol, May-Grünwald e Giemsa [MGG]),

apresenta resultados surpreendentemente satisfatórios em preparações citoscópicas obtidas por CAAF e secas ao ar.

A fixação úmida é obtida por imediata imersão das extensões em etanol a 95% ou por vaporização da preparação e subsequente imersão no referido álcool etílico. Tais preparações fixadas em álcool são coradas em Papanicolaou ou hematoxilina-eosina. É prudente lembrar que preparações excessivamente espessas e fragmentos de tecidos coram superficialmente e trazem poucas informações úteis. No caso de fragmentos de tecidos, melhor será seccioná-los em porções menores e depositá-los de modo delicado em formalina para procedimento histotécnico posterior.

Na questão do aproveitamento do material obtido por citologia aspirativa para o propósito de exames complementares ulteriores, cabe lembrar que as técnicas padronizadas de histoquímica e imunocitoquímica podem ser aplicadas em material obtido por citocentrifugação, blocos de células embebidos em parafina e, até mesmo, a partir de esfregaços sobre lâminas. Evidentemente, no caso de técnicas de imunocitoquímica, os anticorpos, em geral, apresentam melhor imunomarcação em material citocentrifugado e blocos de células, comparados aos esfregaços. Além do mais, os blocos de células permitem imunomarcação com um painel de anticorpos muito mais amplo. Todavia, a imunocoloração de esfregaços sobre lâminas apresenta com frequência coloração pobre das células e fundo da preparação excessivamente corado. Outros estudos complementares e ulteriores, incluindo cultivo microbiológico, microscopia eletrônica, citometria de fluxo, avaliação do equilíbrio de receptores estrogênicos/progestogênicos, citogenética, reação em cadeia de polimerase (PCR, *polymerase chain reaction*), hibridização fluorescente *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridization*) e outras técnicas, podem também ser conduzidos com material obtido por CAAF. Tais técnicas complementares devem ser aplicadas de modo seletivo, e se faz mister que tanto os citopatologistas

quanto os citotecnistas estejam familiarizados com os requerimentos básicos e específicos para cada um desses procedimentos técnicos.

No que concerne à interpretação de uma preparação citoscópica obtida a partir da CAAF, objetivamente devem ser considerados aspectos relacionados com a densidade celular, a morfologia cariocitoplasmática, a interação entre as células, a arquitetura tecidual (microbiopsia) e a matriz extracelular, tudo integrado aos achados clínicos e de imagens. A interpretação deve conduzir ao estabelecimento de um diagnóstico específico (p. ex., carcinoma de células escamosas), um diagnóstico diferencial (p. ex., neoplasia folicular da tireoide: adenoma-carcinoma), ou um diagnóstico descritivo, no qual são ressaltados os componentes do processo patológico (p. ex., células apócrinas metaplásicas e histiócitos compatíveis com alteração fibrocística). Também se pode excluir um diagnóstico clínico específico (p. ex., uma preparação citoscópica que mostre celularidade adrenocortical benigna e exclua uma metástase em um paciente com tumor maligno do pulmão). O objetivo da CAAF é fornecer ao clínico, ao cirurgião ou, especificamente, ao oncologista informações sobre a natureza do tecido amostrado, essencialmente para que se possa firmar o diagnóstico seguro e apropriado e tomar as decisões terapêuticas mais acertadas e com riscos mínimos ao paciente.

Finalmente, a comunicação (laudo) dos resultados citopatológicos deve ser precisa e clinicamente relevante, devendo ser traduzida por terminologia inteligível para o corpo clínico e encadeada dentro de uma sequência lógica. A habilidade para transcrever de forma clara e concisa a gama de achados citopatológicos se revela crucial. Além do mais, os resultados de uma citologia aspirativa, por agulha fina, devem ser lidos e interpretados posteriormente por diferentes clínicos, que muitas das vezes não estão familiarizados com as técnicas de obtenção das referidas preparações; portanto, torna-se condição imperativa que o laudo se apresente na forma

documental, subscrito pelo citopatologista responsável pelo exame e pela interpretação dos achados citoscópicos.

Os programas de controle de qualidade e melhoria da qualidade constituem uma parte essencial na prática da CAAF e subsequente diagnóstico citopatológico. Cada laboratório deve documentar seu desempenho e a qualidade de seus resultados, comparando-os com aqueles relatados na literatura. Nesse intento, o arquivo e o estudo de casos clínicos considerando-se correlação dos achados citológicos/histopatológicos revelam-se como uma das melhores ferramentas de avaliação do serviço diagnóstico. Certamente, as medidas de controle de qualidade são muito facilitadas pela automatização do laboratório. Arquivos de resultados anatomopatológicos, histopatológicos e citopatológicos devem ser levantados em intervalos regulares de tempo e, em alguns casos, a expedição de um comunicado aos usuários do serviço pode ser feita com o fito de atualização e seguimento das informações. Discrepâncias nos achados citopatológicos/histopatológicos são excelentes fontes para uma atitude de autoavaliação, melhoria na qualidade dos serviços diagnósticos e minimização de futuros erros.

Análise e interpretação de preparações citoscópicas

A interpretação de preparações citoscópicas frequentemente permite o estabelecimento do diagnóstico, a identificação da patologia (neoplasia ou processo inflamatório), o direcionamento terapêutico e o estabelecimento do prognóstico.

Requisitos preliminares

Para facilitar as discussões subsequentes, alguns dos termos utilizados no texto são brevemente discutidos a seguir.

• Anatomia: refere-se ao ramo do conhecimento que se preocupa com a forma, a disposição e a estrutura dos órgãos que compõem o organismo
• Citologia: estudo das células individuais sem considerar a arquitetura dos tecidos e órgãos de origem
• Histologia: estuda as células e o material extracelular que constituem os tecidos do corpo
• Histopatologia: resposta das células e dos tecidos às lesões associadas aos processos patológicos
• Citopatologia: estudo das alterações morfológicas em células isoladas obtidas por raspado, descamação natural ou aspiração. O diagnóstico citológico baseia-se nas alterações individuais sem diferenciar alterações da arquitetura tecidual
• Hipertrofia: aumento no tamanho da célula e/ou atividade funcional em resposta a um estímulo
• Hiperplasia: aumento no número de células não neoplásicas pela elevação da atividade mitótica em resposta a estímulos, como distúrbios hormonais ou lesão tecidual. As células apresentam uniformidade no tamanho e na morfologia do núcleo e do nucléolo e, em geral, o volume citoplasmático é maior do que aquele do núcleo. Entre os exemplos de hiperplasia, incluem-se proliferações nodulares no parênquima da próstata, no fígado e no pâncreas. Se a célula é capaz de realizar divisão mitótica, a hiperplasia ocorrerá paralelamente à hipertrofia
• Neoplasia: elevação no crescimento e na multiplicação celular de forma não controlada
• Metaplasia: processo reversível no qual um tipo celular maduro é substituído por outro tipo celular
• Displasia: refere-se a alterações celulares reversíveis, irregulares, atípicas e proliferativas em resposta à irritação ou inflamação
• Discrasia: elevação ou redução no número de um ou mais componentes celulares ou estádios de maturação dos tecidos, fora da proporção

• Anaplasia: falta de diferenciação de células teciduais. Quanto menor o grau de diferenciação do tumor, maiores a anaplasia e o potencial de malignidade.

Objetivo do exame citoscópico

O principal objetivo do exame e da interpretação das preparações citoscópicas é a diferenciação entre uma reação inflamatória e um processo neoplásico. Amostras que contêm somente células inflamatórias ou células inflamatórias e poucas células teciduais displásicas indicam lesão inflamatória. Por sua vez, amostras que contêm apenas células teciduais indicam processo neoplásico ou hiperplásico. A mistura de células inflamatórias e células teciduais atípicas sugere neoplasia com inflamação secundária ou inflamação com displasia tecidual secundária.

A natureza da reação inflamatória é estabelecida com base na quantificação e na proporcionalidade das diferentes células inflamatórias presentes na preparação citoscópica. Os tipos de células inflamatórias incluem neutrófilos, eosinófilos, macrófagos teciduais, macrófagos epitelioides e células inflamatórias gigantes. Poucos mastócitos podem estar presentes durante algumas respostas inflamatórias associadas à alergia. O processo inflamatório pode ser classificado por meio do uso da terminologia de acordo com a duração (agudo, subagudo, crônico ativo e crônico) ou com o tipo de processo inflamatório (purulento ou supurativo, piogranulomatoso, granulomatoso e reação de hipersensibilidade eosinofílica).

O caráter neoplásico é identificado de acordo com as características citomorfológicas e pode apresentar evolução benigna ou maligna. As células benignas apresentam uniformidade de tamanho, da relação núcleo-citoplasma e das características nucleares. As células malignas apresentam com frequência três ou mais critérios de imaturidade ou anormalidade

celular, que devem ser identificados antes que se defina o diagnóstico de malignidade.

Colheita de material

É de fundamental importância que o clínico veterinário tenha o conhecimento das técnicas de preparações citoscópicas, uma vez que, em muitas ocasiões, terá a responsabilidade de realizar a colheita da amostra, preparar as lâminas e, às vezes, até mesmo corá-las. Uma técnica de colheita inadequada ou realizada de forma ineficiente pode dificultar muito a definição do caso, tendo em vista que a amostra colhida deve, necessariamente, incluir células que representem a lesão em questão. Nesse contexto, a colheita do material torna-se o passo mais importante na rotina da citologia diagnóstica.

Citologia por agulha fina

É o método de eleição para obtenção de células a partir de lesões nodulares presentes em diferentes localidades da superfície corpórea. Tem como vantagens a não contaminação das amostras e a obtenção de amostras representativas do material. Em geral, utilizam-se agulhas de calibres variáveis (25-7, 25-8) e seringas de 5 a 20 mL. Quanto mais macio for o tecido a ser aspirado, menores serão a agulha e a seringa utilizadas.

A citologia por agulha fina pode ser realizada pelas técnicas aspirativa e não aspirativa (por capilaridade). Em ambas, realizam-se a contenção física adequada do paciente e a antissepsia do local a ser puncionado. Em muitos casos de suspeita de neoplasias, ou de processos inflamatórios crônicos, não há necessidade de sedação, pois, com frequência, os pacientes não demonstram qualquer incômodo durante ou após a CAAF.

Comparando-se as técnicas aspirativa e não aspirativa para obtenção de amostras celulares, tem sido verificado que a aspirativa é superior à não aspirativa com relação à conclusão do diagnóstico citopatológico.

Técnica aspirativa

Para a realização desse procedimento, deve-se imobilizar firmemente a massa com uma das mãos e, então, introduzir a agulha acoplada a uma seringa com a outra mão (Figura 5.1 A). Uma pressão negativa é produzida no interior da seringa, mantendo-se essa pressão enquanto se promovem com a agulha movimentos de vaivém na massa e em diversos planos (Figura 5.1 B). Pode ser utilizado um citoaspirador acoplado à seringa para facilitar a colheita do material (Figura 5.2). Após essa manobra, o êmbolo da seringa deve ser solto, desfazendo-se a pressão negativa e removendo-se a agulha acoplada à seringa da referida massa (Figuras 5.1 C e 5.3).

Para o preparo da lâmina, a agulha deve ser desacoplada da seringa, recuando-se o êmbolo desta e acoplando-se novamente a agulha à seringa, com o bisel da agulha voltado para a lâmina de microscopia (Figura 5.1 D). Em seguida, pressiona-se o êmbolo para que o conteúdo da agulha seja depositado na porção central ou no terço distal da lâmina, e posterior distensão das células. O ideal é fazer várias colheitas, de diferentes regiões da massa e, para cada uma, confeccionar uma lâmina.

Essa técnica é indicada para lesões que produzem baixa celularidade, tendo como desvantagem a possibilidade de haver contaminação sanguínea.

Técnica não aspirativa

Similar à técnica aspirativa, exceto pelo fato de não se aplicar pressão negativa durante a colheita. A massa a ser puncionada é contida entre o dedo polegar e o indicador de uma das mãos enquanto se introduz uma agulha com a outra mão, em movimentos de vaivém multidirecionados, colhendo-se as células por capilaridade (Figuras 5.4 e 5.5).

Os procedimentos para a preparação da lâmina são os mesmos realizados na técnica aspirativa. Esta é indicada para colheita de células a partir de lesões de alta vascularização, pois a contaminação sanguínea é menor e tem como vantagem o fato de fornecer material de melhor qualidade que a

técnica aspirativa porque são menores as chances de ruptura das células. Porém tal técnica revela-se inviável em lesões de natureza cística ou fibrosa.

Citologia por decalque (*imprints*)

Tal modalidade baseia-se na obtenção de células superficiais de uma lesão ou da superfície de corte de um órgão, por meio do contato dessa superfície com a de uma lâmina de microscopia (Figura 5.6). Excessos de fluido e sangue devem ser removidos da lesão com gaze ou papel-toalha antes da obtenção dos decalques em lâminas.

Quando a superfície do tecido tem aparência pálida, realiza-se escarificação prévia com um bisturi e, então, faz-se contato do tecido com a lâmina.

É indicada para colheita de material de lesões ulceradas ou durante cirurgias e necropsias para confirmação diagnóstica de suspeitas levantadas no exame macroscópico. Também pode ser feita em amostras coletadas para biopsia antes da fixação em formol. É uma técnica de fácil realização, mas o material apresenta menor celularidade que os raspados, além de maior contaminação, tanto bacteriana quanto celular, em comparação às técnicas de punção por agulha fina.

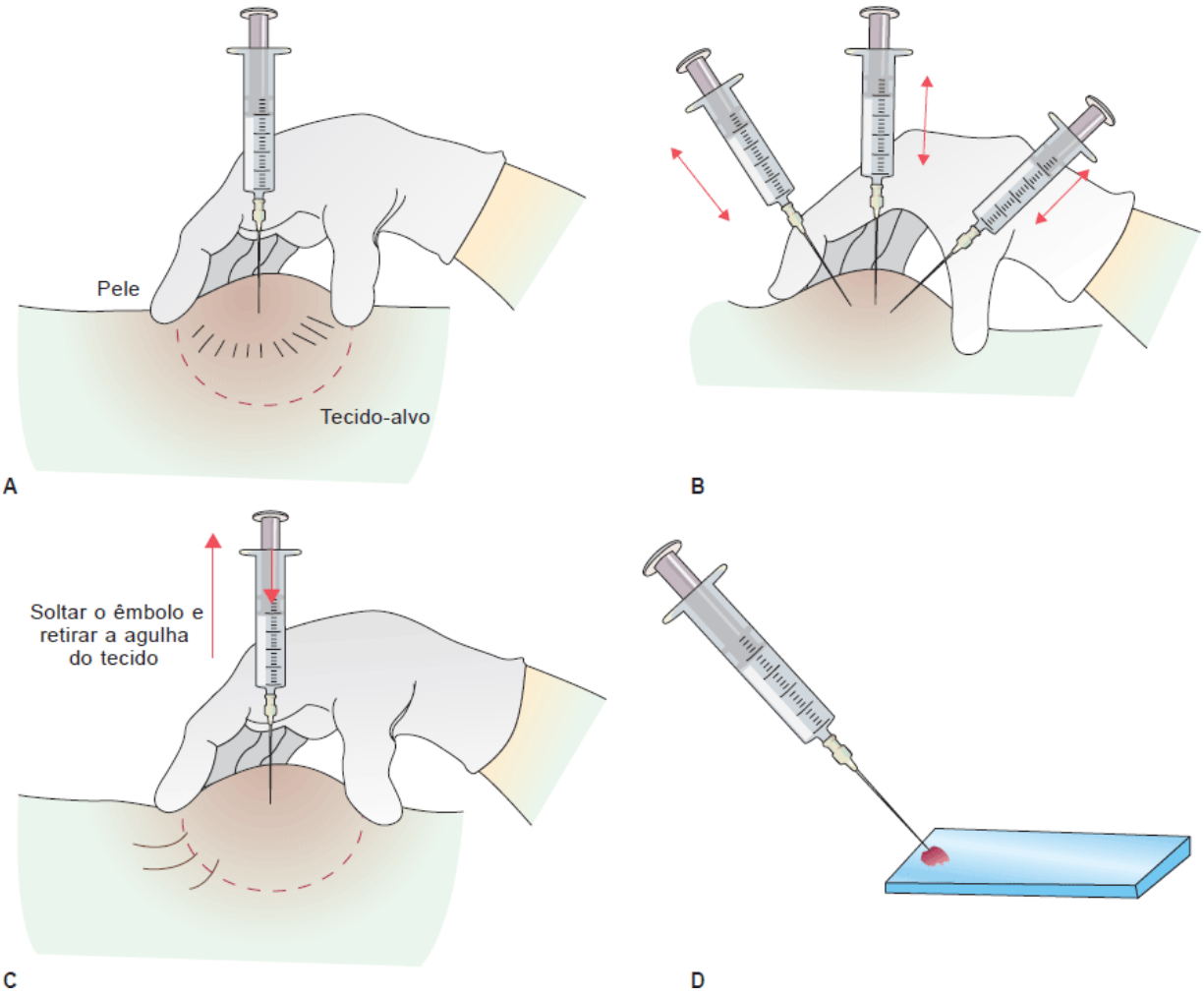


Figura 5.1 Técnica de colheita de amostra para citologia aspirativa por agulha fina. **A.** Fixar firmemente a massa entre os dedos e introduzir a agulha acoplada à seringa. **B.** Produzir uma pressão negativa no interior da seringa, mantendo-a enquanto se promove com a agulha movimentos de vaivém na massa e em diversos planos. **C.** Soltar o êmbolo da seringa, desfazendo a pressão negativa, e retirar a seringa e a agulha da lesão. **D.** Desacoplar a agulha da seringa, preencher a seringa com ar e acoplar novamente a agulha, depositando o material sobre a lâmina.

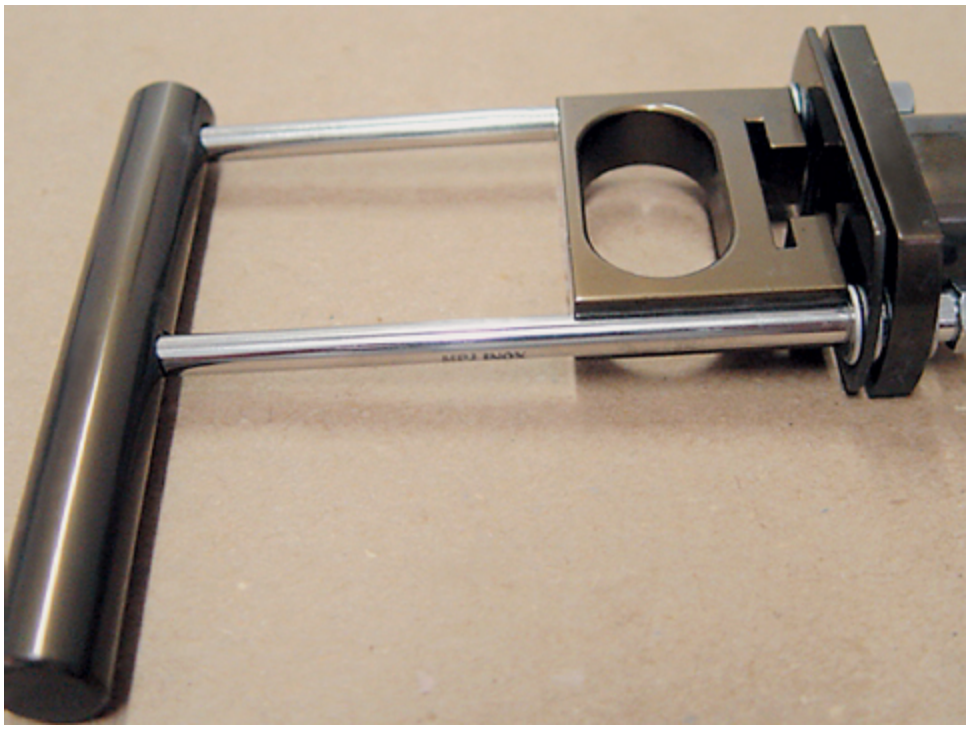


Figura 5.2 Citoaspirador.



Figura 5.3 Colheita por citologia aspirativa com agulha fina de nódulo cutâneo em um cão com a ajuda do citoaspirador.

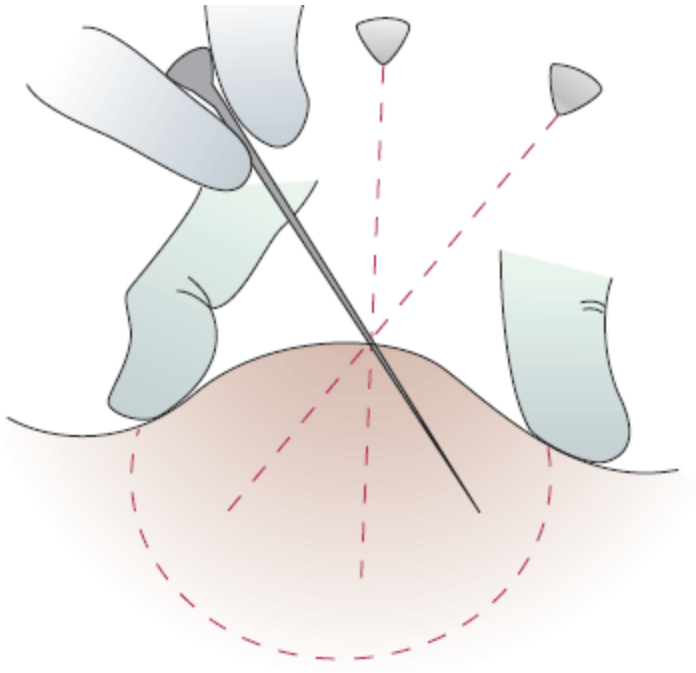


Figura 5.4 Técnica de colheita para citologia não aspirativa com agulha fina (capilaridade): a massa a ser puncionada é contida entre o dedo polegar e o indicador de uma das mãos enquanto se introduz uma agulha com a outra mão, em movimentos de vaivém multidirecionados.



Figura 5.5 Colheita pela técnica de capilaridade em nódulo cutâneo em um cão.



Figura 5.6 Técnica de colheita por imprint.

Citologia esfoliativa (raspados)

Consiste na remoção das células mais superficiais de uma lesão por meio de esfoliação (raspagem) com uma lâmina de bisturi. É indicada para a avaliação do processo de maturação de epitélios, para a caracterização de tipos de exsudatos ou para a visualização de agentes infecciosos ou mesmo parasitários. Nos casos de *imprints* com quantidade insuficiente de células, pode-se escarificar a superfície do tecido com uma lâmina de bisturi, depositando-se o conteúdo em uma lâmina de microscopia. Esse procedimento tem como desvantagem o fato de limitar-se às lesões superficiais, restringindo-se, às vezes, à revelação de infecções bacterianas secundárias e/ou de tecidos displásicos consequentes de processos inflamatórios.

Swab

Técnica utilizada quando *imprints*, raspados ou aspirados, não podem ser realizados, como nos casos de fístulas e condutos nasais, vaginais e

otológicos. Após a colheita do material com um *swab* umedecido com solução salina, ambos estéreis, a amostra é delicadamente depositada na lâmina, tomando-se o cuidado de não friccioná-la sobre a superfície da referida lâmina para não gerar danos celulares. Deve-se evitar o uso de géis lubrificantes, pois mascaram as células, dificultando sua classificação.

Fluidos e lavados

As amostras de fluidos devem ser colhidas em ácido etilenodiaminotetracético (EDTA, *ethylenediaminetetraacetic acid*) para evitar a formação de coágulos e auxiliar a preservação da morfologia celular até o momento do exame. Conforme a natureza da amostra, diversas técnicas podem ser utilizadas na confecção das lâminas. Dessa forma, amostras ricas em células devem ser centrifugadas e é preciso confeccionar a preparação sobre a lâmina, a partir de uma gota do sedimento, por meio da técnica de esfregaço sanguíneo ou linear. As amostras de baixa celularidade podem ser misturadas com o soro do mesmo animal, realizando-se a centrifugação e, a partir do sedimento, confeccionando-se as preparações citoscópicas, ou utilizando-se da técnica de citocentrifugação.

Preparo do esfregaço

Diversos métodos podem ser utilizados no preparo de esfregaços com vista à avaliação citoscópica de massas sólidas, inclusive linfonodos. A experiência do técnico que realizará a preparação e as características do material coletado influenciam diretamente na escolha da técnica.

Alguns cuidados devem ser tomados no momento da confecção do esfregaço, como:

- Distribuir bem o material sobre a lâmina para facilitar o exame e a interpretação

• Realizar os esfregaços antes da coagulação da amostra, tendo em vista que, se houver coagulação, além das células não se espalharem suficientemente, poderão ficar distorcidas e mal coradas, dificultando a avaliação citoscópica
• Aplicar pouca pressão à distensão das células sobre a lâmina para evitar sua ruptura
• Considerar o ângulo de inclinação da lâmina extensora do esfregaço.

Um diagnóstico conclusivo será muito mais fácil de ser obtido se for encaminhada ao citopatologista uma grande quantidade de esfregaços. Se possível, quatro a seis preparações em lâminas devem ser confeccionadas, com colheitas de vários locais da massa. Se a amostra colhida for espessa, deve ser feita mais de uma lâmina. Quando houver mais de uma massa, deve-se utilizar seringas e agulhas novas para cada massa.

Procedimento para a técnica da compressão (*squash*)

Nessa técnica, deposita-se pequena quantidade de material na superfície de uma lâmina, aproximadamente a 1 cm da extremidade (Figura 5.7 A). Outra lâmina limpa é colocada sobre a amostra (Figura 5.7 B). A amostra é comprimida delicadamente, mas de maneira firme, entre as duas lâminas. Com um movimento contínuo, a lâmina extensora da amostra é deslizada ao longo da superfície da lâmina que contém o material, em sentido contrário ao da extremidade (Figura 5.7 C).

O objetivo é distribuir o material de uma área espessa multicelular para um esfregaço de camada única, separando as células individualmente e permitindo a penetração do corante, de modo a otimizar o exame microscópico das células (Figura 5.7 D). Quando bem realizada, a técnica de *squash* produz preparações citológicas de excelente qualidade. Todavia, quando o técnico não tem a devida prática, muitas células se rompem, dificultando a interpretação do exame citológico.

Preparação pela técnica de esfregaço sanguíneo

Após depositar-se o material sobre uma lâmina de vidro limpa e desengordurada, coloca-se outra lâmina na frente do material em um ângulo de 45° (Figura 5.8 A), recuando-a ligeiramente até o material se espalhar por capilaridade sobre a extremidade da lâmina (Figura 5.8 B). Com um movimento uniforme para a frente, faz-se com que a lâmina extensora deslize sobre a outra (Figura 5.8 C e D), arrastando atrás de si o material, que se espalha em uma fina camada, formando uma cauda ao final do esfregaço. Essa técnica é utilizada nos aspirados linfáticos ou quando o material colhido é semissólido ou apresenta células sanguíneas suspensas em uma matriz fluídica.

Combinação de técnicas

Nesse procedimento, deve-se depositar o aspirado no meio da lâmina. Divide-se, imaginariamente, o material em três partes. No terço inicial do material, o esfregaço é preparado pela técnica de *squash*. No terço distal, o esfregaço é realizado como um esfregaço sanguíneo, e o terço médio do aspirado permanece intacto.

Técnica de esfregaço linear

Uma gota de amostra é colocada sobre uma lâmina de vidro, com técnica semelhante à do esfregaço sanguíneo. A diferença é que a lâmina extensora é levantada a um quarto do final da lâmina que contém a amostra, não havendo a formação de uma cauda, mas sim de uma linha com muitas células concentradas (Figura 5.9 A a D). Esse procedimento é bastante utilizado no preparo de esfregaços de amostras de fluidos de baixa celularidade.

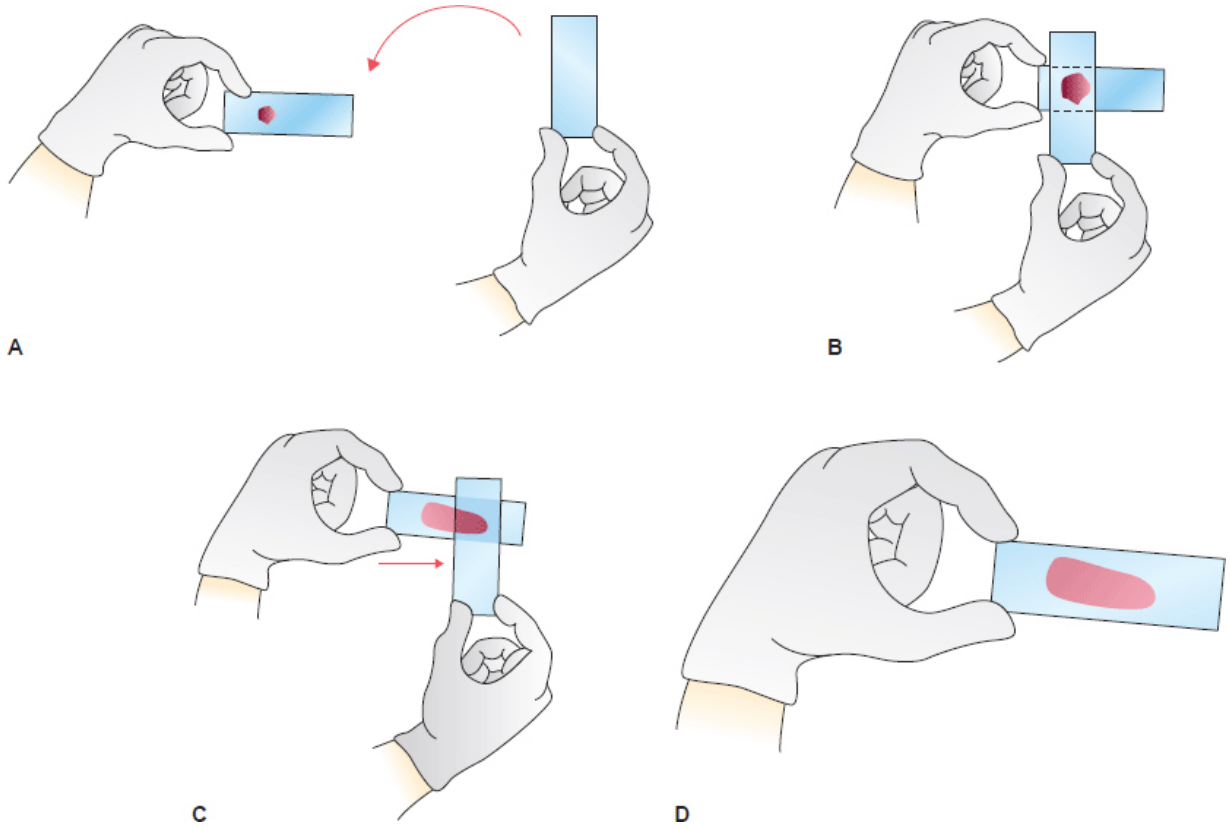


Figura 5.7 Técnica de compressão ou *squash*. **A.** Parte da amostra é colocada sobre uma lâmina de vidro e outra lâmina é colocada sobre o material. **B.** A amostra é comprimida delicadamente, mas de maneira firme, entre as duas lâminas. **C.** Com um movimento contínuo, desliza-se a lâmina que recobre a amostra ao longo da superfície da lâmina que contém o material. **D.** Um esfregaço de camada única é produzido.

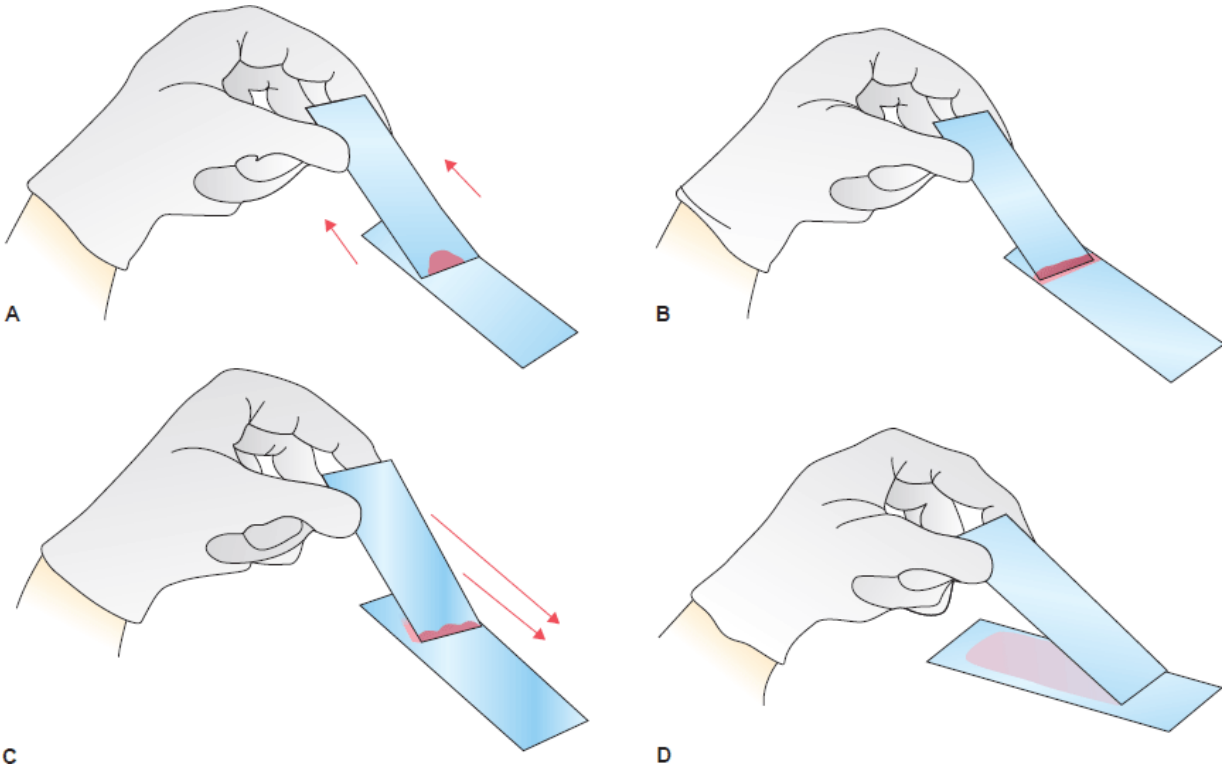


Figura 5.8 Técnica de esfregaço sanguíneo. **A.** Uma gota da amostra é colocada sobre uma lâmina de vidro e outra lâmina extensora é colocada na frente do material em um ângulo de 45°, fazendo-se um ligeiro movimento para trás. **B.** O material se distribui na extremidade da lâmina extensora. **C.** Com um movimento uniforme para a frente, faz-se com que uma lâmina deslize sobre a outra. **D.** A lâmina extensora arrasta atrás de si o material, que se espalha em uma fina camada, formando uma cauda no final do esfregaço.

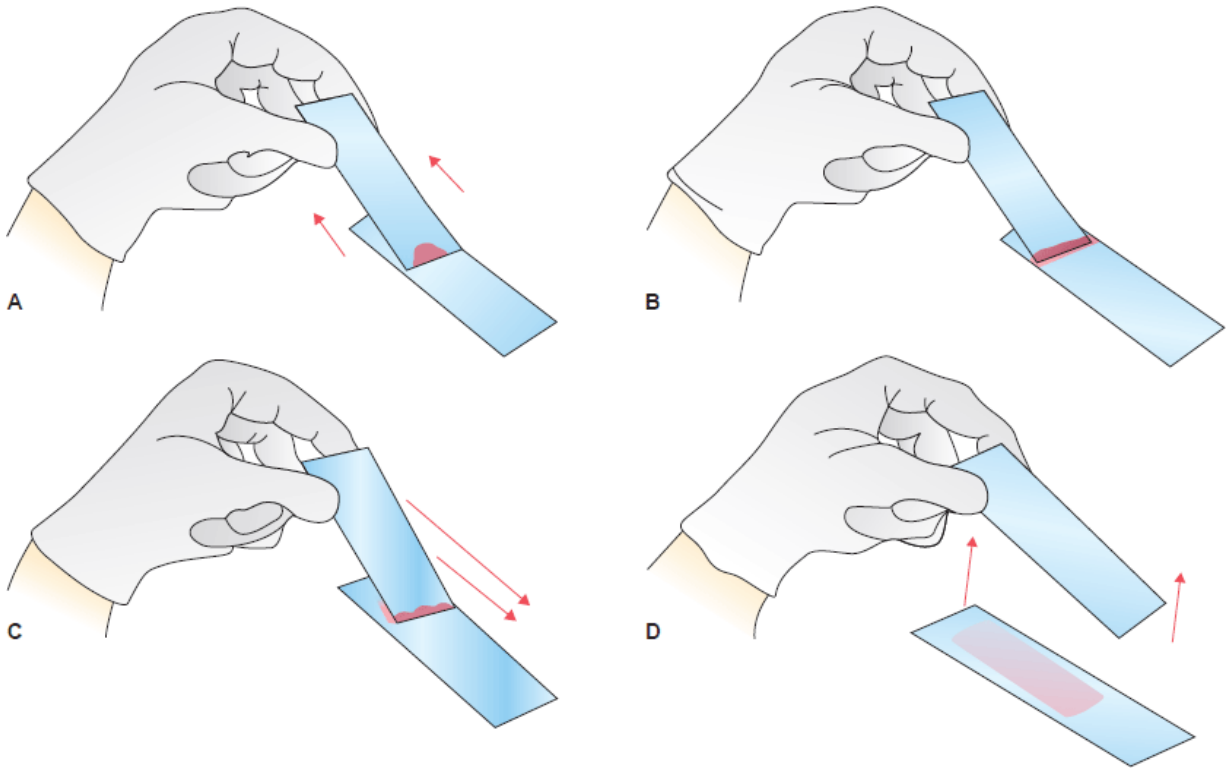


Figura 5.9 Técnica de esfregaço linear. **A.** Uma gota da amostra é colocada em uma lâmina de vidro e outra lâmina extensora é colocada na frente do material em um ângulo de 45°, fazendo-se um ligeiro movimento para trás. **B.** O material se distribui uniformemente na extremidade da lâmina extensora. **C.** Com um movimento uniforme para a frente, faz-se uma lâmina deslizar sobre a outra. **D.** No quarto final, levanta-se a lâmina, formando uma linha com muitas células concentradas.

Coloração das amostras

Após a realização dos esfregaços, as preparações citoscópicas devem ser fixadas, estabelecendo-se a escolha do fixador de acordo com a natureza do corante, ou seja, corantes como Papanicolaou e hematoxilina-eosina requerem fixação úmida imediata, à base de álcool, ao passo que corantes como Giemsa e Romanowsky exigem secagem das lâminas ao ar para posterior fixação em metanol. Nunca se deve soprar a lâmina, pois pode ocorrer contaminação por células da mucosa e/ou por bactérias da flora oral. Quando não for possível a coloração imediata, fixa-se o material por 5 a 10 min em metanol, evitando assim a degeneração celular antes de se

encaminhar ao laboratório de patologia clínica. Não é aconselhável deixar o material sobre a bancada de trabalho, pois poeira, insetos e alguns acidentes (como gotas de água, álcool etc.) podem danificar o material. Deve-se também manusear a lâmina somente de um lado, o oposto de onde se encontra o material, pois impressões digitais e talco de luvas podem criar artefatos, dificultando o diagnóstico.

Coloração de Papanicolaou

A técnica de coloração de Papanicolaou é muito utilizada em colposcopia, em particular nos laboratórios dedicados ao exame do sistema genital feminino. Essa coloração acentua detalhes nucleares, sendo valiosa na detecção de alterações morfológicas iniciais indicativas de displasia e neoplasia. Não se utiliza na rotina em Medicina Veterinária em razão das múltiplas fases que envolvem o procedimento de coloração e suas limitações na avaliação de processos inflamatórios.

Coloração com novo azul de metileno

O novo azul de metileno é um corante básico temporário, utilizado para exame imediato das preparações. É depositado diretamente sobre o esfregaço e coberto com uma lamínula. O excesso de corante pode ser removido com a ajuda de um papel absorvente. Os eritrócitos e os grânulos de eosinófilos não se coram e os eritrócitos aparecem microscopicamente como áreas circulares translucentes. Como não há fixação pelo álcool, os lipídios associados a lipomas podem ser facilmente reconhecidos. É muito útil na identificação de células nucleadas, bactérias (tanto as gram-positivas quanto as gram-negativas se coram em azul-escuro), fungos e leveduras.

Coloração com corantes do tipo Romanowsky

A técnica de coloração Romanowsky é utilizada com frequência na rotina porque envolve procedimentos rápidos e fáceis. Tais corantes são obtidos a partir da combinação de corantes básicos e ácidos dissolvidos em álcool

metílico. Esses corantes policromáticos conferem as propriedades tintoriais basofílicas e eosinofílicas, observadas nos esfregaços sanguíneos. São ótimos corantes de microrganismos e citoplasma.

A coloração de núcleos e nucléolos é suficiente para diferenciar neoplasias de processos inflamatórios e para avaliar as células neoplásicas conforme os critérios de malignidade.

O corante de Wright é amplamente utilizado na maioria dos laboratórios de patologia médica e veterinária porque propicia uma boa coloração de esfregaços sanguíneos, de medula óssea e preparações de outros tecidos. Nessa coloração, produzem-se três tons de cor. Hemácias apresentam-se eosinofílicas, adquirindo coloração vermelho-alaranjada. O ácido ribonucleico (RNA, *ribonucleic acid*) e o citoplasma, por terem características basofílicas, se coram em azul. O ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*), os grânulos de mastócitos e os grânulos de basófilos são corados de púrpura, assim como o material rico em mucopolissacarídeos, como saliva, fluido sinovial e muco.

Outros corantes do tipo Romanowsky, utilizados sozinhos ou em várias combinações, incluem Leishman, May-Grünwald e Giemsa (MGG) e panóptico. Este último é um corante policromático, de uso comum na rotina de patologia clínica veterinária em razão da praticidade e rapidez na coloração. Não coram grânulos de mastócitos; nesse caso, é indicada outra técnica de coloração, como o novo azul de metileno ou o corante de Giemsa.

Os problemas de coloração das preparações citoscópicas podem decorrer da exposição por tempo excessivo ou insuficiente das referidas preparações citoscópicas aos corantes, ou da descoloração pelo excesso de uso ou manuseio incorreto das supracitadas preparações. O tempo de coloração varia de acordo com a espessura da preparação citoscópica e o tempo de estocagem do corante. Ao término da coloração, a preparação deve ser

imediatamente lavada com água corrente fria, durante 20 s, para remoção do excesso de corante, e, ato contínuo, deve ser submetida à secagem ao ar.

Critérios de malignidade

A avaliação do potencial de malignidade de uma população celular gira em torno do seu grau de diferenciação, de seu índice mitótico e da atipia celular. Os critérios de malignidade são divididos em gerais e nucleares (Figura 5.10), sendo os nucleares mais confiáveis no diagnóstico de uma neoplasia, já que tais critérios ocorrem, com menor frequência, nos casos de displasias induzidas por inflamações.

Critérios gerais

Anisocitose e macrocitose

Anisocitose é um critério que define uma população de células de diferentes tamanhos, e macrocitose define população de células extremamente grandes. Um pequeno grau de anisocitose é permitido na maioria dos tecidos, mas o achado de células muitas vezes maiores que outras, dentro da mesma população celular, é considerado significativo. Não há padrão para definição de um quadro de macrocitose, encontrando-se simplesmente células maiores do que o normal para certo grupo celular de mesma origem, sendo necessária certa experiência do patologista para a avaliação desse critério (Figura 5.11). Ambos são achados celulares atípicos, mas há exceções, como em amostras citológicas de linfonodos normais ou reativos, em razão da presença de vários tipos celulares, como linfócitos maduros, linfoblastos e plasmócitos. Contrariamente, o linfossarcoma mostra população monótona e homogênea de linfoblastos.

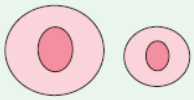
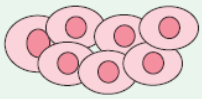
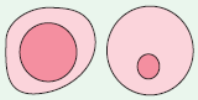
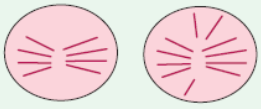
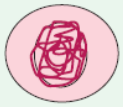
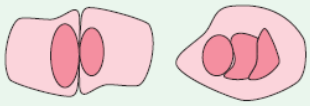
Critério	Representação esquemática	Descrição
Critérios gerais		
Anisocitose e macrocitose		Variação no tamanho de células de mesma origem e células gigantes 1,5 vez maior ou igual ao normal
Hipercelularidade		Esfoliação celular abundante pela diminuição da adesão intercelular
Pleomorfismo		Variação de tamanho e forma nucleares e celulares
Critérios nucleares		
Anisocariose e macrocariose		Variação de tamanho nuclear, entre células ou entre núcleos de uma mesma célula multinucleada
Multinucleação		Vários núcleos em uma mesma célula não multinucleada originalmente
Relação núcleo/citoplasma anormal		Células com relação núcleo/citoplasma de 1:2 e 1:1, com exceção de células de origem linfoide
Nucléolo anormal		Macronucleólise (> 5 μm), nucléolos angulares (várias formas) e anisonucleólise (variação do tamanho e da forma)
Mitoses anormais		Divisão celular anormal, formando células tripolares, multipolares, ou com perda de cromossomos
Cromatina nuclear grosseira		Cromatina grosseira em forma de "corda"
Molde nuclear		Compressão de núcleos de uma mesma célula ou de células adjacentes

Figura 5.10 Representação esquemática dos critérios gerais e nucleares de malignidade.

Hipercelularidade

Tumores malignos tendem a esfoliar mais facilmente, mesmo quando originários de tecidos que não esfoliam, como tumores primários ósseos, osteossarcoma e condrossarcoma. As células de tumores malignos em geral não se diferenciam a ponto de desenvolverem receptores celulares ou produzirem matriz extracelular que confira adesão entre as células de um

tecido, esfoliando então com facilidade no que se refere às punções aspirativas. Apesar de ser um critério significativo, a hipercelularidade deve ser interpretada com cautela, já que em preparações citológicas de lesões inflamatórias, tecido linfoide, ou outros tecidos, que esfoliam grande número de células, essa característica pode não ser considerada maligna.

Pleomorfismo

Esse termo refere-se à variabilidade na forma das células. Se vários tipos celulares estão presentes em uma preparação citoscópica, espera-se certo pleomorfismo. Além disso, pode haver variabilidade de forma em células do mesmo tecido, como células epiteliais de transição do trato urinário, células epiteliais escamosas em amostras citológicas de origem cutânea ou vaginal e, ainda, em tecidos linfoides. Porém, pleomorfismo acentuado em células de mesma origem pode contribuir para um diagnóstico de lesão maligna.

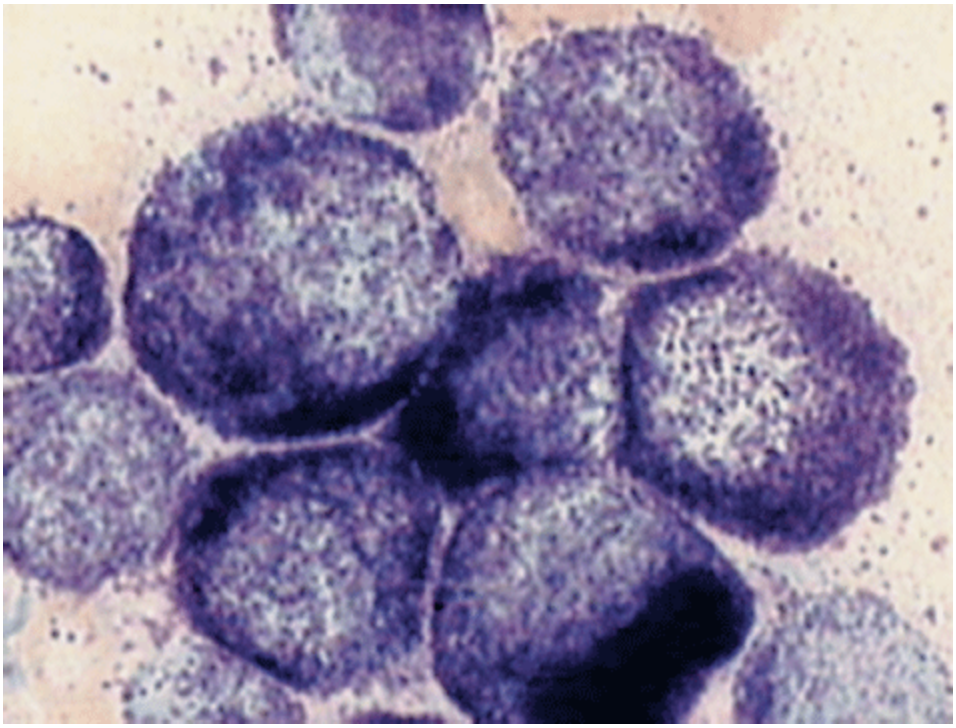


Figura 5.11 Mastócito canino. Punção para biopsia aspirativa de nódulo cutâneo. Notam-se mastócitos bem diferenciados, com quantidade variável de grânulos intracitoplasmáticos. Os detalhes nucleares são obscuros pela avidez dos grânulos citoplasmáticos com relação ao corante. Objetiva de 100 ×.

Critérios nucleares de malignidade

Anisocariose e macrocariose

São termos designados para caracterizar variação do tamanho do núcleo e núcleo excessivamente grande, respectivamente. Núcleos com tamanhos várias vezes maiores que os de outros núcleos em uma mesma população celular ou em uma única célula multinucleada representam achados consistentes de anisocariose e ocorrem com frequência em neoplasias epiteliais, como nos carcinomas. Quanto maior o tamanho do núcleo, maior seu potencial de malignidade, principalmente se acima de 10 µm de diâmetro. Em preparações citoscópicas de células epiteliais escamosas, observa-se anisocariose em condições normais, pois durante a maturação dessa linhagem celular o núcleo diminui, torna-se picnótico e desaparece.

Multinucleação

Multinucleação em células que não são originalmente multinucleadas é um sinal de malignidade e pode ocorrer em neoplasias malignas de qualquer tipo celular, demonstrando o resultado de divisão nuclear não acompanhada de divisão celular. Ademais, a multinucleação torna-se mais importante se um achado de anisocariose na célula multinucleada é observado simultaneamente. Em geral, o mesmo número de núcleos é encontrado nas células, mas a observação de números ímpares de núcleos é indício de divisão nuclear atípica e um achado importante a se considerar. Células não neoplásicas, com capacidade de multinucleação, podem estar presentes em preparações citoscópicas, especialmente macrófagos (células inflamatórias gigantes), osteoclastos e megacariócitos.

Relação núcleo-citoplasma anormal

Essa relação refere-se à área ocupada por núcleo e citoplasma de uma célula. Dessa forma, uma relação núcleo-citoplasma (N/C) baixa indica que a célula tem núcleo relativamente pequeno comparado ao vasto citoplasma e, por sua vez, a relação N/C elevada indica que o núcleo ocupa quase todo o citoplasma. Esse critério é mais fidedigno para células grandes, como as mesenquimais e epiteliais, cuja relação N/C elevada sugere malignidade, pois essa condição caracteriza células pouco diferenciadas. As células linfoides normalmente apresentam relação N/C elevada. Alguns autores relatam que células não linfoides normais apresentam relação N/C de 1:3 a 1:8. No caso de tais células, relações N/C de 1:1 e 1:2 sugerem malignidade.

Nucléolo anormal

Alterações em nucléolos de algumas células podem ser os indicadores mais flagrantes de malignidade de uma população celular, ressaltando-se os macronucléolos, os nucléolos angulares e a anisonucleoliose. No caso de macronucléolos, são sugestivos de malignidade quando maiores que 5 µm de diâmetro. É possível utilizar o tamanho dos eritrócitos para avaliar o tamanho dos nucléolos. Em condições normais, os eritrócitos de cães variam de 7 a 8 µm, ao passo que os dos gatos variam de 5 a 6 µm de diâmetro. Nucléolos angulares são os que apresentam formas atípicas, como fusiformes, pleomórficos, tangenciando o envelope nuclear e diferentes dos arredondados ou ovais encontrados em células normais. A anisonucleoliose, variação do tamanho dos nucléolos, é um critério de extrema importância, principalmente quando observada em uma mesma célula (Figuras 5.12 e 5.13).

Mitoses anormais

Com exceção dos tecidos linfoide e hematopoético, a maioria das amostras de tecidos normais não mostra figuras mitóticas frequentes, tornando o encontro de muitas mitoses e de figuras mitóticas aberrantes uma forte evidência de malignidade (Figura 5.14). Tais figuras mitóticas aberrantes decorrem da formação de mitoses tripolares ou até mesmo multipolares, resultando em divisão celular inadequada e perda de cromossomos, ao contrário de células normais, cujos cromossomos migram, adequadamente, para os dois polos celulares.

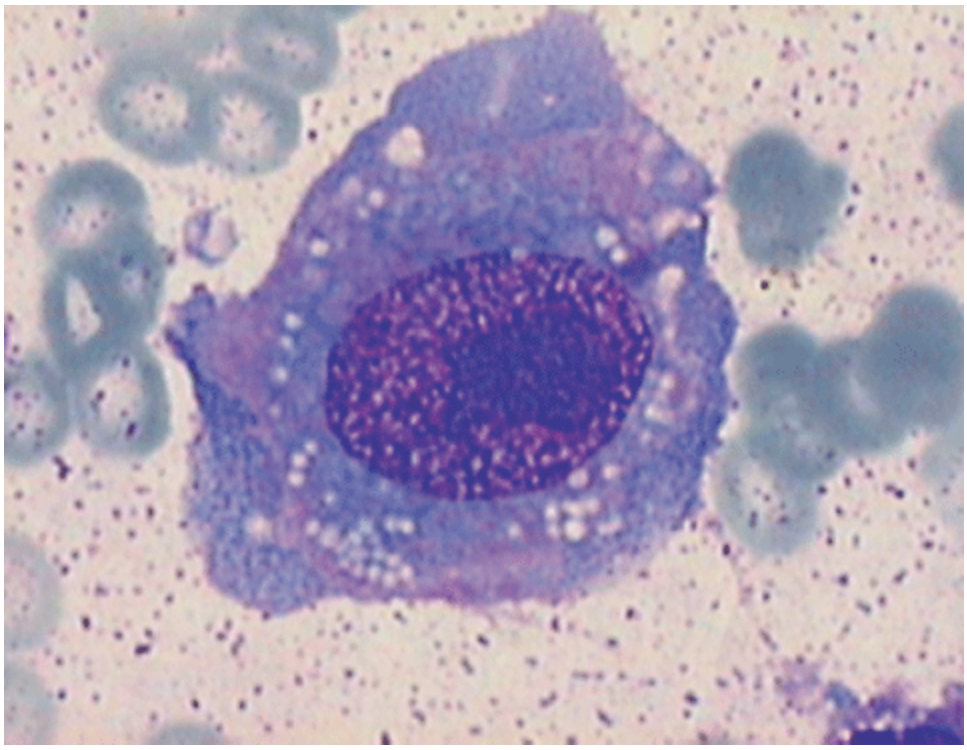


Figura 5.12 Osteossarcoma canino. Punção para biopsia aspirativa de membro. Nota-se nucléolo de forma alterada e maior que os eritrócitos adjacentes, além de presença de cromatina grosseira. Objetiva de 100 ×.

Cromatina nuclear grosseira

Cromatina nuclear de aparência grosseira, muitas vezes em forma de "corda", sugere malignidade. Os núcleos dessas células caracterizam-se por apresentarem cromatina hipercromática com distribuição desigual

(condensada) ou com margens irregulares relacionadas com a membrana nuclear, sendo também possível a observação de áreas claras (eucromatina) e escuras (heterocromatina), indicando alta atividade celular.

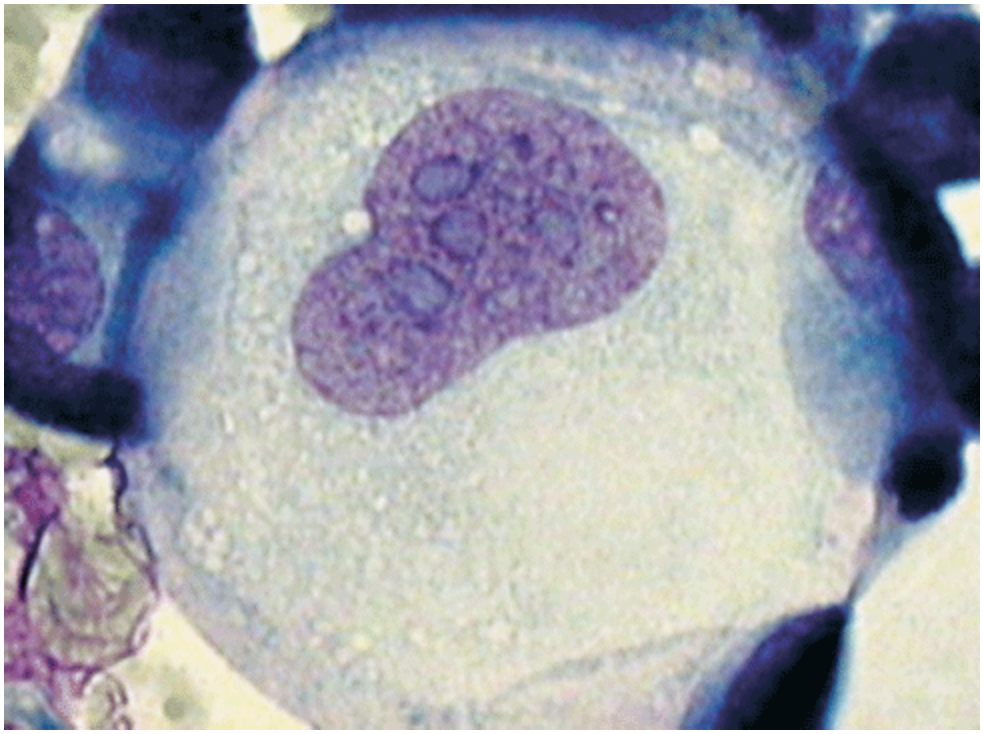


Figura 5.13 Mesotelioma canino. Efusão peritoneal. Célula mesotelial com núcleo irregular e presença de diversos nucléolos com tamanhos e formas variáveis. Objetiva de 100 ×.

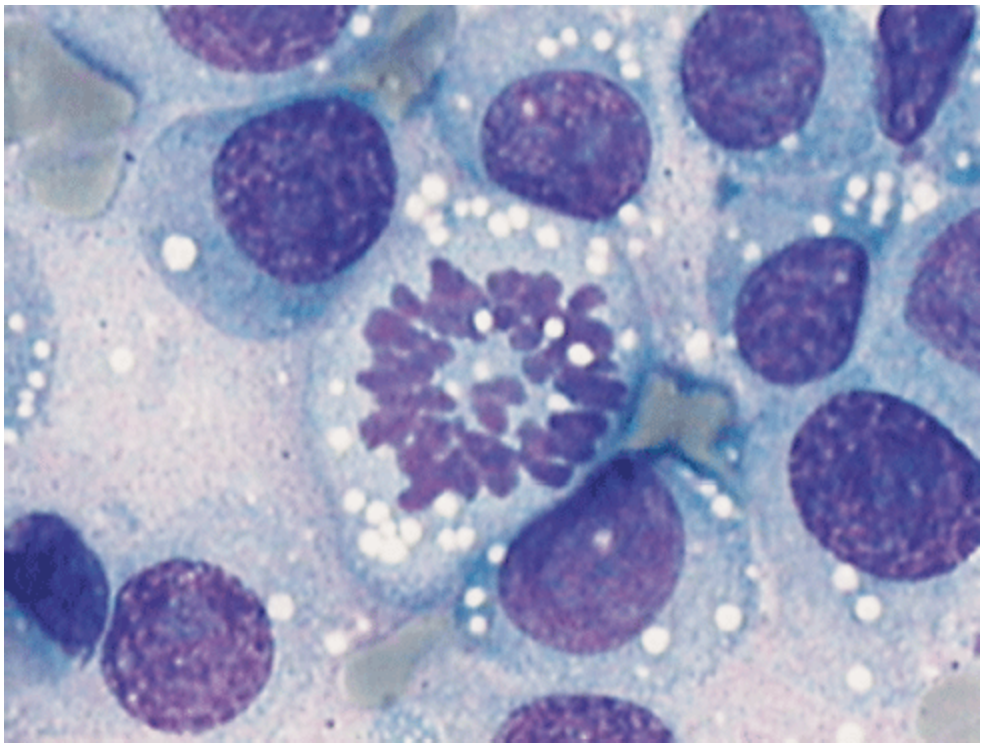


Figura 5.14 Tumor venéreo transmissível canino. *Imprint* de genitália. População celular composta de células arredondadas que apresentam nucléolos proeminentes e citoplasma moderadamente abundante, pontilhado de vacúolos. Observação de mitose aberrante, com ausência de alinhamento adequado de cromátides. Objetiva de 100 ×.

Deformação nuclear

Consiste em uma figura ao exame citoscópico, cujos núcleos de algumas células deformam núcleos de outras células adjacentes, ou da mesma célula, se for um caso de multinucleação. Esse critério indica população celular em proliferação descontrolada e perda da inibição de contato celular.

■ Critérios citoplasmáticos de malignidade

Alterações citoplasmáticas

O julgamento dessas alterações, na caracterização de uma população celular neoplásica, deve ser cuidadosamente conduzido, em razão do aparecimento de lesões degenerativas benignas. Dessa forma, a basofilia citoplasmática, por exemplo, está relacionada com a síntese proteica elevada, e também

com a quantidade abundante de RNA. Essas características são bem frequentes em células neoplásicas, mas também ocorrem em células não neoplásicas, como na hiperplasia. Já nos casos do mastocitoma, a variabilidade de número, tamanho e distribuição de grânulos intracitoplasmáticos é um achado muito significativo na interpretação do potencial de malignidade.

Cuidados na avaliação

Um diagnóstico seguro de malignidade pode ser firmado se pelo menos três critérios nucleares forem observados em quantidade significativa de células de uma preparação citocitoscópica. É de extrema importância que a população a ser avaliada seja representativa tanto qualitativa quanto quantitativamente. Não é confiável o diagnóstico de preparações mal coradas, cujos nucléolos aparecem mais evidentes, ou na presença de células degeneradas, já que o rompimento celular causa o aparecimento de núcleo maior e cromatina mais descondensada, mas visível.

Cuidados também devem ser tomados na avaliação de preparações citoscópicas nas quais haja componente inflamatório concomitante, pois o processo inflamatório tem a capacidade de provocar displasias celulares que podem ser confundidas com neoplasia, observando-se com mais frequência em macrófagos endoteliais e fibroblastos.

Categorias citomorfológicas de neoplasias

Uma importante aplicação da citopatologia está na diferenciação entre um processo inflamatório ou reativo e uma neoplasia. A neoplasia, quando associada à inflamação, é de difícil diagnóstico, e dessa forma a experiência do citopatologista é de fundamental importância em tais casos. Já uma preparação citológica desprovida de componente inflamatório pode representar tanto um processo neoplásico quanto um tecido não neoplásico

e, ainda, nesse último caso, a possibilidade de se tratar de uma estrutura normal deve ser levada em consideração.

Quando se avalia uma população de células neoplásicas, o primeiro objetivo do citoscopista é determinar o tipo celular predominante e enquadrá-lo dentro de uma classificação geral conforme o tamanho das células, sua morfologia, sua distribuição – células isoladas ou em grupos – e a quantidade de células na amostra, além da diferenciação em tecido benigno ou maligno. Como referido, as variáveis como anisocitose, pleomorfismo, intensidade de coloração citoplasmática, relação núcleo-citoplasma, anisocariose, anisonucleoliose e múltiplos nucléolos, entre outras, são suportes para essa diferenciação.

Assim, a classificação das neoplasias fundamenta-se em suas características citomorfológicas gerais e inclui neoplasias epiteliais, mesenquimais, de células distintas ou redondas e de núcleos livres, sendo os dois primeiros termos advindos da embriologia.

Dessa forma, as neoplasias podem ser agrupadas em quatro categorias gerais, de acordo com seu tecido de origem, para melhor classificação e interpretação citopatológica.

Neoplasias epiteliais

A origem celular de neoplasias epiteliais envolve com frequência tecidos glandulares parenquimatosos ou superfícies de revestimento. A nomenclatura empregada para a designação de tumores malignos epiteliais é carcinoma, de natureza não glandular, e adenocarcinoma, para neoplasias glandulares. Exemplos de neoplasias epiteliais incluem adenocarcinoma pulmonar, adenoma perianal (tumor hepatoide), tumor de células basais, adenoma sebáceo, carcinoma de células transicionais e mesotelioma (Figura 5.15), entre outros.

Os aspirados de tumores epiteliais geralmente produzem forte celularidade e predomínio de células redondas ou poligonais que tendem a

esfoliar em grupos ou em fileiras. As células têm bordas citoplasmáticas bem definidas e tendem a aderir-se com firmeza, apresentando um contato extenso entre célu-las adjacentes e zonas lineares claras nas áreas de adesão celular. Apesar de as bordas celulares serem em geral bem definidas, alguns tipos de células epiteliais neoplásicas tendem a perder seu citoplasma como um artefato da preparação. Essa perda resulta em aglomerados de núcleos retirados de seu citoplasma (p. ex., tumores de células basais ou tumores da tireoide). Quando a neoplasia tem origem em um epitélio glandular, observam-se proeminente vacuolização citoplasmática e formação acinar. Assim, adenocarcinomas podem formar padrões remanescentes de estruturas acinares ou ductais e apresentam células com citoplasma profundamente basofílico, vacuolizado ou expandido, sugerindo atividade secretória. Em contraste, células obtidas a partir de carcinoma de células escamosas são mais individualizadas, contêm citoplasma profundamente basofílico e diferentes graus de queratinização. Células derivadas de carcinomas do uroendotélio (carcinomas de células transicionais) em geral são muito pleomórficas e podem esfoliar em grupos ou isoladamente. Em tais células, a basofilia citoplasmática é variável e a multinucleação e a deformação nuclear podem ser achados comuns. Com frequência, células grandes isoladas com abundante citoplasma aparecem no interior de aglomerados de células com elevada relação N/C.

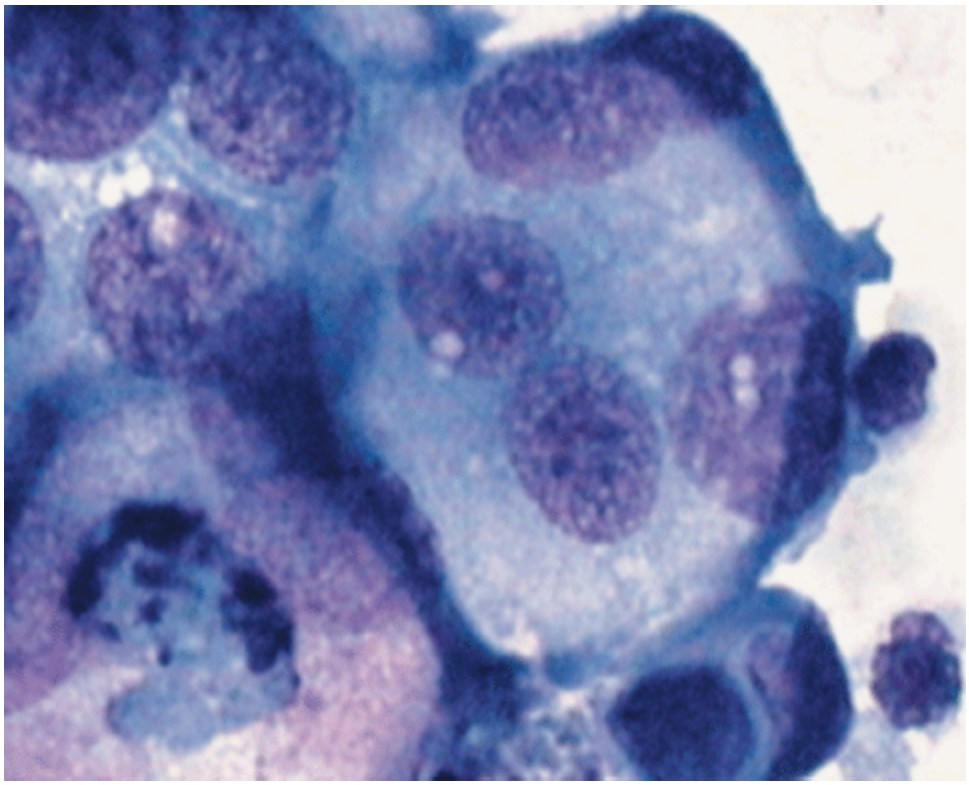


Figura 5.15 Mesotelioma canino. Efusão peritoneal. Neoplasia de origem epitelial que se apresenta com predomínio de células redondas ou poligonais que tendem a esfoliar em grupos de células bem aderidas entre si. Objetiva de 100 ×.

Células de tumores epiteliais glandulares benignos ou adenomas têm aspecto uniforme e podem parecer relativamente bem diferenciadas. Em contraste, células epiteliais neoplásicas malignas ou carcinomas podem ser marcadamente pleomórficas.

Na ausência de inflamação, os critérios nucleares de malignidade são indicadores confiáveis para a maioria das neoplasias epiteliais. Duas exceções (tumores de células basais e de glândulas perianais ou anais) requerem mais cautela em relação à interpretação de malignidade. As neoplasias tireoidianas também representam um problema na interpretação dos achados citopatológicos.

Neoplasias mesenquimais

O mesênquima é uma rede de tecido embrionário que forma os diferentes tipos de tecido conjuntivo e vasos corpóreos. Por isso, tumores mesenquimais representam uma extensa família de neoplasias envolvendo os tecidos conjuntivo, cartilaginoso, ósseo, muscular liso, muscular estriado e os vasos sanguíneos ou linfáticos, entre outros. As neoplasias mesenquimais malignas são denominadas sarcomas e podem ter aparência muito pleomórfica.

Os aspirados de neoplasias estromais apresentam menor quantidade de células que as amostras obtidas a partir de tumores de outras categorias, pois as células neoplásicas mesenquimais geralmente não esfoliam bem quando colhidas por aspiração ou por impressão. Nesses casos, pode ser necessária a escarificação da lesão para obter uma quantidade significativa de células para avaliação microscópica.

As células mesenquimais geralmente aparecem isoladamente e têm citoplasma delgado, fusiforme ou estrelado, com projeções bipolares que se continuam ao núcleo, o que se considera característica morfológica dessa categoria tumoral (Figura 5.16). Entretanto, alguns tumores esqueléticos ou articulares (p. ex., osteossarcomas, condrossarcomas e sarcomas de células sinoviais) podem ter células mais arredondadas. Em geral, os núcleos variam de ovais a irregulares e o citoplasma pode apresentar vários graus de basofilia. Como referido, tais células tendem a distribuir-se de forma isolada, mas, dependendo da linhagem celular, não é incomum a presença de pequenos grupos celulares reunidos por um material extracelular eosinofílico amorfo, como nos osteossarcomas, em que o osteoide pode ser visto envolvendo células neoplásicas, e nos fibrossarcomas, em que os fibroblastos alterados podem estar envoltos por uma massa de colágeno.

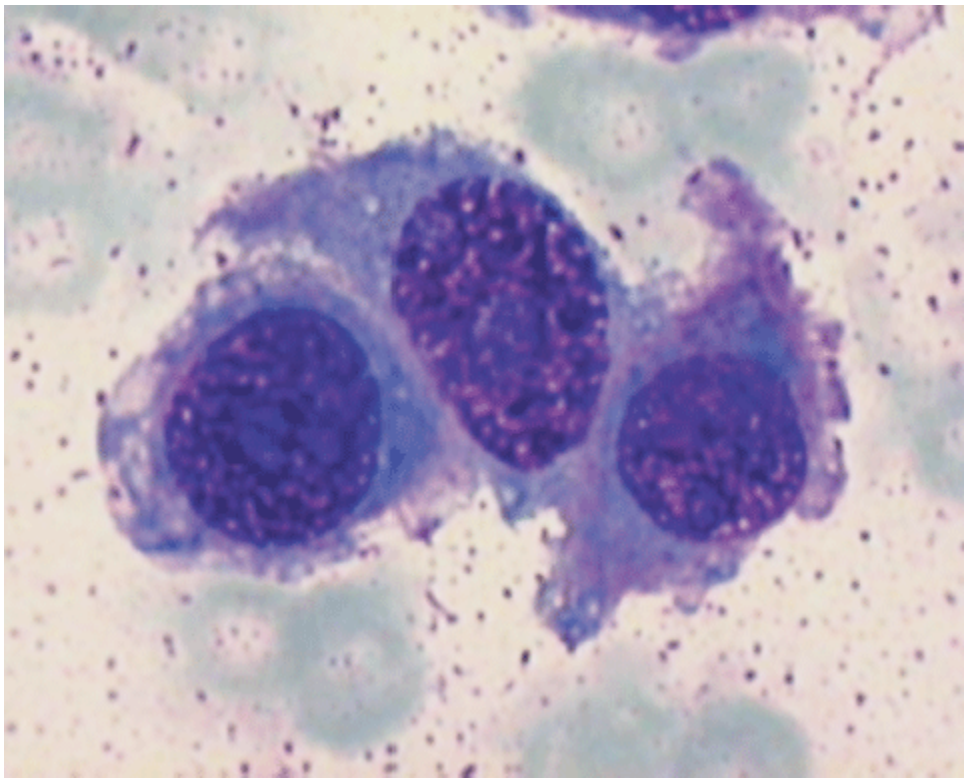


Figura 5.16 Osteossarcoma canino. Punção para biopsia aspirativa de membro. Neoplasia de células mesenquimais com citoplasma delgado, fusiforme ou estrelado, com projeções bipolares que se estendem ao núcleo. Objetiva de 100 ×.

Os critérios gerais, já referidos, são indicadores confiáveis do potencial maligno dessas neoplasias, mas existem duas exceções: os liomiossarcomas (músculo liso) e os mixossarcomas (fibroblastos), que não se diferenciam com facilidade de seus tipos benignos (liomiomas e mixomas) com base na citopatologia e na histopatologia. Em razão de muitos destes tumores não apresentarem características nucleares anormais, seu potencial maligno se determina pela presença de figuras de mitose e invasão de tecidos vizinhos, dados que não se obtêm com a citologia. De qualquer forma, se os critérios nucleares de malignidade estiverem presentes, a lesão será considerada maligna. Os leiomiossarcomas e leiomiomas são comuns no trato digestório e na vesícula urinária e têm células com núcleos alongados em forma de bastão, citoplasma frágil e abundantes núcleos livres. Os mixossarcomas e os mixomas se localizam em qualquer ponto do tecido subcutâneo. Seu

aspecto citológico característico é um abundante fundo mucoso que se apresenta como um material eosinofílico amorfo (mucina), separando as células e quantidades reduzidas a moderadas de células mesenquimais se entremeando com a mucina.

Um problema habitual ao exame citoscópico de células mesenquimais é a diferenciação entre sarcoma e fibroplasia reativa associada a um processo inflamatório. A inflamação pode estimular uma população de fibroblastos reativos que citologicamente parecem ser células sarcomatosas. Em geral, os fibroblastos do tecido de granulação benigno têm núcleos vesiculares pálidos, ao passo que os núcleos malignos com frequência são mais hipercromáticos e com nucléolos maiores. Não obstante, se células mesenquimais se encontram na presença de inflamação (população celular mista), os critérios de malignidade devem ser aplicados com prudência. Em tais casos, é necessária a histopatologia para diferenciação entre fibroblastos malignos e benignos.

Em geral, o exame histopatológico complementar para avaliação da arquitetura tecidual pode ser necessário para a conclusão do diagnóstico em neoplasias de origem mesenquimal.

Neoplasias de células redondas

Tumores de células redondas incluem mastocitomas, linfomas, plasmocitomas, histiocitomas e tumor venéreo transmissível (Figuras 5.17 e 5.18).

A maioria desses tumores tende a esfoliar de quantidade moderada a significativa quando estes são colhidos por aspiração por agulha fina ou impressão, apresentando características citológicas importantes para o estabelecimento de um diagnóstico definitivo. Microscopicamente, tais neoplasias incluem células redondas dispostas individualmente com limites citoplasmáticos bem definidos sem apresentarem junções célula a célula, aparecendo, portanto, como células separadas.

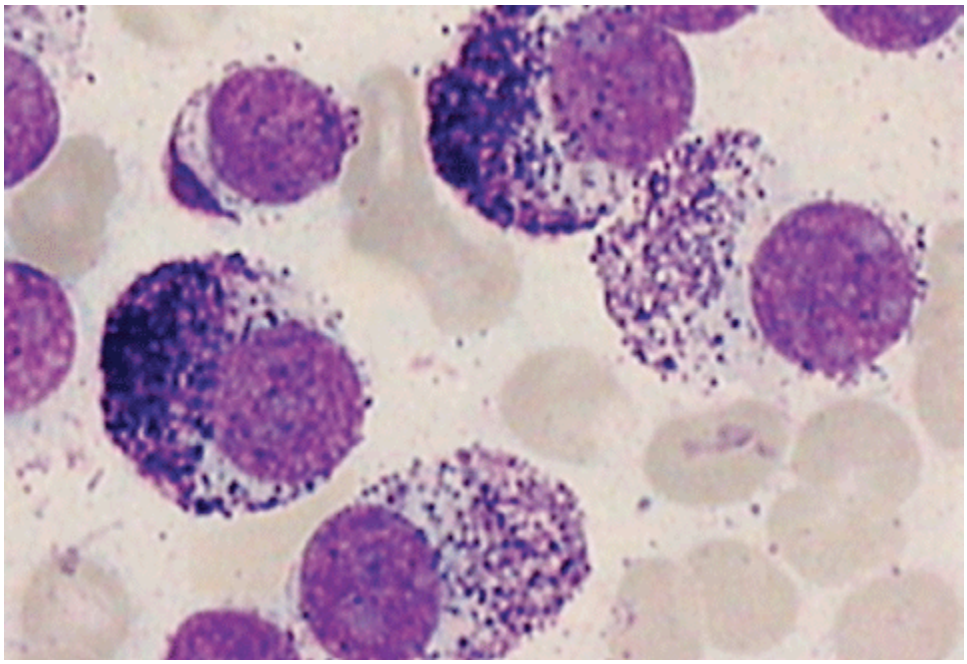


Figura 5.17 Mastocitoma canino. Punção por biopsia aspirativa de nódulo cutâneo. Neoplasia de células redondas com inúmeros mastócitos e quantidade variável de grânulos citoplasmáticos. Nota-se que nessa população celular é possível observar características nucleares pela menor quantidade de grânulos. Objetiva de 100 ×.

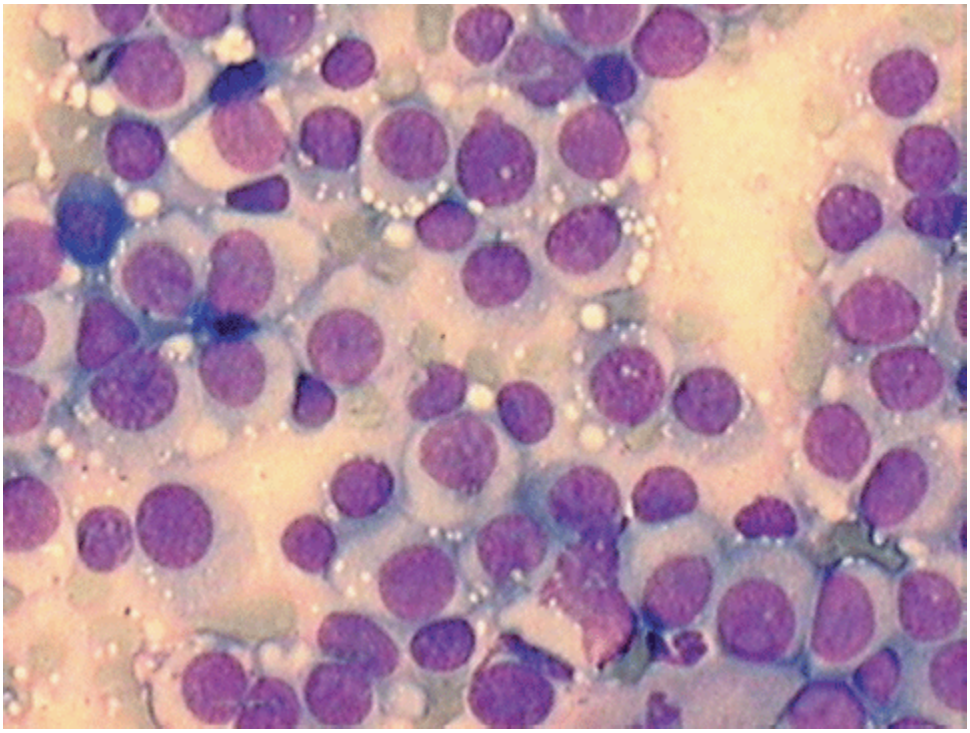


Figura 5.18 Tumor venéreo transmissível canino. *Imprint* de genitália. Neoplasia de células redondas dispostas individualmente com limites citoplasmáticos bem definidos sem apresentarem junções célula a célula. Objetiva de 40 ×.

Os critérios de malignidade são de interpretação mais difícil do que em tumores mesenquimais e epiteliais.

Felizmente, os tumores individuais desse grupo apresentam, em geral, características citológicas que facilitam a imposição do diagnóstico definitivo.

Neoplasias de núcleos livres

Alguns autores ainda empregam uma quarta classificação para neoplasias, com base na presença de núcleos isolados com um arranjo celular pouco aderente. Essa aparência citológica é um artefato relacionado com a natureza frágil dessas células. As características citológicas específicas das neoplasias de núcleos livres incluem amostras altamente celulares, presença de células esfoliadas em fileiras fracamente aderidas com muitos núcleos livres presentes, tendo com frequência bordas citoplasmáticas não distintas. Aglomerados celulares ocasionais podem estar presentes com esboços celulares distintos. A forma celular é em geral redonda ou poligonal, e os núcleos são redondos ou endentados.

Tais neoplasias estão em geral associadas aos tumores que têm origem celular endócrina ou neuroendócrina, como tumores de tireoide, tumores de células de ilhotas e paragangliomas. Porém, os autores, em geral, incluem tais neoplasias na categoria dos tumores epiteliais.

Bibliografia

ALLEMAN, A. R.; BAIN, P. J. Diagnosing neoplasia: the cytologic criteria for malignancy. *Vet. Med.*, v. 95, p. 204-223, 2000.

ALLEMAN, A. R.; BAIN, P. J. Reconocimiento citológico del cáncer. *Selec. Vet.*, v. 8, n. 3, p. 228-242, 2000.

BANKS, W. J. *Histologia Veterinária Aplicada*. 2. ed. São Paulo: Manole, 1991.

DYCE, K. M.; SACK, W. O.; WENSING, C. J. G. *Tratado de Anatomia Veterinária.* 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. A histologia e seus métodos de estudo. In: *Histologia Básica.* 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. p. 1-18.

MEINKOTH, J. H.; COWELL, R. L. Recognition of basic cell types and criteria of malignancy. *Vet. Clin. Small Anim*., v. 32, p. 1209-1235, 2002.

MEINKOTH, J. H.; COWELL, R. L. Sample collection and preparation in cytology: increasing diagnostic yield. *Vet. Clin. Small. Anim.*, v. 32, p. 1187-1207, 2002.

MEYER, D. J. The management of cytology specimens. *Compend. Small Anim.*, v. 9, n. 1, p. 10-16, 1987.

MEYER, D. J.; FRANKS, P. Clinical cytology. Part 1: management of tissue specimens. *Modern Vet. Pract.*, v. 67, p. 255-259, 1986.

MONTENEGRO, M. R.; FRANCO, M. Patologia – Processos gerais. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 1999.

O'ROURKE, L. G. Cytology technics: sampling, slide preparation, staining. *Mod. Vet. Pract.*, v. 64, p. 185-189, 1983.

RASKIN, R. E. Classificação geral das alterações citológicas. In: RASKIN, R. E.; MEYER, D. J. *Atlas de Citologia de Cães e Gatos.* São Paulo: Roca, 2003. p. 15-28.

RASKIN, R. E. General categories of cytologic interpretation. In: RASKIN, R. E.; MEYER, D. J. *Atlas of Canine and Feline Cytology.* Philadelphia: WB Saunders, 2001. cap. 2, p. 19-33.

TVEDTEN, H.; COWELL, R. L. Cytology of neoplastic and inflammatory masses. In: WILLARD, M. D.; TVEDTEN, H.; TURNWALD, G. H. *Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Method*s. 3. ed. Philadelphia: WB Saunders, 1999. cap. 16, p. 310-333.

TYLER, R. D.; COWELL, R. L.; BALDWIN, C. J. *et al.* Introduction. In: COWELL, R. L.; TYLER, D. R.; MEINKOTH, J. H. *Diagnostic Cytology of the Dog and Cat*. 2. ed. St. Lous: Mosby, 1999. cap. 1, p. 1-19.

VALLI, V. E. O. Techniques in veterinary cytopathology. *Sem. Vet. Med. Surg.*, v. 3, n. 2, p. 85-93, 1988.

WELLMAN, M. L. The cytologic diagnosis of neoplasia. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract*., v. 20, n. 4, p. 919-938, 1990.

OceanofPDF.com

6 Radiografia Convencional, Ultrassonografia, Tomografia e Ressonância Magnética

Júlio Carlos Canola, Fernanda Peres Medeiros e Paulo Aléscio Canola

Introdução

As neoplasias, assim como suas metástases, podem ser diagnosticadas por meio de radiografia, ultrassonografia, tomografia computadorizada, ressonância magnética e cintigrafia. Os custos e a manutenção desses equipamentos são muitas vezes proibitivos, mas a disponibilidade de aparelhos de raios X e de ultrassom como métodos de diagnóstico proporciona relevante apoio aos médicos-veterinários. Esses dois métodos de diagnóstico, especialmente quando utilizados em associação, possibilitam diagnósticos e permitem o monitoramento do tratamento, na maioria das neoplasias.

Os tumores apresentam variedades quanto aos padrões radiográficos, e o reconhecimento e a interpretação desses padrões são fatores importantes no sucesso da Oncologia. O exame radiográfico permite detectar alterações ou neoformações ósseas, aumento de volume de órgãos, infiltração de gordura e cavitações com gás ou fluido. Podem-se realizar diferentes projeções radiográficas para avaliar a região do corpo com suspeita de envolvimento

por neoplasia primária. Confirmada a suspeita, devem-se realizar radiografias adicionais para a presença de metástases. O fígado representa a primeira rede capilar encontrada para potencial presença de células metastáticas provenientes de todas as neoplasias primárias drenadas pela veia porta. A grande rede capilar pulmonar é potencial para a presença de células metastáticas de neoplasias primárias localizadas em áreas do corpo drenadas pela veia cava cranial e a veia cava caudal; e os linfonodos apresentam seios que drenam os vasos linfáticos de locais distantes.

Deve-se considerar a ultrassonografia, por ser um procedimento especial, e utilizá-la com radiografias, e não em substituição a elas. A radiografia fornece visão geral do processo, e a ultrassonografia possibilita informação mais específica referente à organização, à ecotextura e à localização da lesão de tecidos moles. Além de localizar e identificar as características da lesão neoplásica, a ultrassonografia é útil para determinar sua relativa invasibilidade, o que permite planejamento cirúrgico. A imagem em tempo real possibilita verificar se a lesão tem origem interna a determinado órgão ou, ainda, se está aderida ou meramente em contato com o órgão adjacente.

Algumas vezes, é difícil determinar se uma massa, com margem bem definida, encontra-se no interior de um órgão ou somente apoiada sobre ele. Se as imagens observadas durante o movimento respiratório detectam o movimento da massa com o órgão, há indícios de que ela se encontra no interior ou está aderida a ele. Caso contrário, se durante a respiração a massa e o órgão deslizam um sobre o outro, há indícios de que a massa esteja adjacente ao órgão.

Pode-se observar a vascularidade da massa com o uso do Doppler dentro ou ao redor desta. Esse procedimento acarreta mais segurança na realização de biopsia dirigida por ultrassom.

Mapeamento Doppler em processos neoplásicos

A utilização do Doppler como avaliação concomitante ao modo B convencional é uma modalidade de avaliação que tem sido cada vez mais aplicada na rotina veterinária, uma vez que fornece informações em tempo real dos aspectos hemodinâmicos e da arquitetura vascular nos diversos órgãos abdominais. Dessa forma, se mostra uma ferramenta importante que deve ser utilizada se houver suspeita de processo neoplásico.

O modo Doppler pode ser interpretado de forma pulsada ou colorida. O modo Doppler pulsado permite a obtenção de informações sobre o vaso que está sendo avaliado, classificadas como qualitativas, semiquantitativas ou quantitativas. As informações qualitativas constituem presença ou ausência de fluxo na região analisada, avaliação da direção e do sentido do fluxo e avaliação da morfologia das ondas espectrais (arterial, venosa, turbulenta). As informações semiquantitativas sugerem as condições de fluxo no vaso sanguíneo amostrado de acordo com a morfologia dos espectros adquiridos. As informações quantitativas são as medidas de velocidade, em especial de máximas e mínimas, que permitem a análise da impedância e da resistividade vascular e cálculos aproximados do volume de vazão, quando associados ao modo-B. A técnica permite diferenciar o padrão Doppler característico de cada vaso sanguíneo, além das mudanças no padrão de ondas, que podem ter significado patológico. No estudo do fluxo sanguíneo em uma suposta formação, o fluxo trifásico normal é perdido. Reversão do fluxo sanguíneo no início da diástole não ocorre, e o fluxo durante a diástole é maior em virtude da menor resistência nestes vasos.

Doppler colorido e Doppler de amplitude permitem analisar a presença de hipervascularização, indicativa de neoangiogênese, sustentando a possibilidade de infiltração tumoral. O aumento do fluxo sanguíneo interno em uma formação está associado ao maior risco de malignidade nessas lesões. Em um estudo em cães que se visava avaliar lesões focais e multifocais em parênquima esplênico foi sugerido que, ao modo Doppler colorido e Power Doppler, as lesões benignas geralmente não apresentam

vascularização ou somente vascularização periférica. Em outro estudo mais recente (2012) sobre a possibilidade de diferenciar massas esplênicas benignas de malignas ao modo Doppler colorido e Power Doppler, conclui-se que a presença de vaso tortuoso ou aberrante no interior da massa e a presença de efusão peritoneal estavam altamente correlacionadas com malignidade.

Algumas vezes, o exame ultrassonográfico não fornece informações suficientes. Nesses casos, pode-se lançar mão de meio de contraste para melhorar as imagens e para obter resultado mais preciso. Os meios de contrastes por microbolhas em ultrassonografia constituem um novo recurso, capaz de avaliar a perfusão tecidual, que amplia o arsenal diagnóstico em ultrassonografia. Eles foram desenvolvidos para potencializar o sinal de eco ultrassônico, melhorando a acurácia diagnóstica em várias situações. O meio de contraste é injetado na circulação periférica, e em tempo real a varredura da área afetada é avaliada em modo colorido. Quando o contraste perfunde a massa ou o órgão, a distribuição do fluxo sanguíneo pode ser prontamente visibilizada. Regiões de necrose e isquemia podem ser identificadas. Em órgãos normais, a fase arterial é imediatamente seguida pela fase venosa. Quando supostamente está se avaliando um tumor, a fase venosa é com frequência significativamente maior, em virtude da natureza sinusoidal da vasculatura tumoral. As pesquisas e o uso dos meios de contraste em ultrassonografia iniciaram-se em ecocardiografia. Atualmente, esse método tem sido utilizado na investigação tanto da macrocirculação como da microcirculação, particularmente na vascularização tumoral.

Elastografia

Novo método de diagnóstico ultrassonográfico, não invasivo, utilizado na avaliação da elasticidade dos tecidos, por meio de uma escala de cores, que diferencia tecido de consistência normal daquele de consistência

aumentada. Sua principal indicação, em Medicina, atualmente, reside na diferenciação dos nódulos benignos e cancerígenos da glândula tireoide e das mamas, conjuntamente com avaliação de possíveis metástases em linfonodos axilares. Tem se mostrado um método com alta especificidade, cujas lesões benignas costumam ser mais elásticas, enquanto as lesões malignas, mais rígidas. A avaliação do fígado é outra grande indicação, permitindo o estadiamento não invasivo da hepatite crônica. Em Medicina Veterinária, estudos iniciais estão sendo realizados, cujos resultados tendem a ser promissores.

Neoplasias do sistema esquelético

Sistema esquelético apendicular

Neoplasias ósseas primárias, como osteossarcoma, condrossarcoma, fibrossarcoma, hemangiossarcoma, lipossarcoma, fibroma, osteocondroma são frequentemente observadas em pequenos animais. O osteossarcoma, neoplasia óssea primária mais relatada em cães, comumente se desenvolve no esqueleto apendicular (75%), nas metáfises de ossos longos, especialmente no rádio distal, no úmero proximal, no fêmur distal e na tíbia distal e proximal, e o restante ocorre no crânio e no esqueleto axial (25%).

O exame radiográfico é o método auxiliar de diagnóstico que fornece informações acuradas e irrefutáveis sobre lesões e doenças osteoarticulares. Entretanto é importante lembrar que somente componentes ósseos mineralizados do osso são visibilizados no exame radiográfico. A descrição da lesão necessita de, pelo menos, duas projeções radiográficas ortogonais centralizadas na região de interesse, com ângulo e posicionamento adequados e exposição radiográfica correta (Figura 6.1). Por outro lado, a interpretação de lesões ósseas requer conhecimento de idade, raça e regiões mais comumente afetadas.

O diagnóstico de neoplasia óssea baseia-se também no reconhecimento e na análise de estruturas com diferentes radiopacidades, cujo grau varia em função de vários fatores, incluindo-se o número atômico da substância, a espessura do tecido e a sobreposição de estruturas. Na prática veterinária, pode-se fazer o diagnóstico radiológico das lesões ósseas pela visibilização e pela comparação de radiografias em análise.

Muitas vezes, é possível chegar a um diagnóstico definitivo de uma lesão óssea baseando-se somente nos sintomas, no histórico e nos sinais radiográficos. Porém, devem-se avaliar todos os componentes do osso, incluindo osso subcondral, epífise, fise, metáfise, diáfise, apófise, córtex e cavidade medular. Às vezes, pode ser difícil determinar se certa estrutura está normal ou não. Nesses casos, aconselha-se a realização de radiografias do membro contralateral para comparação ou a consulta de livros-texto ou atlas específicos. Entretanto, uma vez que o aspecto radiográfico não é patognomônico, a biopsia apresenta papel importante no diagnóstico das neoplasias ósseas.

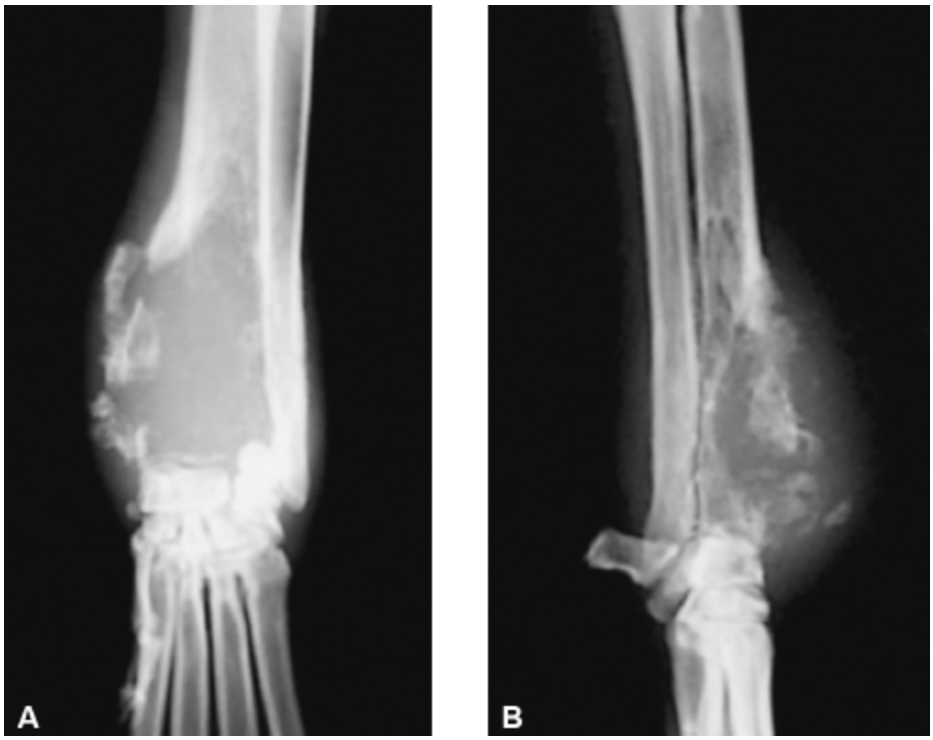


Figura 6.1 Imagem radiográfica dorsopalmar (**A**) e mediolateral (**B**) do carpo de um cão macho da raça Rottweiler, com 8 anos de idade, e neoplasia na região metafisária distal do osso rádio. Observa-se extensa lise óssea com destruição e expansão medial (**A**) e dorsal (**B**) da cortical e uma longa zona de transição entre o tecido ósseo alterado e o tecido ósseo normal.

O exame radiográfico é o método mais utilizado para o diagnóstico sugestivo de osteossarcoma apendicular canino. Porém, uma vez que muitos distúrbios ósseos têm aspectos radiográficos semelhantes, um método lógico de avaliação é verificar se a lesão é agressiva ou não agressiva (Figura 6.2). Sugerem-se parâmetros de avaliação de agressividade, como localização das lesões, taxa de mudança no aspecto ósseo, modelo de destruição óssea, envolvimento das corticais, características da margem de definição entre o osso normal e o osso anormal e neoformação periosteal. Todos esses parâmetros podem ser determinados pela execução de radiografias seriadas. Além disso, podem-se utilizar os exames radiográficos consecutivos para documentar a eficácia dos tratamentos prescritos.

No modelo de destruição do osso, a lise óssea tem, como aspecto radiográfico, a diminuição na opacidade. De 30 a 50% do osso por unidade de área tem de ser destruído para que a lise seja visibilizada na radiografia. Quando a cortical do osso é atingida, uma lesão óssea agressiva provoca lise parcial ou completa do córtex, com grande possibilidade de ocorrer fratura patológica (Figura 6.3), além de se estender e envolver tecidos moles.

Uma vez que pode ocorrer reabsorção óssea endosteal e lise, novas camadas ósseas são depositadas na superfície periosteal de forma compensatória, o que acarreta expansão do diâmetro ósseo.

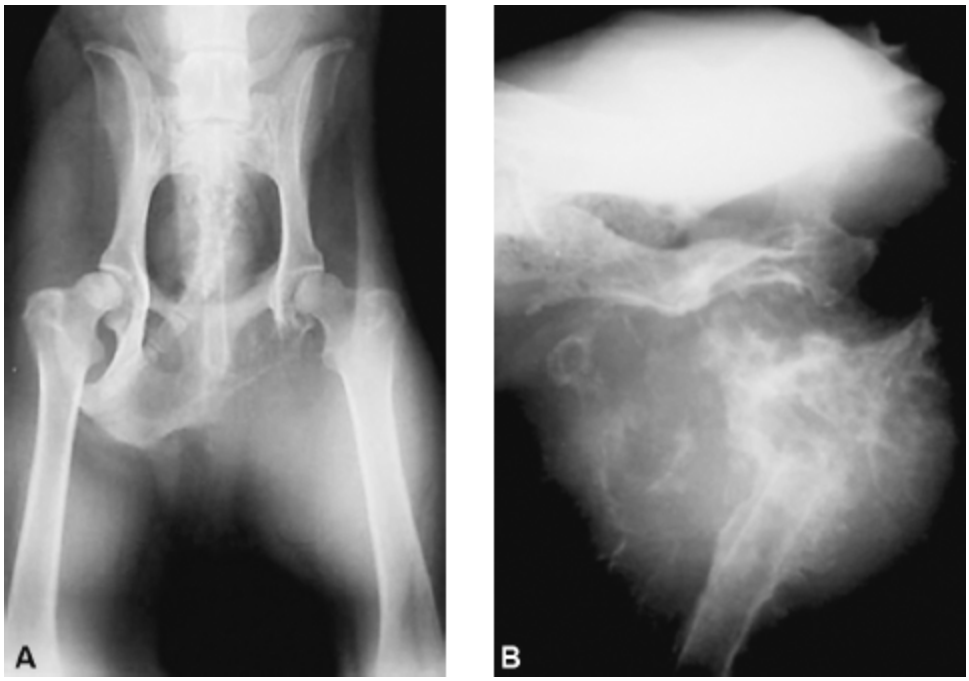


Figura 6.2 Imagem radiográfica ventrodorsal da pelve (**A**) e mediolateral do fêmur (**B**) de dois cães machos adultos da raça Rottweiler, ilustrando diferentes aspectos de agressividade da neoplasia. **A.** Aumento de volume de tecidos moles e lise envolvendo a tuberosidade isquiática e o osso ísquio esquerdo. Esse aspecto representa uma lesão óssea de baixa agressividade. **B.** A lise óssea, que envolve a região do acetábulo, do púbis, do ísquio e da cabeça, do cólon, do trocanter maior e da metáfise proximal do fêmur, assim como a destruição de cortical, extensas áreas de periostites espiculadas e o aumento de volume de tecidos moles com neoformação óssea caracterizam um processo neoplásico de alta agressividade.

Dependendo da natureza e da agressividade da lesão, podem aparecer reações periosteais de várias formas. Em geral, quanto mais organizada a reação periosteal, maior a possibilidade de que a lesão seja benigna. Aquelas que parecem mais ativas e menos organizadas são mais compatíveis com neoplasias ósseas.

Nas margens da elevação periosteal, a formação óssea frequentemente forma uma radiopacidade triangular, preenchendo o espaço entre o periósteo fibroso e a superfície cortical normal adjacente. Essa nova formação óssea, denominada triângulo de Codman, representa a elevação do periósteo em relação à superfície da cortical (Figura 6.4). O triângulo de Codman, antes considerado fator indicador de neoplasia maligna primária,

não é tão útil na caracterização de uma lesão óssea, uma vez que pode também ser observado em doenças como hemorragia periosteal, cicatrização e infecção ósseas.



Figura 6.3 Imagens radiográficas mediolaterais seriadas do úmero de um cão macho adulto com neoplasia primária. Observa-se extensa lise óssea na cabeça e no tubérculo maior do úmero. A cortical óssea dessas estruturas e do terço proximal do úmero encontra-se destruída. **A.** Há reação periosteal e aumento de volume de tecidos moles **B.** A fragilidade óssea causada pela agressividade da lesão neoplásica, com a elevação do grau de reabsorção óssea da cortical, possibilitou a ocorrência de fratura patológica local.

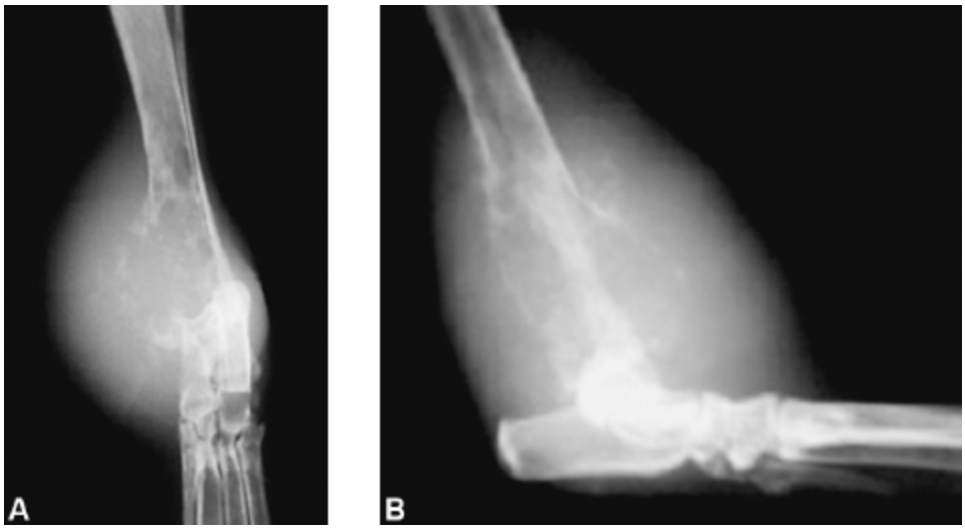


Figura 6.4 Imagens radiográficas dorsopalmar (**A**) e mediolateral (**B**) do tarso de um cão adulto macho com neoplasia primária na metáfise distal da tíbia. Observa-se lise óssea envolvendo a medula e a cortical óssea, aumento de volume de tecidos moles e elevação do periósteo na região dorsodistal da tíbia, que caracteriza o triângulo de Codman.

A reação periosteal é classificada em lisa, irregular ou rendada, laminar ou com aspecto de cebola, radiada ou espiculada. O padrão liso é compatível com lesões benignas, caracterizando-se por reação lisa e homogênea, com margens bem definidas. O padrão rendado é caracterizado por uma nova formação óssea com margens pontiagudas que pode estar presente na osteomielite, na osteopatia hipertrófica e nos tumores (Figura 6.5). O padrão laminar, incomum em neoplasia óssea, apresenta a nova formação óssea periosteal depositada ao longo da diáfise do osso. O padrão radiado é caracterizado por formação óssea periosteal pobremente demarcada e radiada da cortical (Figura 6.6). Está presente em tumores malignos, assim como na cicatrização de fraturas com movimentação e na osteomielite ativa.

Na avaliação de alterações do periósteo, da cortical e da cavidade medular, é importante avaliar a extensão da zona transicional entre o osso afetado e o osso normal. Margens mal definidas e com contorno irregular ou pouco visível, em que a zona de transição entre o osso normal e o osso anormal pode ou não ser visibilizada, é característica de lesões

moderadamente agressivas. As lesões altamente agressivas apresentam- se com margem danificada, sem distinção clara entre o tecido ósseo normal e o tecido ósseo afetado, com um modelo de “mordido por traça” de destruição óssea na zona de transição, a qual pode ser pequena ou extensa. Uma lesão agressiva de crescimento rápido tende a ter grande distância entre o centro da lesão e a borda óssea normal. A extensão da reação periosteal tende a ser maior, e o triângulo de Codman localiza-se à grande distância do centro da lesão.

Os tumores ósseos benignos têm margens bem demarcadas, com pequena zona de transição entre o osso normal e o anormal, e não provocam reação periosteal, além de não invadirem os tecidos moles circunjacentes, embora possam deslocá-los. Essas neoplasias apresentam aparência lisa, arredondada e radiopaca e são, com frequência, localizadas no crânio.

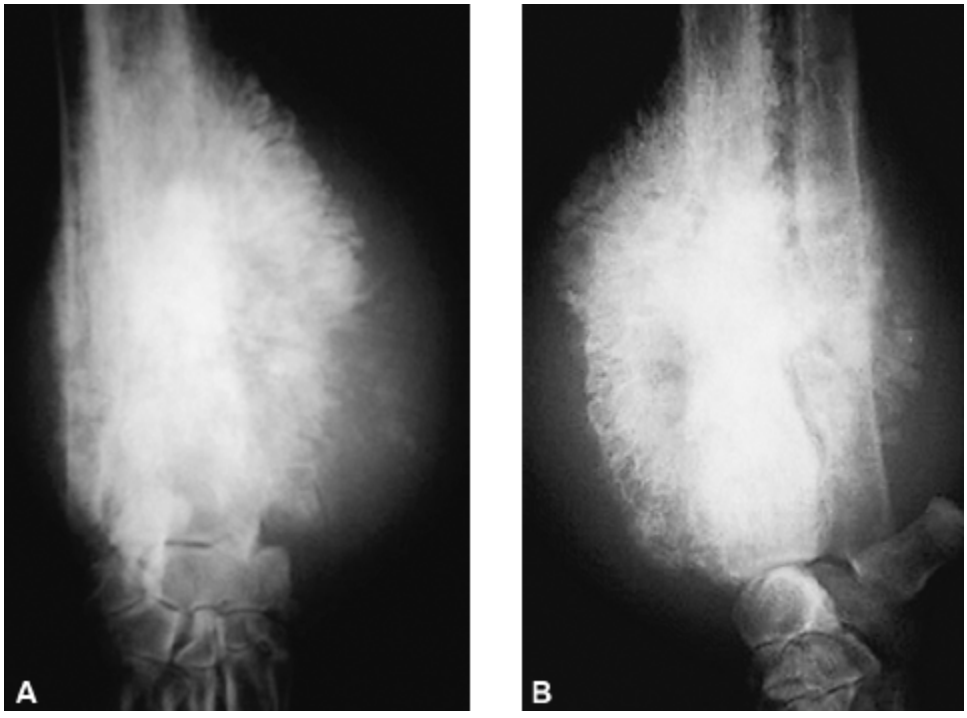


Figura 6.5 Imagem radiográfica dorsopalmar (**A**) e mediolateral (**B**) do carpo de um cão macho, adulto, da raça Dogue Alemão, com neoplasia primária na metáfise distal do osso rádio (osteossarcoma). Observa-se a reação periosteal interrompida ou irregular, áreas

radiolucentes intercaladas por espículas ósseas, aspecto permeativo da cortical e coalescência.



Figura 6.6 Imagem radiográfica mediolateral do tarso de uma fêmea canina da raça Fila Brasileiro, 5 anos de idade, com neoplasia primária (osteossarcoma) na metáfise distal da tíbia. Observa-se o padrão da reação periosteal caracterizado por formação óssea pobremente demarcada e radiada da cortical.

Observa-se o condrossarcoma com mais frequência nas costelas, mas este pode surgir na escápula, na pelve ou no crânio. O fibrossarcoma tem natureza osteoclástica e ocorre na metáfise de osso longo. Resulta em destruição lenta que se estende por vasta área e pode invadir o espaço articular adjacente. A reação periosteal concomitante é mínima. O mieloma múltiplo pode ocorrer como lesão isolada ou ser visualizado em vários locais, porém os ossos planos e as extremidades dos ossos longos são os locais mais afetados. As lesões aparecem como áreas líticas nitidamente definidas sem qualquer reação circunjacente.

Não há vantagem significativa na utilização da ultrassonografia em comparação à radiografia, entretanto a ultrassonografia é de grande valia

como guia para realizações de biopsias no tecido ósseo lesado, pois permite detectar as áreas de osteólise secundárias à invasão neoplásica. Permite também avaliar reações periosteais, mineralização matricial, níveis de fluido e destruição da cortical com fratura patológica secundária. O periósteo afetado aparece irregular e hiperecoico, e as margens da cortical perdem seu aspecto liso, ondulado e normal. A osteólise da região cortical pode aparecer de forma porosa, podendo-se evidenciar descontinuidade secundária à infiltração neoplásica ou fratura patológica. Evidências ultrassonográficas de infiltração neoplásica a tecidos circunvizinhos podem fornecer informações prognósticas. A ultrassonografia tem aplicabilidade reduzida nos casos de tumores ósseos predominantemente osteoblásticos, pela incapacidade do som de penetrar na interface óssea.

Neoplasias articulares

O processo neoplásico mais comum que envolve uma articulação é o sarcoma de células sinoviais. Todavia, essa lesão é incomum em cães e rara em gatos. Normalmente, ele é visualizado no cotovelo e no joelho de cães de médio e grande porte. De natureza primariamente destrutiva ou osteolítica, com mínima reação periosteal, afeta os ossos em ambos os lados da articulação. Podem-se visibilizar, radiograficamente, depósitos mineralizados no interior da massa tumoral. Como as neoplasias articulares têm características ultrassonográficas inespecíficas, a ultrassonografia torna-se útil como guia de aspirações diagnósticas de sinóvia proliferativa ou de lesões ósseas destrutivas.

■ Sistema esquelético axial

Crânio

É pouco frequente neoplasia primária dos ossos cranianos. Os cães idosos são mais afetados do que os gatos. O osteossarcoma, tumor primário mais comum, pode afetar qualquer um dos ossos do crânio. Tem característica

destrutiva, em geral acompanhada de reação periosteal intensa. Se superficial, pode-se visibilizar grande aumento de volume de tecidos moles adjacente. Além do osteossarcoma, podem-se observar, nos ossos do crânio, o fibrossarcoma, o condrossarcoma, os osteomas, que têm como característica o aspecto denso e circunscrito, e o mieloma múltiplo.

Cavidade oral

Ao exame radiográfico da cavidade oral, podem-se observar aumento de volume de tecidos moles, ausência ou deslocamento de dentes, áreas de calcificação, invasão e destruição óssea nos casos de neoplasia maligna, metástases em linfonodos regionais e pulmonares.

Dentes

As neoplasias que acometem os dentes podem ter origem de elementos dentários ou ser secundárias a tumores de tecidos moles ou ósseos adjacentes. São raros os tumores originários do epitélio laminar dental, como ameloblastoma, odontoma e cementoma.

O ameloblastoma, neoplasia benigna de animais jovens, resulta em grande destruição óssea. Pode envolver um ou mais dentes, ter aspecto sólido ou cístico e em geral apresenta massa de tecidos moles adjacente. O odontoma, também comum em animais jovens, pode ser classificado em odontoma complexo (massa desorganizada com estruturas sem semelhança dentária) e odontoma composto (massa contendo pequenas estruturas semelhantes a dentes/dentículos, com vários níveis de diferenciação e formas frequentemente associadas a áreas radiolucentes). Normalmente, são líticos e têm bordas lisas e, em geral, contêm quantidades irregulares de material calcificado.

O cementoma, proliferação benigna de cemento ou estruturas semelhantes, é visibilizado no exame radiográfico na região do ápice radicular. Apresenta três estágios de desenvolvimento: área radiolucente ao

redor do ápice radicular, semelhante a uma lesão periapical; aparecimento de densidade radiopaca; e radiopacidade ocupando toda a lesão.

Cavidade nasal e seios paranasais

A neoplasia mais comum é o adenocarcinoma, porém são descritos fibrossarcoma, carcinoma de célula escamosa, condrossarcoma e osteossarcoma.

Em geral, as neoplasias são mais destrutivas do que a infecção e podem invadir os ossos adjacentes. É relativamente comum a invasão dos seios paranasais por neoplasias da cavidade nasal. No estágio inicial da doença, os exames radiográficos podem apresentar aspectos similares aos de um processo infeccioso. O aumento da radiopacidade da cavidade nasal e do seio frontal é, em geral, unilateral. Em estágios mais avançados, há opacidade radiográfica aumentada na metade da passagem nasal afetada, como resultado da massa tumoral e da exsudação associada. Com frequência, o septo nasal encontra-se deslocado ou erodido pelo tumor em crescimento e pode ocorrer destruição do padrão nasal com invasão dos ossos adjacentes. Os ossos faciais podem exibir reação periosteal e, em associação a uma massa de tecido mole, resultar em deformações faciais (Figura 6.7).

Baseando-se apenas nos sinais radiográficos, é impossível diferenciar infecção de neoplasia, pela semelhança em muitos aspectos. Dessa forma, biopsias e culturas podem auxiliar no diagnóstico definitivo da lesão. A ultrassonografia pode ser útil na identificação da região para a biopsia aspirativa com agulha fina.

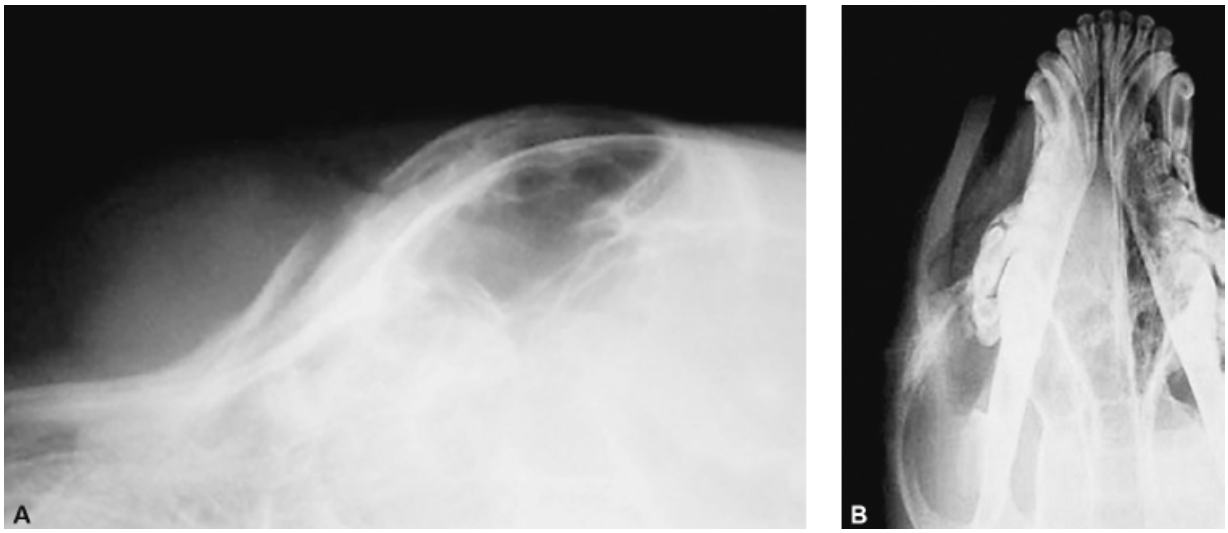


Figura 6.7 Imagem radiográfica lateral oblíqua (**A**) e ventrodorsal (**B**) da cabeça de um cão macho, adulto, da raça Rottweiler, com fibrossarcoma. **A.** Observa-se radiopacidade do seio frontal, aumento de volume de tecidos moles fora do seio frontal e extensiva destruição da cortical do seio frontal direito. **B.** Nota-se a radiopacidade do seio frontal, do seio maxilar e da passagem nasal direita, com calcificação difusa, e a destruição do arco zigomático direito.

Sistema auditivo

O tipo tumoral benigno mais comum é o osteoma, geralmente de dimensões pequenas, esclerótico e bem definido. O osteossarcoma, neoplasia maligna mais comum nessa região, em geral apresenta reação periosteal agressiva.

Neoplasia no canal auricular, particularmente o carcinoma de célula escamosa e o adenocarcinoma, pode resultar em destruição e proliferação óssea, envolver as bulas e o osso temporal, com extensão ocasional à articulação temporomandibular. Essa forma de ocorrência é mais comumente encontrada em gatos do que em cães (Figura 6.8). Pode ser identificada à radiografia como uma densidade de tecido mole obliterando o canal auricular normalmente preenchido por ar. Em geral, há associado edema de tecido mole.

A osteopatia craniomandibular poderá causar alterações ósseas proliferativas nessa região que não devem ser confundidas com neoplasia.

Coluna

As vértebras podem apresentar neoplasia primária ou metastática. Osteoma, condroma e osteocondroma são os tipos tumorais considerados benignos que acometem essa região anatômica(Figura 6.9). Osteossarcoma, condrossarcoma, fibrossarcoma e mieloma múltiplo são descritos como tumores malignos primários (Figura 6.10), e carcinoma (prostático, mamário, pulmonar), sarcoma e linfossarcoma, como tumores metastáticos. Radiograficamente, a lise óssea que envolve a cortical é o achado mais comum, porém pode ocorrer um aspecto proliferativo ou a combinação de ambos. Em geral, o osteoma aparece no exame radiográfico com aspecto esclerótico e bem circunscrito, ao passo que o condroma demonstra lesões expansivas e sem reação periosteal. Os osteocondromas, em geral em animais jovens, podem ser múltiplos e envolver costelas, vértebras e ossos longos, os quais, em geral, apresentam corticais finas e ausência de reação periosteal.



Figura 6.8 Imagem radiográfica lateral-oblíqua (**A**) e ventrodorsal (**B**) da cabeça de uma fêmea felina, 5 anos de idade, sem raça definida, com carcinoma de célula escamosa envolvendo o sistema auditivo direito. Observa-se otite crônica bilateral, destruição da bula timpânica e do processo coronoide direito e aumento de volume de tecidos moles local com neoformação óssea.

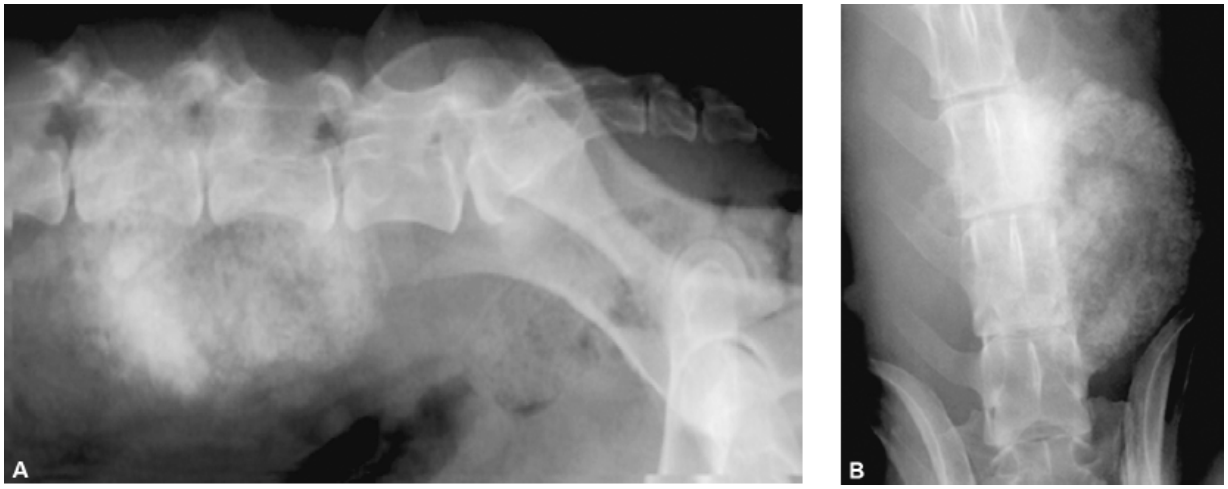


Figura 6.9 Imagem radiográfica lateral (**A**) e ventrodorsal (**B**) da coluna lombar de um cão macho, adulto, sem raça definida, com osteocondroma. Observa-se aumento de volume de tecidos moles com calcificações amorfas, que envolve a porção ventral e a face lateral esquerda dos corpos vertebrais L5, L6 e L7.



Figura 6.10 Imagem radiográfica lateral da coluna torácica de uma fêmea canina, 7 anos de idade, da raça Dogue Alemão, com osteossarcoma. Observa-se aumento de densidade de tecidos moles e calcificação amorfa sobre o processo espinhoso de T7, que se encontra praticamente absorvido, e de T8. Nota-se que a coluna de contraste positivo (mielografia) encontra-se bloqueada dorsalmente ao terço médio de L7, o que caracteriza o comprometimento do canal medular pelo processo neoplásico presente no corpo dessa vértebra.

Uma lesão metastática pode invadir o corpo vertebral e aparecer como uma área radiolucente na vértebra, possivelmente acompanhada de proliferação óssea, além do possível aumento de volume de tecidos moles. Tumores metastáticos em espaço intervertebral, comumente carcinomas, podem ter aspecto radiográfico semelhante ao do discoespondilite. Os adenocarcinomas prostático e mamário produzem, com frequência, metástase no corpo vertebral de L5, L6 ou L7, na região do sacro e da pelve ou dos fêmures. A reação periosteal envolvendo o aspecto ventral do corpo vertebral acometido é facilmente identificada no exame radiográfico. A destruição óssea pode ocasionar colapso do espaço intervertebral adjacente (Figura 6.11).

Nesses casos, pode haver dificuldade para determinar a origem da lesão do ponto de vista radiográfico. Assim, se a metástase advier dos linfonodos sublombares, estes possivelmente estarão aumentados e visíveis à radiografia.

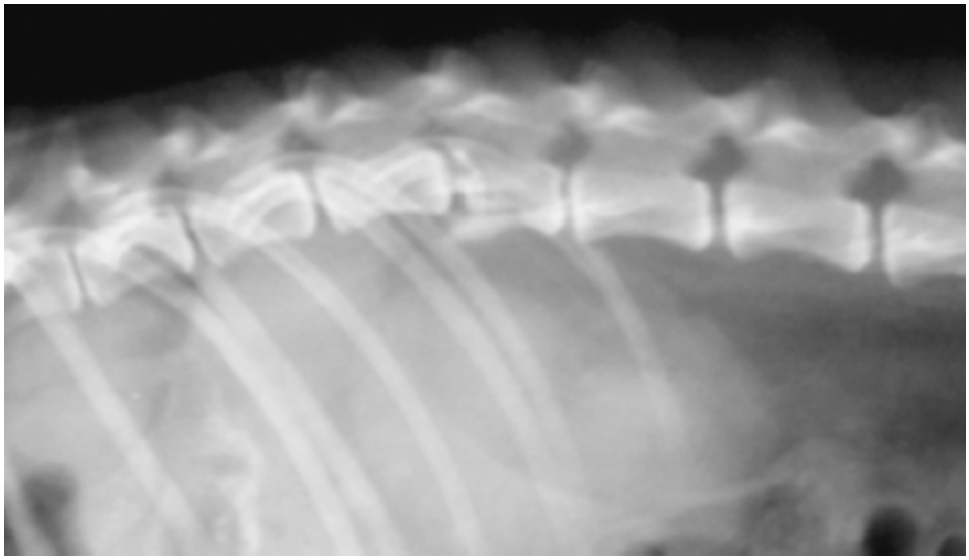


Figura 6.11 Imagem radiográfica lateral da coluna toracolombar de uma fêmea, 12 anos de idade, da raça Pastor-alemão, com adenocarcinoma metastático de origem mamária em L1. Observa-se lise óssea envolvendo a cortical do corpo vertebral. A destruição óssea proporcionou o colapso do espaço intervertebral com os corpos verte-brais adjacentes.

Neoplasias da medula espinal podem causar alterações no espaço subaracnóideo, as quais são demonstradas na mielografia. Essas alterações podem ser intramedulares, como no astrocitoma, ou extramedulares/intradurais, como no meningioma, e nem sempre é possível a diferenciação. O canal medular ou o forame intervertebral pode estar aumentado (Figura 6.12).

Costelas

São pouco frequentes neoplasias em costelas, e o condrossarcoma é mais comum que o osteossarcoma. Em geral, esses tumores desenvolvem-se próximos da junção costocondral e são mais intratorácicos do que extratorácicos. As costelas podem estar envolvidas em uma extensão de um tumor de tecido mole adjacente ou ser o local de lesões metastáticas. A destruição óssea é característica, observando-se, às vezes, as exostoses cartilaginosas múltiplas. Podem-se identificar massas intratorácicas extrapleurais ao exame radiográfico como massas de tecidos moles simétricas e com bordas côncavas bem definidas ao longo da margem interna das costelas (Figura 6.13). Não raramente podem estender-se ao espaço pleural. Pode ocorrer, eventualmente, efusão pleural.

Ao exame ultrassonográfico, a face lateral da costela é identificada com uma linha hiperecoica lisa com forte sombra acústica posterior. Massas de costelas ou aquelas envolvendo a parede torácica podem ser avaliadas de acordo com o envolvimento tecidual e o grau de extensão em direção ao interior da cavidade torácica. Comumente, essas massas contêm ecogenicidade e ecotextura mistas e algumas vezes há cavitação. Focos mineralizados, caracterizados por áreas hiperecoicas, estão associados ao sombreamento acústico.

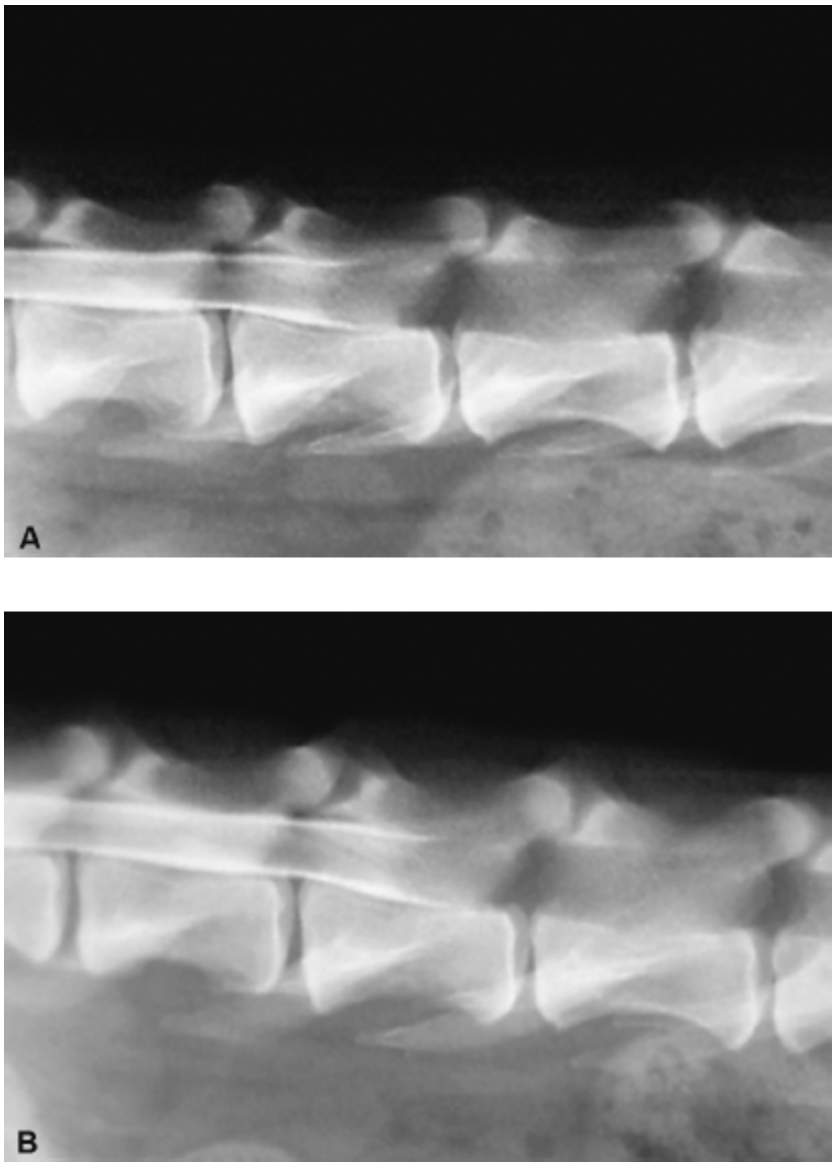


Figura 6.12 A e B. Imagem radiográfica de mielografia em projeção lateral direita da coluna lombar de um cão macho, adulto e sem raça definida, que ilustra o deslocamento abaxial da coluna dorsal e ventral de contraste causado por neoplasia intramedular (sem diagnóstico histológico).

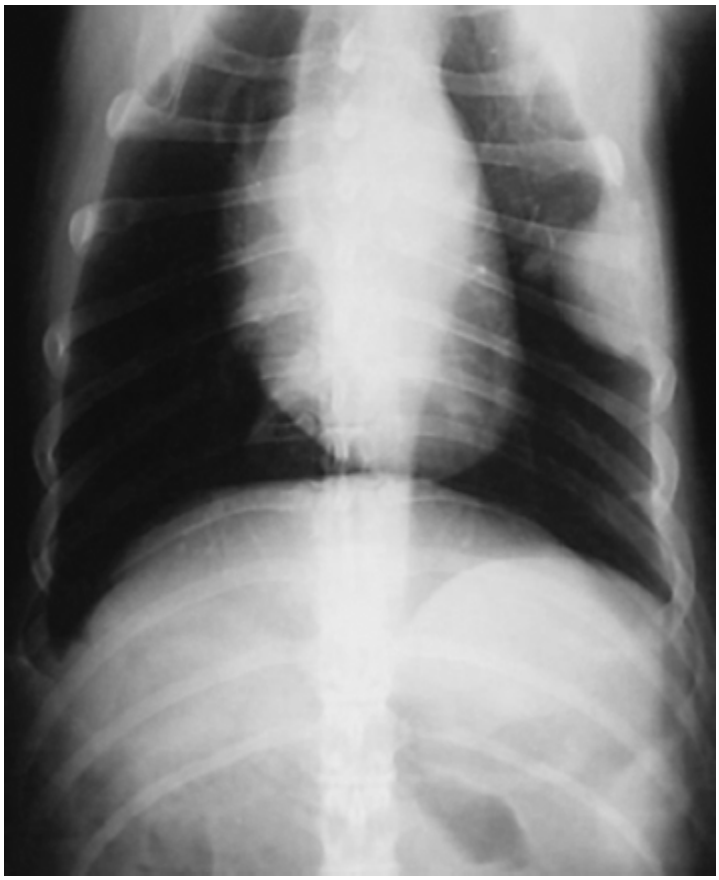


Figura 6.13 Imagem radiográfica ventrodorsal do tórax de uma fêmea canina, 15 anos de idade, da raça Rottweiler, com neoplasia de costelas. Observa-se a destruição, junto às articulações costocondrais, da 5ª e 6ª costelas do hemitórax esquerdo e o ângulo obtuso que a massa forma com a pleura parietal, o qual produz denteação na pleura visceral.

Esterno

São raras as neoplasias que acometem o esterno, podendo causar alterações na opacidade e no formato. O deslocamento da cartilagem costocondral adjacente e o aumento focal ou difuso da opacidade intercostal podem acompanhar o processo tumoral.

Neoplasias do pescoço

- Faringe

Pode-se avaliar essa região anatômica por meio de inspeção direta, mas as radiografias podem demonstrar neoplasias (Figura 6.14). O exame por ultrassonografia da faringe, o qual pode auxiliar no diagnóstico de neoplasias, é feito com o animal consciente. Em geral, visibilizam-se massas sólidas, como estruturas heterogêneas e hipoecoicas distorcendo as margens do lume normal da faringe e, às vezes, causando compressão luminal ou obstrução parcial. Muitos tumores originam-se das amígdalas; outros são carcinomas de parede da faringe, da epiglote ou da laringe.

Traqueia

São raras as neoplasias da traqueia. Condroma é a neoplasia benigna mais comum; carcinoma de células escamosas, a neoplasia maligna mais frequente. Osteossarcoma e adenocarcinoma também já foram relatados.

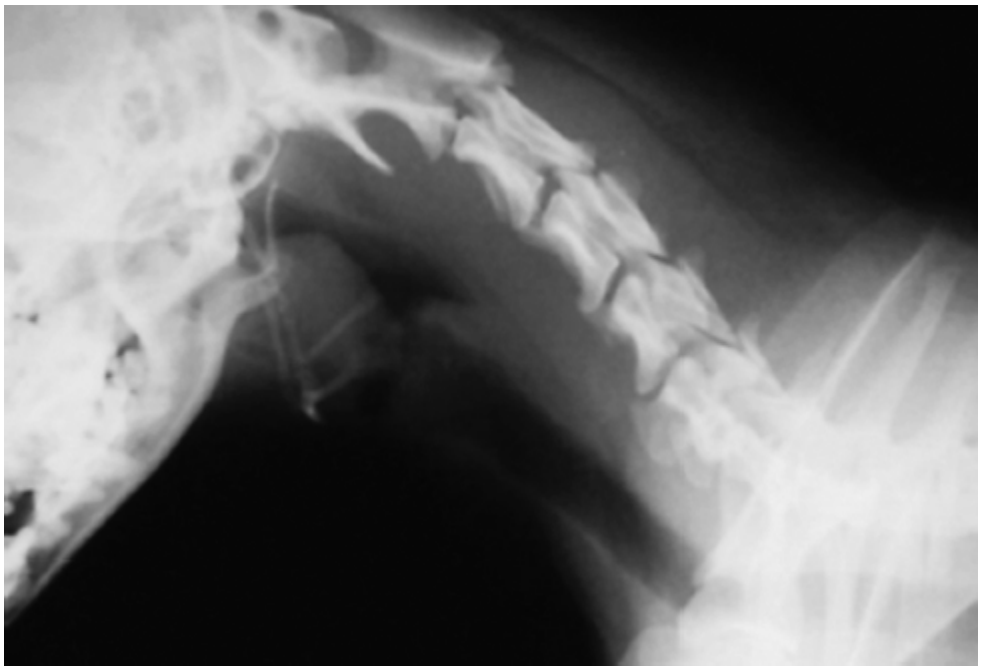


Figura 6.14 Imagem radiográfica lateral direita da região da garganta de um cão macho, adulto e sem raça definida, que ilustra a presença de massa de tecido mole, neoplasia, na orofaringe, e obstrução parcial da nasofaringe.

Radiograficamente, um defeito irregular ou uma massa pode estar presente na superfície intraluminal da traqueia e ser visibilizado por causa do ar que o circunda. A utilização de meio de contraste é útil na diferenciação entre massas intra e extraluminais. Este meio de contraste demonstrará a integridade da mucosa ou sua ausência. Entretanto, a endoscopia tem substituído o estudo radiográfico contrastado, muitas vezes sendo necessária no diagnóstico dessa lesão. Pode-se avaliar a traqueia pela ultrassonografia, mas esta não substitui o exame radiográfico nem a endoscopia.

Tireoide

As neoplasias mais comuns são os adenomas e os carcinomas. Os adenomas tireoidianos funcionais envolvem, às vezes, ambos os lobos da glândula e são as causas mais comuns de hipertireoidismo nos gatos.

Radiograficamente, tumores de tireoide são visibilizados como massa de tecidos moles em região retrofaríngea, em geral causando deslocamento ventral da traqueia na projeção lateral. Na projeção ventrodorsal ou dorsoventral, visibiliza-se um segmento do trajeto traqueal deslocado lateralmente (Figura 6.15).

O exame ultrassonográfico da tireoide é útil para confirmar o envolvimento dessa glândula na presença de massa palpável na região cervical ventral, além de determinar a distribuição anatômica do tecido tireóideo anormal. Os lobos tireóideo afetados apresentam-se com seu tamanho aumentado, bem margeados, com ecogenicidade reduzida e padrão parenquimatoso, com textura homogênea ou mista. Alguns lobos tireóideos desenvolvem formato tubular, tornando-se particularmente grandes no eixo curto ou transversal. Em alguns casos, infiltrados nodulares distintos são circundados pelo parênquima tireóideo de aparência mais normal, ao passo que, em outros, todo o lobo pode estar afetado. As margens das glândulas

podem tornar-se lobuladas, podendo-se desenvolver lesões císticas solitárias ou multicavitárias dentro do parênquima (Figura 6.16).

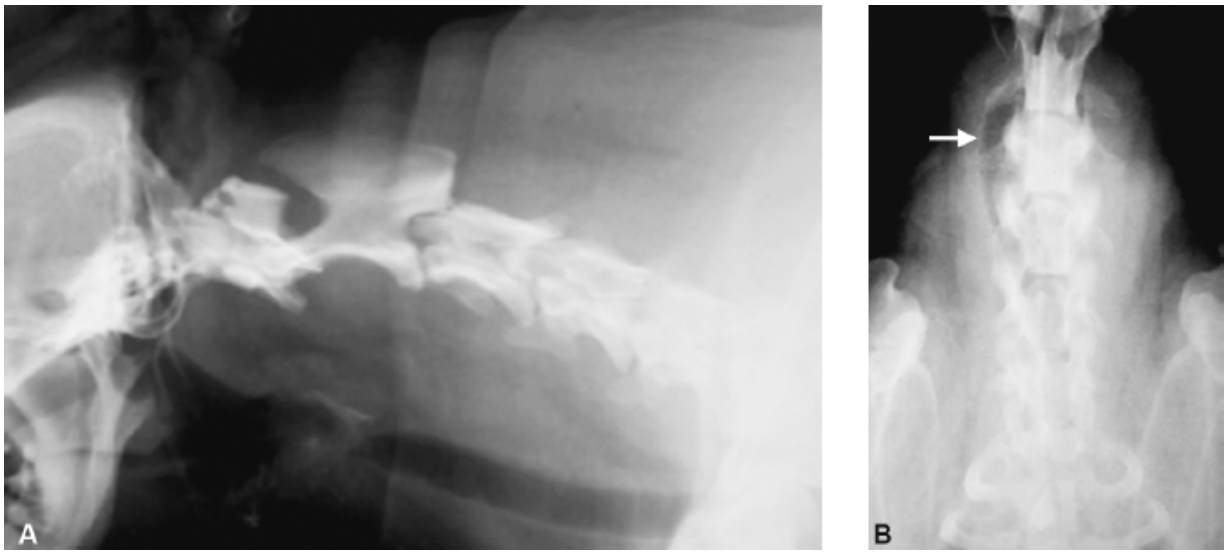


Figura 6.15 Imagem radiográfica lateral direita (**A**) e ventrodorsal (**B**) da região cervical de uma fêmea canina, 8 anos de idade, sem raça definida, com carcinoma de glândula tireoide. **A.** Observa-se aumento de volume de tecidos moles na região retrofaríngea e deslocamento ventral da traqueia. **B.** A traqueia, no seu segmento cervical, encontra-se deslocada lateralmente (seta).

Nos casos de adenomas, o exame ultrassonográfico demonstra dimensões aumentadas, contornos definidos, aspecto hipoecogênico com parênquima homogêneo tendendo a heterogêneo. Formações nodulares isoladas também podem ser visibilizadas.

Os carcinomas da tireoide são, em geral, grandes massas unilaterais, de margens insuficientemente definidas, ecotextura mista, ecogenicidade geralmente inferior à do tecido tireóideo normal, invasivas e de crescimento rápido, que podem levar à alteração anatômica significativa da glândula e obstrução das vias respiratórias superiores. A invasão tecidual local é significativa e pode acometer também as veias jugulares, as artérias carótidas comuns e o esôfago. Com frequência, causam metástases para os linfonodos regionais.

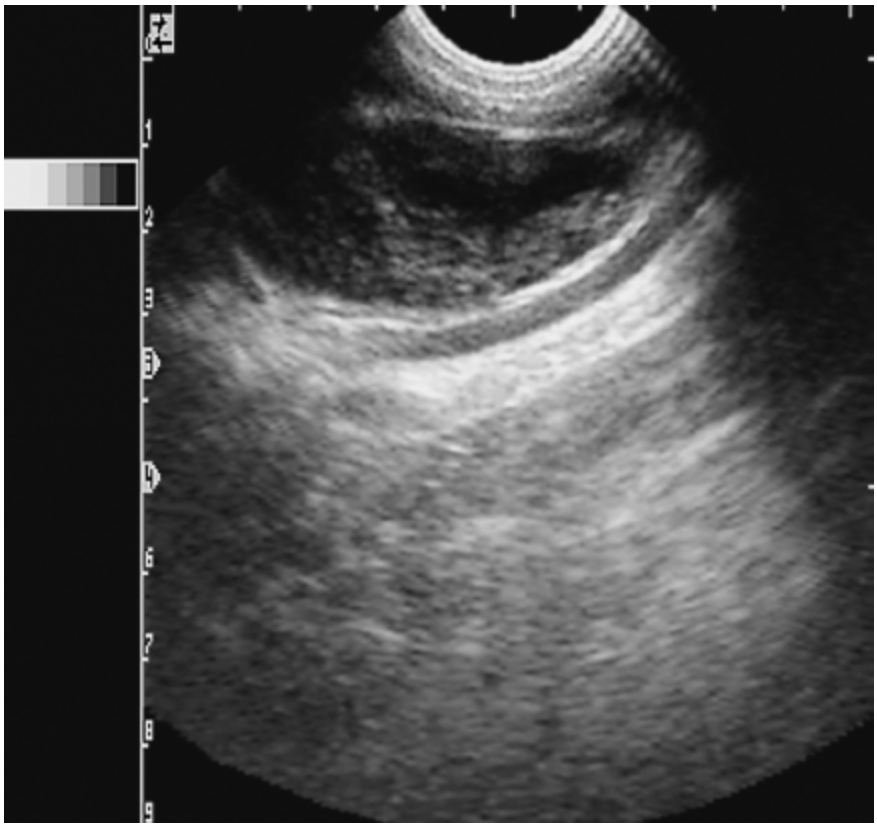


Figura 6.16 Ultrassonografia da glândula tireoide de um cão macho, 5 anos de idade, da raça Boxer, com histórico de linfoma. A tireoide apresenta-se com seu tamanho aumentado, contornos definidos, parênquima com ecotextura heterogênea, ecogenicidade mista e área hipoecogênica bem definida entremeada.

A aspiração com agulha fina associada à ultrassonografia é um método preciso para o diagnóstico definitivo. Portanto, deve-se levar em consideração a tendência de essas lesões apresentarem hemorragias profusas, pelo grande aporte sanguíneo local.

Glândulas salivares

As glândulas salivares dos cães e dos gatos incluem glândula parótida, mandibular, sublingual e zigomática. É condição rara o adenocarcinoma das glândulas mandibular ou parótida, às vezes, encontrado em cães e gatos idosos. A sialografia pode possibilitar a identificação de uma glândula salivar e distingui-la de uma massa adjacente e possíveis deslocamentos das estruturas pelo tumor. Pode estar presente lise óssea adjacente.

As neoplasias de glândulas salivares não apresentam um padrão à ultrassonografia. Entre as glândulas salivares, a mandibular apresenta acesso mais fácil ao exame ultrassonográfico. Em seres humanos, os adenomas são caracterizados como massas sólidas, hipoecogênicas em comparação ao tecido salivar normal, com ecotextura levemente heterogênea e margens bem definidas. Os carcinomas são heterogêneos, com bordas mal definidas e ecogenicidade reduzida. A linfonodopatia regional ipsilateral concomitante torna-se um achado significativo na diferenciação entre doença benigna ou maligna.

Neoplasia pulmonar e da cavidade torácica

Para muitos radiologistas experientes, duas projeções radiográficas, uma perpendicular à outra, são suficientes para avaliar a cavidade torácica. Entretanto, para a avaliação de neoplasias primárias e metástases, algumas vezes faz-se necessária a realização de três diferentes projeções radiográficas. Projeções laterais esquerdas e direitas devem ser adicionais às projeções ventrodorsal ou dorsoventral. Os lobos pulmonares em projeções laterais, por ação da gravidade, encontram-se comprimidos. A ausência de aeração desses lobos, seguida pela perda de contraste radiográfico, pode impedir a visibilização, por parte do radiologista, de alterações significativas. Os lobos pulmonares não dependentes e normalmente mais bem arejados permitem interpretações mais acuradas das anormalidades pulmonares, uma vez que há intensificação do contraste entre o ar e os tecidos moles. Dessa forma, as chances de visibilizar pequenos nódulos são maiores ao se executarem incidências em decúbito lateral direito e esquerdo, porque as lesões pequenas são mais bem visibilizadas no pulmão mais elevado. Isso ocorre porque em decúbito lateral o lobo pulmonar pendente não infla bem e, portanto, o contraste no seu interior está diminuído.

A gordura abdominal causando compressão da caixa torácica e as projeções radiográficas obtidas durante a expiração também diminuem o contraste radiográfico pulmonar. Esse problema pode ser solucionado reduzindo-se a quilovoltagem (kVp) e aumentando-se a miliamperagem-segundo (mAs), além de realizar exposições radiográficas durante a inspiração.

Durante a análise de radiografias do tórax para a presença de neoplasias, a incerteza sobre a idade, a raça, o grau de obesidade, a presença de um simples nódulo ou massa (p. ex., mamilo) e os diferentes tipos de padrão pulmonar podem, muitas vezes, induzir a um erro de interpretação. Opacidades sobrepostas, como mamas ou vasos sanguíneos visibilizados frontalmente, não devem ser confundidas com massas tumorais.

Achados radiográficos negativos não excluem a possibilidade de que metástases estejam presentes. Doença metastática que se estende por uma vasta área pode estar presente, embora as radiografias torácicas pareçam normais. Isso ocorre nos casos em que as lesões são menores do que o tamanho sobre o qual elas lançam uma sombra visível, provavelmente por terem um diâmetro menor que 5 mm.

Observam-se metástases pulmonares com mais frequência do que as neoplasias pulmonares primárias. Diferentemente das neoplasias primárias, as metástases pulmonares, amplamente distribuídas, normalmente crescem no espaço intersticial sem destruírem ou invadirem as vias respiratórias, produzindo padrão nodular típico de nódulos solitários ou múltiplos, bem circunscritos, e, às vezes, áreas de calcificações. As metástases de osteossarcomas com frequência exibem grandes opacidades circulares, com aspecto de “bala de canhão”. A metástase miliar tem aspecto radiográfico similar ao da pneumonia fúngica, dificultando o diagnóstico (Figura 6.17). As metástases a partir de adenocarcinoma de glândula mamária exibem nódulos pequenos, múltiplos, nitidamente definidos e amplamente

distribuídos (Figura 6.18). Osteomas pulmonares não devem ser confundidos com metástases.

Quase todas as neoplasias primárias pulmonares são carcinomas. Assim como as neoplasias costais, mediastinais ou pleurais, as pulmonares primárias são comumente massas grandes e têm a possibilidade de apresentar pequenas metástases em todo o pulmão (Figura 6.19). Carcinomas e linfossarcomas pulmonares também podem apresentar padrão nodular com margens bem circunscritas. Em gatos, o carcinoma broncogênico pode apresentar-se como uma lesão amorfa não circunscrita.

Dependendo da localização da massa e da sua proximidade com a caixa torácica, podem-se obter imagens ultrassonográficas por meio de uma janela acústica intercostal. Com frequência, o tecido neoplásico pulmonar é sólido e homogêneo. Massas neoplásicas que resultam em necrose podem ter aspecto mais complexo. Se o tumor for cavitário, áreas anecoicas circundadas por uma cápsula ou parede espessa e hiperecoica poderão ser identificadas no interior da massa neoplásica. Essas cavitações, todavia, são difíceis de serem diferenciadas de abscessos ou doença inflamatória. Focos altamente ecogênicos com sombra acústica suja ou reverberação podem indicar gás dentro da massa.

A biopsia aspirativa com agulha fina ou biopsia *Tru-cut* são técnicas úteis na confirmação do diagnóstico.

Mediastino

É o espaço entre os sacos pleural esquerdo e direito, que pode ser dividido anatomicamente nas porções cranial, medial (cardíaca) e caudal. Massas no mediastino cranial, ao deslocarem o pulmão, produzem aumento da densidade torácica. Comumente localizadas na região ventral do tórax, essas massas podem obscurecer a margem da silhueta cardíaca. Se forem muito grandes, essas massas podem deslocar a traqueia dorsalmente e, normalmente, à direita da linha média. O lume da traqueia pode estar

comprimido e sua bifurcação, assim como a silhueta cardíaca, estará deslocada dorsocaudalmente.

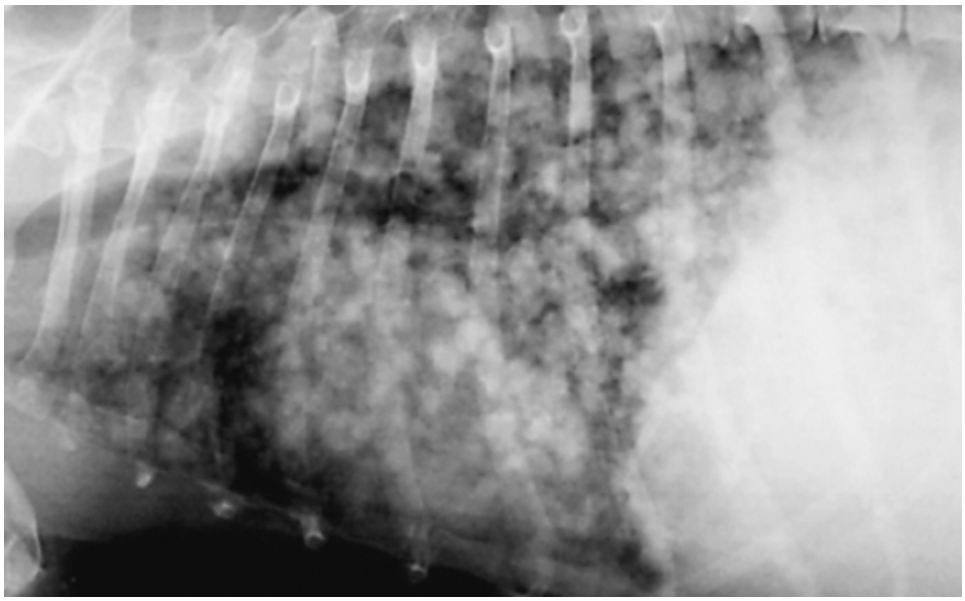


Figura 6.17 Imagem radiográfica lateral-direita do tórax de um cão macho, adulto, sem raça definida, com metástase pulmonar miliar decorrente de osteossarcoma.

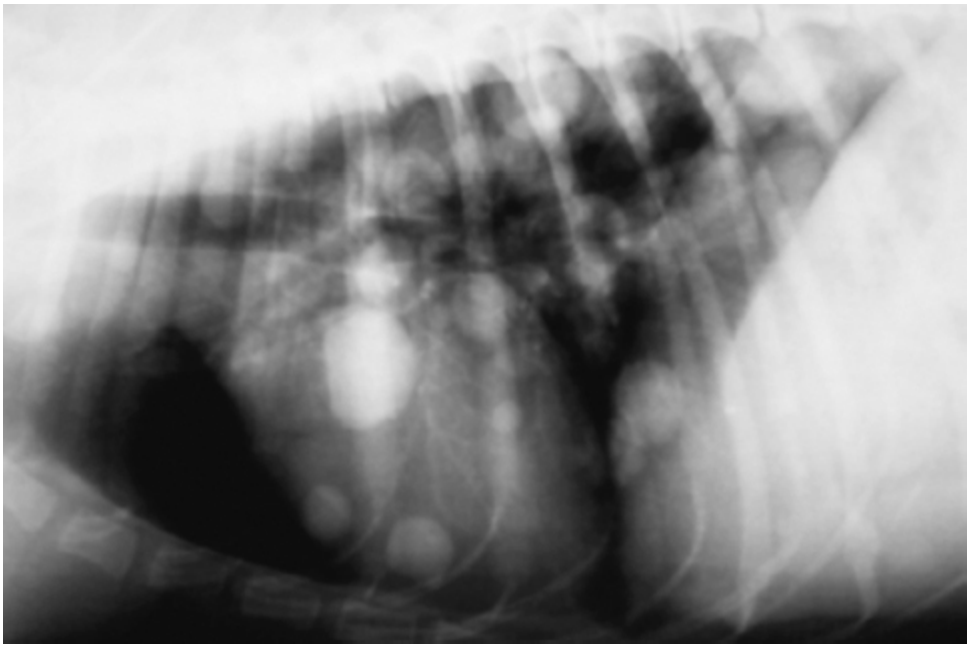


Figura 6.18 Imagem radiográfica lateral-direita do tórax de uma fêmea canina, adulta, sem raça definida, com metástase pulmonar decorrente de neoplasia mamária. Observa-se a

presença de múltiplos nódulos bem demarcados no parênquima pulmonar.

Linfonodopatia esternal ou massas na área dos linfonodos esternais podem produzir densidade de tecido mole no mediastino cranial ventral. Essas massas apresentam margem dorsal tipicamente convexa e estão localizadas sobre a segunda ou a terceira esternébra. A evidência de margens irregulares ou a alteração no contorno são sinais específicos da presença de massas mediastinais. Em projeções radiográficas ventrodorsais, o alargamento do mediastino pode estar presente em ambos os lados da coluna vertebral, confundindo-se com a silhueta cardíaca. A traqueia pode estar desviada para a direita ou para a esquerda, dependendo da origem da massa (Figura 6.20).

Massas na porção medial do mediastino, causando compressão ou desvio de traqueia ou de brônquios, normalmente envolvem os linfonodos mediastinal e traqueobrônquico. Massa na região caudal do mediastino com frequência tem origem no esôfago. O esofagograma ajuda no diagnóstico diferencial, assim como na presença de massas e de hérnias diafragmáticas.

Pode-se utilizar a ultrassonografia para analisar a natureza e a extensão da massa mediastinal diagnosticada radiograficamente. A visibilização depende da localização e do tamanho da massa ou da disposição de uma janela acústica ideal para a varredura eletrônica. Embora a gordura não permita imagens de alta qualidade, esta pode proporcionar janela acústica em alguns casos. Podem-se analisar o mediastino cranial por meio da janela acústica intercostal-paraesternal, o mediastino médio, pela janela cardíaca, e o mediastino caudal, pela janela intercostal ou hepática. Massas arredondadas e distintas, predominantemente hipoecoicas, com margem e área central mais hiperecogênicas, são típicas de linfoma. Em gatos, é comum a efusão pleural. Algumas vezes, o padrão pode ser mais variável e estender-se caudal e cranialmente para circundar o coração. Massas ecogênicas mistas poderão ser visualizadas nos sarcomas ou no timoma indiferenciados. Os timomas são, em geral, bem margeados e deslocam o

pulmão e o coração à medida que eles se estendem dorsal e cranialmente (Figura 6.21).

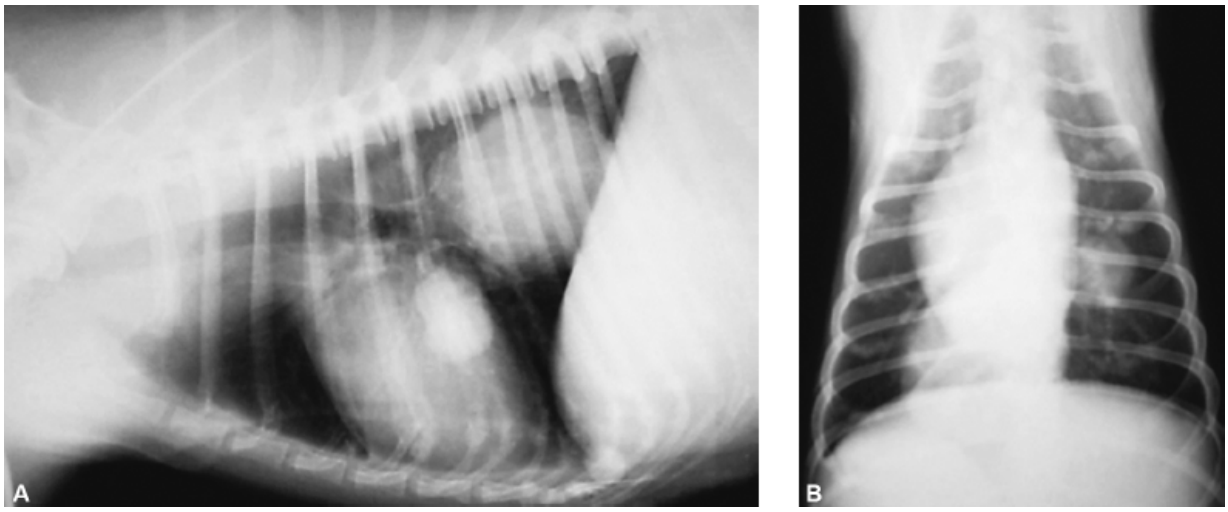


Figura 6.19 Imagem radiográfica lateral-direita (**A**) e ventrodorsal (**B**) do tórax de uma fêmea canina, 10 anos de idade, sem raça definida, com tumor pulmonar primário (carcinoma broncogênico), localizado no lobo pulmonar caudal direito e com metástase no lobo médio esquerdo.

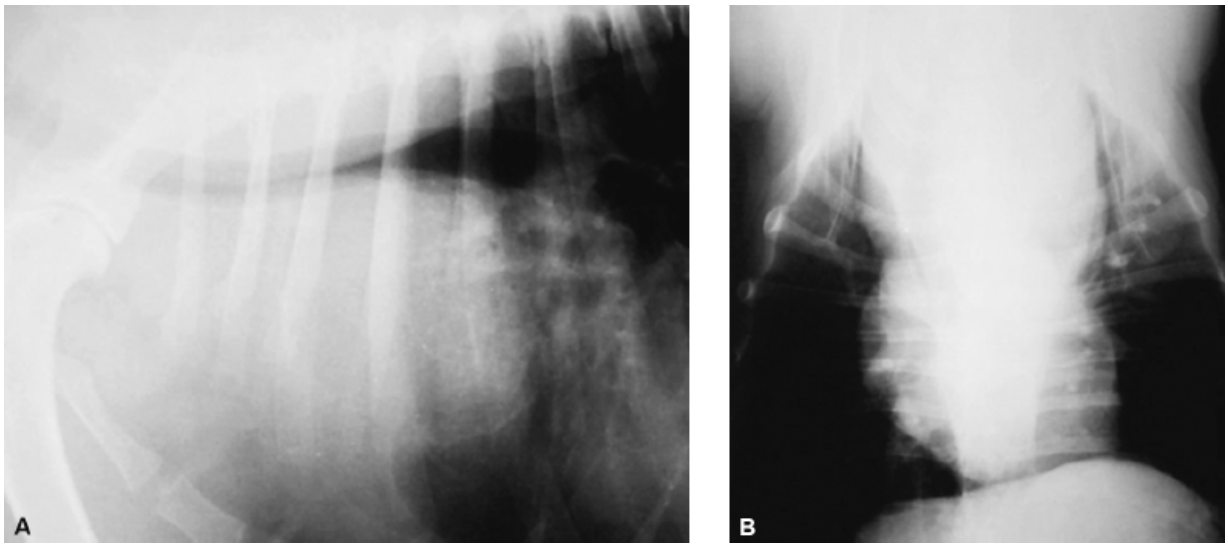


Figura 6.20 Imagem radiográfica lateral-direita (**A**) e ventrodorsal (**B**) do tórax de um cão macho, 10 anos de idade, da raça Boxer, com linfoma no mediastino cranial ventral. **A.** Observa-se deslocamento dorsal da traqueia e sobreposição da massa neoplásica com a silhueta cardíaca. **B.** O alargamento do mediastino, em ambos os lados da coluna vertebral, confunde-se com a silhueta cardíaca.

Aspiração com agulha fina e biopsia *Tru-cut* guiadas por ultrassom são rotineiramente realizadas em massas mediastinais para diagnósticos definitivos.

Massa pleural e extrapleural

Neoplasia pleural pode ser primária ou de origem metastática. Essas massas podem apresentar densidade semelhante à de fluido encapsulado, estender-se ao longo da parede torácica e também comprimir o pulmão. Quando localizada fora da pleura, como na neoplasia da caixa torácica, pode haver destruição das costelas. Os sinais radiográficos são compostos de lises ósseas, expansão ou proliferação periosteal em uma costela, mais frequentemente localizada próximo da articulação costocondral (ver Figura 6.13). Há, comumente, aumento de volume de tecidos moles, e pode ser observado estendendo-se para o exterior ou para o interior do tórax ou da cavidade abdominal, como massa extrapleural. Pode haver efusão pleural quando a massa neoplásica estende-se pela pleura parietal. É desafiador definir se uma massa pleural periférica é de origem pulmonar ou pleural, pela radiografia. A ultrassonografia pode auxiliar facilmente nessa determinação, uma vez que o não movimento da massa durante a fase respiratória indica ser esta de origem pleural parietal.

Coração

A neoplasia cardíaca é rara em cães e incomum em gatos. Hemangiossarcoma do átrio direito, no Pastor-alemão, e neoplasias do corpo aórtico, em cães braquicéfalos com idade avançada, são neoplasias primárias caninas comumente encontradas. Tumores primários, em felinos, incluem mesotelioma e quimiodectoma (tumor da base do coração), geralmente acompanhados de efusão pericárdica. O quimiodectoma localiza-se preferencialmente entre a aorta e o átrio esquerdo ou na via de saída do ventrículo direito.

As neoplasias cardíacas metastáticas são mais frequentes nos gatos. Em nossa rotina clínica, todavia, a neoplasia cardíaca, nos cães, geralmente está associada a linfomas, principalmente quando localizada na base do coração (Figura 6.22). Radiografias torácicas podem revelar cardiomegalia ou efusão pericárdica associada a tamponamento cardíaco. Massas, quando observadas, localizam-se comumente na área do átrio direito e na base do coração, podendo deslocar a traqueia ou o esôfago dorsalmente. Na incidência dorsoventral, a traqueia desloca-se à direita. A massa pode simular linfonodos mediastinais aumentados. A pneumopericardiografia e a angiografia, seletiva ou não seletiva, contribuem para o diagnóstico dessas neoplasias. A ecocardiografia tornou-se o procedimento mais valioso de diagnóstico para a identificação de neoplasias cardíacas em cães e gatos (Figura 6.23). A efusão pericárdica melhora a visibilização do coração, facilitando a identificação de estruturas normais (p. ex., gordura pericárdica ou periaórtica) e anormais, o que permite a localização de pequenas lesões em massas. A projeção paraesternal direita, em corte longitudinal e transversal, auxilia na identificação de massas auricular ou atrial direita. Estas podem se projetar para dentro do espaço pericárdico, para a câmara atrial direita ou se estender para outras áreas da base cardíaca ou do pericárdio. Comumente, os hemangiossarcomas apresentam áreas hipoecoicas com aspecto mosqueado ou de “queijo suíço”. Com frequência, invadem o lume atrial direito. Os tumores da base do coração, em comparação aos hemangiossarcomas, tendem a aparecer como estruturas de tecido mole, homogêneas e sem áreas hipoecoicas. Normalmente, o linfoma de base do coração apresenta aspecto semelhante, associado à efusão pericárdica. Tumores da tireoide ou paratireoide podem aparecer na via de saída do ventrículo direito ou no átrio esquerdo.

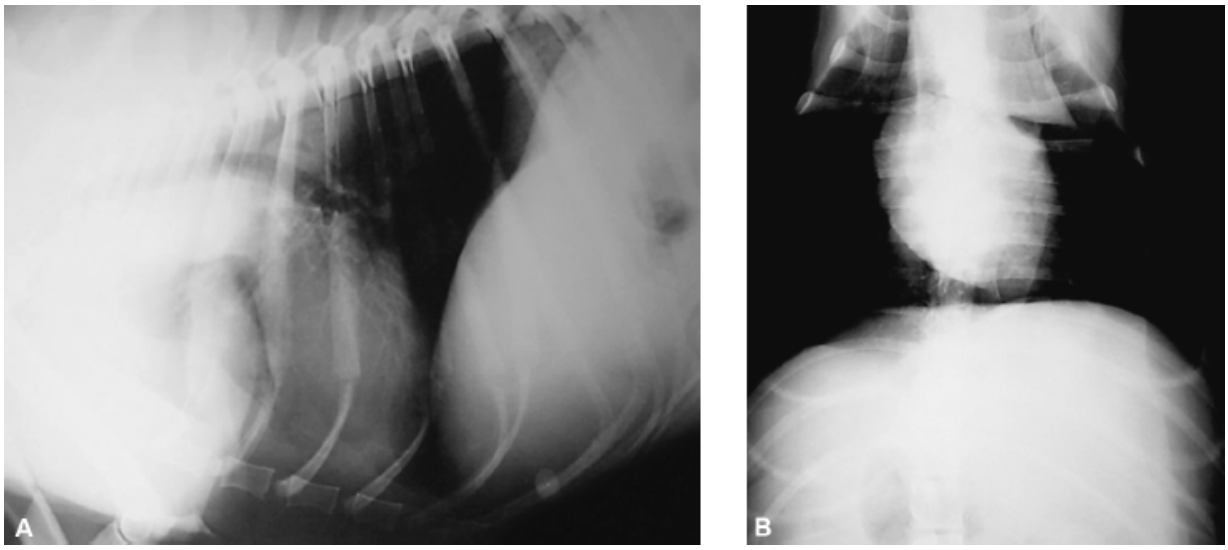


Figura 6.21 Imagem radiográfica lateral-direita (**A**) e ventrodorsal (**B**) do tórax de uma fêmea canina, 7 anos de idade, da raça Boxer, com timoma. **A.** Observa-se deslocamento dorsal da traqueia e caudal da silhueta cardíaca. **B.** O timo estende-se do mediastino cranial para o interior do tórax cranial esquerdo.

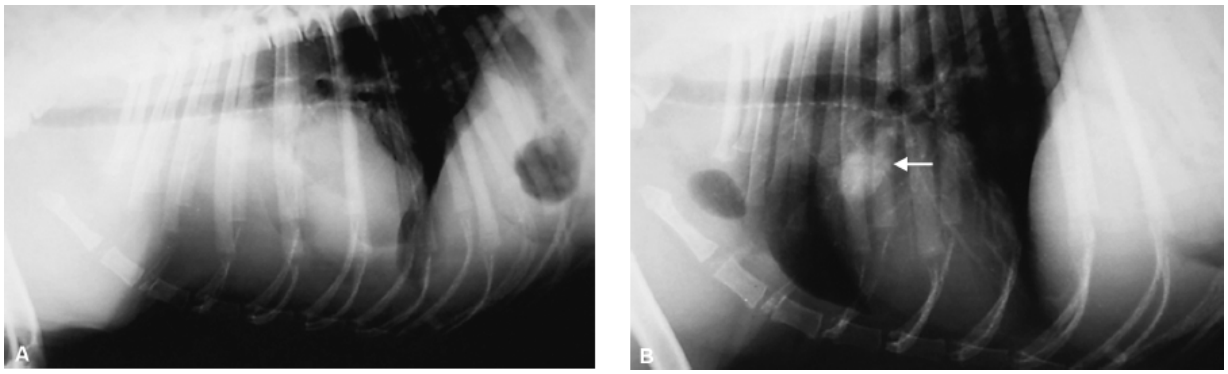


Figura 6.22 Imagem radiográfica lateral-direita obtida na apresentação de um cão macho, adulto, sem raça definida, com linfoma no átrio direito (**A**) e depois do tratamento com quimioterápico (**B**). **A.** Observa-se massa de tecido mole sobrepondo-se à silhueta cardíaca direita e o deslocamento dorsal da traqueia. **B.** Redução do volume da massa, que mimetiza metástase pulmonar, após o tratamento clínico com quimioterápico (seta).

Neoplasias da cavidade abdominal

A radiografia abdominal tem como objetivo detectar lesões infiltrativas ou de discretas massas neoplásicas no interior de um órgão ou da cavidade abdominal. Em geral, não se identificam discretas massas neoplásicas no

interior do parênquima de um órgão. O único indício de que há massa neoplásica no interior de um órgão é o aumento de volume ou a irregularidade no contorno. Esse aspecto, denominado “fenômeno de *iceberg*”, representa a visibilização de uma pequena porção da massa na superfície, ao passo que grande parte da massa encontra-se implantada no interior do órgão. Pode-se observar esse fenômeno em fígado, baço e nos rins. A presença de gordura, ar e neoformação óssea no núcleo de uma neoplasia facilita radiograficamente sua identificação.

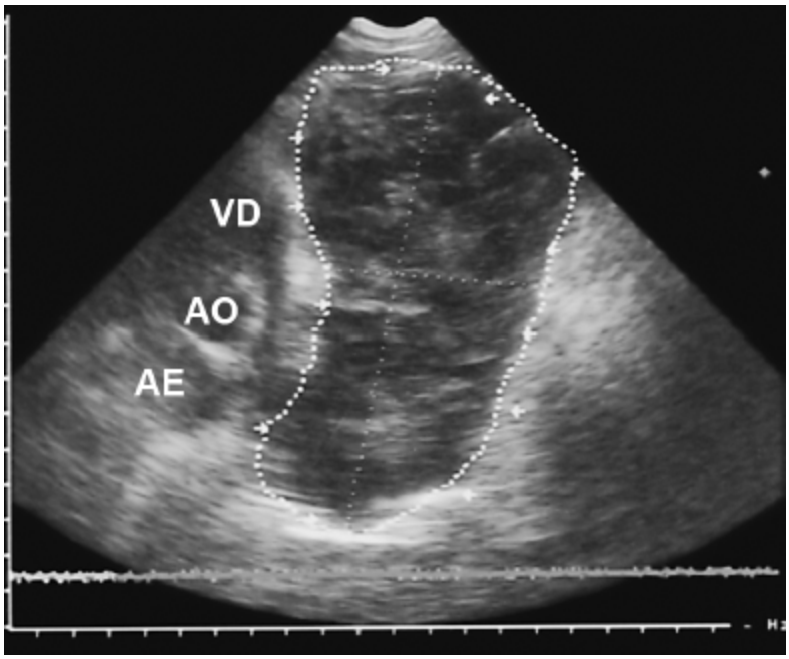


Figura 6.23 Ecocardiograma em plano transversal de linfoma cardíaco do cão da Figura 6.22. O tracejado delimita o tumor de aspecto cavitário, hipoecogênico e heterogêneo. AE = átrio esquerdo; AO = aorta; VD = ventrículo direito.

Deve-se lembrar de que nem todas as massas representam neoplasia. Deve-se excluir a presença de abscessos, cistos, hematomas, granulomas e os aumentos fisiológicos de volume, entre outros fatores.

Massas abdominais podem ser ocultadas pela presença de fluido intra-abdominal, que deve ser removido antes da realização de outra radiografia, a qual deve ser feita para identificar, com maior precisão, a presença da

massa. Pode-se avaliar a origem desta pela sua posição e a intensidade de deslocamento de outros órgãos.

A ultrassonografia é meio de diagnóstico seguro, não invasivo, que raramente requer a contenção química do animal. Permite confirmar diagnósticos radiológicos ou clínicos de massas abdominais e facilita a localização do órgão de origem e a identificação de doenças concomitantes em outros órgãos. Aspiração com agulha fina ou biopsia guiada por ultrassom dá suporte a um diagnóstico definitivo dessas massas.

Fígado

Neoplasias hepáticas são as causas comuns de aumento focal ou generalizado do órgão. Radiograficamente, a alteração mais comum é a hepatomegalia. Pode ser mais difícil identificar aumento de um lobo específico comparado a um aumento generalizado do órgão. Na projeção lateral, pode-se avaliar a hepatomegalia pelo deslocamento caudodorsal do piloro em relação à região cárdia e ao fundo gástrico, onde a linha central do estômago torna-se angulada caudalmente, ultrapassando o arco costal (Figura 6.24). Na projeção ventrodorsal, estômago, duodeno proximal, rim direito e cólon transverso podem estar deslocados caudal e medialmente. Porém, essas alterações dependem do grau e do número de lobos aumentados.

O contraste de bário do trato gastrintestinal superior pode adicionar informações, por meio da melhor observação do deslocamento do estômago e do duodeno secundário à neoplasia hepática. Algumas vezes, pode ser útil o uso de pneumoperitônio para determinar o tamanho e o formato de um lobo hepático. Porém, essas técnicas são pouco utilizadas na rotina veterinária, uma vez que a ultrassonografia tornou-se uma das melhores maneiras de avaliar as alterações do parênquima hepático.

À ultrassonografia, as lesões com um centro ecogênico, circundado por uma borda mais sonolucente, denominadas lesões tipo “alvo”,

frequentemente são lesões neoplásicas (Figura 6.25). As lesões focais ou multifocais, hipoecoicas ou mistas são mais comuns do que as lesões focais uniformemente hiperecoicas (Figura 6.26).

A identificação de uma neoplasia solitária no fígado, primária ou metastática, implica a necessidade de que o restante do abdome seja minuciosamente avaliado em busca de fluido livre ou linfonodopatia. A lesão hepática solitária em um animal sadio aumenta a possibilidade de que esta seja benigna, especialmente se o tamanho do fígado for considerado normal.

Existem tumores hepáticos que, com frequência, apresentam determinado padrão ultrassonográfico, auxiliando em sua identificação e no prognóstico. O carcinoma hepatocelular fre-quentemente tem o aspecto ultrassonográfico de uma massa única, grande e hiperecogênica (Figura 6.27), mas também pode aparecer como lesão focal ou multifocal e de ecogenicidade mista. Deve-se considerar o linfossarcoma em animais com hepatomegalia quando o fígado apresentar-se normal ou houver lesões hepáticas focais ou multifocais, mesmo sem linfonodopatia periférica.

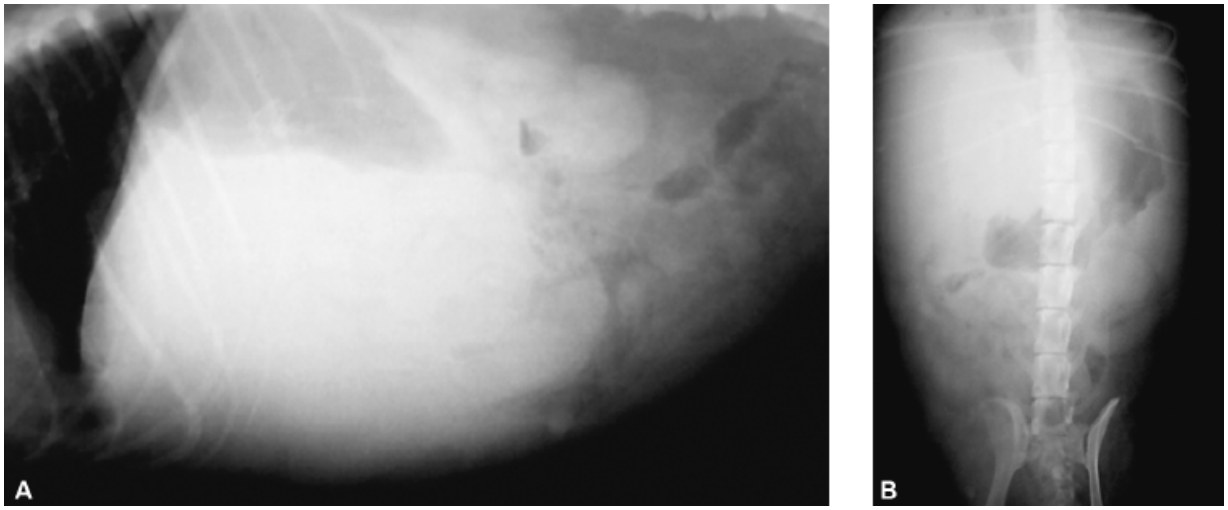


Figura 6.24 Imagem radiográfica lateral-direita (**A**) e ventrodorsal (**B**) do abdome de um cão com neoplasia hepática. **A.** Hepatomegalia que produz o deslocamento caudodorsal do piloro e do fundo gástrico, com o estômago ultrapassando o arco costal. **B.** Estômago,

duodeno proximal, rim direito e cólon transverso encontram-se deslocados caudal e medialmente.

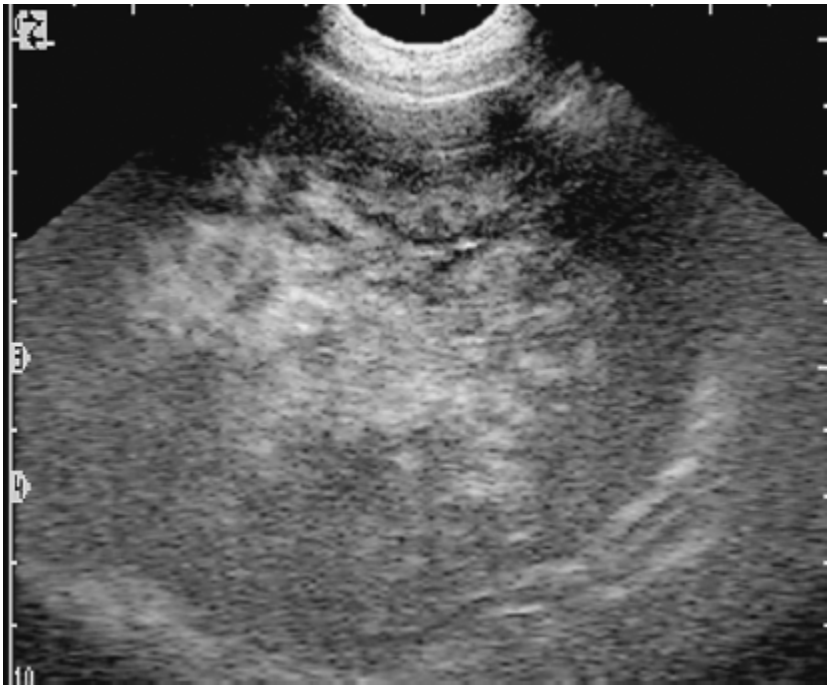


Figura 6.25 Ultrassonografia em plano parassagital direito do fígado de uma fêmea canina, 5 anos de idade, da raça Pitbull. Observa-se neoplasia focal com centro ecogênico circundado por borda sonolucente.

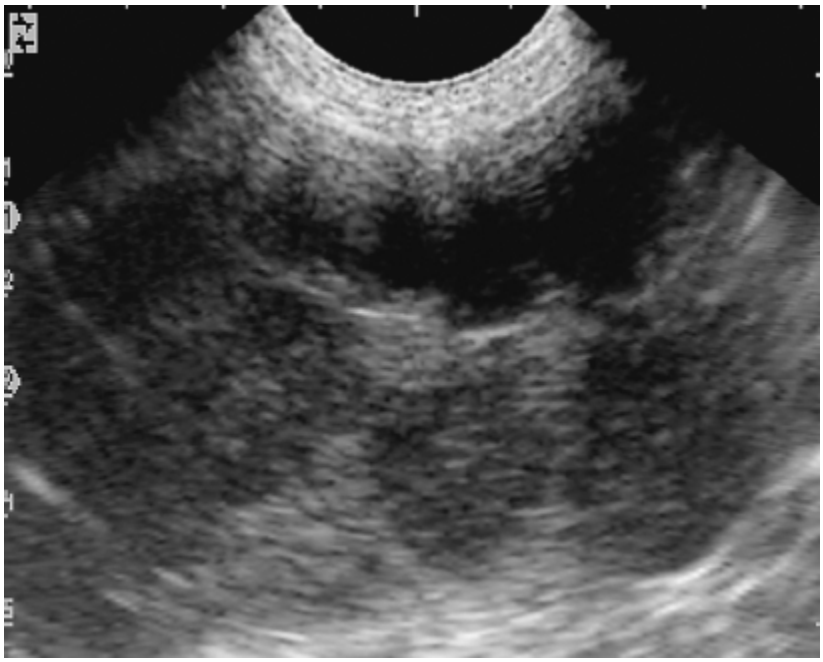


Figura 6.26 Ultrassonografia em plano sagital do fígado de um cão macho, 12 anos de idade, da raça Teckel, apresentando neoplasia primária com lesões multifocais hipoecoicas.

Os hemangiossarcomas podem ser vistos como massas hipoecogênicas com lojas anecogênicas entremeadas.

O tumor venéreo transmissível hepático em cão pode ser observado como múltiplas lesões tipo "alvo", típicas de metástase, cujo centro é hiperecogênico, rodeado por imagem hipoecogênica, dispersa pelo parênquima, apresentando-se com bordas irregulares e com dimensões aumentadas.

Os aspectos ultrassonográficos da neoplasia hepática são muito variáveis, e o mapeamento Doppler pode ser uma ferramenta útil na abordagem dessas formações (Figura 6.28).

Diferentes tipos histológicos de tumores primários ou metastáticos podem parecer extremamente semelhantes, tornando o exame ultrassonográfico ineficaz para determinar o tipo celular. Deve-se realizar, para a obtenção do diagnóstico definitivo, a biopsia aspirativa com agulha fina ou *Tru-cut* guiada por ultrassom ou a biopsia cirúrgica.

Vesícula biliar e trato biliar

Neoplasias que acometem a vesícula biliar são facilmente identificadas à ultrassonografia quando confinadas a sua parede. As neoplasias que envolvem o trato biliar não podem ser distinguidas de outras neoplasias hepáticas, em razão do seu aspecto variável. Para a obtenção de diagnóstico definitivo, é necessária a aspiração com agulha fina ou a biopsia.

Baço

Lesões neoplásicas focais ou multifocais em baço normalmente têm origem de sarcomas; o hemangiossarcoma e o linfossarcoma são os tipos tumorais comumente encontrados. Metástases esplênicas são menos comuns, comparadas a metástases hepáticas, uma vez que o fígado apresenta duplo

suprimento sanguíneo. Entre as metástases esplênicas, destacam-se os carcinomas pancreáticos, mamários e o carcinoma hepatocelular. Comumente, a neoplasia primária caracteriza-se por apresentar massa única e metástase multifocal.

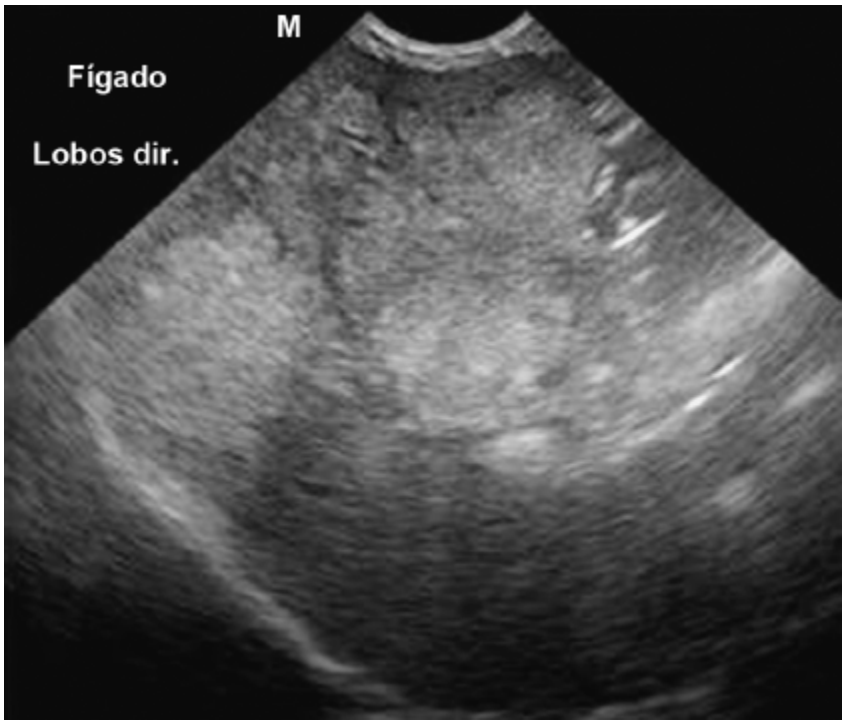


Figura 6.27 Varredura ultrassonográfica de parênquima hepático com presença de área hiperecogênica e heterogênea entremeada à topografia de lobos direitos de contornos irregulares. Cão macho, Schnauzer, 11 anos. Diagnóstico: carcinoma hepatocelular. M = massa.

Nas radiografias, quando a massa encontra-se no interior do parênquima, a lesão é frequentemente associada ao corpo ou à cauda do baço. Se a neoplasia for difusa, observam-se esplenomegalia e variável grau de efusão. Em gatos, o aumento generalizado do baço muitas vezes indica doença infiltrativa, como linfossarcoma ou mastocitoma. Massas em topografia de cabeça esplênica causam deslocamento caudodorsal das alças intestinais em projeção lateral e deslocamento caudal e lateral direito na projeção ventrodorsal. Em razão do ligamento gastresplênico, a parte proximal do

baço torna-se relativamente imóvel. Em geral, massas nessa região causam deslocamento da grande curvatura do estômago, especialmente na projeção ventrodorsal. Massas em região de corpo e da cauda do baço são as causas mais comuns de aumento de volume com radiopacidade de água em região mesogástrica ventral na projeção lateral (Figura 6.29).

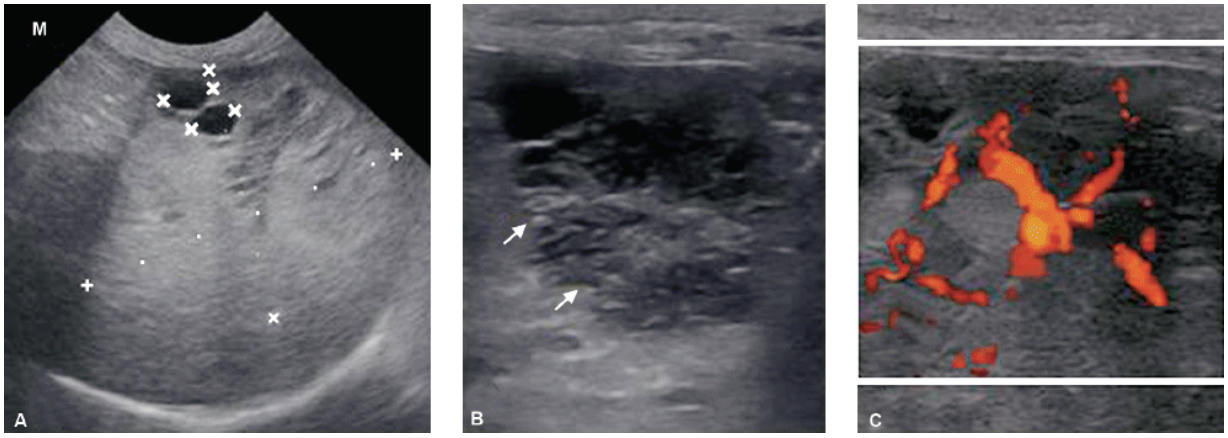


Figura 6.28 Fêmea canina, Poodle, 15 anos. **A.** Grande nódulo hiperecogênico e heterogêneo em lobos esquerdos. **B.** Área levemente hipoecogênica e heterogênea entremeada ao nódulo (setas). **C.** Mapeamento Power Doppler de área citada em (**B**), demonstrando importante vascularização central e periférica, sugerindo hipervascularização (neoangiogênese). M = massa.

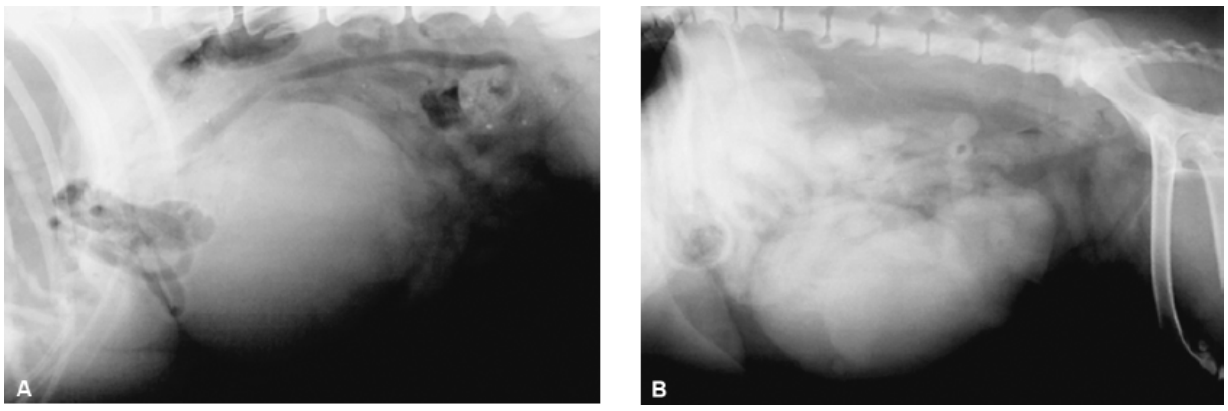


Figura 6.29 Imagens radiográficas laterais/direita de abdome. **A.** Cão macho, 7 anos de idade, sem raça definida, com neoplasia (corpo do baço) em região mesogástrica ventral apresentando radiopacidade de água. **B.** Fêmea canina, 13 anos de idade, sem raça definida, com neoplasia no corpo e na cauda do baço.

Lesões focais em baço são facilmente identificadas à ultrassonografia, porém o diagnóstico definitivo é restrito; baseia-se apenas em seu aspecto ultrassonográfico, uma vez que hematomas, nódulos hiperplásicos, necroses vasculares, distúrbios inflamatórios e condições neoplásicas primárias ou metastáticas podem produzir imagens ultrassonográficas similares (Figura 6.30). A doença neoplásica focal pode ser identificada como áreas mistas ou hipoecoicas, podendo ter definição insuficiente de suas margens e, ocasionalmente, apresentar septações. A margem esplênica pode ser rompida pela lesão se esta estiver localizada na região subcapsular. Como consequência, pode haver fluido livre intra-abdominal, como sangue, particularmente nos casos de hemangiossarcoma.

Doença infiltrativa difusa pode ser sutil e, portanto, não percebida à ultrassonografia. A ecogenicidade do órgão pode estar reduzida ou aumentada, como no caso do linfossarcoma, e o parênquima pode apresentar-se normal ou, às vezes, com ecotextura grosseira.

O linfoma apresenta ampla variedade de aspectos ultrassonográficos. Sua apresentação ultrassonográfica mais comum é a esplenomegalia difusa, com ecogenicidade normal ou reduzida, superfície irregular ou lisa e ecotextura grosseira. Pode ainda apresentar-se como pequenas áreas anecoicas e hipoecoicas, sem produção de reforço acústico posterior. O contorno pode estar mal definido e a ecogenicidade ser normal ou reduzida, o que resulta em padrão semelhante ao “favo de mel”. Em alguns casos, há aumento difuso da ecogenicidade. Um aspecto menos comum é a esplenomegalia com presença de áreas hipoecogênicas dispersas pelo parênquima ou com múltiplas cavidades ecogênicas e complexas (necrose, hematomas, nódulos hiperplásicos). Em gatos, descreveram-se também os mesmos aspectos, sendo, porém, mais comum a forma em que se visibiliza esplenomegalia hipoecogênica difusa, com ecotextura grosseira, ou inúmeros e pequenos focos hipoecogênicos, com a superfície lisa. Devem-se avaliar linfonodopatia abdominal e o envolvimento de outros órgãos, como o

fígado ou o trato gastrintestinal. É comum a presença de fluido livre abdominal. A radiografia torácica pode demonstrar linfonodopatia nos linfonodos esternal, mediastinal e traqueobrônquico, assim como metástase pulmonar.



Figura 6.30 Ultrassonografia em plano parassagital esquerdo do baço de um cão macho, 9 anos de idade, da raça Poodle, com lesões multifocais hipoecoicas difundidas no parênquima.

Pode-se considerar o hemangiossarcoma, apesar do aspecto ultrassonográfico variável, na presença de um grande nódulo localizado em uma das extremidades do baço.

Devem ser considerados com aspecto e ecogenicidade complexos, caracterizados por áreas anecogênicas (hematomas agudos e cistos), hiperecogênicas (mineralizações e fibroses) e ecogênicas não homogêneas (canais cavernosos de sangue, hematoma crônico, cisto, área de necrose ou abscesso), além de múltiplas e pequenas áreas císticas com reforços acústicos posteriores (Figura 6.31). Ao contrário do hemangiossarcoma, o

liomiossarcoma e o mastocitoma são, com frequência, homogêneos e hipoecogênicos.

Em geral, histiocitose acarreta esplenomegalia hipoecogênica, podendo ocorrer na forma de múltiplos e grandes nódulos com ecogenicidade complexa. Pelo fato de as lesões no baço não serem específicas, é necessária a biopsia aspirativa com agulha fina para o diagnóstico conclusivo.

Glândulas adrenais

As neoplasias adrenais caninas incluem adenoma, carcinoma adrenocortical e feocromocitoma, além das possíveis metástases. Em animais normais, as glândulas adrenais não são visibilizadas radiograficamente. Na presença de neoplasias, a adrenal pode estar aumentada e calcificada, o que possibilita sua visibilização à radiografia. Em gatos, observou-se a calcificação sem aumento glandular, neoplasia ou qualquer outra lesão que afete a adrenal. A suspeita radiográfica de lesão em massa nas adrenais pode se basear na presença de massa de tecidos moles ou calcificação na região craniomedial ao rim correspondente, que pode estar deslocado no sentido caudolateral. Massas na glândula adrenal esquerda podem deslocar a região do fundo do estômago cranialmente, o cólon transverso caudoventralmente e o rim esquerdo caudalmente. Pode ser mais difícil visibilizar massas na glândula adrenal direita, em razão da sua proximidade com o fígado.

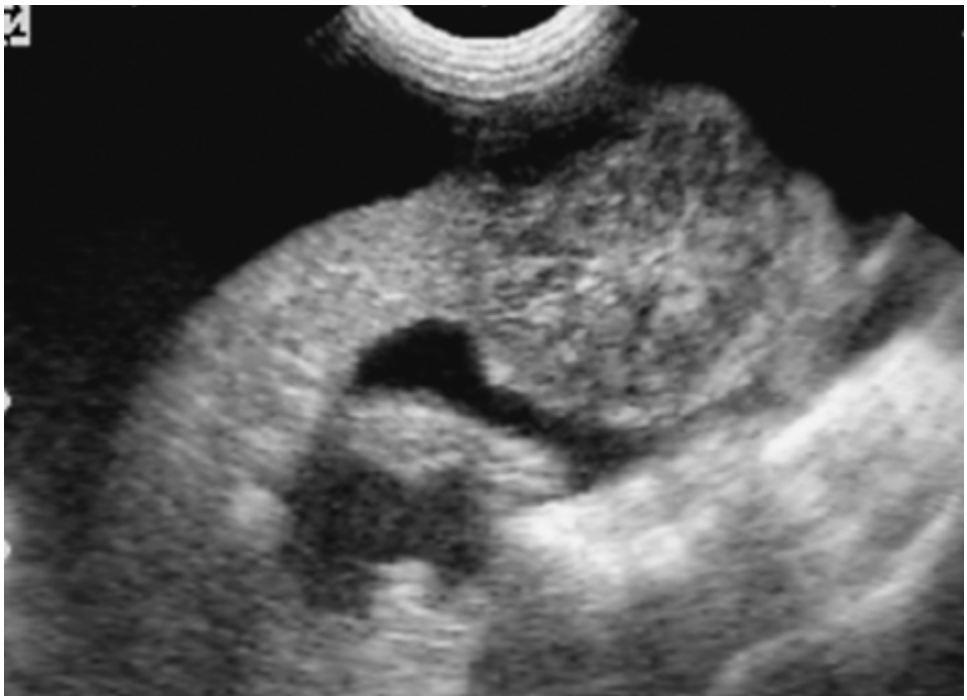


Figura 6.31 Ultrassonografia em plano parassagital esquerdo do baço de um cão macho, 6 anos e 7 meses de idade, da raça Akita, com a presença de um grande nódulo localizado na cauda do baço (hemangiossarcoma). Observa-se lesões multifocais hipoecoicas e fluido livre na cavidade abdominal.

A utilização de pneumoperitônio em projeção dorsoventral ou lateral horizontal pode auxiliar na avaliação das glândulas adrenais. O venograma da veia cava caudal pode mostrar obstrução ou fluxo sanguíneo venoso defeituoso.

Em geral, o aumento bilateral das adrenais sugere hiperplasia e possível hiperadrenocorticismo, ao passo que um envolvimento unilateral sugere processo neoplásico. Quando há processo neoplásico unilateral, pode ser mais difícil a avaliação da glândula contralateral, pela possível atrofia compensatória. Embora existam diferenças consideráveis de tamanho, se o diâmetro da glândula à ultrassonografia exceder 2 cm, será maior a possibilidade de neoplasia. Há considerável sobreposição de tamanho entre as glândulas adrenais afetadas pelo hiperadrenocorticismo pituitário-dependente e aquelas afetadas pela neoplasia.

Por meio do exame ultrassonográfico, é possível observar as dimensões das glândulas adrenais, do parênquima e dos contornos, com exceção dos casos em que as massas não são visibilizadas em decorrência da gordura perirrenal ou da presença de gás causando reverberação. A maioria das massas adrenais é ovoide ou esférica e tem ecogenicidade semelhante ao córtex renal.

Na doença neoplásica, a ecogenicidade é variável. Focos hiperecoicos focais ou sombreamento acústico resultante de calcificações, associados à glândula adrenal aumentada, sugerem, em geral, neoplasia adrenocortical (Figura 6.32). A mineralização é pouco comum nos casos de feocromocitomas. Em gatos, a mineralização nas glândulas adrenais é acidental, sendo menos comum a ocorrência de neoplasias adrenais do que nos cães. Há ocorrência, nas neoplasias malignas, de invasão das estruturas vasculares adjacentes e do rim, além da presença de trombos.

Adenomas e massas metastáticas geralmente têm aspecto nodular, sem alterações específicas em sua ecogenicidade. Os feocromocitomas são formações geralmente solitárias, de tamanhos que variam de 0,14 a 15 cm de comprimento e 2 a 7 cm de diâmetro, que podem apresentar ligeira heterogeneidade da ecotextura. Cerca de 30 a 56% dos casos apresentam massas abdominais periféricas nos rins durante a avaliação radiográfica. Observam-se metástases pulmonares em 11% dos casos.

Não são muito indicadas biopsias ou aspiração guiada pelo ultrassom em massas adrenais, uma vez que hemorragia e crise hipertensiva fatal foram descritas associadas a biopsias de feocromocitomas.

Pâncreas

Neoplasia pancreática é rara em cães e gatos. Os tumores pancreáticos geralmente têm origem epitelial e são classificados como endócrinos (envolvendo as ilhotas de Langerhans) ou exócrinos (envolvendo as células dos ácinos ou do epitélio ductal). Os carcinomas de origem acinar ou ductal

tendem a se desenvolver na porção central da glândula, e à medida que aumentam podem obstruir o ducto biliar comum, invadir o duodeno ou o estômago e causar metástase hepática (Figura 6.33). Metástases nos linfonodos regionais, nos pulmões e no tecido ósseo também são comuns. Entre os tumores endócrinos, estão os glucagonomas, insulinomas ou gastrinomas.

Ao exame radiográfico, observa-se, comumente, massa ou área de radiopacidade aumentada na porção cranial direita do abdome. O duodeno proximal está frequentemente deslocado para a direita e o antro estomacal para a esquerda. O contraste de bário do trato gastrintestinal superior pode ilustrar, nas radiografias, principalmente na projeção ventrodorsal, o deslocamento do duodeno proximal e as irregularidades da mucosa duodenal pela infiltração neoplásica.

A ultrassonografia mostra-se como um meio de diagnóstico por imagem mais sensível que o exame radiográfico na detecção de alterações pancreáticas, porém o diagnóstico diferencial entre neoplasia e pancreatite não pode ser feito com precisão somente por meio desse método de diagnóstico. Insulinomas tendem a aparecer como formações nodulares hipoecogênicas e bem delimitadas. Os carcinomas apresentam aspecto e tamanho variáveis. A investigação seriada pode ser vantajosa. Deve-se examinar o paciente para a identificação de sinais de linfonodopatia e metástases nos órgãos abdominais ou nas superfícies peritoneais (carcinomatoses). Pode ser essencial, em alguns casos, aspiração guiada por ultrassom com agulha fina para análise citológica ou biopsia de lesões em massa.

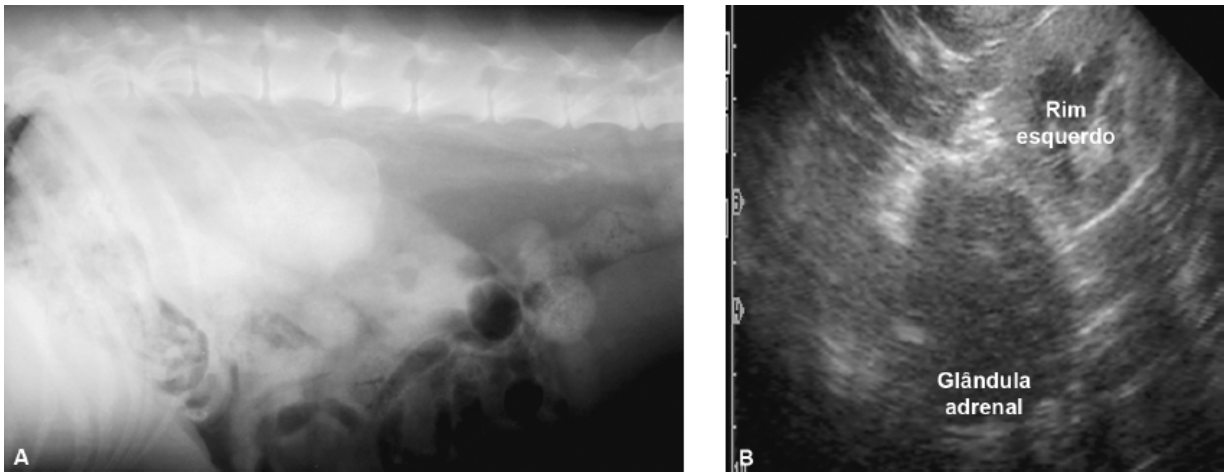


Figura 6.32 **A.** Imagem radiográfica em projeção lateral direita de uma fêmea canina com 8 anos de idade ilustrando, na região dorsocranial da cavidade abdominal, sobrepondo a silhueta renal direita e esquerda, uma massa de calcificação amorfa e nitidamente delimitada. **B.** Ultrassonografia em plano parassagital esquerdo, em que se observa a glândula adrenal, medial ao rim esquerdo, com aparência hiperecoica de uma meia-lua, decorrente de penetração do som deficiente no tecido interno calcificado da glândula.

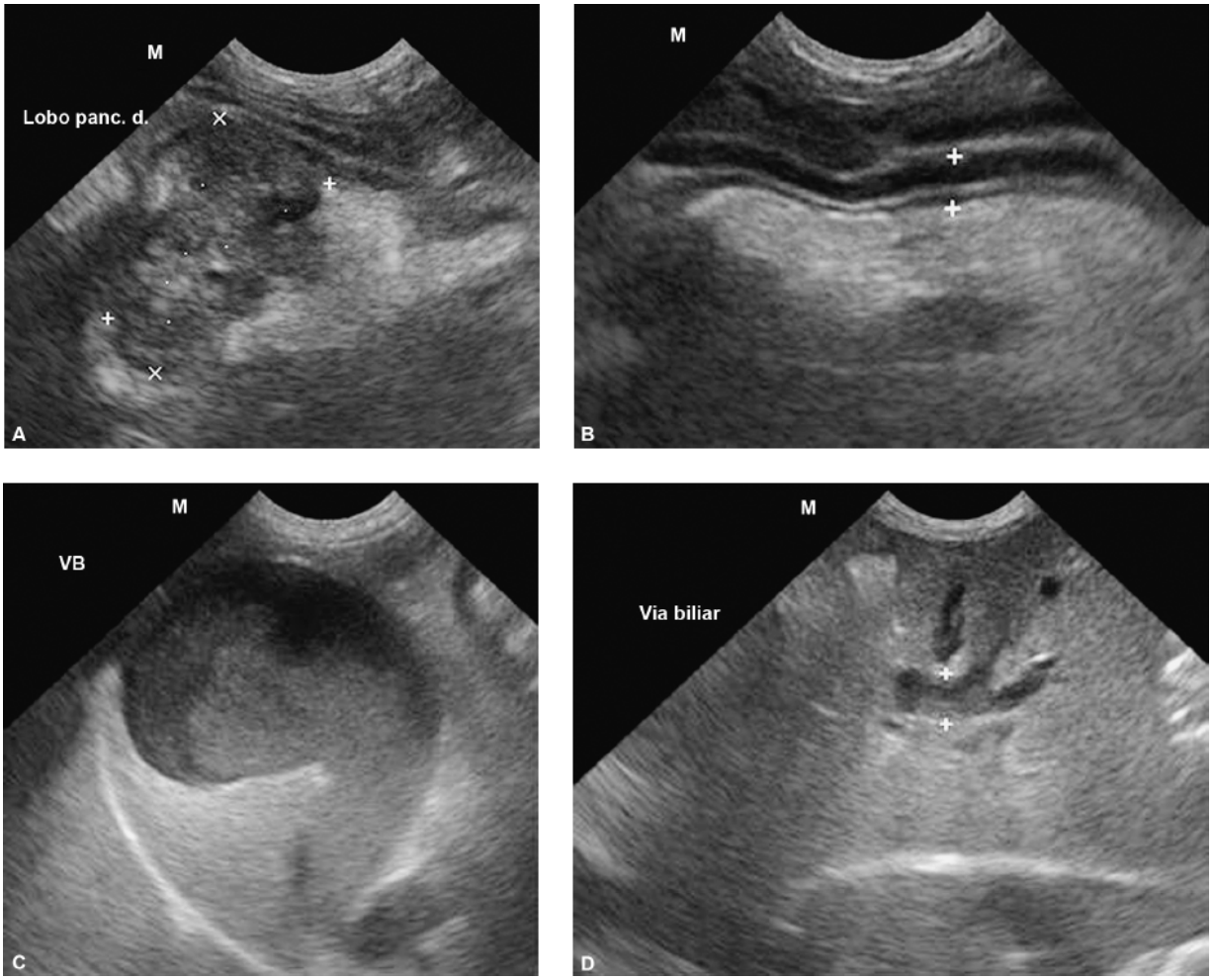


Figura 6.33 Carcinoma pancreático: fêmea canina, Cocker, 5 anos. Histórico: icterícia. **A.** Presença de formação heterogênea, de ecogenicidade mista entremeada ao lobo pancreático direito, com dimensões em torno de 3,72 × 3,74 cm. Mesentério hiperecogênico adjacente. **B.** Presença de área hipoecogênica entremeada à parede duodenal, estendendo-se e alterando o lume intestinal. **C.** Processo obstrutivo em vias biliares com vesícula biliar distendida por conteúdo anecogênico, com quantidade moderada de lama/barro biliar. **D.** Vias biliares extra-hepáticas dilatadas. M = massa; lobo panc. d. = lobo pancreático direito; VB = vesicula biliar.

Neoplasias do sistema digestório

Esôfago

Neoplasias de esôfago são raras em cães e gatos, mas foram descritos carcinoma de células escamosas, sarcomas associados ao *Spirocerca lupi* e

liomioma. Obstrução parcial ou completa é uma sequela possível.

Exames radiográficos podem não apresentar alteração alguma nos casos de neoplasias pequenas. Pode haver massa de tecido mole mediastinal se a neoplasia for grande e envolver a porção torácica do esôfago.

Nos casos de processo obstrutivo, o esôfago cranial à obstrução pode estar dilatado e repleto de conteúdo gasoso ou líquido e as estruturas adjacentes podem estar deslocadas. Na região cervical, o esôfago dilatado pode causar deslocamento ventral e lateral direito da traqueia e, na região torácica, deslocamento ventral da traqueia e silhueta cardíaca.

A utilização de meio de contraste positivo (bário) poderá demonstrar espessamento da parede e irregularidades no contorno da mucosa, em geral envolvendo apenas um lado da parede esofágica, falha de preenchimento nos casos de tumores intraluminais, além de determinar o grau de oclusão do esôfago pela presença do tumor. Nos casos em que houver erosão da parede, podem-se visibilizar pequenas úlceras. A fluoroscopia poderá demonstrar alguma anormalidade funcional associada. O exame ultrassonográfico do esôfago cervical pode determinar o local e a causa de diminuição do peristaltismo, pela visibilização da massa e consequente dilatação do esôfago. A endoscopia permite visualização da massa geralmente ulcerada, avaliação do aspecto macroscópico, tamanho e extensão, além de possibilitar a coleta de material para biopsias.

O *Spirocerca lupi* provoca uma reação granulomatosa que aparece nas radiografias como uma área de opacidade aumentada entre a base do coração e o diafragma. Neoformações ósseas (espondiloses) são frequentemente vistas nos aspectos ventrais das vértebras torácicas, mais ou menos da sétima à décima vértebra. Descreveu-se osteopatia hipertrófica associada ao sarcoma secundário a esse parasita.

Estômago

O aspecto radiográfico das neoplasias gástricas varia de acordo com o tamanho, o formato e a localização do tumor. O aspecto radiográfico mais comum é de uma massa projetando-se para o lume gástrico, criando uma falha de preenchimento na presença do contraste.

Radiografias simples podem demonstrar nenhuma alteração significativa ou evidenciar a massa intraluminal, algumas vezes delineada por gás, no interior do estômago, além de espessamento focal ou difuso da parede gástrica e ausência ou notável distorção no padrão normal das pregas da mucosa. Visibiliza-se espessamento difuso da parede gástrica, com certa tendência a desenvolver úlceras, nos casos de adenocarcinomas. Estes causam metástases para linfonodos regionais, fígado e pulmão, tornando necessária a realização de radiografias torácicas. Liomiomas geralmente são lesões solitárias localizadas na região cárdia, ao passo que os liomiossarcomas tendem a apresentar massas extraluminais.

O exame contrastado positivo, por meio do bário, pode confirmar espessamento e irregularidade focal ou difusa da parede, falhas de preenchimentos do contraste pela presença do tumor, ulceração da mucosa gástrica, em que o bário preenche a cratera da úlcera e persiste naquele local, caracterizando um contorno inalterado durante radiografias seriadas (Figura 6.34). Tumores difusos são mais difíceis de serem identificados, pois normalmente não produzem defeitos de preenchimento. Entretanto, podem alterar o formato do estômago e diminuir a motilidade e o poder de distensão da área envolvida, que pode ser notada em radiografias seriadas ou por fluoroscopia. Devem-se avaliar as alterações observadas em várias radiografias para evitar a possibilidade de confundir contrações normais do estômago com anormalidades.

As principais características ultrassonográficas de tumores gástricos estão relacionadas com o espessamento da parede em vários graus, focal ou difuso, muitas vezes irregulares, e com perda da integridade das camadas da arquitetura da parede (Figura 6.35).

Faz-se necessário o preparo adequado do paciente, com jejum alimentar prévio, uma vez que o ar intraluminal, o conteúdo alimentar e a contração da parede gástrica podem comprometer uma avaliação detalhada. Com relação à técnica do exame, o critério mais importante é uma boa avaliação da região antropilórica, em razão da alta incidência de tumores nesse local. Dessa forma, algumas vezes faz-se necessária a administração de fluidos via sondagem, pois a presença de líquido é imprescindível para avaliação ultrassonográfica dessa região. O melhor procedimento para análise da região pilórica é posicionar o transdutor na curvatura maior do lado esquerdo e deslizá-lo em direção ao lobo caudado do fígado.

Foram descritas, na literatura, algumas características ultrassonográficas específicas para cada tumor gástrico, porém o diagnóstico definitivo deve se basear no exame histopatológico.

Adenocarcinoma é a neoplasia gástrica mais frequente em cães. O aspecto ultrassonográfico mais comum inclui espessamento transmural e perda do padrão normal das camadas (Figura 6.36). Essa camada alterada pode ter aspecto conhecido como “pseudocamada”, provavelmente relacionado à distribuição irregular das camadas pelo tumor, que não deve ser confundido com a normalidade. Caracteriza-se por uma zona moderadamente ecogênica envolvida por linhas internas e externas hipoecogênicas. Linfonodopatia adjacente é um achado importante. Os linfonodos podem apresentar aspecto de alvo, com bordas pouco ecogênicas e centro altamente ecogênico.

O linfossarcoma constitui a neoplasia gástrica mais comum em gatos. Normalmente é caracterizado por espessamento difuso e uniforme da parede estomacal, de aspecto hipoecogênico. Diminuição da motilidade e linfonodopatia regional podem estar presentes (Figura 6.37).

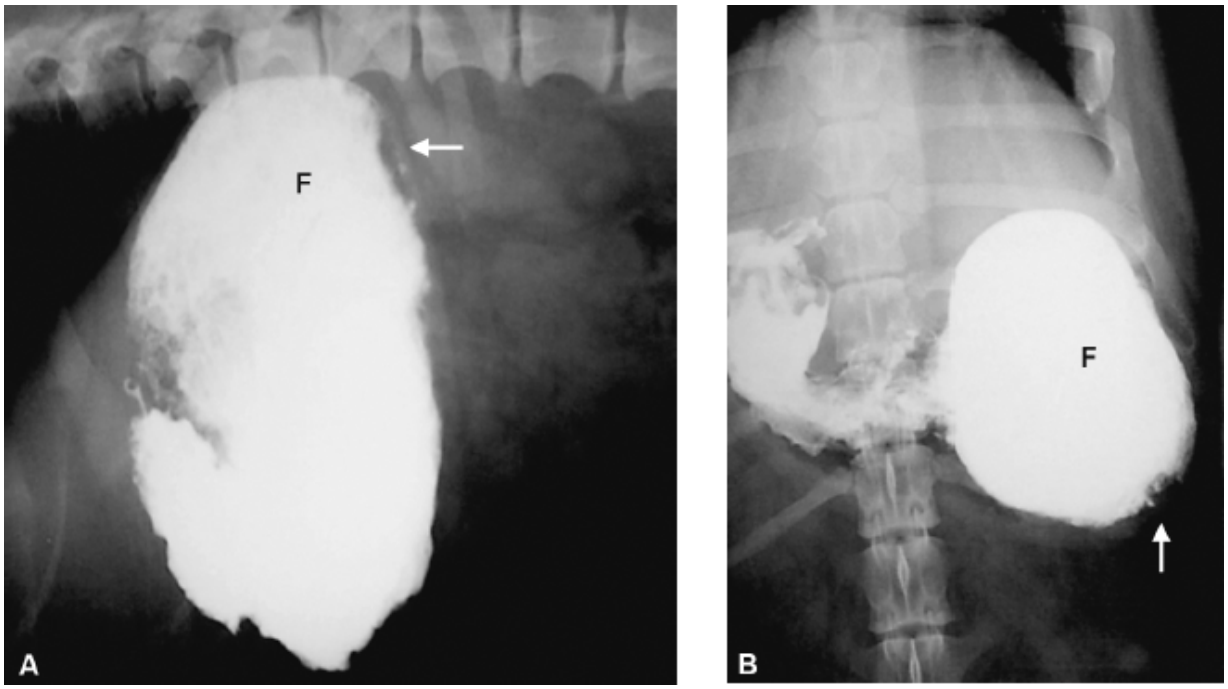


Figura 6.34 Imagem radiográfica lateral-direita (**A**) e ventrodorsal (**B**) do abdome de um cão, que destaca o estômago preenchido com sulfato de bário. Observar, na região fundia (F), correspondente à curvatura maior, o espessamento e a irregularidade da parede do estômago (setas), aspecto radiográfico compatível com neoplasia da parede gástrica.

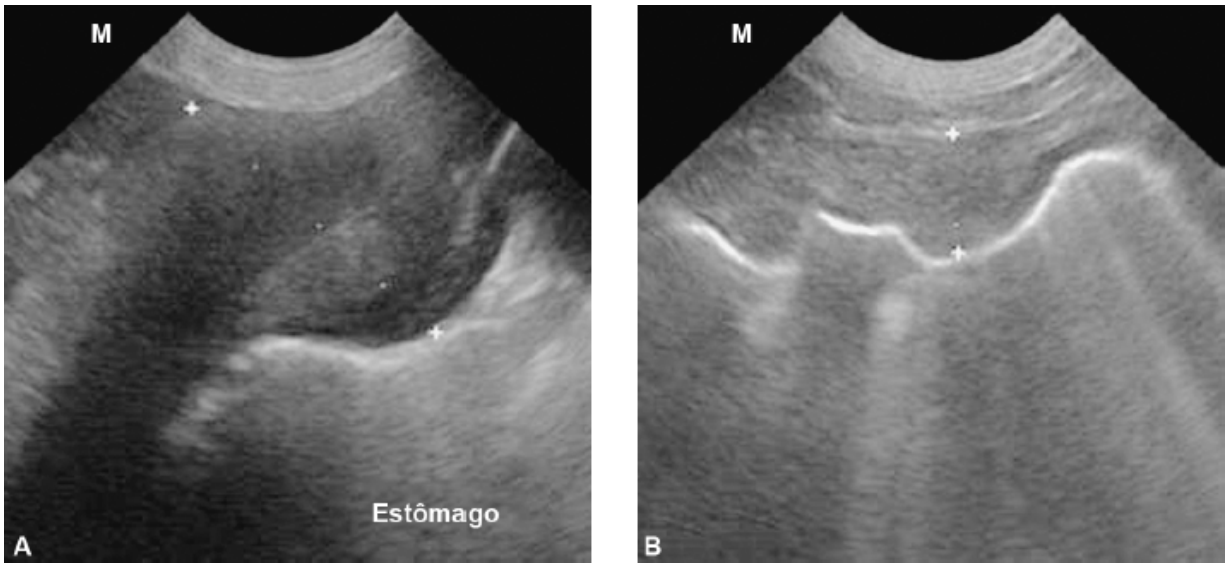


Figura 6.35 Cão macho, Chow-chow, 8 anos. Histórico: emese crônica e emagrecimento progressivo. Acentuado espessamento da parede gástrica, com perda do padrão de camadas se estendendo da região cárdia (**A**), medindo 3,82 cm, à região de corpo gástrico (**B**), medindo 1,28 cm. Diagnóstico histopatológico: carcinoma gástrico acinar. M = massa.

O liomioma gástrico pode aparecer como uma massa pequena, homogênea, séssil e uniformemente ecogênica, e a região cárdia aparenta ser o local de maior ocorrência desta neoplasia. Em geral, não ocorre ulceração.

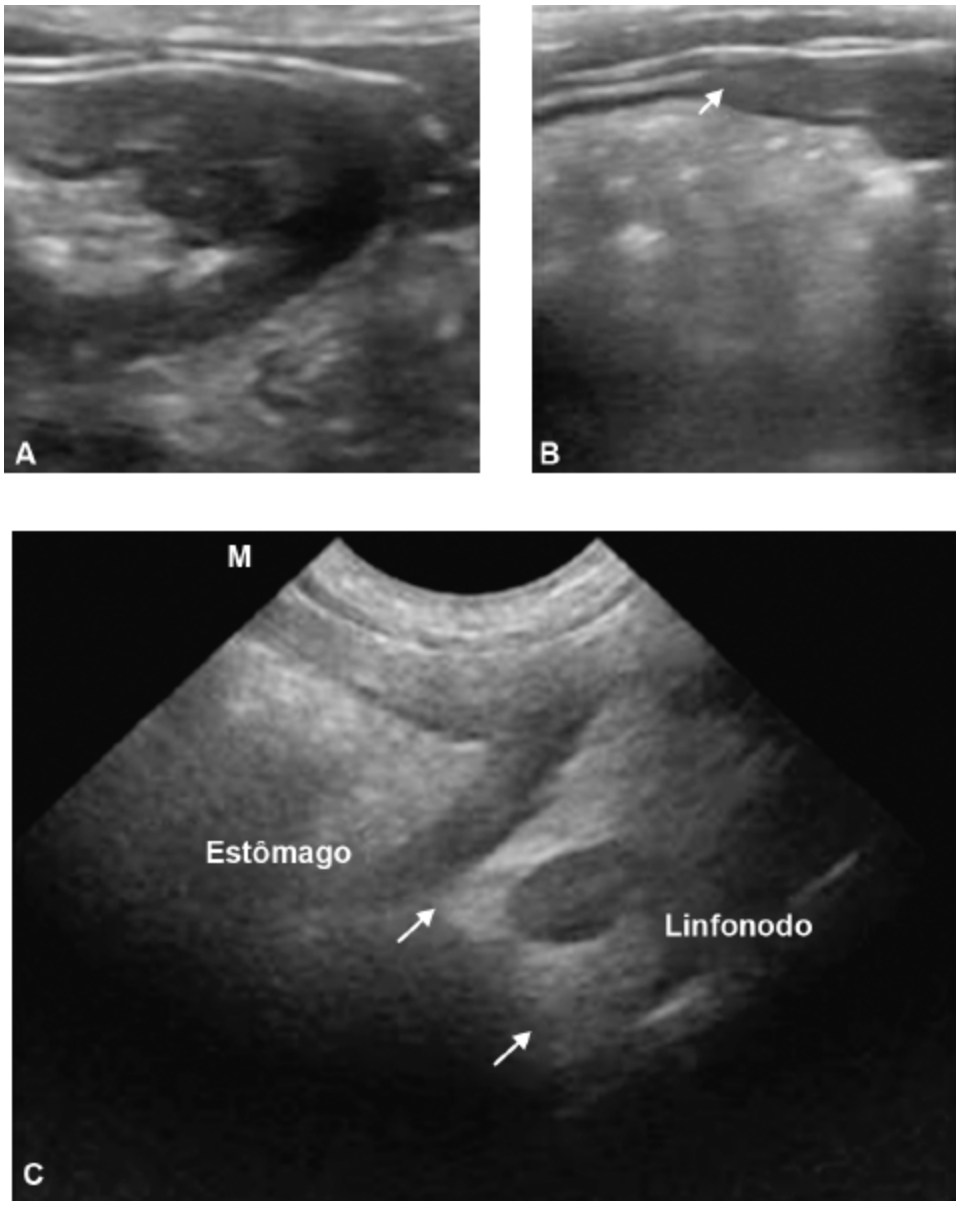


Figura 6.36 Cão macho, Chow-chow, 7 anos. Histórico: hematoemese e emagrecimento progressivo. **A.** Evidente espessamento da parede gástrica em região de curvatura maior, com perda da estratificação das camadas. **B.** Delimitação evidente entre parede gástrica normal e de área afetada, identificada pela seta. **C.** Linfonodo gástrico aumentado, hipoecogênico, circundado por mesentério. M = massa.

O liomiossarcoma geralmente está associado à massa grande, complexa, de crescimento concêntrico, localizada na região de antro, e normalmente ulcerada, sendo a hematêmese o principal sinal clínico. Por sua localização, pode haver obstrução e impedimento da passagem pilórica, com acúmulo variável de fluido no lume gástrico e hipomotilidade. A consequente retenção de líquido pode delinear a lesão, particularmente se ela for intraluminal.

O resultado negativo de investigação rádio e ultrassonográfica não descarta a possibilidade de neoplasia gástrica.

Intestino delgado

Radiografias simples podem não relevar alterações ou permitir a visibilização de uma massa de tecidos moles envolvendo alguma porção do intestino. Podem-se visibilizar sinais de obstrução intestinal, como dilatação e acúmulo de gás ou fluido no segmento cranial à obstrução. O íleo pode apresentar aspecto radiográfico variável, dependendo do tipo, do grau e da duração do processo obstrutivo. Podem-se visibilizar aumentos de linfonodos abdominais e metástases pulmonares, as quais são raramente detectadas nas radiografias torácicas.



Figura 6.37 Imagem sonográfica do estômago de um felino, macho, 11 anos de idade e sem raça definida com linfossarcoma. Observa-se o espessamento uniforme e hipoecoico da parede gástrica, com perda do padrão das camadas.

Estudos com bário de neoplasias intestinais intraluminais demonstram defeitos de preenchimento, irregularidades (ulcerações) no interior do intestino, envolvendo, em geral, apenas um lado da parede, processos obstrutivos ou constrição.

Adenocarcinomas intestinais tendem a produzir lesões constritoras anulares, estreitando o lume intestinal e dando aspecto de “miolo de maçã” ou “porta-guardanapos” em estudos contrastados. As lesões de linfossarcoma são mais difusas, afetando segmentos mais longos da parede intestinal.

As neoplasias intestinais apresentam aspectos ultrassonográficos similares àqueles descritos para os tumores gástricos. Dependendo da localização e da extensão da lesão, as características ultrassonográficas incluem o espessamento focal ou generalizado, simétrico ou assimétrico, da parede intestinal. As camadas da parede estão, em geral, rompidas e pode haver retenção de fluido ou de alimento em áreas próximas. Focos anecoicos e hipoecoicos dentro da massa podem estar relacionados com áreas de necrose e degeneração.

Durante avaliação em tempo real, é importante identificar a presença de gás que causa reverberação ou pequena quantidade de fluido intraluminal no interior da massa. Esse aspecto confirma que a lesão está localizada em alças intestinais.

Adenocarcinomas intestinais são focais, assimétricos, irregulares, com ecogenicidade mista e paredes espessadas, com perda do padrão normal de camadas. Nos felinos, o adenocarcinoma normalmente apresenta-se como espessamento transmural circunferencial, concêntrico e de ecogenicidade mista, localizado mais comumente no jejuno e na junção ileocecocólica. Esse tipo tumoral costuma causar estreitamento luminal, quase nunca observado no linfoma (Figura 6.38). O adenocarcinoma afeta um segmento

intestinal, ao contrário do linfoma, que pode envolver vários segmentos. Essas duas neoplasias podem acometer os linfonodos mesentéricos adjacentes.

Achados ultrassonográficos de linfoma intestinal incluem espessamento transmural infiltrativo com rompimento das camadas da parede e textura hipoecoica.

A diminuição da motilidade é, com frequência, visualizada no segmento afetado. Se a lesão for intraluminal, ela poderá ser delineada por fluido (Figura 6.39).

Com frequência, os liomiossarcomas são grandes, têm origem intramural e crescem para fora da serosa como uma grande massa excêntrica extraluminal ou, menos frequentemente, podem crescer para dentro do lume intestinal. As massas extramurais podem interromper o contorno externo do intestino e causar inflamação localizada e conglomeração dos intestinos.

A biopsia aspirativa guiada pelo ultrassom da lesão intestinal ou dos linfonodos regionais infartados pode ser um método minimamente invasivo de obtenção de amostras para diagnóstico.

Intestino grosso

Radiografias simples podem não demonstrar alterações em neoplasias. Se o tumor causar obstrução ou retenção fecal em segmento anterior, ela poderá ser evidenciada. Massa observada radiograficamente como aumento de volume de tecidos moles, associada à parede intestinal, pode, eventualmente, ser visibilizada. Investigação com enema de sulfato de bário permite avaliar a extensão do tumor, delineando áreas de constrição, irregularidade e ulceração, além de defeitos de preenchimento. Neoplasias retais causam, com frequência, grandes defeitos de preenchimento pelo contraste. A porção intestinal acometida mostra-se fixa e sem capacidade de distensão.

O exame ultrassonográfico do intestino grosso é limitado por causa da presença de gás e conteúdo fecal. Em alguns casos, a instilação de fluido pode deslocar o material fecal e descartar um tumor mural ou intraluminal. Cães e gatos com linfoma ou adenocarcinoma em região de cólon demonstram espessamento grave de todo o cólon descendente (acima de 7 mm), com perda de estratificação das camadas (Figuras 6.38 e 6.40). Liomiossarcoma em ceco foi descrito como uma estrutura pouco ecogênica distorcendo acentuadamente a arquitetura cecal normal.

Neoplasias do sistema urinário

Rins

As demonstrações radiográficas de neoplasia renal dependem da presença ou não de alterações no tamanho e na função. Deve-se considerar neoplasia, no diagnóstico diferencial, quando houver renomegalia e irregularidade em seu formato. A urografia excretora mostrará alterações de tamanho e função, heterogeneidade e pelve renal distorcida. Havendo disponibilidade, a angiografia renal será útil.

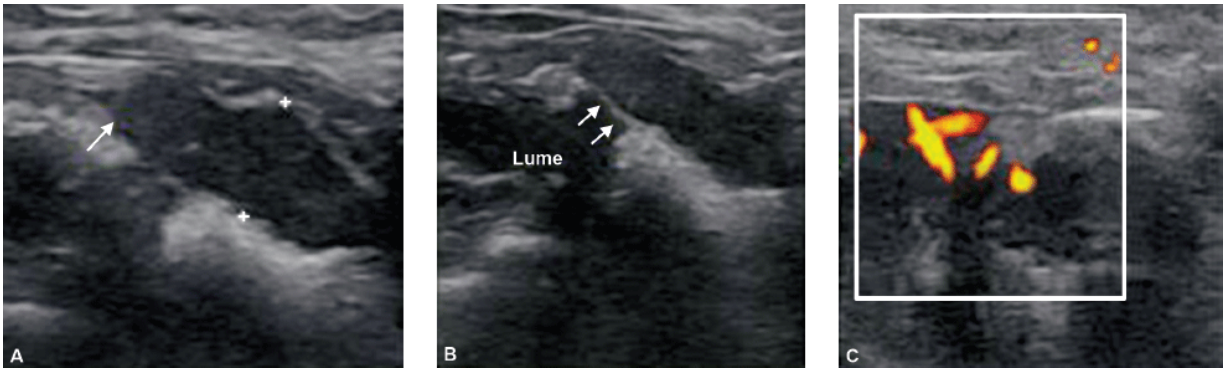


Figura 6.38 Adenocarcinoma em cólon descendente de felino, sem raça definida, macho, 19 anos. Histórico: disquesia. **A.** Evidente espessamento da parede intestinal (0,94 cm), com perda do padrão de camadas, de aspecto hipoecogênico. **B.** Importante estreitamento luminal (setas), em detrimento do espessamento concêntrico da parede intestinal. **C.** Mapeamento Power Doppler da área afetada demonstrando aumento da vascularização.

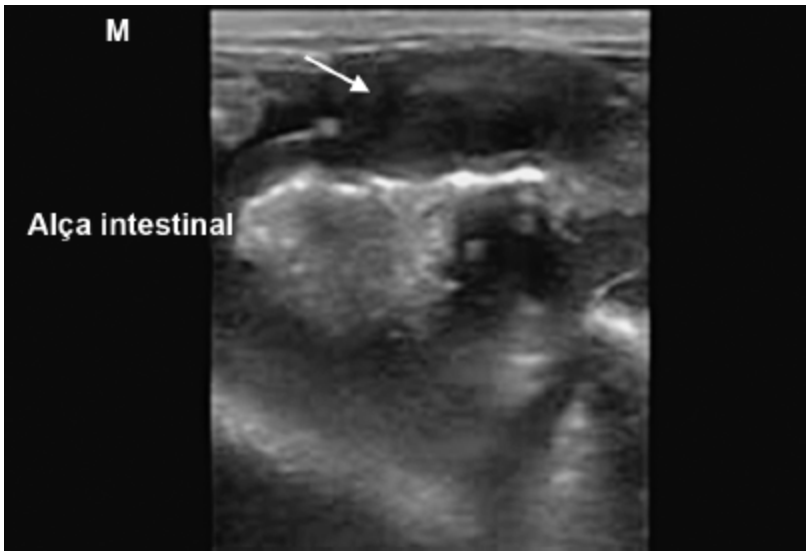


Figura 6.39 Linfossarcoma intestinal. Felino, sem raça definida, macho, 8 anos. Espessamento de parede intestinal, com perda do padrão de camadas e aspecto hipoecogênico (seta). Conteúdo pastoso luminal. M = massa.

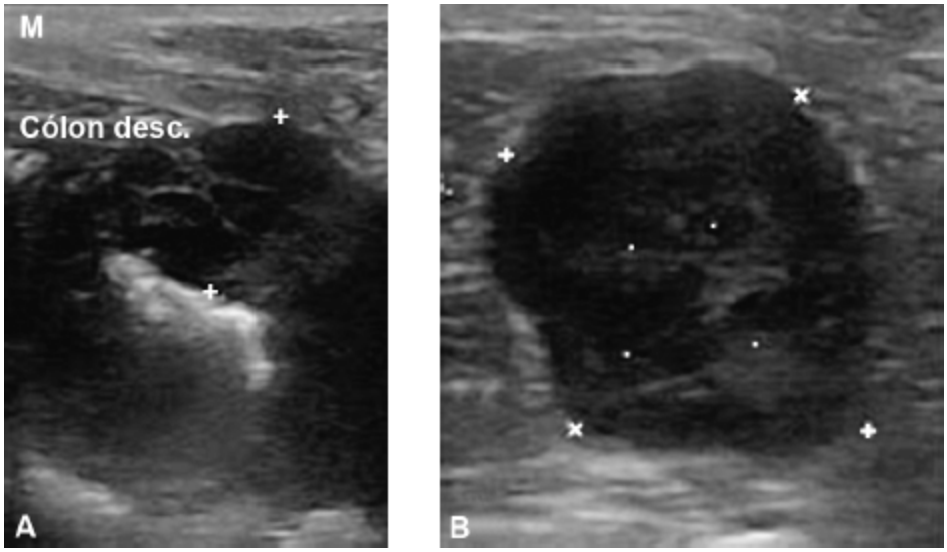


Figura 6.40 Linfossarcoma intestinal em cólon descendente, fêmea canina, Shih-tzu, 5 anos. Histórico: disquesia. **A.** Importante espessamento da parede intestinal (1,77 cm), com perda do padrão de camadas, aspecto heterogêneo, com áreas hipoecogênicas entremeadas à parede. **B.** Linfonodo adjacente arredondado, medindo 2,93 × 2,6 cm (relação altura/comprimento alterada: 0,88 cm), hipoecogênico e heterogêneo, sugerindo infiltração neoplásica metastática. M = massa.

Em pequenos animais, existe variação no aspecto ultrassonográfico das neoplasias renais. As massas podem ser focais, multifocais ou difusas, bem

circunscritas ou infiltrativas, com ou sem distorção da pelve renal. Massas neoplásicas difusas são menos comuns, mas podem ocorrer. As características que tornam o tumor renal detectável ou não pela ultrassonografia são o seu tamanho, a ecogenicidade e a topografia.

Tumores renais com mais de 2 cm de diâmetro, que promovem alterações do contorno externo renal ou que desloquem o sistema coletor, são facilmente reconhecidos. A varredura renal em três planos de corte é necessária no caso de pequenas formações neoplásicas. Lesões menores que 1 cm de diâmetro podem não ser detectadas, principalmente se forem isoecogênicas e não causarem distorção da arquitetura interna ou não alterarem o contorno renal.

A ecogenicidade das neoplasias tem sido correlacionada com o tipo celular, com o grau de vascularização local, com o grau de hemorragia e de necrose. Neoplasias com grandes quantidades de tecido fibroso ou com deposição de minerais aparecem como estruturas hiperecoicas; porém, quando hipervascularizadas, tendem a ser hipoecoicas. Quando a neoplasia atinge boa parte do tecido renal, geralmente se apresenta com ecogenicidade mista, com áreas hiperecoicas representando fibrose ou calcificação, e áreas hipoecoicas indicando necrose ou hemorragia. Existe a possibilidade de surgir padrão similar a cisto multilocular, caracterizado por estruturas anecoicas separadas por áreas hiperecogênicas.

Os padrões ecográficos, porém, não permitem nenhuma distinção entre os tipos e as formas neoplásicas; indica-se a biopsia para diferenciá-las.

Massas difusas infiltrativas podem causar o aumento simétrico do rim sem alterar sua arquitetura interna. Com frequência, os carcinomas envolvem somente um polo, caudal ou cranial, do rim acometido (Figura 6.41).

Ureteres

Em geral, os ureteres normais não são visibilizados à ultrassonografia, mas apenas na presença de dilatação secundária à obstrução por cálculos ou massas extrínsecas ou intrínsecas. Pode haver acometimento do ureter distal nos casos de carcinoma de células de transição da bexiga. A urografia excretora pode revelar a massa ureteral.

Bexiga

Em geral, o desenvolvimento de neoplasias sem a presença de neoformações ósseas não é visibilizado em radiografias simples. Neoplasias malignas, em especial o carcinoma de células de transição, são mais significativas do que as neoplasias benignas. Geralmente, os tumores malignos são invasivos, sendo relativamente frequente a disseminação local para os ureteres, a uretra, a próstata, o reto, a vagina e os linfonodos sublombares. Devem-se realizar também radiografias torácicas e abdominais, com o objetivo de pesquisar metástases pulmonares e ósseas (pelve e coluna lombar).

Em radiografias simples, a bexiga comumente apresenta aspectos normais, podendo estar dilatada nos casos de obstrução uretral. A cistografia é, em geral, necessária para demonstrar neoplasia na bexiga urinária. Com a cistografia de contraste positivo, pode-se visibilizar o defeito de preenchimento causado pela massa projetada para o interior do lume e o desgaste da mucosa da bexiga urinária. Esta se apresenta espessada, irregular e, ocasionalmente, com ulcerações.

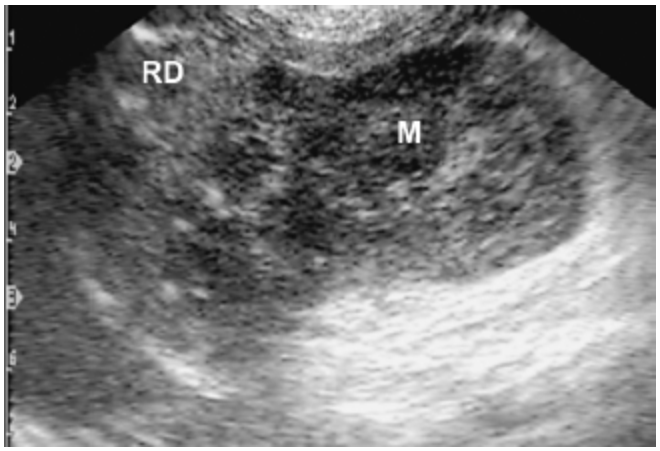


Figura 6.41 Imagem sonográfica em plano sagital do rim direito de um cão macho, 15 anos de idade, sem raça definida, com carcinoma no polo caudal do rim direito (RD). Observar massa (M) com componentes anecoicos e áreas de ecogenicidade mesclada.

A maior parte das neoplasias envolve o trígono e o colo (Figura 6.42) e, mais raramente, o aspecto cranioventral da bexiga urinária. Podem ocorrer processos obstrutivos. A pneumocistografia também permite observar a massa neoplásica projetando-se para o interior da bexiga (Figura 6.43).

Carcinomas de célula de transição geralmente são caracterizados ao exame ultrassonográfico por espessamentos focais da parede, extensões papilares ou polipoides, projetando-se para o lume, com margem intraluminal irregular. Com frequência, são hipoecogênicas, porém podem apresentar ecogenicidade mista (Figura 6.44).

Em alguns casos, a bexiga pode estar difusamente envolvida pelo tumor, sem a presença de massa focal, tendo aspecto ultrassonográfico similar ao da cistite crônica.



Figura 6.42 Imagem radiográfica de cistografia com contraste positivo de uma fêmea canina, 11 anos de idade, da raça Cocker, com carcinoma de células de transição na região do trígono da bexiga urinária. A lesão presente na parede dorsal que se estende do corpo ao colo da bexiga urinária produz um grande defeito de preenchimento e apresenta discreta irregularidade na superfície.

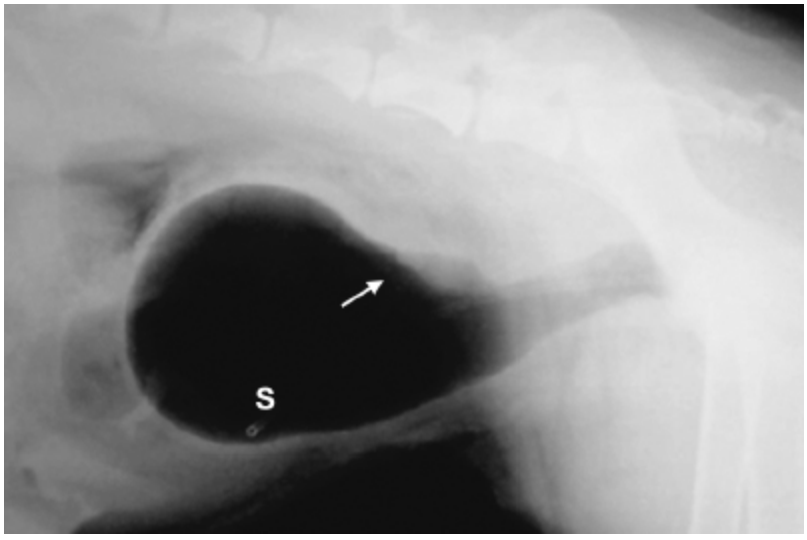


Figura 6.43 Imagem radiográfica de pneumocistografia de uma fêmea canina, adulta, com carcinoma de células de transição na região do trígono da bexiga urinária. Observa-se a massa neoplásica projetando-se para o interior da bexiga (seta). O material com densidade radiopaca no interior da bexiga corresponde à sonda uretral (S).

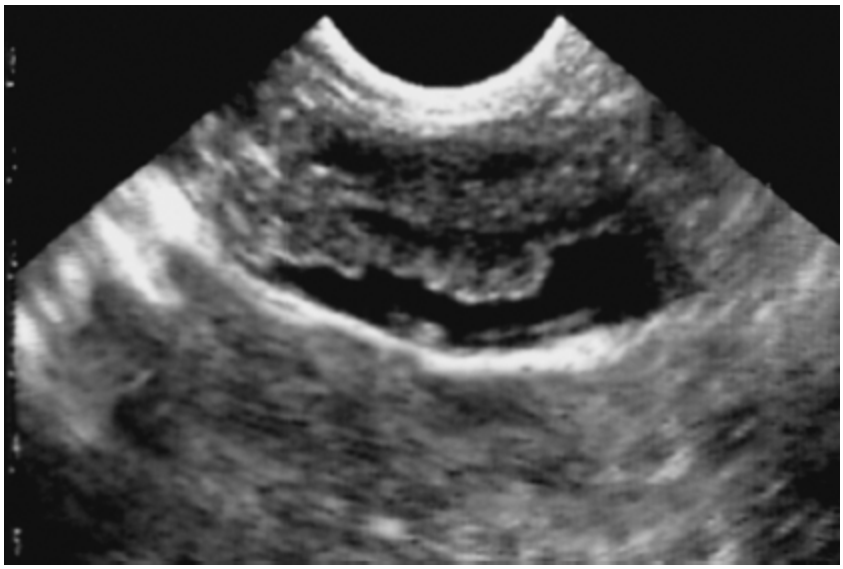


Figura 6.44 Imagem sonográfica, em plano sagital, da bexiga urinária de uma fêmea canina, 9 anos de idade, da raça Cocker, com carcinoma de células de transição envolvendo a região do corpo da bexiga. Observar espessamento focal hipoecoico da parede, extensões papilares projetando-se para o lume e margem intraluminal irregular.

É provável que o tipo tumoral não possa ser determinado apenas por seu aspecto ultrassonográfico. Contudo, tumores epiteliais frequentemente têm superfície luminal mais irregular que os mesenquimais.

A realização de biopsia com agulha fina e guiada por ultrassom, para a confirmação de neoplasias em bexiga, é controversa, pelo potencial de semear células tumorais no trajeto da agulha. Nos casos em que a neoplasia apresenta-se esfoliativa, a citologia do sedimento urinário permite avaliar a presença de células neoplásicas.

Uretra

Em exposições radiográficas simples, a bexiga urinária pode apresentar-se normal ou distendida, dependendo do grau de obstrução da uretra. Ocasionalmente, pode-se evidenciar uma massa de tecidos moles deslocando o reto dorsalmente. Todavia, as neoplasias uretrais são mais bem evidenciadas por meio de uretrograma retrógrado. Podem-se visibilizar irregularidades da mucosa, focais ou difusas, e, algumas vezes, ausência de

preenchimento (Figura 6.45). Essas irregularidades podem estender-se cranialmente para o interior do colo da bexiga, tornando-se, algumas vezes, difícil diferenciá-las de uretrite.

Podem-se identificar tumores uretrais por meio de ultrassonografia, particularmente se o colo da bexiga estiver situado bem cranialmente ao arco púbico. Em geral, são lesões que circundam o interior da parede e podem envolver o colo da bexiga. Sem a utilização de transdutor transretal, a ultrassonografia terá benefício limitado; a radiografia de contraste positivo é superior como auxílio diagnóstico. São necessárias, para o diagnóstico definitivo, biopsia e citologia.

Neoplasias do sistema genital

Ovários

Radiograficamente, não são visibilizadas massas neoplásicas pequenas. Quando grandes, apresentam opacidade homogênea, bem circunscrita e distinta do polo caudal dos rins. Nesses casos, quando localizadas no ovário direito, podem provocar deslocamento ventral do intestino delgado e medial do duodeno e do colón ascendente. Neoplasias do ovário esquerdo podem deslocar medialmente o colón descendente. Enquanto pequenas massas ovarianas são localizadas em proximidades dos polos caudais dos rins, as massas relativamente grandes são pendulares e mimetizam qualquer massa localizada na região mesogástrica (Figura 6.46). A urografia excretora pode ser útil no diagnóstico diferencial para neoplasias renais.

A ultrassonografia, além de auxiliar na localização das massas ovarianas, permite definir o tamanho, o contorno e a ecogenicidade. Embora facilmente identificado, o diagnóstico de massa ovariana às vezes é realizado por exclusão de massas esplênicas, renais ou de nódulos linfáticos. De aspecto sólido, sólido com componentes císticos, císticos ou complexos, não podem ser diferenciadas sem a análise histopatológica. As

margens podem ser lisas ou irregulares. Adenocarcinomas, teratomas e tecomas com frequência têm superfície lisa. Em geral, tumores grandes, anecoicos e septados estão associados a tumores de células granulosas (Figura 6.47). A grande maioria dos tumores ovarianos é unilateral e geralmente apresenta alterações císticas no ovário contralateral. Quando o acometimento é bilateral, em geral trata-se de adenocarcinoma.

Útero

A princípio, a neoplasia uterina não pode ser diferenciada, por meio de radiografias, de massas presentes em outros órgãos.

O exame ultrassonográfico pode ser útil principalmente para determinar a origem da massa abdominal. Embora as neoplasias uterinas não tenham características ultrassonográficas específicas, os adenocarcinomas geralmente são solitários, apresentam tamanhos variados e superfícies irregulares, ao passo que os liomiomas caracterizam-se por massas homogêneas isoecogênicas à parede uterina, que se projetam para o lume anecogênico (Figura 6.48). Porém, estes podem se tornar necróticos e complexos ou sofrer degeneração cística, tornando-se heterogêneos e de difícil diferenciação.

Cérvix

Anatomicamente a cérvix encontra-se entre o reto e o colo da bexiga urinária. Entretanto, radiograficamente, esta normalmente não pode ser visibilizada, requerendo exames contrastados para sua identificação. O principal sinal radiográfico de alteração cervical é o deslocamento ventral do colo vesical ou o descolamento dorsal do reto.

Vagina

As neoplasias vaginais são prontamente acessíveis à inspeção visual e à palpação. A radiografia é útil para determinar o limite cranial de uma grande massa. Se a massa proliferar cranialmente para o interior do

abdome, ela será identificada como massa abdominal caudal. A pneumocistografia ou a cistografia podem delimitar a bexiga urinária, diferenciado-a da massa vaginal. A vaginografia retrógrada e a vaginoscopia podem ser úteis na demonstração da massa vaginal.

Na ultrassonografia, pode não ser possível a diferenciação entre massa vaginal e massa uterina. Quando visibilizadas, podem apresentar aspecto ultrassonográfico variável, com ecogenicidade mista e parênquima heterogêneo (Figura 6.49).

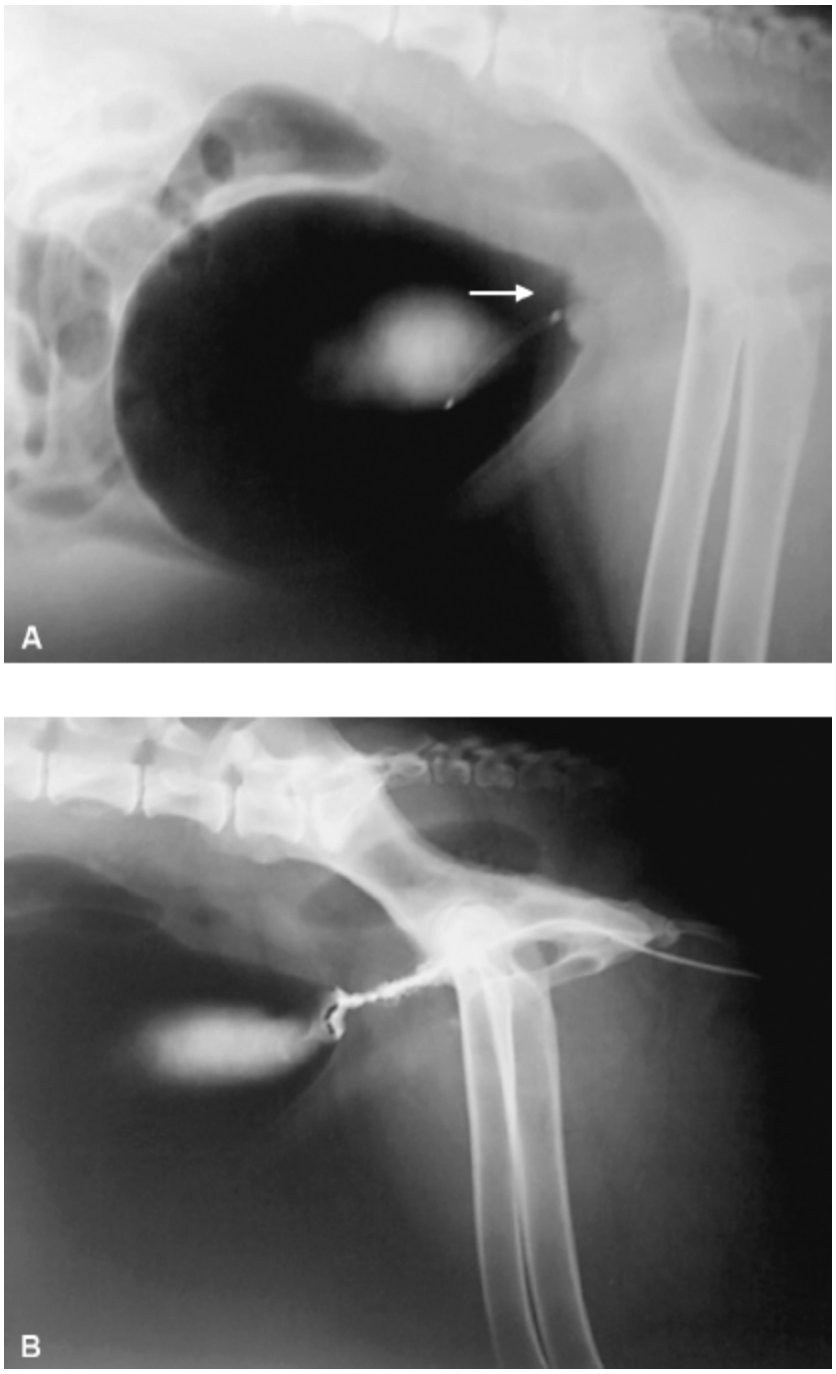


Figura 6.45 Imagem radiográfica em projeção lateral-direita de cistografia de contraste duplo (**A**) associada a uretrograma retrógrado com contraste positivo (**B**), de uma fêmea canina, 10 anos de idade, da raça Pastor-alemão, com carcinoma de células de transição envolvendo o colo da bexiga urinária. **A.** Observar massa de tecidos moles (seta) projetando-se para o interior do lume da bexiga urinária. **B.** Irregularidade difusa da mucosa uretral comprometida pela neoplasia.

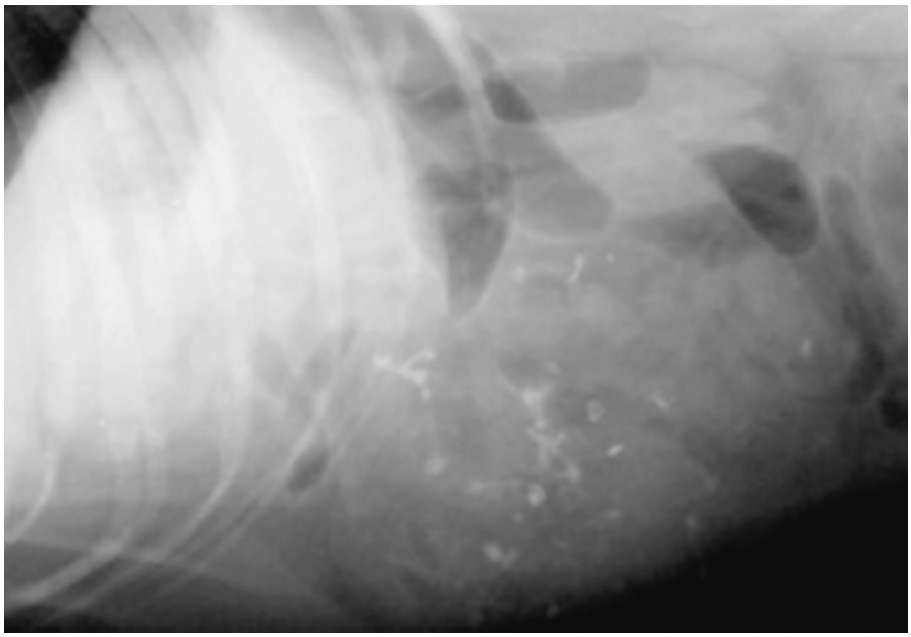


Figura 6.46 Imagem radiográfica lateral-direita do abdome de uma fêmea canina, adulta, sem raça definida, com teratoma no ovário direito. Observa-se massa abdominal difusa, relativamente grande, com opacidade homogênea e calcificações amorfas internas localizadas na região mesogástrica.

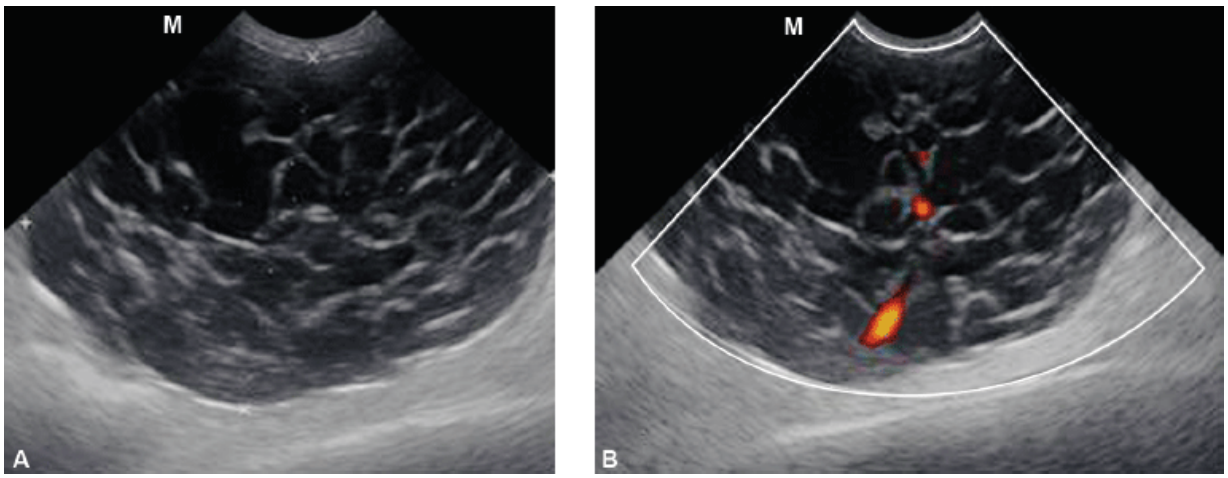


Figura 6.47 Imagem sonográfica de ovário direito de uma fêmea canina, 7 anos de idade, da raça Cocker. **A.** Observar massa de aspecto multicavitário com áreas preenchidas por conteúdo anecoico e separadas por septos ecogênicos. **B.** Mapeamento Power Doppler evidenciando a presença de vascularização central. M = massa.

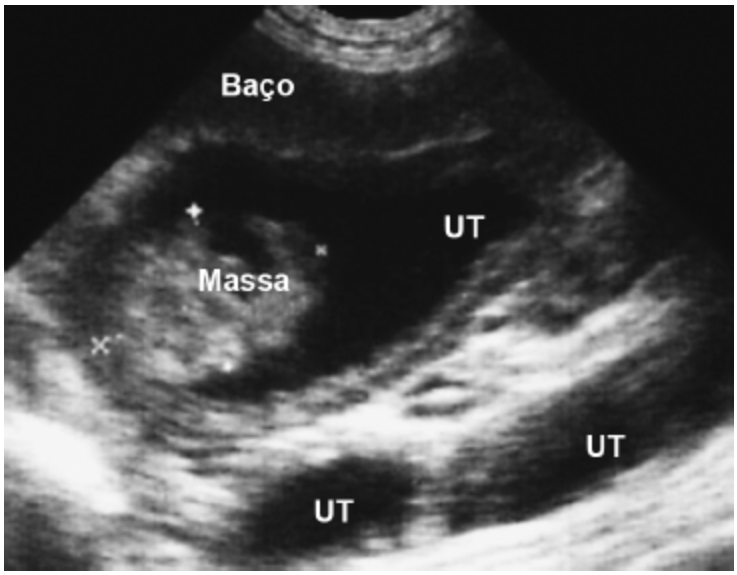


Figura 6.48 Imagem sonográfica de liomioma uterino em fêmea canina, adulta, sem raça definida. Observa-se massa homogênea e isoecogênica à parede uterina que se projeta para o lume anecogênico do útero (UT).

Glândulas mamárias

Por meio do exame radiográfico, podem-se visibilizar as neoplasias mamárias, nas projeções laterais, como aumento de volume de tecidos moles em região abdominal ventral. Algumas massas apresentam, no seu interior, calcificações distróficas. Podem apresentar contornos definidos ou irregulares, com presença de área radiolucente na periferia da massa, nos casos de tumor de mama ulcerado. Indica-se a avaliação radiográfica torácica, em projeções lateral direita, lateral esquerda e ventrodorsal, para a avaliação de metástase pulmonar ou para linfonodos torácicos. Na presença de neoplasias envolvendo as duas glândulas caudais, indicam-se a projeção radiográfica lateral e a ultrassonografia para a análise de linfonodopatia sublombar.

A ultrassonografia pode auxiliar na determinação da extensão da lesão, incluindo a invasão de tecidos adjacentes pelas neoplasias mamárias malignas. Os linfonodos regionais devem ser analisados para a evidência de hipertrofia. O tecido mamário é ecogênico e homogêneo, e os tumores mamários comumente apresentam ecotextura variável (Figura 6.50). Pode-

se notar sombreamento acústico, na presença de calcificações. Com o uso da elastografia, é possível determinar a rigidez da neoplasia mamária e predizer sobre a natureza de ser benigna ou maligna (Figura 6.51).

Próstata

O exame radiográfico abdominal, em relação à ultrassonografia, mostra-se limitado na caracterização das enfermidades prostáticas. Entretanto, permite definir tamanho, forma, localização e densidade radiográfica, assim como evidenciar metástases em linfonodos sublombares, na coluna lombar, na pelve e no pulmão.

Durante o exame radiográfico, a próstata pode apresentar-se de tamanho normal ou aumentada e com contornos irregulares. O aumento prostático pode ser mais bem avaliado por meio de projeções radiográficas laterais. Os sinais radiográficos de prostatomegalia incluem o deslocamento cranial da bexiga urinária e o dorsal do cólon, que, em alguns casos, sofre compressão e, consequentemente, tenesmo. A presença de calcificações amorfas no parênquima da próstata é sugestiva de neoplasia. Na projeção ventrodorsal, o diâmetro da próstata normal raramente é superior a dois terços do canal pélvico. Embora, nessa posição, a porção central da próstata fique em geral obscura, pela sobreposição do sacro e das vértebras caudais, as margens laterais da glândula são frequentemente visibilizadas, assim como o deslocamento lateral do cólon.

A uretra prostática pode estar elevada ou deslocada lateralmente em virtude, principalmente, da prostatomegalia assimétrica. A uretrocistografia permite verificar se a uretra encontra-se dilatada, irregular, estenosada e se há presença de refluxo de contraste para a glândula (Figura 6.52).

A ultrassonografia pode detectar irregularidade no formato da próstata e ecogenicidade mista com ecotextura variável, em razão dos focos múltiplos hiperecogênicos coalescentes e pouco definidos. Os focos irregulares de mineralização, observados por regiões hiperecoicas acompanhadas de

sombra acústica, são típicos de neoplasia prostática. Áreas de hemorragia e necrose são visibilizadas como regiões focais hipoecoicas (Figura 6.53).

O diagnóstico definitivo da lesão pode ser confirmado pela biopsia aspirativa com agulha pequena ou pela biopsia *Tru-cut* guiada por ultrassom transabdominal.

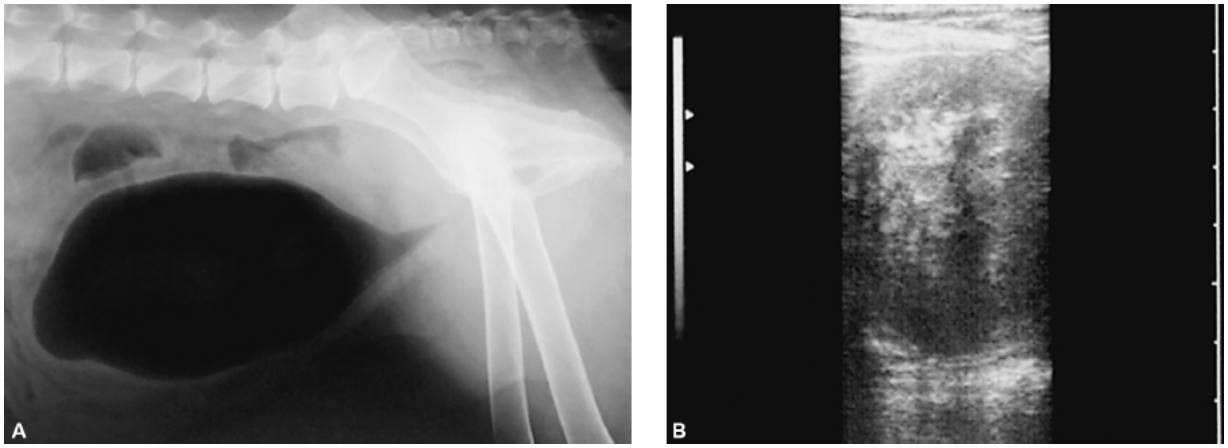


Figura 6.49 Imagem radiográfica em projeção lateral-direita (**A**) e imagem ultrassonográfica em plano transversal (**B**) da região caudal do abdome de uma fêmea canina, 13 anos de idade, da raça Pastor-alemão, com fibroliomioma vaginal. **A.** Observa-se, após pneumocistografia, espessamento da parede, sinal de persistência de úraco e compressão dorsoventral da região do pescoço da bexiga urinária. **B.** Massa vaginal de ecogenicidade mista e parênquima heterogêneo.

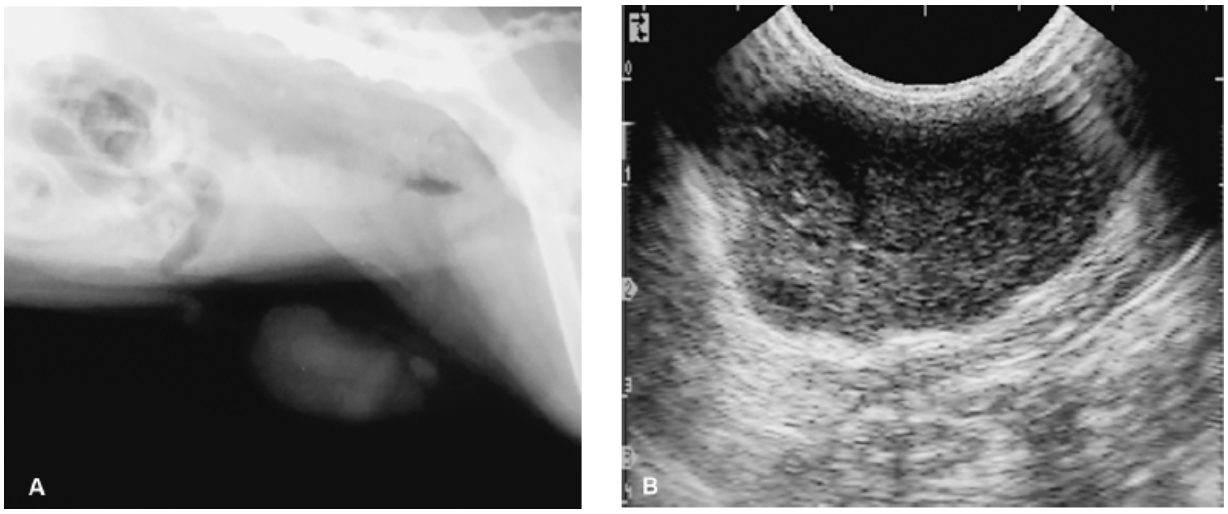


Figura 6.50 Imagem radiográfica em projeção lateral-direita (**A**) e imagem ultrassonográfica em plano sagital (**B**) da região caudal do abdome de uma fêmea canina, 14 anos de idade, sem raça definida, com neoplasia em glândula mamária. **A.** Aumento de volume de tecidos moles em região abdominal ventral de contornos bem definidos. **B.** Massa de ecogenicidade mista e ecotextura variável.

Testículos

O exame radiográfico dos testículos tem aplicabilidade limitada comparada à ultrassonografia. Entretanto, permite avaliar a presença de massas abdominais secundárias a processos neoplásicos em testículos ectópicos ou até mesmo metástases. Testículos intra-abdominais localizam-se normalmente no trajeto entre o polo caudal do rim e o canal inguinal, podendo causar compressão e desvios de órgãos.

A varredura eletrônica por ultrassonografia dos testículos é útil em pacientes com suspeita de neoplasia testicular não palpável ou para diferenciar causas intratesticulares de extratesticulares, em casos de aumento escrotal. Os tumores testiculares podem provocar aumento generalizado do órgão e obliteração do mediastino testicular e do epidídimo.

Os tumores de célula intersticial podem ser bilaterais e geralmente são compostos de pequenos nódulos focais que podem tornar-se confluentes, formando grandes massas nodulares.

Os tumores de célula de Sertoli, comuns em testículos ectópicos, causam aumento generalizado do testículo afetado e atrofia do testículo contralateral. À ultrassonografia, esse tipo de neoplasia apresenta-se hipoecoico e bem delimitado, com margem hiperecogênica e, às vezes, com áreas anecoicas no seu interior (Figura 6.54). No interior da cavidade abdominal, com frequência tornam-se grandes e com ecotextura mista ou complexa.

Os seminomas testiculares apresentam-se, ultrassonograficamente, como grandes massas solitárias unilaterais e com áreas de necrose e hemorragia.

A vascularização da formação pode ser realizada pelo estudo Doppler (Figura 6.55).

A perplexidade na ecogenicidade e na ecotextura dos tumores testiculares gera, comumente, um padrão heterogêneo misto, porém o uso de biopsias é raramente indicado, uma vez que o tratamento preconiza a remoção cirúrgica dos testículos envolvidos.

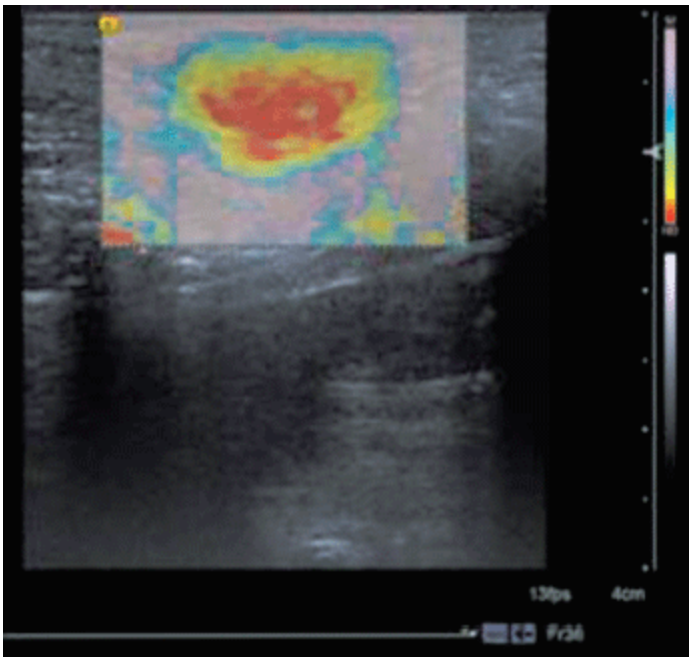


Figura 6.51 Imagem de elastografia ARFI qualitativa de fibroadenoma mamário, em escala de cores, mostrando as características da rigidez do tecido avaliado. Nota-se que o contorno da lesão em destaque é constituído de tecido mais elástico em relação à região central da lesão.



Figura 6.52 Imagem radiográfica em projeção lateral-direita da região caudal do abdome de um cão macho, adulto, sem raça definida, com neoplasia de próstata. À uretrocistografia com contraste positivo, notam-se a bexiga urinária deslocada cranialmente e a uretra dilatada, irregular, estenosada, e também a presença de refluxo de contraste para o interior da glândula.



Figura 6.53 Imagem sonográfica de neoplasia da próstata. Observa-se a ecogenicidade mista com ecotextura variável, em razão dos focos múltiplos hiperecogênicos coalescentes e pouco definidos.

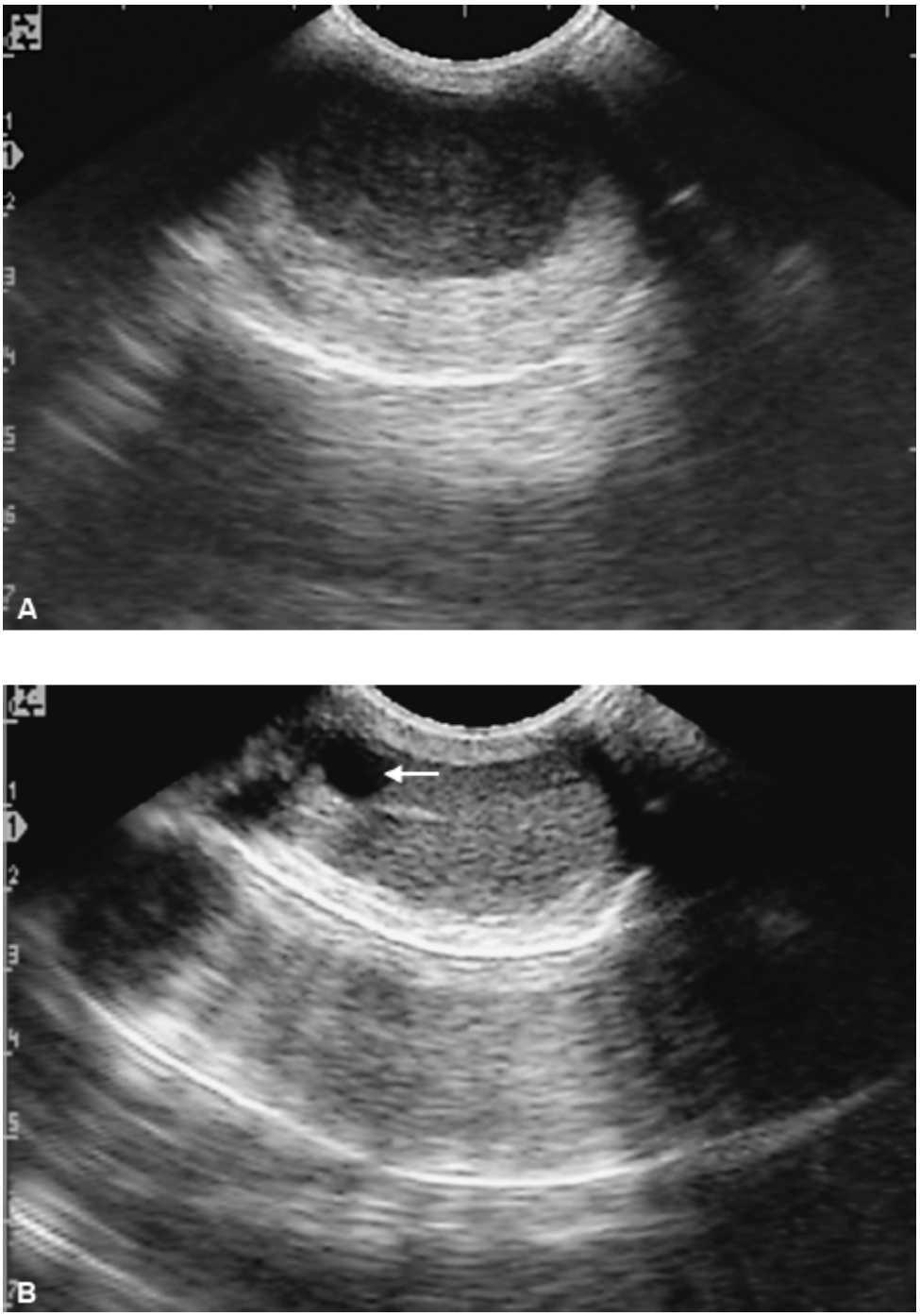


Figura 6.54 Imagem sonográfica em plano sagital de tumor de célula de Sertoli em testículo esquerdo de um cão, macho, 6 anos de idade, da raça Dogo Argentino. **A.** Testículo esquerdo aumentado com massa hipoecoica bem delimitada em seu interior. **B.** Testículo direito atrofiado e com presença de área focal anecoica (seta).

Tomografia computadorizada e ressonância magnética

A presença de tumores, especificamente os intracranianos em cães e em gatos, era considerada infrequente até poucos anos atrás, e o prognóstico, pela dificuldade de se localizar efetivamente a massa tumoral, era apresentado, quase sempre, como pobre. Todavia, a disponibilidade de novas técnicas de diagnóstico na Medicina Veterinária, tais como a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM), fizeram mudar radicalmente a ideia que se tinha sobre tais enfermidades, pois permitiram o desenvolvimento de condutas mais efetivas.

Os tumores primários intracranianos mais frequentemente relatados em cães são os astrocitomas, o tumor do plexo coroide, os ependiomas, os meningiomas, os neuroblastomas e os oligodendrogliomas. Contudo, não existem estudos realizados com seres humanos, em cães ou em gatos que indiquem um fator responsável pelo surgimento das afecções intracranianas; entretanto, eventos genéticos, químicos, virais, traumáticos e imunogênicos devem ser considerados.

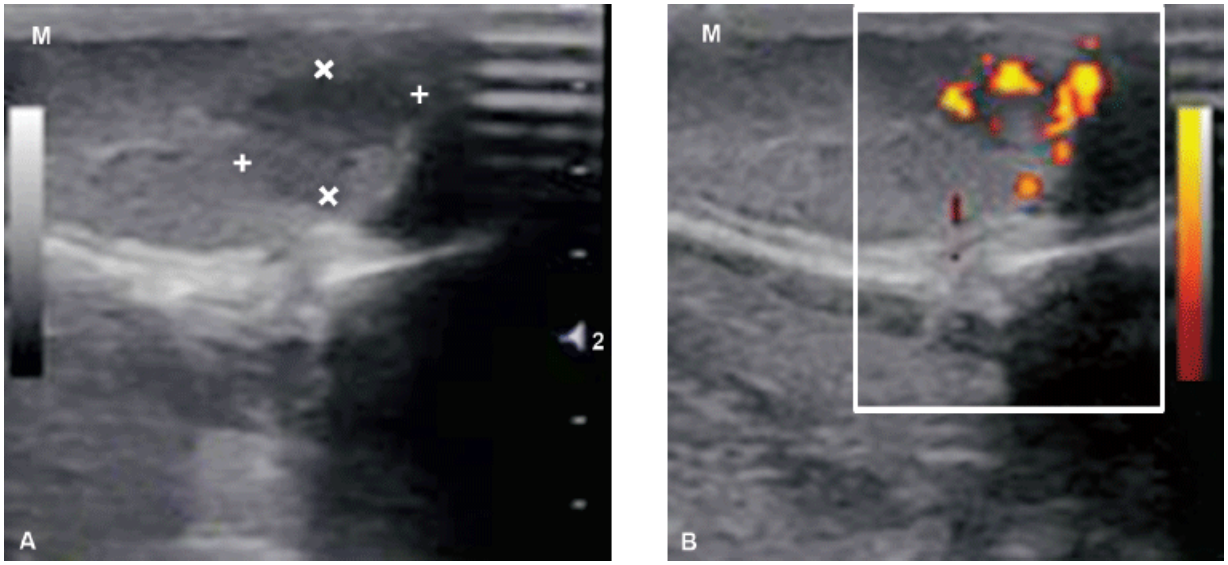


Figura 6.55 **A.** Área nodular hipoecogênica, levemente heterogênea, entremeada ao polo caudal de testículo esquerdo (TE). **B.** Evidente vascularização central e periférica ao modo

Power Doppler da área nodular hipoecogênica do TE. M = massa.

Os tumores intracranianos ocorrem em cães de todas as raças, em qualquer idade, sem predileção sexual. Entretanto, a maior incidência foi observada em animais considerados velhos, sendo mais frequente em cães com idade superior a 5 anos.

Os tumores oriundos de células gliais ocorrem mais em cães braquicéfalos, e os meningiomas, nos mesaticéfalos e em dolicocéfalos. Estudo feito em 1986 com 50 cães portadores de neoplasia cerebral sinalizou que os quatro primeiros tipos de tumores primários mais frequentes, por ordem decrescente, eram os meningiomas, os astrocitomas, o tumor do plexo coroide (TPC) e os oligodendrogliomas. Os meningiomas, seguidos pelos astrocitomas, são relatados como os tumores intracranianos mais frequentes em cães e gatos.

Cuidado especial deverá ser tomado ao se classificar um tumor intracraniano em benigno ou maligno, uma vez que, dependendo dos fatores secundários presentes, alguns tumores citologicamente benignos podem ser considerados biologicamente malignos. Não obstante, há de se considerar que a grande maioria dos tumores malignos é biologicamente maligna.

Os tumores intracranianos primários em geral são solitários e de desenvolvimento lento. Todavia, pelo fato de o cérebro encontrar-se alojado internamente no crânio, a despeito do lento crescimento, os efeitos podem ser desastrosos.

Diferentes padrões de disfunções neurogênicas ocorrem e dependem diretamente da localização, do tamanho e dos efeitos secundários produzidos pelo edema, por hemorragias, necroses e inflamação. A despeito do crescimento lento, os sintomas podem se desenvolver rapidamente, especialmente quando houver fadiga dos mecanismos compensatórios.

Baseando-se no histórico, nos sinais clínicos, nos exames físicos e neurológicos, é possível determinar se os problemas estão relacionados ou não ao sistema nervoso central. A convulsão ou a mudança de

comportamento, ou ambas, com ou sem déficit neurogênico, são os sintomas mais comuns de tumores cerebrais em cães. Outros sinais neurogênicos encontrados em cães portadores de tumores intracranianos espontâneos são paralisias, ataxia, andar em círculos e o déficit proprioceptivo. Cegueira aguda, por exemplo, pode estar associada à neoplasia da glândula pituitária.

Tomografia computadorizada

A tomografia permite a obtenção de imagens seccionais livres de sobreposições de estruturas adjacentes que podem ser produzidas nos planos sagital, dorsal, transversal e oblíquo, utilizando a radiação eletromagnética empregada na radiografia convencional.

Independentemente da "geração" do equipamento, a imagem tomográfica resultante é uma matriz composta de numerosas linhas e colunas de *pixels* que representam uma pequena espessura do tecido (*voxel*). Para cada *pixel*, o computador atribui um número que representa o coeficiente linear de atenuação e, em consequência, a densidade do tecido no *voxel*. Esses números variam de + 1.000 a – 1.000 em uma escala de Hounsfield, também denominada unidades de Hounsfield (UH). Na escala, à cortical óssea atribui-se o valor de + 1.000 (branco na imagem), ao ar, o valor de – 1.000 (preto na imagem), à água, o valor zero (tom de cinza na imagem), e os demais tecidos apresentam diferentes nuances de cinza, de acordo com a densidade.

O contraste e o brilho das imagens podem ser alterados, pelo operador, por meio da abertura e do nível da janela, respectivamente, de acordo com a necessidade de visibilização dos tecidos de interesse. A janela para avaliação de tecidos moles deve ter a espessura de 400 e um nível de 0 a 100. Para avaliação óssea, a espessura da janela varia de 300 a 400 com nível de 1.000. Para imagens de campos pulmonares, a espessura recomendada é de 1.200 e o nível é de 700 a 900.

Como na radiografia convencional, o que se analisa na TC são diferenças de densidades, descritas pela nomenclatura a seguir como: isodensa, hipodensa ou hiperdensa. Isodensa representa atenuações semelhantes; hipodensa, atenuações inferiores às do tecido considerado padrão; e hiperdensa se traduz em atenuações superiores às do tecido-padrão. Em geral, o órgão em que se situa a lesão é considerado tecido-padrão.

Estudos pós-contraste ajudam na precisão diagnóstica. A via de administração pode ser intravenosa, oral ou ocorrer no espaço subaracnóideo, com a finalidade de avaliar os tecidos moles do canal vertebral, realizando a tomografia com a mielografia.

Para a avaliação do cérebro, emprega-se janela de tecidos moles, enquanto janela óssea e de tecidos moles são geralmente utilizadas na avaliação da órbita, da cavidade nasal e dos seios paranasais. Administração de meio de contraste IV pode realçar tecidos moles e vasos sanguíneos, entretanto imagens pré-contraste devem ser sempre realizadas, para posterior comparação (Figura 6.56). A espessura dos cortes tomográficos na cabeça geralmente varia de 2 a 3 mm.

Na avaliação da cavidade nasal e dos seios paranasais, em especial, a tomografia se mostra uma excelente escolha, uma vez que as imagens realçam de forma detalhada e nítida os seios, seu interior e a densidade em unidade de Hounsfield do seu conteúdo (Figura 6.57).

A tomografia de tórax pode ser útil nos casos de formações primárias ou metastáticas em mediastino, pleura e pulmão que não são detectadas no exame radiográfico convencional. Nódulos de 1 a 3 mm podem ser observados no exame tomográfico, enquanto não são evidentes por meio da radiografia. Além dessa característica, a TC pode ser útil no planejamento cirúrgico, caso a lobectomia seja considerada abordagem terapêutica (Figura 6.58).

Os linfonodos torácicos podem ser minuciosamente analisados, especialmente o linfonodo traqueobrônquico, com o uso de contraste iodado

intravenoso e controle dos movimentos respiratórios.

Janelas ósseas, de tecidos moles e pulmonares, são necessárias para uma avaliação completa da cavidade torácica. Neoplasias na base do coração podem também ser identificadas na tomografia, apesar de o movimento cardíaco interferir na aquisição da imagem.

O emprego da tomografia na avaliação da cavidade abdominal em Medicina Veterinária é pouco explorado, em virtude da disponibilidade da ultrassonografia na rotina clínica e cirúrgica. A ultrassonografia tem permitido o diagnóstico presuntivo de neoformação em vários órgãos abdominais, sendo ferramenta importante na obtenção de amostras citológicas ou histopatológicas.

A avaliação tomográfica facilita o diagnóstico de neoplasias em coluna vertebral, medula espinal, meninges e musculatura adjacente. Avaliação neurológica, radiografia convencional e mielografia podem prover informações diagnósticas adequadas e devem preceder a tomografia. Avaliação pós-mielografia concomitante à TC fornece informações mais precisas e detalhadas em comparação às obtidas na análise radiográfica (Figura 6.59).

Ressonância magnética

A RM, tal como a TC, produz imagens em diferentes planos do corpo, que, geradas nos eixos coronal, sagital e transversal, permitem localizar, com precisão, uma grande variedade de lesões intracranianas. A RM ocorre quando o núcleo atômico, apresentando propriedades magnéticas, interage com a radiação eletromagnética e com um campo magnético, absorvendo e liberando energias passíveis de serem detectadas. O processo pelo qual o núcleo do átomo estimulado retorna ao seu ponto de equilíbrio, liberando energia para o meio, é conhecido como tempo de relaxação. A RM trabalha com dois tempos exponenciais constantes, denominados relaxação longitudinal (T1) e relaxação transversal (T2), respectivamente.

O tempo entre cada pulso de radiofrequência (RF) é referido como tempo de repetição (TR), e o existente entre o início de um pulso de 90° e o pico do eco, como tempo do eco (TE). As imagens T1 são produzidas usando-se tempo de repetição curto (300 a 600 msec), e as T2, quando se aplica um longo intervalo de tempo (1.600 a 3.000 msec) entre cada pulso da radiofrequência.

O próton de hidrogênio, presente em maior quantidade no sistema biológico, é considerado o mais importante para a RM. A produção da RM é obtida especialmente pela perturbação desses núcleos através de um campo magnético externo.

Os tecidos que compõem o CNS, por apresentarem estruturas aquosas e lipídicas, são ideais para a RM. A água tem valor considerado longo na relaxação longitudinal e, dessa forma, seu sinal é atenuado em T1, mas aparece na cor branca nas imagens T2. O líquido cefalorraquidiano, quando comparado ao parênquima cerebral, da mesma forma que a água, aparece em preto nas imagens T1 e em branco nas T2.

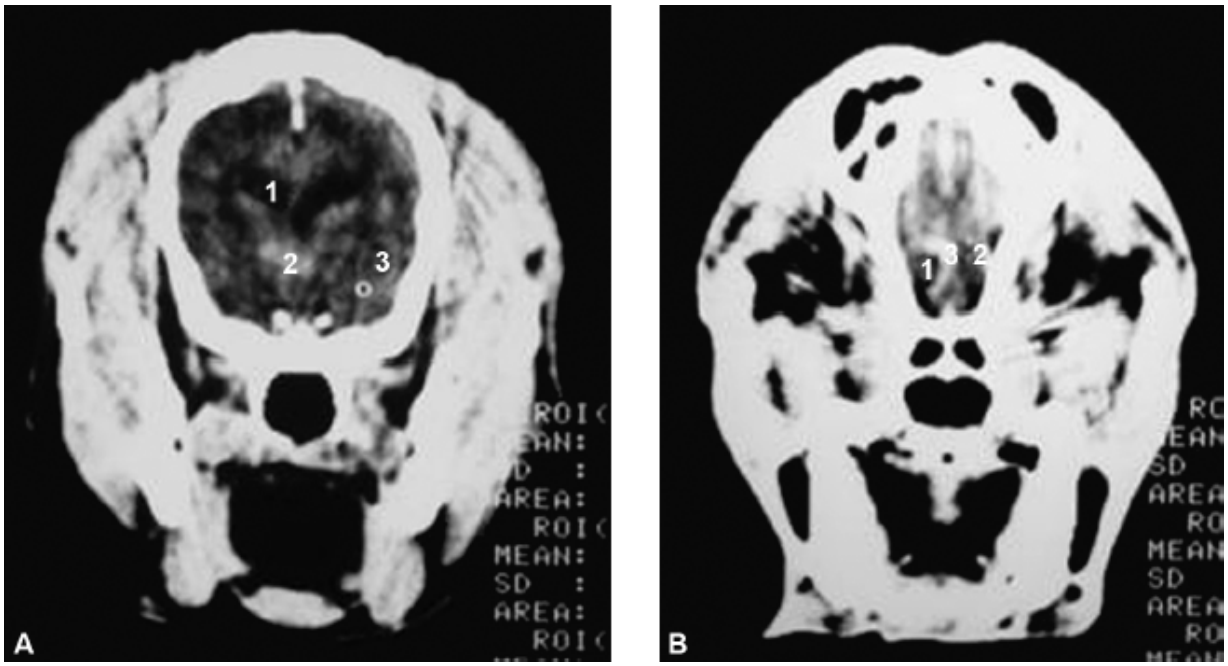


Figura 6.56 Imagens tomográficas de cão, Beagle, fêmea, de 8 anos de idade, com sinais clínicos de tumor cerebral. **A.** Área hiperdensa (2), compressão do ventrículo esquerdo (1)

e dilatação do ventrículo direito. **B.** Imagem pós-contraste em corte mais rostral ilustrando hiperdensidade em formato de anel (2), sugestivo de tumor.

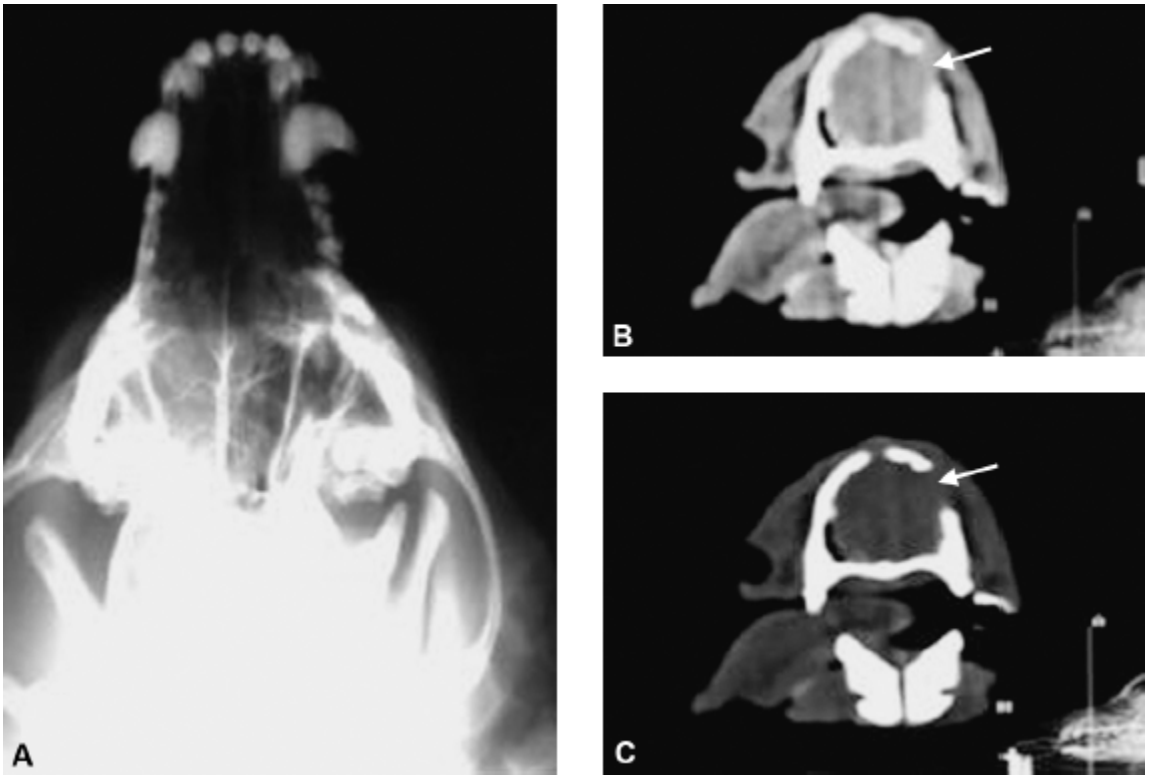


Figura 6.57 **A.** Projeção radiográfica ventrodorsal com a boca aberta da região nasal e etmoidal de um cão com suspeita de neoplasia. É evidente o aumento de radiopacidade da passagem nasal, especialmente da direita, com destruição do septo nasal na região mais rostral. **B.** Imagem tomográfica rostral em janela de tecidos moles, no nível dos dentes caninos, ilustrando ambas as cavidades nasais preenchidas por uma massa de tecidos moles com estrutura radiodensa. A massa produziu destruição do septo, do maxilar e do osso nasal direito (seta). **C.** Representa a imagem anterior reproduzida em janela óssea. Diagnóstico histológico de carcinoma nasal.



Figura 6.58 **A.** Imagem radiográfica em projeção lateral-direita ilustrando massa de tecidos moles, densidade homogênea, de formato elíptica e com margens bem definidas, localizada na região pulmonar hilar, produzindo compressão ventral da carina e da silhueta cardíaca. **B.** Projeção radiográfica ventrodorsal ilustrando a massa de tecidos moles envolvendo o lobo pulmonar medial direito. **C.** Tomografia em corte transversal no nível da oitava vértebra torácica caracterizando a massa pulmonar como hipertensa na região dorsal do hemitórax direito. A massa foi removida após lobectomia, e a histologia caracterizada como adenocarcinoma.



Figura 6.59 **A.** Imagem tomográfica transversal obtida com janela para tecidos moles, no nível da oitava vértebra torácica, ilustrando massa de tecidos moles hipertensa de aspecto rendilhado causando lise na face lateral direita da porção dorsal do corpo da vértebra T8, que compromete o canal medular e a medula espinal. **B.** Mesma imagem anterior, todavia impressa fazendo-se uso da janela óssea. Embora não tenha sido realizada biopsia para diagnóstico definitivo, a suspeita clínica, radiográfica e tomográfica foi de neoplasia comprometendo o corpo de T8, com envolvimento do canal medular e da medula espinal. D = lateral direito; E = lateral esquerdo; A = dorsal; P = ventral.

A principal desvantagem atribuída à RM foi a sua incapacidade de demonstrar focos de calcificações cerebrais. Por essa razão, alguns autores consideram que a TC e a RM deveriam ser complementares nos exames do cérebro.

A RM mostrou-se mais específica nos planejamentos radioterápicos e nas cirurgias esteriostáticas, assim como no diagnóstico “histopatológico” pré-operatório de neoplasias cere-brais em seres humanos.

A capacidade da RM em delinear lesões intracranianas pode ser incrementada, usando-se um forte campo magnético. Entretanto, o contraste paramagnético permite identificá-las até mesmo por meio da varredura cerebral realizada em baixo campo magnético. O contraste paramagnético reduz ambos os tempos de relaxação, porém o efeito é mais pronunciado nas imagens T1. A administração do gadolínio fornece informações sobre o grau de vascularização de meningiomas e neuromas cerebrais não factível com o emprego exclusivo da RM convencional. Em cães, as características magnéticas dos sinais, a localização e a intensificação das lesões pós-contraste foram consistentes com as observadas em seres humanos com meningiomas intracranianos.

A RM oferece benefícios adicionais, como a ausência de radiação ionizante e os efeitos indesejados produzidos pelo uso do contraste iodado. Pelo fato de produzir menos artefatos que a TC, foi considerada a modalidade de escolha para o diagnóstico de carcinomas nasais em cães e gatos, especialmente quando da suspeita de invasão intracraniana e extracraniana. Os tecidos neoplásicos intracranianos normalmente apresentam o valor de T1 prolongado, decorrente do acúmulo de água e da desorganização tecidual, que os tornam mais escuros em relação aos tecidos normais circunjacentes. Em contrapartida, a massa tumoral mostra-se na cor branca nas imagens T2.

As características magnéticas das imagens T1 e T2 nos tumores malignos e benignos são geralmente similares, o que impede considerá-las diagnósticas, relativamente à sua classificação histopatológica. Entretanto, quando associadas à análise do líquido cefalorraquidiano e à história clínica, possibilitam especular sobre o tipo da neoformação.

A capacidade da RM de diferenciar tipos de tumores não foi proporcional à facilidade que esta oferece para se detectarem lesões intracranianas, o que leva à realização da histopatologia. Não obstante a descoberta do tumor, a diferenciação morfológica e a histológica podem ser factíveis com a ajuda

da TC ou da RM, especialmente depois da intensificação provocada pela administração de contraste.

Apesar de a RM ter permitido apenas considerável avanço nos exames cerebrais, seu potencial em pesquisas e na clínica veterinária continua a se expandir. A reconstrução volumétrica, como suposta, proporciona considerável contribuição para as análises topográficas de tumores intracranianos e a sua manipulação ajuda nos planejamentos cirúrgicos e radioterápicos (Figura 6.60).

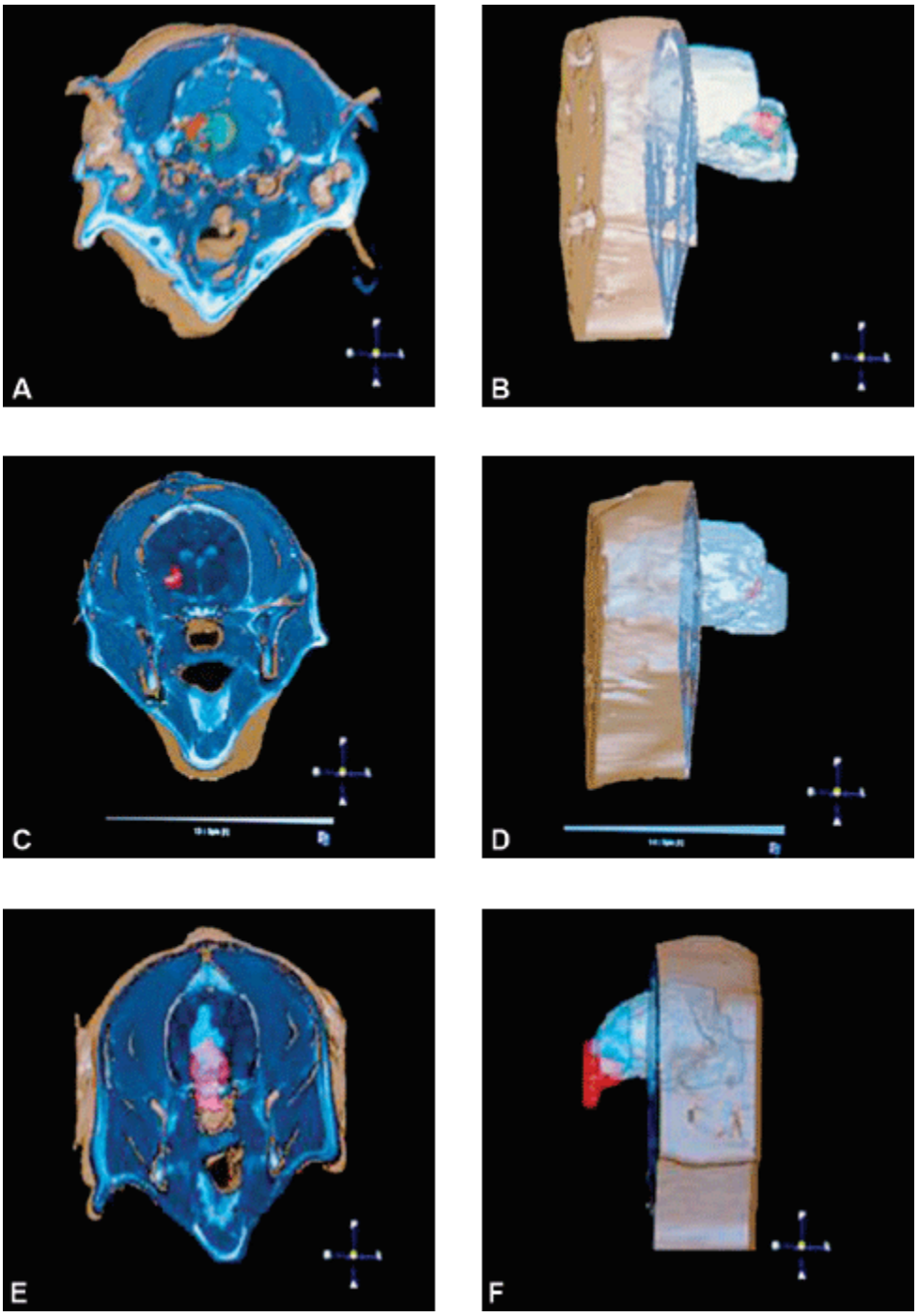


Figura 6.60 Reconstrução volumétrica de imagens oriundas da ressonância magnética. **A** e **B.** Imagens 2D (**A**) e 3D (**B**) ilustrando a interação volumétrica de um meningioma (vermelho) com cisto (verde) no cérebro de um cão antes da remoção cirúrgica. **C** e **D.** Imagens 2D (**C**) e 3D (**D**) após a remoção cirúrgica de parte da massa tumoral e do cisto. **E** e **F.** Imagens 2D (**E**) e 3D (**F**) da interação volumétrica do cérebro de outro cão com meningioma (vermelho) e edema (azul).

Bibliografia

ABLIN, L. W.; BERG, J.; SCHELLING, S. H. Fibrossarcoma of the canine appendicular skeleton. *JAAHA*, v. 27, p. 303, 1991.

ADAMS, W. H. The Spine. *Clin. Tech. Small Anim. Pract*., v.14, p. 148-159, 1999.

ALEXANDER, K.; JOLY, H.; BLOND. L. *et al.* A comparison of computed tomography, computed radiography, and film-screen radiography for the detection of canine pulmonary nodules. *Vet. Radiol. Ultrasound*., v. 53, n. 3, p. 258-265, 2012.

ARCHBALD, L. F.; WALDOW, D.; GELATT, K. Intersticial cell tumor. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 210, p. 1423-1424, 1997.

ARMBRUST, L. J.; BILLER, D. S.; BAMFORD, A. *et al.* Comparison of three-view thoracic radiography and computed tomography for detection of pulmonary nodules in dogs with neoplasia. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 240, n. 9, p. 1088-1094, 2012.

BAGLEY, R. S.; KONERGAY, J. N.; PAGE, R. L. Sistema nervoso central. In: SLATTER, D. *Manual de Cirurgia de Pequenos Animais*. 2. ed. São Paulo: Manole, p. 2521-2552, 1998.

BALDWIN, C. J.; ROSZEL, J. F.; CLARK, T. P. Uterine adenocarcinoma in dogs. *Compend. Cont. Educat.*, v. 14, n. 6, p. 731-736, 1992.

BARENTSZ, J. O.; WITJES, J. A.; RUIJIS, J. H. What is new in bladder cancer imaging? *Urol. Clin. North Am*., v. 24, p. 583-602, 1997.

BARR, F. J. Imaging of the urinary tract. In: *Diagnostic Ultrasound in the Dog and Cat*. Oxford: Blackwell Science, p. 46-57, 1992.

BARTHEZ, P. Y.; MARKS, S. L.; WOO, J. *et al.* Pheochromocytoma in dogs: 61 cases (1984-1995). *J. Vet. Intern. Med*., v. 11, p. 272-278, 1997.

BELLOWS, J. Radiographic signs and diagnosis of dental disease. *Semin. Vet. Med. Surg.*, v. 8, p. 138, 1993.

BENTLEY, R. T.; OBER, C. P.; ANDERSON, K. L. *et al.* Canine intracranial gliomas: relationship between magnetic resonance imaging criteria and tumor type and grade. *Vet. J.*, v. 198, n. 2, p. 463-471, 2013.

BERRY, C. R. Physical principles of computed tomography and magnetic resonance imaging. In: THRALL, D.E. *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology*. 4. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, p. 28-34, 2002.

BESSO, J. G.; PENNINCK, D. G.; GLIATTO, J. M. Retrospective ultrasonographic evaluation of adrenal lesions in 26 dogs. *Vet. Radiol. Ultrasound*., v. 38, p. 448-455, 1997.

BILLER, D. S.; KANTROWITZ, B.; MIYABAYASHI, T. Ultrasonography of diffuse liver disease: a review. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 6, p. 71, 1992.

BURK, R. L.; ACKERMAN, N. *Small Animal Radiology – A Diagnostic Atlas and Text*. New York: Churchill Livingstone, 1986.

BURK, R. L.; ACKERMAN, N. *Small Animal Radiology and Ultrasonography*. 2. ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996.

BURK, R. L. Computed tomography of thoracic diseases in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 199, n. 5, p. 617-621, 1991.

CALDERARO, F. F.; GUERRA, J. L.; DIAS, J. L. C. *et al.* Adenocarcinoma of the prostate in the dog: case report. *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci*., v. 30, n. 1, p. 82, 1993.

CARLISLE, C. H.; BIERY, D. N.; THRALL, D. E. Tracheal and laryngeal tumors in the dog and cat: Literature review and 13 additional patients. *Vet. Radiol*., v. 32, p. 229, 1991.

CARTEE, R. E. *Practical Veterinary Ultrasound*. Philadelphia: Lea & Febiger Book, 1995.

CARVALHO, C. F. *Ultra-Sonografia em Pequenos Animais*. São Paulo: Roca, 2004.

CARVALHO, C. F.; CHAMMAS, M. C.; CERRI, G. G. Morfologia duplex Doppler dos principais vasos sanguíneos abdominais em pequenos animais: revisão bibliográfica. *Cienc. Rural*, v. 38, n. 3, p. 880-888, 2008.

CERRI, G. G; ROCHA, D. C. *Ultra-sonografia Abdominal*. São Paulo: Sarvier, 1993.

COB, M. A.; BROWNLIE, S. E. Intrapericardial neoplasia in 14 dogs, *JSAP*, v. 33, p. 309, 1992.

COHEN, M.; POST, G. S.; WRIGTH, J. C. Gastrointestinal leimyosarcoma in 14 dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 17, p. 107-110, 2003.

CONFER, A. W.; PANCIERA, R. J. Sistema urinário. In: CARLTON, W. W.; MCGAVIN, M. D. *Patol. Vet. Esp. Thomson*. 2. ed. Porto Alegre: ArtMed, p. 228-265, 1998.

COX, N. R.; BRAWNER, W. R, POWERS, R. D. Tumors of the nose and paranasal sinuses in cats: 32 cases with comparison to a national database (1977-1987). *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v. 27, p. 339, 1991.

DIEZ-BRU, N.; GARCIA-REAL, I.; MARTINEZ, E. M. *et al.* Ultrasonographic appearence of ovarian tumors in 10 dogs. *Vet. Radiol. Ultrasound.*, v. 39, n. 3, p. 226-233, 1998.

DOLDI, S.; LATTUADA, E.; ZAPPA, M. *et al.* Ultrasonographic imaging of neoplasms of the cervical esophagus. *Hepatogastroent.*, v. 44, p. 724-726, 1997.

DUBIELZIG, R. R.; GOLDSCHMIDT, M. H.; BRODEY, R. S. The nomenclature of periodontal epulides in dogs. *Vet. Pathol*., v. 16, p. 209, 1979.

DYCE, K. M.; SACK, W. O.; WENSING, C. J. G. Sistema linfático no cão. In: DYCE, SACK, W. O.; WENSING, C. J. G. *Tratado de Anatomia Veterinária*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, p. 198-205, 1998.

DZIEZYC, J.; HAGER, D. A. Ocular ultrasonography in veterinary medicine. *Sem. in Vet. Med. Surg. Small Anim.*, v. 3, n. 1, p. 1-9, 1988.

EDWARDS, D. F.; BAUER, M.; WALKER, M. A. *et al.* Pancreatic masses in seven dogs following acute pancreatitis. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v. 26, n. 2, p. 189-197, 1990.

ETTINGER, S. J. *Tratado de Medicina Interna Veterinária: Moléstias do C*ão e do *Gato.* São Paulo: Manole, 1992.

FELDMA, E. C.; NELSON, R. W. *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. 2. ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996.

FLEDELIUS, H. C. Ultrasound in ophthalmology. *Ultras. Med. Biol*., v. 23, p. 365-375, 1997.

FUKUSHIMA, K.; KANEMOTO, H.; OHNO, K. *et al.* CT characteristics of primary hepatic mass lesions in dogs. *Vet. Radiol. Ultrasound.*, v. 53, n. 3, p. 252-257, 2012.

GILSON, S. D.; WITHROW, S. J.; WHEELER, S. L. Pheocromocytoma in 50 dogs. *J. Vet. Med.*, v. 8, p. 228-232, 1994.

GOERG, C.; SCHWERK, W. B.; GEORG, K. Gastrointestinal lymphoma: sonographic fidings in 54 patients. *Am. J. Roentgenol*, v. 155, n. 8, p. 795-798, 1990.

GOERG, C.; SCHWERK, W. B.; NEUMANN, K. Gastric lymphoma: ultrasound appearance due to isolated mucosal infiltration. *J. Clin. Ultrasound*., v. 20, p. 59-61, 1992.

GRAHAM, J. C. Current concepts in gastrointestinal neoplasia. In: AUGUST, J. R. *Consulations in Feline Internal Medicine*. 3. ed. Philadelphia: WB Saunders, 1997. p. 99-103.

GREEN, R. W. *Small Animal Ultrasound*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996.

GROOTERS, A. M.; BILLER, D. S.; WARD, H. *et al.* Ultrasound appearance of feline alimentary lymphoma. *Vet. Radiol. Ultras.*, v. 33, n. 3, p. 468-472, 1994.

HAGE, M. C. F. N. S.; IWASAKI, M. Imagem por ressonância magnética: princípios básicos. *Cienc. Rural*, v. 39, n. 4, p. 1287-1295, 2009.

HALL, J. A. Diseases of the stomach. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. D. *Textbook of Veterinary Internal Medicine. Diseases of the Dog and Cat*. 5. ed. Philadelphia: WB Saunders, v. 2, cap. 136, p. 1154-1181, 2000.

HALL, J. E.; SIMPSON, K. W. Diseases of the small intestine. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. D. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. *Diseases of the Dog and Cat*. 5. ed. Philadelphia: WB Saunders, v. 2, cap. 137, p. 1181-1237, 2000.

HAMMER, A. S.; SIKKEMA, D. A. Hepatic neoplasia in the dog and cat. *Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, v. 25, p. 419-435, 1995.

HANSON, J. A.; TIDWELL, A. S. Ultrasonographic appearance of urethral transitional cell carcinoma in ten dogs. *Vet. Radiol. Ultrasound*., v. 37, p. 293-299, 1996.

HATCHCOCK, J. T.; STICKLE, R. L. Principles and concepts of computed tomography. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, v. 23, p. 399-415, 1993.

HEYMAN, S. J.; DIEFENDORFER, D. L.; GOLDSCHIMIDT, M. H. *et al.* Canine axial skeletal osteosarcoma: a retrospective study of 116 cases (1986-1989). *Vet. Surg.*, v. 21, p. 304, 1992.

HOERAUF, A.; REUSCH, C. Ultrasonographic characteristics of both adrenal glands in 15 dogs with functional adrenocortical tumors. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v. 35, p. 193-199, 1999.

IWASAKI, M; FROES, T. R.; TORRES, L. N. *et al.* Aspectos ultrassonográficos modo B, Doppler colorido e Power Doppler nas alterações focais e/ou multifocais do parênquima esplênico de cães com suspeita de processos neoplásicos não linfoides. *Bras. J. Vet. Res. Anim. Sci.*, v.40, p. 174-175, 2003.

JOHNSTON, G. R.; FEENEY, D. A.; JOHNSTON, S. D. *et al.* Ultrasonographic features of testicular neoplasia in dogs: 16 cases (1980-1988). *J. Am. Vet. Med. Associat.*, v. 198, n. 10, p. 1779-1784, 1991.

JÚNIOR, L. C. M.; FINARDI, J. Avaliação ultra-sonográfica e radiológica das lesões renais focais. *Rev. Nosso Clin.*, v. 6, n. 34, p. 32-38, 2003.

KAPATKIN, A. S.; MULLEN, H. S.; MATTHIESEN, D. T. *et al.* Leiomyosarcoma in dogs: 44 cases (1983-1988). *J. Am. Vet. Med. Assoc*., v. 201, p. 1077-1079, 1992.

KARKKAINEN, M; MERO, M.; NUMMI, P. *et al.* Low field magnetic resonance imaging of the canine central nervous system. *Vet. Radiol.*, v. 32, n.2, p. 71-74, 1991.

KASER-HOTZ, B.; HAUSER, B.; ARNOLD, P. Ultrasonographic findings in canine gastric neoplasia in 13 patients. *Vet. Radiol. Ultras.*, v. 37, n. 1, p. 51-56, 1996.

KAWAKAMI, L.; ABRÃO, N.; PRANDO, A. *et al.* Rins. In: CERRI, G. G.; ROCHA, D. C. *Ultra-Sonografia Abdominal*. 4. ed. São Paulo: Sarvier, 1999, p. 221-261.

KEALY, J. K.; MCALLISTER, H. *Radiologia e Ultra-sonografia do Cão e do Gato*. São Paulo: Manole, 2005.

KONDE, L. J.; SPAULDING, K. Sonographic evaluation of the cranial mediastinum in small animals. *Vet. Radiol*., v. 32, p. 178-184, 1991.

KRAFT, S. L.; GAVIN, P. R.; DEHAAN, C. Retrospective review of 50 canine intracranial tumors evaluated by magnetic resonance imaging. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 11, p. 218-255, 1997.

KRAUS K. H.; McDONNELL, J. Identification and management of brain tumors. *Sem. Vet. Med. Surg.*, v. 11, p. 218-224, 1996.

LAMB C. R. Abdominal ultrasonography in small animals: examination of the liver, spleen and pancreas. *J. Small Anim. Pract.*, v. 31, p. 6-15, 1990.

LAMB, C. R.; GRIERSON, J. Ultrasonographic appearance of primary gastric neoplasia in 21 dogs. *J. Small Anim. Pract.*, v. 40, n. 5, p. 211-215, 1999.

LAMB, C. R.; HARTZBAND, L. E.; TIDWELL, A. S. *et al.* Ultrasonographic findings in hepatic and splenic lymphosarcoma in dogs and cats. *Vet. Radiol.*, v. 32, p. 117, 1991.

LAMB, C. R.; SIMPSON, K. W.; BOSWOOD, A. *et al.* Ultrasonography of pancreatic neoplasia in the dog: a restropective review of 16 cases. *Vet. Rec.*, v. 137, n. 7, p. 65-68, 1995.

LAMB, C. R. Ultrasonography of the liver and biliary tract. *Probl. Vet. Med.*, v. 3, p. 555-573, 1991.

LEVEILLE, R.; BILLER, D. S.; PARTINGTON, B. P. *et al.* Sonographic investigation of transitional cell carcinoma of the urinary blader in small animals. *Vet. Radiol. Ultrasound*, v. 33, p. 103, 1992.

LORIGADOS, C. A. B.; PINTO, A. C. B. F. Tomografia computadorizada do encéfalo do cão: aspectos da normalidade e correlação anatômica. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, v. 65, n. 3, p. 729-734, 2013.

LYSHCHIK, A.; HIGASHI, T.; ASATO, R. *et al.* Thyroid gland tumor diagnosis at US elastography. *Radiol., v.* 237, n. 1, p. 202-211, 2005.

MAGALHÃES, A. C. A. *Ressonância Magnética do Sistema Nervoso Central.* São Paulo: Atheneu, p. 1-26, 1999.

MAHAFFEY, M. B. The pancreas. In: CARTEE, R. E. *et al. Practical Veterinary Ultrasound.* Philadelphia: Lea & Febiger Book, p. 52-60, 1995.

MAHER, E. R.; MCNIEL, E. A. Pheochromocytoma in dogs and cats. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, v. 27, p. 359-380, 1997.

MARTINOLI, C.; PRETOLESI, F.; CRESPI, G. *et al.* Power Doppler sonography: clinical applications. *Eur. J. Radiol.*, v. 27, n. 2, p. 133-140, 1998.

MAZZOLA, A. Ressonância magnética: princípios de formação da imagem e aplicações em imagem funcional. *Rev. Bras. Fís. Méd*., v. 3, n. 1, p. 117-129, 2009.

MORRIS, J. S.; DUNN, K. J.; DOBSON, J. M. *et al.* Radiological assessment of severity of canine nasal tumors and relationship with survival. *JSAP,* v. 37, p. 1, 1996.

NELSON, R. W.; COUTO, C. G.; *Fundamentos de Medicina Interna de Pequenos Animais*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994.

NOGUEIRA-BARBOSA, M. H.; SÁ, J. L.; TRAD, C. S. *et al.* Ressonância magnética na avaliação das reações periosteais. *Radiol Bras*., v. 43, n. 4, p. 266-271, 2010.

NYLAND, T. G.; MATOON, J. S. *Ultra-som Diagnóstico em Pequenos Animais.* 2. ed. São Paulo: Roca, 2005.

O´BRIEN, R. T.; EVANS, S. M.; WORTMAN, J. A. *et al.* Radiographic findings in cats with intranasal neoplasia or chronic rhinitis. *JAVMA*, v. 208, p. 385, 1996.

OGILVIE, G. K. Bone tumors. In: ROSENTHAL, R. C. *Veterinary Oncology Secrets*. Philadelphia: Hanley & BELFUS, 2001. p. 139-147.

OWENS, J. M. *Radiographic Interpretation for the Small Animal Clinician*. Ralston: Purina, 1982.

PAOLONI, M. C.; PENNINCK, D. G.; MOORE, A. S. Ultrasonographic and clinicopathologic findings in 21 dogs with intestinal adenocarcinoma. *Vet. Radiol. and Ultrasound*, v. 43, n. 6, p.

562-567, 2002.

PARENTE, D.B.; PEREZ, R.M., EIRAS-ARAUJO, A. *et al.* MR imaging of hypervascular lesions in the cirrhotic liver: a diagnostic dilemma. *Radiographics* v. 32, n. 3, p. 767-787, 2012.

PENNINCK, D. G. Characterization of gastrointestinal tumors. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, v. 28, n. 4, p. 777-796, 1998.

PENNINCK, D. G.; MOORE, A. S.; GLIATTO, J. Ultrasonography of canine gastric epithelial neoplasia. *Vet. Radiol. Ultrasound.*, v. 3, p. 342-348, 1998.

PINTO, A. C. B. C. F.; MASAO, I.; FIGUEIREDO, C. M. *et al.* Tomografia computadorizada do tórax de cadelas portadoras de neoplasias malignas. II – Avaliação dos campos pulmonares. *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.*, v. 44, n. 3, p. 174-182, 2007.

POPOVITCH, C. A.; WEINSTEIN, M. J.; GOLDSCHMIDT, M. H. *et al.* Chondrosarcoma: a restropective study of 97 dogs (1987-1990). *JAAHA*, v. 30, p. 81, 1994.

PUGH, C. R. Ultrasonographic examination of abdominal limph nodes in the dog. *Vet. Radiol. Ultrasound.*, v. 35, n. 2, p. 110-115, 1994.

RIVERS, B. J.; WALTER, P. A.; FEENEY, D. A. *et al.* Ultrasonographic features of intestinal adenocarcinoma in five cats. *Vet. Radiol. and Ultrasound*, v. 38, p. 300, 1997.

RIVERS, B. J.; WALTER, P. A.; JOHNSTON, G. R. *et al.* Canine gastric neoplasia: Utility of the ultrasonography in diagnosis. *J. Am. Anim. Hosp. Associat.*, v. 33, n. 2, p. 144-155, 1997.

RIVERS, B.; JOHNSTON, G. R. Diagnostic imaging of the reproductive organs of the bitch – methods and limitations. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, v. 21, n. 3, p. 437-466, 1991.

SANDE, R. D. Radiography, myelography, computed tomography, and magnetic resonance imaging of the spine. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract*., v.22, p. 811-831, 1992.

SARVAZYAN A. P.; RUDENKO, O. V.; SWANSON, S. D. *et al.* Shear wave elasticity imaging: a new ultrasonic technology of medical diagnostics. *Ultras. Med. Biol.*, v. 24, n. 9, p. 1419-1435, 1998.

SCHWARZ, L. A.; PENNINCK, D. G.; GLIATTO, J. Ultrasound corner; canine splenic myelolipomas. *Vet. Radiol. Ultras.*, v. 42, n. 4, p. 347-348, 2001.

SHARPLEY, J. L.; MAROLF, A. J.; REICHLE, J. K. *et al.* Doppler ultrasonography for characterization of splenic masses in dogs. *Vet. Radiol. Ultrasound.*, v. 53, n. 5, p. 586-590, 2012.

STICKLE, R. L.; HATCOOK, J. T. Interpretation of computed tomographic images. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract*., v. 23, p. 417-435, 1993.

SUZUKI, N.; SAITOH, T.; KITAMURA, S. Tumor invasion of the chest wall in lung cancer: diagnosis with US. *Radiol.*, v. 187, p. 39-42, 1993.

SWANN, H. A.; HOLT, D. E. Canine gastric adenocarcinoma and leiomyossarcoma: a retrospective study of 21 cases (1986 – 1999) and literature review. *J. Am. Anim. Hosp. Associat.*, v. 38, n. 2, p.

157-164, 2002.

SZATMÁRI, V. SÓTONYI, P.; VÖRÖS, K. Normal duplex Doppler waveforms of major abdominal blood vessels in dogs: a review. *Vet. Radiol. Ultrasound*, v. 42, n. 2, p. 93-107, 2001.

TAKAHASHI, H.; ONO, N.; EGUCHI, Y. *et al.* Evaluation of acoustic radiation force impulse elastography for fibrosis staging of chronic liver disease: a pilot study. *Liver Int.* v. 30, n. 4, p. 538-545, 2010.

TANIURA, T.; MARUKAWA, K.; YAMADA, K. *et al.* Differential diagnosis of hepatic tumor-like lesions in dog by using dynamic CT scanning. *Hiroshima J. Med. Sci.*, v. 58, n. 1, p. 17-24, 2009.

THOMAS, W. B.; WHEELER, S. J.; KRAMER, R. Magnetic resonance imaging features of primary brain tumors in dogs. *Vet. Radiol. Ultrasound*, v. 37, p. 20-27, 1996.

THOMOVSKY, S.A.; PACKER, R.A.; BURCHAM, G.N. *et al.* Imaging diagnosis-magnetic resonance imaging features of metastatic cerebral lymphoma in a dog. *Vet. Radiol. Ultrasound*, v. 52, n. 2, p. 192-195, 2011.

THOMSON, C. E.; KORNEGAY, J. N.; BURN, R. A. Magnetic resonance imaging – a general overview of principles and examples in veterinary neurodiagnosis. *Vet. Radiol. Ultrasound*, v. 34, n. 2, p. 2-17, 1993.

THRALL, D. E. *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology*. 2. ed. Philadelphia: WB Saunders, 1994.

THUROCZY, J.; VAN, F. J.; KOOISTRA, H. S. *et al.* Multiple endocrine neoplasias in a dog: corticotrophic tumour, bilateral adrenocortical tumours, and pheochromocytoma. *Vet. Q.*, v. 20, p. 56-61, 1998.

TIDWELL, A. S. Ultrasonography of the torax (excluding the heart). *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, v. 28, n. 4, p. 993-1015, 1998.

TIDWELL, A. S.; JONES, J. C. Advanced imaging concepts: a pictorial glossary of CT and MRI technology. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.*, v.14, n. 2, p. 65-111, 1999.

TORIYABE, Y.; NISHIMURA, T.; KITA, S. *et al.* Differentiation between benign and metastatic cervical lymph nodes with ultrasound. *Clin. Radiol.*, v. 52, p. 927-932, 1997.

TUCKER, R. L.; GAVIN, P. R. Brain imaging. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, v. 26, n. 4, p. 735-758, 1996.

TURNQUIST, S. E.; COHN, L. A.; REED, A. Splenic hemangiossarcoma and concurrent ossifying gastric adenocarcinoma in a dog. *J. Am. Anim. Hosp. Associat.*, v. 33, p. 343-437, 1997.

TURREL, J. M.; FIKE, J. R.; LECOUTER, R. A. *et al.* Computed tomographic characteristics of primary brain tumors in 50 dogs. *J. Am. Vet. Assoc.*, v. 188, n. 8, p. 851-856, 1986.

VILLAFANA, T. Fundamental physics of magnetic resonance imaging. *Radiol. Clin. North Am.*, v. 26, n. 4, p. 701-715, 1988.

WISNER, E. R.; MATTON, J. S.; NYLAND, T. G. Ultrasonographic examination of cervical masses in the dog and cat. *Vet. Radiol. Ultras.*, v. 35, n. 11, p. 310-315, 1994.

WITHROW, S. J.; MacEWEN, E. G. *Small Animal Clinical Oncology*. 2. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1996. 589p.

WRIGLEY, R. H. Malignant versus nonmalignant bone disease. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, v. 30, n. 2, p. 315-347, 2000.

YANIK, L. The basics of Doppler ultrasonography. *Vet. Medicine*, v.3, p. 388-400, 2002.

OceanofPDF.com

7 Avaliação Histopatológica

Pedro Ribas Werner e Juliana Werner

Introdução

Ao identificar morfológica ou bioquimicamente o tecido e as células que o compõem, o exame histopatológico é a única técnica capaz de fornecer um diagnóstico preciso da neoplasia. Mas, além do diagnóstico, o exame histopatológico fornece informações importantes para o clínico definir o prognóstico e o melhor plano terapêutico a ser instituído para o paciente. Contudo, por desconhecer certos detalhes dos processos envolvidos no exame histopatológico ou até mesmo certos pontos básicos da patologia de neoplasias, alguns clínicos podem não se beneficiar de todas as informações que o exame traz, ou podem mesmo comprometer a precisão do diagnóstico ao enviar para exame amostras não significativas ou, então, enviá-las de maneira inadequada.

É importante que o clínico se conscientize de que a qualidade e a precisão do diagnóstico e a interpretação dos resultados depen-dem dele também, ou que podem ser melhoradas significativamente quando há interação entre o patologista e o clínico, e este passa a ter participação ativa no processo. Assim, baseando-se na experiência de muitos anos na condução de um laboratório especializado no diagnóstico histopatológico e

citopatológico médico-veterinário, abordam-se as dúvidas mais comuns manifestadas pelos clínicos e os erros mais frequentes envolvendo as amostras enviadas para exame. Com a mesma finalidade, tenta-se explicar de maneira mais simples o processamento histológico e a interpretação das alterações observadas no exame. Este capítulo é, portanto, especialmente dirigido ao médico-veterinário clínico, oncologista ou cirurgião, que tem interesse e necessita saber algo mais sobre o processo de diagnóstico e a avaliação histopatológica.

Amostra enviada para exame

Começa-se discutindo a qualidade da amostra enviada para exame. Os termos “amostra” ou “material” indicam os fragmentos de tecido neoplásico ou a neoplasia inteira removida do paciente enviados para exame histopatológico. Como em qualquer outro exame, a qualidade da amostra e a falta de informações pertinentes acompanhando-a podem ter impacto direto nos resultados obtidos. Uma amostra com boa qualidade é aquela que permite o diagnóstico preciso, refletindo exatamente a doença exibida pelo paciente, e que não tenha defeitos ou artefatos que possam prejudicar ou impedir esse diagnóstico. São quatro os principais fatores que influenciam negativamente a qualida-de da amostra histológica: falta de representatividade; a autólise, tanto a consequente da fixação inadequada quanto a consequente da isquemia; os artefatos de esmagamento; e os artefatos causados por eletrobisturi ou termocautério. Um fator indireto, mas que merece também ser discutido por interferir na qualidade do diagnóstico, é a falta de informações acompanhando a amostra.

Representatividade da amostra

Representatividade é a propriedade de a amostra representar adequadamente a lesão original, ou seja, de ter sido colhida de uma área representativa da lesão e que permita o diagnóstico preciso desta. Em

Oncologia, essa propriedade tem importância um pouco menor quando se trata de biopsias excisionais, já que todo o tumor é enviado para exame. Contudo, nas biopsias incisionais, existe a possibilidade de se colher apenas o tecido reativo perilesional, ou uma área necrótica do tumor, fatores que podem inviabilizar o diagnóstico. Este fato é particularmente importante nos tumores ósseos. Uma causa muito comum de falta de representatividade é o tamanho excessivamente pequeno da amostra (a amostra é "exígua", no jargão dos histopatologistas).

Autólise

Autólise é a autodigestão das células pelas enzimas contidas em suas organelas e ativadas pela hipoxia consequente à supressão do suprimento sanguíneo aos tecidos. O processo é idêntico, não importando se é consequente à morte do indivíduo, à separação do fragmento de seu suprimento sanguíneo, como nas biopsias, ou se o tecido sofreu necrose isquêmica (infarto). Assim, na ausência de informações adequadas ou na não inclusão de tecido saudável da periferia da lesão, o patologista terá muita dificuldade em diferenciar entre as três possíveis causas (Figura 7.1).

Para impedir a autólise, a amostra deve ser imersa no fixador imediatamente após a colheita. A refrigeração não impede a autólise, apenas a retarda; já a fixação a impede completamente. Uma segunda possibilidade de conservar indefinidamente a amostra é pelo congelamento em nitrogênio líquido. O congelamento "normal" (em torno de -14 ^{o}C) também não impede totalmente a autólise e, além disso, causa sérios artefatos na amostra, devendo ser evitado (ver adiante).

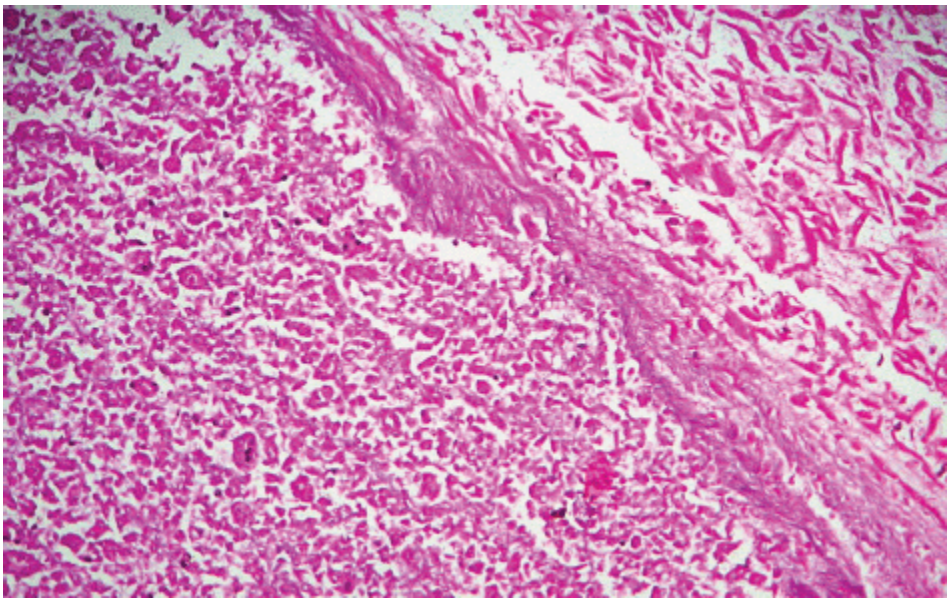


Figura 7.1 Autólise consequente da fixação inadequada (volume insuficiente de fixador). Fragmento de fígado com um nódulo neoplásico. A neoplasia está à esquerda da foto, separada do fígado, na porção superior direita da foto, pelo que aparenta ser uma cápsula fibrosa. O fígado ou a neoplasia não são reconhecíveis histologicamente em razão da autólise, que destruiu todos os componentes celulares.

Fixação

O mais importante fator a interferir na qualidade da amostra enviada para exame histológico é a autólise decorrente da falta de fixação ou da fixação inadequada.

Fixação é o processo pelo qual um fragmento de tecido é preservado para exame posterior. A fixação é necessária para: preservar os componentes celulares; evitar a autólise e a mobilização de constituintes celulares, incluindo antígenos e enzimas; estabilizar os componentes celulares para que resistam aos procedimentos laboratoriais subsequentes; e facilitar as colorações histológicas de rotina, histoquímicas e imuno-histoquímica, necessárias para o exame da amostra.

O termo “fixação” não se refere ao endurecimento que ocorre no tecido imerso no fixador, mas à paralisação, ou fixação, de todo e qualquer processo biológico em andamento e ao consequente impedimento dos fenômenos destrutivos (autolíticos) que se iniciam com a morte das células.

O tecido torna-se, por assim dizer, fixado no tempo. O corte histológico de uma amostra fixada representa, portanto, a imagem de um processo contínuo que foi paralisado pela fixação. Pode-se fazer uma analogia entre o corte histológico e a fotografia de um corpo em movimento, pois ambos representam um momento em um processo contínuo. Esta interpretação provoca algo interessante: ao examinar uma lâmina histológica, os patologistas referem-se às células e aos tecidos como “vivos” ou “mortos”, desconsiderando que não existem células vivas em uma lâmina histológica.

O fixador mais comumente utilizado é o formaldeído em solução aquosa, o *formol*. Embora a maioria dos laboratórios de diagnóstico forneça frascos já com a solução pronta para a coleta das amostras, é importante conhecer um pouco mais sobre esse fixador, considerado o padrão-ouro dos fixadores para histologia de rotina e mesmo para imuno-histoquímica.

Formol (ou formalina) é a solução a 35 a 40% (saturada) de formaldeído (CH_2O) em água. A solução fixadora é feita dissolvendo-se 10 mℓ de formol em 90 mℓ de água. Nota-se, que na solução de formol a 10%, o formaldeído estará a 3,5 a 4%. A solução de formalina é uma solução instável que, com o tempo, se deteriora, e o formaldeído se degrada em ácido fórmico, que é um péssimo fixador e se combina com a hemoglobina liberada das hemácias, produzindo um pigmento negro (o pigmento de formol), que dificulta a avaliação histológica dos tecidos. Para fazer a solução de formol, deve-se utilizar água comum (de *torneira* ou *mineral*), e não água destilada. A água de torneira ou mineral contém sais, principalmente carbonatos, que dão a ela características de um tampão fraco capaz de manter a solução em pH neutro e estável por, pelo menos, 1 mês, o que não aconteceria se fosse utilizada água destilada. A estabilidade pode ser maximizada quando se utiliza *formalina tamponada* (ver fórmula a seguir). A solução tamponada mantém o pH neutro e a solução estável por até um 1 ano.

Formalina (HCHO a 35 a 40%): 100 mℓ

Fosfato de Na monobásico: 4,0 g
Fosfato de Na dibásico: 6,5 g
Água destilada: 900 mℓ

A fixação pela formalina acontece pela formação de pontes entre o formaldeído e o hidrogênio de amino-grupos reativos (-NH ou NH_2), formando o composto reativo hidroximetílico. Na presença de um segundo hidrogênio reativo, o grupo hidroximetílico formará novas ligações, neste caso pontes de metileno, muito estáveis e que alteram severamente a estrutura tridimensional das macromoléculas proteicas. Este problema é observado principalmente em amostras fixadas durante muito tempo, o que pode dificultar, ou mesmo impossibilitar, o reconhecimento de proteínas pelos anticorpos, invalidando técnicas de diagnóstico por imuno-histoquímica.[1]

A fixação pela formalina é um processo progressivo e diretamente dependente do tempo e da temperatura. Assim, podem ocorrer tanto “subfixação” quanto “superfixação”. A primeira, a fixação insuficiente, geralmente ocorre quando o tempo de imersão no fixador foi muito curto ou quando a amostra é muito grande para o volume de fixador. Como a temperatura acelera a autólise, pode-se recomendar que as amostras sejam fixadas em formalina sob refrigeração para retardar a autólise das partes da amostra ainda não atingidas pelo fixador. Por sua vez, a superfixação acontece quando as amostras são deixadas na formalina por tempo excessivo, especialmente em temperatura elevada. Tanto a fixação insuficiente quanto a fixação excessiva resultam em cortes histológicos de má qualidade. A correção desses problemas é feita, no primeiro caso, colhendo-se fragmentos menores ou esperando-se mais tempo antes de processar histologicamente as amostras. A fixação excessiva pode ser parcialmente corrigida no laboratório imergindo-se as amostras em amônia concentrada e hidrato de cloral a 20%.[1]

Caso se deseje guardar as amostras por tempo indefinido, recomenda-se removê-las do formol depois de fixadas e mantê-las imersas em etanol. O etanol também é um fixador, mas, diferentemente do formol, atua coagulando as proteínas.

Artefatos por esmagamento

Ocasionalmente, o diagnóstico histopatológico é prejudicado ou impedido por artefatos causados por esmagamento da amostra durante o procedimento da biopsia, principalmente nas biopsias incisionais (Figura 7.2). O esmagamento normalmente ocorre por pressão excessiva da pinça de dissecção, com ou sem dentes, no fragmento amostrado. Esse artefato também ocorre em amostras obtidas por meio de arrancamento ou em amostras obtidas utilizando-se *punchs* ou pinças de biopsia não afiadas, ou sem fio. O cuidado e a delicadeza no manuseio do tecido amostrado, tanto durante o procedimento da biopsia como após a retirada do fragmento do órgão ou do tumor amostrado, são essenciais para preservar a arquitetura tissular e a consequente boa qualidade do corte histológico e do diagnóstico histopatológico.

Artefatos por eletrobisturi

Com o intuito de diminuir a hemorragia durante o procedimento da biopsia, incisional ou excisional, alguns clínicos, cirurgiões e oncologistas utilizam o eletrobisturi/eletrocautério ou o termocautério para a colheita da amostra. É importante lembrar que o bisturi elétrico é capaz de incisar/cortar os tecidos por meio de corrente de alta frequência que produz calor em contato com os tecidos. O menor sangramento durante a incisão decorre da coagulação rápida que o instrumento causa no tecido e nos vasos sanguíneos atingidos; e a necrose resultante estende-se por aproximadamente 1 a 2 mm no tecido adjacente (Figura 7.3). Assim, biopsias incisionais ou excisionais menores que 8 mm não devem ser colhidas por meio do uso do eletrobisturi, pois toda a amostra, ou pelo

menos metade dela, terá sua arquitetura destruída pela necrose, impedindo o diagnóstico histopatológico ou diminuindo significativamente a representatividade da amostra. Lembra-se ainda que a extensão da área de necrose de coagulação causada pelo eletrobisturi é diretamente proporcional ao tempo em que este permanece encostado no tecido e à intensidade da corrente elétrica utilizada.

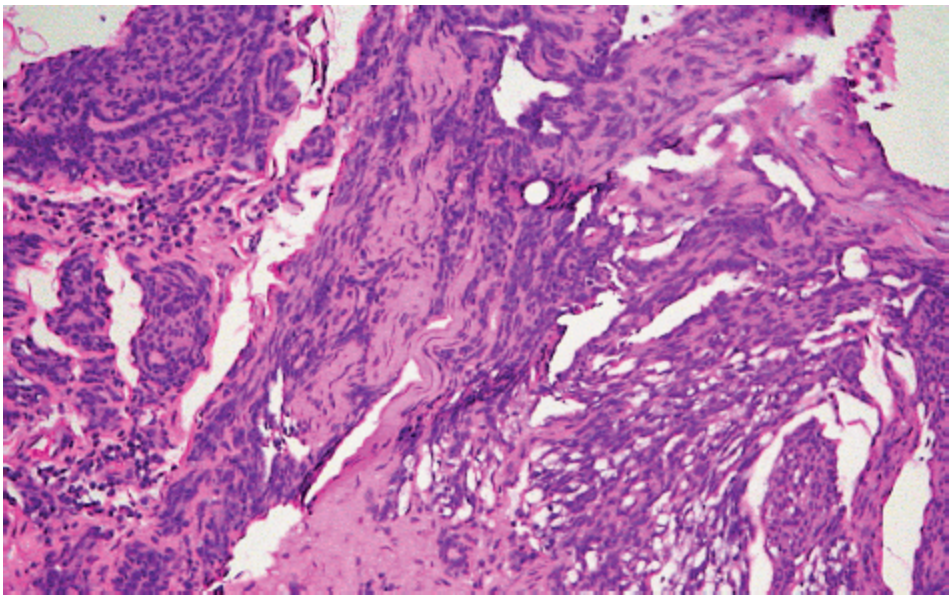


Figura 7.2 Artefato decorrente do esmagamento da amostra durante a colheita. Fragmento de carcinoma em tumor mamário misto. A amostra foi comprimida e tracionada durante o procedimento de colheita, o que pode ser evidenciado pela deformação dos ácinos glandulares e pelo estiramento das células epiteliais, fazendo com que se assemelhem a células mesenquimais e comprometendo irreparavelmente a arquitetura tissular.

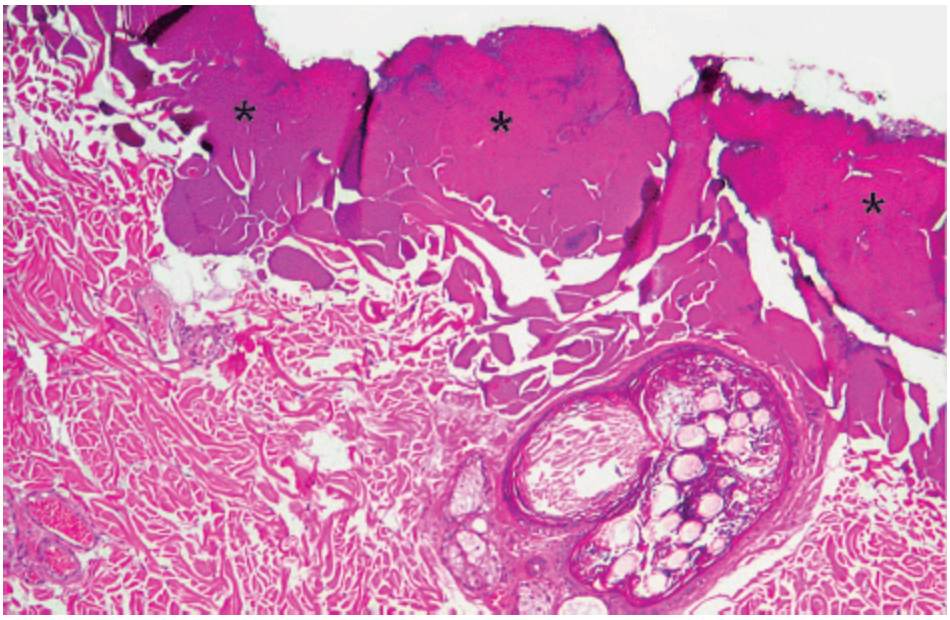


Figura 7.3 Artefato causado pelo uso do eletrobisturi. Biopsia de pele. O eletrobisturi causa coagulação de uma camada de tecido que varia de 1 a 2 mm de espessura, dependendo da potência da corrente elétrica e do tempo em contato da caneta com o tecido. No exame histológico, essa área coagulada tem aspecto homogêneo e não apresenta estruturas celulares reconhecíveis (asteriscos). No canto inferior direito, é possível reconhecer um folículo piloso contendo várias hastes de pelos seccionados transversalmente pela navalha do micrótomo.

Informações que devem acompanhar a amostra

O clínico também pode contribuir com o diagnóstico preciso quando fornece ao patologista informações adicionais sobre a neoplasia enviada para exame. No laboratório de diagnóstico, são comuns os casos em que a única informação que acompanhe as amostras é “fragmento de tumor” – o que não tem valor, pois o patologista vai constatar que se trata de uma neoplasia assim que colocar a lâmina sob o microscópio. Ao enviar uma neoplasia para diagnóstico, as seguintes informações devem acompanhar a amostra:

- Espécie animal, raça, sexo e idade. No caso de animais sem raça definida (SRD), é interessante que se informe o porte e, quando possível, a raça, cujas características predominam no paciente. A prevalência de

determinadas neoplasias ou mesmo a malignidade de certos tumores são diretamente relacionadas com fatores individuais ou familiares, como idade, sexo e raça. Talvez o exemplo mais clássico seja a alta predisposição de cães da raça Boxer aos mastocitomas. A localização exata do tumor e, caso ele não seja enviado inteiro, sua descrição macroscópica (número, forma, tamanho ou peso, aspecto, consistência e cor) também devem ser descritas. Em casos de tumores cutâneos e de mama, informar se está localizado ou se envolve a derme, o subcutâneo (ou na glândula mamária) ou se está ancorado em planos mais profundos. Esta avaliação é feita verificando a mobilidade do tumor em relação à epiderme, ao subcutâneo e à fáscia subcutânea. A pouca mobilidade de tumores geralmente decorre da infiltração dos tecidos vizinhos pelas células neoplásicas, e é um importante indicador clínico de malignidade

- Tempo de evolução ou velocidade de crescimento do tumor. Geralmente os tumores malignos crescem mais rapidamente que os benignos
- Sinais clínicos específicos ou síndromes paraneoplásicas exibidos pelo paciente. Incluem-se aqui sinais sistêmicos, como vômito, diarreia, feminização, desmineralização óssea e sinais locais, como a presença de áreas necróticas ou de ulceração, prurido (lambedura constante da lesão), claudicação e espessamento, endurecimento ou inflamação da pele. Tumores mais invasivos costumam desencadear reação inflamatória e produção de tecido conjuntivo fibroso (desmoplasia) em sua periferia
- Qualquer outra informação que achar importante incluir. Em patologia, não existe “excesso de informações”.

Regras para garantir uma amostra de boa qualidade

Para garantir amostras de qualidade e maximizar a possibilidade de diagnóstico preciso da neoplasia, existem regras de ouro a serem obedecidas.

• A autólise é diretamente proporcional à taxa metabólica do tecido em questão, à temperatura ambiente e ao tempo decorrido após a interrupção do suprimento sanguíneo. Assim, nas necropsias, devem-se colher as amostras o mais cedo possível após a morte do paciente e, nas biopsias, imergir imediatamente a amostra colhida no fixador. É comum o cirurgião deixar a amostra sobre uma compressa e somente ao final do procedimento cirúrgico colocá-la no fixador. Além da autólise, pode ocorrer desidratação da amostra, acelerada pela lâmpada cirúrgica e pelo ar-condicionado da sala cirúrgica. A desidratação provoca alterações morfológicas importantes que dificultam o exame histológico, especialmente se a amostra for pequena

• O uso de bisturi elétrico (eletrocoagulador) ou termocautério deve ser evitado ao se removerem tumores pequenos. O calor gerado coagula (necrosa) grande extensão de tecido e pode inviabilizar a avaliação histológica

• Na impossibilidade de imergir a amostra imediatamente no fixador, ela deve ser refrigerada. Não congelar o material colhido, pois o congelamento causa a formação de cristais no interior dos tecidos, o que altera a morfologia histológica. Esses artefatos são particularmente intensos quando a amostra é imersa no fixador ainda congelada ou se é congelada depois de fixada. Assim, a amostra previamente congelada só deverá ser colocada no fixador após o descongelamento total, de preferência lento sob refrigeração

• O volume do fixador deve ser de, no mínimo, dez vezes o volume da amostra. Usar frascos com capacidade suficiente, ou fixador em volume suficiente para uma proporção ideal de 10:1 entre fixador e tecido. Os problemas mais comuns de fixação que vemos em nosso laboratório são causados pelo uso de volume insuficiente de fixador. Para diminuir o volume e, consequentemente, os custos do envio pelo correio, as amostras podem ser fixadas em volume suficiente de formol por 24 a 48 h (a

agitação ocasional do frasco nas primeiras 24 h melhora a qualidade de fixação); após esse prazo, as amostras podem ser transferidas para um frasco menor e envolvidas em uma gaze umedecida com formol 10%. Um benefício adicional dessa técnica é a redução do risco de vazamento de formol

- Caso os tecidos tenham sido recortados para diminuir o tamanho das amostras antes de enviá-las ao laboratório, não jogar os restos fora. Caso tenham sido coletados mais tecidos além dos que foram enviados, por segurança, guardá-los até receber o laudo com o diagnóstico. É possível que sejam necessários exames adicionais para chegar a um diagnóstico definitivo, e é melhor descobrir que você colheu mais do que o necessário do que descobrir que você deveria ter enviado tecidos que foram descartados ou que não foram colhidos. No laboratório, faz parte do processamento o "recorte" (*trimming*) do material antes da inclusão em parafina. Esse processo é feito para que a amostra caiba nos cassetes dos quais serão confeccionados os blocos de parafina e para orientar os cortes histológicos. Por segurança, o material restante no frasco original e não incluído para exame só é descartado após o diagnóstico final
- Recomenda-se que a espessura das amostras colhidas não ultrapasse 1,0 cm. A penetração do fixador nos tecidos se faz da periferia para o centro, e a autólise continua a se instalar nas áreas ainda não alcançadas pelo fixador. No caso de tumores grandes ou linfonodos grandes, devem-se fazer cortes paralelos e incompletos com intervalos de 1,0 cm para que o fixador atinja mais rapidamente o interior da amostra
- Fragmentos de intestino devem ser abertos ao longo de sua borda antimesentérica para permitir a entrada do fixador. O fixador penetrará muito lentamente no interior do intestino se este contiver fezes
- O fixador não atinge a área do tecido em contato com as paredes do frasco. Deve-se, portanto, agitar o frasco frequentemente durante as primeiras horas para que a amostra mude de posição

- Ao fazer biopsias incisionais, evitar as áreas necróticas ou muito inflamadas. A necrose destrói a arquitetura tissular; e a reação inflamatória, quando grave, pode obliterar as alterações neoplásicas ou induzir sinais de displasia nas células do tecido. Ambas podem dificultar, ou mesmo impossibilitar, a avaliação histopatológica
- Certificar-se de colher o tecido correto. Por exemplo, ocasionalmente são enviadas glândulas salivares confundidas com linfonodos em casos de suspeita de linfoma. Para evitar esse tipo de situação, sugere-se que o clínico ou cirurgião responsável pelo caso participe ou supervisione a colheita da amostra. Além disso, exames de imagem, como radiografia, ultrassonografia, rinoscopia e endoscopia, são de grande valia para a orientação na obtenção de amostras de qualidade
- Se não forem utilizados, os frascos fornecidos pelo laboratório e já etiquetados, colocar a identificação da amostra no próprio frasco, e não na tampa, para evitar confusão ou troca de materiais. Uma forma bastante segura é colocar dentro do frasco, junto com o material, uma etiqueta de papel escrita a lápis com a identifi-cação deste
- Evitar usar frascos de boca estreita. O material que, quando fresco, pode ser espremido para ser introduzido no frasco de boca estreita, após fixado, só poderá ser retirado quebrando-se o frasco.

Colheita das amostras

Começa-se com a terminologia: na grande maioria das vezes, o termo correto a utilizar é “colheita”, e não “coleta”. Colheita subentende a remoção da porção de um todo, como uma fruta de uma árvore ou um fragmento de um organismo. Coleta, por sua vez, indica colecionar, juntar em um mesmo recipiente, como a coleta das esmolas na igreja. Para entender melhor essa diferença, veja-se a seguinte frase: “as amostras foram colhidas durante a cirurgia e, a seguir, coletadas em um frasco com formalina a 10%”.

O exame de amostras colhidas do paciente vivo chama-se *biopsia*. Este exame pode ser feito por meio de duas técnicas: ou apenas uma porção da neoplasia é removida (biopsia incisional) ou toda a neoplasia é removida (biopsia excisional).

Biopsia incisional

A biopsia incisional pode ser empregada em qualquer tumor, porém é mais frequentemente utilizada em tumores grandes ou em outros casos em que a decisão por excisão radical, amputação do membro ou mesmo o futuro do paciente dependem do diagnóstico histopatológico. Nela, remove-se apenas uma porção da neoplasia, geralmente um fragmento em forma de cunha, como um gomo de uma laranja (Figura 7.4). Biopsias por punção "*punch*", por agulhas de biopsia "*thru-cut*" e por pinças de biopsia podem ser consideradas biopsias incisionais. Em qualquer das formas, para garantir representatividade da amostra, deve-se evitar biopsiar as áreas inflamadas ou necróticas ou apenas o tecido sadio.

Biopsia excisional

A biopsia excisional é geralmente a técnica escolhida em qualquer situação em que se decida por biopsia. Tem a grande vantagem de poder ser terapêutica, uma vez que toda a lesão é removida. Para que seja curativa, as margens de tecido sadio a serem excisadas junto com o tumor devem ser amplas em todas as direções. Contudo, se houver suspeita de mastocitoma, hemangiopericitoma, melanoma ou qualquer outra neoplasia invasiva, recomendam-se margens maiores para garantir a remoção de todas as células neoplásicas eventualmente presentes na periferia da neoplasia. A possibilidade de a neoplasia não ter sido removida integralmente, isto é, de células neoplásicas terem sido deixadas no paciente após a ressecção do tumor, pode ser avaliada durante o exame histopatológico (ver "avaliação da completude da excisão").

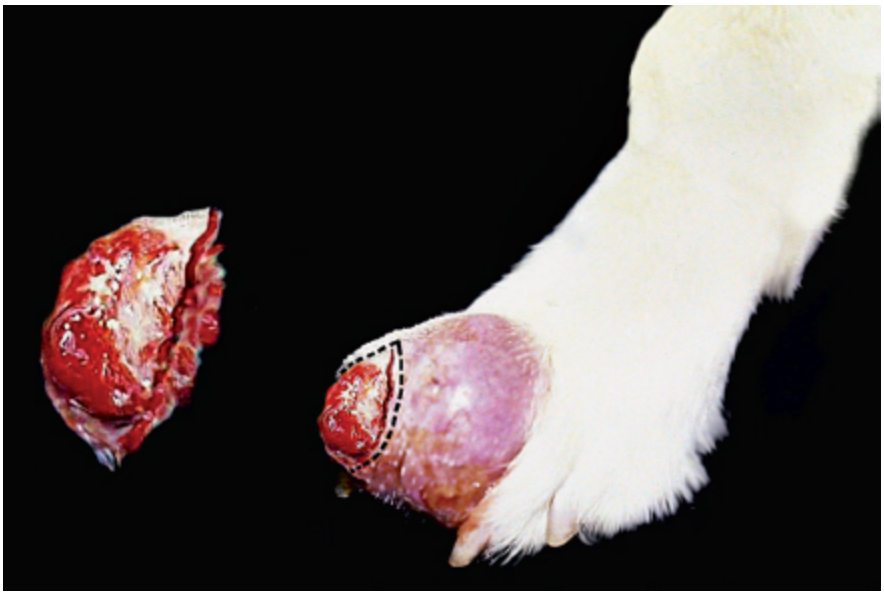


Figura 7.4 Biopsia incisional de uma tumoração entre os dígitos de um cão. Ao contrário da biopsia excisional, a incisional remove apenas parte da lesão, que é enviada para exame histopatológico.

Processamento das amostras

Uma vez no laboratório, as amostras são submetidas a vários procedimentos sequenciais para a confecção das lâminas histológicas que serão examinadas por microscopia óptica. O processamento histológico é demorado e complexo, como descrito resumidamente a seguir.

Confecção das lâminas histológicas

Após exame macroscópico, as amostras são clivadas (recortadas) para determinar e orientar os planos de execução dos cortes histológicos. A seguir, em um processo parcialmente automatizado e com frequente intervenção manual, os fragmentos são desidratados e incluídos em parafina sólida. Nesse processo, toda a água presente no tecido é substituída por parafina fundida, que, ao solidificar, dará ao tecido a firmeza necessária para que se façam os cortes histológicos. Os blocos de parafina contendo o tecido a ser examinado são cortados em micrótomo, um aparelho de precisão capaz de cortar o tecido em fatias com aproximadamente 5

micrômetros, a espessura necessária para exame dos cortes ao microscópio. Os cortes obtidos são estendidos e fixados em lâminas histológicas de vidro, e a parafina que eles contêm é removida e substituída por água para permitir a coloração por corantes histológicos. Depois de corados, os cortes são desidratados, saturados por solventes orgânicos, embebidos em resina ou verniz transparente e, finalmente, cobertos por uma lamínula de vidro ou acrílico para proteção, e só então estarão prontos para exame por meio do microscópio.

Cortes de congelação

Evidentemente, em virtude dos muitos passos necessários, o processamento histológico é muito lento, fazendo com que o resultado do exame demore entre 3 e 5 dias, o que o torna impraticável para a avaliação transoperatória de uma lesão suspeita. A avaliação histológica transoperatória é o exame feito ainda durante o ato cirúrgico naqueles casos em que o cirurgião deve decidir entre uma excisão somente da neoplasia e a adoção de um procedimento mais radical, como a amputação do membro, por exemplo, ou para a avaliação da completude da remoção da neoplasia (margens cirúrgicas). O exame histopatológico transoperatório geralmente é feito por meio de *cortes de congelação*, em que o tecido é congelado para a realização dos cortes histológicos. Contudo, o aparelho necessário para realizar os cortes, erroneamente chamado de “criostato”, é extremamente caro, e são raras as instituições veterinárias que dispõem de um. Qualquer que seja o resultado obtido nos cortes de congelação, a neoplasia removida é submetida às técnicas histológicas de rotina para confirmação do diagnóstico transoperatório.

Colorações histológicas

A coloração dos cortes é necessária para que os componentes tissulares e celulares tornem-se visíveis por meio da microscopia óptica. A *coloração de rotina*, empregada na vasta maioria dos exames, é a técnica de

hematoxilina e eosina (H&E). Ocasionalmente, algum componente do tecido ou da célula neoplásica não é visível quando corado pela H&E, e isso requer que sejam feitas colorações especiais para sua demonstração. Essas colorações, por agirem por meio de uma reação química específica do componente sendo investigado com o corante utilizado, são chamadas *colorações histoquímicas*. São exemplos clássicos o azul de toluidina para evidenciar os grânulos dos mastócitos nos mastocitomas, a coloração de Fontana-Masson para evidenciar a presença de melanina nos melanomas indiferenciados, ou o PAS, para evidenciar a membrana basal e os mucopolissacarídeos em certas neoplasias dos epitélios.

Imuno-histoquímica

Certas neoplasias anaplásicas ou indiferenciadas podem ser um desafio para o patologista. Nesses casos, para sua identificação e diagnóstico lança-se mão de uma combinação de imunologia e histoquímica, a *imuno-histoquímica*. A imuno-histoquímica é utilizada para identificar os chamados "marcadores tumorais", geralmente proteínas filamentosas componentes do citoesqueleto de algumas células normais e presentes em seus correspondentes neoplásicos. Esses filamentos intermediários são identificados por anticorpos monoclonais ou policlonais e são evidenciados por técnicas histoquímicas tradicionais, como o método avidina-biotina-peroxidase. Por exemplo, filamentos de *citoqueratina* são encontrados nas células epiteliais e nos carcinomas; filamentos *neurais*, como a proteína S-100, estão presentes em neoplasias neurais; *vimentina* é típica de tumores mesenquimais e tumores não epiteliais, como os melanomas e a desmina, encontrada em tumores originados de células musculares.[1] Os tumores de células redondas muito frequentemente podem ser muito difíceis de serem diferenciados entre si, a não ser que se utilizem técnicas histoquímicas ou imuno-histoquímicas.[2]

Felizmente mesmo os tecidos fixados em formalina frequentemente podem ser submetidos a essas colorações, não havendo necessidade de as amostras serem colhidas em fixadores especializados.[1] A decisão da necessidade de usar ou não uma coloração especial ou imuno-histoquímica é tomada pelo patologista, sem interferência do clínico ou cirurgião que enviou a amostra.

Exame histopatológico

O primeiro objetivo do exame histopatológico de tumores é constatar se o crescimento é de fato neoplásico; o segundo objetivo é identificar a neoplasia, evidentemente informando se maligna ou benigna. Contudo, uma vez completo, o exame histológico informa muito mais que isso. Ao descrever minuciosamente as observações feitas durante o exame histológico, o patologista fornece dados que podem auxiliar o clínico a definir a melhor abordagem terapêutica. A descrição feita pelo patologista informa o clínico sobre o padrão de crescimento do tumor, se ele é compacto, tubular ou papiliforme, se é infiltrativo ou tem limites definidos, ou se apresenta ou não uma cápsula que o delimita e o isola dos tecidos vizinhos. Nas neoplasias malignas, o patologista pode ainda informar a graduação histopatológica, utilizando critérios como o índice mitótico, o pleomorfismo celular, a invasividade das células tumorais, a presença de necrose tumoral e o seu potencial metastático pela constatação de invasão vascular e a presença de êmbolos neoplásicos. Finalmente, caso especificamente solicitado, o patologista pode informar, com relativo grau de confiança, se a neoplasia foi ou não excisada completamente durante o procedimento cirúrgico por meio da avaliação das margens cirúrgicas.

Lesões que podem simular neoplasia

Muitas formas de proliferação celular podem ser confundidas com neoplasia. A principal diferença conceitual entre qualquer forma de

proliferação não neoplásica e a neoplásica é que, na primeira, uma vez cessado o estímulo que a provocou, o crescimento cessa e a massa pode até mesmo regredir e desaparecer. Já a neoplasia, mesmo cessado o estímulo causador, continua a crescer até, eventualmente, matar o paciente. Apesar dessa diferença fundamental, durante o exame físico do paciente, no exame macroscópico da lesão, muitas dessas proliferações podem simular neoplasia. A avaliação histopatológica é o único meio de diferenciá-las. Essas alterações estão descritas a seguir.

Hiperplasia

Hiperplasia, que pode ser focal ou difusa, é o aumento do número de células além do esperado em determinado órgão ou tecido. Quando focal, forma nódulos (hiperplasia nodular), como no baço (Figura 7.5) e no pâncreas de cães idosos, e pode ser confundida com neoplasia durante o exame macroscópico. Histologicamente, esses nódulos são muito semelhantes a uma neoplasia benigna, não fosse pela ausência de cápsula delimitando a alteração. A Figura 7.6 é a fotomicrografia de um nódulo hiperplásico no fígado. Nota-se que as células proliferadas comprimem e deformam o parênquima circunvizinho, mas não existe uma cápsula separando-as deste. Comparando-a com a Figura 7.7, que representa um adenoma de células Beta no pâncreas de cão, nota-se que neste existe uma tênue cápsula contornando a proliferação neoplásica.

Em algumas situações, mesmo a hiperplasia difusa, que teoricamente não forma nódulos, pode ser confundida com neoplasia no exame físico, no exame ultrassonográfico ou na cirurgia exploratória. Essa confusão ocorre na hiperplasia secundária da próstata e de glândulas endócrinas. Nestas últimas, a confusão é mais provável quando a glândula é única, como a hipófise, mais ainda porque o processo pode não atingir a glândula uniformemente, dando-lhe superfície irregular. Em glândulas pares ou múltiplas, como as paratireoides, ao atingir todas as glândulas ao mesmo

tempo, a hiperplasia difusa é menos provável de ser confundida com neoplasia, que apenas raramente atinge mais de uma glândula simultaneamente.



Figura 7.5 Hiperplasia nodular. Lesões nodulares como as exibidas por este baço canino geralmente são confundidas com neoplasia.

Regeneração

Muito frequentemente, a regeneração de uma lesão ocorre na forma nodular, como no fígado, quando submetido a agressão crônica. Quando os nódulos são poucos, existe a possibilidade de serem confundidos com neoplasia (Figura 7.8). Histologicamente a regeneração nodular é muito semelhante à hiperplasia nodular e da mesma maneira é diferenciada da neoplasia.

A regeneração do tecido ósseo em uma fratura em reparação também pode simular neoplasia. Se o clínico for confrontado com um caso de claudicação crônica com lesão de aspecto proliferativo na porção proximal da tíbia ou do úmero de cães de raça grande e se o exame radiográfico também for inconcludente, ele deve suspeitar de neoplasia óssea e proceder à biopsia da lesão. Se a lesão for, na realidade, o calo ósseo exuberante de uma fratura não imobilizada e não consolidada, na avaliação

histopatológica, o patologista também pode ter dificuldade para atestar a ausência de neoplasia. Isso em virtude do grande número de fibroblastos e angioblastos em multiplicação e da presença de cartilagem e osso imaturos e da inflamação grave sempre presente nas fraturas não imobilizadas (ver “displasia” e “inflamação”). Essa situação é particularmente comum quando o cirurgião colhe amostras muito pequenas e do centro da lesão, que podem não ser representativas.

Displasia

O termo displasia significa desenvolvimento inadequado. Embora muito empregado para descrever alterações macroscópicas resultantes do desenvolvimento anormal de órgãos, pode ser utilizado também em nível celular. Neste caso, indica a presença de células morfologicamente alteradas entre as células normais de um tecido. A displasia celular pode resultar de infecções pelo vírus do papiloma, de irritação química crônica ou de inflamações crônicas graves independentemente da causa. Das proliferações não neoplásicas, a displasia é a mais irregular e muitas vezes precede a neoplasia. Ao encontrarem sinais de displasia em epitélios, muitos patologistas alertam os clínicos da possibilidade de lesão pré-neoplásica. Histologicamente, a displasia caracteriza-se por hipercromasia, aumento da relação núcleo/citoplasma e pela presença de mitoses mais abundantes e em locais onde não deveriam ser encontradas.

Inflamação

Durante o exame físico do paciente, qualquer reação inflamatória nodular pode ser confundida com neoplasia, principalmente nas reações granulomatosas em torno de corpos estranhos, muito frequentes entre os dígitos, na face e na cavidade oral. O exame histopatológico dessas lesões, além de evidenciar a natureza inflamatória da alteração, frequentemente

demonstra o agente causal, geralmente fungos ou corpos estranhos de lignina, quitina ou queratina (Figura 7.9).

Na vigência de inflamação grave, é possível que se tenha dificuldade de avaliar a presença de alterações neoplásicas também no exame histopatológico. Isso porque a inflamação induz sinais de displasia no tecido envolvido e o processo inflamatório pode mascarar as alterações neoplásicas.[3] Isso é particularmente evidente quando se avaliam biopsias de lesões ulceradas ou necróticas do tubo digestivo, particularmente na cavidade oral. Nessas situações, é muito frequente o patologista solicitar nova avaliação histopatológica após terapia anti-inflamatória e anti-infecciosa.

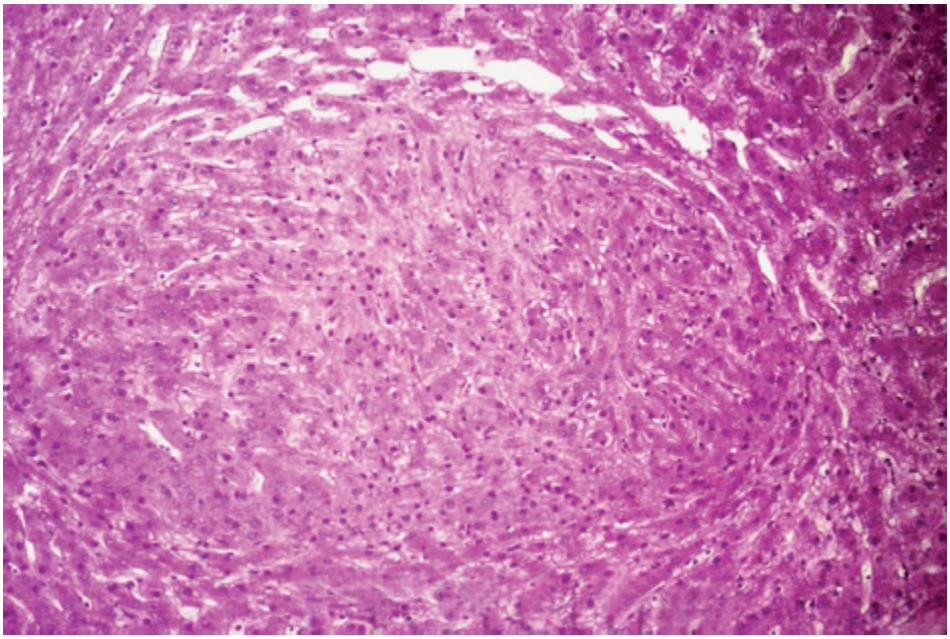


Figura 7.6 Hiperplasia nodular no fígado. É possível observar que o nódulo expandiu-se, comprimindo as células do tecido periférico. Nota-se que, apesar da deformação imposta no parênquima hepático, não há formação de uma cápsula (comparar com a Figura 7.7).

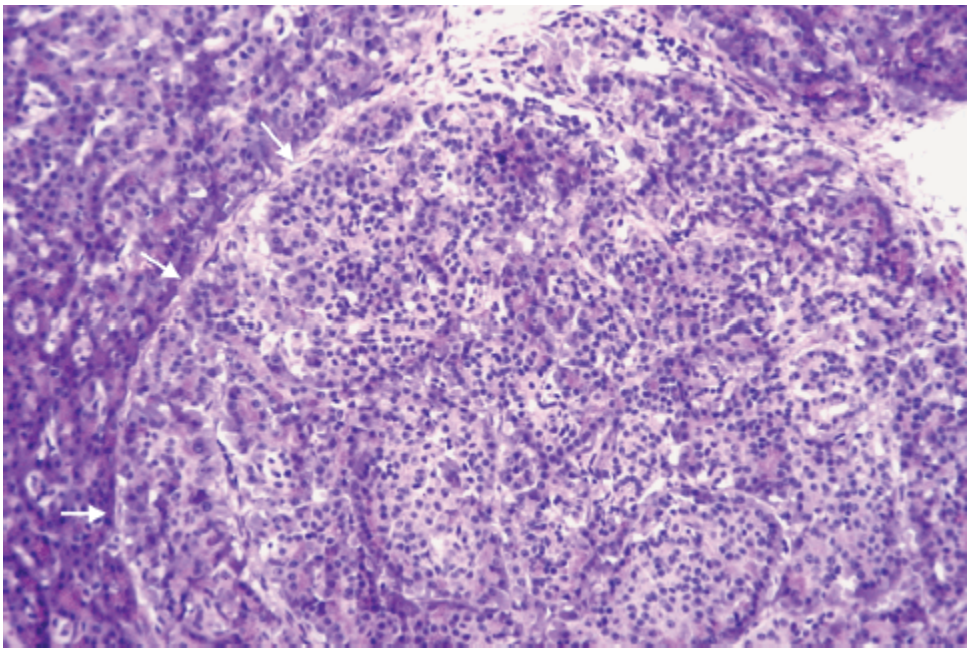


Figura 7.7 Adenoma endócrino. Pâncreas de cão. Nota-se a delicada cápsula (setas) de tecido conjuntivo fibroso circundando a massa neoplásica (comparar com a Figura 7.6).



Figura 7.8 Cirrose macronodular. Fígado de cão. Na cirrose hepática, há regeneração nodular do parênquima hepático e, nesta forma da lesão, pode haver confusão com neoplasia.



Figura 7.9 Granuloma leproide canino. Face posterior do pavilhão auricular. Certas reações inflamatórias, principalmente as piogranulomatosas, como a representada aqui, geralmente são confundidas com neoplasia.

Coristomas

Coristoma é um foco de tecido normal e funcional presente em locais em que não deveria ser encontrado. É um defeito congênito, embora muitas vezes seja diagnosticado só na vida adulta. O exemplo mais clássico é o coristoma cutâneo na córnea de cães, que alguns denominam cisto dermoide. Este, por ser evidente e estar presente durante toda a vida do paciente, é facilmente diagnosticado com precisão. Já outros coristomas, como o coristoma tireoidiano na mucosa oral, o coristoma cutâneo na língua ou o coristoma adrenal no ovário (Figura 7.10), frequentemente são confundidos com neoplasia durante o exame físico. Na avaliação histológica, o patologista facilmente constata a presença do tecido estranho com características normais.

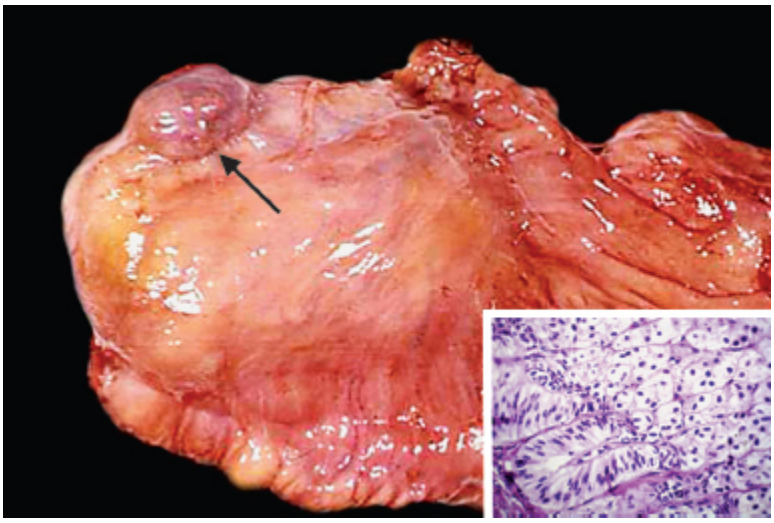


Figura 7.10 Coristoma adrenal. Ovário de égua. Coristomas são alterações congênitas caracterizadas pela presença de tecido normal em localização ectópica. No caso exibido aqui, a ectopia (seta) é caracterizada por tecido da glândula adrenal, com aspecto histológico absolutamente normal (inserto).

Existe a possibilidade de certas alterações não congênitas serem confundidas com coristomas. A presença de fragmentos de tecido esplênico no mesentério e omento de cães, muitas vezes diagnosticados como coristomas esplênicos, é, na realidade, implantação pós-traumática de tecido esplênico. O exame macroscópico acurado do baço pode evidenciar cicatrizes que comprovam trauma prévio, ou a anamnese pode revelar uma história de golpe no abdome, atropelamento ou agressão ocorridos no passado e que justificariam o trauma esplênico. Da mesma maneira, um nódulo no ovário ou no testículo, que, ao ser cortado, revela uma cavidade cística preenchida por pelos ou por massa semilíquida de queratina não é um coristoma cutâneo ou um cisto dermoide, mas um teratoma, uma neoplasia a ser discutida mais adiante.

Nomenclatura das neoplasias

A nomenclatura universalmente adotada para neoplasias é extremamente simples e foi feita de maneira tal que o nome que se dá a elas informe, ao mesmo tempo e sem a necessidade de dados adicionais, seu tecido de

origem e se ela é benigna ou maligna. Para nomear uma neoplasia, é necessário conhecer a origem embrionária do tecido neoplásico – epitelial ou mesenquimal – e, a seguir, definir se ela é benigna ou maligna. De posse dessas informações, usam-se os seguintes critérios para nomeá-las:

- Epitelial benigna: se for de glândula ou apresentar padrão glandular, denomina-se *adenoma*. Se for de epitélio não glandular e não apresentar padrão glandular, denomina-se *epitelioma*
- Epitelial maligna: se for de glândula ou apresentar padrão glandular, denomina-se adenocarcinoma. Se for de epitélio não glandular e não apresentar padrão glandular, é o carcinoma. Muitos patologistas preferem não utilizar o termo adenocarcinoma e classificam as neoplasias glandulares malignas utilizando o prefixo carcinoma seguido do nome da glândula de origem da neoplasia (p. ex., carcinoma mamário, carcinoma sebáceo, carcinoma écrino, carcinoma da tireoide etc.)
- Mesenquimal benigna: adiciona-se o sufixo “oma” ao nome do tecido, por exemplo, fibroma, condroma etc.
- Mesenquimal maligna: adiciona-se o sufixo “sarcoma” ao nome do tecido, por exemplo, fibrossarcoma, condrossarcoma etc.

Os casos especiais são:

- Linfoma: apesar do sufixo “oma”, não existe uma “versão benigna” da neoplasia dos linfócitos. O comportamento clínico do linfoma é bastante variado e seu prognóstico depende do estadiamento clínico e da classificação histológica que se baseia principalmente no órgão ou nos órgãos acometidos, no tamanho das células neoplásicas (pequenas, médias e grandes), na forma e na distribuição nucleolar, no padrão de proliferação celular (folicular ou difuso) e no índice mitótico
- Mastocitoma: assim como nos linfomas, não existe uma “versão benigna” da neoplasia dos mastócitos, e o seu comportamento clínico é bastante variado. O prognóstico depende do estadiamento clínico e da

classificação histológica dessa neoplasia, que se baseia principalmente no órgão ou nos órgãos acometidos, na diferenciação das células neoplásicas, nos sinais de atipia celular e no índice mitótico

• Melanoma: alguns autores usam a nomenclatura “melanoma benigno” e “melanoma maligno”. Os autores deste capítulo, concordando com a nomenclatura das lesões melanocíticas de pessoas, preconizam o uso do termo “melanoma” para a neoplasia maligna dos melanócitos. Paras as lesões melanocíticas benignas, preferem o uso dos termos melanocitomas e nevos melanocíticos (intradérmicos, compostos e juncionais).

Caracterização morfológica do tecido de origem da neoplasia

No exame histopatológico, o primeiro passo é identificar o tecido de origem da neoplasia. Toda neoplasia apresenta os dois componentes estruturais básicos de qualquer órgão: o estroma e o parênquima. O *estroma*, formado por tecido conjuntivo fibroso e vascular, serve de suporte e nutrição para o *parênquima*, formado pelas células neoplásicas. A classificação e a nomenclatura da neoplasia baseiam-se no parênquima. O estroma só é mencionado na identificação da neoplasia quando é necessário para melhor caracterizá-la, como no adenocarcinoma cirroso, por exemplo. Baseando-se nas características morfológicas do parênquima, as neoplasias são enquadradas em uma de três categorias: *epiteliais*, *mesenquimais* ou *de células redondas*, segundo a origem embrionária de suas células (Figura 7.11).

Os tecidos orgânicos derivam de um dos três folhetos embrionários, ou de camadas germinativas: ectoderma, mesoderma e endoderma. O *ectoderma*, o mais externo no embrião, dá origem à pele e aos seus anexos e ao tecido nervoso. O *endoderma* dá origem ao aparelho digestório e a suas glândulas anexas e ao aparelho respiratório. O *mesoderma*, localizado entre os dois primeiros, dá origem ao revestimento das cavidades corporais, ao

aparelho geniturinário e ao *mesênquima*, o tecido conjuntivo primitivo. O mesênquima, por sua vez, dá origem ao tecido conjuntivo, incluindo-se aqui a derme, o sistema cardiovascular, os sistemas linfático e linforreticular, as células do sangue, o tecido adiposo, os músculos lisos e estriados, os tendões, os ligamentos, os ossos e as cartilagens. Nota-se que, enquanto o tecido conjuntivo origina-se apenas do mesênquima, os epitélios podem vir de qualquer uma das três camadas germinativas. As células redondas, embora tenham origem mesenquimal, em oncologia são classificadas à parte por suas características morfológicas diferentes das demais, como se verá adiante.

Existem algumas particularidades que devem ser discutidas brevemente para melhor entendimento. Para a nomenclatura das neoplasias oriundas dos nervos, bainhas nervosas, meninges e glia, apesar de sua origem ectodérmica, elas são consideradas mesenquimais por causa de suas características morfológicas e por, verdadeiramente, não constituírem epitélio. É possível que uma célula neoplásica epitelial se transforme, por metaplasia, em tecido tipicamente mesenquimal, como as células mioepiteliais no *tumor misto* da mama ou da parótida. É possível, ainda, que neoplasias originadas de células totipotenciais, geralmente presentes no ovário ou no testículo, apresentem tecidos dos três folhetos embrionários, como o teratoma. No tumor misto, além das células epiteliais, encontram-se tecidos mesenquimais, como cartilagem e osso, mas que se originaram por metaplasia de apenas um folheto embrionário. Já no teratoma, podem ser encontrados pele e anexos cutâneos, osso, cartilagem, tecido nervoso, muscular, conjuntivo fibroso, glandular etc., derivados de mais de um folheto embrionário.

Neoplasias epiteliais

Os epitélios podem ser classificados em duas classes: membranas de revestimento e epitélio glandular. Indiferentemente da origem, ao se

tornarem neoplásicas, as células epiteliais perdem sua característica de crescimento ordenado e, por isso, não mais se organizam em formas-padrão dos epitélios (simples, estratificado, pseudoestratificado etc.), a não ser ocasionalmente. Ao exame histopatológico, as células neoplásicas epiteliais raramente aparecem isoladas no estroma tecidual. São poliédricas, apresentam-se justapostas e adaptando-se umas às outras, formando grupos ou placas de tamanho ou extensão variável. Frequentemente nas neoplasias benignas, e mais ocasionalmente nas neoplasias malignas originadas de epitélio glandular, as células neoplásicas formam estruturas glandulares, como ductos, ácinos ou alvéolos, o que facilita muito a identificação do tecido de origem (ver Figura 7.11 A). É possível observar também sinais de atividade secretora ou a presença de produtos de secreção/excreção nos ductos, ácinos e alvéolos. Nas neoplasias benignas e nas malignas bem diferenciadas que se originam nos epitélios de revestimento, como a epiderme e a mucosa oral, é possível observar algumas junções celulares, os desmossomos, característicos dos acantócitos (Figura 7.12). A presença de membrana basal, facilmente demonstrável nos epitélios normais, não é uma característica nos crescimentos neoplásicos epiteliais. Quando uma neoplasia maligna se desenvolve em um epitélio, mas a membrana basal deste ainda está intacta, isto é, a neoplasia limita-se à camada epitelial, tem-se o que se convencionou chamar de *carcinoma in situ* (Figura 7.13).

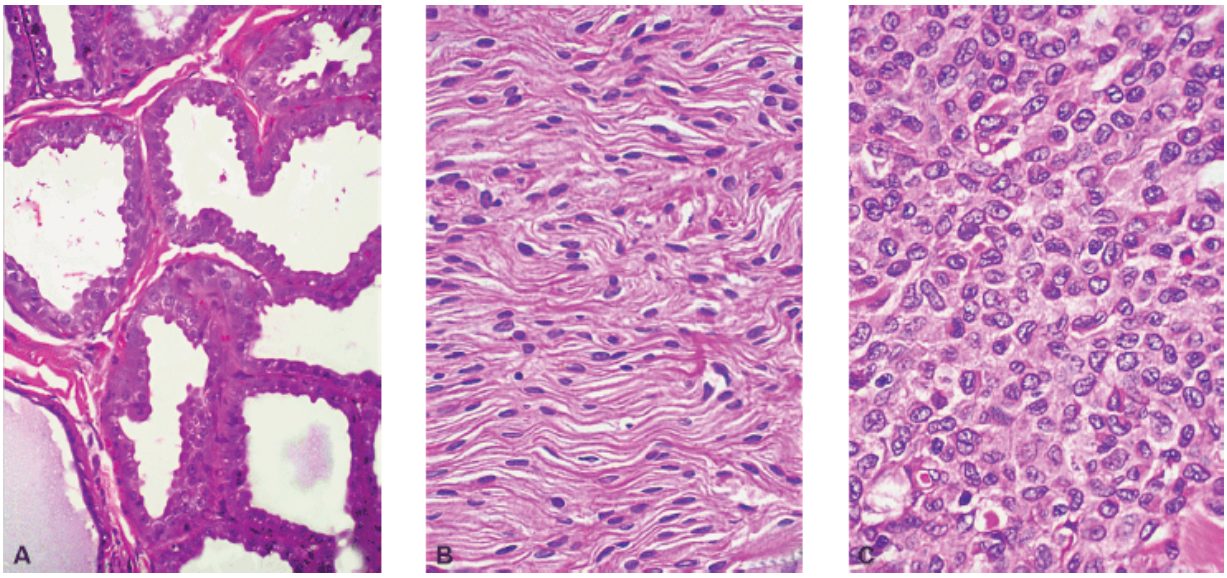


Figura 7.11 Exemplos dos três tipos celulares básicos de neoplasias. **A.** Epitelial: adenoma apócrino secretório; as células têm características de epitélio, formando estruturas glandulares com sinais de secreção apócrina. **B.** Mesenquimal: fibroma cutâneo; as células são alongadas e formam feixes entrecruzados. **C.** Células redondas: histiocitoma cutâneo; as células são esferoides, mas, como é típico dos histiocitomas, os núcleos são pleomórficos e geralmente reniformes.

Neoplasias mesenquimais

As células neoplásicas mesenquimais geralmente são alongadas, fusiformes ou, mais raramente, esteliformes (ver Figura 7.11 B). Elas podem organizar-se em feixes entrecruzados e muito frequentemente produzem a matriz ou substância intercelular típica da célula de origem, facilitando seu reconhecimento histológico. Assim o é nas neoplasias ósseas (Figura 7.14), cartilaginosas ou colagenosas. Contudo, nas neoplasias mesenquimais mais malignas, ou indiferenciadas, as células neoplásicas exibem importante grau de anaplasia e podem produzir matrizes de diferentes naturezas, como no fibrossarcoma, onde se pode encontrar cartilagem, osteoide ou lipídio.

Neoplasias de células redondas

As neoplasias de células redondas, como dito anteriormente, têm origem mesenquimal, mas são classificadas à parte em razão de suas características

morfológicas únicas, principalmente quando observadas no exame citológico. A principal característica das neoplasias de células redondas é a forma esferoide de suas células (ver Figura 7.11 C), e, por não serem coesas, na periferia da lesão, frequentemente apresentam-se isoladas. As seguintes neoplasias são consideradas de células redondas: (1) linfoma, (2) mastocitoma, (3) histiocitoma, (4) plasmocitoma, (5) tumor venéreo transmissível (TVT) e, ocasionalmente, (6) melanoma. Os mastócitos, linfócitos e plasmócitos neoplásicos têm as mesmas origens de seus correspondentes sanguíneos. O histiocitoma (ver Figura 7.11 C) origina-se das células de Langerhans da epiderme e dos folículos pilosos, e o melanoma origina-se dos melanócitos. Pesquisas recentes apontam que o TVT deve ter surgido por mutação genética há aproximadamente 11.000 anos em uma população geneticamente isolada de cães primitivos, aparentados com lobos.[4] Dos tumores de células redondas, o TVT é o que mais tem características de neoplasia epitelial, com as células organizadas em pequenos grupos separados por um tênue estroma fibrovascular (Figura 7.15). Mas essas células destacam-se facilmente umas das outras e, quando isoladas, adquirem a característica de forma esférica.

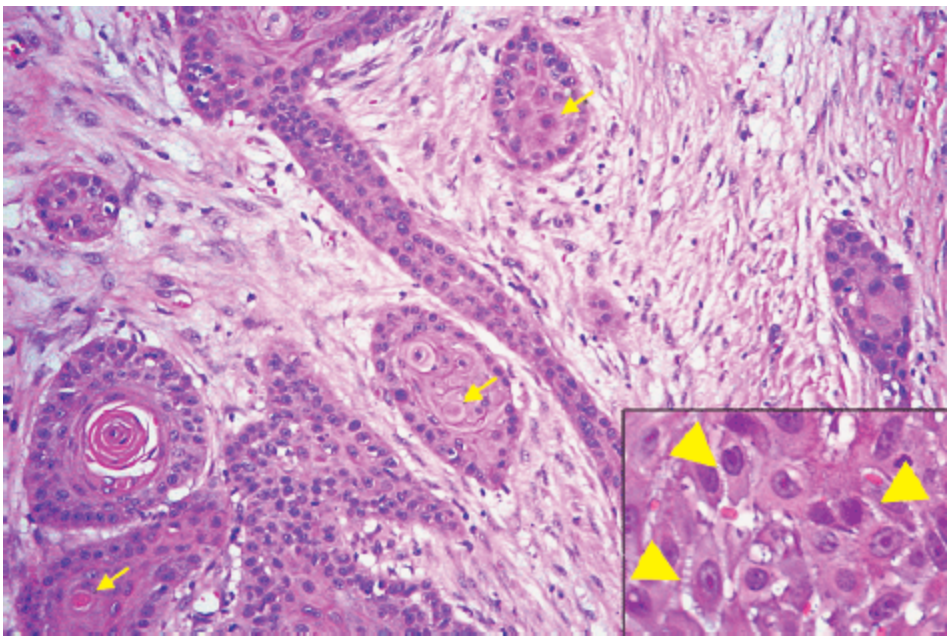


Figura 7.12 Carcinoma espinocelular bem diferenciado. Pele de cão. Apesar de a neoplasia ser maligna, o reconhecimento do epitélio de origem é facilitado pela presença de características do epitélio original, como células queratinizadas (setas) e de desmossomos (inserto – pontas de seta). No canto inferior esquerdo, vê-se queratina organizada concentricamente (pérola córnea).

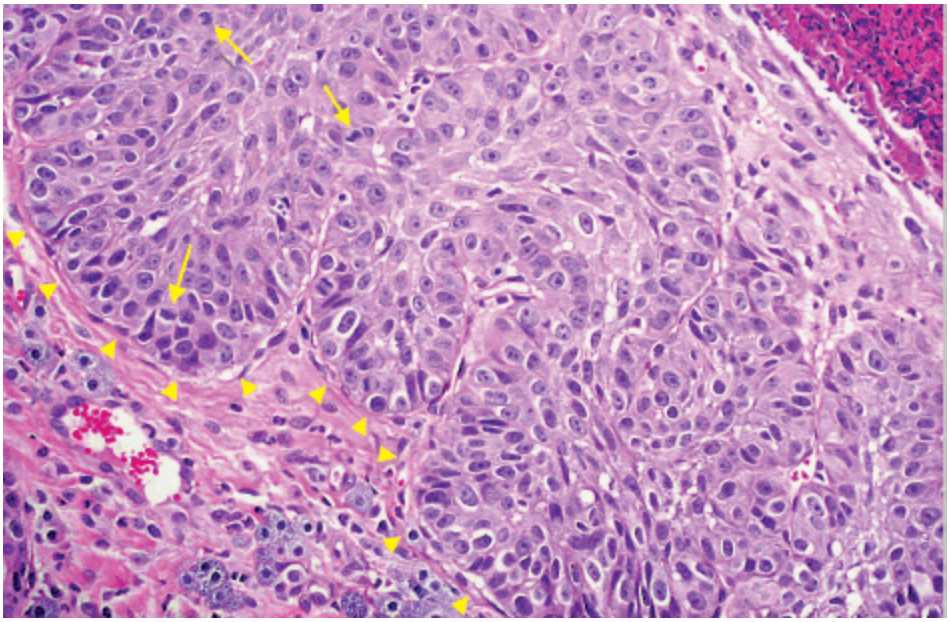


Figura 7.13 Carcinoma espinocelular multicêntrico *in situ*. Pele de gato. A superfície da pele localiza-se no canto superior esquerdo da fotomicrografia, onde se pode ver parte da crosta que recobria a lesão. Diz-se *in situ* porque a lesão ainda não ultrapassou a membrana basal do epitélio (pontas de seta). Vários sinais de malignidade podem ser observados na neoplasia (desorganização, atipia nuclear e hipercromasia), além da presença de figuras de mitose (setas) não limitadas à camada basal do epitélio. Nota-se, também, a presença de muitos mastócitos abaixo da lesão, o que é típico nos felinos.

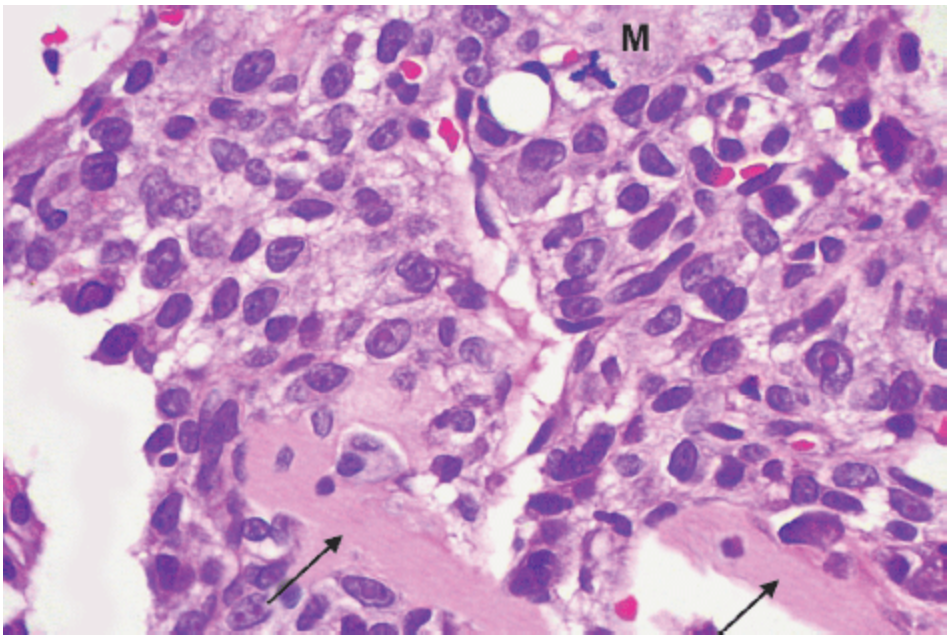


Figura 7.14 Osteossarcoma osteoblástico produtivo. Cão. As células neoplásicas são de origem mesenquimal, pouco diferenciadas. Podem ser reconhecidas como osteoblastos pela presença de matriz óssea imatura, ou osteoide (setas). Na parte superior da fotomicrografia, existe uma mitose atípica, tripolar (M).

Diferenças histológicas entre neoplasias benignas e malignas

Uma vez reconhecido o tecido de origem da neoplasia, o próximo passo no exame histopatológico é determinar se ela é benigna ou maligna. Isso se faz buscando algumas características morfológicas típicas das neoplasias malignas, avaliando-se a arquitetura do tecido neoplásico, as formas de crescimento e proliferação e a morfologia das células neoplásicas em si, principalmente do seu núcleo.

Diferenciação e indiferenciação

Este é um tópico que costuma ser motivo de dúvidas entre os clínicos. O termo *diferenciação* refere-se ao grau de semelhança morfológica e, em menor grau, à semelhança funcional entre as células neoplásicas e o tecido normal que lhes deu origem. Assim, uma neoplasia é dita *diferenciada*

quando suas células mantêm as mesmas características morfológicas e, às vezes, funcionais do tecido de origem. Em outras palavras, elas se parecem muito com as células de origem e, por isso, são facilmente reconhecidas durante o exame histopatológico (Figura 7.16). Ser diferenciada é uma característica das neoplasias benignas, e esta característica é particularmente evidente em dois tumores benignos mesenquimais: o liomioma e o lipoma. Nesses tumores, as células neoplásicas são tão semelhantes às células normais que é praticamente impossível reconhecê-las como neoplásicas examinando-as sob grande aumento. É necessário que se demonstre que as células tumorais organizam-se como uma massa ou um nódulo para que se diagnostique neoplasia. Isso é um problema em lipomas muito grandes, quando o cirurgião envia ao laboratório apenas um pequeno fragmento deles. Neste caso, o patologista não tem condição de evidenciar que se trata de parte de um grande nódulo, e não apenas um fragmento de tecido adiposo normal. Nos casos em que não foi possível comprovar que se trata de um nódulo, e tendo em vista a suspeita clínica, é costume o patologista diagnosticar como “compatível com lipoma”.

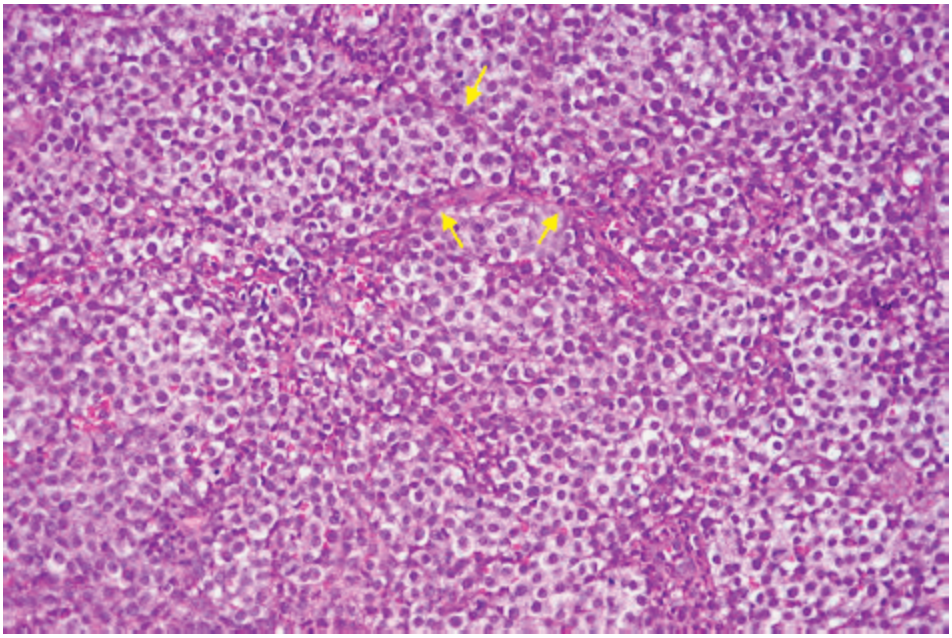


Figura 7.15 Tumor venéreo transmissível (TVT). Cão. Tumor de células redondas, mas com algumas características epiteliais. Suas células têm o citoplasma vacuolar, aparecendo mais claro ao exame histopatológico, e se organizam em grupos de tamanhos variados separados por delicado estroma fibrovascular (setas).

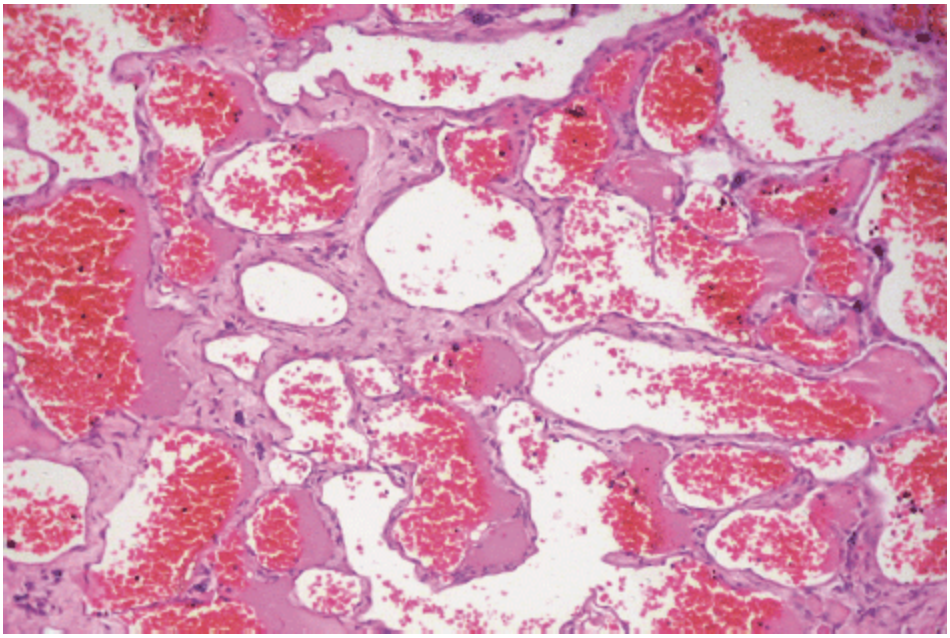


Figura 7.16 Hemangioma do tecido subcutâneo. Cão. Notam-se os espaços vasculares contendo sangue e revestidos por células endoteliais, que se assemelham a tecido cavernoso. Este é um tumor bem diferenciado, pois as células neoplásicas mantêm a mesma aparência e as funções do tecido de origem e, por isso, não é difícil reconhecê-lo.

Em virtude da diferenciação das células neoplásicas, é possível que uma neoplasia benigna seja “funcional”, isto é, aja como uma célula normal, produzindo hormônios, por exemplo. Essa característica é que torna tão perigosas certas neoplasias benignas de glândulas endócrinas, por exemplo, um adenoma das células beta do pâncreas.

Neoplasias malignas, ao contrário, podem variar de bem diferenciadas a indiferenciadas. As neoplasias malignas bem diferenciadas, apesar de serem morfologicamente semelhantes às células de origem, têm menor probabilidade de serem funcionais graças à alteração mais profunda no genoma da célula, o que resulta em maior alteração em seu metabolismo. Em uma neoplasia *indiferenciada*, as células e o tecido neoplásico não

mantêm as características morfológicas normais, fazendo com que seja difícil reconhecer sua origem. Uma neoplasia indiferenciada também é dita *anaplásica*, pois anaplasia é um sinal importante de indiferenciação e malignidade (a ser vista logo mais em características citológicas de malignidade). Geralmente, o grau de indiferenciação coincide com o grau de malignidade da neoplasia.

Encapsulação e invasão

A presença de cápsula fibrosa circundando uma neoplasia geralmente é tida como um bom indicador de benignidade. Contudo, é necessário ter cautela nessa asserção: nem toda neoplasia sem cápsula é maligna e nem toda neoplasia com cápsula é benigna.

Os tumores benignos crescem como uma massa coesa e expansiva incapaz de infiltrar ou invadir outros tecidos e, à medida que se expandem, comprimem e causam atrofia do parênquima do tecido vizinho. O parênquima do tecido normal desaparece, restando apenas o estroma comprimido, que permanece como uma camada de tecido conjuntivo fibroso envolvendo a neoplasia como um plano de clivagem natural, a *cápsula*. Graças à presença desse plano de clivagem, esses tumores são de remoção cirúrgica mais fácil. Alguns tumores benignos fogem a essa regra, como os hemangiomas, que nunca têm cápsula e não apresentam um limite definido.

Neoplasias malignas, ao contrário das benignas, além de crescerem de forma expansiva, se desenvolvem mais rapidamente e com a capacidade de infiltrar-se no tecido vizinho. Pelo fato de infiltrarem-se, não formam cápsula. Porém, algumas neoplasias malignas de crescimento mais lento e menos infiltrativo podem formar cápsula e, por isso, enganar o cirurgião. Neste caso, o exame histopatológico geralmente demonstra a presença de células neoplásicas invadindo e ultrapassando a barreira de tecido conjuntivo fibroso da cápsula.

Algumas neoplasias malignas são particularmente invasivas. Nas neoplasias de células redondas, as células neoplásicas não são presas umas às outras e progridem facilmente por planos anatômicos de menor resistência. Mas existem variações. Enquanto os mastócitos neoplásicos respeitam a membrana basal da epiderme e de folículos pilosos, os histiócitos e os melanócitos neoplásicos a ultrapassam facilmente. Aliás, a capacidade de invadir a epiderme é uma das características utilizadas para a diferenciação histológica dos histiocitomas de outros tumores de células redondas quando não se utiliza imuno-histoquímica.[2] Outras neoplasias que não as de células redondas também podem ser muito invasivas, como o hemangiopericitoma e algumas variedades de carcinoma. O carcinoma inflamatório mamário invade a derme suprajacente, assim como os vasos linfáticos da derme, produzindo êmbolos neoplásicos (Figura 7.17) e metástases generalizadas.

Metástases

Metástases são implantes descontínuos da neoplasia primária, e sua presença é prova indiscutível de que a neoplasia é maligna. As metástases podem ocorrer por implantação ou semeadura, por via linfática e por via venosa. Metástases por implantação ocorrem nas cavidades corporais, principalmente na cavidade peritoneal, e são comuns em carcinomas do ovário e do pâncreas. A via linfática é mais comum nos carcinomas, e a via venosa, nos sarcomas. Não existem relatos da ocorrência de metástases por via arterial ou por semeadura ou implantação na luz do tubo digestivo ou do aparelho urinário, como células tumorais de um tumor de esôfago implantando-se no intestino ou do rim implantando-se na bexiga.

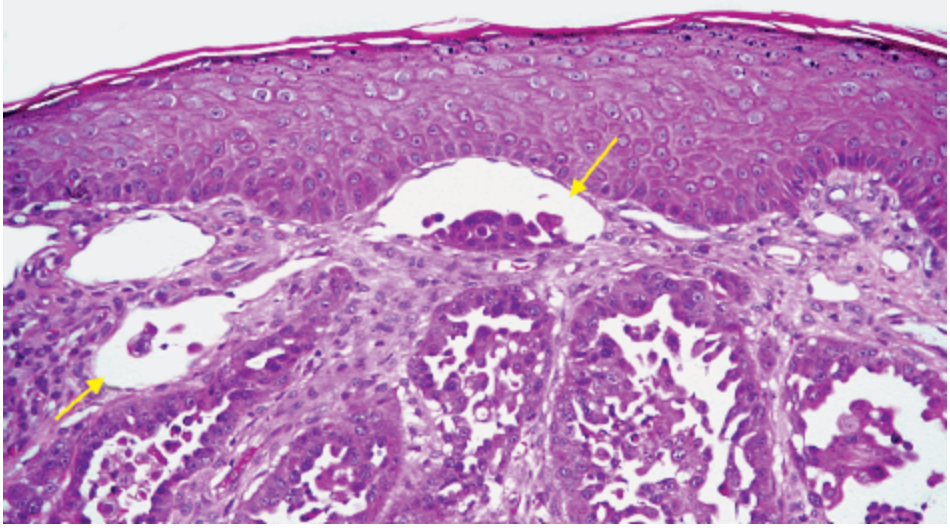


Figura 7.17 Carcinoma mamário inflamatório. Cadela. Recebe esse nome por causa dos sinais clínicos de inflamação local (dor, rubor, calor). Histologicamente o carcinoma mamário inflamatório é caracterizado pela infiltração da pele pela neoplasia com presença de êmbolos neoplásicos em vasos linfáticos da derme (setas).

Durante o exame histopatológico, a ocorrência de metástase é constatada nas seguintes situações:

- Presença de células neoplásicas diferentes da população local, por exemplo, células de carcinoma mamário em cortes histológicos de linfonodo, de pulmão, de encéfalo ou de medula óssea
- Presença de grupos de células neoplásicas na luz de vasos linfáticos ou vênulas (êmbolos tumorais), geralmente na periferia da neoplasia sendo examinada.

Anaplasia e diferenciação

Anaplasia é quase um sinônimo de indiferenciação, pois significa, literalmente, ausência de diferenciação. Porém, existem diferentes interpretações desse conceito. Enquanto para alguns anaplasia significa algo como “desdiferenciação”, ou perda da diferenciação, outros a consideram regressão a um estado celular mais primitivo. Ambos os conceitos não refletem a verdade, pois mais e mais evidências apontam que a neoplasia

origina-se em células-tronco presentes no próprio tecido. Assim, nas neoplasias bem diferenciadas, as células neoplásicas sofrem maturação e especialização progressiva enquanto proliferam. Nas neoplasias indiferenciadas, ao contrário, as células neoplásicas proliferam sem sofrer maturação, ou diferenciação. Portanto, a presença de anaplasia não significa que as células perderam a diferenciação, pois são indiferenciadas desde a origem.

A intensidade e a frequência das alterações anaplásicas são diretamente proporcionais à malignidade da neoplasia. Embora o termo anaplasia seja um termo genérico, usado do ponto de vista da indiferenciação da neoplasia como um todo, sua presença é constatada, especificamente, por algumas alterações morfológicas, que por si são indicadoras de malignidade. Costuma-se considerar a neoplasia maligna quando são encontradas pelo menos três das alterações descritas a seguir, as quais podem ser vistas na Figura 7.18.

Pleomorfismo

Pleomorfismo indica excessiva variação de forma e tamanho dos núcleos e das próprias células. Outros sinônimos empregados são anisocariose e anisocitose, indicando variação de tamanho e forma do núcleo ou da célula, respectivamente. Em tecidos normais e, consequentemente, nas neoplasias benignas ou nas malignas bem diferenciadas, os núcleos tendem a ter formas e tamanhos relativamente constantes, o que não acontece nas neoplasias mais indiferenciadas. Nestas, encontram-se núcleos várias vezes maiores que o normal ao lado de núcleos extremamente pequenos e primitivos.

Hipercromasia

Os núcleos das células neoplásicas indiferenciadas coram-se mais intensamente que as células normais, provavelmente em razão de conterem

mais material nuclear. A cromatina é frequentemente irregular, grumosa e tende a concentrar-se na periferia, próximo à membrana nuclear.

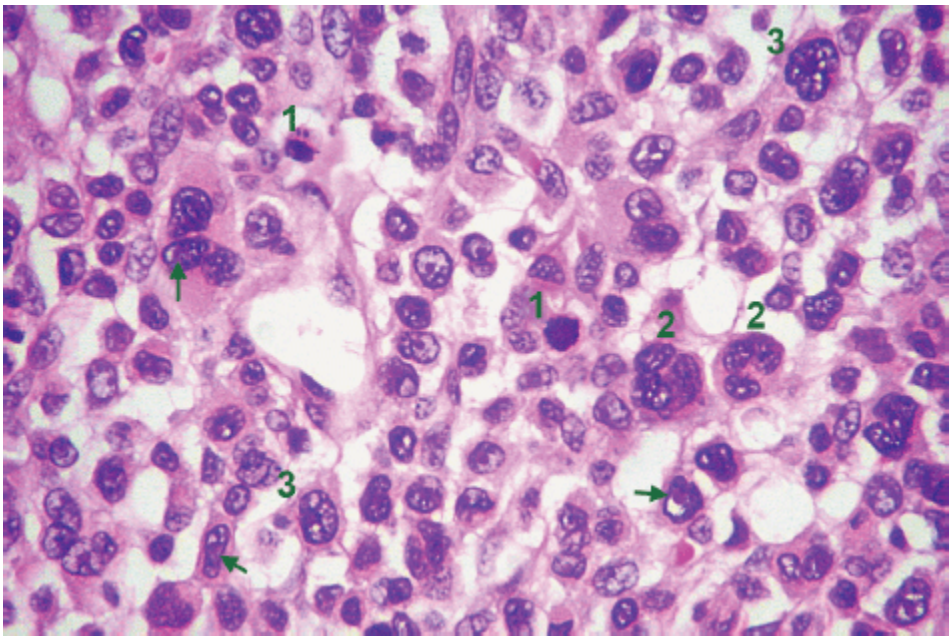


Figura 7.18 Plasmocitoma polimórfico. Cão. Nesta fotomicrografia, podem ser vistos alguns dos mais comuns sinais de anaplasia e, consequentemente, malignidade: mitoses abundantes (1), células multinucleadas (2), células gigantes tumorais (3) e nucléolos evidentes e atípicos (setas).

Relação núcleo/citoplasma elevada

Neoplasias indiferenciadas têm o núcleo excessivamente grande em relação ao volume do citoplasma. A relação normal núcleo/citoplasma é de 1:4 a 1:6, mas em neoplasias indiferenciadas essa relação pode chegar a 1:1.

Nucléolos atípicos

Neoplasias indiferenciadas têm nucléolos excessivamente grandes, com forma irregular e em número maior que o normal, o que é uma indicação da grande atividade metabólica das células neoplásicas.

Mitoses numerosas, atípicas ou aberrantes

De maneira geral, os tumores malignos crescem mais rapidamente que os benignos, e esta maior velocidade de crescimento reflete-se no número de mitoses encontradas durante o exame histopatológico. O número de mitoses, ou índice mitótico, é expresso por número médio de figuras mitóticas observadas por campo de observação microscópica de 400 aumentos, ou com a objetiva de 40 × (f.m. por 40 ×) ou em 10 campos de 40 ×, dependendo da neoplasia examinada. Assim, enquanto em certas neoplasias benignas, como o lipoma ou o liomioma, é extremamente difícil encontrar-se uma mitose, neoplasias malignas de crescimento muito rápido podem exibir mais de 10 mitoses por campo de 400 ×.

É necessário considerar que o fato de se encontrarem mais mitoses que o normal por si só não garante que a neoplasia seja maligna ou mesmo que o tecido seja neoplásico. Muitos tecidos normais com alta taxa de renovação, como mucosa intestinal, medula óssea e bulbo capilar também exibem muitas mitoses. O mesmo pode acontecer em proliferações não neoplásicas como a hiperplasia, ou no interior de um calo ósseo na fratura em reparação.

Um importante critério de malignidade a ser considerado é a presença de mitoses atípicas ou aberrantes. Em tumores mais indiferenciados, é comum encontrarem-se mitoses tripolares ou tetrapolares ou formas mitóticas muito alteradas.

Células gigantes

Em virtude de mitoses atípicas ou da incoordenação entre a divisão do núcleo e do citoplasma, são frequentes as células gigantes tumorais. Algumas dessas células apresentam núcleo único, gigantesco e extremamente polimórfico, ou vários núcleos. As células gigantes tumorais devem ser diferenciadas de osteoclastos, megacariócitos e células gigantes inflamatórias, como as células de Langhans, e das células gigantes de corpo estranho. Enquanto estas têm núcleos pequenos e de aspecto normal, as

células gigantes tumorais têm núcleos hipercromáticos, de tamanho desigual e muito grandes em relação ao volume do citoplasma. Alguns tumores mesenquimais são particularmente ricos em células gigantes.

Necrose tumoral

Nas neoplasias malignas de crescimento rápido, a quantidade de estroma vascular pode não ser proporcional ao volume do parênquima. Em outras palavras, a angiogênese ocorre em ritmo inferior à proliferação do parênquima e, como consequência, grandes áreas da neoplasia sofrem necrose isquêmica (de coagulação), ou infarto (Figura 7.19). A presença de áreas de necrose, mesmo no exame macroscópico da neoplasia, é um bom indicador de malignidade.

Avaliação da completude da excisão

Durante o exame histológico, é possível avaliar se a neoplasia foi excisada completamente ou se porções dela permaneceram no paciente. Essa avaliação é feita examinando-se as margens laterais e profundas da massa excisada em busca da presença de células neoplásicas. Essas margens são denominadas bordas cirúrgicas e correspondem à área em que o cirurgião fez as incisões necessárias para remover a neoplasia. Se o patologista encontrar uma extensa faixa de tecido saudável entre a neoplasia e as bordas excisadas, pode-se concluir que a neoplasia foi adequadamente removida. Se, por sua vez, a neoplasia atinge a borda cirúrgica, é sinal seguro de que não foi excisada completamente. No laudo histopatológico, a informação aparecerá como bordas cirúrgicas “livres” ou “comprometidas”, significando, respectivamente, que a neoplasia foi ou não adequadamente removida.

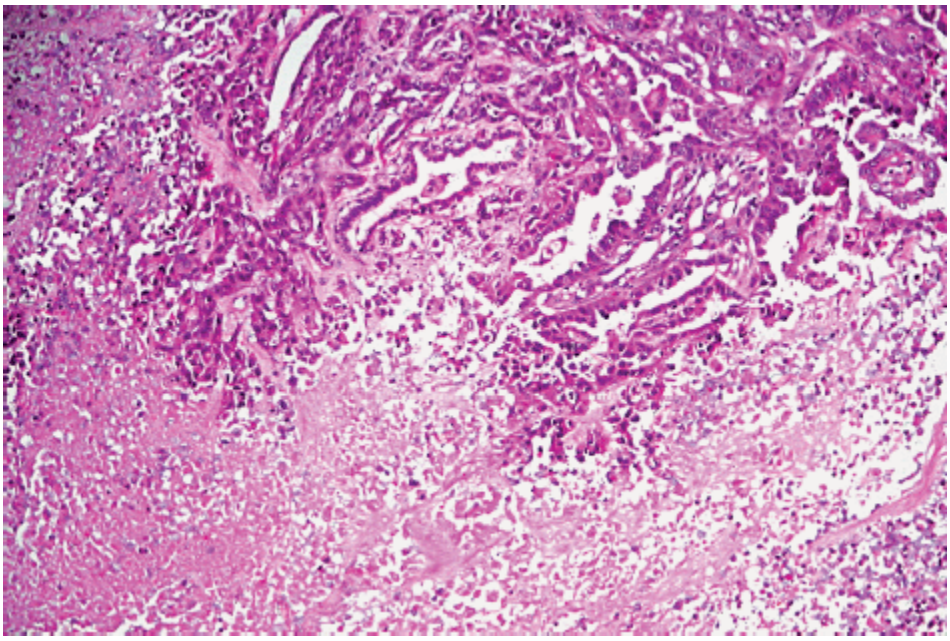


Figura 7.19 Necrose tumoral em carcinoma mamário tubular. Cadela. A metade inferior da fotomicrografia exibe necrose tumoral isquêmica (infarto), uma característica comum nas neoplasias malignas de crescimento rápido. Nota-se que na área necrótica é impossível reconhecer as estruturas celulares, que são evidentes na parte não necrótica do tumor.

A avaliação das bordas cirúrgicas não é um exame de rotina em Patologia Veterinária; ela é feita apenas quando solicitada. Para isso, é necessário que o cirurgião envie ao laboratório toda a massa excisada (completa). No laboratório, o bloco de tecido que contém a neoplasia é clivado segundo um padrão e um número mínimo de quatro fragmentos, representando todos os quadrantes da lesão, e incluídos em parafina para realização dos cortes histológicos (Figura 7.20). Se necessário, antes da clivagem, o exterior da massa excisada deve ser pintado com tinta nanquim preta para que as bordas cirúrgicas sejam facilmente identificáveis durante o exame ao microscópio (Figura 7.21). Caso se deseje mais precisão na avaliação, é necessário que o cirurgião indique ao patologista a posição da massa excisada em relação ao corpo do paciente, identificando um dos seus pontos colaterais (dorsal ou ventral, anterior ou posterior, lateral esquerda ou lateral direita). Geralmente, isso é feito colocando-se um ponto de sutura em uma das bordas mencionadas e informando na requisição do exame qual

foi a borda identificada. No laboratório, cada quadrante será incluído em um bloco separado de parafina para que o patologista possa se orientar e informar, por exemplo, que a borda lateral direita está comprometida. Neste caso, o cirurgião poderá fazer nova intervenção cirúrgica e fazer excisão seletiva e mais ampla desta área.

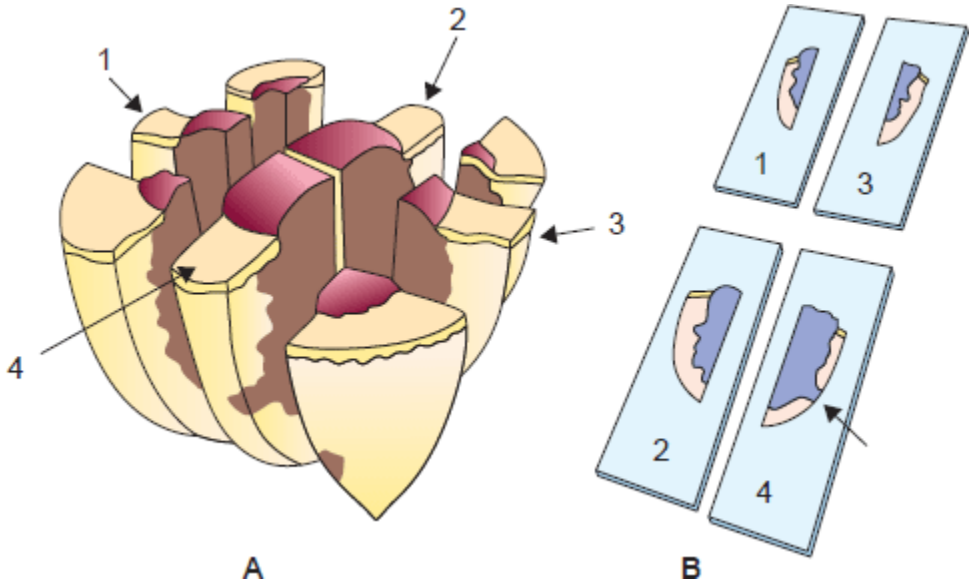


Figura 7.20 Esquema simplificado do processo de avaliação histológica das bordas cirúrgicas. A amostra contendo a neoplasia (**A**) é clivada para se obterem, geralmente, quatro fragmentos, representando os quatro planos principais da lesão. Aqui, o fragmento maior foi subdividido em dois (2 e 3) para caber na lâmina. Caso haja dúvidas quanto à orientação da margem incisada, a face externa da neoplasia é pintada com tinta nanquim (ver Figura 7.21). De cada um dos blocos obtidos, será confeccionada uma lâmina histológica (**B**). Nota-se em 1, 2 e 3 uma margem de tecido saudável entre a neoplasia e a borda cirúrgica, mas na face 4 a neoplasia atinge o limite do tecido excisado (setas). Nesta face, a margem cirúrgica está comprometida, indicando que a neoplasia não foi removida integralmente.

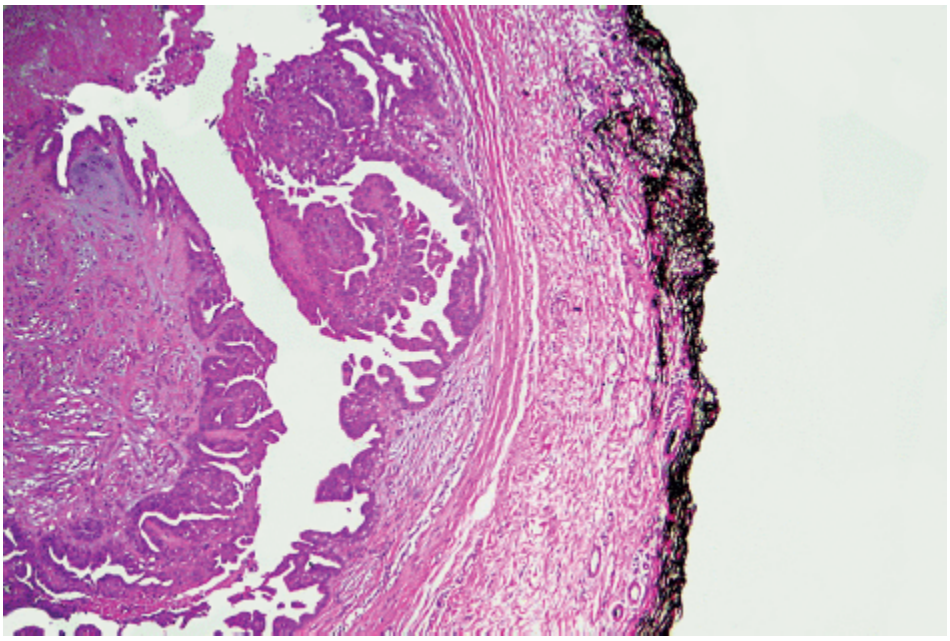


Figura 7.21 Avaliação da borda cirúrgica. Carcinoma em tumor mamário misto. A superfície externa da neoplasia, correspondente ao local em que foram feitas as incisões para sua remoção (margem cirúrgica), é pintada com tinta nanquim para facilitar sua identificação durante o exame histopatológico. A superfície pintada aparece negra (à direita da foto). Nota-se que existe uma extensa área saudável entre a neoplasia (à esquerda) e a superfície pintada. Neste caso, as margens são consideradas livres, indicando que a neoplasia foi removida completamente.

Contudo, é necessário ter cautela ao interpretar um resultado de bordas livres.[3] Deve-se considerar que a área examinada pelo patologista é muito pequena – um corte histológico tem apenas 5 micrômetros de espessura e seriam necessários aproximadamente 1.000 cortes para cobrir toda a espessura de cada um dos quadrantes examinados. Como as neoplasias malignas podem desenvolver uma estrutura tridimensional complexa ao invadir e progredir de maneira aleatória e irregular ao longo de planos fasciais e áreas de menor resistência, concluir que as margens de toda a massa excisada estão livres de células neoplásicas baseando-se no exame de apenas uma pequena porção da lesão parece temerário. Nunca se conduziu um estudo estatístico que possa atestar o grau de confiança na afirmação de que as bordas cirúrgicas estão livres, mas a experiência obtida em muitos

anos e milhares de casos em medicina humana parece garantir excelente grau de confiabilidade à técnica.

Graduação histopatológica das neoplasias

Além do diagnóstico, o exame histopatológico pode fornecer dados importantes para o prognóstico da neoplasia ao classificá-la segundo seu potencial de malignidade atribuindo-lhe um grau histopatológico. Neoplasias de baixo grau crescem lentamente, invadem pouco e podem ser tratadas por excisão cirúrgica simples. Neoplasias de graus elevados crescem mais rapidamente, são mais invasivas e têm maior potencial metastático, requerendo terapia mais agressiva.

Existem várias classificações histopatológicas, todas baseadas na diferenciação das células neoplásicas, no índice mitótico, na presença de necrose e na invasão de vasos linfáticos ou sanguíneos. Na mais simples delas, o patologista apenas classifica a neoplasia em bem diferenciada, pouco diferenciada ou indiferenciada, já que é sabido que a indiferenciação é diretamente proporcional à malignidade. Em neoplasias em que já existem estudos estatísticos correlacionando tipo histológico e prognóstico, estabelecem-se graus, de 1 a 3 ou de 1 a 4, conforme o método adotado, sendo que, geralmente, graus maiores indicam prognósticos piores. Talvez o melhor exemplo da aplicabilidade da graduação histopatológica utilizando o grau de diferenciação celular na determinação do prognóstico seja o mastocitoma canino. Para esta neoplasia, demonstrou-se que cães com tumores cujas células são mais bem diferenciadas têm sobrevida significativamente maior.[5] O método de Patnaik classifica os mastocitomas em graus 1, 2 e 3, sendo o grau 3 o mais indiferenciado e, portanto, o mais maligno. Contudo, esta classificação tem sido criticada por não permitir uma perfeita distinção entre o grau 1 e o grau 2. A ausência de critérios objetivos permite muita variação na graduação segundo o patologista que faz o diagnóstico. Além disso, não foi possível associar a nenhum desses

dois graus uma diminuição na sobrevivência ou aumento da mortalidade causada direta ou indiretamente pelo tumor. Para corrigir essa falha[6], foi proposto um sistema mais simplificado, que classifica os mastocitomas em “baixo grau” e “alto grau”, apenas. Segundo esses autores, mastocitomas de alto grau caracterizam-se por apresentarem pelo menos um dos seguintes fatores: pelo menos sete figuras mitóticas em 10 campos de 400 ×; ou pelo menos três células multinucleadas (com três ou mais núcleos) em dez campos de 400 ×; ou pelo menos três núcleos bizarros (núcleos muito atípicos, com indentações pronunciadas, segmentação e forma irregular) em 10 campos de 400 ×; ou presença de cariomegalia (pelo menos 10% dos mastócitos neoplásicos têm o dobro do tamanho normal[7]). Para outras neoplasias malignas, como as do tecido conjuntivo fibroso em cães, utiliza-se o índice mitótico. Esse valor geralmente é expresso em número de figuras mitóticas por 10 campos microscópicos de 400 ×, ou f.m./10 campos de 400 ×, e é uma informação constante em praticamente todos os laudos histopatológicos de neoplasias malignas. Demonstrou-se que, para sarcomas cutâneos, quanto maior o número de mitoses, menor é a sobrevida do paciente e maior o número de recorrências após a cirurgia.[8] Padrões também foram estabelecidos para a graduação dos linfomas[9] e para algumas neoplasias mamárias de cães e gatos.[10-13]

Para neoplasias mamárias, seguramente as neoplasias mais frequentes na clínica de pequenos animais, a sua classificação histológica é o melhor parâmetro para prever seu comportamento biológico, e o grau histológico atribuído apresenta uma forte correlação com a agressividade do tumor. Foi proposto um sistema de pontos baseado no sistema adotado para a classificação de tumores mamários em mulheres.[13] Nesse sistema, atribuem-se pontos (de 1 a 3) segundo a presença e a frequência de túbulos, do pleomorfismo nuclear e do índice mitótico. A somatória desses pontos varia de 3 a 9 e, segundo esses valores, são atribuídos graus à neoplasia (3 a 5 pontos, grau I; 6 a 7 pontos, grau II; e 8 a 9 pontos, grau III). Uma neoplasia

mamária que requer pesquisas adicionais para melhor caracterização é o carcinoma inflamatório. Descrito primeiro em mulheres, tem sido diagnosticado com certa frequência em cadelas[13,14] e raramente em gatas.[15] Clinicamente, caracteriza-se pela reação inflamatória intensa e pelo endurecimento da pele sobre as mamas (o que pode ser confundido com mastite), por comportamento agressivo da neoplasia e por prognóstico desfavorável. Histologicamente observa-se uma associação entre qualquer subtipo de carcinoma[13] e a presença abundante de êmbolos tumorais em vasos linfáticos da derme (Figura 7.17). A reação inflamatória aparentemente é desencadeada pelos êmbolos tumorais nos linfáticos e pela invasão da pele pelos clones neoplásicos.

Talvez por causa de sua prevalência relativamente baixa, para o carcinoma mamário inflamatório ainda não existem critérios definidos para a graduação histopatológica ou estudos sobre a correlação entre graduação histopatológica e quadro clínico, recidivas, ocorrências de metástases e sobrevida. Do ponto de vista clínico, cães com carcinoma inflamatório são classificados como estádio T4[13] e devem ser colocados sob estrita observação, uma vez que, aparentemente, 100% dos casos respondem muito mal à cirurgia, com deiscência das suturas, e apresentam metástases precoces na pele adjacente, nos linfonodos regionais e nos pulmões.[14]

Referências bibliográficas

1. RAMOS-VARA, J. A. Technical aspects of immunohistochemistry. *Vet. Path.*, v. 42, n. 5, p. 405-426, 2005.
2. FERNANDEZ, N. J.; WEST, K. H.; JACKSON, M. L. *et al.* Immunohistochemical and histochemical stains for differentiating canine round cell tumors. *Vet. Pathol.*, v. 42, p. 437-445, 2005
3. MORRISON, W. B.; HAMILTON, T. A.; HAHN, K. A. *et al.* Diagnosis of neoplasia. In: SLATTER, D. *Textbook of small animal surgery,* 2.ed., Philadelphia: W. B. Saunders, 1993. p. 2036-2052.

4. MURCHISON, E. P.; WEDGE, D. C.; ALEXANDROV, L. B. *et al.* Transmissible dog cancer genome reveals the origin and history of an ancient cell lineage. *Science*, v. 343, p. 437-440, 2014.
5. PATNAIK, A. K.; EHLER, W. J.; MACEWEN, E. G. Canine cutaneous mast cell tumors: morphologic grading and survival times in 83 dogs. *Vet. Pathol*., v. 21, n. 5, p. 469-474, 1984.
6. KIUPEL, M; WEBSTER, J. D.; BAYLEY, K. L. *et al.* Proposal of a 2-tier histologic grading system for canine cutaneous mast cell tumors to more accurately predict biological behavior. *Vet. Pathol*., v. 48, n. 1, p. 147-155, 2011.
7. BLACKWOOD, L.; MURPHY, S.; BURACCO, P. *et al.* European consensus document on mast cell tumours in dogs and cats. *Vet. Comparative Oncology*., v. 10, n. 3, p. e1-e29, 2012.
8. BOSTOCK, D. E.; DYE, M. T. Prognosis after surgical excision of canine fibrous connective tissue sarcomas. *Vet. Pathol*., v. 17 n. 5, p. 581-588, 1980.
9. ROSENTHAL, R. C.; MacEWEN, E. G. Treatment of lymphoma in dogs. *J. Amer. Med. Vet. Assoc*., v. 196, n. 5, p. 774-781, 1990.
10. SHOFER, F.; SONNENSCHEIN, E. G.; GOLDSCHMIDT, M. H. *et al.* Histopathologic and dietary prognostic factors for canine mammary carcinoma. *Breast Cancer Res. Treat*., v. 13, n. 1, p. 49-60, 1989.
11. ELSTON, C. W.; ELLIS, I. O.: Pathological prognostic factors in breast cancer. I. Value of histological grade breast cancer: experience from a large study with long term follow-up. *Histopathology*. v. 19, p. 403-410, 1991.
12. FUNAKOSHI, Y.; NAKAYAMA, H.; UETSUKA, K. *et al.* Cellular proliferative and telomerase activity in canine mammary gland tumors. *Vet. Pathol.*, v. 37, p. 177-183, 2000.
13. CASSALI, G. D.; LAVALLE, G. E.; FERREIRA E. et al. Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors – 2013. *Braz J Vet Pathol.*, v. 07, n. 2, p. 38-69, 2014.
14. PÉRES-ALENZA, M. D.; TABANERA, E.; PENA, L. Inflammatory mammary carcinoma in dogs: 33 cases (1995-1999). *J Am Vet Med Assoc.*, v. 219, p. 1110-1114, 2001.
15. PÉRES-ALENZA, M. D.; JIMÉNEZ, A.; NIETO, A. I. *et al.* First description of feline inflammatory mammary carcinoma: clinicopathological and immunohistochemical characteristics of three cases. *Breast Cancer Res*., v. 6, p. 300-307, 2004.

OceanofPDF.com

8

Linfonodo Sentinela

Hugo Enrique Orsini Beserra

Introdução

Os primeiros estudos concretos considerando a via linfática na progressão neoplásica foram realizados por Henry François Le Dran, em meados do século 17, a partir da observação de células epiteliais carcinomatosas em linfonodos regionais de mulheres portadoras de carcinoma mamário. Diante dessa observação, Le Dran postulou que a metástase nodal seria o primeiro passo para a disseminação da doença. Anos mais tarde, a partir desse mesmo conceito, o cirurgião americano Willian Halsted descreveu a linfadenectomia radical como técnica diagnóstica e preditiva de metástases. Estimulado por essas descobertas, o médico britânico Braithwaite desenvolveu inúmeros estudos de mapeamento e drenagem linfática, mediante a inoculação de corantes vitais em gatos e humanos, demonstrando a marcação de linfonodos, denominados por ele de "glândulas sentinela". A partir de então, a remoção e a avaliação minuciosa dos linfonodos tornaram-se obrigatórias no estadiamento do paciente oncológico.

Conceito e princípios da técnica

Os linfonodos sentinela são definidos como os primeiros linfonodos de uma bacia linfática regional a drenar a linfa do sítio neoplásico, sendo, portanto, os primeiros a conter as células tumorais, e sua biopsia revela com precisão o *status* nodal. Esta técnica baseia-se no princípio de drenagem em *progressão escalonada* (Figura 8.1), concebido por Veronesi, que estabelece que a linfa não permeia todos os linfonodos de uma bacia regional ao mesmo tempo, mas sim escalonadamente.

Estudos recentes demonstram que a ausência de metástases no linfonodo sentinela concorda com o resultado de avaliação dos demais linfonodos regionais em quase 100% dos casos.

Uma vez que não se faz necessária a retirada de toda a cadeia linfática, há redução quase total no risco de aparecimento de linfedema, com manutenção das taxas de sucesso no estabelecimento do prognóstico. Além disso, a biopsia do linfonodo sentinela permite o diagnóstico precoce de metástases, auxiliando na conduta terapêutica e aumentando as chances de sucesso no tratamento.

A partir da introdução do procedimento na prática cirúrgica, as micrometástases nodais passaram a ser detectadas mais comumente. Isso ocorre porque o patologista pode se concentrar na inspeção de um ou poucos linfonodos, tornando a busca por metástases mais cuidadosa. Além disso, a pequena quantidade de peças permite um maior número de secções histológicas, aumentando a eficácia diagnóstica da técnica, tornando-a recomendada segundo a American Joint Committee on Cancer (AJCC) para estadiamento do paciente pelo sistema TNM.

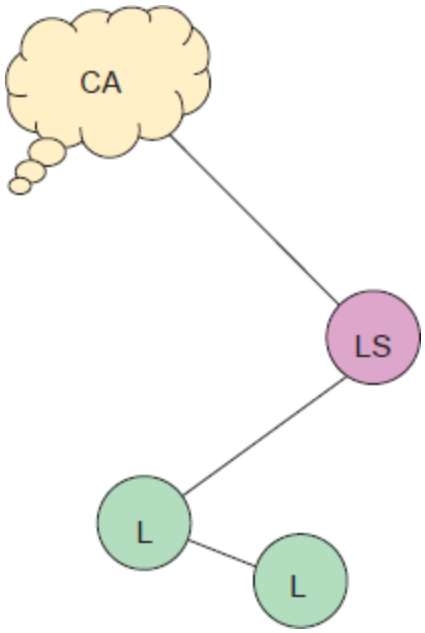


Figura 8.1 Desenho esquemático demonstrando o princípio de progressão escalonada de drenagem linfática (LS = linfonodo sentinela; L = linfonodos de uma mesma bacia regional; CA= carcinoma).

Drenagem linfática

Apesar do conhecimento atual dos linfossomos, sítios regionais de drenagem linfática, inúmeros estudos têm revelado que a presença de tumores pode alterar significativamente a direção linfática da mama, uma vez que as neoplasias induzem uma reconfiguração linfática que se deve, em grande parte, à presença de fatores prolinfangiogênicos no sítio tumoral. Muitas das alterações linfáticas peritumorais são determinadas pela expressão do fator VEGF-c pelas células tumorais, o que resulta no estabelecimento de novos sítios de drenagem, como pode ser demonstrado em cadelas e mulheres. Por esse motivo, é possível a presença de células metastáticas em linfonodos distantes da neoplasia primária.

Portanto, não é possível estabelecer quais linfonodos devem ser removidos durante o procedimento cirúrgico, uma vez que a exérese aleatória induz graves erros prognósticos e favorece o aumento de resultados falso-negativos para metástase nodal.

O mapeamento linfático e os linfonodos drenantes só podem ser determinados mediante a utilização de contrastes vitais.

Marcadores vitais

As técnicas de localização transoperatórias do linfonodo sentinela se valem de corantes vitais, radiofármacos ou da utilização de ambos simultaneamente. No Brasil, bem como na Europa, o contraste mais utilizado em pacientes humanos é o azul patente V.

Azul patente

O Azul Patente V® pertence ao grupo dos triarilmetanos, com apenas um grupo hidroxila adicional. Este corante foi desenvolvido para utilização *in vivo*. Apresenta excreção total, pelas vias biliar e renal, em até 48 h, sem relatos de efeitos deletérios para os pacientes. Trabalhos utilizando o AP em cultivo de células de endotélio corneal demonstraram ausência de citotoxicidade, mesmo em altas concentrações, evidenciando sua excelente biocompatibilidade. Além disso, complicações oriundas da aplicação do corante são bastante raras, havendo relatos da ocorrência de reação de hipersensibilidade em apenas 0,1 a 1,1% dos pacientes submetidos à técnica. A dose para cães e gatos é de 2 mg/kg. O Azul Patente® tem demonstrado bons resultados na marcação de linfonodos mamários de gatas. Se aplicado em grande volume, o Azul Patente® pode corar temporariamente a pele e as mucosas do animal.

Azul de metileno

O azul de metileno é um corante básico, pertencente à classe das fenotiazinas, orgânico, aromático, que no passado foi amplamente utilizado na medicina humana para marcação do linfonodo sentinela, tendo sido substituído posteriormente pelo Azul Patente®. Na Medicina Veterinária, é utilizado em cães, com excelentes resultados na identificação dos

linfonodos e por um baixo custo. Seu uso em gatos não é recomendado por causa de seu potencial tóxico para a espécie, que causa alterações clínicas e hematológicas. Raros relatos de paniculite e pigmentação definitiva da região de inoculação são encontrados na literatura. Recomenda-se a utilização de 1 a 2 mℓ do contraste por animal. Semelhantemente ao que ocorre com o Azul Patente®, o seu uso em doses altas pode ocasionar a pigmentação indesejável de outros tecidos do paciente.

Tecnécio-99m

O tecnécio-99m, por sua vez, é um radioisótopo obtido por um gerador de molibdênio-99, de baixo custo e meia-vida curta, de aproximadamente 6 h. Além disso, tem elevada capacidade de difusão nos linfáticos, sendo absorvido rapidamente por linfonodos e se mantendo em seu interior. Apresenta boa margem de segurança, com fácil manuseio e baixo risco de contaminação ambiental. Na Medicina Nuclear, é amplamente usado principalmente como marcador de perfusão miocárdica, diluído em fármacos carreadores, como a albumina e o fitato coloidal. Reações de hipersensibilidade à aplicação do tecnécio são os transtornos mais comuns e se caracterizam por sintomas e sinais pouco importantes, ocorrendo entre 1 e 6 pacientes para cada 100 mil aplicações. Na Medicina Veterinária, tem sido utilizado com êxito na cintigrafia e na pesquisa experimental de linfonodos. Seu uso, entretanto, está vinculado à autorização pelo IPEN (Instituto Nacional de Pesquisas Nucleares), bem como a aquisição de sondas detectoras de radiação, para localização transcirúrgica dos linfonodos.

Hemossiderina

Marcadores autólogos, como a hemossiderina, têm sido empregados com êxito em cadelas em ensaios experimentais, mediante a inoculação de um preparado sanguíneo hemolisado. O hemopreparado pode ser produzido pela centrifugação de uma fração sanguínea acrescida de anticoagulante

(EDTA), que, após processos sucessivos de centrifugação e lavagem com salina estéril, é hemolisada utilizando-se água destilada estéril. A dosagem de hemolisado empregada é de 0,25 mℓ/kg. Não existem relatos de efeitos colaterais ou adversos ao uso da técnica, entretanto o processamento do material sem os devidos cuidados pode causar a sua contaminação. O linfonodo marcado pela hemossiderina adquire uma tonalidade castanho-escura, que facilita a sua identificação. Apesar de já ter sido validada, com eficácia similar à do Azul Patente® e do tecnécio-99m, a técnica ainda necessita de mais estudos.

Outros marcadores

Outros marcadores vitais, como carvão ativado e tinta da Índia, têm sido relatados experimentalmente na literatura, entretanto seu emprego rotineiro ainda não é conhecido, em consequência da dificuldade de visualização da marcação ou por causa da possibilidade de marcação permanente da pele dos pacientes (tatuagem).

Identificação dos linfonodos sentinela

A técnica de marcação dos linfonodos sentinela consiste na inoculação de corantes vitais ou radiomarcadores intratumorais ou peritumorais. A inoculação perineoplásica tem demonstrado melhores resultados, com maior rapidez na drenagem do contraste. Para isso, as neoformações devem ser virtualmente divididas em quatro quadrantes iguais. No período pré-operatório, realiza-se a inoculação de um quarto do volume total do marcador vital na região intradérmica superficial de cada quadrante (Figura 8.2).

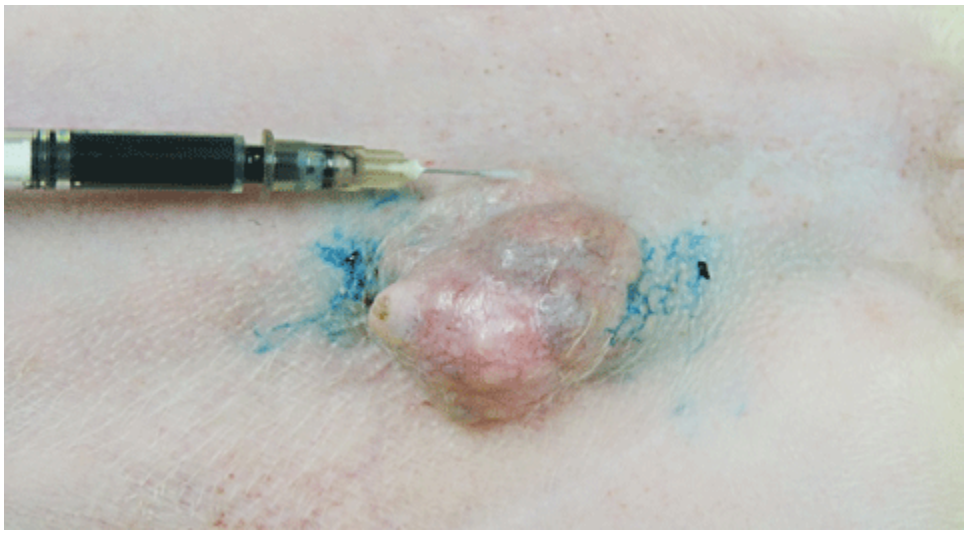


Figura 8.2 Inoculação do marcador Azul Patente V® na região intradérmica superficial peritumoral. Observar a chamativa marcação dos linfáticos adjacentes.

As vias de drenagem linfática da neoformação poderão ser imediatamente identificadas por inspeção visual da pele, caracterizada pela marcação azulada (Azul Patente® ou azul de metileno) dos vasos linfáticos superficiais (Figura 8.3).

A identificação do sítio anatômico "drenante" é realizada mediante a observação desse trajeto linfático marcado correspondente à localização do(s) linfonodo(s) sentinela(s). Realiza-se, então, a incisão da área, seguida de divulsão dos tecidos adjacentes e identificação visual dos linfonodos marcados, ou seja, linfonodos sentinela (Figuras 8.4 e 8.5). Após a linfadenectomia, recomenda-se uma segunda inspeção para verificar a presença de outros linfonodos marcados.

O tecido adiposo perinodal não deve ser removido da peça, uma vez que os vasos linfáticos aferentes que lá estão podem conter grupos celulares neoplásicos.

A drenagem para bacias linfáticas distantes é possível e ocorre comumente, principalmente nos tumores mais volumosos ou inflamados, o que demanda avaliação cuidadosa na direção de drenagem.

Não existem relatos de morbidade pós-operatória pelo emprego da técnica em animais.

Processamento histológico e microtomia dos linfonodos

Todos os linfonodos sentinela devem ser inteiramente destinados à análise histopatológica pela técnica de microtomia, também conhecida por clivagem em “sashimi”. Esse método consiste na realização de cortes transversais e seriados, em intervalos fixos de 2 mm de espessura. O número de fragmentos varia de acordo com o tamanho, e estes fragmentos devem ser colocados no cassete com suas superfícies de corte dispostas alternadamente.

Depois de parafinados, os linfonodos devem ser submetidos à microtomia seriada, quando serão produzidas secções de 5 µm cada, a intervalos fixos de 200 µm. Recomenda-se o número mínimo de quatro cortes destinados à avaliação histopatológica por hematoxilina & eosina (HE), além da produção de secções em lâminas silanizadas destinadas à imuno-histoquímica, que serão clivadas alternadamente, entre a obtenção dos cortes para o HE.

Pesquisa de metástase nodal

A pesquisa microscópica de metástases nodais deve ser iniciada pelo tecido adiposo peronodal e pelo seio subcapsular. A maior parte das micrometástases pode ser encontrada nesses locais.

A mensuração do maior diâmetro da área metastática pode ser importante para o estadiamento do paciente, uma vez que em mulheres já é conhecida a relação entre a área metastática e o prognóstico do paciente. As lesões devem ser classificadas como macrometástase (< 2 mm), micrometástase (0,2 a 2 mm) ou células isoladas (< 0,2 mm). Vale ressaltar que não se

conhece ainda o valor prognóstico das células isoladas para os cães, sedimentando a importância do diagnóstico imuno-histoquímico, a fim de que se acumulem dados precisos que permitam avaliações futuras e forneçam essas informações até então desconhecidas.

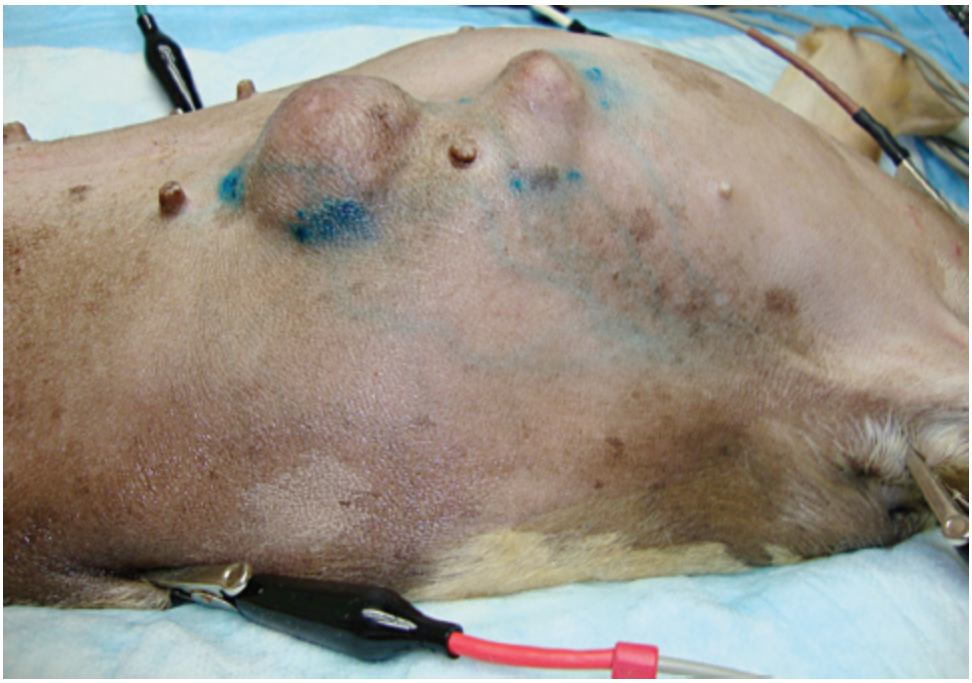


Figura 8.3 Local de injeção do contraste. Observar a região de drenagem, abaixo do local de inoculação, em direção à região subaxilar.

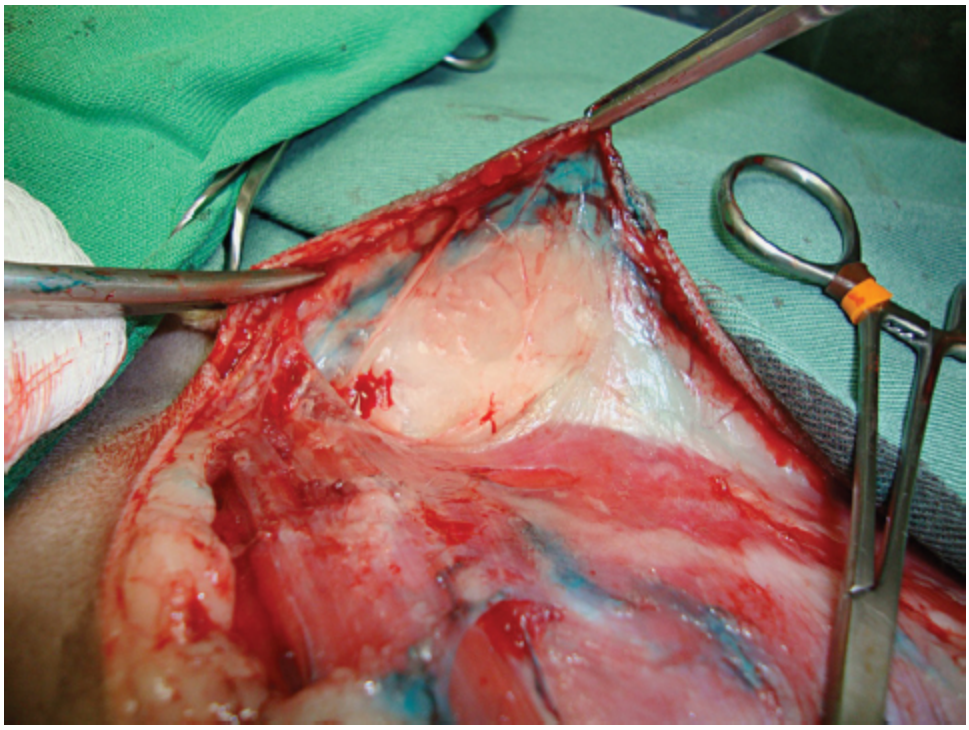


Figura 8.4 Sítio de drenagem evidenciado pela presença de vasos linfáticos marcados pelo contraste.

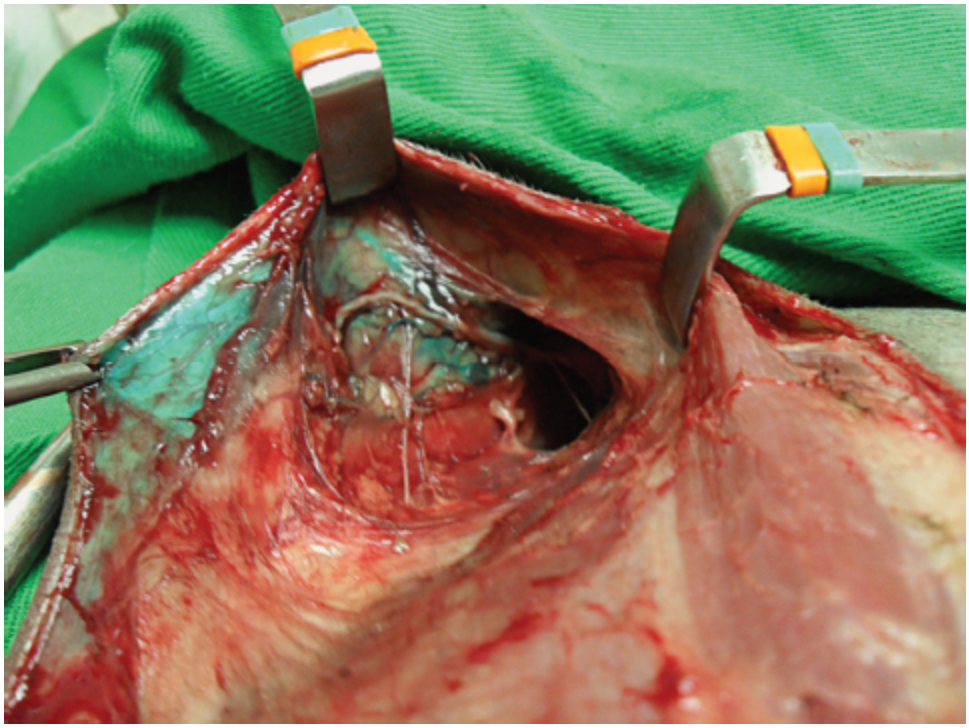


Figura 8.5 Identificação do linfonodo sentinela marcado pelo contraste azul.

O citodiagnóstico pode ser usado na inspeção dos linfonodos marcados, uma vez que permite uma avaliação rápida da peça. De modo semelhante à histopatologia, o exame citopatológico requer uma avaliação detalhada e o conhecimento morfológico das células neoplásicas em questão. Entretanto, a não identificação de célu-las atípicas não define um resultado negativo para metástase nodal.

A técnica de “cell block” ou de citoinclusão pode ser de grande auxílio na identificação das micrometástases, uma vez que possibilita a avaliação das células em seu arranjo original, a partir da coleta citoaspirativa e de inclusão do material recuperado em agarose líquida a 2% e processamento histológico rotineiro.

Reação imuno-histoquímica

A pesquisa de células metastáticas deve ser complementada pela avaliação imuno-histoquímica dos linfonodos sentinela. A utilização de anticorpos aumenta a sensibilidade da técnica, permitindo a identificação de células isoladas, não percebidas na histopatologia rotineira (Figura 8.6). A determinação dos anticorpos está relacionada com a origem da neoplasia primária.

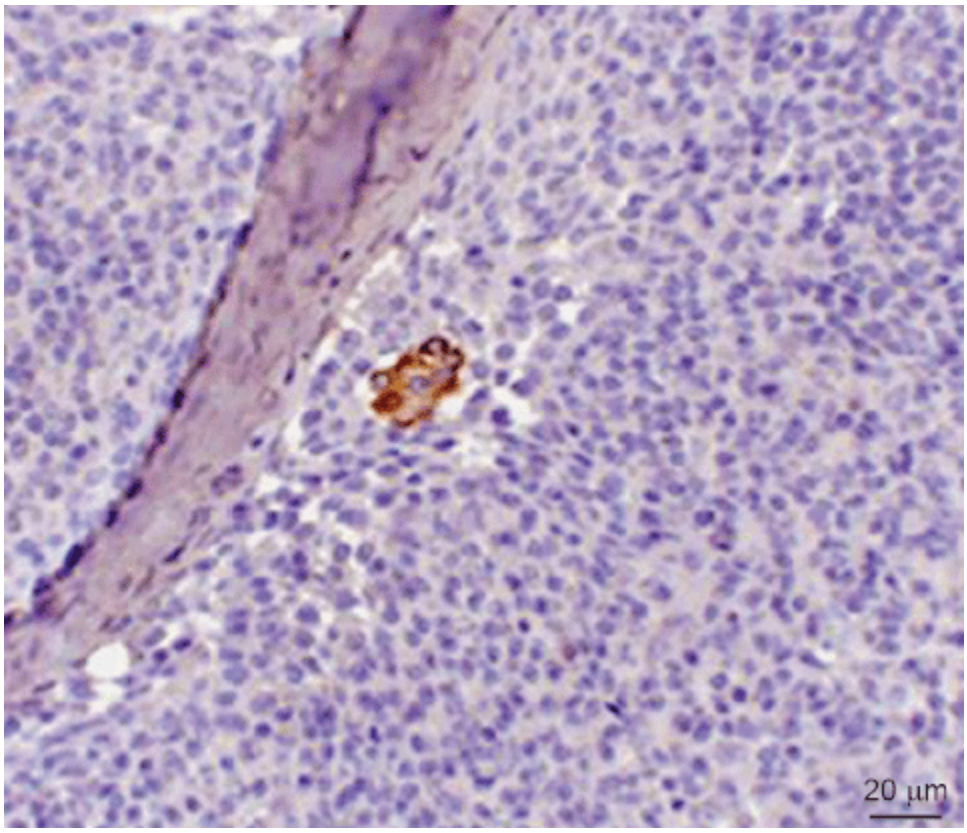


Figura 8.6 Pequeno grupo de células metastáticas em arranjo moruliforme (< 0,2 mm) e de difícil visualização por meio das técnicas histoquímicas rotineiras, exibindo marcação forte e específica para AE1/AE3 (DAB, Obj. 20 ×).

Considerações finais

Na medicina humana, a técnica do linfonodo sentinela tem demonstrado características de menor invasividade ao paciente, além de fornecer o estadiamento oncológico preciso, uma vez que representa um diferencial quando comparado à linfadenectomia aleatória, em que o patologista deve examinar os linfonodos sem a devida convicção de que sejam estes os que drenam o sítio neoplásico primário.

Além disso, a aplicação da técnica permite tratamento mais adequado, com bons índices de controle neoplásico e aumento na sobrevida dos animais.

Bibliografia

BESERRA, H. E. O.; GRANDI, F.; IBANEZ, F. J. *et al.* Sentinel lymph node identification: the importance of new methodologies and preclinical studies in dogs. *Braz. J. Vet. Pathol.*, v. 6, n. 1, p. 5, 2013.

BRENET, O.; LALOURCEY, L.; QUEINNEC, M. *et al*. Hypersensitivity reactions to Patent Blue V in breast cancer surgery: a prospective multicentre study. *Acta. Anaestesiol. Scand.*, v. 57, n. 1, 2013.

EL-GOHARY Y. M.; METWALLY G.; SAAD R. S. Prognostic significance of intratumoral and peritumoral lymphatic density and blood vessel density in invasive breast carcinomas. *Am. J. Clin. Pathol.* v. 129, p. 578-586, 2008

MATOS, A. J. F.; FAUSTINO, A. M. R.; LOPES, C. *et al.* Detection of lymph node micrometastases in malignant mammary tumours in dogs by cytokeratin immunostaining. *Vet. Record*, v. 158, p. 626-630, 2006

PINHEIRO, L. G. P.; MORAES, M. O.; SOARES, A. H. *et al*. Estudo experimental de linfonodo sentinela na mama da cadela com azul patente e Tecnécio Tc99m. *Acta. Cirurg. Bras.*, v.18, n. 6, 2003.

PINHEIRO, L. G. P.; OLIVEIRA FILHO, R. S.; VASQUES, P. H. D. *et al.* Hemosiderin. A new marker for sentinel lymph node identification. *Acta. Cirurg. Bras.*, v. 24, n. 6, 2009.

RAHAL, S. C.; HOSSNE, W. S.; TEIXEIRA, E. M. S. Uso da fluoresceína na identificação dos vasos linfáticos superficiais das glândulas mamárias em cadelas. *Cienc. Rural*, v.25, n.2, 1995.

SCHLOPPMANN, S. F.; BIRNER, P.; STUDER, P. Lymphatic microvessel densitiy and lymphovascular invasion assessed by antipodoplanin immunostaining in human breast cancer. *Anticancer Res.*, v. 21, 2001.

SCHUMAN, S.; WALKER, G.; AVISAR, E. Processing sentinel nodes in breast cancer when and how many? *Arch. Surg.*, v. 146, n. 4, 2011.

SHIBATA, M. A.; AMBATI, J.; SHIBATA, E. *et al*. Mammary cancer gene therapy targeting lymphangiogenesis: VEGF-C siRNA and soluble VEGF receptor-2, a splicing variant. *Med. Mol. Morphol.*, v. 45, n. 4, p. 179-184, 2012.

SZCZUBIAŁ, M.; ŁOPUSZYNSKI, W. Prognostic value of regional lymph node status in canine mammary carcinomas. *Vet. Comp. Oncol., v.* 9, n. 4, p. 296-303, 2011.

OceanofPDF.com

9 Imuno-histoquímica no Diagnóstico Oncológico

Renée Laufer Amorim, Rafael Torres Neto e Matti Kiupel

Introdução

A imuno-histoquímica é uma técnica que permite a localização e a visualização de um antígeno *in situ*, em cortes histológicos processados de forma rotineira, ou seja, em material fixado em formol e incluído em parafina, bem como em tecidos de congelação e preparados citológicos.

A vantagem da técnica de imuno-histoquímica é a associação da visualização do antígeno a ser pesquisado com sua localização no tecido, o que difere de métodos que têm a capacidade de determinar a presença do antígeno e quantificá-lo (p. ex., citometria de fluxo, *Western blot*), porém sem a possibilidade de se conhecer o tipo celular que o expressa.

De forma resumida, o método imuno-histoquímico se baseia no uso de anticorpos primários contra antígenos a serem identificados em tecidos, em cortes histológicos.

Em 1981, Hsu *et al.* descreveram a técnica conhecida como método Avidina Biotina Peroxidase (ABC), que se baseia na aplicação de um anticorpo secundário biotinilado, direcionado contra a espécie animal em que foi produzido o anticorpo primário, e, no posteriormente, uso de um complexo contendo avidina-biotina e peroxidase. Este, pela afinidade entre a avidina e a biotina, liga-se ao anticorpo secundário biotinilado. As moléculas de peroxidase recebem elétrons de um cromógeno (Diaminobenzidina – DAB ou AEC – 3-amino, 9-etil carbazol), que se coram de castanho (DAB) ou vermelho (AEC), sendo este o resultado final da imuno-histoquímica.[1]

Anticorpos

Os anticorpos primários são de dois tipos: monoclonais ou policlonais. O primeiro deles reage contra um único epítopo antigênico, sendo produzido, normalmente, em camundongos e coelhos. Os anticorpos policlonais reagem contra diferentes epítopos, do mesmo antígeno, e a maior parte é produzida em coelhos.

Os anticorpos monoclonais são mais específicos do que os policlonais, porém a chance de reação cruzada com as diferentes espécies animais é menor do que a dos policlonais, o que pode dificultar o uso de anticorpos monoclonais comerciais, a maioria direcionada contra epítopos de tecidos humanos, no estudo imuno-histoquímico em Medicina Veterinária.

Os anticorpos secundários devem ser direcionados contra a espécie em que foi produzido o anticorpo primário, produzido em uma terceira espécie animal. Por exemplo: pesquisa do imunofenótipo nos linfomas caninos. O anticorpo primário direcionado contra linfócitos T pode ser monoclonal, produzido em camundongos; o secundário – anti-imunoglobulinas de camundongo – pode ser produzido em caprinos, suínos ou equinos.

Esses anticorpos secundários, também denominados sistemas de detecção, podem ser biotinilados (usados nos *kits* comerciais ABC, LSAB) ou ligados a um polímero que tem a ele aderido moléculas de peroxidase ou fosfatase alcalina.

Diagnóstico

O uso de métodos para melhor exposição de antígenos nas amostras teciduais, antes da reação antígeno-anticorpo propriamente dita, revolucionou a imuno-histoquímica diagnóstica. Métodos de recuperação de epítopos baseados em calor (*Heat-Induced Epitope Retrieval*, ou HIER) melhoraram a qualidade da imunocoloração de diversos anticorpos primários utilizados no diagnóstico das doenças oncológicas. Várias opções de HIER são descritas, como vaporizador, panela de pressão e forno de microondas. Em geral, na bula dos anticorpos primários vendidos comercialmente, há orientação sobre qual método de recuperação antigênica deve ser utilizado para cada anticorpo em particular.

No entanto, a maioria dos anticorpos utilizados na rotina diagnóstica em pequenos animais é fabricada para funcionar em tecidos humanos, sendo fundamental padronizar os tipos de recuperação antigênica (soluções básicas ou ácidas) para que se obtenha uma adequada reação cruzada do anticorpo primário com o tecido animal.

Existem outros métodos de recuperação antigênica, por exemplo, por digestão enzimática com a utilização de proteinase K. Há também, porém em número bem reduzido, anticorpos primários que não necessitam de recuperação antigênica. É importante que o patologista esteja familiarizado com a padronização das diversas técnicas de realização do exame imuno-histoquímico para a adequada análise da imunocoloração específica para cada anticorpo.

Ainda existem anticorpos primários que somente reagem em cortes de congelação, que não foram submetidos à fixação em formol. Este procedimento é mais difícil de ser aplicado na rotina de um serviço de patologia e tem seu uso limitado.

Uma boa técnica histológica é essencial para o diagnóstico das neoplasias. A formalina, o mais comum e prático fixador de amostras teciduais disponível, permite boa análise histológica e adequada preservação da antigenicidade para a análise imuno-histoquímica. O ideal é utilizar formalina tamponada a 10% (Tabela 9.1) como fixador universal. Para fixar amostras teciduais, é necessário que o fixador tenha um pH semelhante ao do sangue. Isso evita que uma solução ácida ou alcalina venha a alterar os tecidos e prejudicar futuras análises diagnósticas ou prognósticas, especialmente em exames de imuno-histoquímica e de biologia molecular.

Outro fator importante é o período de fixação na formalina tamponada a 10%. Geralmente, um período de 24 a 72 h é o ideal para que as reações de imuno-histoquímica e de biologia molecular apresentem bons resultados. Amostras teciduais que permanecem por tempo prolongado na formalina perdem a reatividade. O inverso também é verdadeiro; amostras pouco fixadas sofrem autólise e destruição dos epítopos antigênicos.

Tabela 9.1 Receita para confecção de solução de formalina tamponada a 10%.

Reagentes	Quantidade (preparo de 1 ℓ)	Quantidade (preparo de 10 ℓ)
Solução de formaldeído (37%)	270 mℓ	2.700 mℓ
Água filtrada	730 mℓ	7.300 mℓ
Fosfato monobásico de sódio	4 g	40 g
Fosfato dibásico (anidro) de sódio	6,5 g	65 g

Atualmente, no diagnóstico oncológico, a técnica de imuno-histoquímica pode ser usada no diagnóstico de neoplasias indiferenciadas, no imunofenótipo das células neoplásicas, na determinação da origem de metástases, como fator prognóstico e avaliação da terapêutica instituída.

Muitos anticorpos utilizados no diagnóstico oncológico usam a nomenclatura CD. A abreviação CD origina-se do inglês *cluster of differentiation* ou *cluster of designation* e significa grupo de diferenciação, sendo introduzida na literatura para racionalizar a descrição e a identificação de moléculas da superfície celular utilizadas como alvo de imunofenotipagem. Inicialmente, foi utilizada para leucócitos e, posteriormente, ampliada para outras populações celulares. Fisiologicamente, as moléculas CD atuam, principalmente, como receptores encontrados na membrana celular, e outras têm função, por exemplo, de adesão celular. O número de moléculas CD descrito na literatura médica humana atualmente é superior a 350.

Nem todos os anticorpos produzidos contra moléculas CD funcionam em tecido fixado em formalina e incluído em parafina. Dos anticorpos que não funcionam em blocos de parafina destacam-se alguns marcadores para as doenças histiocíticas e linfoides dos cães e gatos.

A Tabela 9.2 apresenta uma lista dos principais anticorpos primários utilizados no diagnóstico oncológico pela técnica de imuno-histoquímica.

O exame imuno-histoquímico é um exame complementar que pode fornecer informações adicionais, não devendo ser utilizado como única ferramenta diagnóstica das neoplasias. A solicitação de um exame de imuno-histoquímica deve ser baseada em um diagnóstico presuntivo, com um diagnóstico morfológico sólido feito pelo exame histopatológico. Também deve ser indicado para avaliação de fatores prognósticos, como nos mastocitomas caninos, e preditivos, frente a um diagnóstico já estabelecido.

A técnica de imuno-histoquímica deve ser aplicada na forma de painéis de anticorpos primários (marcadores), mas, por meio de outras técnicas, o diagnóstico pode ser feito por exclusão, com a negatividade para os anticorpos testados, por exemplo, por falta de um anticorpo primário específico para determinado tipo celular.

Tabela 9.2 Principais anticorpos primários utilizados no diagnóstico das neoplasias.

ACTH	Marcador de grupo de tumores de hipófise
Actina muscular alfa	Miofilamento citoplasmático com expressão em músculo liso, células mioepiteliais e miofibroblastos e neoplasias relacionadas (liomiossarcoma e

	tumores cutâneos de parede perivascular)
Alfainibina	Marcador de tumores de células da granulosa e tumores do córtex adrenal
BCL-2	Oncoproteína codificada pelo gene *BCL-2* envolvido com ação antiapoptótica. Utilizada para distinção entre linfoma folicular e hiperplasia linfoide folicular reativa
Calponina	Marcador mioepitelial
Calcitonina	Marcador de células C da tireoide e carcinoma medular da tireoide
Calretinina	Marcador de mesotelioma, tumores de células de Sertoli-Leydig e ameloblastomas
CD117	Proto-oncogene *C-KIT* ou proteína tirosinoquinase kit, marcador de tumor gastrintestinal estromal, mastocitoma (painel prognósitco) e seminoma
CD11 d	Marcador de sarcoma histiocítico eritrofagocitário
CD163	Marcador de sarcoma histiocítico
CD1a	Marcador de histiocitoma (específico anticanino, utilizado em tecido congelado)
CD20	Marcador de linhagem linfoide B, persistindo em alguns plasmócitos. Marcador de linfomas B e alguns plasmocitomas
CD204	Marcador de sarcoma histiocítico
CD3	Receptor de linfócitos T cadeia épsilon. Marcador de linfomas de células T
CD31	Molécula de adesão celular endotelial plaquetária. Marcador de hemangiossarcoma

CD45	Marcador de neoplasias hematopoéticas. Utilizado para diferenciar neoplasias linfoides de outra linhagem
CD45RA	Antígeno de linhagem B e T *naive*. Específico anticanino, utilizado em painéis diagnósticos de TVT e plasmocitoma (CD45 positivo) e histiocitoma (CD45RA negativo)
CD56	Molécula de adesão de células neurais e neuroendócrinas.
CD79a	Expressão em células linfoides pré-B, linfócitos B maduros, persistindo em alguns plasmócitos. Marcador de linfomas B e alguns plasmocitomas
CD10	Marcador para subgrupo de linfomas, carcinoma de células renais e células mioepiteliais no diagnóstico diferencial de lesões benignas e malignas da mama
Citoqueratina	Clone 34bE12. Marcador de carcinoma de células escamosas e de células basais de próstata
Citoqueratina 19	Citoqueratina de baixo peso molecular expressa em epitélios escamosos, basal e ductal. Utilizada em painéis diagnósticos de tumores pancreáticos, hepáticos, da tireoide e ovarianos
Citoqueratina 20	Marcador de epitélio intestinal e gástrico, urotélio, células de Merkel e neoplasias relacionadas
Citoqueratina 7	Marcador de epitélio ductal, glandular, escamoso superficial e de transição e neoplasias relacionadas
Pancitoqueratina	Clone AE1AE3. Marcador de carcinomas em geral
Cromogranina	Marcador de tumores neuroendócrinos
Desmina	Marcador de tumores de musculatura lisa e esquelética (liomiossarcomas e

	rabdomiossarcomas)
E-caderina	Molécula de adesão celular e marcador de células de Langerhans na maioria dos histiocitomas
NSE	Utilizada em painéis para o diagnóstico dos melanomas, gangliomas, gliomas e do feocromocitoma
Fator de von Willebrand (Fator VIII)	Marcador de células endoteliais, utilizado no diagnóstico de hemangiossarcomas
FSH	Marcador de grupo de tumores de hipófise
Gastrina	Marcador de grupo de tumores de células de ilhotas pancreáticas e gastrinomas
GFAP	Proteína ácida fibrilar glial. Utilizada em painéis diagnósticos de tumores de bainha neural periférica e tumores neurais
Glucagon	Marcador de grupo de tumores de ilhotas pancreáticas
HLA-DR	Complexo principal de histocompatibilidade MHC II. Utilizado em painéis diagnósticos de neoplasias histiocíticas e TVT
Insulina	Marcador de grupo de tumores de ilhotas pancreáticas
Ki67	Antígeno de proliferação celular. Marcador de proliferação celular (células em fases não G0)
Lisozima	Marcador de granulócitos, histiócitos e leucemias mieloides
Melan A	Marcador de melanomas e tumor do córtex adrenal e de estroma ovariano
MyoD	Marcador de rabdomiossarcoma

MUM1	Marcador de plasmocitoma e mieloma múltiplo
Neurofilamentos	Marcador de tumores neuronais
PTH	Marcador de adenoma e carcinoma de paratireoide
Pax5	Proteína ativadora específica de célula B (BSAP). Marcador de linfomas de células B
PNL2	Marcador de melanomas
Polipeptídio pancreático	Marcador de tumores pancreáticos
PSA	Marcador de tumores prostáticos
Receptor de androgênio	Marcador de tumores prostáticos
Receptor de estrógeno	Tumores de mama e alguns carcinomas
Receptor de progesterona	Tumores de mama e alguns carcinomas
S-100	Marcador de células neurogliais, ependimárias, melanocíticas e células de Schwann
Sinaptofisina	Marcador de tumores neuroendócrinos
Somatostatina	Marcador de grupo de tumores de células de ilhotas pancreáticas e outros tumores neuroendócrinos
Tireoglobulina	Marcador de tumores foliculares da tireoide
Triptase	Marcador de leucemias e mastocitoma
TTF-1	Fator de transcrição tireoidiano. Marcador de carcinomas de pulmão e tireoide
Uroplaquina	Marcador de carcinoma urotelial

Vimentina	Marcador de sarcomas em geral
WT-1	Produto de gene supressor de tumor. Marcador de mesotelioma e tumores epiteliais ovarianos

Adaptada de Dabbs D, 2006.[2] NSE = enolase neuronal específica; FSH = hormônio folículo-estimulante; PTH = paratormônio; PSA = antígeno prostático específico.

Nas neoplasias indiferenciadas e na determinação do imunofenótipo de certos tipos de câncer, um painel com anticorpos primários deve ser usado.

Para instituir um painel de anticorpos primários de neoplasias indiferenciadas, estas devem ser classificadas de acordo com o tamanho e o tipo de célula, e a experiência do patologista é fundamental para que o número de anticorpos primários usados seja o menor possível. Nas Figuras 9.1 a 9.4, encontram-se as indicações de painéis de diagnóstico de algumas neoplasias de cães e gatos.

As neoplasias primárias e suas metástases mantêm a expressão de filamentos intermediários, que são estruturas, como os microtúbulos e microfilamentos, que formam uma rede de sustentação no citoplasma celular, sendo específicos para cada tipo celular, o que permite o uso de anticorpos primários contra essas proteínas na caracterização de tumores malignos, especialmente os anaplásicos.

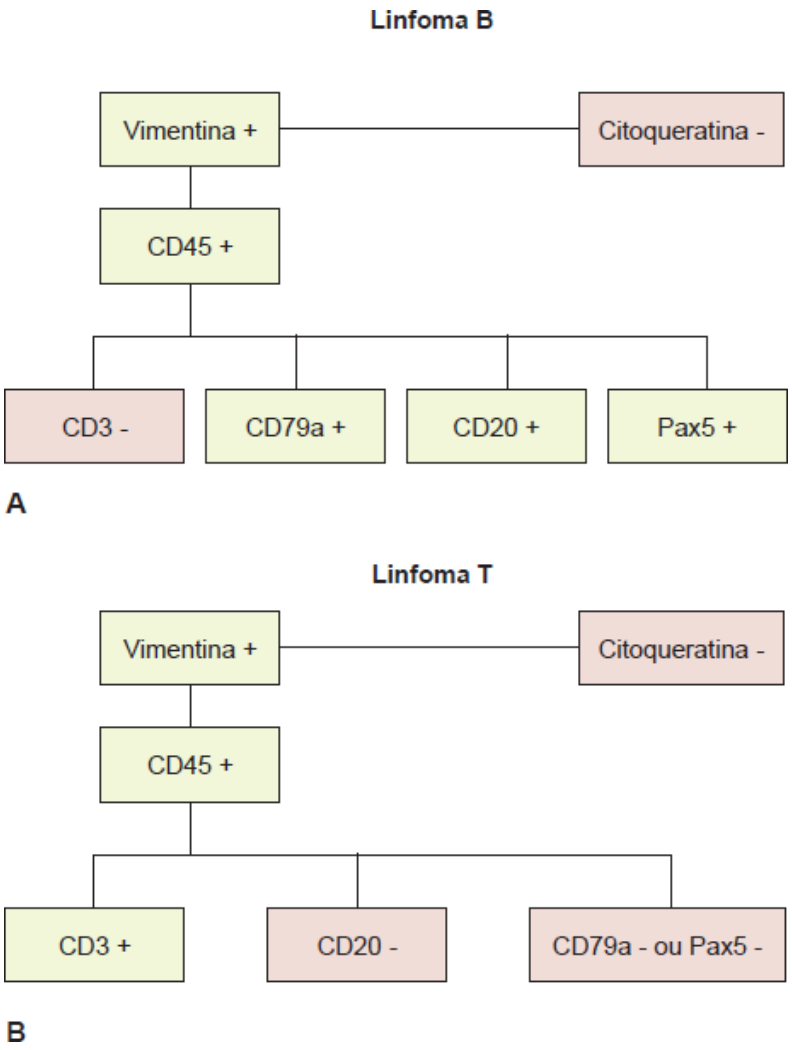


Figura 9.1 **A** e **B.** Organogramas de anticorpos utilizados no diagnóstico imuno-histoquímico de linfomas de células B e T.

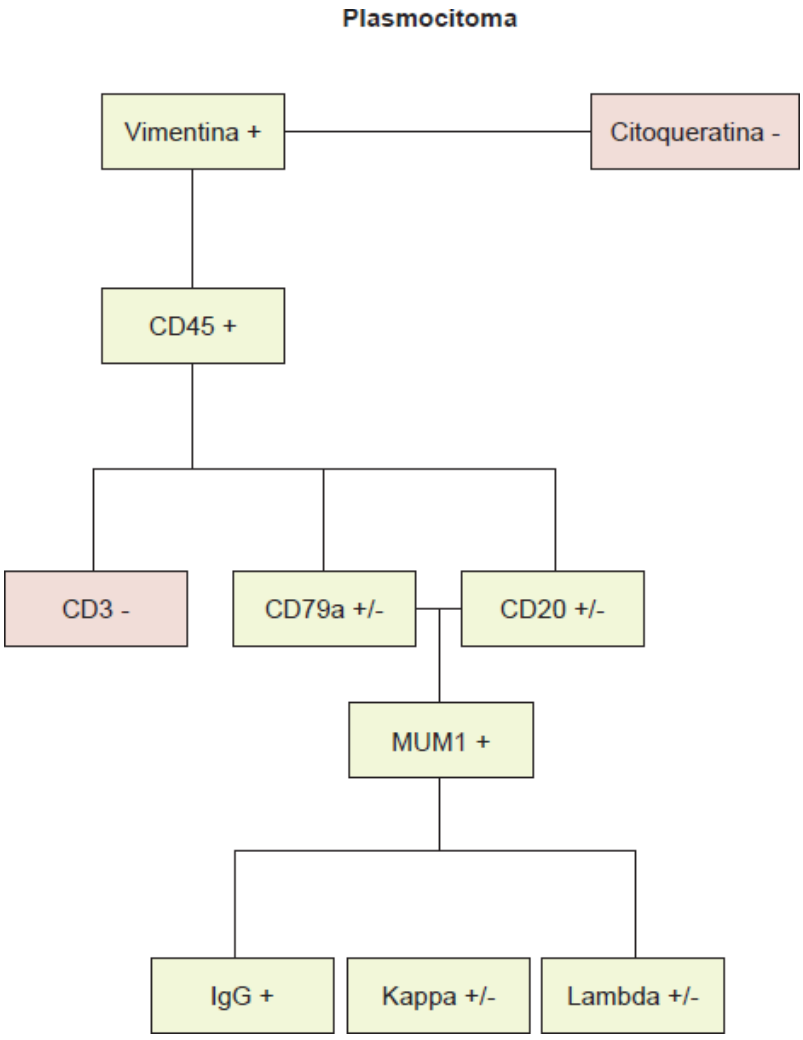


Figura 9.2 Organograma de anticorpos utilizados no diagnóstico imuno-histoquímico de plasmocitomas cutâneos.

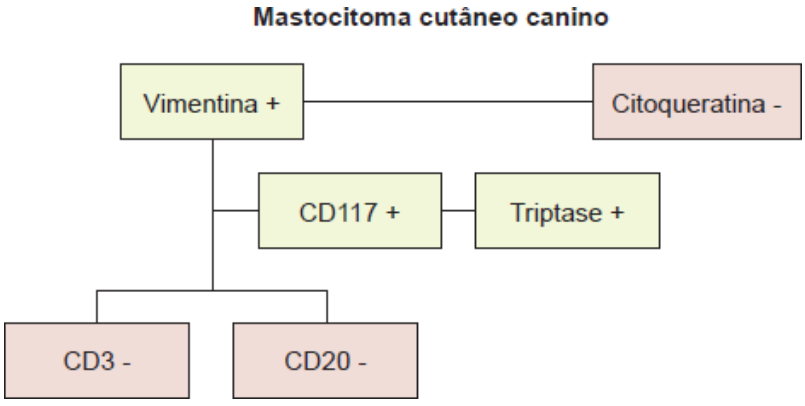


Figura 9.3 Organograma de anticorpos utilizados no diagnóstico imuno-histoquímico de mastocitoma cutâneo canino.

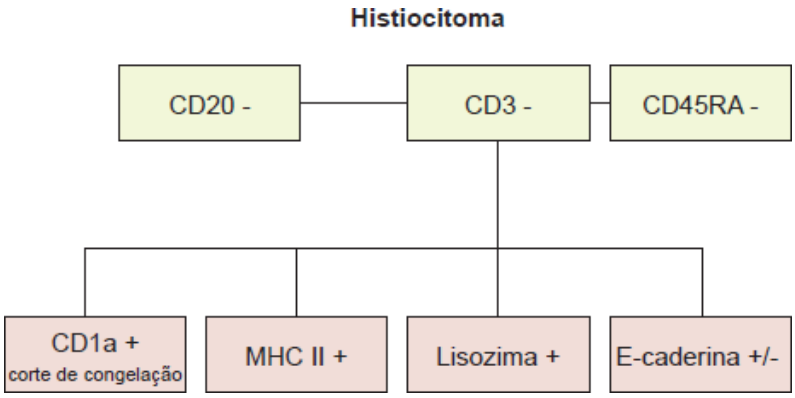


Figura 9.4 Organograma de anticorpos utilizados no diagnóstico imuno-histoquímico de histiocitoma canino.

Existem cinco tipos de proteínas de filamentos intermediários. A maioria das células mesenquimais contém a vimentina como um dos principais filamentos intermediários; as células musculares têm a desmina; e os astrócitos, a proteína ácida fibrilar glial (GFAP). As células epiteliais contêm um sistema de filamentos intermediários mais complexos composto de citoqueratinas.

Alguns tumores histologicamente indiferenciados podem ser submetidos à técnica de imuno-histoquímica a fim de, inicialmente, determinar-se a origem epitelial (uso de painel de anticorpos anticitoqueratinas-CK) ou mesenquimal (anticorpo antivimentina) (Figura 9.5). A partir desse ponto, pode-se aprofundar na origem do tipo de epitélio (citoqueratina positivo) por meio do uso de anticorpos contra citoqueratinas de diferentes pesos moleculares, específicas para cada tipo de epitélio (Tabela 9.3), ou de proteínas relacionadas ao tecido mesequimal (alfa-actina muscular, por exemplo em linhagem muscular lisa), se vimentina positivo.

Para tumores de origem epitelial, pode-se citar o uso de citoqueratinas (CK7 e CK20) na diferenciação do sítio primário dos carcinomas, e principalmente de adenocarcinomas (Tabela 9.4). Esses dois tipos de citoqueratina apresentam distribuição peculiar em epitélios de revestimento normais e nos carcinomas correspondentes. Quando avaliada simultaneamente e de maneira racional, a imunorreatividade de CK7 e CK20 pode contribuir na identificação do sítio primário de vários carcinomas e adenocarcinomas.

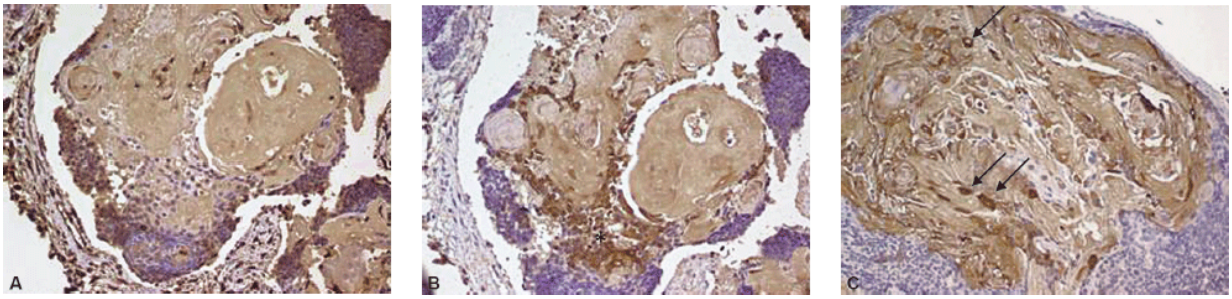


Figura 9.5 Canino. Massa na região óssea (sacro). Metástase óssea. Carcinoma de origem primária desconhecida. **A.** Células neoplásicas negativas para vimentina. **B.** Células neoplásicas positivas para pancitoqueratina (AE1/AE3). **C.** Pancitoqueratina (AE1/AE3), com mais detalhe das células positivas (seta) em meio à matriz óssea. Imuno-histoquímica, polímero, DAB, contracoloração hematoxilina. Imagem cedida por VetMol.

Tabela 9.3 Painel de anticorpos para tumores de origem epitelial, de acordo com o tipo tumoral.

Tumor	MNF116	AE1/AE3	CK7	CK20	CK5/6	34βE12	E-caderina	Vimentina
Ameloblastoma acantomatoso	P	N	N	N	P	P	P	P
Adenocarcinoma de saco anal	P	P	N	N	N	BM	P	N
Adenocarcinoma ceruminoso	P	P	P	N	Células basais	Células basais	P	V
Tumor de folículo piloso	P	V	N	N	V	P	P	N
Carcinoma basocelular P	P	BM	N	N	P	BM	P	N
Carcinoma espinocelular	P	P	BM	N	P	BM	P	N
Adenocarcinoma	Células	N	N	N	Células	P	P	N

sebáceo	basais				basais			
Adenocarcinoma perianal	Células basais	N	N	N	Células basais	P	P	N
Carcinoma renal	P	P	V	N	N	V	P	P
Adenocarcinoma pulmonar	P	P	P	N	V#	V#	P	P
Adenocarcinoma gastrintestinal	P*	P	BM**	P	N	V	P	V
Adenocarcinoma mamário	P	P	V	N	Células basais	Células basais	P	V
Carcinoma hepatocelular	BM	N	N	N	N	N	P	N
Carcinoma biliar	P	P	P	BM	N	BM	P	N
Carcinoma pancreático	P	P	P	N	N	N	P	N
Carcinoma endometrial	P	P	P	P	N	BM	P	N

* não gástrico; ** gástrico; # diferenciação escamosa; P = positivo; N = negativo; V = variável; BM = baixa marcação.

Tabela 9.4 Uso de CK7 e CK20 no diagnóstico dos adenocarcinomas

Local	Porcentagem (%)
CK7+ CK20+	
Ovário mucinoso	90

Céls. de transição	65
Pâncreas	65
Colângio	65
Gástrico	40
Exclui carcinoide espinocelular e hepatocelular, pequenas células pulmonar, ovário não mucionoso, renal	< 5
CK7+ CK20-	
Ovário não mucinoso	100
Tireoide	100
Mama	90
Pulmão	90
Útero	85
Mesotelioma	65
Céls. de transição	35
Pâncreas	30
Colângio	30
Exclui colorretal, ovário mucinoso, seminoma	< 5
CK7- CK20+	

Colorretal	80
Céls. Merkel	70
Gástrico	35
Exclui mama, carcinoide pulmonar, colângio, células escamosas, pulmonares (todos os tipos), hepatocelular, ovário, pâncreas, renal, de células de transição, útero	< 5
CK7- CK20-	
Adrenal	100
Seminoma	95
Próstata	85
Hepatocelular	80
Renal	80
Carcinoide GI e pulmonar	80
Pequenas células pulmonares	75
Escamoso do esôfago	70
Escamoso de cabeça e pescoço	70
Mesotelioma	35
Exclui mama, colângio, pulmão, ovário, pâncreas, células de transição	< 5

Adaptada de Dabbs D, 2006.[2]

Em relação às neoplasias de origem mesenquimal, é importante a diferenciação entre os tumores considerados sarcomas cutâneos e subcutâneos de partes moles[3] daqueles que não estão nesta categoria, já que os sarcomas de partes moles têm baixo potencial metastático, porém são localmente agressivos. Neste caso, a avaliação das margens cirúrgicas é mais importante que o tipo específico de sarcoma de partes moles.

Entre os sarcomas com maior potencial metastático e pior prognóstico, é possível citar os sarcomas histiocíticos, o hemangiossarcoma, o osteossarcoma e o melanoma. Pode-se usar um painel para diferenciação do tipo celular, com o uso de marcadores miogênicos (desmina, alfa-actina muscular, calponina e miogenina) (Figura 9.6), de origem vascular e parede perivascular (fator VIII, CD31, Fli-1 e alfa-actina muscular) (Figura 9.7), além dos associados à bainha neural (S100, GFAP e CD56) (Figura 9.8).

As neoplasias melanocíticas são comumente diagnosticadas em cães, e o melanoma é referido como a neoplasia maligna mais comum em cavidade oral nos caninos. Os principais marcadores para o diagnóstico das lesões melanocíticas de cães e gatos são o Melan A ou MART-1, anticorpo monoclonal que reconhece proteína específica de diferenciação melanocítica, o PNL2, também denominado antígeno melanocítico, e o S100, proteína expressa em muitas células, incluindo os melanócitos (Figuras 9.9 e 9.10).

Como fator prognóstico dos melanomas, a taxa de proliferação celular, avaliada pelo anticorpo Ki67, é indicada. O valor de corte para o Ki67 é de 19,5 para melanomas orais[4], e para as lesões melanocíticas cutâneas, acima de 15% de positividade para o Ki67 confere pior prognóstico.[5,6]

Nos cães, o diagnóstico de tumores de células redondas, baseado na histopatologia, é desafiador. Neoplasias de células redondas podem apresentar-se morfologicamente semelhantes, principalmente em tumores pouco diferenciados. O uso da imuno-histoquímica nesses casos é de grande auxílio para o diagnóstico diferencial e consequente determinação do prognóstico e tratamento mais adequado.

A imunofenotipagem dos linfomas caninos é importante para a classificação histológica e o fator prognóstico. Os principais marcadores para a imunofenotipagem dos linfomas caninos e felinos, resistentes à fixação por formalina, são o CD20, o CD79A e o Pax5, para os linfomas de células B (Figuras 9.11 e 9.12), e CD3 para os linfomas de células T (Figura 9.13). Atualmente, não há um marcador de linhagem específica para células NK em cães e gatos, sendo utilizado para o auxílio da imunofenotipagem desses linfomas (de células NK) o anticorpo Granzima B.

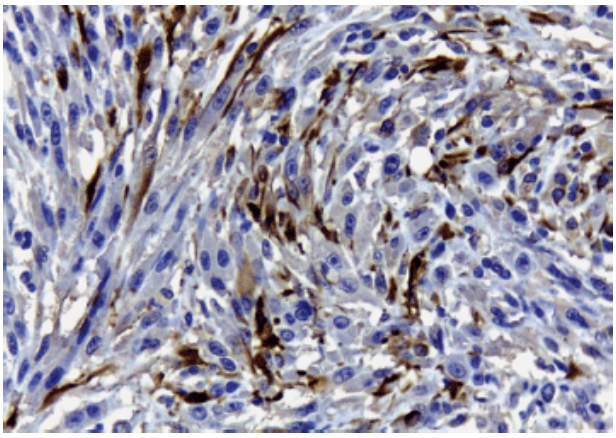


Figura 9.6 Canino. Rabdomiossarcoma metastático. Positividade citoplasmática esparsa nas células neoplásicas para desmina. Imuno-histoquímica, polímero, DAB, contracoloração hematoxilina. Imagem cedida por VetMol.

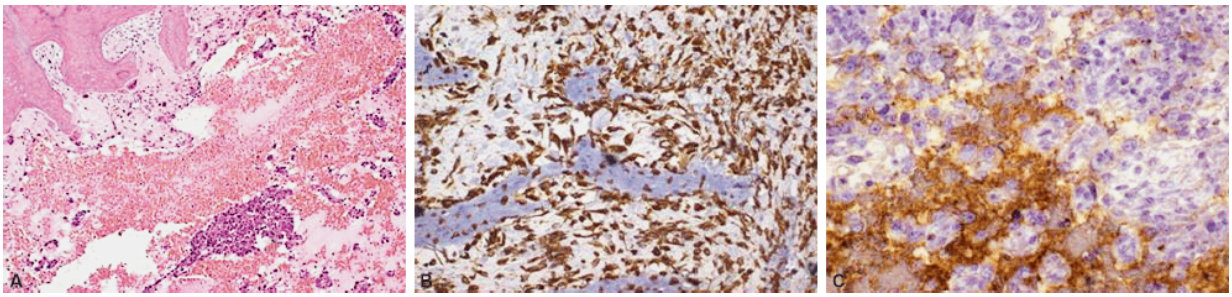


Figura 9.7 Canino. Fêmur hemangiossarcoma ósseo. **A.** Corte histológico corado por HE, onde se observam células fusiformes neoplásicas e grande quantidade de eritrócitos. **B.** Células fusiformes neoplásicas positivas para vimentina. **C.** Células fusiformes neoplásicas positivas para fator VIII. Imuno-histoquímica, polímero, DAB, contracoloração hematoxilina. Imagem cedida por VetMol.

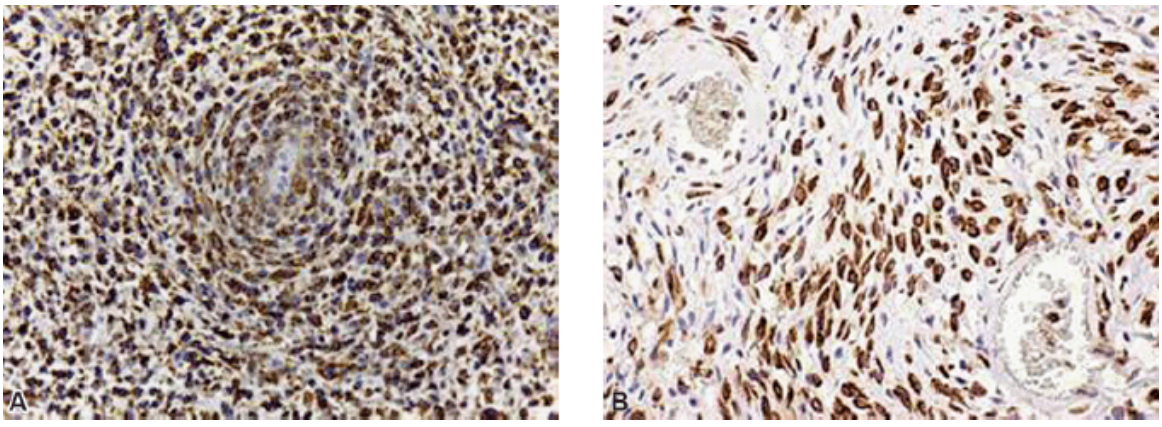


Figura 9.8 Canino. Pele, subcutâneo, tumor maligno de bainha neural periférica. **A.** Positividade membranosa e citoplasmática para CD56. **B.** Positividade citoplasmática para GFAP. Imuno-histoquímica, polímero, DAB, contracoloração hematoxilina. Imagem cedida por VetMol.

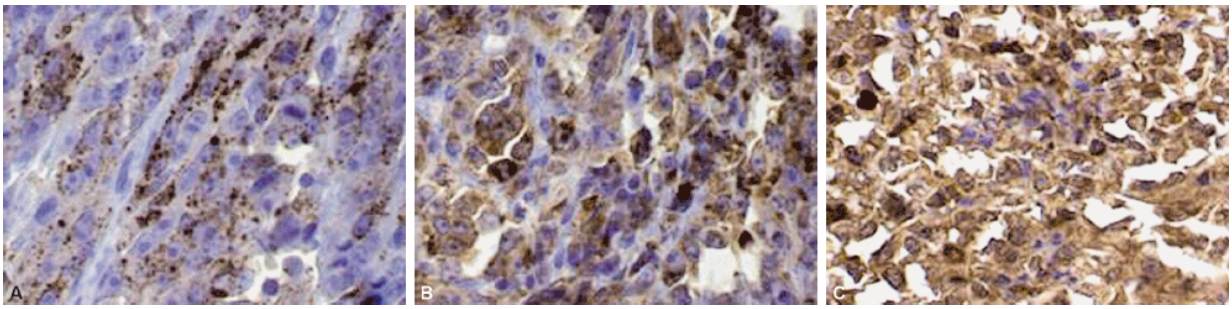


Figura 9.9 Canino. Melanoma acral. **A.** Imunorreatividade positiva para PNL2. **B.** Imunorreatividade positiva para Melan A. **C.** Imunorreatividade positiva para S100. Imuno-histoquímica, polímero, DAB, contracoloração hematoxilina. Imagem cedida por VetMol.

Como marcadores para os plasmocitomas caninos, são utilizados o MUM-1 (expresso em 90% dos plasmocitomas), o CD20 e o CD79A com padrões de positividades variáveis (Figura 9.14).

A proliferação de mastócitos está associada à mutação do proto-ocogene *c-KIT*, que é responsável pela produção de uma proteína KIT (CD117), que estimula a proliferação dessas células. Essa proteína também é conhecida como fator de crescimento dos mastócitos.

Um grupo de pesquisadores[7,8] realizou estudos correlacionando o padrão de imunocoloração da proteína KIT nos mastocitomas cutâneos e subcutâneos com o comportamento biológico desses tumores nos cães. Foram determinados três padrões da proteína KIT (CD117) nos mastócitos neoplásicos, padrão KIT 1 (imunocoloração membranosa; Figura 9.15 A), padrão KIT 2 (citoplasmática focal perinuclear associada à perda de marcação membranosa; Figura 9.15 B) e padrão KIT 3 (marcação citoplasmática difusa; Figura 9.15 C). Os padrões 2 e 3 da proteína KIT estão associados ao aumento do risco de recidiva tumoral e/ou à metástase. Os mastocitomas cutâneos e subcutâneos caninos com padrão KIT1, na maioria dos casos, não estão associados a prognóstico ruim.

Associado à análise da proteína KIT, o Ki67 (clone MIB-1) também tem valor prognóstico nos mastocitomas cutâneos e subcutâneos caninos (Figura 9.16). A metodologia de contagem de células positivas para o Ki67 foi descrita por Webster *et al.*[7] e é altamente reprodutível na rotina diagnóstica. Nesta metodologia, com o auxílio de um retículo de 1-cm^2 10 × 10 em objetiva de 40, são contados os núcleos positivos para o Ki67. Quando no campo de um retículo houver mais de 23 células positivas para Ki67 em mastocitomas cutâneos e 22 células positivas nos mastocitomas subcutâneos, a chance de recorrência local e metástase será maior. Quando estes números não somarem

em um único retículo, será avaliado o resultado da média de 5 campos (40 ×) em uma área de maior proliferação celular no infiltrado tumoral.

Nos felinos, até o momento da publicação deste capítulo, não havia um consenso entre os estudos do valor prognóstico dos marcadores KIT (CD117) e Ki67.

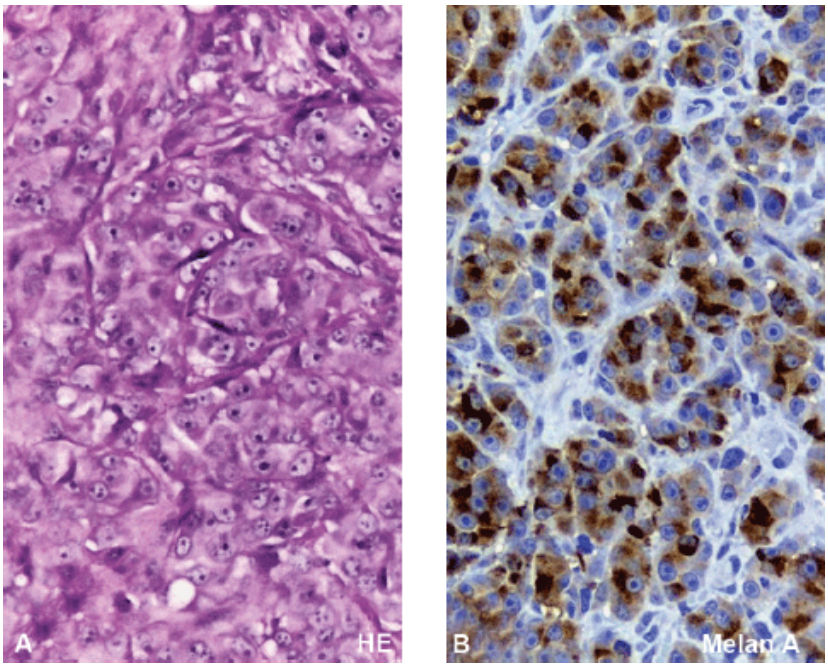


Figura 9.10 Canino. Melanoma acral amelanótico. Presença de células fusiformes com nucléolos evidentes e ausência de pigmento de melanina (HE). Células neoplásicas positivas para Melan **A.** Imuno-histoquímica, polímero, DAB, contracoloração hematoxilina. Imagem cedida por VetMol.

Marcadores

O diagnóstico imuno-histoquímico das doenças histiocíticas nos cães e gatos é complicado, pois vários marcadores amplamente utilizados na medicina humana não apresentam reação cruzada com o tecido dessas espécies. Ainda, muitos marcadores linhagem-específicos somente funcionam em cortes de congelação. A seguir, serão descritos os principais marcadores para as doenças histiocíticas neoplásicas em cães e gatos que funcionam em tecido fixado em formol e incluído em parafina.

• Marcadores para o histiocitoma (Figura 9.17) e a histiocitose cutânea de células de Langerhans: CD18 (+), MHC II (+), lisozima (+), E-caderina (±). Essas neoplasias não expressam CD204, CD163, Thy-1 (CD90), CD45RA e CD3, sendo estes marcadores úteis na construção de painéis diagnósticos para a diferenciação de sarcoma histiocítico, histiocitose reativa e linfomas cutâneos de células T

• Marcadores para o sarcoma histiocítico de células dendríticas: MHC II (+), CD18 (+), lisozima (+), CD204 (±), CD163 (–). A molécula de superfície CD204, apesar de ser um receptor macrofágico, assim como o CD163 (Figura 9.18), apresentou positividade em uma série de sarcomas histiocíticos de células dendríticas em estudo recente[9]
• Marcadores para o sarcoma histiocítico de origem macrofágica: CD18 (+), MHC II (+), lisozima (+), CD204 (+), CD163 (±)
• Sarcoma histiocítico eritrofagocitário: CD11 d (+), CD18 (+), MHC II (+), lisozima (+), CD204 (±), CD163 (±)
• Histiocitose felina progressiva: CD18 (+), MHC II (+), lisozima (+), E-caderina (±)
• Histiocitose pulmonar de células de Langerhans: CD18 (+), MHC II (+), lisozima (+), E-caderina (+) (Figura 9.19). Em sítios extrapulmonares, o marcador E-caderina pode ser negativo.

Não há marcadores específicos para o tumor venéreo transmissível (TVT), no entanto eles expressam consistentemente CD45RA, lisozima e MCH II (Figura 9.20) e são negativos para os marcadores de linhagem celular T e B.

Em relação aos tumores de mama em cadelas, a reação de imuno-histoquímica pode ser realizada para fins prognósticos. Gama *et al.*[10] relataram quatro tipos de fenótipos moleculares dos tumores de mama em caninos, com base na classificação humana. Foram utilizados cinco anticorpos diferentes (receptor de progesterona-RP; receptor de estrógeno alfa-RE, HER-2; p63; citoqueratina 5 e caderinas). Os tumores com piores prognósticos, relacionados com menor sobrevida e tempo livre da doença, foram os basais RE (–), HER2 (–) e p63 (+). Esse painel não é feito de rotina na Medicina Veterinária, mas bem-aceito e utilizado na Medicina Humana.

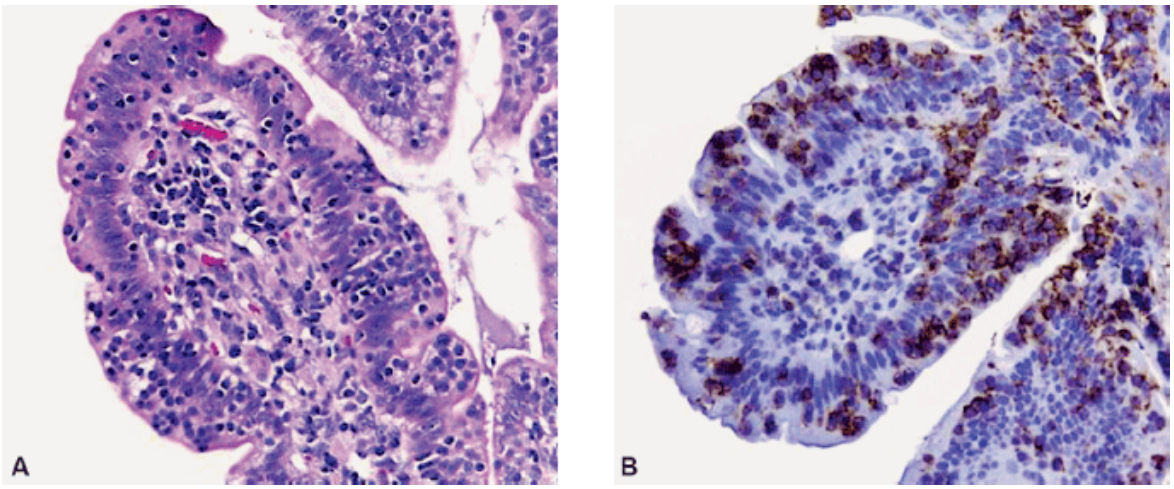


Figura 9.11 Felino. **A.** Intestino, linfoma de células T, células linfoides neoplásicas com poucas atipias, HE. **B.** Positividade para o anticorpo CD3. Imuno-histoquímica, polímero, DAB, contracoloração hematoxilina. Imagem cedida por VetMol.

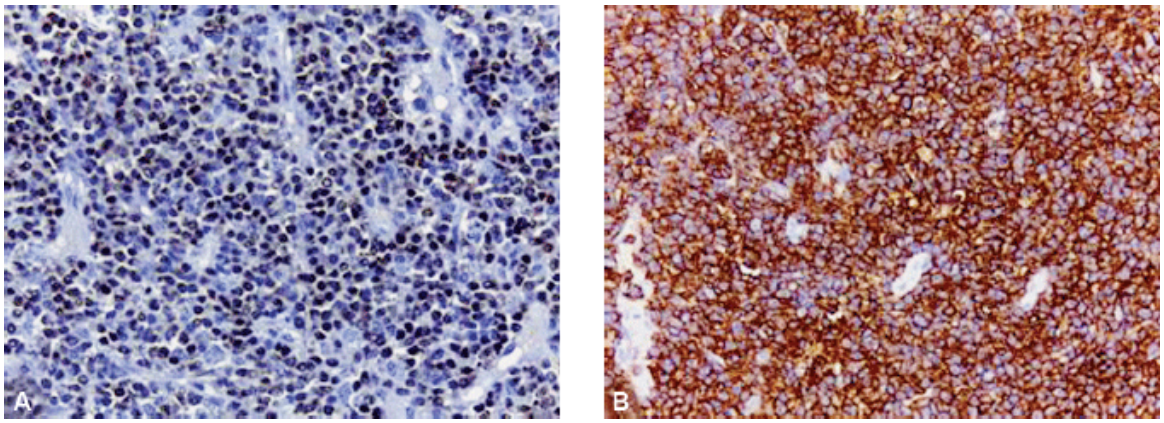


Figura 9.12 Canino. Linfoma de células B. **A.** Baço. Positividade nuclear para Pax5. **B.** Linfonodo. Positividade membranosa para o anticorpo CD20. Imuno-histoquímica, polímero, DAB, contracoloração hematoxilina. Imagem cedida por VetMol.

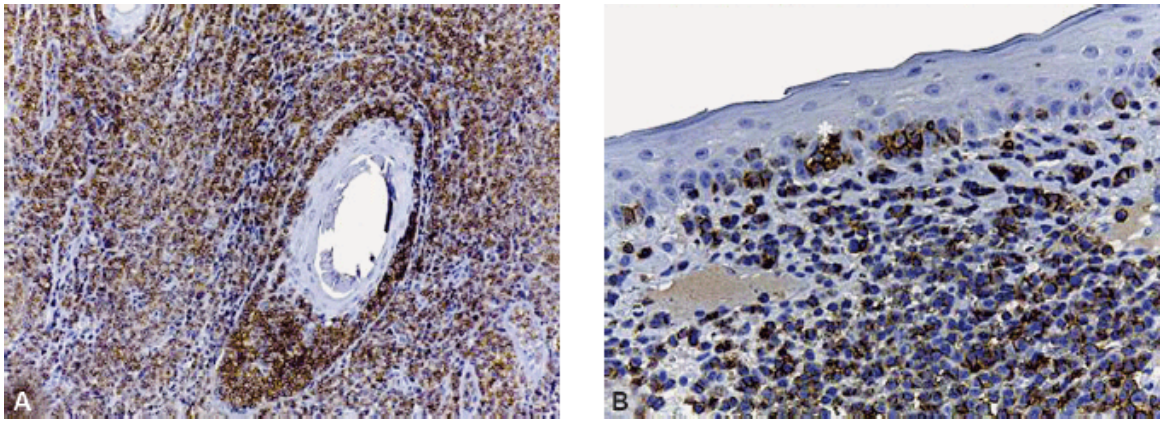


Figura 9.13 Canino. Pele, linfoma cutâneo epiteliotrópico. **A.** Nota-se a intensa infiltração de células linfoides T CD3 positivas no epitélio folicular. **B.** Nota-se a infiltração de células linfoides T CD3 positivas na epiderme com formação de microabscesso de Pautrier (*). Imuno-histoquímica, polímero, DAB, contracoloração hematoxilina. Imagem cedida por VetMol.

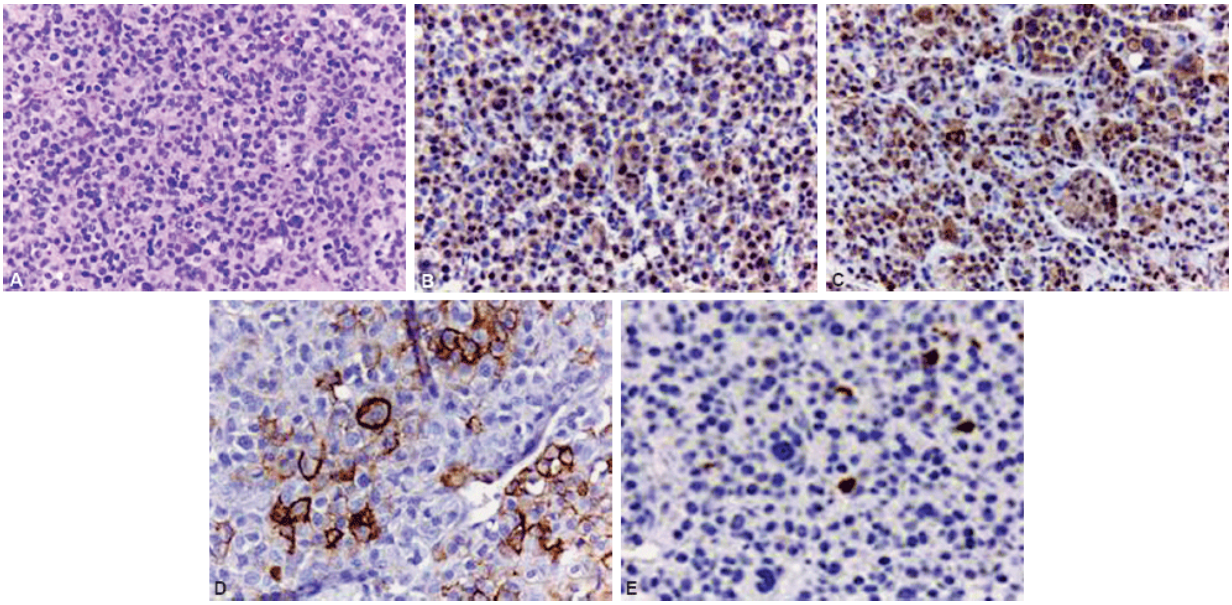


Figura 9.14 Canino. Massa cutânea com diagnóstico de neoplasia maligna de célula redonda indiferenciada. Painel imuno-histoquímico para plasmocitoma. **A.** Observa-se infiltrado neoplásico composto de células arredondadas, HE. **B.** Células neoplásicas positivas para MUM1 (marcador de plasmócitos). **C.** Células neoplásicas positivas para CD79A (marcador de células linfoides B e persistente em alguns plasmócitos). **D.** Células neoplásicas positivas para CD20 (marcador de células linfoides B, persistentes em alguns plasmócitos). **E.** Células neoplásicas negativas para CD3, com raros linfócitos T reativos infiltrando a neoplasia. Imuno-histoquímica, polímero, DAB, contracoloração hematoxilina. Imagem cedida por VetMol.

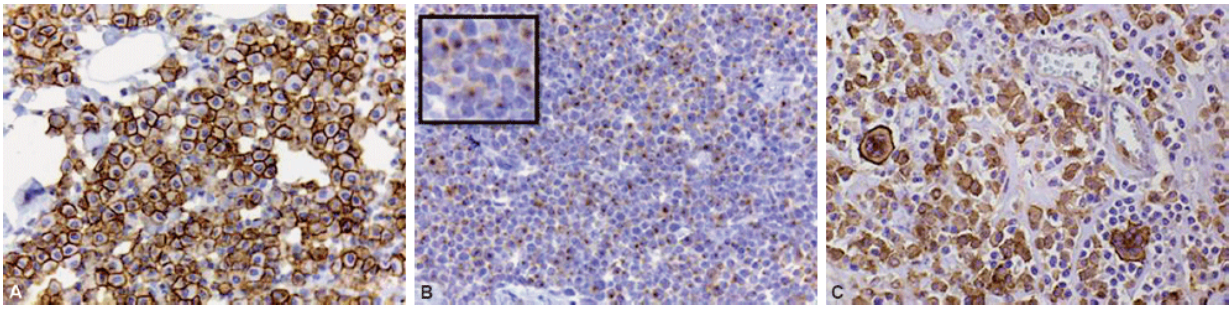


Figura 9.15 Mastocitoma cutâneo canino, positividade para CD117 (*c-KIT* ou proteína KIT). **A.** Padrão de marcação KIT 1 (membranoso). **B.** Padrão de marcação KIT 2 (citoplasmática focal perinuclear associada à perda de marcação membranosa). **C.** Padrão de marcação KIT 3 (citoplasmático difuso), de acordo com Webster *et al*.[7] Imuno-histoquímica, polímero, DAB, contracoloração hematoxilina. Imagem cedida por VetMol.

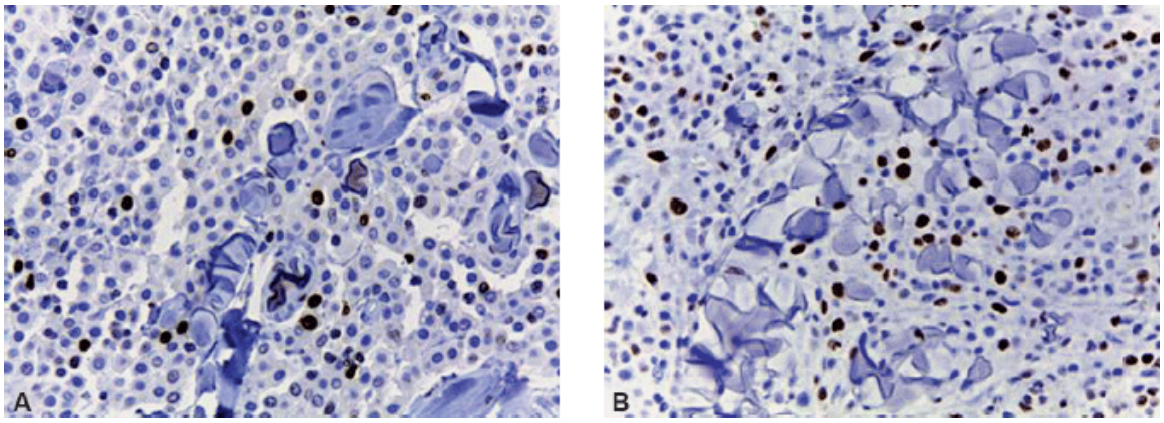


Figura 9.16 Mastocitoma cutâneo canino. Avaliação da taxa de proliferação celular com o anticorpo primário Ki67 (clone MIB-1). **A.** Mastocitoma de baixo grau de malignidade/grau II de Patnaik. Positividade nuclear para Ki67. Baixa proliferação celular com menos de 23 células positivas, avaliadas em 5 campos (objetiva de 40 ×) com auxílio de retículo de 10 × 10 mm (1-cm^2). **B.** Mastocitoma de baixo grau de malignidade/grau II de Patnaik, positividade nuclear para Ki67. Alta proliferação celular com mais de 23 células positivas, avaliadas em um único campo (objetiva de 40 ×) com auxílio de retículo de 10 × 10 mm (1-cm^2). Contagem feita de acordo com Webster *et al*.[7] Imagem cedida por VetMol.

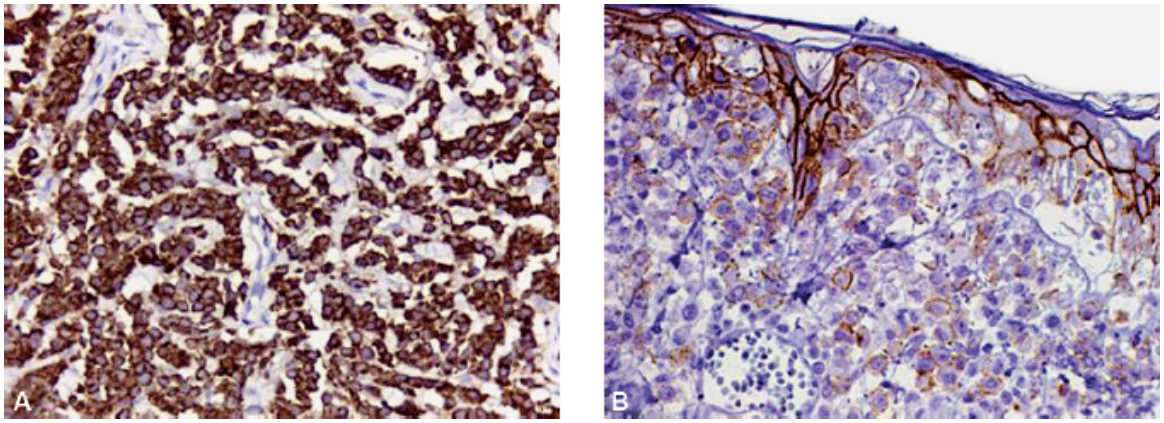


Figura 9.17 Canino. Pele, histiocitoma. **A.** Positividade membranosa e citoplasmática para o MHC II nas células neoplásicas. **B.** Positividade membranosa em queratinócitos da epiderme e nas células neoplásicas para E-caderina. Imuno-histoquímica, polímero, DAB, contracoloração hematoxilina. Imagem cedida por VetMol.

Peña *et al*.[11] sugerem que o painel imuno-histoquímico para tumores de mama incluam marcadores para células mioepiteliais (p63 e/ou calponina); para células luminais (citoquerainas 8, 18 e 19); RE, RP e HER-2. No último consenso nacional sobre tumores de mama em cadelas (Belo Horizonte, dezembro de 2013), recomendou-se um painel prognóstico com o uso de anticorpos para RE, RP, COX-2, E-caderina e Ki67 (Figura 9.21). A pesquisa de metástases de carcinomas mamários em linfonodos também pode

ser feita com auxílio da pancitoqueratina (AE1AE3), que evidencia focos de micrometástase.

Os tumores neuroendócrinos (NET, do inglês *neuroendocrine tumors*) são neoplasias de difícil diagnóstico anatomopatológico, e o auxílio do exame imuno-histoquímico é sempre recomendado. Os marcadores primários de todos os NET são a cromogranina, o CD56 e a sinaptofisina.

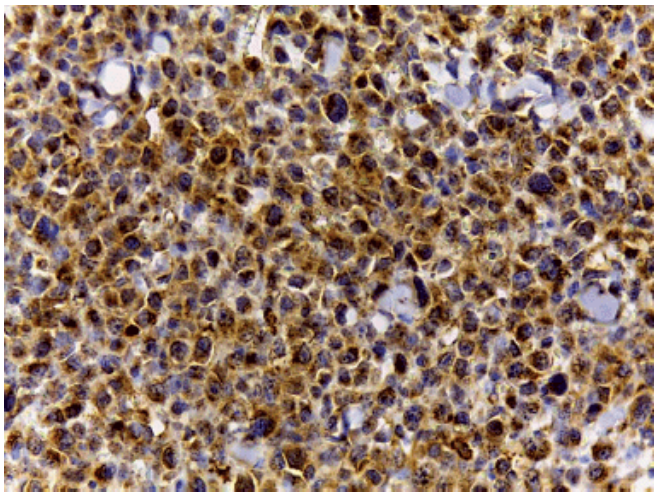


Figura 9.18 Canino. Pele, sarcoma histiocítico, positividade citoplasmática granular de CD163 nas células neoplásicas. Imuno-histoquímica, polímero, DAB, contracoloração hematoxilina. Imagem cedida por VetMol.

Os NET são um grupo de neoplasias malignas sólidas, com origem a partir de células neuroendócrinas encontradas em todo o corpo. Alguns NET, denominados NET funcionais, podem produzir sintomas e comorbidades relacionadas com a secreção de hormônios ou peptídios específicos (p. ex., diarreia, hipoglicemia). No entanto, muitos NET são chamados não funcionais, porque eles são clinicamente silenciosos (assintomáticos) ou apenas produzem sintomas causados pela presença da massa tumoral (p. ex., dor, obstrução, sangramento). Em cães e gatos, os NET são raros e, geralmente, multi-hormonais, isto é, têm o envolvimento de vários hormônios secretados pelo tumor. Os NET podem ser designados por meio de uma variedade de termos, como “carcinoides”, “tumores carcinoides”, “tumores endócrinos”, ou tumores neuroendócrinos gastrenteropancreáticos (GEP-NET). A Tabela 9.5 apresenta os vários tipos de marcadores para os NET.

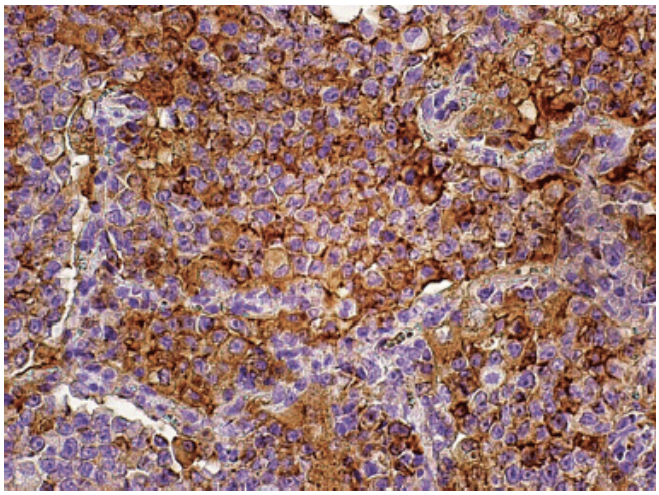


Figura 9.19 Felino, nódulo pulmonar. Histiocitose pulmonar de células de Langerhans, positividade difusa para E-caderina nas células histiocíticas. Imuno-histoquímica, polímero, DAB, contracoloração hematoxilina. Imagem cedida por VetMol.

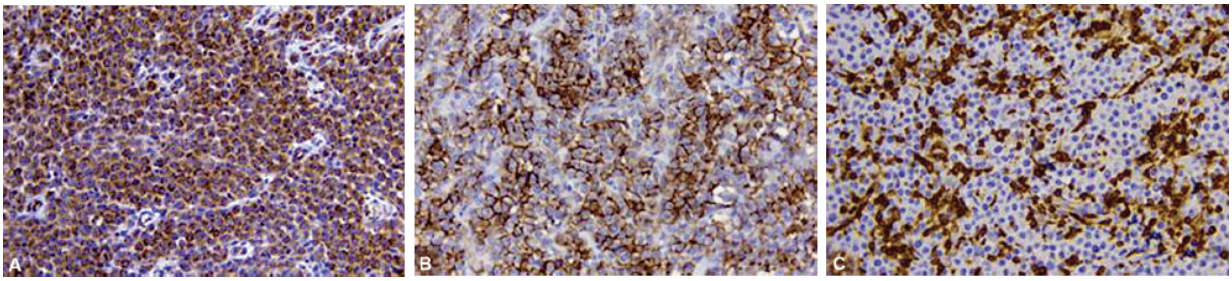


Figura 9.20 Canino. Linfonodo, metástase de tumor venéreo transmissível. **A.** Marcação citoplasmática granular para lisozima das células neoplásicas. **B.** Positividade membranosa para CD45RA das células neoplásicas. **C.** Positividade para MHC II das células neoplásicas. Imuno-histoquímica, polímero, DAB, contracoloração hematoxilina. Imagem cedida por VetMol.

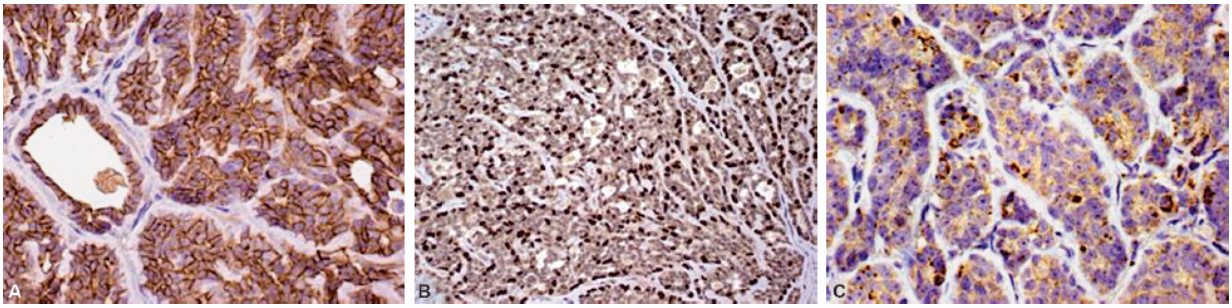


Figura 9.21 Canino, tumor de mama. **A.** Positividade membranosa nas células neoplásicas para E-caderina. **B.** Positividade nuclear nas células neoplásicas para receptor de progesterona. **C.** Positividade citoplasmática nas células neoplásicas para ciclo-oxigenase 2. Imuno-histoquímica, polímero, DAB, contracoloração hematoxilina. Imagem cedida por VetMol.

Considerações finais

Nos últimos anos, o uso da técnica de imuno-histoquímica cresceu bastante na rotina diagnóstica oncológica veterinária. Deve-se lembrar que esta é uma técnica viável, que é feita no mesmo material que foi utilizado para o diagnóstico histopatológico da neoplasia (o mesmo bloco de parafina) e que auxilia no diagnóstico morfológico, na determinação de fatores prognósticos e preditivos, importantes na tomada de decisão da conduta com o paciente oncológico.

Tabela 9.5 Vários tipos de tumor neuroendócrino e seus marcadores imuno-histoquímicos.

Tipos	Sítio primário	Hormônio predominantemente envolvido	Marcadores IHQ
Carcinoide	Estômago, intestino delgado grosso, pâncreas	Serotonina	CK (+), marcadores primários, serotonina +
Gastrinoma	Duodeno, pâncreas	Gastrina	Gastrina (+), polipeptídio pancreático (±)
Insulinoma	Pâncreas	Insulina	Insulina (+), 50% multi-hormonal (polipeptídio pancreático, gastrina, glucagon, somatostatina, ACTH)
VIPoma	Pâncreas	Peptídio intestinal vasoativo	Peptídio intestinal vasoativo (+)
Glucagonoma	Pâncreas	Glucagon	Glucagon (+), polipeptídio pancreático (±), insulina (±)

Somatostatinoma	Pâncreas, duodeno	Somatostatina	Somatostatina +, polipeptídio pancreático ±, gastrina (±), ACTH (±), calcitonina (±)
ACTHoma	Adrenal, pâncreas	ACTH	ACTH (+)
GRFoma	Pâncreas, hipotálamo	GRF	GRF (+)

ACTH = hormônio adrenocorticotrófico; GRF = fator de liberação do hormônio de crescimento.

Referências bibliográficas

1. HSU S. M.; RAINE L.; FANGER H. Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: a comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. J. Hist. Soc., v. 29, p. 577-580, 1981.
2. DABBS, D. *Diagnostic Immunohistochemistry*. Churchill Livingstone; 2 ed., 2006, 848 p.
3. DENNIS M. M.; MCSPORRAN K. D.; BACON N. J. et al. Prognostic factors for cutaneous and subcutaneous soft tissue sarcomas in dogs. *Vet. Pathol*., v. 48, p. 73-84, 2011.
4. BERGIN, I. L.; SMEDLEY, R. C.; ESPLIN, D. G. *et al*. Prognostic evaluation of Ki67 threshold value in canine oral melanoma. *Vet. Pathol*., v. 48, p. 41-53, 2011.
5. LAPRIE, C.; ABADIE, J.; AMARDEILH, M. F. *et al*. MIB-1 immunoreactivity correlates with biologic behaviour in canine cutaneous melanoma. *Vet. Dermatol*. V. 12, p. 139-47, 2011.
6. KIUPEL, M.; SMEDLEY, R. C.; PFENT, C. *et al*. Diagnostic algorithm to differentiate lymphoma from inflammation in feline small intestinal biopsy samples. *Vet. Pathol*., v. 48, p. 212-222, 2011.
7. WEBSTER, J. D.; YUZBASIYAN-GURKAN, V.; MILLER, R.A. *et al*. Cellular proliferation in canine cutaneous mast cell tumors: associations with c-KIT and its role in prognostication. *Vet. Pathol*., v. 44, p. 298-308, 2007.
8. THOMPSON, J. J.; YAGER, J. A.; BEST, S. J. et al. Canine subcutaneous mast cell tumors: cellular proliferation and KIT expression as prognostic indices. *Vet. Pathol*., v. 48, p. 169-181, 2011.
9. KATO, Y.; MURAKAMI, M.; HOSHINO, Y. *et al*. The class A macrophage scavenger receptor CD204 is a useful immunohistochemical marker of canine histiocytic sarcoma. *J. Comp. Pathol*., v. 148, p. 188-196, 2013.
10. GAMA A.; PAREDES J.; GÄRTNER F. *et al*. Expression of E-cadherin, P-cadherin and betacatenin in canine malignant mammary tumours in relation to clinicopathological parameters, proliferation and survival. *Vet. J*., v. 177, p. 45-53, 2008.
11. PEÑA L. L.; NIETO A. I.; PÉREZ-ALENZA D. *et al*. Immunohistochemical detection of Ki-67 and PCNA in canine mammary tumors: relationship to clinical and pathologic variables. *J. Vet. Diagn. Invest*., v. 10, p. 237-246, 1998.

Bibliografia

AFFOLTER, V. K.; MOORE, P. F. Feline progressive histiocytosis. *Vet. Pathol*., v. 43, p. 646-655, 2006.

AVALLONE, G.; HELMBOLD, P.; CANIATTI, M. *et al*. The spectrum of canine cutaneous perivascular wall tumors: morphologic, phenotypic and clinical characterization. *Vet. Pathol*. v. 44, p. 607-620, 2007.

BAINES, S. J.; MCINNES, E. F.; McCONNELL, I. E-cadherin expression in canine cutaneous histiocytomas. *Vet. Rec*., v. 162, p. 509-513, 2008.

BLACKWOOD, L.; MURPHY, S.; BURACCO, P. *et al*. European consensus document on mast cell tumours in dogs and cats. *Vet. Comp. Oncol*., v. 10, p. e1-e29, 2012.

BUSCH, M. D.; REILLY, C. M.; LUFF, J. A. *et al*. Feline pulmonary Langerhans cell histiocytosis with multiorgan involvement. *Vet. Pathol*. v. 45, p. 816-24, 2008.

CASERTO, B. G. A comparative review of canine and human rhabdomyosarcoma with emphasis on classification and pathogenesis. *Vet. Pathol*., v. 50, p. 806-826, 2013.

CASSALI G. D.; LAVALLE G. E.; NARDI A. B. *et al*. Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumours. *BJVP*., v. 4, p. 153-180, 2011.

CHANDLER, H. L; NEWKIRK, K. M.; KUSEWITT, D. F. *et al*. Immunohistochemical analysis of ocular hemangiomas and hemangiosarcomas in dogs. *Vet. Ophthalmol*., v. 12, p. 83-90, 2009.

CHIJIWA, K.; UCHIDA K.; TATEYAMA S. *et al*. Immunohistochemical evaluation of canine peripheral nerve sheath tumors and other soft tissue sarcomas. *Vet. Pathol*., v. 41, p. 307-18, 2004.

COBBOLD, S. P.; METCALF, S. Monoclonal antibodies that define canine homologies of human CD antigens: summary of the first international canine leukocyte antigen workshop (CLAW). *Tissue Antigens*., v. 43, p. 137-54, 1994.

CRUZ CARDONA, J. A.; WAMSLEY, H. L.; FARINA, L. L. Metastatic pancreatic polypeptide-secreting islet cell tumor in a dog. *Vet. Clin. Pathol*., v. 39, p. 371-376, 2010.

ETTINGER, S. N.; SCASE T. J.; OBERTHALER K. T. *et al*. Association of argyrophilic nucleolar organizing regions, Ki-67, and proliferating cell nuclear antigen scores with histologic grade and survival in dogs with soft tissue sarcomas: 60 cases (1996-2002). *J. Am. Vet. Med. Assoc*., v. 228, p. 1053-1062, 2006.

FABRIEK, B. O.; POLFLIET, M. M.; VLOET, R. P. *et al*. The macrophage CD163 surface glycoprotein is an erythroblast adhesion receptor. *Blood*., v. 109, p. 5223-5229, 2007.

FERNANDEZ, N. J.; WEST K. H.; JACKSON M. L. *et al*. Immunohistochemical and histochemical stains for differentiating canine cutaneous round cell tumors. Vet. Pathol., v. 42, p. 437-445, 2005.

FINOTELLO, R.; MARCHETTI, V.; NESI, G. *et al*. Pancreatic islet cell tumor secreting insulina-like growth factor type-II in a dog. *J. Vet. Intern. Med*., v. 23, p. 1289-1292, 2009.

FONTAINE, J.; HEIMANN M.; DAY M. J. Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma: a review of 30 cases. *Vet. Dermatol*., v. 21, p. 267-75, 2010.

GERALDES, M.; GÄRTNER F.; SCHIMITT F. *et al*. Immunohistochemical study of hormonal receptors and cell proliferation in normal canine mammary glands and spontaneous mammary tumours. *Vet. Rec*., v. 146, p. 403-406, 2001.

GOLDSCHMIDT, M.; PENA, L.; RASOTTO, R. *et al*. Classification and grading of canine mammary tumors. *Vet. Pathol*., v. 48, p. 117-31, 2011.

JENNINGS, R. N.; MILLER, M. A.; RAMOS-VARA, J. A. Comparison of CD34, CD31, and factor VIII-related antigen immunohistochemical expression in feline vascular neoplasms and CD34 expression in feline nonvascular neoplasms. *Vet. Pathol*., v. 49, p. 532-7, 2012.

KATO, K.; UCHIDA, K.; NIBE, K. *et al*. Immunohistochemical studies on cytokeratin 8 and 18 expressions in canine cutaneous adnexus and their tumors. *J. Vet. Med. Sci*., v. 69, p. 233-39, 2007.

KIM, D. Y.; CHO D. Y.; KIM D. Y. *et al*. Malignant peripheral nerve sheath tumor with divergent mesenchymal differentiations in a dog. *J. Vet. Diagn. Invest*., v. 15, p. 174-8, 2003.

KIUPEL, M. Diagnostic algorithm to differentiate lymphoma from inflammation in feline small intestinal biopsy samples. *Vet. Pathol*., v. 48, p. 212-22, 2011.

KIUPEL, M.; CAPEN, C.; MILLER, M. *et al*. Histological classification of tumors of the endocrine system of domestic animals. *World Health Organization Tumor Fascicles*. 122 p.

KIUPEL, M.; TESKE, E.; BOSTOCK, D. Prognostic factors for treated canine malignant lymphoma. *Vet. Pathol*.,v. 36, p. 292-300, 1999.

KLOPFLEISCH, R. Canine cutaneous peripheral nerve sheath tumours versus fibrosarcomas can be differentiated by neuroectodermal marker genes in their transcriptome. *J. Comp. Pathol*., v. 148, p. 197-205, 2013.

LANE, L. V.; ALLISON, R. W.; RIZZI, T. R. *et al*. Canine intravascular lymphoma with overt leukemia. *Vet. Clin. Pathol*., v. 41, p. 84-91, 2012.

LIU, S. M.; MIKAELIAN, I. Cutaneous smooth muscle tumors in the dog and cat. *Vet. Pathol*., v. 40, p. 685-92, 2003.

MALLETT, C. L.; NORTHRUP, N. C.; SABA, C. F. *et al*. Immunohistochemical characterization of feline mast cell tumors. *Vet. Pathol*.; v. 50, p. 106-9, 2013.

MATOS, A. J. F.; LOPES C.; CARVALHEIRA J. *et al*. E-cadherin expression in canine malignant mammary tumours: relationship to other clinico-pathological variables. *J. Comp. Pathol*., v. 134, p. 182-89, 2006.

McGAVIN, M. D. Factors affecting visibility of a target tissue in histologic sections. *Vet. Pathol*. v. 51, p. 9-27, 2014.

MOORE, P. F. A review of histiocytic diseases of dogs and cats. *Vet. Pathol*., v. 51, p. 167-84, 2014.

MOORE, P. F.; AFFOLTER V. K.; KELLER S. M. *et al*. Canine inflamed nonepitheliotropic cutaneous T-cell lymphoma: a diagnostic conundrum. *Vet. Dermatol*., v. 24, p. 204-11, 2013.

MOORE, P. F.; AFFOLTER, V. K.; VERNAU, W. Canine hemophagocytichistiocytic sarcoma: a proliferative disorder of CD11 d+ macrophages. *Vet. Pathol*., v. 43, p. 632-45, 2006.

NAGATA, M.; HIRATA, M.; ISHIDA, T. *et al*. Progressive Langerhans' cell histiocytosis in a puppy. *Vet. Dermatol*., v. 11, p. 241-46, 2000.

NIETO, A. Immunohistologic detection of estrogen receptor alpha in canine mammary tumors: clinical and pathologic associations and prognostic significance. *Vet. Pathol*., v. 37, p. 239-47, 2000.

PARK, C. H. A case report of traumatic neuroma of the cervical spinal cord in a dog. *J. Vet. Med. Sci*., v. 74, p. 787-90, 2012.

PEÑA, L.; GAMA, A.; GOLDSCHMIDT, M. H. *et al*. Canine mammary tumors: a review and consensus of standard guidelines on epithelial and myoepithelial phenotype markers, HER2, and hormone receptor assessment using immunohistochemistry. Vet. Pathol.v.51, p. 127-45, 2014.

PIRES, I.; QUEIROGA, F. L.; ALVES, A. *et al*. Decrease of E-cadherin expression in canine cutaneous histiocytoma appears to be related to its spontaneous regression. *Anticancer Res*., v. 29, p. 2713-17, 2009.

POHLMAN, L. M.; HIGGINBOTHAM, M. L.; WELLES, E. G. *et al*. Immunophenotypic and histologic classification of 50 cases of feline gastrintestinal lymphoma. *Vet. Pathol*., v. 46, p. 259-268, 2009.

PONCE, F. *et al*. A morphological study of 608 cases of canine malignant lymphoma in France with a focus on comparative similarities between canine and human lymphoma morphology. *Vet. Pathol*., v. 47, p. 414-33, 2010.

RAMOS-VARA, J. A. Technical aspects of immunohistochemistry. *Vet. Pathol*., v. 42, p. 405-26, 2005.

RAMOS-VARA, J. A.; KIUPEL, M.; BASZLER, T. *et al*. Suggested guidelines for immunohistochemical techniques in veterinary diagnostic laboratories. *J. Vet. Diagn. Invest*., v. 20, p. 393-413, 2008.

RAMOS-VARA, J. A.; MILLER, M. A. Immunohistochemical expression of E-cadherin does not distinguish canine cutaneous histiocytoma from other canine round cell tumors. *Vet. Pathol*., v. 48, p. 758-63, 2011.

RAMOS-VARA, J. A.; MILLER, M. A. When tissue antigens and antibodies get al.ong: revisiting the technical aspects of immunohistochemistry – the red, brown, and blue technique. *Vet. Pathol*., v. 51, p. 42-87, 2014.

RAMOS-VARA, J. A.; MILLER, M. A.; VALLI, V. E. Immunohistochemical detection of multiple myeloma 1/interferona regulatory factor 4 (MUM1/IRF-4) in canine plasmacytoma: comparison with CD79 and CD20. *Vet. Pathol*., v. 44, p. 875-84, 2007.

RAMOS-VARA, J. A.; WEBSTER, J. D.; DUSOLD, D. *et al*. Immunohistochemical evaluation of the effects of paraffin section storage on biomarker stability. *Vet. Pathol*. v. 51, p. 102-9, 2014.

REIMER, S. B.; PELOSI, A.; FRANK, J. D. *et al*. Multiple endocrine neoplasia type I in a cat. J. Am. Vet. Med. Assoc., v. 227, p. 101-4, 2005.

REIS, A. L. et al. Immunohistochemical study of the expression of E-cadherin in canine mammary tumours. *Vet. Rec*., v. 152, p. 621-24, 2003.

RESTUCCI, B. et al. Expression of betacatenin, E-cadherin and APC in canine mammary tumors. *Anticancer Res*., v. 27, p. 3083-9, 2007.

SABATTINI, S.; BETTINI, G. An immunohistochemical analysis of canine haemangioma and haemangiosarcoma. *J. Comp. Pathol*. v. 140, p. 158-68, 2009.

SABATTINI, S.; BETTINI, G. Prognostic value of histologic and immunohistochemical features in feline cutaneous mast cell tumors. *Vet. Pathol*. v. 47, p. 643-653, 2010.

SARLI, G. Prognostic value of histologic stage and proliferative activity in canine malignant mammary tumors. *J. Vet. Diagn. Invest*., v. 14, p. 25-34, 2002.

SATO, H.; FUJINO, Y.; UCHIDA, K. *et al*. Comparison between immunohistochemistry and genetic clonality analysis for cellular lineage determination in feline lymphomas. *J. Vet. Med. Sci*., v. 73, p. 945-7, 2011.

SCHULMAN, F. Y. Feline peripheral nerve sheath tumors: histologic, immunohistochemical, and clinicopathologic correlation (59 tumors in 53 cats). *Vet. Pathol*., v. 46, p. 1166-80, 2009.

STEFANELLO, D.; AVALLONE, G.; FERRARI, R. *et al*. Canine cutaneous perivascular wall tumors at first presentation: clinical behavior and prognostic factors in 55 cases. *J. Vet. Intern. Med*., v. 25, p. 1398-405, 2011.

VALLI, V. E. Canine lymphomas: association of classification type, disease stage, tumor subtype, mitotic rate, and treatment with survival. *Vet. Pathol*., v. 50, p. 738-48, 2013.

VALLI, V. E. Veterinary Comparative Hematopathology. Blackwell Publishing Professional: Iowa, 2007. 558 p.

VALLI, V.E. Classification of canine malignant lymphomas according to the World Health Organization criteria. *Vet. Pathol*., v. 48, p. 198-211, 2011.

WALTER, J. A cytokeratin profile of canine epithelial skin tumours. J. Comp. Pathol., v. 122, p. 278-87, 2000.

WEBSTER, J. D.; MILLER, M. A.; DUSOLD, D. *et al*. Effects of prolonged formalin fixation on diagnostic immunohistochemistry in domestic animals. *J. Histochem Cytochem*., v. 57, p. 753-61, 2009.

WERNER, M.; CHOTT, A.; FABIANO, A. Effect of formalin tissue fixation and processing on immunohistochemistry. *Am J Surg Pathol*., v. 24, p. 1016-9, 2000.

YANG, W. Y.; LIU C. H.; CHANG C. J. *et al*. Proliferative activity, apoptosis and expression of oestrogen receptor and Bcl-2 oncoprotein in canine mammary gland tumours. *J. Comp Pathol*. v. 134, p. 70-9, 2006.

ZOLA, H. Medical applications of leukocyte surface molecules, the CD molecules. *Mol. Med*., v. 12, p. 312-6, 2006.

ZOLA, H.; SWART, B.; BANHAM, A. *et al*. CD molecules. Human cell differentiation molecules. *J. Immunol Methods*. v. 319, p. 1-5, 2007.

OceanofPDF.com

10

Cultivo Celular | Técnicas e Aplicações no Câncer

Débora Aparecida Pires de Campos Zuccari, Gabriela Bottaro Gelaleti, Marina Gobbe Moschetta e Thaiz Ferraz Borin

Introdução

O termo cultura de tecidos vem sendo empregado de forma genérica, sendo utilizado para se referir aos estudos com células ou órgãos mantidos *in vitro* por mais de 24 h. A cultura de órgãos refere-se ao cultivo de fragmentos ou de um órgão completo, com a manutenção da sua estrutura tecidual tridimensional e das funções integrais ou parciais que eram exercidas *in vivo*, enquanto a cultura de células se refere a células mantidas *in vitro*, provenientes de desagregação mecânica, química ou enzimática de um tecido ou órgão.

Breve histórico

O estabelecimento de técnicas para manter e cultivar células *in vitro* é um marco importante na evolução das Ciências Biológicas. Desde a sua introdução em 1907, métodos têm sido desenvolvidos para elucidar questões fundamentais da biologia celular e direcionar pesquisas na área da saúde.

A história do desenvolvimento do cultivo celular teve início com o pioneirismo de Ross Granville Harrison com o objetivo de melhor compreender o sistema nervoso. Seus experimentos consistiam em colocar um fragmento de medula espinal de embriões de anfíbios em linfa, vedada entre uma lamínula e uma lâmina de vidro, o qual permitiu acompanhar por até uma semana o crescimento e a formação de fibras nervosas, identificando como ocorria a inervação dos órgãos em direção ao sistema nervoso central.[1] Outro importante pesquisador, laureado com o prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina em 1912 por aprimorar a técnica de cultivo celular observando os estudos realizados por Harrison, foi Alexis Carrel, que implantou modificações inovadoras para a época no controle rígido da assepsia e na troca periódica do meio de cultura, sendo considerado por muitos pesquisadores o descobridor da técnica de cultivo celular em virtude de seu sucesso com células cardíacas de embrião de galinha por aproximadamente 4 semanas.[2], [3]

Neste contexto, Albert Eberling, um dos assistentes de Carrel, desenvolveu a técnica de subcultivo de células do coração de embrião de galinha, repetindo o processo por 34 anos e criando a lenda do coração imortal de galinha. A desagregação das células de explante (fragmento de tecido retirado de um órgão) por tripsina (enzima que age na quebra de proteínas) e o posterior plaqueamento das células dispersas em garrafas de cultivo foram demonstrados pela primeira vez por Peyton Rous e Fred Jones em 1916.[2], [3]

Em 1923, Carrel desenvolveu os primeiros frascos de cultura, circulares e de vidro. Em 1948, Keilova introduziu o uso de antibióticos para a manutenção das culturas. Somente na década de 1950 a tripsina se tornou amplamente utilizada para expansão de subculturas, seguindo procedimentos descritos por Dulbecco em culturas em monocamada para facilitar as clonagens de células por ensaios virais. Os primeiros modelos tridimensionais testados por Joseph Leighton surgiram em 1951, com

intuito de minimizar as limitações de um cultivo celular em monocamada e aproximá-lo da estrutura observada em um organismo vivo.[1,2,4]

George Gey *apud* Collins, em 1952, estabeleceu uma linhagem contínua de células derivadas de um câncer de cérvice humano, retiradas de uma mulher afro-americana de 31 anos chamada Henrietta Lacks, atualmente conhecida como a linhagem HeLa. Utilizada até hoje em todo o mundo, demonstrou que tumores humanos apresentam características heteroaploides, em que o número de cromossomos varia de uma célula para outra, o que aumentou ainda mais o interesse pelo cultivo celular.[5]

Eagle e Dulbecco *et al*. *apud* Alberts *et. al* e Cruz *et al*., em 1955, fizeram a primeira investigação sistemática dos nutrientes essenciais para o cultivo celular e descobriram que células eucariotas poderiam se propagar em uma mistura de aminoácidos com uma pequena proporção de proteínas séricas, desenvolvendo a base dos meios de cultura utilizados atualmente. Em 1961, Hayflick e Moorhead *apud* Alberts *et al*. e Cruz *et al*. mostraram que fibroblastos humanos em cultura continham um número finito de divisões celulares. Desse modo, muitas linhagens foram estabelecidas por pesquisadores com o intuito de desvendar os processos individuais de cada sistema. Em 1962, Nakamura *et al. apud* Alberts *et al*. e Cruz *et al.* estabeleceram a linhagem VERO, oriunda de rim de macaco-verde africano (*Cercopithecusaethiops*), que se tornou um excelente modelo para o desenvolvimento de vacinas aprovadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS).[1], [6]

Graham e van der Eb *apud* Robertis e Evans *et al*., em 1973, desenvolveram um método para introdução de DNA humano em culturas de células de ratos. Já Köhler e Milstein *apud* Robertis e Evans *et al*., em 1975, produziram o primeiro hibridoma de linhagens celulares capazes de secretar anticorpos monoclonais. Enquanto, em 1976, Hayashi e Sato *apud* Robertis e Evans *et al*., mostraram que cada tipo celular necessita de uma mistura diferente de hormônios e fatores de crescimento para se

desenvolverem em um meio não suplementado. A partir dos anos 1980, grandes progressos foram observados no cultivo celular para confirmar a importância dessa metodologia, na qual foram identificados por Evans *et al.* em 1983 alguns dos principais reguladores do ciclo celular.[2], [7]

Incentivados inicialmente pelos estudos de Martin *et al. apud* Freshney em 1986, os estudos em cultivo celular também identificaram células com grande potencial de diferenciação, em que células-tronco embrionárias pluripotentes de camundongos foram isoladas e cultivadas. Células-tronco mesenquimais de humanos adultos e embrionárias foram isoladas e cultivadas por Caplan, em 1991, e Thomson *et al. apud* Freshney, em 1998, respectivamente.[8]

Com a evolução da Medicina e das tecnologias de informação, as pesquisas no campo científico foram sendo ainda mais incentivadas a partir dos anos 2000. O Projeto Genoma Humano reuniu esforços internacionais para o mapeamento do genoma da espécie humana e a identificação de todos os nucleotídeos que o compõem. Após iniciativa dos Institutos Nacionais da Saúde (NIH) dos EUA, centenas de laboratórios de todo o mundo se uniram à tarefa de sequenciar, um a um, os genes que codificam as proteínas do corpo humano e também aquelas sequências de DNA que não são genes.

As tecnologias em cultivo celular também foram adotadas em muitas aplicações de rotina em Medicina e na indústria. A análise cromossômica de células derivadas de placenta coletadas por amniocentese pôde identificar doenças genéticas em bebês durante o seu desenvolvimento uterino. Efeitos tóxicos de compostos farmacêuticos e o potencial de poluentes ambientais puderam ser medidos em ensaios *in vitro.* Da mesma forma, produtos celulares, como o hormônio de crescimento humano, a insulina e a interferona, agora são produzidos rotineiramente por células modificadas com genes específicos. Aplicações em fertilização *in vitro* também foram desenvolvidas a partir de experimentos em cultura de

embriões, agora amplamente utilizados em muitos países. Além disso, o desenvolvimento de gametas *in vitro* a partir da cultura de células germinativas primordiais, isoladas em testículos e ovário ou a partir de células-tronco embrionárias, tem sido alvo de estudos.

Avanços substanciais foram observados ao longo dos anos, e, atualmente, estudos têm sido direcionados para a avaliação do perfil proteômico e metabolômico dos organismos. De uma forma interessante, ações inovadoras têm sido exploradas na engenharia de tecidos com a aplicação da bioimpressão automatizada de tecidos e órgãos humanos baseada na estruturação por blocos de construção conhecidos como esferoides teciduais, utilizando impressoras 3D, em que esferoides contendo células vivas sofrem um processo de fusão natural e o tecido/órgão recém-fabricado é levado a um sistema de cultivo que deverá prover as condições necessárias para a maturação do novo órgão antes de este ser implantado no paciente.

Desse modo, a cultura celular não permite somente a avaliação direta, independente e restrita de um único tipo celular, mas também é possível observar a interação célula-célula e sua importância no organismo.

Classificação das culturas celulares

As culturas celulares podem ser classificadas quanto ao tipo de ancoragem das células, podendo ser aderentes ou não aderentes e, quanto à sua origem e o número de divisões celulares, como cultura primária ou de linhagem contínua.

Células aderentes e não aderentes

Dependendo do tecido de origem, as células podem crescer tanto suspensas no meio de cultura quanto aderidas, formando monocamadas em superfície sólida. Na cultura em monocamada, as células aderem ao substrato, pré-requisito indispensável à proliferação celular. O frasco de cultivo deve ser

tratado por ionização para estimular o processo de adesão celular, cuja produção de integrinas, proteoglicanos, microfilamentos, moléculas de adesão (CAM) dependentes ou não dependentes de cálcio e outros interagem com o citoesqueleto celular, promovendo a ligação célula-célula e célula-arcabouço.

O crescimento em monocamada é observado na maioria das culturas de células normais com exceção das células provenientes do tecido hematopoético, de tecido tumoral em processo de metastatização e aquelas circulantes oriundas do sistema imune, cujas células crescem em suspensão de células individuais não aderidas ou em esferas (Figura 10.1).

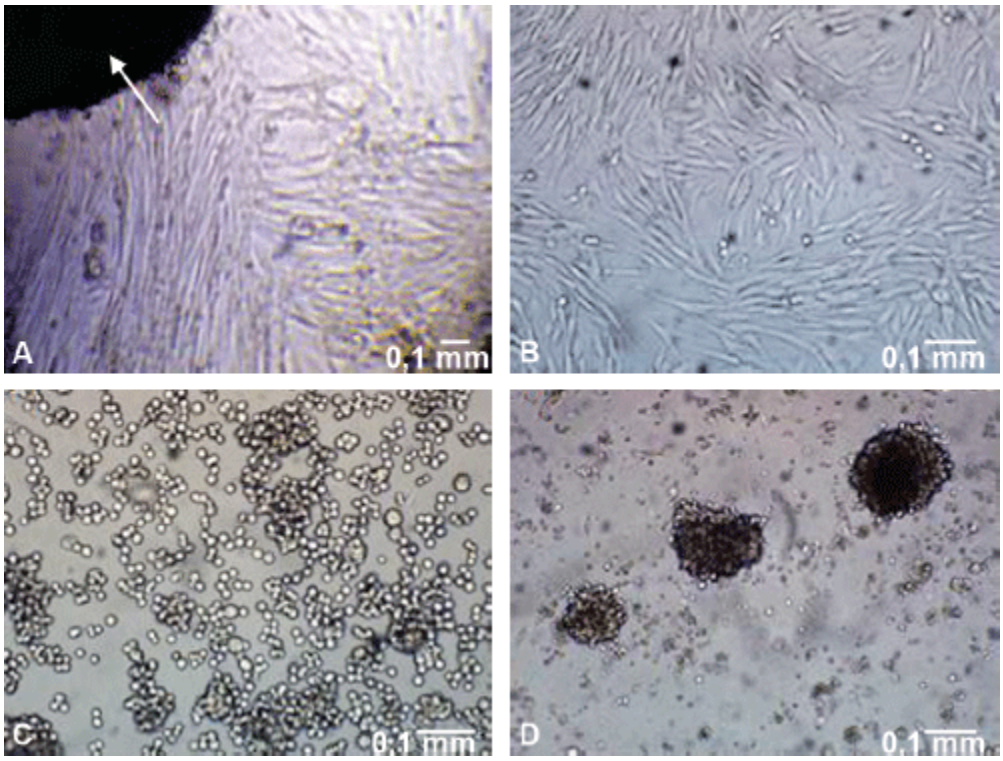


Figura 10.1 Imagens de células em cultivo. **A.** Células de cultura primária de fibroblastos provenientes de explante de tumor mamário canino (indicado pela seta). **B.** Células aderentes em monocamada da linhagem tumoral mamária canina, CMT-U229, cedidas pela Dra. Eva Hellmén da Universidade de Uppsala, Suécia. **C.** Células em suspensão provenientes da linhagem MDA-MB-231 para formação de mamosferas, obtida pelo banco de células ATCC. **D.** Mamosferas da linhagem CMT-U229. Imagens cedidas pelo Laboratório de Investigação Molecular do Câncer (LIMC/FAMERP).

Células primárias

As células primárias são obtidas diretamente de organismos vivos, em que o tecido separado em condições assépticas é fragmentado em pequenos pedaços e submetido a um tratamento enzimático (tripsina, colagenase, elastase, hialuronidase e outros) ou mecânico para dissociar-se dos agregados celulares e gerar uma suspensão de células livres, devendo ser cultivado em recipiente e meio de cultura apropriados. Com a proliferação celular e o aumento do número de células, as culturas primárias necessitam ser subcultivadas ou repicadas. Apesar disso, esse tipo celular permite um número limitado de divisões, sem grandes alterações morfológicas.

Um dos principais desafios na realização da cultura primária a partir de tumores caninos é a manutenção de um cultivo sem contaminação, uma vez que a maioria dos tumores desses animais é retirada cirurgicamente após um longo período de evolução clínica e se apresenta ulcerada e contaminada, o que será um grande fator limitante no estabelecimento do cultivo celular.

Células transformadas ou de linhagem contínua

À medida que o cultivo primário é subcultivado e as células mais resistentes sobrevivem aos processos de repique e senescência, as células com maior capacidade proliferativa predominam no cultivo, mantendo as características do tecido de origem em células mais homogêneas, com alto índice de proliferação. Obtém-se dessa forma uma linhagem celular por subcultivo de uma cultura primária na qual, por seleção de uma mutação aleatória, as células são transformadas ou imortalizadas, dando origem a uma linhagem celular contínua. Este tipo celular frequentemente está relacionado com a tumorigênese e pode ser propagado sem perder suas características por inúmeras vezes.

Algumas células desenvolvem essa capacidade proliferativa pelo aumento da expressão de uma enzima chamada telomerase, que tem a

função de adicionar sequências específicas e repetidas de DNA à extremidade 3 dos cromossomos, onde se encontra o telômero. A presença da sequência telomérica garante o anelamento da telomerase, que, por sua vez, permite a replicação completa do cromossomo e sua correta distribuição espacial. Nas células normais, é natural que o telômero diminua de tamanho durante seu ciclo de vida, em uma taxa de 30 a 120 pares de base por replicação, sendo esse um sinal de senescência. Nas linhagens celulares imortalizadas, o comprimento dos telômeros varia com o tempo, revelando uma atividade compensatória da telomerase.

Diversos são os mecanismos que potencializam e transformam células em linhagens contínuas por meio de técnicas de introdução de genes virais transformantes, ligados a sequências de oncogenes, ou inativação dos mecanismos de ponto de checagem que detêm o ciclo celular.

Linhagens celulares muitas vezes podem ser mais facilmente geradas a partir de células de câncer, mas essas culturas diferem daquelas preparadas a partir de células normais de várias maneiras, sendo referidas como linhagens de células transformadas. Essas linhagens frequentemente crescem sem aderir a uma superfície e podem proliferar para uma densidade muito mais alta em uma placa de cultura. São extremamente úteis na pesquisa celular, como fonte de um grande número de células de um tipo uniforme, especialmente por poderem ser estocadas em nitrogênio líquido a –196 °C por um período indefinido e manter sua viabilidade quando descongeladas.

Tanto as linhagens celulares comercializadas quanto as cedidas ao laboratório de pesquisa por doação devem ser caracteriza- das com marcadores específicos, a fim de confirmar sua origem, seu fenótipo, seu grau de invasividade e a proliferação celular para futuras aplicações.

Os bancos de células são empresas responsáveis pela caracterização das linhagens celulares, assim como pela sua distribuição e comercialização, mantendo estoques em condições-padrão e respeitando normas de

segurança. Atualmente, existem bancos de células em todo o mundo que fornecem catálogos de informações dessas linhagens ou apresentam a disponibilização dessas informações por meio da rede internacional de computadores, como o banco de células americano *American Type Culture Collection* (ATCC), o banco de células do Rio de Janeiro (BCRJ/UFRJ), entre outros. Algumas das linhagens celulares amplamente utilizadas em pesquisa estão listadas na Tabela 10.1 e ilustradas na Figura 10.2.

Tabela 10.1 Algumas linhagens celulares comumente utilizadas em pesquisa.

Linhagem celular	Origem do tecido/ Tipo celular	Patologia
A2780	Ovário/Epitelial (humano)	Carcinoma
A549	Pulmão/Epitelial (humano)	Carcinoma
DU 145	Próstata/Epitelial (humano)	Carcinoma
HepG2	Fígado/Epitelial (humano)	Hepatocarcinoma
MCF10A	Glândula mamária/ Epitelial (humano)	Fibrose cística
MCF7	Mama/Epitelial (humano)	Adenocarcinoma
MDA-MB-231/ MDA-MB-468	Glândula mamária/ Epitelial (humano)	Adenocarcinoma
SCC-9/SCC-25	Boca/Epitelial (humano)	Carcinoma

SCC-4/SCC-15	Língua/Epitelial (humano)	Carcinoma
HCT116	Cólon/Epitelial (humano)	Carcinoma colorretal
MDCK 60	Rim/Epitelial (canino)	Normal
MDCK 1	Rim/Fibroblasto (canino)	Normal
D-17	Osso/Epitelial (canino)	Osteossarcoma
CRFK	Rim/Epitelial (gato)	Normal
CMT-U229	Glândula mamária/ Epitelial (canino)	Tumor misto benigno
CF41	Glândula mamária/ Epitelial (canino)	Carcinoma
HT1080	Tecido conjuntivo/ Epitelial (humano)	Fibrossarcoma
HeLa	Cérvice/Epitelial (humano)	Adenocarcinoma
HEK293	Rim/Epitelial (humano)	Normal

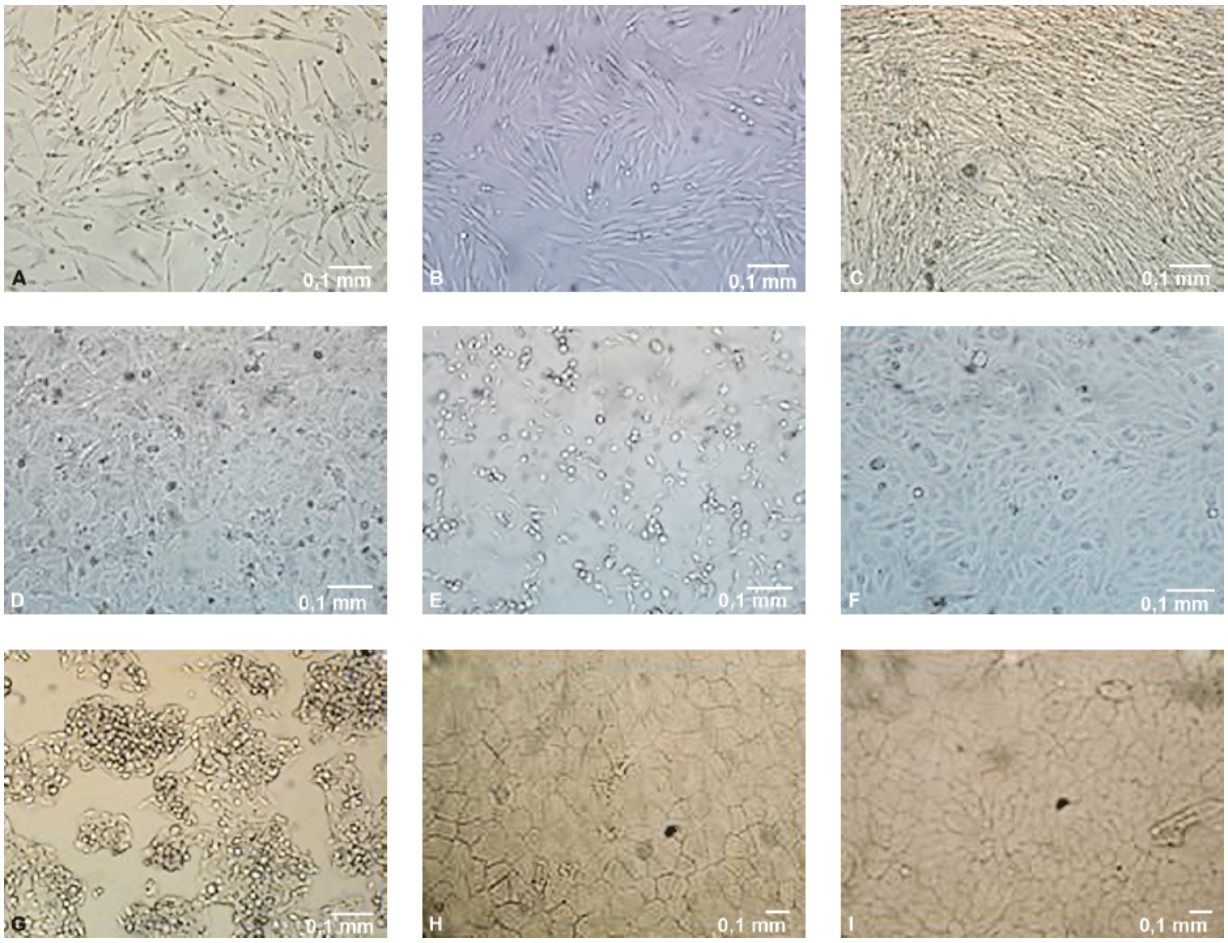


Figura 10.2 Imagens de células aderentes em cultivo em monocamada. **A.** Linhagem tumoral mamária canina, CMT-U229, cedida pela Dra. Eva Hellmén da Universidade de Uppsala, Suécia. **B.** Linhagem tumoral mamária canina, CF-41, obtida pelo banco de células ATCC. **C.** Cultura primária de fibroblastos provenientes de tecido mamário tumoral canino. **D.** Linhagem tumoral mamária humana não metastática, MCF-7, obtida pelo banco de células ATCC. **E.** Linhagem tumoral mamária humana metastática, MDA-MB-231, obtida pelo banco de células ATCC. **F.** Linhagem tumoral mamária humana não transformada, MCF-10A. **G.** Linhagem tumoral de fígado humana, HepG2. **H.** Linhagem tumoral de língua SCC-4. **I.** Linhagem tumoral de língua, SCC-15. Imagens cedidas pelo Laboratório de Investigação Molecular do Câncer (LIMC/FAMERP).

Biossegurança em cultivo de células

Para o sucesso da técnica de cultura de células, o cumprimento das regras e os cuidados com assepsia são fundamentais, uma vez que cerca de 70% dos problemas que surgem estão relacionados com contaminações. Assim, o

cultivo de células deve ser realizado em condições assépticas. Para isso, vários cuidados básicos de manipulação e prevenção devem ser tomados.

Entre os equipamentos de proteção individual que devem ser obrigatoriamente utilizados para a manipulação das células em cultivo, estão máscara e luvas cirúrgicas, touca, propés e aventais descartáveis. Além disso, antes de iniciar a manipulação das células em cultivo, deve-se realizar a higienização simples das mãos com água e sabão e antisséptica com álcool etílico 70%, seguindo os passos de lavagem estabelecidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), desde as unhas e as extremidades dos dedos até o antebraço, com a finalidade de remover a sujidade propícia à permanência e a proliferação de microrganismos que colonizam as camadas superficiais da pele, assim como o suor, a oleosidade e as células mortas, reduzindo a carga microbiana das mãos. Ao final, secar as mãos com papel-toalha descartável seguindo pelos punhos e depois descartar o papel-toalha em depósito de lixo próprio para resíduos comuns e vestir luvas cirúrgicas. Como medida de segurança, o profissional também não deve usar anéis, pulseiras, relógios, entre outros adereços que possam entrar em contato com os materiais estéreis utilizados na manipulação das células.

Além disso, toda a superfície da área de trabalho deve ser limpa com álcool etílico 70% antes e após o desenvolvimento de cada atividade. Assim como todo material aquecido em banho-maria deve passar por assepsia antes de ser introduzido na cabine de segurança biológica. Deve-se retirar o material do banho-maria, remover o excesso de umidade com auxílio de uma gaze ou um papel absorvente e realizar posterior limpeza com álcool etílico 70%. O álcool é eficaz na redução da flora bacteriana da pele por ter propriedade desnaturante de proteínas, responsável por sua ação antimicrobiana.

O cultivo celular deve ser realizado em fluxo laminar ou em cabine de segurança biológica, uma capela para manipulação de reagentes e

substâncias tóxicas e voláteis, com espaço suficiente apenas para colocar os braços dentro. Antes do início dos procedimentos, a câmara interna do fluxo deve ser limpa com gaze estéril embebida em álcool etílico 70% e o fluxo de ar e a luz ultravioleta (UV), útil para a eliminação específica de microrganismos no ar e na água, devem ser ligados por, no mínimo, 30 min antes do uso (Figura 10.3). Todo o material utilizado deve ser desinfetado, autoclavado e esterilizado para minimizar as chances de contaminação, assim como o uso do fogo dentro do fluxo laminar. Durante a manipulação, a cada retirada das mãos do espaço interno do fluxo laminar, devem-se friccionar as luvas com álcool etílico 70%. Com esses procedimentos básicos para a manipulação das células, a chance de contaminação com microrganismos pode ser evitada.

Manutenção celular *in vitro*

A dissociação das células dos tecidos e a separação de acordo com o tipo celular resultam em uma população celular relativamente homogênea que pode ser analisada diretamente ou após inúmeras replicações.

Estudos de cultura celular bidimensional são frequentemente realizados em substrato sintético como vidro ou plástico, forçando as células a ajustarem-se ao plano artificial e à superfície rígida fornecida. As garrafas e os frascos utilizados para a manutenção de células aderentes têm superfície plana, propriedades ópticas e cargas negativas, são constituídos de poliestireno, são uniformes quanto às propriedades e à reprodutibilidade, são hidrofóbicos e previamente tratados com químicos e radiações γ. O estabelecimento da cultura celular exige condições assépticas, regulação de temperatura, umidade, oxigênio e gás carbônico, bem como meios de cultivo e suplementos específicos.

Condições e meios nutritivos apropriados ao cultivo celular

Para manutenção e propagação das células em cultura, é necessário mimetizar as condições fisiológicas, vias metabólicas e bioquímicas, reproduzir as condições nutricionais, mimetizar uma atmosfera apropriada, de temperatura, umidade, oxigênio e gás carbônico encontrados *in vivo*, além de ter condições de esterilidade com ausência total de microrganismos e agentes tóxicos. As células devem ser mantidas em incubadoras apropriadas, que controlarão a temperatura geralmente em torno de 36,5°C, ter concentração de CO_2 em torno de 5% e manter a umidade do ar controlada.

Em procedimentos rotineiros, como troca de meio, repique e outros, deve-se trabalhar utilizando-se cabine de segurança biológica, equipamento que possibilita a filtração do ar por um sistema de membranas seriadas com poros de diâmetro que decrescem gradativamente até 0,3 µm, criando-se assim um local de trabalho no qual o ar que entrará em contato com as células estará em condições de esterilidade, evitando-se possíveis contaminações. As células são frequentemente observadas por microscópio invertido de imagem (invertoscópio; Figura 10.4).

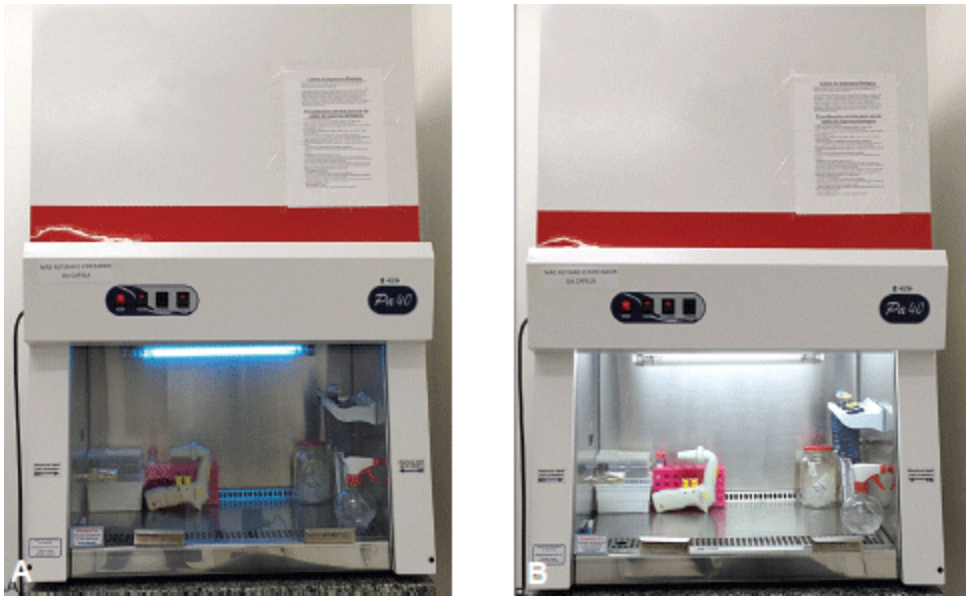


Figura 10.3 Cabine de segurança biológica adequada para o desenvolvimento da técnica de cultivo celular. **A.** Câmara interna limpa com álcool etílico 70%, fluxo de ar e luz

ultravioleta (UV) ligados antes da manipulação das células em cultivo. **B.** Cabine de segurança biológica com luz fluorescente acesa e pronta para a utilização. Imagens cedidas pelo Laboratório de Investigação Molecular do Câncer (LIMC/FAMERP).

É necessário o fornecimento de nutrientes específicos e em concentrações ideais para as células com o intuito de simular as condições encontradas no tecido original. Este meio pode ser encontrado na forma em pó, altamente estável, ou, ainda, em forma líquida. Os meios de cultivo foram estabelecidos a partir de 1950, com diferentes formulações que proporcionassem a manutenção e o crescimento celular *in vitro*, como o meio 199 de Morgan de 1950, o meio CMRL de Parker de 1957, os meios basais de Eagle de 1955 e 1959, e o meio NCTC 109 desenvolvido por Evans *et al.* a partir de 1956, utilizados até hoje.

Em sua composição, devem conter sais inorgânicos (como cálcio, ferro, magnésio, potássio, entre outros), aminoácidos essenciais e não essenciais, vitaminas, proteínas, antibióticos, fontes de energia, como a glicose, hormônios ou fatores de crescimento, condições físico-químicas adequadas, como pH e osmolaridade, para garantir a sobrevivência celular (Figura 10.5). Antibióticos e fungicidas são utilizados nos meios nutritivos para controle da contaminação microbiológica, sendo os compostos mais utilizados a gentamicina, a estreptomicina, a penicilina e a anfotericina.

Em acréscimo, os meios de cultivo geralmente são suplementados com 5% a 20% de soro. Este aditivo fornece elementos essenciais ao meio de uma forma empírica, contendo: fatores de crescimento, como insulina, fator de crescimento epidermal (EGF) e fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), que estimulam o crescimento e a diferenciação celular, prevenindo assim os processos de apoptose; albumina, com a função de proteger as células de choques físicos decorrentes dos processos de pipetagem e ainda como agente desintoxicante; fatores de adesão celular; transportadores de íons de ferro, como a transferrina; além de fatores protetores (inibidores de proteases). Deve-se utilizar um soro fetal certificado, estéril, inativado a 56°C por 30 min, livre de micoplasmas e

sem endotoxinas. Os soros estão disponíveis comercialmente, e os mais utilizados são de origem bovina, equina e humana.

A formulação dos meios de cultivo e dos suplementos utilizados varia de acordo com a origem celular a que se destina, podendo ser adaptada a cada tipo celular. Para a escolha do meio de cultivo adequado a cada célula, é necessário que se façam uma minuciosa consulta literária e uma busca de referências em bancos oficiais de células. Como exemplo, é possível citar os meios BME (*basal medium Eagle's*), EMEM (*essencial minnimun with Earl's salts medium*), DMEM (*Dulbecco's modified Eagle's medium*, meio sintético complexo), RPMI 1640 (criado pelo Roswell Park Memorial Institute, meio sintético complexo), CMRL (*basal medium designed for serum-free formulations*), D-22 (*basal medium for insect cell culture*) e HAM-F12 (F-12 *nutrientmedium*).

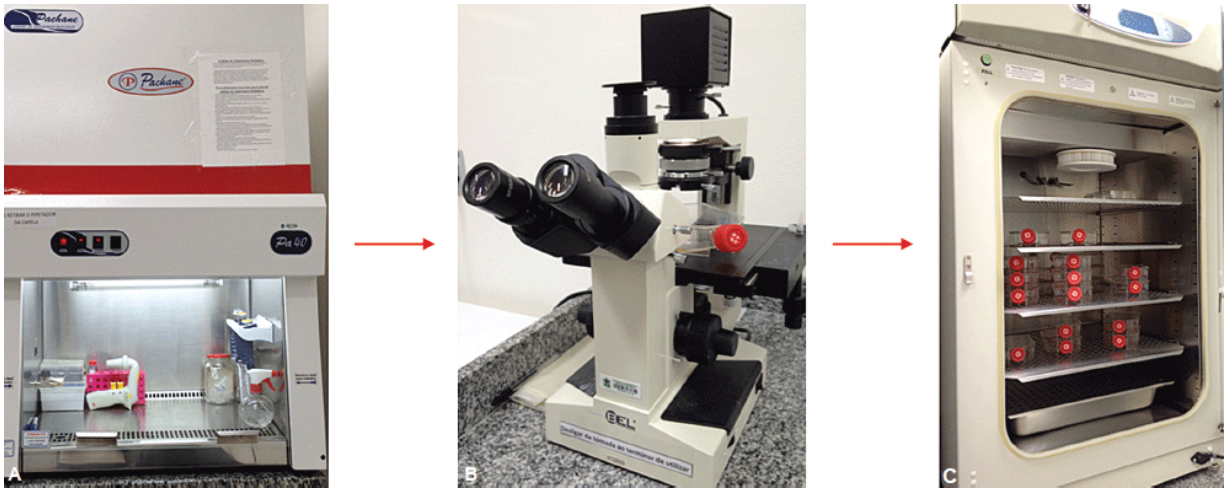


Figura 10.4 Esquema ilustrativo da cabine de segurança biológica (**A**), invertoscópio (**B**) e incubadora de CO_2 (**C**) para manutenção do cultivo celular. Imagens cedidas pelo Laboratório de Investigação Molecular do Câncer (LIMC/FAMERP).

Após acréscimo de quaisquer substâncias ao meio celular, é importante rotular o frasco imediatamente, com etiquetas que contenham informações sobre a solução preparada, o lote, a data do preparo, o prazo de validade, o

nome dos técnicos responsáveis e a temperatura de estocagem, que deve ser preconizada entre 4 e 8°C.

Principais agentes contaminantes

Manter a assepsia em cultura é algo muito difícil. O material esterilizado erroneamente, a manipulação sem cuidado e, principalmente, a falta de higiene e de vestimenta correta dos manipuladores podem causar contaminação de uma cultura.

Embora a contaminação microbiana seja a mais comum, quando as condições de cultura já estão estabelecidas, pode ocorrer também a contaminação química, principalmente quando se utiliza lavagem de vidrarias e materiais com água de qualidade não apropriada. Além disso, também pode ocorrer a chamada contaminação cruzada, que é a contaminação entre células de linhagens diferentes. A contaminação microbiana leva à perda das culturas celulares em andamento e geralmente ocorre em razão de erros de manipulação durante a interação do pesquisador com as técnicas e condições de cultura. Diferentes tipos de agentes podem causar a contaminação microbiana: bactérias, vírus, fungos (Figura 10.6), leveduras, protozoários e micoplasmas.

Sais inorgânicos	Aminoácidos	Vitaminas	Outros componentes	Fatores adicionais
$CaCl_2$	L-arginina HCL	Cloreto de colina	Glicose	Soro
KCl	L-cistina	Pantotenato de cálcio	Piruvato de sódio	Estreptomicina
MgS	L-glutamina	Ácido fólico	Vermelho de fenol	Penicilina
NaCl	Glicina	Inositol		Anfotericina
NaH_2PO_4	L-histidina HCL.H_2O	Nicotinamida		Insulina
$NaHCO_3$	L-isoleucina	Piridoxina HCL		Fatores de crescimento
	L-leucina	Riboflavina		Transferrina
	L-lisina HCL	Tiamina HCL		Hidrocortisona
	L-metionina	Biotina		
	L-fenilanina			
	L-serina			
	L-treonina			
	L-triptofano			
	L-tirosina			
	L-valina			

Figura 10.5 Componentes básicos constituintes do meio de cultivo celular. $CaCl_2$ = cloreto de cálcio; KCl = cloreto de potássio; MgS = sulfeto de magnésio; NaCl = cloreto de sódio; NaH_2PO_4 = fosfato monossódico; $NaHCO_3$ = bicarbonato de sódio.

As bactérias são organismos procariontes com capacidade de proliferação muito rápida e que, na maioria das vezes, conseguem crescer em qualquer condição. Elas estão presentes no ar e nas superfícies. As contaminações por bactérias e fungos são geralmente fáceis e rapidamente detectadas em virtude da turvação do meio de cultura, da alteração do pH pela capacidade de metabolizar o meio de cultura tornando-o excessivamente ácido, da rápida morte celular e da presença de partículas em suspensão. Assim, uma contaminação bacteriana inviabiliza a utilização da cultura celular, visto que elas competem pelos nutrientes do meio fazendo com que as células morram por causa da falta de alimento, alterando o metabolismo celular e diminuindo consequentemente a viabilidade. A presença de micélios filamentosos de fungos é facilmente observada em um frasco de cultura.

Micoplasmas são microrganismos procariotos desprovidos de parede celular que contêm uma membrana lipídica em bicamadas, imperceptíveis na visualização por microscópio óptico invertido, sendo os contaminantes mais comuns na cultura de células. As contaminações por vírus e micoplasmas geralmente ocorrem de forma mais lenta, podendo apresentar período variável de latência, com diminuição gradativa do crescimento celular até a perda das culturas. No caso dos vírus, às vezes é possível a observação de regiões de morte celular nas culturas, enquanto nos micoplasmas a detecção visual da contaminação não é possível. Para diagnóstico de contaminação por esses agentes, existem testes que utilizam a imunofluorescência ou a marcação de proteínas específicas.

Em casos de contaminação, é importante fazer a rastreabilidade, avaliando as condições e o ambiente nos quais a célula foi cultivada, os meios e as soluções utilizados e a paramentação do pesquisador responsável pela manipulação e a revisão das técnicas e dos procedimentos. Isso impede

que, em caso de contaminação pontual, esta se espalhe para outras culturas do laboratório, além de permitir a investigação dos principais motivos da contaminação, a fim de eliminá-la. Nesse sentido, a esterilidade deve ser garantida por meio da qualidade das soluções e do material utilizado e do bom treinamento dos técnicos.

Tripsinização celular

Após determinado tempo em cultivo, as células estabelecem contato umas com as outras e os nutrientes disponíveis para a manutenção das células podem não ser mais suficientes para a densidade celular. Assim, há necessidade de proceder subculturas sucessivas. O primeiro passo no isolamento de células individuais é romper a matriz extracelular e as junções entre as células que as mantêm unidas. Com esse propósito, um tecido normalmente é tratado com enzimas proteolíticas (como tripsina e colagenase) para digerir as proteínas na matriz extracelular e com agentes (como o ácido etilenodiaminotetracético, ou EDTA) que ligam ou quelam o Ca^{2+}, do qual a adesão entre as células depende.

O processo de renovação de células de uma garrafa a outra é chamado passagem. O número de passagens se refere ao número de vezes que essa cultura foi subcultivada. Muitas linhagens contínuas são capazes de manter as características iniciais do tecido original com algumas passagens, enquanto as células transformadas não mantêm as mesmas características e são capazes de permanecer em cultura por um grande número de passagens (chegando até virtualmente ao infinito número de passagens).

Para as células não aderentes, o procedimento de passagem se assemelha a uma diluição, e basta retirar células da garrafa de cultivo, adicionando novo meio ao seu lugar. Isso ocorre porque essas células se encontram em suspensão no meio, sendo possível retirá-las sem que seja necessário um procedimento específico.

Para as células aderentes, são necessários processos de dissociação mecânica (raspadores) ou enzimática (por ação da tripsina) para estabelecimento de nova cultura celular. A desagregação mecânica pode ser feita por compressão das células contra uma peneira com malha de diâmetro sucessivamente menor, passando as células por meio de uma seringa e uma agulha ou simplesmente pipetando repetidamente. Esta técnica tem a vantagem de ser mais rápida do que a dissociação enzimática, embora cause mais lesões mecânicas às células.

A desagregação enzimática ocorre pela digestão das proteínas de adesão por proteases, ocasionando a dissociação da matriz e a quebra das proteínas de contato célula/célula, sem comprometer a membrana ou danificar a superfície celular. A tripsina, enzima proteolítica inespecífica, hidrolisa cadeias polipeptídicas nos radicais lisil-arginil, formando terminações de clivagem, éster e amida, desestruturando assim a matriz, obrigando as células a restabelecerem os rearranjos do citoesqueleto. Sua atividade residual pode ser neutralizada por intermédio do soro do meio de cultura ou por meio de um inibidor sintético adicionado.

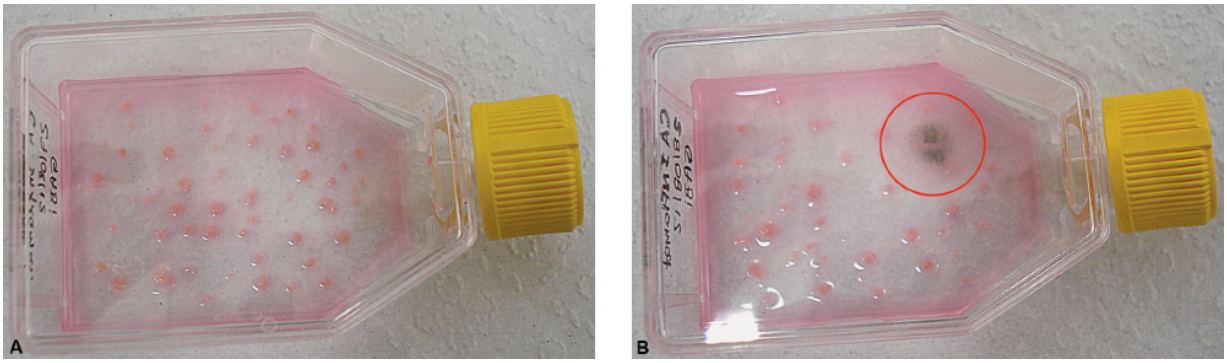


Figura 10.6 Esquema ilustrativo de garrafa de explante celular em cultivo. **A.** Cultivo primário livre de contaminação. **B.** Cultivo primário com contaminação fúngica. Imagens cedidas pelo Laboratório de Investigação Molecular do Câncer (LIMC/FAMERP).

Contagem celular em hematímetro de Neubauer

A viabilidade celular e as condições de crescimento são controladas por meio da quantificação celular; além disso, diversos experimentos necessitam de número preciso de células para novo plaqueamento. A forma direta de contagem de células consiste na contagem direta no frasco de cultivo, e a forma indireta é feita por quantificação de determinadas estruturas celulares, como proteínas ou medição do metabolismo celular.

O método mais utilizado na quantificação direta é a contagem em câmara de Neubauer. A câmara de Neubauer é uma lâmina de vidro com divisões que auxiliam na contagem; ela contém 9 quadrados que medem 1 mm^2 de área, e somente os quatro quadrados externos são utilizados na contagem de células. Cada quadrado externo é formado por mais 16 quadrados menores que auxiliam a contagem (Figura 10.7 A). É necessário acoplar uma lamínula de vidro sobre a câmara, a fim de conter a suspensão celular; o espaço formado entre a lamínula e a câmara é de 0,1 mm. Dessa forma, o volume determinado por cada quadrado é equivalente a 0,1 mm^3 e as células contadas em um quadrante, ressuspensas em 1 mℓ de meio de cultivo, equivalem ao valor de células contado, multiplicado por 10^4 (fator de correção da câmara).

A contagem celular deve ser incluída na fórmula:

$$\frac{Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4}{4} \times 10^4 \times \text{fator de diluição} = \text{nº de células/m}\ell$$

Para controle na contagem, deve-se fazer um traço nas laterais das linhas de superfície dos quadrados e considerar apenas as células que estiverem sobre essa marcação. Devem-se considerar apenas as células viáveis na contagem celular; assim, utiliza-se o corante azul de Trypan, solução que não atravessa membranas íntegras, desconsiderando assim as células que apresentarem coloração azul, pelo influxo de corante por meio da membrana danificada (Figura 10.7 B).

Congelamento e descongelamento celular

Células em cultura por longos períodos perdem suas características fenotípicas, pois após várias divisões há grande probabilidade de ocorrerem alterações demasiadas em seu DNA. Assim, o processo de preservação celular por congelamento auxilia na manutenção das características originais da célula, cessando as reações bioquímicas ali ativas.

As linhagens celulares primárias ou estabelecidas podem ser congeladas e mantidas por tempo indeterminado por meio de processos gradativos de congelamento, com adição de meio de cultivo e soro, em proporções previamente estabelecidas, e crioprotetores, como o glicerol ou dimetilsulfóxido (DMSO), que impedem a formação de cristais de gelo no interior da célula no processo. As células são geralmente congeladas lentamente, em ampolas ou pequenos frascos resistentes, denominados criotubos, que posteriormente são armazenados em botijões de nitrogênio líquido a –196°C, podendo ficar estocadas por grandes períodos de tempo, até serem descongeladas e colocadas nas condições normais de cultura, quando voltam a se dividir *in vitro*.

O descongelamento geralmente ocorre de forma rápida, levando o frasco que contém a solução celular diretamente a 37°C. Uma vez congeladas, as células sofrem danos, ainda que pequenos, em suas funções bioquímicas, fisiológicas e de estrutura. Assim, após seu descongelamento, deve-se acrescentar solução de meio contendo 20% de soro, e, após 24 h de aderência celular, deve-se realizar o procedimento de lavagem para retirada de células inviáveis em suspensão.

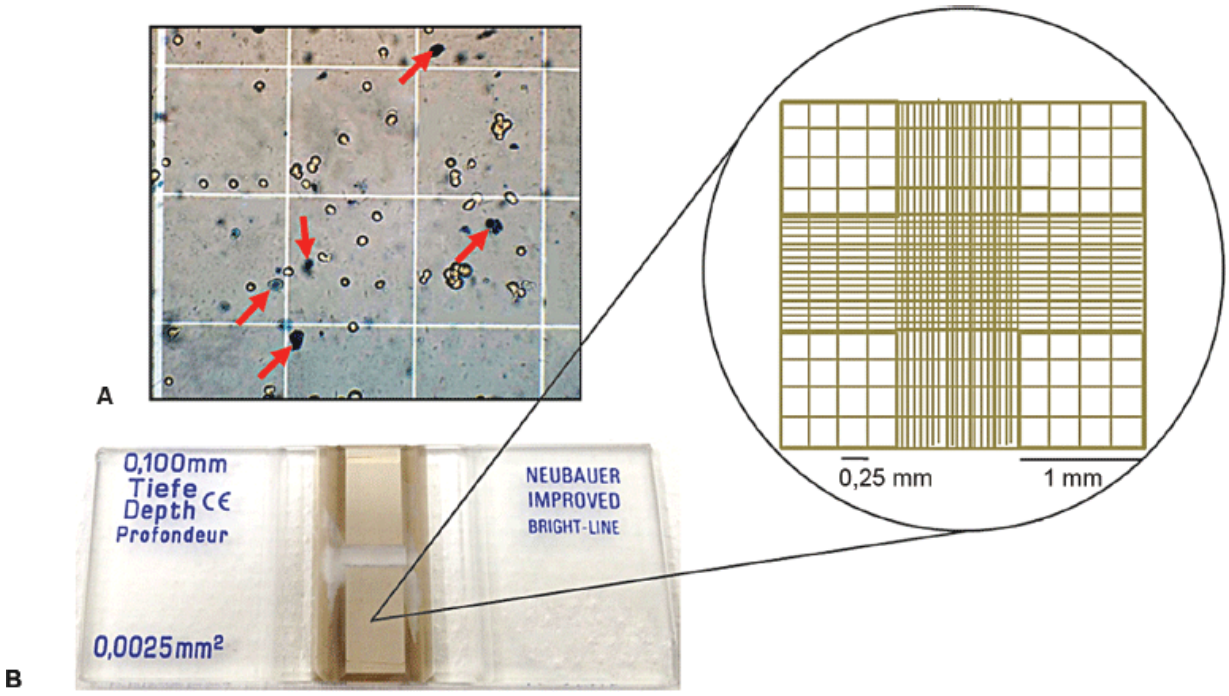


Figura 10.7 Representação da contagem do número de células em câmara de Neubauer. **A.** Células não viáveis coradas com azul de Trypan (indicadas pelas setas). **B.** Câmara de Neubauer acoplada à lamínula. Imagens cedidas pelo Laboratório de Investigação Molecular do Câncer (LIMC/FAMERP).

Aplicações da cultura celular

Nas últimas décadas, a cultura de células tem se desenvolvido amplamente, deixando de ser utilizada apenas em certas áreas especializadas, tornando-se uma ferramenta de trabalho fundamental em diferentes campos de aplicação, tanto em pesquisa como na indústria biotecnológica e no diagnóstico de determinadas doenças.

O estudo de células mantidas em cultivo permite abordagens transcricionais e traducionais, além da avaliação de mudanças morfológicas e fenotípicas. Entre as diversas tecnologias aplicadas aos produtos celulares, incluem-se o método de avaliação da viabilidade celular, por meio do ensaio MTT, cuja redução do sal tetrazólico, pela desidrogenase mitocondrial de células viáveis, forma como produto o azul de Formazan, proporcional ao número de células viáveis; estudos genômicos, por meio da

quantificação gênica por reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real, do sequenciamento e das análises de bioinformática; a expressão proteica por imunocitoquímica (Figura 10.8), *Western blotting* e ensaio imunoenzimático (ELISA); avaliação dos produtos formados por citometria de fluxo, métodos bioquímicos, entre outros.

O desenvolvimento das técnicas de cultura celular tem possibilitado avanços nas pesquisas e na profilaxia de várias doenças infecciosas, por meio do entendimento dos processos patológicos, assim como dos mecanismos de defesa do organismo, dos sistemas de liberação e da ação de anticorpos, e pela produção de vacinas antivirais.

Na virologia, a cultura de células é muito utilizada para a obtenção viral. Como os vírus necessitam de hospedeiros, é na cultura de células que é possível cultivá-los. A cultura de células permite o isolamento do vírus para avaliar o seu efeito em determinados tipos celulares, além de verificar quais células são suscetíveis a determinados vírus.

Além de ser utilizado para o estudo dos vírus, o cultivo de células possibilita a investigação e a criação de modelos para estudos da atividade, do metabolismo e de processos fisiológicos e bioquímicos de células normais e tumorais; entendimento do fluxo intracelular como replicação, transcrição e síntese de proteínas; interações entre complexos receptor/hormônios, resposta a estímulos externos durante a infecção ou a transformação por agentes virais, assim como por agentes mutagênicos; interação célula-célula (morfologia, controle parácrino, cinética de proliferação celular, cooperação metabólica, adesão e mortalidade celular) na diferenciação, adesão celular e compreensão da carcinogênese. O cultivo de células também tem sido utilizado no estudo dos mecanismos de ação de fármacos variados sobre tipos específicos de células, na análise da resposta imune, na sinalização celular, na produção de vacinas e anticorpos monoclonais, entre muitas outras atividades.

No campo da medicina regenerativa, com a descoberta das células-tronco, abriram-se novas perspectivas para a utilização do cultivo celular, sendo a produção de linhagens celulares específicas para transplantes uma das aplicações terapêuticas mais promissoras. As células-tronco podem ser de origem embrionária (células-tronco embrionárias) ou de tecidos adultos (células-tronco adultas). As células-tronco embrionárias têm alta capacidade de replicação e de diferenciação; no embrião, todo o organismo complexo será formado a partir dessas células. As células-tronco adultas são células de proliferação modulada, quiescentes, que se mobilizam para estabelecer a reposição de células que morreram ou que se ativam e proliferam intensamente no momento necessário à regeneração de um tecido danificado, reparando tecidos doentes ou injuriados, como células do músculo cardíaco, pancreáticas para a produção de insulina, hepáticas e neurais.

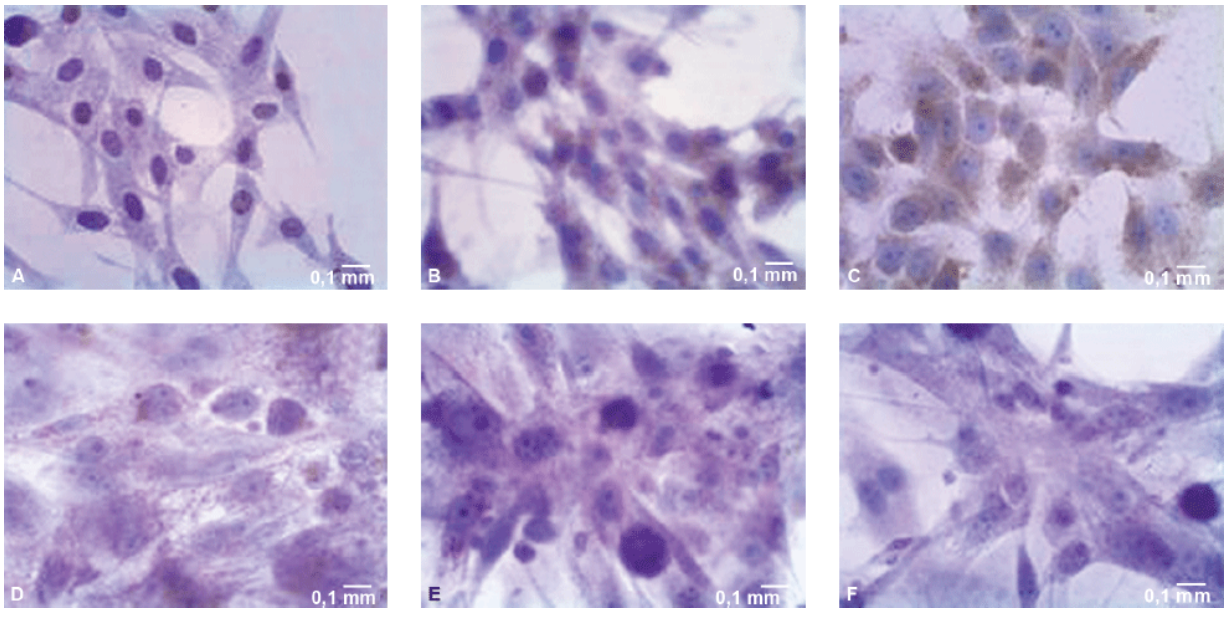


Figura 10.8 Imagens de células tumorais mamárias com marcação proteica pela técnica imunocitoquímica. **A.** Anti-VEGF, marcador angiogênico. **B.** Anti-ROCK, marcador metastático. **C.** Anticaspase 3, marcador apoptótico. **D.** Anti-RE, marcador hormonal estrógeno. **E.** Anti-RP, marcador hormonal progesterona. **F.** Anti-HER-2neu, marcador de

proliferação celular. Imagens cedidas pelo Laboratório de Investigação Molecular do Câncer (LIMC/FAMERP).

Outra área de atuação crescente da cultura de células envolve a sua aplicação no desenvolvimento de biomateriais a serem utilizados para a produção de tecidos artificiais, permitindo avaliar o comportamento celular e a citotoxicidade dos materiais *in vitro*, restringindo os testes pré-clínicos que utilizam animais.

Especialmente na clínica oncológica, a contribuição de vários estudos utilizando a cultura de células tem sido uma ferramenta importante. Este modelo experimental tem permitido o estudo dos mecanismos moleculares envolvidos na carcinogênese e a identificação de marcadores de diagnóstico e prognóstico, úteis na determinação da co nduta terapêutica. Além disso, a cultura de células tem contribuído para o entendimento dos processos que causam perturbações nas interações celulares, levando ao crescimento neoplásico, assim como da identificação de agentes carcinogênicos e nos testes de novos fármacos que poderão ser utilizados no tratamento (Figura 10.9).

Cultura em formato tridimensional e cocultivo celular

Alexis Carrel notou que a região central das colônias celulares apresentava elevado índice de necrose, impedindo a interação de células dessa região com o meio de cultura, relação diretamente associado à viabilidade celular e maior taxa de proliferação. Assim, iniciou-se um cultivo celular, em formato de *scaffolds* biodegradáveis, que permitisse o rearranjo espacial das células, aumentando a superfície celular, a fim de explorar a biologia celular e tumoral e avaliar o interior celular em resposta à difusão de diferentes tratamentos.

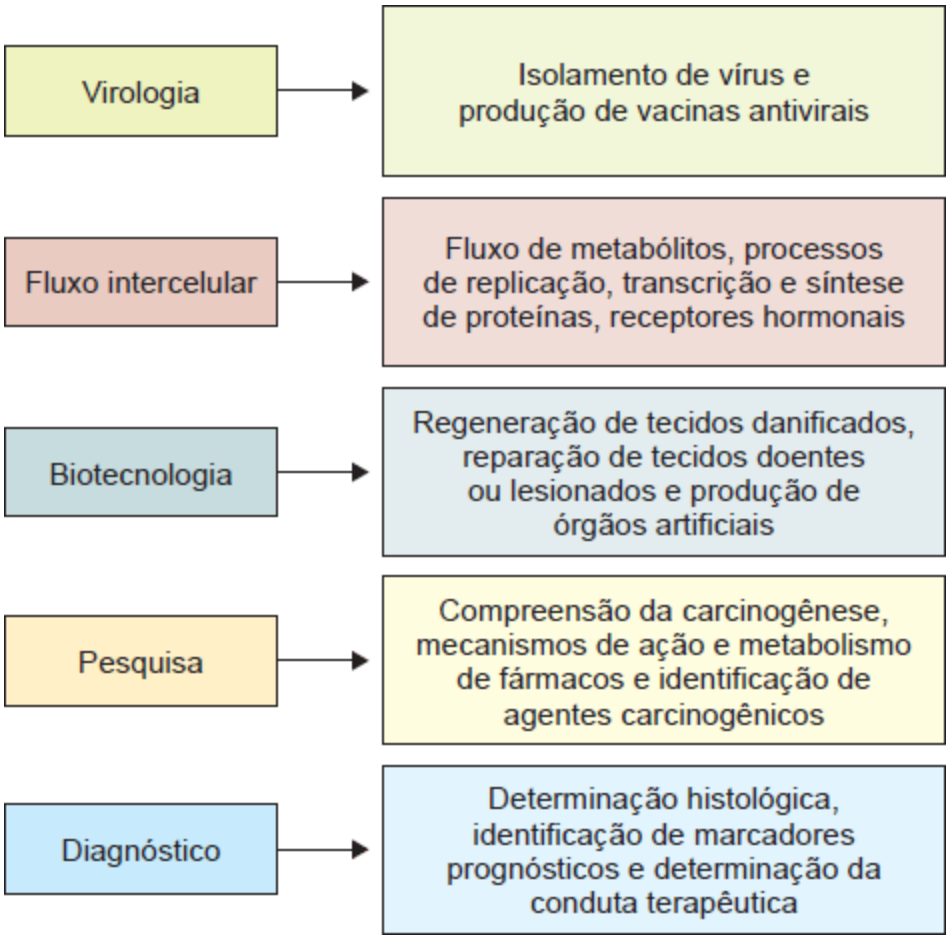


Figura 10.9 Fluxograma das diferentes aplicações em estudos com cultivo celular.

A cultura celular tridimensional é o modelo que viabiliza a heterogeneidade e a fisiologia das células, pela formação de esferoides multicelulares *in vitro*, mimetizando o microambiente celular, as interações célula-célula e a célula-matriz. Uma vez que quase todos os tecidos são estruturas tridimensionais (3D) de vários tipos de célula e matriz extracelular (ECM) integrada e a sinalização intercelular é importante para a manutenção das funções biológicas, vários fatores podem influenciar pesquisas aplicadas à cultura celular.

Os esferoides formados apresentam exposição diferencial a fatores como nutrientes, oxigênio e gás carbônico, permitindo a interação desses com o exterior e interior celular, e consequente melhor resposta a ensaios radiológicos e de quimioterápicos. A cultura tridimensional visa a

mimetizar a morfologia tecidual no câncer, uma vez que os esferoides formados são fidedignos à estrutura celular do organismo vivo, permitindo o estudo das alterações celulares nos tecidos e a compreensão do microambiente tumoral, bem como a regulação da comunicação/sinalização celular, resposta a fármacos e, ainda, a avaliação da atividade metastática em células cancerosas, sendo portanto considerado o modelo tecidual *in vitro* (Figura 10.10).

Vários substratos têm sido utilizados no cultivo celular tridimensional *in vitro*, como géis de colágeno tipo I, membrana basal reconstituída (Matrigel®), laminina/entactina, alginato, hidrogéis ou *macroscaffolds*, formando assim uma superfície gelatinosa, permitindo que as células explorem as três dimensões do espaço, aumentando as interações com o ambiente e entre as células.

A tecnologia de imunofluorescência permite a análise dos esferoides celulares formados, a partir da marcação proteica (Figura 10.11), em resposta à bioatividade de fármacos, que muito se assemelha às encontradas em alguns tumores sólidos.

A cocultura é outra aplicação da cultura celular que permite a associação de células com diferentes origens ou, ainda, de células tumorais com componentes do microambiente e células do sistema imune. Esta técnica de cocultura tem sido estabelecida com o propósito de compreender o "estudo da interação de células do sistema imune" e avaliar a "interação mesênquima-estromal".

A técnica de cocultura direta é constituída por duas camadas de dois tipos de células diferentes, uma em cima da outra, em contato direto, podendo ser efetuada em quase todas as placas de cultura de células. Este contato direto entre uma célula e outra desempenha um papel importante nos mecanismos de invasão do câncer por meio de ações de moléculas de adesão, como a N-caderina.

Por sua vez, a cocultura indireta é realizada em insertos específicos com membranas de poliéster com 0,4 µm de porosidade, separando as populações de células cocultivadas isoladas (Figura 10.12), mantendo comunicação bidirecional entre as diferentes populações pelo meio de cultivo, reproduzindo de maneira confiável os resultados *in vitro*.

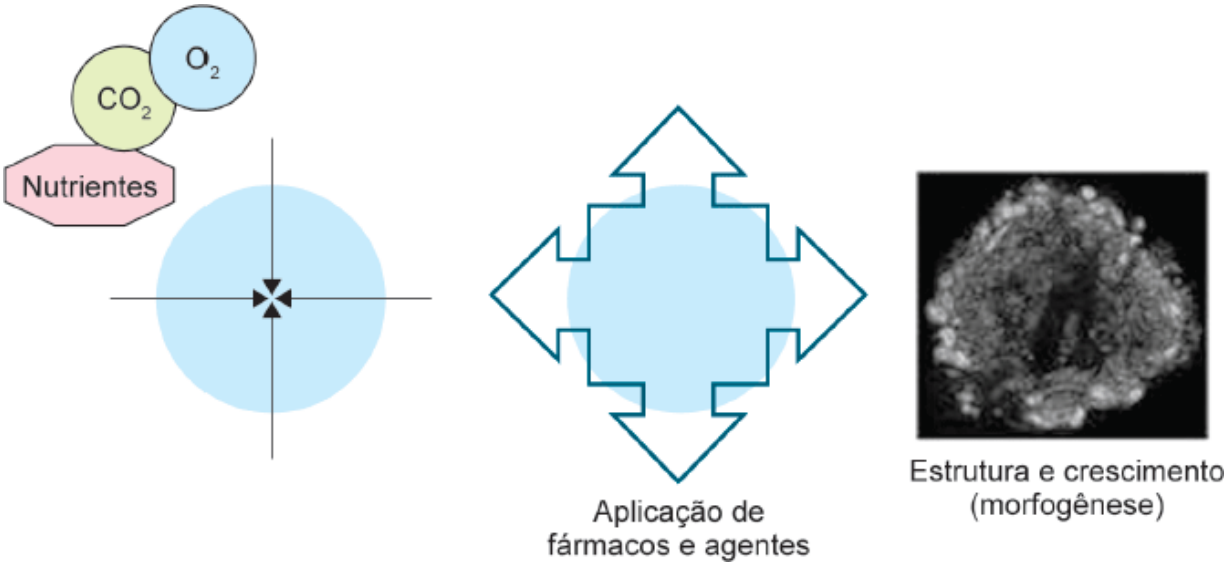


Figura 10.10 Esquema ilustrativo dos diferentes aspectos da cultura tridimensional e possibilidades de estudo com ênfase na pesquisa em câncer. O_2 = oxigênio; CO_2 = gás carbônico.

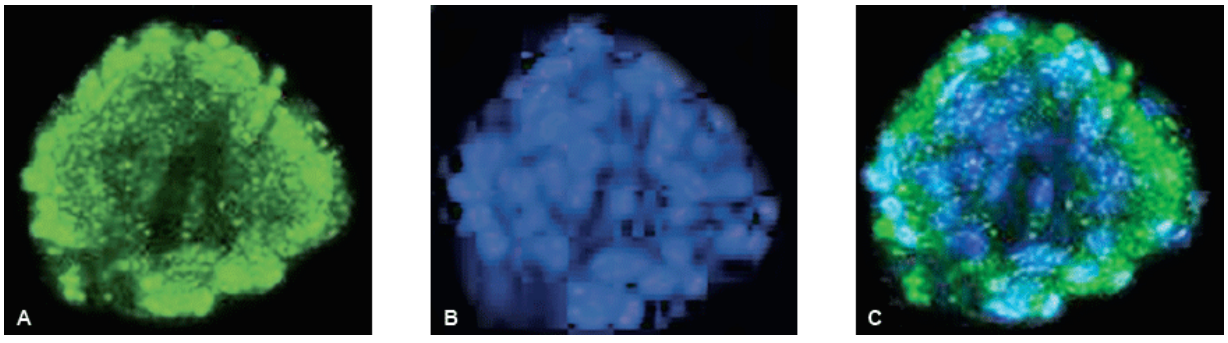


Figura 10.11 Imagens de esferoides tumorais mamários cultivados em matrigel com marcação proteica pela técnica de imunofluorescência com o anticorpo caspase clivada-3 (**A**) e marcação nuclear (**B**). Imagens sobrepostas (**C**). Imagens cedidas pelo Laboratório de Investigação Molecular do Câncer (LIMC/FAMERP).

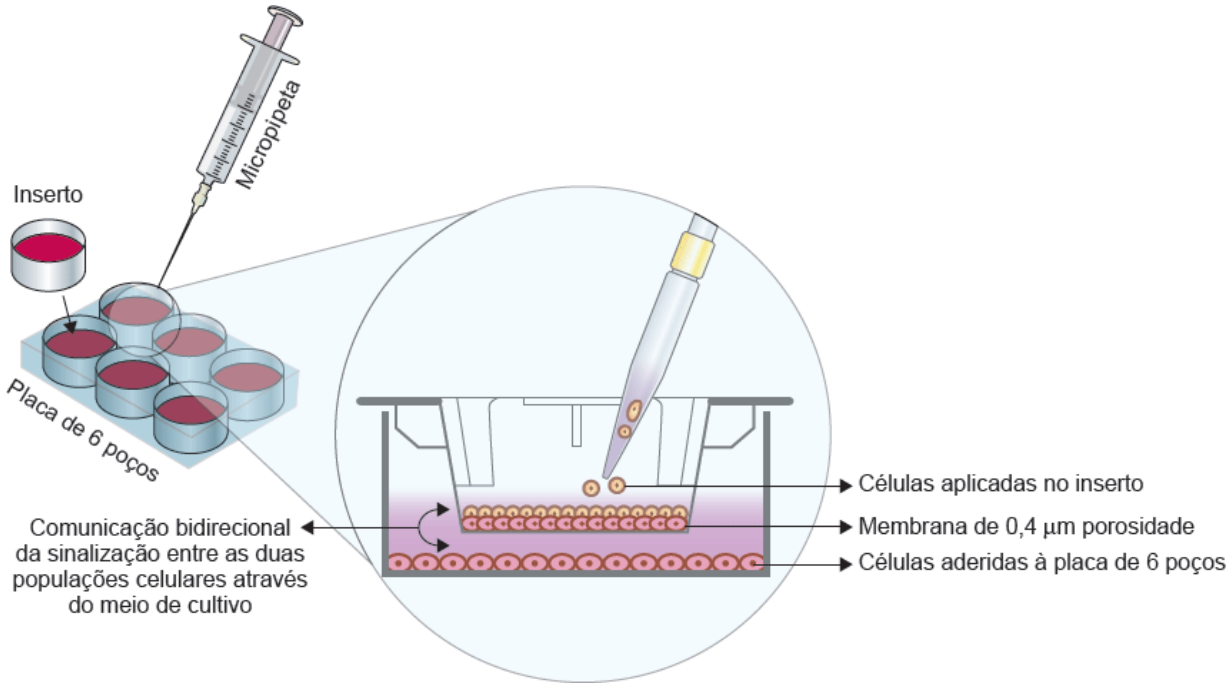


Figura 10.12 Esquema de cocultivo entre duas populações de células distintas (amarelas e vermelhas) cultivadas em inserto com membrana de porosidade de 0,4 µm de espessura para comunicação entre os dois lados do inserto.

Perspectivas futuras

O cultivo celular tem sido realizado há mais de um século, e as perspectivas de estudo nesse modelo são promissoras. Apesar de este cultivo ser próximo do modelo real, não é possível reproduzir a interação entre as células e os outros componentes que estão interagindo em um organismo, o que pode ser observado no modelo *in vivo*. No entanto diversas técnicas têm sido empregadas para minimizar esses efeitos, buscando mimetizar os processos orgânicos. Além disso, a compreensão da resposta celular *in vitro*, como por exemplo o teste de fármacos entre outros agentes, consegue reduzir a utilização de animais de laboratório nestes estudos, o que torna o cultivo celular uma técnica imprescindível na atualidade, permitindo que os modelos *in vivo* sejam utilizados apenas na validação dos resultados.

Referências bibilográficas

1. ALBERTS, B.; BRAY, D . *Biologia Molecular da C*élula. Porto Alegre: Artmed. 5. ed., 2010.
2. ROBERTIS, E. D. Bases da Biologia Celular e Molecular. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 4. ed., 2006.
3. JIANG, L. Alexis Carrel's immortal chick heart tissue cultures (1912-1946). Disponível em: <http://embryo.asu.edu/handle/10776/3937>. Acesso em: 22/09/2015.
4. CARVALHO, H. F.; RECCO-PIMENTEL, S. M. *A C*élula. Barueri: Manole, 2. ed., 2007.
5. COLLINS, F. HeLa cells: a new chapter in an enduring story. Disponível em: <http://directorsblog.nih.gov/2013/08/07/hela-cells-a-new-chapter-in-an-enduring-story/>. Acesso em: 22/09/2015.
6. CRUZ, M.; ENES, M.; PEREIRA, M. *et* al. Modelos experimentais em oncologia: o contributo da cultura de células para o conhecimento da biologia do cancro. *Rev. Port. de Pneumol*., v. 15, n. 4, 2009.
7. EVANS, T.; ROSENTHAL, E. T.; YOUNGBLOM, J. *et al*. Ciclin: a protein specified by maternal mRNA in sea urchin eggs that is destroyed at each cleavage division. *Cell*, v.33, n. 2, p. 389-396, 1983.
8. FRESHNEY, R. I. Culture of animal cells: a manual of basic technique. New York: Alan R. Liss, Inc., 2. ed., 1984.

Bibliografia

AMARAL, J. B.; MACHADO-SANTELLI, G. M. A cultura de células em 3 dimensões e a sua aplicação em estudos relacionados a formação do lúmen. *Naturalia*., v. 34, p. 1-20, 2011.

DE ROBERTIS, E. *Bases da Biologia Celular e Molecular*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 4. ed., 2006.

GRAHAM, F. L.; VAN DER E. B. A. J. Transformation of rat cells by DNA of human adenovirus 5. *Virol.*, v. 54, n. 2, p. 187-97, 1973.

MATSUSAKI, M.; CASE, C. P.; AKASHI, M. Three-dimensional cell culture technique and pathophysiology. *Advanc. Drug Deliv. Rev.*, v. 74; p. 95-103, 2014.

MIKI, Y.; ONO, K.; HATA, S. *et* al. The advantages of coculture over mono cell culture in simulating in vivo environment. *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.*, v. 131, p. 68-75, 2012.

MOLINARO, E.; CAPUTO, L. F. G.; AMENDOEIRA, M. R. R. *Conceitos e Métodos para Formação de Profissionais em Laboratório de Saúde*. v. 2. Rio de Janeiro: EPSJV/IOC, 2010.

PARSONS, H. A. Telômeros, telomerase e câncer. *Rev. Faculd. Ciênc. Méd. Sorocaba*, v. 5, n. 1, p. 54-59, 2003.

REZENDE, R. A. Enabling informational technologies for 3D bioprinting. In: BÁRTOLO, P. J. S. *Innovative Developments in Virtual and Physical Prototyping*. London: CRC Press Taylor and Francis, p. 121-129, 2011. WOZNIAK, M. A.; MODZELEWSKA, K.; KWONG, L. *et al*. Focal adhesion regulation of cell behavior. *Biochim. Biophys. Acta.*, v. 1692, p. 103-119, 2004.

OceanofPDF.com

11 Anestesia no Paciente com Câncer

Newton Nunes, Ana Paula Gering e Patricia Cristina Ferro Lopes

Introdução

Com os avanços e as conquistas da Medicina Veterinária ao longo dos anos, obtiveram-se a melhora da saúde e maior longevidade dos animais domésticos, e como consequência o aumento da incidência das doenças geriátricas. Contudo, a proximidade das pequenas espécies, notadamente os cães e gatos, com o homem parece ter desencadeado maior ocorrência de algumas dessas afecções, em especial as de origem oncológica.

Também não deve ser esquecido que o melhor treinamento do profissional, aliado às novas tecnologias em diagnóstico, permitiu identificar com mais frequência e precocidade os casos de câncer nos animais domésticos.

Assim, o anestesiologista vê-se cada vez mais envolvido com cães e gatos portadores de neoplasias que, em grande porcentagem, necessitarão de tratamento cirúrgico para solução do problema. Por sua vez, também têm se tornado comum as anestesias em animais cujo câncer é doença simultânea àquela que necessita de correção cirúrgica, como os traumas em pacientes oncológicos.

Embora na Medicina os assuntos afeitos à anestesia em pacientes com doença oncológica venham sendo discutidos há algumas décadas, em Medicina Veterinária o problema não recebeu atenção até recentemente, quando os oncologistas veterinários e os anestesiologistas iniciaram estudos com a finalidade de minimizar os riscos da anestesia em animais acometidos por câncer. Entretanto, a expressiva variabilidade de origem, localização, morfologia e fisiopatologia das neoplasias, associada às características de espécies, raças e às diferenças entre os indivíduos dificultam o estabelecimento de protocolos bem definidos. Desse modo, não existem receitas prontas quanto ao emprego de técnicas e fármacos nos animais portadores de neoplasias, sendo necessária a avaliação individual de cada caso.

Portanto, o objetivo, com este capítulo, é tentar esclarecer o profissional a respeito dos pontos mais relevantes, para a escolha tanto dos agentes quanto dos métodos a serem empregados no procedimento anestésico, não esquecendo que cada paciente é único e deve ser avaliado como tal.

Avaliação pré-anestésica

O animal está em tratamento quimioterápico? Esta é a primeira pergunta a ser respondida, já que é patente o fato de que os produtos utilizados para a quimioterapia não somente inibem ou eliminam células tumorais, como agem da mesma maneira sobre outras células em mitose rápida, interferindo de modo, por vezes, expressivo sobre vários órgãos e sistemas. Portanto, é de fundamental importância a avaliação dos efeitos da quimioterapia em áreas em que não há neoplasia, uma vez que a citotoxicidade induzida por esses fármacos pode influir na decisão da técnica anestésica adequada.

É comum e pertinente o anestesiologista preocupar-se com as características cardiovasculares do paciente. Nesse sentido, a cardiotoxicidade induzida pela terapia química deve ser levada em conta, uma vez que a pouca capacidade de as células cardíacas se regenerarem

torna o coração suscetível a danos cuja solução é demorada e, por vezes, permanente. A doxorrubicina é o exemplo clássico de fármaco cujos efeitos adversos sobre o miocárdio são bem conhecidos. A cardiotoxicidade pode ser de tal monta, com seu emprego, que a doxorrubicina tem sido utilizada como agente indutor de lesões cardíacas experimentais em uma variedade de espécies domésticas.

Os sintomas mais comuns de cardiotoxicidade advindos do uso do fármaco ou outros quimioterápicos, como os alquilantes, incluem os próprios da insuficiência cardíaca, como efusão pleural, congestão pulmonar, taquicardia, figuras eletrocardiográficas características e aumento da área cardíaca, entre outros. Havendo possibilidade, deve-se tratar da melhor maneira possível o coração antes de se decidir pela anestesia. Nesse caso, o auxílio de um profissional especializado em Cardiologia não deve ser dispensado.

A terapia química do câncer determina em graus variados imunossupressão, a qual predispõe os pacientes a doenças respiratórias, sobretudo a pneumonia bacteriana. Portanto, não é possível desconsiderar este fator durante a avaliação pré-anestésica. Nos pacientes tratados com debleomicina, é comum encontrar efusão pleural, fibrose pulmonar e pneumonia intersticial inflamatória. Também nesses casos, o tratamento prévio à anestesia é de fundamental importância, visto que a maioria dos animais que receberá tratamento cirúrgico da neoplasia será submetida à anestesia inalatória.

Relativamente à toxicidade gastrintestinal, a preocupação do anestesiologista diz respeito à possível inflamação orofaríngea com consequente dificuldade de intubação orotraqueal, desidratação, a qual exigirá reposição hídrica que deve ser feita com cuidado em virtude da possibilidade de o quimioterápico ter determinado a insuficiência cardíaca, edema pulmonar ou ambos, quando poderá ocorrer edema de ordem incoercível no pulmão. Desse modo, deve haver critério e avaliação

cuidadosa, podendo o profissional optar pelo início da hidratação em seguida à indução anestésica, ocasião em que poderá iniciar a mensuração da pressão venosa central. Também deve ser levada em conta a perda de eletrólitos pelo vômito, comum em pacientes em tratamento por quimioterapia. O uso de agentes antieméticos provavelmente foi iniciado por profissional responsável pelo tratamento quimioterápico, e o histórico clínico deve ser bem observado pelo anestesiologista, uma vez que a emese pode ainda estar ocorrendo. Não deve ser esquecido que, no período de recuperação, o ato de vomitar pode induzir a inspiração do conteúdo gástrico para os pulmões, com consequências graves no paciente já extubado. Segundo Fernandes *et al.*,[1] é importante lembrar que alguns antieméticos interferem de maneira importante sobre os efeitos de fármacos utilizados nos procedimentos anestésicos. Nesse sentido chama a atenção o fato de que a ondansetrona reduz o potencial analgésico do tramadol.

O manejo do paciente com doença oncológica deve incluir a avaliação da função renal, pois a quimioterapia não raramente produz nefrotoxicidade. Complementarmente, a localização da neoplasia pode comprometer o rim, pela compressão direta do órgão ou por invasibilidade do tecido renal. Para o anestesiologista, a importância desses fatores está no fato de que a eliminação de produtos advindos da metabolização dos agentes usados em anestesia, alguns deles ativos, pode estar prejudicada, o que interferiria na escolha dos fármacos, devendo-se abrir mão daqueles que reduzem o fluxo plasmático renal e liberam hormônio antidiurético (ADH) ou vasopressina, como o tiopental. Assim, também a presença da nefrotoxicidade quimioterápica impedirá o uso de anestésicos dissociativos, os quais são eliminados pelos rins em sua forma íntegra, ou seja, sem biotransformação.

Também não se pode abdicar da avaliação criteriosa da função hepática, pois a hepatoxicidade causada pelo tratamento quimioterápico, a existência de neoplasias no fígado ou ambos normalmente desencadeiam elevação dos níveis séricos de bilirrubina, transaminase e fosfatase alcalina, ocasionando

hipoalbuminemia. A redução dos níveis de albumina deve ser vista com cuidado pelo anestesiologista, uma vez que é conhecido o fato de os anestésicos intravenosos se ligarem às proteínas na corrente sanguínea. Com a menor quantidade de albumina no sangue, maior será a quantidade de anestésico livre disponível para exercer seus efeitos no sistema nervoso central (SNC); logo, uma dose calculada com base apenas no peso do indivíduo e administrada em sua totalidade pode ser excessiva para o paciente. Portanto, nos animais que apresentarem hipoalbuminemia, a anestesia geral intravenosa deverá ser feita respeitando-se a avaliação dos sinais clínicos pelo esquema clássico de Guedel ou pelo índice biespectral, administrando-se o fármaco lentamente até que o paciente apresente a profundidade anestésica adequada.

Acredita-se que as lesões por toxicidade ou próprias da neoplasia dificultem a recuperação da consciência, já que o fígado apresenta-se inapto ou com dificuldade para metabolizar os fármacos utilizados no procedimento anestésico. Na verdade, na maioria dos casos, o paciente recupera a consciência porque estes agentes são redistribuídos e não biotransformados. Quando se opta pela anestesia inalatória, evidentemente os anestésicos são eliminados em sua maior porcentagem pela via pulmonar e a porção metabolizada por via hepática é mínima; já com o uso de anestesia total intravenosa, a opção por agentes com pouco ou nenhum efeito cumulativo deve ser feita. Neste caso, o propofol parece mais adequado, em vez do tiopental ou etomidato, como será esclarecido adiante.

A toxicidade sanguínea originada na aplicação da quimioterapia resulta em redução significativa de leucócitos, hemácias e plaquetas. Assim, podem estar prejudicados a resposta imunológica, o transporte de oxigênio e a coagulação. Embora esta última mereça mais preocupação por parte do cirurgião, o anestesista não pode abdicar da avaliação criteriosa dos demais. A resposta imunológica é relevante na medida em que complicações respiratórias advindas de infecções pulmonares oportunistas podem

inviabilizar a anestesia inalatória e dificultar a hematose tanto na anestesia volátil como na intravenosa. Por sua vez, o risco de infecção exigirá cuidados na aplicação das técnicas de anestesia regional, sobretudo as espinais.

A diminuição do número de hemácias dificultará o transporte de oxigênio (O_2), com consequente redução da disponibilidade do gás para os tecidos. É interessante comentar o papel da oximetria de pulso para a avaliação dos pacientes acometidos pela anemia. Os equipamentos atuais são de boa confiabilidade, porém os valores lidos referem-se às porcentagens. Portanto, se o animal tiver um reduzido número de células vermelhas na corrente sanguínea e toda a oxi-hemoglobina nessas células estiver saturada, o equipamento apresentará uma leitura de 100%, mas na verdade a disponibilidade de oxigênio para os tecidos estará prejudicada. Nesses casos, a hemogasometria arterial é fundamental e pode-se abdicar da avaliação não invasiva dos valores de saturação da oxi-hemoglobina (Sp_O2) em favor da pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO2).

No paciente não submetido à quimioterapia, o que é raro ultimamente, devem ser considerados todos os preceitos já aceitos para a avaliação pré-anestésica, acrescidos daqueles próprios dos animais portadores de neoplasias. Nesse sentido, durante a avaliação cardiovascular, respiratória, sanguínea, renal e hepática deve-se considerar a possível interferência da doença oncológica.

Já em 1989, Miller[2] alertava que os carcinomas primários, especialmente no intestino, secretam histamina, prostaglandinas, cininas e serotonina, sendo todas essas substâncias vasoativas. Nos pacientes com essa doença oncológica, devem ser evitados procedimentos que possam liberar catecolaminas, as quais determinam a secreção desses produtos vasoativos. Desse modo, cabe ao anestesiologista optar por técnicas que não propiciem a liberação de histamina, como o uso da morfina, por exemplo, e não é recomendável optar por planos anestésicos superficiais demais ou analgesia

que provoque uma resposta simpática, com consequente descarga endógena de catecolamina, cuja consequência poderia levar a complicações de origem cardiovascular graves.

A atenção do profissional da anestesiologia deve estar voltada também para outros aspectos relativos às manifestações fisiopatológicas do câncer, como febre, anorexia, perda de peso, anemia, trombocitopenia, coagulopatias, síndrome da lise tumoral, tamponamento pericárdico, entre outros, todos com reflexos de suma importância na escolha da técnica anestésica.

Outros distúrbios são os originários das síndromes paraneoplásicas, manifestações da doença neoplásica em locais diferentes do qual se situa a neoplasia. Em sua maioria, caracterizam-se pela produção de hormônios, os quais determinam efeitos clínicos de relevância, como a disfunção renal, doenças autoimunes e alterações nos níveis de cálcio, com consequências sobre o coração. O médico-veterinário responsável pela anestesia deve estar atento para sua possível ocorrência.

Finalmente, e em face do exposto, cabe ao anestesiologista avaliar com a devida profundidade cada paciente e não se abster de consultar um especialista de cada área, caso existam dúvidas quanto aos achados clínicos.

Medicação pré-anestésica

Os agentes fenotiazínicos determinam hipotensão e têm efeito antiadrenérgico, por isso poderiam ser contraindicados em pacientes com comprometimento simpático ou distúrbio vascular importante. Contudo, já foram descritos tanto o potencial antiarritmogênico quanto o anti-histamínico das fenotiazinas. Desde que o paciente possa suportar redução da pressão arterial, a clorpromazina, a acepromazina, a levomepromazina e a prometazina podem ser utilizadas, com cautela.

A levomepromazina, fenotiazínico da série mista, tem marcante efeito antiarritmogênico. Seu emprego propiciaria medicação pré-anestésica

(MPA) segura em pacientes cuja doença oncológica ou síndrome paraneoplásica tenham determinado arritmia, notadamente as ventriculares, visto que o câncer por si só produz um ambiente pró-arritmogênico. Complementarmente, já em 1988, Massone informava que a levomepromazina inativa 3.000 doses fatais de histamina em ratos, o que a torna agente de eleição para a MPA quando a maior preocupação é a liberação histamínica, como ocorre no mastocitoma. Infelizmente, seu emprego tem sido cada vez menos frequente, graças à dificuldade de se adquirir o fármaco no mercado.[2]

Uma das características da clorpromazina é seu relevante efeito antiemético. Seu uso é indicado nos pacientes cuja quimioterapia tenha produzido toxicidade gastrintestinal, pois, mesmo que a cirurgia tenha caráter emergencial e haja conteúdo gástrico, este não será expelido do estômago. Minimiza-se, portanto, o risco de aspiração de vômito para os pulmões. Entretanto, a exemplo da levomepromazina, com seu emprego, a redução da pressão arterial deve ser considerada quando optar-se pela clorpromazina na medicação pré-anestésica.

A acepromazina não produz efeito antiarritmogênico ou anti-histamínico importante e não tem o potencial antiemético da clorpromazina, mas os efeitos clínicos de seu uso são mais evidentes, deixando o animal mais prostrado, evidenciando uma sedação mais expressiva. Sua indicação é mais restrita, portanto seu emprego é indicado a pacientes agressivos.

Sabidamente, a prometazina tem o maior potencial anti-histamínico entre os fenotiazínicos, acompanhada do menor efeito sobre a pressão arterial, e, apesar de sua ação tranquilizante discreta em cães e gatos, ganha um lugar de destaque quando o paciente é acometido pelo mastocitoma, neoplasia conhecida pela liberação de histamina. Complementarmente, é válido lembrar que, muitas vezes, animais com doença oncológica ficam debilitados, portanto não é necessário o uso de fármacos que produzam contenção química mais potente.

As butirofenonas têm características semelhantes às dos fenotiazínicos, e seu uso é cada vez menos frequente, sendo principalmente indicado para a neuroleptoanalgesia, o que, em tese, seria bastante útil nos pacientes cuja neoplasia determine dor.

Os benzodiazepínicos, como o diazepam e o midazolam, são fármacos ansiolíticos. Em cães e gatos, seu emprego não gera sedação expressiva; entretanto, os efeitos farmacodinâmicos são mais discretos que os observados com o uso dos fenotiazínicos e das butirofenonas. Embora sua administração isoladamente seja rara e afeita com mais frequência aos quadros convulsivos, são muito úteis quando associados aos fenotiazínicos ou opioides, na MPA; ou aos anestésicos dissociativos, para indução ou manutenção da anestesia. Portanto, em pacientes com doença oncológica, seu uso pode ser indicado nos casos em que a pressão arterial não permita o emprego de fenotiazínico, e o estado clínico é preocupante. Sua associação aos opioides, como já dito, permite a redução tanto da ansiedade quanto da dor, facilitando a manipulação do paciente e evitando estímulos simpáticos indesejados, com consequente liberação excessiva de catecolaminas, o que traria consequências graves, especialmente quando a quimioterapia estiver causando prejuízos para a função cardíaca.

Quanto ao emprego de opioides, deve-se estar atento sobretudo aos agonistas de receptores mu, os quais produzem excelente analgesia, mas também levam ao risco de liberação de histamina, notadamente a morfina. Preferencialmente, na neuroleptoanalgesia, deve-se optar pelo emprego de fármacos isentos com esta característica, sendo o butorfanol uma boa opção, dado que, além da ação antiálgica, proporciona sedação adequada.

Anestesia local

É, sem sombra de dúvidas, o procedimento de menor risco em relação ao câncer. Utilizando-se as técnicas clássicas, com a administração de lidocaína ou bupivacaína com ou sem vasoconstritor, obtém-se anestesia

adequada para a realização de pequenos procedimentos de baixa invasibilidade. Entretanto, a anestesia local não se mostra adequada quando a área a ser dessensibilizada é grande em relação ao porte do animal e não pode ser conduzida em pacientes pouco cooperativos sem uma efetiva sedação. Complementarmente, o uso de anestésicos locais não produz efeito em região cujo pH dista do normal, ou seja, mesmo que o anestesista se disponha a auxiliar na retirada de uma pequena neoplasia cutânea, o bloqueio não terá sucesso caso a área de deposição do fármaco apresente inflamação ou infecção. Nesses casos, sempre que possível, é adequado que se proceda à anestesia regional.

Anestesia regional

De acordo com a I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia, a anestesia regional está relacionada com menor recorrência de câncer em humanos, pois este método atenua a resposta endócrina e metabólica, que ocorre em decorrência do ato cirúrgico, ocasionando, portanto, menor imunossupressão no período pós-operatório.[3]

Também é claro o fato de que a menor agressividade do ato anestésico reduz sobremaneira os riscos para o paciente. Poder-se-ia argumentar quanto ao risco de hipotensão, em virtude da vasodilatação na área abrangida pelo bloqueio regional, entretanto Nunes *et al*.[4] mostraram que este risco é mínimo em cães não pré-medicados. Logo, quando for possível evitar sedações que levem à perda significativa do tônus vasomotor, o risco de hipotensão será pequeno, notadamente em animais em melhor estado clínico. De qualquer maneira, deve-se dar preferência à anestesia regional, em detrimento da geral, sempre que possível. Sugere-se fortemente o emprego das anestesias espinais com o uso da técnica clássica ou sua associação à inserção de cateter epidural, o qual permite alcançar porções mais altas da coluna vertebral e possibilita o acesso contínuo ao canal no

período pós-cirúrgico, de modo a instituir terapia analgésica medular adequada.

A anestesia espinal deve ser realizada em procedimentos entre as regiões retroumbilical e lombar, abrangendo a cauda. Já o bloqueio do plexo braquial deve ser adotado em procedimentos em membros torácicos.

Os procedimentos na cabeça podem ser conduzidos com bloqueios de regiões cuja emergência dos nervos se faça pelos forames mentoniano, infraorbitário e menotoniano. Evidentemente, mesmo os pacientes cooperativos não permitirão retirada de neoplasias em regiões abrangidas pelos nervos troclear, abducente, oculomotor, do ramo facial do infraorbitário, mandibular, maxilar e mentoniano, pois a simples manipulação, inclusive na ausência de dor, é desconfortável. A assertiva também é válida para os bloqueios regionais por via espinal ou do plexo braquial em animais de temperamento indócil.

Nesses casos, mesmo a sedação potente pode não ser adequada. Assim, a anestesia regional transforma-se em adjuvante da anestesia geral, a qual pode ser mantida em planos anestésicos superficiais o suficiente para impedir os movimentos indesejáveis, mas não tão profundos para que as alterações cardiovasculares se mostrem em sua plenitude.

O emprego da lidocaína, da bupivacaína ou da associação de ambas é recomendado, mas deve-se estar atento ao uso do vasoconstritor, o que pode ser contraindicado caso já tenha ocorrido toxicidade cardíaca em consequência da quimioterapia. Para anestesias espinais em pacientes cuja doença oncológica presente favoreça a liberação de histamina, também deve ser levado em conta o risco de anafilaxia, quando se opta por associação dos anestésicos locais a opioides agonistas mu.

Indução da anestesia geral

A maioria dos pacientes com doença oncológica deverá receber anestesia geral, seja para permitir imobilidade, quando a anestesia regional não for

suficiente, ou para que se possa proceder a intervenções de longa duração e de grande invasibilidade. Haverá, portanto, a necessidade de indução adequada, e os fármacos à disposição permitem boa gama de opções.

O propofol tem sido empregado em larga escala na rotina anestesiológica. A facilidade de administração, o baixo custo e as características farmacocinéticas falam favoravelmente ao seu uso; entretanto, nos pacientes com câncer, este vasto emprego pode ser limitado. Por exemplo, animais com sinais claros de toxicidade cardíaca não deveriam receber esse fármaco como agente indutor, principalmente quando os reflexos da quimioterapia envolvem diminuição sensível do inotropismo e redução do tônus vasomotor, uma vez que o propofol sabidamente interfere na pressão arterial, diminuindo este parâmetro conforme a dose. Levando-se em conta que as doses para permitirem a indução anestésica e a intubação orotraqueal não são pequenas, é fácil deduzir que nesses pacientes o risco de hipotensão causada pelo anestésico é grande.

Todavia, para o tratamento de animais com neoplasias, cujo comprometimento cardiovascular não é grave, ou daqueles nos quais o câncer é doença simultânea àquele problema que exige cirurgia, e desde que a síndrome paraneoplásica, como já descrito, não se mostra evidente, pode-se empregar o propofol com segurança. Mesmo nos pacientes em que haja comprometimento hepático, seu uso pode ser realizado, uma vez que o fármaco não acarreta agravamento da lesão do fígado e sua biotransformação; caso o órgão esteja inapto, pode seguir por via pulmonar e mesmo plasmática.

O mesmo não pode ser dito em relação ao tiopental. Sua extensa metabolização no fígado poderia agravar um eventual comprometimento hepático. Por outro lado, são conhecidos os seus efeitos depressores do miocárdio, com redução expressiva do inotropismo cardíaco. Em cães, este fato associado ao bloqueio vagal, que ocorre na indução anestésica, elevaria o risco para o paciente cuja quimioterapia tenha provocado efeitos adversos

sobre o coração. Nestes, a taquicardia induzida pelo tiopental poderia levar à hipoxia do miocárdio, facilmente identificável no eletrocardiograma pelo aumento da onda T, a qual se elevaria a mais de 1/3 da onda R, comprometendo o miocárdio já afetado pela toxicidade da quimioterapia.

Por sua vez, o tiopental é conhecido pelo seu potencial arritmogênico, o que, nos pacientes como descrito anteriormente, poderia produzir arritmia de difícil controle. Caso o animal a ser anestesiado não tenha sinais clínicos de comprometimento cardíaco, hepático ou renal, já que o anestésico causa aumento da liberação de hormônio antidiurético e reduz o fluxo plasmático renal, o fármaco pode ser empregado com relativa segurança, uma vez que foi demonstrado recentemente que o tiopental causa poucos transtornos respiratórios, e seus efeitos sobre a pressão parecem menos evidentes que os do propofol. Já nos animais com função cardiovascular comprometida ou síndrome paraneoplásica que afete esses sistemas, o fármaco não deve ser utilizado.

A melhor opção quando se opta pela anestesia geral é a indução com etomidato. Em que pese sobre o fármaco seu potencial emético no período inicial da sua administração, o que pode ser agravado pelo emprego de quimioterapia determinante de toxicidade gastrintestinal, a ocorrência de vômitos é rara em pacientes pré-medicados com fenotiazínico ou butirofenonas ou nos que recebem medicação antiemética simultânea ao tratamento químico do câncer.

O etomidato tem características farmacocinéticas que se traduzem em rápida redistribuição e metabolização do fármaco, o que leva à anestesia de ultracurta duração, sendo seu uso indicado apenas na indução, não sendo anestésico que se possa aplicar em infusão contínua, como o propofol; por sua vez, o etomidato atua de maneira mais discreta sobre a pressão arterial que o propofol ou o tiopental e não tem potencial arritmogênico como este último.

Seus efeitos sobre o inotropismo cardíaco são irrelevantes; logo, o etomidato é o fármaco recomendado quando a toxicidade cardíaca induzida pela quimioterapia ou o comprometimento cardiovascular induzido da doença oncológica estão presentes. Ao anestesiologia cabe deixar à mão o material necessário à intubação, como sondas orotraqueais e laringoscópio, assim como o equipamento de anestesia, que já deve estar pronto para o uso, uma vez que haverá pouco mais de 1 ou 2 min. de tempo hábil para a intubação, contando-se o período transcorrido a partir da perda do reflexo palpebral em cães, o qual, segundo o esquema clássico de Guedel, adaptado por Massone, identifica a perda do reflexo laringotraqueal, o que permite a introdução imediata dotubo orotraqueal.[2]

Atuando dessa forma, utiliza-se tão somente a quantidade necessária do anestésico intravenoso e imediatamente passa-se para a etapa seguinte do trâmite anestésico, reduzindo o risco inerente à anestesia geral, principalmente nos pacientes acometidos por câncer, pelos motivos já expostos.

Em relação à cetamina ou à tiletamina, sabe-se que não são anestésicos gerais, mas podem ser fármacos úteis para a indução anestésica de animais com doença oncológica, especialmente em virtude das características secretórias das neoplasias e dos aspectos clínicos de uma eventual síndrome paraneoplásica, os quais ocasionam sintomas cujos reflexos se fazem notar sobre a pressão arterial. É sabido que os agentes dissociativos podem promover elevação da pressão arterial; assim, o anestesiologista pode optar pelo emprego destes fármacos na indução dos animais hipotensos, com maior vantagem se for administrada medicação pré-anestésica com pouco ou nenhum efeito hipotensor. Também deve-se recordar o que já foi dito quando da descrição da avaliação do paciente em seus aspectos renais, uma vez que os anestésicos dissociativos são eliminados inalterados pelos rins.

Não se deve deixar de considerar o eventual potencial arritmogênico da cetamina e seu efeito sobre o coração, com destaque para a taquicardia, a

qual não deve ocorrer caso a insuficiência cardíaca ou os demais sinais de toxicidade estejam presentes. Tal evento proporciona o risco de hipoxia, seguida de arritmia e assistolia, em uma grande porcentagem de pacientes. Cabe ao profissional dosar os prós e contras relativos ao emprego dos dissociativos nos animais portadores de neoplasias graves; entretanto, o uso desses anestésicos é seguro nos pacientes bem controlados quanto aos aspectos cardiovasculares.

Anestesia geral intravenosa

A manutenção da anestesia geral intravenosa pode se transformar em problema de difícil solução em casos mais complexos. Evidentemente, o emprego da infusão contínua de tiopental no paciente com câncer é prejudicado em consequência do efeito cumulativo, o que causaria despertar excessivamente longo e desconfortável para o paciente. Apresenta forte metabolização hepática, com consequências graves para os animais cuja doença acomete o fígado ou naqueles submetidos à quimioterapia hepatotóxica e, finalmente, determina hemólise, impedindo seu emprego nos pacientes com toxicidade sanguínea ou redução do número de eritrócitos em razão da existência de determinadas neoplasias.

Já o etomidato não se presta à infusão contínua. Tentativas nesse sentido resultaram em óbito de número razoável de pacientes, cuja análise necroscópica mostrou hemorragia petequial em todos os tecidos, incluindo o cérebro. Resta ao anestesista a infusão contínua de propofol. Este fármaco permite excelente controle da profundidade anestésica e pode ser utilizado em pacientes com comprometimento das funções vitais, especialmente do tônus vasomotor e do inotropismo cardíaco. O emprego do anestésico isoladamente exigiria doses excessivamente altas; logo, deve-se associá-lo a outros fármacos, de modo que se utilizem menores taxas de infusão. A fentanila, por ser um opioide com meia-vida pequena e consequentemente

produzir seus efeitos por curto período, mostra ser adequada para infusão contínua e para associação com o agente intravenoso.

Na anestesia total intravenosa com o propofol, o anestesiologista eventualmente se deparará com a redução importante do volume minuto advinda da diminuição da amplitude e da frequência respiratória, ou de ambas, não sendo rara a apneia, especialmente nos pacientes com comprometimento da função pulmonar. Desse modo, o profissional deve estar preparado para instituir o suporte ventilatório adequado.

Os equipamentos de anestesia contam com ventiladores relativamente simples e que podem auxiliar em uma eventual emergência, mas preferencialmente devem ser empregados dispositivos que permitam outros modos de ventilação que não apenas o controle do volume ou da pressão. Atualmente, estão disponíveis equipamentos que permitem umidificar e aquecer o gás inspirado. Estes permitem o suporte ventilatório com volume garantido e, caso o paciente apresente algum potencial para inspirar por conta própria, pode-se aplicar a ventilação intermitente mandatória sincronizada. As desvantagens afeitas a esses ventiladores computadorizados se devem ao alto custo de aquisição, à necessidade de treinamento para seu emprego e à incapacidade de ventilar com anestesia inalatória.

Anestesia geral inalatória

Certamente, em cirurgias longas e naquelas cuja invasibilidade seja fator relevante, pode haver indicação do emprego da anestesia inalatória e não é raro que se opte por ela em uma imensa variedade de procedimentos.

Ao longo da história, para manutenção da anestesia volátil, utilizaram-se o éter dietílico, o clorofórmio, o tricloroetileno, o metoxifluorano, o enfluorano, todos abandonados no uso clínico rotineiro. Atualmente, o halotano tende cada vez mais a fazer parte dessa lista de agentes anestésicos

abolidos, em favor de fármacos mais recentes, dotados de características farmacocinéticas e farmacodinâmicas mais adequadas e seguras.

Como já dito, o paciente com câncer pode apresentar liberação simpática, com descarga de epinefrina e norepinefrina em consequência da dor. O halotano é conhecido por sensibilizar o miocárdio às catecolaminas, logo o seu emprego nesses animais poderá ocasionar arritmias de difícil controle e, não raramente, fibrilação e assistolia. Este agente volátil também produz diminuição sensível da pressão arterial e do inotropismo cardíaco; assim sendo, seu emprego é contraindicado na anestesia de indivíduos que apresentem eventual toxicidade cardíaca induzida pela quimioterapia, com comprometimento da força contrátil do coração e a redução da resistência vascular periférica. Complementarmente, ao contrário dos anestésicos mais recentes, o halotano predispõe os pacientes à arritmia cardíaca, mesmo na ausência de níveis elevados de catecolaminas.

Nos animais submetidos à quimioterapia e, por consequência, acometidos pela hepatotoxicidade, ou naqueles que apresentem neoplasias localizadas no fígado, o halotano não deve ser utilizado, pois já foram descritos casos de icterícia relacionados com o emprego deste anestésico. Adicionalmente, entre os fármacos voláteis atualmente em uso, o halotano é o que tem a maior taxa de biotransformação hepática. Quanto aos rins, este anestésico inalatório reduz sensivelmente a taxa de filtração glomerular e propicia a liberação de ADH. Portanto, também não deve ser empregado em pacientes com tumores nos rins ou com comprometimento desses órgãos em virtude da quimioterapia. Por fim, o halotano, assim como o isofluorano, reduz o número de células *natural killer* (NK) no homem, com consequências para a recorrência do tumor ou facilitação de metástases. Contudo, esses fármacos inibem a toxicidade das células NK, pela interferona, em modelos animais.

O emprego do isofluorano tem se difundido em Medicina Veterinária em razão das suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas, aliadas

ao baixo custo de aquisição e ao fato de ter coeficiente de solubilidade sanguínea menor que a do halotano, propiciando indução e recuperação mais rápidas, sendo esta última tranquila e menos desconfortável para os pacientes.

Ao contrário do halotano, o isofluorano não sensibiliza o miocárdio às catecolaminas, o que o torna uma opção para animais com toxicidade cardíaca induzida por quimioterapia. A sua biotransformação ocorre em pequena porcentagem, podendo o fármaco ser utilizado quando houver comprometimento da função hepática. Pelo fato de esse agente volátil proporcionar melhor manutenção do fluxo plasmático renal, isso favorece seu uso em pacientes cujos rins estejam de alguma forma comprometidos pela quimioterapia ou pela neoplasia. Na rotina anestesiológica atual, o isofluorano é o fármaco de mais amplo emprego, inclusive nas cirurgias oncológicas.

Com uso mais restrito, destaca-se o sevofluorano. Este agente volátil encontra por vezes uma resistência injustificada quanto ao seu emprego na rotina. É válido, até certo ponto, o argumento relativo ao alto custo de aquisição e à alta concentração alveolar mínima, o que obriga o uso de maiores concentrações do fármaco na mistura inspirada; entretanto, não é possível aceitar o argumento segundo o qual o sevofluorano torna difícil o controle da profundidade da anestesia, já que é o primeiro anestésico volátil cujo coeficiente de solubilidade sanguínea é menor do que 1 (média de 0,84). Assim sendo, a indução e a recuperação da anestesia são rápidas, mas a migração de um plano anestésico para outro também. Evidentemente, exigem-se do anestesiologista o conhecimento necessário e o treinamento adequado para o uso do fármaco, mas certamente o controle da anestesia é facilitado, não dificultado, com o emprego deste anestésico.

O sevofluorano, assim como o isofluorano, não sensibiliza o miocárdio às catecolaminas e já teve seu potencial antiarritmogênico testado e confirmado em uma variedade de situações clínicas. Desse modo, pode ser

considerado o anestésico indicado para os pacientes cujos reflexos cardíacos da quimioterapia, da síndrome paraneoplásica ou do tumor incluam as arritmias em seus diversos aspectos. Já foram observados casos nos quais a arritmia ventricular cessou, enquanto o paciente estava sob os efeitos do sevofluorano, e voltou a se manifestar no período pós-anestésico imediato.

Por sua vez, a taxa de metabolização hepática é maior que a do isofluorano, mas não foram identificados sinais de toxicidade hepática em animais submetidos ao agente volátil. O uso do sevofluorano pode e deve ser utilizado nos pacientes com comprometimento cardiovascular simultâneo com a lesão hepática pela neoplasia ou quimioterapia.

Quanto aos pacientes cujos rins estejam comprometidos, deve-se atentar para uma característica importante mais afeita ao sevofluorano que aos demais agentes. Este anestésico pode se degradar, resultando na perda do fluoreto de hidrogênio com a formação do fluorometil pentafluoroisopropenil éter (composto A), o qual tem potencial nefrotóxico. Embora a degradação do sevofluorano esteja mais relacionada com a interferência alcalina do filtro de dióxido de carbono baseado em grânulos de cal sodada, principalmente na presença de calor, a preocupação com este efeito pode ser minimizada com uso do agente volátil cujo frasco foi recentemente aberto e o canister do equipamento de anestesia tenha recebido novo conteúdo de grânulos recentemente.

O emprego de fluxos mais elevados de gás diluente também favorecerá na atenuação do calor gerado pela reação exotérmica existente entre o dióxido de carbono e a cal sodada, reduzindo uma eventual formação de composto A. Cabe, portanto, ao anestesiologista pesar as vantagens e desvantagens do emprego do sevofluorano no paciente com alterações renais advindas do problema primário ou das consequências do tratamento ao qual vem sendo submetido.

Embora os efeitos do sevofluorano sejam discretos, suas ações sobre as células NK ainda são objeto de estudo.

Mais recentemente, o desfluorano foi introduzido no arsenal de fármacos destinados à anestesia volátil. Os efeitos deste fármaco sobre os pacientes com câncer ainda não foram bem estabelecidos. Todavia, já foram realizados testes que permitem indicá-lo em uma variedade de situações. Nesse sentido, estudos comparando o potencial antiarritmogênico do desfluorano com o do sevofluorano mostraram que o primeiro supera o segundo com ampla margem. Isso permite deduzir que, nos animais cujo uso de quimioterapia tenha desencadeado cardiotoxicidade com reflexos sobre o ritmo cardíaco, o desfluorano seja o anestésico de eleição. Complementarmente, o fármaco é um dos poucos em uso que tem ação simpaticomimética, determinando discreto aumento da frequência cardíaca e manutenção da pressão arterial.

A metabolização é virtualmente nula, sendo descritas taxas ao redor de 0,02%, e os poucos metabólitos não têm potencial hepato ou nefrotóxico, e complementarmente o desfluorano mantém o fluxo plasmático renal. O coeficiente de solubilidade sanguínea é menor que o do sevofluorano. Testes feitos em animais mostraram que as induções da anestesia pelo agente volátil administrado por máscara facial vedada e pelo propofol ocorrem em tempos iguais. O período de recuperação é rápido, e já foram observados cães deambulando sem incoordenação motora, decorridos 60 s do término do fornecimento de desfluorano. O retorno da consciência ocorre sem excitações, sendo tranquilo e não desagradável para o paciente.

Ainda estão em estudo os efeitos do fármaco sobre a celularidade sanguínea, mas existe contraindicação importante ao emprego do desfluorano.

Em pacientes hígidos, este anestésico aumenta o *shunt* pulmonar em uma proporção 40% maior que o observado nos outros agentes voláteis. Também ocorrem irritação brônquica, aumento de secreções nas vias respiratórias e,

se utilizado na rotina, com o uso de máscara facial, pode levar a um grau de irritação de mucosas que torna o risco de laringospasmo muito elevado.

Isto posto, torna-se evidente que o desfluorano é contraindicado nos pacientes tratados com quimioterápicos como a debleomicina, que produzam alterações pulmonares de qualquer monta. Também não é possível o uso do anestésico em neoplasias pulmonares ou naquelas que invadam o tecido pulmonar ou as adjacências.

Finalmente, como se pode deduzir do exposto anteriormente, a escolha do anestésico volátil deve estar de acordo com cada paciente, não existindo um fármaco soberanamente superior aos demais, para produção de anestesia no paciente com câncer.

Monitoramento da anestesia

Muito já foi escrito sobre as técnicas de monitoramento do paciente anestesiado; logo, procurou-se aqui apenas relembrar os princípios básicos da avaliação transanestésica, voltando o foco para a presença do câncer.

Já foram comentadas anteriormente as consequências da toxicidade cardíaca, assim é evidente a necessidade de efetuar a avaliação eletrocardiográfica prévia à anestesia e complementar este exame com a ecocardiografia e, se possível, a mensuração não invasiva do débito cardíaco. Durante o procedimento anestésico, o monitoramento do traçado pode ser feito com monitores mais simples, mas é preferível o uso de eletrocardiógrafos computadorizados, os quais permitem mensurar com rapidez a duração e a amplitude das ondas, bem como o comportamento dos intervalos entre elas e as eventuais figuras eletrocardiográficas anômalas. Em muitos casos, não haverá a possibilidade do uso dos eletrodos precordiais, mas um monitoramento adequado da função cardíaca pode ser feito apenas com as derivações de membros, notadamente a DII.

O débito cardíaco poderia, em tese, ser monitorado durante o ato cirúrgico, mas na prática o método não invasivo por ecocardiografia não

pode ser realizado apor causa da presença necessária de panos de campo, da posição do paciente e da interferência do cirurgião, entre outros aspectos. Por outro lado, a técnica de mensuração por termodiluição coloca o animal em risco de desenvolvimento de arritmias de difícil controle e exige um alto grau de invasibilidade intracardíaca. Assim, é permitido abdicar da mensuração do débito cardíaco.

O mesmo não pode ser dito com relação à pressão arterial. Este parâmetro pode ser mensurado por métodos não invasivos, os quais não permitem uma observação plenamente confiável. Entretanto, o método direto é facilmente aplicável e a literatura é farta quanto aos meios de avaliar de modo inequívoco a pressão. Atualmente e especialmente nos portadores de doença oncológica, não se admite o não monitoramento deste parâmetro.

Hoje em dia, a avaliação da saturação da oxi-hemoglobina pela oximetria de pulso é de custo relativamente baixo, e seu emprego permite prever com boa antecipação a hipoxia, muito antes que o evento coloque o paciente em risco imediato. Como já explicado anteriormente, deve-se levar em conta a quantidade disponível de hemácias, pois o cálculo é feito com base em porcentagem. Este método de monitoramento aliado à capnometria fornece excelentes informações sobre a ventilação e a capacidade de transporte de oxigênio, bem como permite ter uma ideia das possíveis alterações da hematose, auxiliando o profissional na correção de uma eventual apneia ou nos ajustes para o fornecimento de um suporte ventilatório mecânico adequado ao paciente.

Evidentemente, o monitoramento da profundidade da anestesia geral deve ser feito observando-se os planos e estágios da anestesia segundo Guedel, como já dito. Todavia, ocasionalmente, o profissional se deparará com situações nas quais a observação dos reflexos oculopalpebrais não será possível, seja porque a cirurgia está sendo realizada para a remoção de tumores nos olhos ou na periferia ou porque o ato cirúrgico foi conduzido

na boca ou em outras regiões da cabeça. Nesses casos, embora a mensuração da pressão arterial, das frequências cardíaca e respiratória, entre outros, possa dar uma ideia do aprofundamento ou superficialização da anestesia, não é possível correlacionar o estágio e o plano da anestesia com valores obtidos desses parâmetros.

Para solucionar esse problema, o anestesiologista tem à sua disposição os monitores de Índice Biespectral (BIS), já citados anteriormente. Os valores de BIS respeitam uma escala arbitrária que vai de 0 a 100, em que o menor valor refere-se a pacientes isoelétricos (em óbito) e o maior indica paciente desperto. A confiabilidade da leitura pode ser confirmada pela qualidade de sinal, que deve ser máxima; pela eletromiografia, que necessita ser nula; e pela taxa de supressão de sinais falsamente interpretados como isoelétricos, a qual deve ser próxima a zero. O equipamento indica em sua tela esses achados em forma gráfica e numérica. Os valores de BIS já foram validados para cães, e sabe-se que o paciente está em plano anestésico cirúrgico e seguro quando são lidos valores entre 55 e 65 no painel principal.

Finalmente, como será visto ao longo deste livro, os pacientes com câncer poderão sofrer de complicações ligadas ao equilíbrio hidroeletrolítico e o anestesiologista não poderá se furtar à avaliação hemogasométrica, a qual permitirá obter informações relativas ao pH, Pa_O2, à pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial ($Pa_{CO}2$), ao excesso ou déficit de bases, à saturação da oxi-hemoglobina e a uma série de eletrólitos, os quais serão em maior ou menor número, conforme as características e o custo do equipamento.

Considerações finais

Diante do exposto, depreende-se que não existe uma fórmula pronta para a anestesia nos pacientes acometidos pelo câncer. Cada caso deve ser estudado cuidadosa e individualmente e as escolhas dos métodos e dos fármacos devem obedecer à análise criteriosa do anestesiologista, o qual é

em suma o guardião da vida durante o ato cirúrgico. Finalmente, é dever dos autores reforçar a importância da avaliação pré-anestésica nos pacientes submetidos à quimioterapia, importância essa perpetuada na citação de autoria de Michael F. Roizen, publicada em seu magistral capítulo intitulado "Consequências Anestésicas de Doenças Simultâneas", no *Tratado de Anestesia* compilado por Ronald D. Miller: "Quando em dúvida a respeito dos efeitos colaterais em pacientes submetidos à quimioterapia do câncer, minha prática é a de procurar aconselhamento com dois especialistas".[5]

Referências bibliográficas

1. FERNANDES, A. M. O.; NEGREIROS, D. O.; GIANOTTI, G. C. *et al*. A. Implicações da quimioterapia antineoplásica na anestesia em cães e gatos. *Medvep.*, v. 11, n. 38, p. 240-246, 2013.
2. MASSONE, F. Anestesiologia veterinária. *Farmacologia e Técnicas*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994.
3. KALIL FILHO, R.; HAJJAR, L. A.; BACAL, F. *et* al. I Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 96, n. 2, p. 1-52, 2011.
4. NUNES, N.; NÓBREGA NETO, P. I.; COSTA, J. L. O. Efeitos cardiocirculatórios da anestesia epidural no cão não pré-medicado. *Ciênc. Rural*, v. 23, n. 3, p. 305-309, 1993.
5. ROIZEN, M. F. Consequências anestésicas de doenças simultâneas. In: MILLER R. D. *Tratado de Anestesia*. 2. ed. São Paulo: Manole, p. 255-361, 1989.

Bibliografia

BERNICH, E. Estrategia anestésica en el paciente oncológico (primera parte). *Rev. Arg. Anestesiol.*, v. 65, n. 5, p. 322-342, 2007.

CRUVINEL, M. G. C.; CASTRO, C. H. V. Disfunção diastólica: sua importância para o anestesiologista. *Ver. Bras. Anestesiol.*, v. 53, n. 2, p. 237-247, 2003.

EXADAKTYLOS, A. K.; BUGGY, D. J.; MORIARTY, D. C. *et al*. Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Anesthesiol.*, v. 105, n. 4, p. 660-664, 2006.

FRANK, S. M.; FLEISHER, L. A.; BRESLOW, M. J. *et al*. Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events: a randomized clinical trial. *J. Am.*

Med. Assoc., v. 277, n. 14, p. 1127-1134, 1997.

GASPANI, L.; BIANCHI, M.; LIMIROLI, E. *et al*. The analgesic drug tramadol prevents the effect of surgery on natural killer cell activity and metastatic colonization in rats. *J. Neuroimmunol.*, v. 129, n. 1-2, p. 18-24, 2002.

GOTTSCHALK, A.; SHARMA, S.; FORD, J. *et al*. Review article: the role of the perioperative period in recurrence after cancer surgery. *Anesth. Analg.*, v. 110, n. 6, p. 1636-1643, 2010.

MANGANO, D. T. Perioperative cardiac morbidity. *Anesthesiol.*, v. 72, n. 1, p. 153-184, 1990.

MILLER R. D. *Tratado de Anestesia*. 2. ed. São Paulo: Manole, 1989.

NETTO, J. J. S. Medicina perioperatória em oncologia: papel do anestesiologista no controle da morbidade cirúrgica. *Rev. Bras. Cancerol.*, v. 50, n. 3, p. 261-267, 2004.

PEARSE, R. M.; BELSEY, J. D.; COLE, J. N. *et al*. Effect of dopexamine infusion on mortality following major surgery: individual patient data meta-regression analysis of published clinical trials. *Crit. Care Med.*, v. 36, n. 4, p. 1323-1329, 2008.

PEARSE, R.; DAWSON, D.; FAWCETT, J. *et al*. Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications and duration of hospital stay. A randomised, controlled trial [ISRCTN38797445]. *Crit. Care*, v. 9, n. 6, p. R687-R693, 2005.

PETERS, J.; MACK, G.; LISTER, G. The importance of the peripherical circulation in critical illness. *Int. Care Med.*, v. 27, n. 9, p. 1146-1458, 2001.

SANDHAM, J. D.; HULL, R. D.; BRANT, R. F. *et al*. A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *N. Engl. J. Med.*, v. 348, n. 1, p. 5-14, 2003.

SNYDER, G. L.; GREENBERG, S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *Brit. J. Anaesth.*, v. 105, n. 2, p. 106-115, 2010.

SUPKIS, D. E.; VARON, J. Anestesia para el paciente canceroso. *Clín. Anestesiol. Norteam.*, v. 3, p. 539-561, 1998.

TSUI, B. C.; RASHIQ, S.; SCHOPFLOCHER, D. *et* al. Epidural anesthesia and cancer recurrence rates after radical prostatectomy. *Can. J. Anaesth.*, v. 57, n. 2, p. 107-112, 2010.

VAMVAKAS, E. C. Transfusion-associated cancer recurrence and postoperative infection: meta-analysis of randomized, controlled trials. *Transfusion*, v. 36, n. 2, p. 175-186, 1996.

WARNER, D. O. Preventing postoperative pulmonary complications: the role of the anesthesiologist. *Anesthesiol.*, v. 92, n. 5, p. 1467-1472, 2000.

WEBER, N. C.; KANDLER, J.; SCHLACK, W. *et al*. Intermitted pharmacologic pretreatment by xenon, isoflurane, nitrous oxide, and the opioid morphine prevents tumor necrosis factor alpha-induced adhesion molecule expression in human umbilical vein endothelial cells. *Anesthesiol.*, v. 108, n. 2, p. 199-207, 2008.

YUCEL, Y.; BARLAN, M.; LENHARDT, R. *et al*. Perioperative hypothermia does not enhance the risk of cancer dissemination. *Am. J. Surg.*, v. 189, n. 6, p. 651-655, 2005.

OceanofPDF.com

12 Princípios da Cirurgia Oncológica

Carlos Roberto Daleck, Paola Castro Moraes e Luís Gustavo Gosuen Gonçalves Dias

Aspectos históricos

Apesar de a história da cirurgia ter registros que datam de 4.000 anos, as primeiras citações sobre os procedimentos cirúrgicos oncológicos são de 1.600 a.C., encontradas nos manuscritos do arqueólogo americano Edwin Smith. A era moderna da cirurgia abdominal começou nos EUA no ano de 1809, no dia de Natal, quando um médico do Kentucky, Ephraim McDowell, ressecou com sucesso um grande tumor de ovário. Em 1881, Wöefler usaria uma gastrenterostomia para derivar uma lesão maligna gástrica. Também em 1881, Albert Christian Theodor Billroth, cirurgião vienense, realizou com sucesso a primeira ressecção gástrica, em virtude de um câncer obstrutivo de piloro. A reconstituição do trânsito digestivo deu-se por meio de gastroduodenostomia, o que viria a receber a denominação de Billroth I. Apesar do êxito da intervenção cirúrgica, a paciente teve sobrevida de 14 meses, vindo a morrer por disseminação da neoplasia. Em 1897, o médico Carl Schlater realizou com sucesso a primeira gastrectomia total por doença maligna.

Os primeiros anos da cirurgia oncológica foram marcados por uma série de obstáculos, como instrumentos cirúrgicos inadequados, inexistência de antimicrobianos, dificuldade de avaliação sistêmica da doença em consequência de carências de aparelhos e exames específicos, inexistência de anestesia inalatória, incapacidade para transfusões sanguíneas e dificuldade no controle pós-operatório, no tocante à inflamação e contaminação.

Três importantes fatores marcaram o desenvolvimento da cirurgia oncológica: a introdução da anestesia geral por William Morton e Crawford Lord a partir de 1846; a prática da antissepsia iniciada por Joseph Lister em 1867; e a introdução dos princípios de ressecção em bloco, a exemplo da mastectomia radical, a partir de 1890. Além disso, nessa época, iniciou-se o uso de opioides como analgésicos para tais procedimentos.

O método cirúrgico preconizado por Halstead, a ressecção com linfadenectomia, causou grande impacto na cirurgia americana em seres humanos e se propagou e concretizou como linha cirúrgica de pensamento a ser seguida mundialmente. Ademais, com o advento das modalidades anestésicas e da antissepsia, houve grande avanço nos procedimentos cirúrgicos agressivos objetivando o tratamento do câncer.

Nos primórdios, a cirurgia oncológica era fundamentada em três aspectos: técnica cirúrgica meticulosa, princípio de ressecção em bloco e estabelecimento de margens de ressecção adequadas. Atualmente, com maior acurácia no que tange ao conhecimento dos aspectos biológicos das neoplasias malignas e ao enfoque terapêutico multidisciplinar, a cirurgia oncológica teve mudanças não em seus princípios básicos, mas no que se refere a aspectos até então desprezados e mal compreendidos, o que possibilitou melhor qualidade de vida, sem perda da eficácia terapêutica. Um exemplo disso no homem é o osteossarcoma, que, até 1972, era tratado com cirurgias mutiladoras, amputações e desarticulações, e mesmo assim 85% dos pacientes faleciam entre o 1º e o 2º ano de tratamento. Hoje, com o

advento dos fármacos antineoplásicos e com a abordagem terapêutica multidisciplinar, esses pacientes são submetidos a intervenções cirúrgicas conservadoras, com perspectiva de cura 50 a 60% maior. Alguns animais também têm sido submetidos à cirurgia óssea conservadora. A preservação do membro com substituição do tecido doente por implantes tornou-se cada vez mais difundida e praticada.

Os avanços tecnológicos representados pelos procedimentos diagnósticos no aspecto biomolecular, nas técnicas de imagem por meio de ressonância magnética, tomografia computadorizada e ultrassonografia, aliados às vantagens da videocirurgia, beneficiam os pacientes, evitando, dessa forma, que sejam expostos a extensas ressecções, muitas vezes não cosméticas, impróprias, diminuindo a qualidade de vida do paciente.

Princípios

A cirurgia oncológica deve seguir os princípios da cirurgia geral, ou seja, uso de técnica asséptica, evitar traumas em excesso, com parcimônia nas divulsões, para não provocar possível contaminação do campo operatório com células neoplásicas ou mesmo patógenos, hemostasia meticulosa, obter margens livres de células tumorais e, finalmente, reconstituir os tecidos conforme os princípios da cirurgia plástica e reconstrutiva.

Apesar de controversa, a utilização da anestesia infiltrativa pela técnica de tumescência tem sido crescente na Medicina Veterinária. A solução composta de um anestésico local, um fármaco vasoconstritor, uma substância reguladora de pH e uma solução estéril de uso intravascular tem demonstrado propiciar bons resultados, entre eles melhor estabilidade de parâmetros fisiológicos, segurança, analgesia e conforto pós-operatórios em cadelas submetidas à mastectomia. Alguns estudos demonstraram em humanos a ocorrência de necrose focal após infiltração de anestésicos intratumorais. No entanto, há consenso de que a analgesia pós-operatória é mais eficaz quando é utilizado tal método.

Realiza-se irrigação abundante do campo operatório com solução fisiológica 0,9% após a exérese neoplásica, embora esse procedimento não seja unânime entre os cirurgiões oncologistas, principalmente quando a neoplasia se encontra em cavidades corpóreas. Entretanto, há consenso de que a irrigação não é prejudicial, pois permite a remoção de tecidos desvitalizados, corpos estranhos, coágulos e microrganismos, minimizando a resposta inflamatória.

O uso do bisturi elétrico e do eletrocautério é recomendado para a adequada hemostasia, etapa fundamental no período perioperatório na ressecção de tumores. Outra importante manobra é evitar ligaduras por meio de suturas inseridas próximas às bordas da neoplasia, pois acidentalmente a agulha pode provocar perfurações e contaminação do campo cirúrgico. As ligaduras em massa, como no omento, são contraindicadas, pois podem comprimir e romper o tumor, ocasionando extravasamento de células neoplásicas.

A manobra cirúrgica para ressecção neoplásica, quando possível, se faz por meio de dissecção romba. É importante ressaltar que a diérese por descolamento somente poderá ser realizada nos tumores passíveis de dissecção romba. Forçar esse tipo de excisão em neoplasias aderidas, circundadas por tecido fibroso, pode intensificar a reação inflamatória nas estruturas e nos tecidos circunvizinhos, podendo promover e facilitar a disseminação de células oncogênicas. Nos tumores infiltrativos e fortemente aderidos aos tecidos adjacentes, a diérese deve ser efetuada de preferência com o bisturi, o qual permite a ressecção de maneira menos traumática quando comparada às excisões com tesouras. Demonstrou-se isso em estudos experimentais, nos quais se observou que, com frequência, as neoplasias podem se desenvolver a partir de células tumorais implantadas em tecidos traumatizados.

Nos casos em que houver indicação do uso de drenos, tanto os de sucção como os de drenagem, no intuito de minimizar a ocorrência de seromas,

abscessos e deiscência da sutura, há necessidade de serem corretamente inseridos e muito bem fixados, prevenindo a probabilidade de solturas ou mesmo a formação ainda maior de coleções de líquidos. Nos casos em que houver mais chances de permanecer espaço morto, hematomas ou seromas após ressecção tumoral incompleta, indica-se invariavelmente a colocação de drenos, minimizando chances de células neoplásicas acessarem áreas além do campo operatório; não obstante, fluidos possam também ser dispersos por todo o espaço subcutâneo durante a movimentação do paciente.

Recomenda-se optar por material de sutura de estrutura monofilamentosa, pois se observou, experimentalmente, que as células neoplásicas podem se aderir com mais facilidade na forma multifilamentar, favorecendo as recidivas.

Importância

O tratamento cirúrgico foi a primeira medida terapêutica utilizada para conter a evolução das neoplasias, apesar de inicialmente ser realizado de forma empírica, na maioria das vezes, por falta de conhecimentos sobre o comportamento biológico dos tumores.

A cirurgia extirpativa foi a primeira modalidade de tratamento que alterou de modo significativo a evolução das neoplasias. O tratamento de neoplasias por meio da intervenção cirúrgica apresenta algumas vantagens, entre elas:

- Pode curar grande número de casos com doença localizada
- Não tem efeitos carcinogênicos
- Não causa resistência biológica
- Fornece avaliação local com segurança
- Auxilia no estadiamento.

Entre as principais desvantagens do tratamento cirúrgico, é possível citar:

- Não atua de modo específico em tecidos comprometidos pela malignidade, aderidos em outras estruturas e com ausência de margens seguras
- Pode trazer riscos e/ou morbidade ao paciente
- Pode causar deformidades ou perdas de funções orgânicas ou funcionais
- Não cura os casos com doença disseminada (metástases).

Apesar do caráter multidisciplinar na terapêutica do câncer, a intervenção cirúrgica é de grande importância e constitui-se em uma das principais modalidades de tratamento para os tumores passíveis de remoção completa em cães e gatos. Isso ocorre em razão de a ressecção cirúrgica ser método terapêutico eficaz no controle de neoplasias locais e também em virtude da disponibilidade limitada de outras modalidades de tratamento, por exemplo, a radioterapia.

Se a neoplasia for primária ou estiver acometendo linfonodos regionais, a cirurgia e a radioterapia consorciadas prevalecerão como a principal modalidade terapêutica. Nos casos em que houver metástases, essa associação terapêutica tornar-se-á paliativa, uma vez que agirá de forma localizada, não possibilitando a atuação sistêmica.

Atualmente, com a definição de que o tratamento do câncer é de natureza multidisciplinar, o cirurgião oncologista tem função importante na equipe. Deve planejar e executar uma série de procedimentos, como os de diagnóstico, o estadiamento da doença, as ressecções com finalidades curativas, encaminhar o paciente para modalidades terapêuticas adjuvantes, executar procedimentos com fins paliativos, promover vias de acesso para a infusão de quimioterápicos e suporte nutricional, e, não obstante, realizar intervenções de urgência, como complicações da doença ou do tratamento.

Em razão dessa multidisciplinaridade em relação ao tratamento, o cirurgião oncológico, além de dominar e atuar dentro dos princípios

cirúrgicos desta especialidade, deve conhecer o comportamento biológico das diversas neoplasias para integrar o tratamento cirúrgico às demais modalidades terapêuticas adjuvantes.

Apesar de a intervenção cirúrgica ser opção terapêutica com ampla indicação, principalmente nos tumores localizados, é ético evitar procedimentos desnecessários, como uma ressecção tumoral em um paciente terminal, pois muitos deles trazem outras enfermidades concomitantes, aumentando a chance de óbito ou mesmo declinando o prognóstico. Há 20 anos, na área médica, inúmeros pacientes foram submetidos à laparotomia sem benefício algum. Embora ocasionalmente ainda seja necessário submeter alguns animais à laparotomia para diagnóstico, isso é cada vez mais raro. Atualmente, dispõe-se de investigações pré-operatórias, como biopsia com agulha fina, ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética, que evitam a abordagem cirúrgica potencialmente desnecessária.

O diagnóstico feito por meio da videocirurgia é ferramenta cada vez mais utilizada na Medicina Veterinária. Além disso, ressecção de tumores por meio dessa técnica também está em ascensão. A maior disponibilidade de equipamentos e pessoal treinado para seu uso torna tais procedimentos mais frequentes em nosso meio.

Outra ferramenta diagnóstica útil no tratamento das neoplasias é a ultrassonografia intraoperatória, que auxilia de forma particularmente vantajosa no câncer de fígado e de pâncreas, em que pode diagnosticar outros tumores que não foram observados por meio da tomografia computadorizada, da ultrassonografia convencional ou da ressonância magnética pré-operatórias e que não são palpáveis à cirurgia. Assim, podem ser evitadas hepatectomias e pancreatectomias impróprias.

No que se refere ao diagnóstico pré-operatório, a maioria é realizada pelos radiologistas por meio de ressonância magnética, ultrassonografia, tomografia computadorizada e biopsia por agulha fina guiada por imagem.

O cirurgião pode ainda precisar obter amostras teciduais antes da ressecção, por meio de procedimentos como biopsia endoscópica, laparoscópica e, algumas vezes, biopsia cirúrgica aberta.

Em muitos casos, o estadiamento pode não ter sido definido até o momento da intervenção cirúrgica. Alguns tumores secundários, como os hepáticos, podem ser minúsculos e não são observados nas avaliações pré-cirúrgicas. Assim, há a possibilidade de algumas neoplasias secundárias não serem detectadas pela laparoscopia.

O aspecto mais importante da função do cirurgião em termos de estadiamento é a obtenção da amostra, pois o guia definitivo da extensão da disseminação do tumor é a amostra ressecada. Muito importante é a avaliação referente à invasão de linfonodos adjacentes e vasos sanguíneos e linfáticos, que são o fundamento do futuro tratamento e prognóstico. A obtenção da amostra de tecido neoplásico é de fundamental importância no que se refere ao estadiamento do tumor para aquisição de dados concernentes à disseminação da lesão.

Objetivos

A cirurgia é um método efetivo no tratamento da maioria dos tumores sólidos em cães e gatos e em muitos casos oferece possibilidade de cura.

A intervenção cirúrgica no paciente oncológico visa a atingir os seguintes objetivos:

- Definição do diagnóstico
- Ressecção e tratamento definitivo das neoplasias sólidas e únicas
- Citorredução prévia ou adjuvante à quimioterapia e radioterapia
- Controle da dor em todos os pacientes oncológicos
- Profilaxia, como a castração precoce de cadelas, com o objetivo de evitar neoplasias mamárias.

Cirurgia com finalidade diagnóstica (biopsias)

A cirurgia diagnóstica, também conhecida como biopsia a céu aberto, viabiliza a obtenção de amostras sob visão direta e em quantidade adequada para exames histopatológicos, imuno-histoquímicos e moleculares. A obtenção de material pode ser por biopsia incisional e excisional, citologia aspirativa com agulha fina (CAAF) e com agulha grossa (*Tru-cut*). Convém salientar que a CAAF é método indicado para diagnóstico citológico, em particular para lesões superficiais, dispensando-se o uso de imagens para dirigir a punção, na maioria dos casos.

A CAAF é a técnica menos invasiva na obtenção de informações sobre a neoplasia antes da cirurgia. A acurácia depende de vários fatores, incluídos o tipo de tumor, a localização e a quantidade de tecido inflamado adjacente. São relatadas 89% de sensibilidade e 100% de especificidade. Alguns estudos comparam o diagnóstico obtido por citologia e histopatologia, obtendo-se 91% de concordância entre os exames. Entretanto, em alguns casos, a histopatologia torna-se essencial na confirmação do diagnóstico. Isso pode estar relacionado com a experiência do patologista que analisa a amostra citológica e também com o tipo de neoplasia. Por exemplo, a classificação do tumor pode ser obtida (sarcoma), porém a identificação correta requer avaliação histopatológica.

Casos suspeitos de hemangiossarcomas esplênicos ou hepáticos não devem ser submetidos à CAAF por causa das altas chances de hemorragias.

Outro método simples de obtenção de amostras se dá por meio da citologia esfoliativa, como a endoscopia gastrintestinal, a broncoscopia, a rinoscopia ou a cistoscopia (Figura 12.1).

As biopsias com agulha grossa (*Tru-cut*), guiadas por exame de imagem, facilitam a obtenção de maior quantidade de material a ser analisado pelo patologista, permitindo inclusive determinar o grau histológico da neoplasia. Essa técnica é bastante segura quando realizada por profissional experiente.

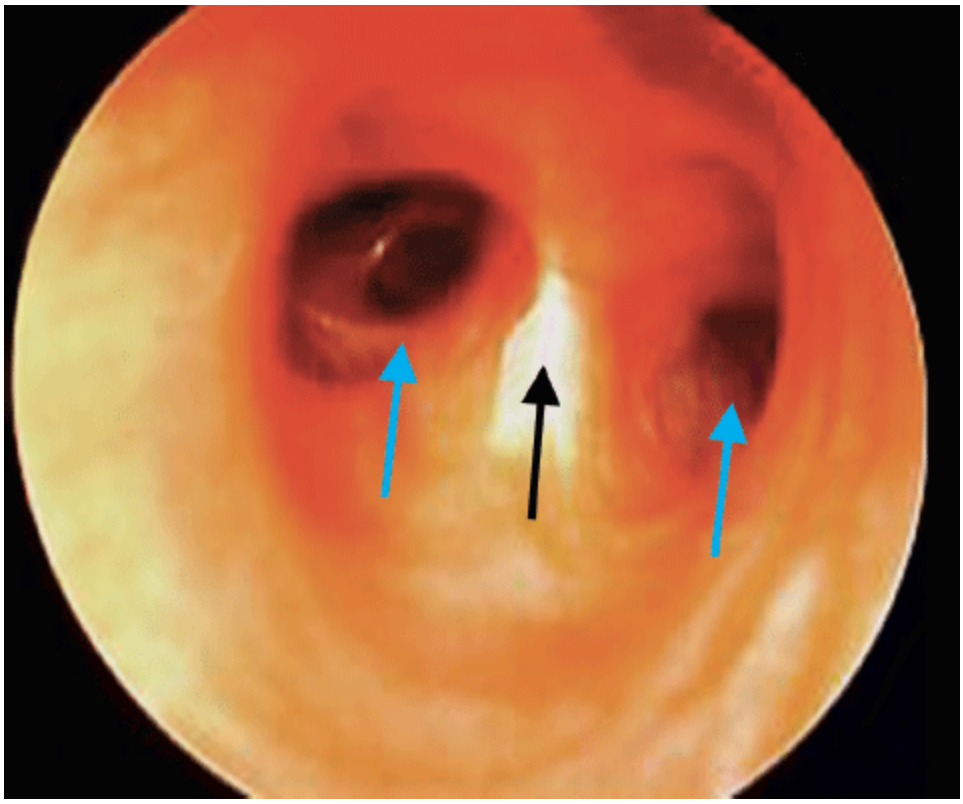


Figura 12.1 Imagem fotográfica de exame broncoscópico de cão visibilizando a carina traqueal (seta preta) e o início dos dois brônquios principais (setas azuis).

As biopsias ósseas com agulha de Jamshidi, sempre que possível, devem ser guiadas por exame de imagem, no intuito de evitar lesões em nervos, vasos, ou ainda invadir espaços articulares. Devem ser coletadas duas a três amostras do centro da lesão, o que é determinado pela imagem radiográfica. É uma técnica que apresenta 82% de especificidade para o tipo de neoplasia e 92% no diagnóstico diferencial para outras causas, por exemplo, a osteomielite. Além da avaliação histopatológica da amostra, recomenda-se a realização da cultura microbiana e fúngica e de antibiograma.

Os procedimentos cirúrgicos realizados para coleta de amostras para exames histopatológicos podem ser realizados por meio de biopsias incisionais ou excisionais, o que permite a obtenção de grande quantidade de tecido a ser analisado.

Biopsia incisional

A biopsia incisional compreende a obtenção de amostras por meio de incisões que envolvem tecidos tumorais e tecidos normais adjacentes, e pode ser realizada com tesoura, bisturi ou *punch* (Figura 12.2). É indicada principalmente para lesões na derme ou epiderme de origem desconhecida. Apesar de ser uma técnica empregada com frequência para definição diagnóstica, há descrições de que esse procedimento pode favorecer a disseminação sistêmica da neoplasia, pois os fatores de crescimento e os angiogênicos necessários à reparação tecidual podem ser similares aos relacionados com a proliferação tumoral. A disseminação da neoplasia por meio da biopsia é relatada tanto nos casos de biopsia incisional quanto nas biopsias aspirativas por agulha fina.

Outro método de obtenção de biopsias incisionais é realizado por meio da endoscopia, em que amostras do trato gastrintestinal podem ser obtidas com mínima intervenção.

Biopsia excisional

A biopsia excisional é um método que abrange diagnóstico e tratamento, pois tem o objetivo de remover por completo a massa suspeita, e deve ser realizada sempre com margens de segurança (Figura 12.3). As margens necessárias dependem muito do tipo de neoplasia, o que reforça a necessidade de diagnóstico pré-operatório para o adequado planejamento cirúrgico.

Deve-se solicitar ao patologista a análise das margens, a fim de verificar se houve ou não ressecção completa da neoplasia. Para isso, o tumor na sua totalidade deve ser enviado para exame histopatológico. Alguns estudos são direcionados para obtenção dessas margens de maneira ideal, preconizando, de maneira geral, que 2 a 3 cm de margens em todas as direções sejam removidos além do tumor. Nos casos de mastocitoma grau II, por exemplo, há comprovação de que 2 cm de margens são suficientes para a completa

remoção da neoplasia. Essas margens, conforme a localização do tumor, serão respeitadas com a ressecção de planos musculares adjacentes.

Nos casos em que a remoção não tiver sido feita de modo que as margens estejam livres, os próximos passos podem incluir monitoramento, reintervenção, quimioterapia e/ou radioterapia.

Ao se planejar uma biopsia incisional ou excisional, alguns cuidados são importantes:

- Evitar a obtenção de fragmentos teciduais comprometidos por ulceração, reação inflamatória e necrose
- Realizar abordagem e exposição cirúrgica adequada para minimizar a manipulação do tumor, evitando assim a fragmentação do tecido neoplásico e a semeadura de células neoplásicas em tecidos normais
- Conduzir de modo adequado a hemostasia e a assepsia
- Observar que a cicatriz e o trajeto de biopsia são considerados contaminados do ponto de vista oncológico, e por isso devem ser incluídos durante a ressecção definitiva.

Cirurgia com intenção curativa

As cirurgias realizadas com propósito curativo têm como objetivo aumentar o tempo de sobrevida e mesmo a erradicação do tumor ou sua cura. Assim, um aspecto importante é definir as margens cirúrgicas livres de células tumorais, o que será ou não confirmado pelo exame histopatológico.

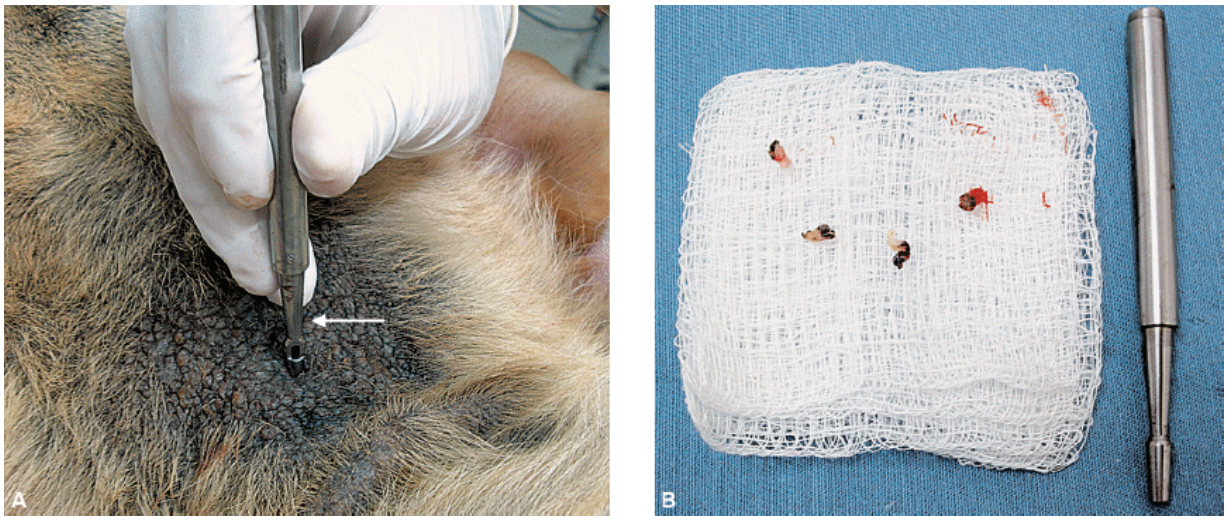


Figura 12.2 Imagens fotográficas de lesão em pele de cão e de fragmentos colhidos da mesma região por biopsia. **A.** *Punch* (seta) para realização de biopsia incisional. **B.** Quatro fragmentos coletados por meio de *punch*.

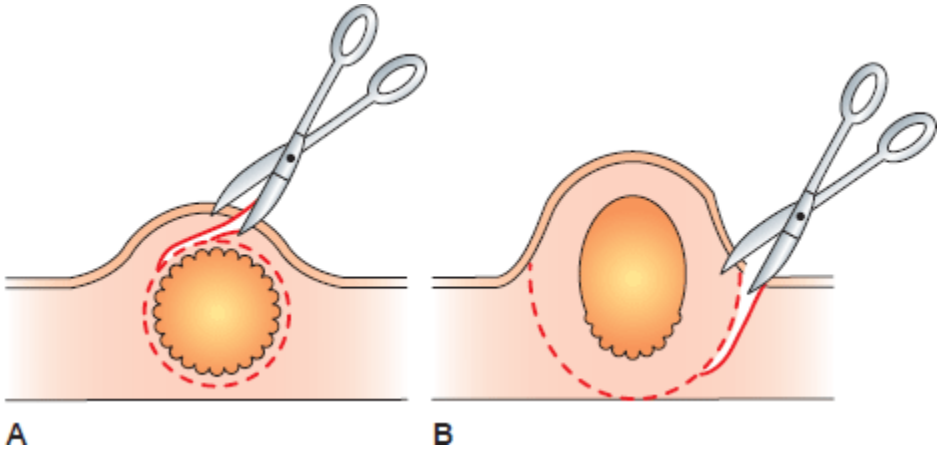


Figura 12.3 Desenho esquemático de biopsia excisional. **A.** Excisão sem margem de segurança. **B.** Excisão ampla com boa margem de segurança.

Além da topografia e das características histológicas de cada neoplasia, a barreira representada pelos tecidos normais adjacentes à infiltração tumoral é parâmetro útil para se planejar a extensão da ressecção. Por exemplo, tecidos com pouca vascularização e ricos em colágeno denso, como tendões, fáscias, ligamentos e cartilagem, são relativamente resistentes à invasão tumoral em comparação com estruturas como tecidos adiposo, subcutâneo, parenquimatoso e muscular.

Outro fator que pode orientar a magnitude da excisão é a eficácia dos tratamentos adjuvantes, como radioterapia e quimioterapia. A necessidade de obtenção de margens negativas (não contaminadas com células neoplásicas) e a ausência de outras formas mais eficazes de tratamento, por vezes, impõem a indicação de cirurgias radicais, provocando geralmente grandes perdas funcionais ou estéticas. Em muitos casos, a presença de estrutura vital nas proximidades da neoplasia impede a excisão com margens adequadas, sendo necessárias terapias adjuvantes.

Considerando a importância de obter margens limpas na prevenção da recorrência neoplásica, a magnitude da excisão não deve ser prejudicada em razão das dificuldades para o fechamento da ferida, ou por comprometer estruturas normais adjacentes, principalmente se o prognóstico for bom após a ressecção completa. Como tentativa de devolver aos pacientes qualidade de vida razoável após a cirurgia para tratamento do câncer, a modalidade cirúrgica reconstrutora surge como alternativa nesses casos. Diversas técnicas são descritas, nos mais diferentes sítios de localização, com a finalidade de evitar complicações inerentes à cicatrização por segunda intenção, além de promover melhor estética aos pacientes submetidos a cirurgias radicais (Figura 12.4).

Quando do planejamento da extensão da área de ressecção, é importante considerar que, se a primeira excisão conferir margens limpas, terá maior chance de erradicar o tumor. A exérese simples de um tumor, com a intenção de reintervenção para obtenção de margens adequadas, é prejudicial por vári-os motivos:

- Há alteração na anatomia cirúrgica, dificultando os limites entre tecidos cicatriciais, neoplásicos e normais, não obstante contrações teciduais nas adjacências em decorrência do fibrosamento cicatricial
- No segundo procedimento, tornam-se necessárias amplas ressecções
- Existe a possibilidade de disseminações locais e metastáticas.

Apesar de as pesquisas em Medicina Veterinária não determinarem modelos sobre a definição das margens cirúrgicas para os vários tipos de tumor, a literatura descreve algumas orientações no intuito de eliminar chances de recorrências.

Considerando a necessidade de obtenção de bordas limpas para a prevenção de recidivas, há consenso de que os tumores com alta probabilidade de recorrência local, como sarcomas de tecidos moles, mastocitomas de alto grau e adenocarcinomas mamários (em gatas), requerem ressecção com margens entre 2 e 3 cm, em todas as direções. Algumas neoplasias, como os mastocitomas, requerem excisão com grandes margens por produzirem as *skip* metástases, que, em geral, podem se desenvolver a uma distância de até 2 cm do tumor primário, daí a recomendação de manter-se a margem de 3 cm, no mínimo.

Em cães com neoplasias orais, em geral, preconiza-se a margem de 1 cm. Observou-se nessa espécie que foi adequada a ressecção com 1 cm de bordas limpas, em carcinomas de células escamosas localizadas rostralmente, prevenindo a recorrência do tumor, porém não se constataram esses mesmos resultados em pacientes acometidos por fibrossarcoma oral. Os tumores ósseos, em geral, como os localizados na cabeça e os da cavidade oral, com frequência são localmente invasivos, podendo comprometer os ossos, sendo necessário definir a margem de excisão pela imagem radiográfica ou pela cintigrafia nuclear. Nas ressecções de neoplasias que envolvem o tecido ósseo, o exame radiográfico dos segmentos excisados contribui para avaliar as margens cirúrgicas.

É importante ressaltar que as margens cirúrgicas a serem respeitadas independem do tamanho do tumor.

Remoção dos linfonodos

A decisão pela linfadenectomia deve se fundamentar na avaliação clínica do linfonodo. A remoção é indicada quando há evidências de

comprometimento metastático, como aumento de volume, forma irregular, consistência firme, ausência de mobilidade, e, principalmente nos casos de linfonodo positivo, na avaliação citológica por aspiração com agulha fina. Faz-se necessário diferenciar a linfadenopatia por metástase neoplásica da hiperplasia e da reatividade a vários agentes tumorais, infecção e inflamação. A constatação de linfonodos histologicamente positivos para neoplasia é sinal de emergência metastática sistêmica.

É importante considerar que atualmente, além dos exames pré-cirúrgicos já citados, a associação da histopatologia com técnicas de imuno-histoquímica utilizando-se anticorpos monoclonais, mapeamento linfático com corantes e radiolinfocintigrafia fornece avaliação mais precisa não somente dos linfonodos regionais, mas também do linfonodo sentinela, e é mais específica para a região ou o órgão acometido pelo tumor. O linfonodo sentinela é o primeiro linfonodo a receber células malignas do tumor primário.

As controvérsias referentes aos benefícios ou não da linfadenectomia profilática na área de drenagem do tumor primário existem e estão correlacionadas com as disseminações metastáticas das neoplasias epiteliais que ocorrem com mais frequência por meio dos linfonodos, diferentemente quando comparadas às de origem mesenquimal.



Figura 12.4 Imagens fotográficas do pré, trans e pós-operatório de cirurgia excisional de neoplasia e reconstrução plástica em cotovelo esquerdo de cão. **A.** Neoplasia ulcerada na face caudolateral em cotovelo esquerdo de cão (seta). **B.** Exérese da neoplasia com margens de segurança. **C.** Aspecto final de retalho tubular (seta) corrigindo o defeito cutâneo no local da remoção da neoplasia. **D.** Trinta dias de pós-operatório evidenciando reparação tecidual em evolução com crescimento da pelagem. Imagens cedidas por Artur G. Rocha.

Os linfonodos regionais representam barreira significativa à disseminação metastática, pois atuam como filtros à passagem de células neoplásicas, retendo-as, além de contribuírem com a resposta imunológica contra o câncer. Em alguns estudos experimentais em que se utilizam modelos animais, demonstrou-se que 50 a 60% das células neoplásicas

passam pelos linfonodos e aparecem nos canais linfáticos eferentes ou passam pelas vias linfovenosas, dentro de poucas horas.

A retenção das células tumorais reduz-se com o passar do tempo, e poucas células neoplásicas ficam detidas nos linfonodos após a administração de cortisona.

Discordando com o exposto anteriormente de que os linfonodos atuariam como filtros, algumas pesquisas demonstraram que os linfonodos são minimamente efetivos como barreira à passagem de células tumorais, sendo mais importantes na resposta imunológica.

Apesar da indicação da linfadenectomia para os casos de linfonodos clinicamente comprometidos pela neoplasia, sabe-se que nem sempre esse procedimento aumenta a chance de cura. Uma das desvantagens de se remover o linfonodo afetado é a morbidade associada à intervenção cirúrgica. Contudo, alguns estudos demonstram que a morbidade causada pela presença de linfonodos contaminados pelo tumor é maior quando comparada à da linfadenectomia terapêutica.

Considera-se mais difícil a decisão no que diz respeito à remoção ou não de linfonodos com aspectos normais, pois sua exérese aumenta a morbidade, minimizando importante mecanismo de defesa na disseminação do tumor. Apesar das poucas evidências de que a remoção de linfonodo negativo possa contribuir com a cura, sabe-se comprovadamente que a presença de linfonodos positivos está associada a prognóstico ruim.

Considerando-se que nem sempre a linfadenectomia profilática é benéfica no propósito de eliminar lesões micrometastáticas em potencial, e que com esse procedimento associam-se prejuízos à resposta imunológica e aumento da morbidade, foram definidos alguns critérios e há consenso de que a excisão ou não dos linfonodos deve ser realizada em determinadas circunstâncias:

- Com a comprovação histológica de que o linfonodo contém células neoplásicas

• Quando os linfonodos apresentam aspectos anormais durante a intervenção cirúrgica
• Nas ressecções compartimentais, em bloco ou nas amputações, quando então o linfonodo encontra-se dentro da margem cirúrgica
• Quando o linfonodo se localiza em áreas críticas, como os retrofaríngeos, os mesentéricos e os hilares, principalmente se aderidos a órgãos ou estruturas vitais, que se lesionados durante a ressecção poderiam trazer prejuízos aos pacientes
• Quando a remoção do linfonodo ou da cadeia linfática acarretar transtornos à resposta imunológica.

Cirurgia com intenção paliativa

A cirurgia paliativa tem como finalidade principal a melhoria da qualidade de vida, sem necessariamente prolongar a sobrevivência, interferir no prognóstico ou conferir a cura da doença. Esse tipo de intervenção traz benefícios ao paciente por proporcionar alívio dos efeitos diretos do tumor, como dor, hemorragias e obstruções em órgãos dos sistemas digestório, respiratório, urinário e nervoso central. Os procedimentos cirúrgicos paliativos visam também à citorredução, com o propósito de potencializar outras terapias, e a ablação endócrina, além de facilitar e promover a higiene.

O procedimento cirúrgico de caráter paliativo pode ser benéfico em certas situações, como nos animais com adenocarcinomas mamários ulcerados e infectados (Figura 12.5) e metástases pulmonares assintomáticas. As esplenectomias de pacientes com hemangiomas ou hemangiossarcomas são consideradas intervenções paliativas significativas na prevenção de complicações hemodinâmicas consequentes à ruptura esplênica.

As ressecções, mesmo incompletas, podem não alterar a evolução da doença, mas melhoram as condições de vida, como nos casos de grandes e

extensos fibrossarcomas orais ulcerados, provocando anorexia secundária à dor e ao desconforto.

Outros exemplos de intervenções paliativas são as ressecções de tumores obstrutivos do intestino delgado, como nos casos de liomiossarcomas, as amputações de membros acometidos por osteossarcomas com o propósito de abolir a dor (Figura 12.6), as gastrenterostomias para liberar as obstruções secundárias às neoplasias gástricas e pancreáticas, além das colecistoenterostomias para viabilizar fluxos biliares interrompidos por neoplasias pancreáticas.

A excisão ampla com margens limpas é sempre o procedimento indicado, mas em algumas situações não é possível a ressecção completa. Nesse caso, a cirurgia citorredutiva, também conhecida como *debulking*, deve ser empregada com os seguintes propósitos:

- Preservar estruturas anatômicas vitais, como os tumores envolvendo o sistema nervoso central e a bexiga urinária
- Recidivas tumorais após tentativas de ressecções completas sem sucesso
- Determinadas neoplasias, como os sarcomas, que estão associados a altas taxas de recorrências locais após cirurgias agressivas.

Apesar de as citorreduções violarem os princípios básicos da cirurgia oncológica no que se refere à obtenção de bordas limpas, essas intervenções são benéficas para potencializar terapias adjuvantes como a radioterapia e a quimioterapia, consideradas mais efetivas e capazes de erradicar determinados tipos de câncer quando aplicadas em pequenos tumores ou reduzido número de células neoplásicas.

A combinação dos tratamentos por meio de cirurgia citorredutiva, radioterapia e quimioterapia antineoplásica pode ser aplicada conforme a seguinte sequência:

- *Terapia adjuvante pós-cirúrgica*: convencionalmente, a citorredução cirúrgica precede a quimioterapia e a radioterapia, pois estas são mais

efetivas quando aplicadas para erradicar pequeno número de células tumorais

- *Terapia adjuvante intraoperatória*: a radioterapia pode ser aplicada durante a intervenção cirúrgica, principalmente nos casos de tumores próximos ou relacionados com estruturas que possam sofrer lesões durante a radiação, por exemplo, nos carcinomas de células de transição localizados na bexiga
- *Terapia adjuvante pré-cirúrgica*: indicada em casos que se faz necessária a redução tumoral para facilitar a excisão. Nesses, a cirurgia subsequente à terapia adjuvante é realizada com a finalidade de remover toda a neoplasia sem a necessidade de terapias adjuvantes.

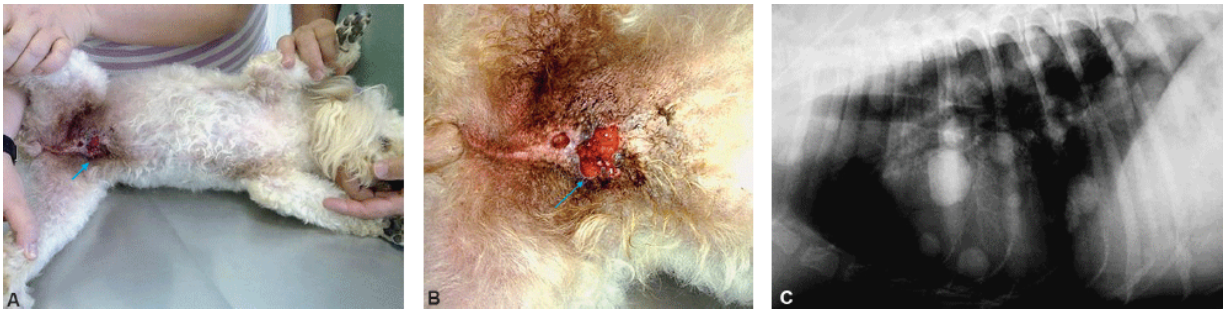


Figura 12.5 Imagens fotográfica e radiográfica de neoplasia cutânea e metástase pulmonar em cão (setas). **A.** Visão panorâmica. **B.** Visão aproximada de neoplasia ulcerada localizada em baixo-ventre. **C.** Padrão pulmonar nodular da metástase do mesmo paciente.



Figura 12.6 Imagem fotográfica de cão submetido à amputação radical do membro torácico direito acometido por osteossarcoma.

Cirurgia preventiva ou profilática

Na intervenção cirúrgica preventiva, o procedimento é realizado antes do desenvolvimento do tumor, em paciente com alto risco para tal, ou é indicado para prevenir ou reduzir a recorrência neoplásica após a terapia inicial. Em pequenos animais, é comprovada a importância da cirurgia profilática no desenvolvimento de alguns tumores, entre eles:

- Neoplasias mamárias nas fêmeas: a ovário-histerectomia precoce, ou seja, realizada antes do primeiro cio, reduz a incidência de tumores mamários nas fêmeas da espécie canina
- Tumores benignos vaginais em cadelas: a ovariectomia é efetivo meio de reduzir o desenvolvimento e a recorrência de tumores vaginais, como os liomiomas e os fibroliomiomas em cadelas, e consiste em uma etapa do tratamento cirúrgico dessas neoplasias
- Neoplasias testiculares em cães: os tumores testiculares são mais frequentes em cães com criptorquidismo, entre eles os tumores de células

de Sertoli e os seminomas. Em razão do caráter hereditário do criptorquidismo, a orquiectomia é o tratamento de escolha

- Tumor de células escamosas em gatos: as neoplasias de células escamosas desenvolvem-se de preferência em áreas despigmentadas, como orelhas, plano nasal e face, principalmente quando expostas à irradiação solar ultravioleta. Em muitos animais, as neoplasias são precedidas por lesões pré-cancerosas em áreas despigmentadas, suscetíveis ao desenvolvimento neoplásico. Nesses casos, as excisões de plano nasal e orelhas são úteis no controle da doença
- Neoplasias colorretais em cães: há algumas evidências de que lesões benignas, como os pólipos localizados no reto, podem se transformar em neoplasias malignas, como os carcinomas. Assim, as excisões locais dessas lesões são procedimentos cirúrgicos úteis na profilaxia do câncer retal.

Emergências cirúrgicas em oncologia

As emergências oncológicas em pequenos animais com frequência requerem intervenção cirúrgica imediata. As descrições das técnicas cirúrgicas foram abordadas nos vários capítulos referentes às neoplasias das diversas estruturas anatômicas. O crescimento tumoral, maligno ou não, pode ser a causa de situações emergenciais por mecanismos de perfurações, rupturas, hemorragias, obstruções, compressões, aderências e tamponamentos.

As neoplasias que com mais frequência constituem emergência cirúrgica são representadas pelos hemangiossarcomas esplênicos e hepáticos, cujas rupturas podem resultar em profusas hemorragias (Figura 12.7).

Outros tumores, como os carcinomas hepatocelulares e os adenocarcinomas adrenocorticais, ao romperem-se, causam hemorragia intra-abdominal. O hemoperitônio consequente à ruptura provocada pela invasão tumoral em grandes vasos também representa emergência cirúrgica.

As neoplasias intratorácicas são as causas mais comuns de efusões pericárdicas e tamponamentos em cães. Os hemangiossarcomas de átrio direito representam a principal causa de efusão e tamponamento cardíaco por hemorragias intrapericárdicas. As neoplasias primárias associadas à efusão pericárdica incluem tumores da base do coração, mesoteliomas, condrossarcomas, sarcomas e neoplasias de tireoide ectópica. As efusões pericárdicas em cães também podem ser provocadas por lesões metastáticas que afetam o coração, como hemangiomas, adenocarcinomas mamários, linfossarcomas e melanomas.

Em gatos, é raro observar efusão pericárdica causada por neoplasias, sendo os linfossarcomas os tumores mais associados. Outras neoplasias podem comprometer o coração e o pericárdio, principalmente os tumores metastáticos como os adenocarcinomas de mama, os carcinomas salivares, os hemangiossarcomas, os mesoteliomas e os melanomas.

O tamponamento cardíaco, na fase aguda, pode ser controlado por meio de pericardiocentese realizada com auxílio de exame ultrassonográfico. O tratamento a longo prazo é cirúrgico, podendo ser por pericardiectomia ou por formação de fístula pleuropericárdica.

De maneira geral, as emergências oncológicas obstrutivas que requerem tratamento cirúrgico são as que acometem os tratos respiratório, digestório e urinário. Nas vias respiratórias, as neoplasias provocam obstrução intraluminal, ou o impedimento aéreo decorre de compressão tumoral extraluminal. Em cães e gatos, os tumores intraluminais de laringe, traqueia e brônquios não são frequentes. As neoplasias pulmonares primárias ou secundárias causam obstruções e intensas dispneias que requerem tratamentos de emergência. A compressão extraluminal das vias respiratórias é causada por tumores de tireoide, esôfago, mandíbula, mediastino, timo e linfonodos. O tratamento dos animais dispneicos visa a manter as condições respiratórias por meio das ressecções neoplásicas e das traqueostomias.

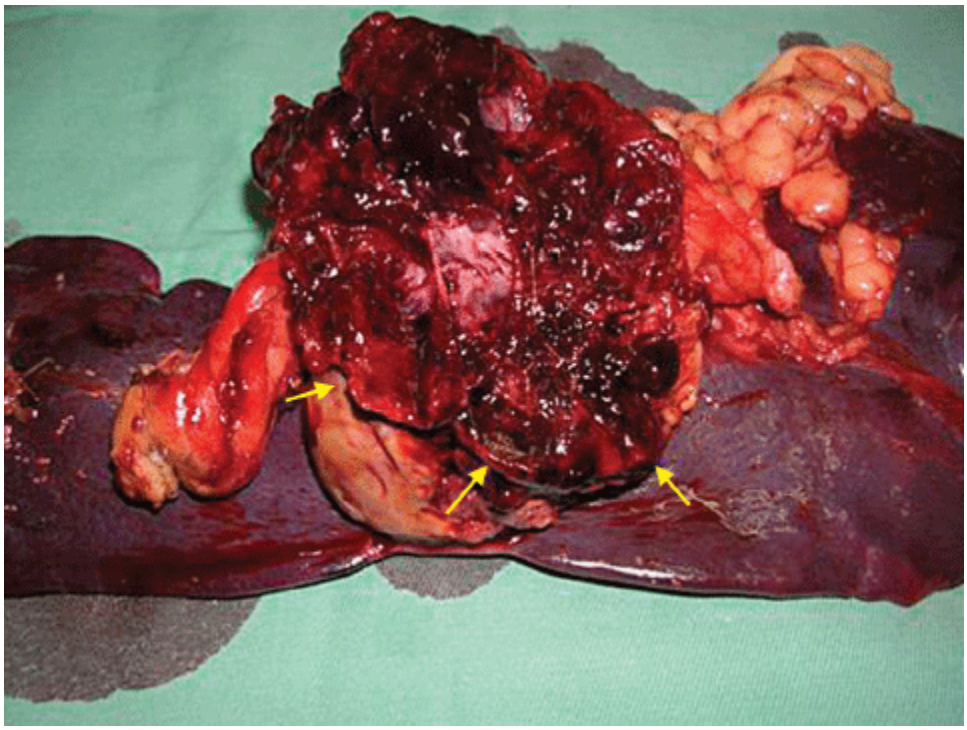


Figura 12.7 Imagem fotográfica de pós-operatório de esplenectomia total em cão. Nota-se presença de neoplasia esplênica ulcerada (setas), removida em caráter emergencial.

São emergências cirúrgicas aquelas causadas por obstruções e perfurações gastrintestinais decorrentes de neoplasias murais, intraluminais e compressões extraluminais, ou ainda secundárias às aderências restritivas (Figura 12.8). Alguns tumores gastrintestinais, como linfossarcomas e adenocarcinomas, são erosivos e frequentemente provocam perfurações com extravasamento e consequentemente peritonite. A contaminação bacteriana pode ocorrer mesmo na presença de alças intestinais não perfuradas, pois em alguns casos a translocação de microrganismos à cavidade abdominal acontece por segmentos gastrintestinais isquêmicos, provocados pela neoplasia.

As uropatias obstrutivas nas doenças neoplásicas estão associadas a tumores extramurais e podem ser de localização intra-abdominal, pélvica ou retroperitoneal, ou decorrer de lesões intramurais de ureter, bexiga urinária e uretra. Os ureteres e a uretra podem ser obstruídos por doença linfática retroperitoneal ou por fibroses pós-radiações. A complicação urinária mais

comum em cães é a obstrução provocada por carcinomas de células de transição da bexiga urinária ou na uretra.

Ressecções de metástases

Atualmente, tornou-se uma opção terapêutica importante no controle do câncer a ressecção de metástases pulmonares, hepáticas e cerebrais, com tumor primário controlado, com ausência de lesões em outras áreas e ineficácia de outra modalidade terapêutica. Sabe-se que pacientes acometidos por pequenas lesões metastáticas e em número reduzido podem se beneficiar com suas extirpações. É comprovada a melhora obtida em pacientes com tumores primários controlados submetidos à exérese de nódulos pulmonares e hepáticos metastáticos.

Outros exemplos dos benefícios das remoções de metástases no homem são as linfadenectomias para esvaziamento axilar no câncer de mama e as ressecções de metástases ósseas, oferecendo oportunidades para fixações internas, além de prevenirem fraturas secundárias.

Preconiza-se atualmente, desde que realizadas em centros cirúrgicos especializados, a remoção de metástases cerebrais que não predispuserem a grandes disseminações tumorais, tiverem baixas taxas de morbidade e mortalidade, resultando em melhor qualidade de vida ao paciente e aos familiares.

Em Medicina Veterinária, as ressecções de nódulos metastáticos hepáticos, pulmonares e ósseos podem prolongar a vida do paciente, mantendo consequentemente a qualidade desta. Por exemplo, as metastasectomias pulmonares contribuíram com sobrevida de 6 meses, em média, em cães acometidos por osteossarcomas. As ressecções também podem ser realizadas em lobos hepáticos comprometidos, associados a neoplasias abdominais. Apesar dos benefícios citados com as ressecções dos nódulos de metástases, são poucos os relatos em cães e gatos dessa modalidade; é necessário ampliar as pesquisas e seus respectivos resultados.

Importância das margens pós-ressecções

Como as cirurgias curativas têm por objetivo prolongar a sobrevida dos pacientes com câncer e, em alguns tipos de tumor, visa a erradicar a doença, o American Joint Committee on Cancer (AJCC) elaborou um sistema de classificação das cirurgias de acordo com a obtenção de margens após as excisões (Tabela 12.1).

De acordo com a obtenção dos resultados anteriores, os pacientes R1 e R2 devem ser submetidos às terapias adjuvantes locais ou sistêmicas, conforme seu estadiamento. Nas intervenções cirúrgicas com excisão incompleta, como na R1, além dos tratamentos adjuvantes, há indicações de futuras reintervenções. A presença de tumor residual na avaliação histopatológica aponta a necessidade de ressecções em bloco, ou excisão ampla da borda contaminada. Nos casos de doenças residuais detectadas, as excisões devem ser planejadas de modo a incluir as áreas contaminadas, os trajetos de biopsia e de introdução de drenos e os tecidos cicatriciais.

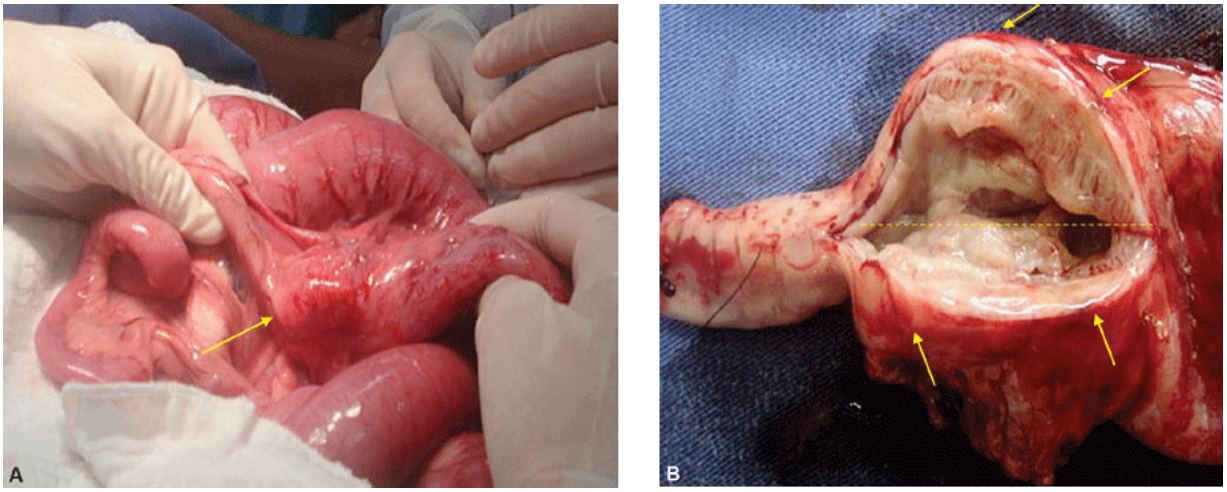


Figura 12.8 Imagens fotográficas do trans e pós-operatório de obstrução intestinal por neoplasia intraluminal em cão. **A.** Imagem transoperatória evidenciando neoplasia intraluminal em intestino delgado (seta). **B.** Imagem pós-operatória visibilizando a neoplasia (setas) após corte longitudinal (linha tracejada) para coleta e envio de material para exame histopatológico.

Tabela 12.1 Classificação das cirurgias de acordo com as margens pós-ressecções.

Classificação das cirurgias	Margens pós-ressecções
R0	Margens microscópicas livres de células neoplásicas
R1	Ressecção macroscópica completa com margens microscópicas comprometidas
R2	Ressecção incompleta com margens macroscópicas comprometidas pela neoplasia

Adaptada de American Joint Committee for Cancer Staging and End Results Reporting, 1977.[1]

Falhas do tratamento cirúrgico

Os resultados indesejáveis do tratamento cirúrgico são representados pelas recorrências locais, além das metástases em linfonodos regionais ou distantes. As falhas nas ressecções neoplásicas devem ser minimizadas seguindo-se rigorosamente todos os princípios que regem a cirurgia oncológica, além de se efetuar o planejamento cirúrgico com base no comportamento biológico do tumor e no estadiamento TNM (tumor, linfonodo e metástase) do paciente. Não obstante, as reavaliações periódicas pós-cirúrgicas são imprescindíveis para a detecção das falhas do tratamento e instituição de novos procedimentos terapêuticos.

Tem sido demonstrado em estudos experimentais que a remoção da neoplasia primária correlaciona-se ao aumento da taxa de aparecimento de lesões metastáticas, porque alguns tumores primários produzem proteínas, como os fatores antiangiogênicos, os quais limitam o aparecimento de metástases. Apesar de a possibilidade da excisão do tumor primário predispor à disseminação da neoplasia, tal fato não contraindica a exérese

tumoral, pois o aparecimento de metástases após a extirpação tumoral primária não é muito frequente. Constatou-se que os benefícios da ressecção do tumor primário são superiores aos riscos advindos das disseminações metastáticas em potencial, secundárias à supressão dos fatores angiogênicos. Portanto, a excisão tumoral permanece como opção para o controle das neoplasias em cães e gatos.

Referência bibliográfica

1. AMERICAN JOINT COMMITTEE FOR CANCER STAGING AND END RESULTS REPORTING. *Manual for staging of cancer 1977*. Chicago: American Joint Committee on Cancer; 1977.

Bibliografia

ABBOTT, A. M.; MILLER, B. T.; TUTTLE T. M. *et al*. Outcomes after tumescence technique *versus* eletrocautery mastectomy. *Ann. Surg. Oncolog.*, v.19, p. 2607-2611, 2012.

ABIMUSSI, C. J. X.; FERREIRA, J. Z.; FLORIANO, B. P. *et* al. Anestesia local por tumescência com lidocaína em cadelas submetidas à mastectomia. *Arq. Bras. Med. Vet. Zoot.*, v. 65, n.5, p. 1297-1305, 2013.

ALBAGLI, R. O.; MARQUES, R. G. Suturas básicas. In: MARQUES, R. G. *Cirurgia Instrumental e Fundamentos Técnicos.* Rio de Janeiro: Cultura Médica, p. 333-350, 2001.

AMEDDE, R.; DHURANDHAR, N. R. Fine-needle aspiration biopsy. *Laringosc.*, v. 111, p. 1551-1557, 2001.

BARRACAT, F. F.; FERNANDES J. R. H. J.; SILVA, M. J. *Cancerologia atual. Um enfoque multidisciplinar.* São Paulo: Roca, p. 11-98, 2001.

BERG, J. Principles of oncology orofacial surgery. *Clin. Techn. Small Anim. Pract.*, v. 13, n. 1, p. 38-41, 1998.

BRAGA, F. A. Laceração lingual em um cão: relato de caso. *Medvep.*, v. 2, n. 8, p. 239-243, 2004.

BRENTANI, M. M.; COELHO, F. R. G.; IYEYASU, H. *et* al. *Bases da oncologia*. São Paulo, p. 427-440, 1998.

BRENTANI, M. M.; COELHO, F. R. G.; KOWALSKI, L. P. *Bases da oncologia*. 2. ed. São Paulo: Lemar, 2003.

DERNELL, W. S.; WITHROW, S. J. Preoperative patient planning and margin evaluation. *Clin. Techn. Small Anim. Pract.*, v. 13, n. 1, p. 17-21, 1998.

EHRHART, N.; CULP, W. T. N. Principles of surgical oncology. In: KUDNIG, S. T.; SÉGUIN, B. *Veterinary Surgical Oncology*. 1. ed. Oxford: Wiley-Blackwell, p. 3-15, 2012.

ENDE, V. D.; VRIENS, P. W.; ALLEMA, J. H. *et al*. Adhesive bonds or percutaneous absorbable suture for closure of surgical wounds in children. Result of a prospective randomized trial. *J. Pediatr. Surg.*, v. 39, n. 8, p. 1249-1251, 2004.

FOSSUM, T. W.; HEDELUND, C. S.; HULSE, D. A. *et al*. *Cirurgia de pequenos animais*. 2. ed. São Paulo: Roca, p. 135-822, 2005.

FULCHER, R.; SUDVIG, L. L.; BERGMAN, P. J. *et* al. Evaluation of a two-centimeter lateral surgical margin for excision of grade I and grade II cutaneous mast cell tumors in dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 228, n. 2, p. 220-240, 2006.

GIRARDI, F. M.; ZANELLA, V. G.; KROEF, R. G. Correlation between clinical and pathological data and surgical margins in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Braz. J. Otorhinolaryngol.*, v. 79, n. 2, p. 190-195, 2013.

GUALTIERE, M.; MONZEGLIO, G.; SCANZIANI, E. Gastric neoplasia. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, v. 29, n. 2, p. 415-440, 1999.

JOHNSON, R. E.; SIGMAN, J. D.; FUNK, G. F. *et al*. Quantification of surgical margin shrinkage in the oral cavitiy. In: HEAD & NECK IV INTERNATIONAL CONFERENCE ON HEAD AND NECK CANCER. *Proceedings of Head & Neck IV International Conference On Head and Neck Cancer*, p. 281-286, 1997.

LAVALLE, G. E.; ARAÚJO, R. B.; CARNEIRO, R. A. *et* al. Punção aspirativa por agulha fina para diagnóstico de mastocitoma em cães. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootecn.*, v. 55, n. 4, p. 45-51, 2003.

LIEBMAN, S. B. N. F.; BREGAZZI, V. S. Clinical outcome of dogs with grade-ll mast cell tumors treated with surgery alone: 55 cases (1996-1999). *J. Am. Vet. Med. Associat.*, v. 218, p. 1120-1123, 2001.

MENKE, C. H. O triunfo da cirurgia conservadora. *Rev. Bras. Mastol.*, v. 12, n. 4, p. 7-9, 2002.

MORRIS, J.; DOBSON, J. *Oncologia em Pequeños Animales*. Buenos Aires: Inter-Médica, p. 27-29, 2002.

MORRIS, W. B. *Cancer in dogs and cats: medical and surgical management.* Pensilvânia: Williams & Wilkins, 1998.

OLIVEIRA FILHO, R. O.; SANTOS, R.; SILVA, A. M. *et* al. Corante vital é suficiente para biopsia de linfonodo sentinela inguinal em pacientes portadores de melanoma. *Acta Cirúrg. Bras.*, v. 21, n. 1, p. 12-15, 2006.

OLIVEIRA, H. C. Ética em cirurgia. In: MARQUES, R. G. *Cirurgia. Instrumental e Fundamentos Técnicos*. Rio de Janeiro: Cultura Médica, p. 391-395, 2001.

OSMAN, M. O.; JENSEM, S. L. Surgical gloves: current problems. *World J. Surg.*, v. 23, n. 7, p. 430-437, 1999.

RABHAE, G. N.; RIBEIRO FILHO, N.; FERNANDES, A. T. Infecção do sítio cirúrgico. In: FERNANDES, A. T.; RIBEIRO FILHO, N. *Infecção Hospitalar e suas Interfaces na Área da Saúde*. Rio de Janeiro: Atheneu, p. 479-501, 2000.

RAPPETI, J. C. S.; PIPPI, N. L.; CONTESINI, E. A. Reconstituição experimental da parede torácica de gatos com implante heterógeno de cartilagem auricular conservada em glicerina a 98%. *Ciênc. Rural*, v. 33, n. 6, p. 1089-1094, 2003.

ROSENTHAL, R. C. *Veterinary oncology secrets*. Philadelphia: Hanley & Belfus, 2001.

SAKUMA, H. C.; MATERA, J. M.; VALENTE, N. S. Estudo clínico sobre aplicação do retalho cutâneo. *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.*, v. 40, p. 32-37, 2003.

SEKINE, T.; NAKAMURA, T.; SHIMIZU, Y. *et al*. A new type of surgical adhesive made from porcine collagen and polyglutamic acid. *J. Biomed. Mat. Res.*, v. 54, n. 2, p. 305-310, 2001.

SLATTER, D. *Manual de Cirurgia de Pequenos Animais.* 2. ed. São Paulo: Manole, 1998.

SODERSTROM, M. J.; GILSON, S. D. Principles of surgical oncology. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, v. 25, p. 97-110, 1995.

SORENMO, K. U.; SHOFER, F. S.; GOLDSCHMIDT, M. H. Effects of spaying and timing of spaying on survival of dogs with mammary carcinomas. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 14, p. 266-271, 2000.

SOUZA, F. W.; BRUN, M. V.; DE NARDI, A. B. *et* al. Linfadenectomia laparoscópica em cadela com neoplasia mamária. *Ciênc. Rural.* v. 43, n. 4, p. 750-754, 2013.

SZENTIMREY, D. Principles or reconstructive surgery for the tumor patient. *Clin. Techn. Small Anim. Pract.*, v. 13, n. 1, p. 70-76, 1998.

THAMM, D. H.; VAIL, D. M. Mast cell tumors. In: WITHROW, S.; MACEWEN, E. G. *Small Animal Clinical Oncology.* 3. ed. Philadelphia: Saunders, p. 261-282, 2001.

WEISSE, C. S.; SHOFER, S. F.; SORENMO, K. Recurrence rates and sites for grade II canine cutaneous mast cell tumors following complete surgical excision. *J. Am. Vet. Med. Associat.*, v. 38, p. 71-73, 2002.

WITHROW, S. J. The evolution of veterinary surgical oncology. *Clin. Techn. Small Anim. Pract.*, v. 13, n. 1, p. 1-3, 1998.

WITHROW, S.; MACEWEN, E. G. *Small Animal Clinical Oncology*. 3. ed. Philadelphia: Saunders, p. 63-76, 2001.

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. *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.*, v. 38, n. 1, p. 38-41, 2001.

OceanofPDF.com

13

Cirurgia Reconstrutiva Aplicada na Oncologia

Josiane Morais Pazzini, Andrigo Barboza De Nardi, Jorge Luiz Costa Castro e Rafael Ricardo Huppes

Introdução

As neoplasias são as principais causas de morte nos cães e gatos; cerca de 50% dos cães e 35% dos gatos são acometidos por algum processo neoplásico durante a sua vida.

Em virtude da frequência das neoplasias, a aplicabilidade da cirurgia reconstrutiva como correção cirúrgica é uma boa opção. Nos casos de neoplasias extensas ou de tamanho reduzido, mas que exijam margens amplas, realiza-se inicialmente a exérese da neoplasia e, depois, é feita a reconstrução local, para promover a síntese completa da lesão.

O conhecimento profundo da anatomia e da fisiologia da espécie, o domínio das técnicas de exérese e de reconstrução, a compreensão da biologia tumoral e o uso competente das terapias adjuvantes ou alternativas à cirurgia são condições fundamentais para que o cirurgião realize o procedimento cirúrgico com sucesso.

As cirurgias reconstrutivas são empregadas principalmente em lesões extensas que teriam de cicatrizar como ferida de segunda intenção.

Utilizam-se as técnicas reconstrutivas nas correções de anomalias congênitas, no traumatismo (mordedura, projétil balístico, queimadura) e nas neoplasias (Figura 13.1). Entretanto, o sucesso da técnica dependerá da extensão da lesão e da quantidade de estruturas comprometidas. As cirurgias reconstrutivas devem ser planejadas, considerando a localização do ferimento, a elasticidade do tecido disponível, o suprimento sanguíneo e a qualidade do leito da ferida.

Em cirurgias reconstrutivas, a preservação da microcirculação da pele, para manutenção de sua viabilidade, é fundamental para o sucesso do procedimento. Todavia, quando a microcirculação não é preservada, em virtude de manipulação cirúrgica inadequada, pode-se iniciar um processo de isquemia, e posteriormente levar à necrose local da região cirúrgica, comprometendo todo o procedimento.

As técnicas de correções realizadas em cirurgias reconstrutivas são retalhos e enxertos. Os retalhos consistem de porções de tecido removidas parcialmente do seu local de origem e transferidas para outro (leito receptor) onde recobrirão o defeito. A grande vantagem de empregar retalhos cutâneos é o fato de eles permitirem a cobertura imediata da região afetada e reduzirem o tempo de cicatrização do tecido, proporcionando ao paciente melhores resultados estéticos e funcionais.

Os retalhos cutâneos são classificados como pediculados e, dentro dessa classificação, subdividem-se em retalhos subdérmicos (constituídos por ramos terminais das artérias cutâneas diretas, associadas à camada do músculo cutâneo) e os de padrão axial (constituídos por artéria e veias cutâneas). Os retalhos subdérmicos são bastante utilizados em Medicina Veterinária, em virtude da facilidade de fecharem defeitos menores, porém eles têm utilização limitada em grandes defeitos. Os retalhos de padrão axial, todavia, por serem constituídos por artéria e veias cutâneas, são capazes de recobrir defeitos maiores, sendo próximos ou distantes da região

doadora; no entanto, para o sucesso do procedimento, é necessário um planejamento cuidadoso, com medições e marcações corretas.



Figura 13.1 Carcinoma de células escamosas em felino.

Os retalhos podem ser classificados em: pediculados ou livres; locais ou a distância; diretos ou indiretos. Os retalhos pediculados são aqueles em que se mantém a vascularização original completa ou parcialmente; e os retalhos livres ou microcirúrgicos são aqueles em que a circulação é refeita por meio da anastomose dos vasos do retalho com vasos do leito receptor por intermédio de técnica microcirúrgica. Os retalhos locais englobam os retalhos feitos com tecidos circunvizinhos; e os retalhos a distância correspondem a retalhos trazidos de outras áreas anatômicas direta ou indiretamente.

Retalhos subdérmicos

Os retalhos subdérmicos mais utilizados em Medicina Veterinária são os de avanço, que podem ser em pedículo único, bipediculados, H-plastia, Y-V, transposição, rotação, interpolação compreendendo os retalhos diretos, entretanto ainda utilizam-se os retalhos indiretos de bolsa dobradiça.

Retalhos de avanço são empregados para recobrir feridas cutâneas de formatos irregulares por meio de excisão triangular resultando em cicatriz em “Y” (Figura 13.2 A), excisão retangular resultando em cicatriz em “X” (Figura 13.2 B), excisão elíptica resultando em cicatriz linear, excisão crescente resultando em cicatriz em “U”, excisão circular resultando em cicatriz linear com ou sem formação de pregas em suas bordas. Os retalhos de avanço são descolados paralelamente às linhas de menor tensão, facilitando seu estiramento para a frente sobre o defeito. A V-Y-plastia é composta de incisões de relaxamento que oferecem retalhos de avanço e é utilizada para fechar ferimentos crônicos ou aqueles que causam distorção das estruturas adjacentes se forem fechados sob tensão. Nesta técnica, a incisão em “V” é fechada em “Y”.

Os pedículos únicos ou os bipediculados são muito utilizados em cirurgia reconstrutiva veterinária, em virtude de sua simplicidade e do fato de não originarem defeitos secundários, sendo indicados para correções de defeitos quadrangulares.

Em situações de defeitos extensos, podem ser feitos dois retalhos unipediculados de cada lado do defeito. Esta técnica, designada plastia em “H” (H-plastia), permite evitar a criação de retalhos muito longos, mais propícios ao desenvolvimento de necrose isquêmica total ou parcial (Figura 13.3). As suas desvantagens são maiores probabilidade de comprometimento vascular no nível das bordas do defeito e deiscência da sutura, já que implicam a existência de duas intersecções de incisões.

Os retalhos de rotação, de transposição e de interpolação são modelos subdérmicos; eles se assemelham em virtude do fato de partilharem uma das bordas com o defeito, ao passo que os retalhos de interpolação são uma

variação dos retalhos de transposição, em que não existe nenhuma margem em comum com o defeito. Os retalhos de interpolação são retangulares (Figura 13.4), recobrem defeitos próximos, mas não contínuos; assim, uma parte do retalho tem de ficar sobre a porção de pele interposta entre a região doadora e a região receptora. Os retalhos de interpolação são utilizados com menor frequência em Medicina Veterinária em razão do fato de, diferentemente do homem, o cão e o gato terem maior quantidade de pele frouxa disponível – isso diminui a sua utilização.

Os retalhos de rotação são semicirculares (Figura 13.5) e estão indicados para reconstruir defeitos triangulares. Os retalhos de transposição (Figura 13.6) são muito utilizados em virtude de serem extremamente versáteis, sendo empregados praticamente em todas as regiões do corpo, incluindo as extremidades. É importante ressaltar que a largura da base deste tipo de retalho deve ser igual à largura do defeito, e o comprimento do retalho deve ser duas vezes maior que a largura do defeito. O fato de transferirem pele adicional para o local receptor torna-os mais indicados do que os retalhos de avanço para correção de defeitos em que a tensão possa causar distorção e comprometer a funcionalidade das estruturas.

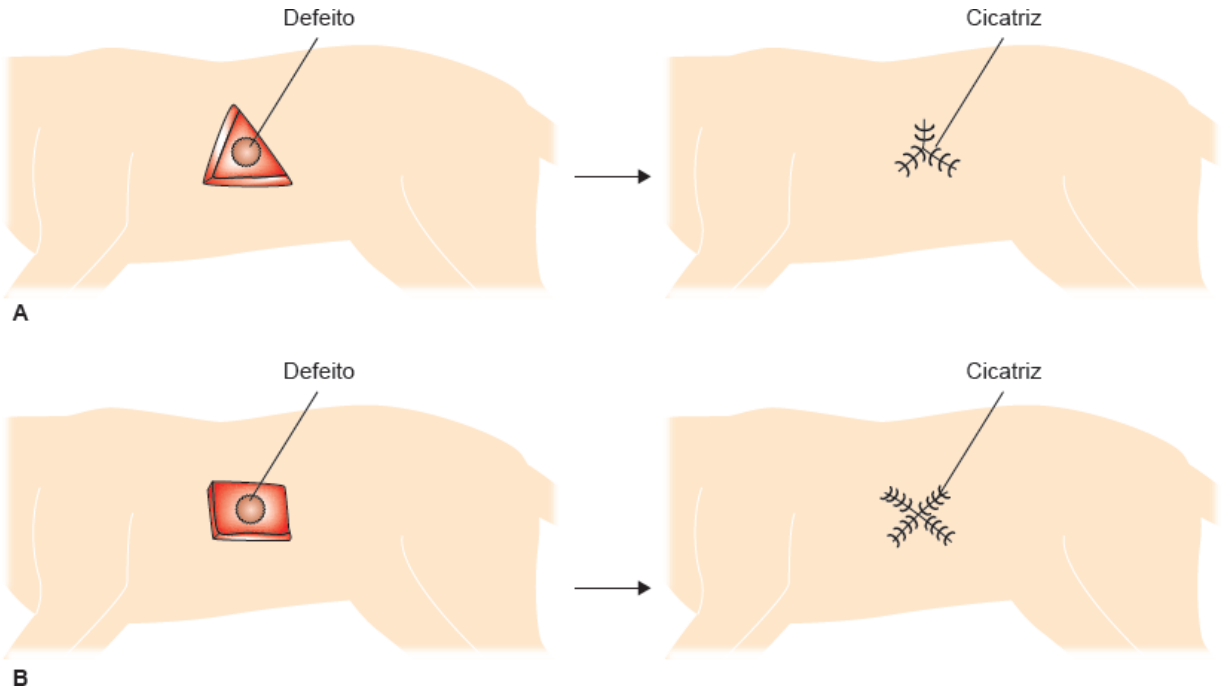


Figura 13.2 Fechamento em figura geométrica. **A.** Excisão triangular resultando em linha de sutura em formato de “Y” invertido **B.** Excisão retangular resultando em linha de sutura em forma de “X”.

Retalhos distantes são obtidos longe da região na qual se encontra o defeito cutâneo. São indicados principalmente para feridas extensas em nível de extremidades distais, em virtude da ausência de pele suficiente para promover a síntese da ferida sem tensão. O tórax e o abdome laterais são as áreas doadoras disponíveis. Estes são subdivididos em diretos ou indiretos, conforme o método utilizado para transferir o retalho ao leito receptor.

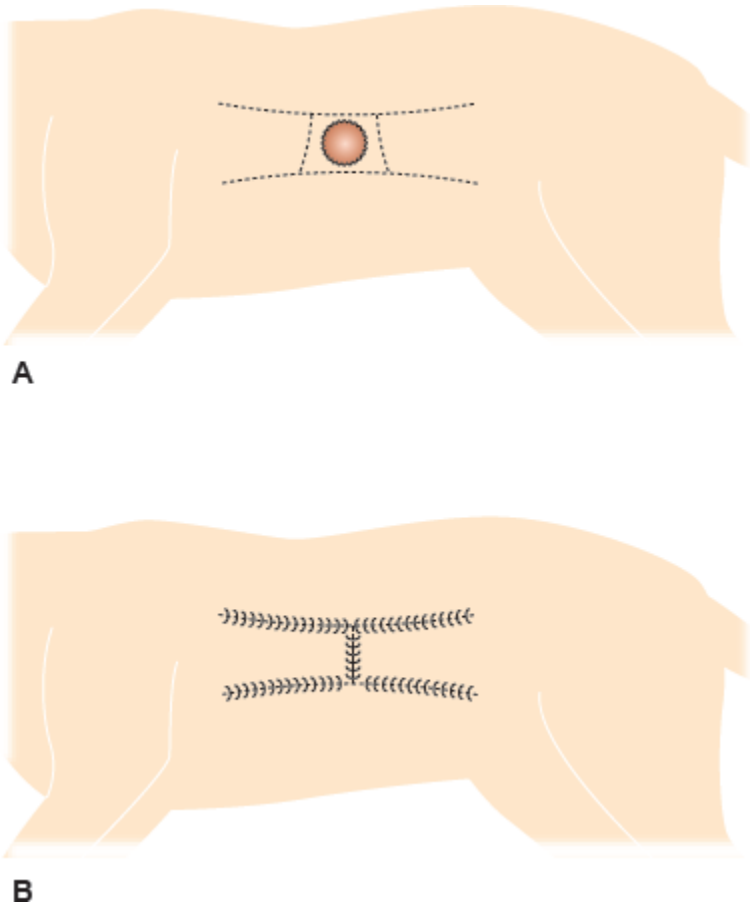


Figura 13.3 **A** e **B.** Retalho bipediculado de padrão subdérmico – plastia em “H”.

Os retalhos em bolsa ou em dobradiça são distantes, diretos e importantes na reconstrução de defeitos cutâneos no nível de extremidades distais ou no nível das articulações umerorradioulnar ou fêmuro-tibiopatelar (Figura 13.7). Podem ser unipediculados ou bipediculados. Necessitam de desbridamento e presença de granulação saudável no leito receptor para obter sucesso no momento da criação do retalho e de sua cicatrização e liberação. A confecção do retalho é obtida com o membro do animal: este é posicionado contra a parede corporal ipsilateral e são feitas duas incisões paralelas que formam uma bolsa onde o defeito é encaixado e fixado por meio de suturas de aproximação interrompidas. O membro deve ser imobilizado com atadura contra o corpo durante 14 dias, sendo realizada troca dos curativos a cada 2 ou 3 dias. A área doadora é suturada por padrões de aproximação interrompidos.

Os retalhos distantes apresentam desvantagem quanto à imobilização prolongada do membro afetado para assegurar sua sobrevivência e a cicatrização do defeito. O custo acaba sendo elevado para o proprietário em virtude do número de procedimentos necessários. Entretanto, esses retalhos estão associados à alta taxa de sobrevivência.

Os retalhos tubulares são utilizados para transferir pele da área doadora distante quando não há necessidade imediata de recobrir o defeito. São retalhos distantes e indiretos, criados por meio de duas incisões paralelas na pele em uma área em que seja possível reaproximar as bordas remanescentes sem tensão excessiva, a fim de suportarem suturas de aproximação. As bordas do retalho são suturadas também com padrão de aproximação, criando-se um tubo preso por ambas as extremidades. Após 18 ou 21 dias, a extremidade proximal do tubo é incisada e transposta sobre o defeito. As desvantagens desta técnica são o número de etapas do procedimento e o tempo exigido para se conseguir a vascularização do tubo para consequente fechamento do defeito. Por essa razão, seu uso tem sido substituído nas Medicinas Humana e Veterinária, em virtude de novas técnicas, como os retalhos axiais, os retalhos miocutâneos e as técnicas mais desenvolvidas de enxerto.

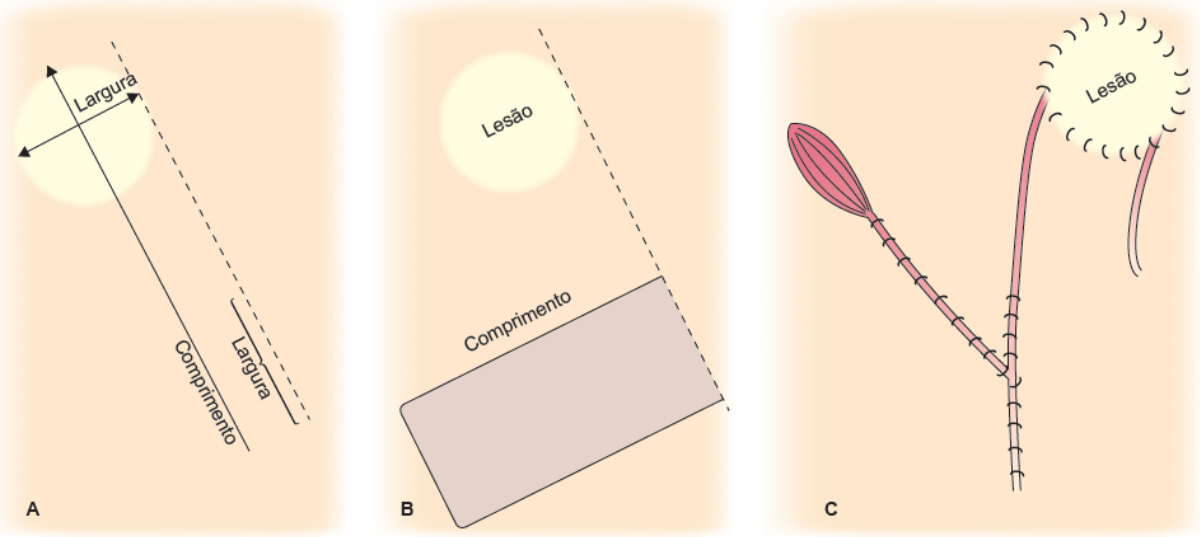


Figura 13.4 Retalho de interpolação padrão subdérmico. **A.** Mensurações para confecção do retalho. **B.** Diérese do retalho. **C.** Síntese da lesão com padrão de sutura simples interrompido.

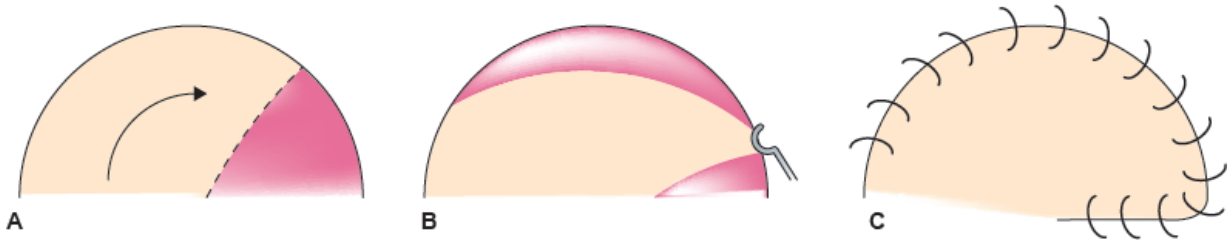


Figura 13.5 **A** a **C.** Retalho de rotação de padrão subdérmico.

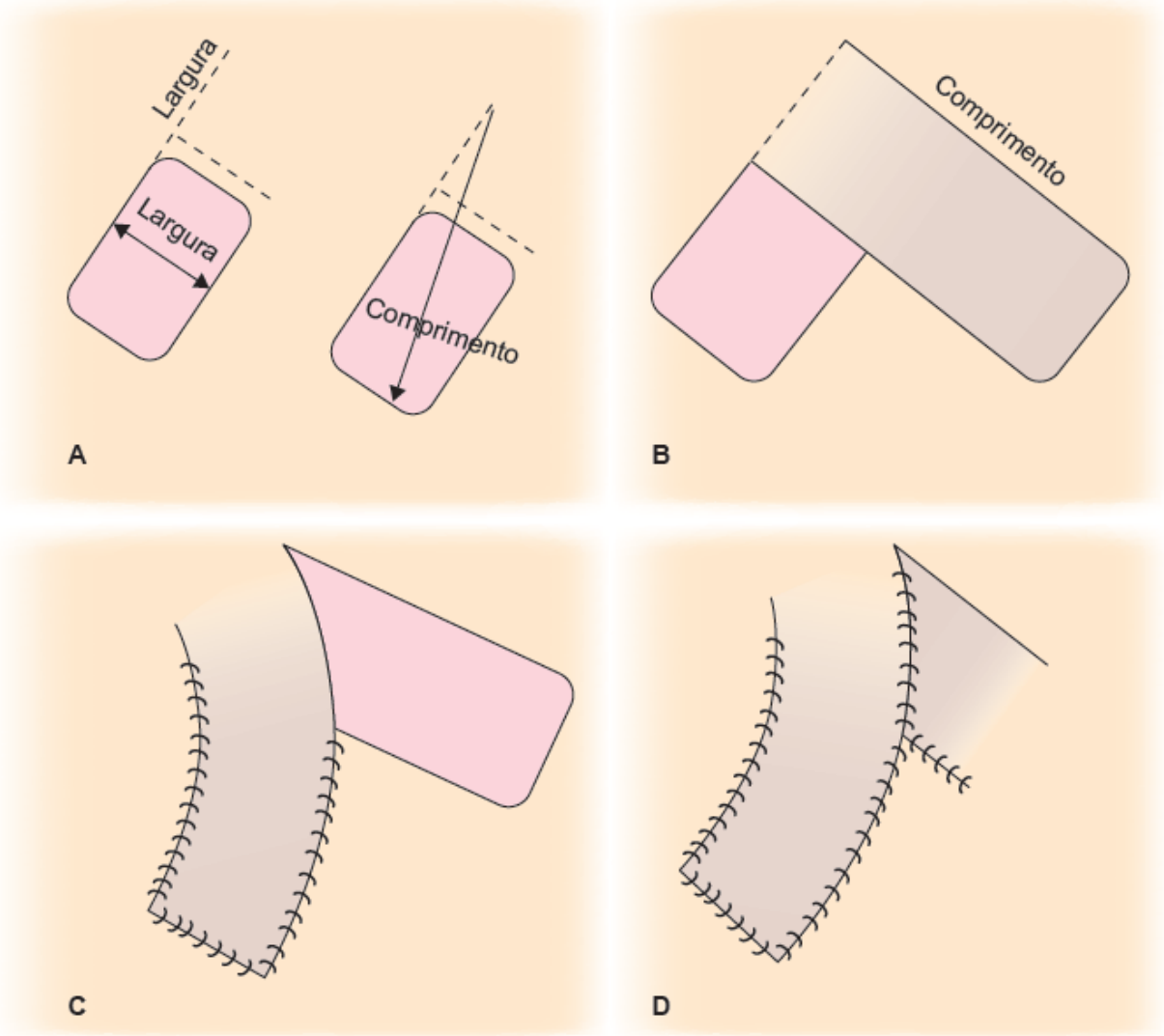


Figura 13.6 **A** a **D.** Retalho de transposição de padrão subdérmico. A largura da base é igual à largura do defeito, e o comprimento do retalho é obtido pela mensuração do ponto mais distante do defeito.

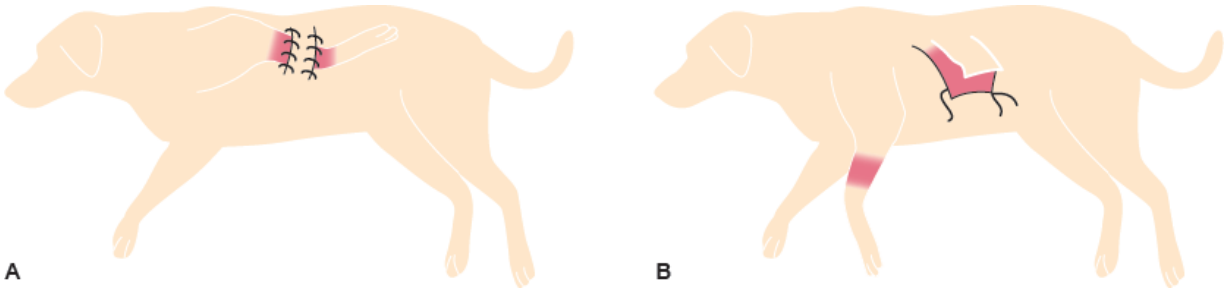


Figura 13.7 Retalho em bolsa e dobradiça em padrão subdérmico. **A.** Retalho bipediculado. **B.** Retalho unipediculado.

Retalhos de padrão axial

Os retalhos de padrão axial são pediculados e recebem essa denominação por incorporarem uma artéria e veias cutâneas na sua base. Esses retalhos são transferidos sempre dentro do seu raio e geralmente são retangulares ou em forma de “L”.

A aplicação dos retalhos de padrão axial geralmente é feita para corrigir feridas extensas. Assim, a grande vantagem desse tipo de retalho é a variabilidade de locais em que podem ser executadas as reconstruções – como na face, em algum membro, nas regiões ventral, dorsal e caudal.

Os retalhos de padrão axial são representados por meio de diversas formas de aplicação – como o modelo omocervical, auricular caudal, toracodorsal, braquial, epigástrico caudal e cranial, genicular, ilíaca externa, caudal lateral e conduto safeno reverso.

O modelo omocervical é constituído pelo ramo cervical superficial da artéria omocervical associada; este é utilizado principalmente para corrigir defeitos no nível da cabeça, na face, nas orelhas, nos ombros, no pescoço e nas axilas (Figura 13.8).

O padrão axial auricular caudal (Figura 13.9) é empregado na correção de defeitos ipsilaterais ou contralaterais que envolvam cabeça e pescoço, e constitui-se pelos ramos da artéria e das veias auriculares caudais.

Os modelos de padrão axial toracodorsal são preferíveis em alguns casos, em virtude de serem mais robustos. São empregados na correção de defeitos que envolvam ombros, membros torácicos, cotovelos, axilas e tórax. Esse tipo de retalho é constituído de um ramo cutâneo da artéria toracodorsal e da veia associada, localizadas na depressão escapular caudal, a espinha da escápula (Figura 13.10). Em virtude da presença de uma artéria calibrosa associada ao retalho, este pode ser utilizado para revestir defeitos maiores.

Os retalhos de padrão axial braquial superficial são utilizados para correções de defeitos no nível do antebraço e do cotovelo. A irrigação deste flape depende diretamente da artéria braquial superficial, a qual se localiza 3 cm proximal ao cotovelo (Figura 13.11).

O padrão epigástrico superficial cranial é bastante utilizado na correção de defeitos cutâneos extensos próximos ao externo, e o superficial caudal é utilizado na correção de abdome caudal, no flanco, no prepúcio, no períneo, na coxa e no membro pélvico (Figura 13.12). Um cuidado importante que deve ser adotado nessa técnica é sempre manter o tamanho do retalho pequeno, pois os vasos constituintes da sua estrutura são curtos, e pode-se sempre esperar que focos de necrose estejam presentes nele.

O retalho genicular é utilizado para corrigir defeitos que envolvam a tíbia lateral e medial e a articulação tibiotársica. Esse modelo é constituído do ramo genicular curto da artéria safena e da veia safena medial (Figura 13.13). O padrão axial ilíaco circunflexo profundo é empregado em correção de defeitos que envolvam tórax caudal, parede abdominal lateral, flanco ipsilateral, área lombar lateral, coxas medial ou lateral, trocanter maior e área pélvica. Esse flape é constituído do ramo dorsal do vaso ilíaco circunflexo profundo, que decorre diretamente da aorta (Figura 13.14).

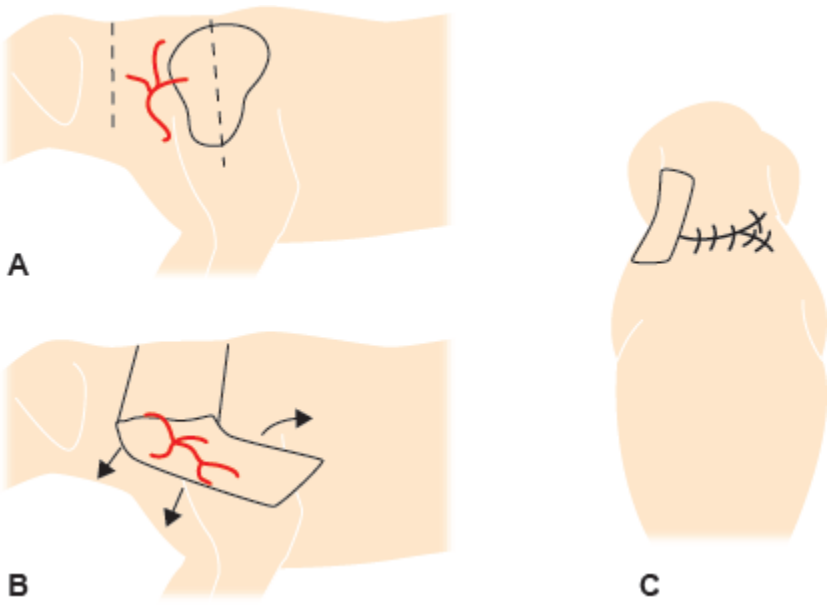


Figura 13.8 **A** a **C.** Retalho de padrão axial da artéria omocervical.

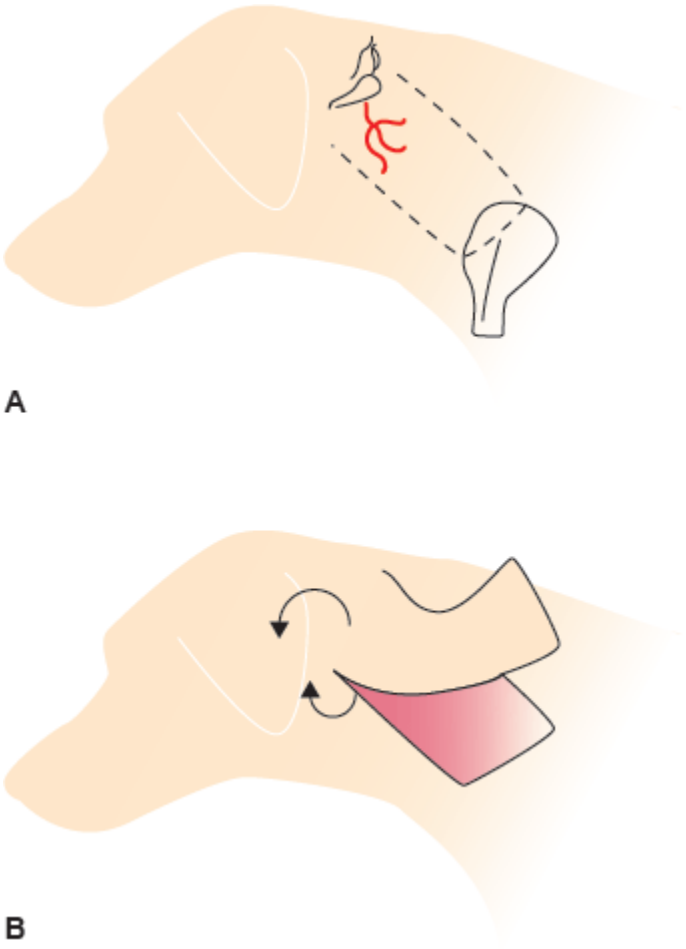


Figura 13.9 **A** e **B.** Retalho de padrão axial da artéria auricular caudal.

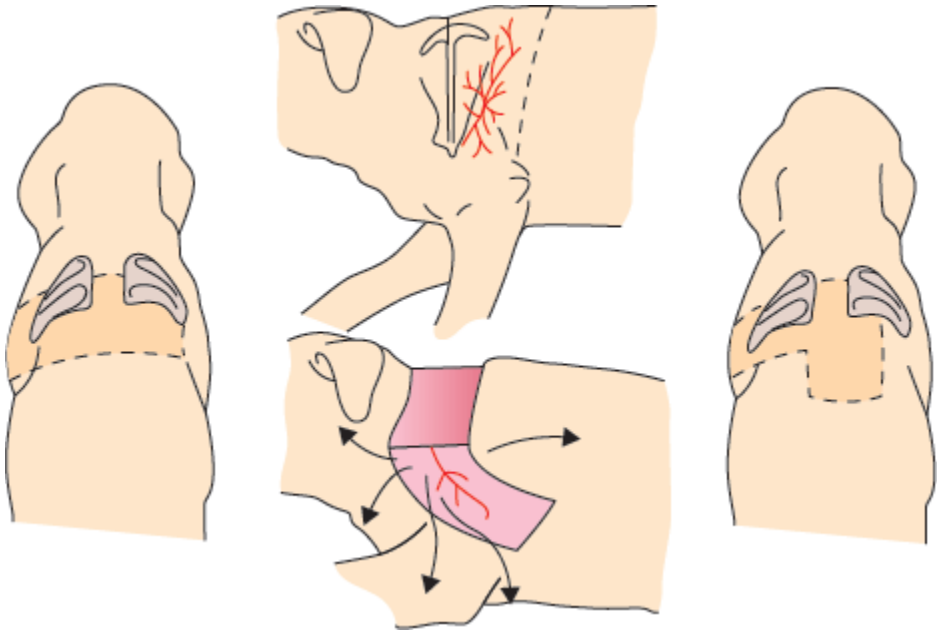


Figura 13.10 **A** a **C**. Retalho de padrão axial da artéria toracodorsal.

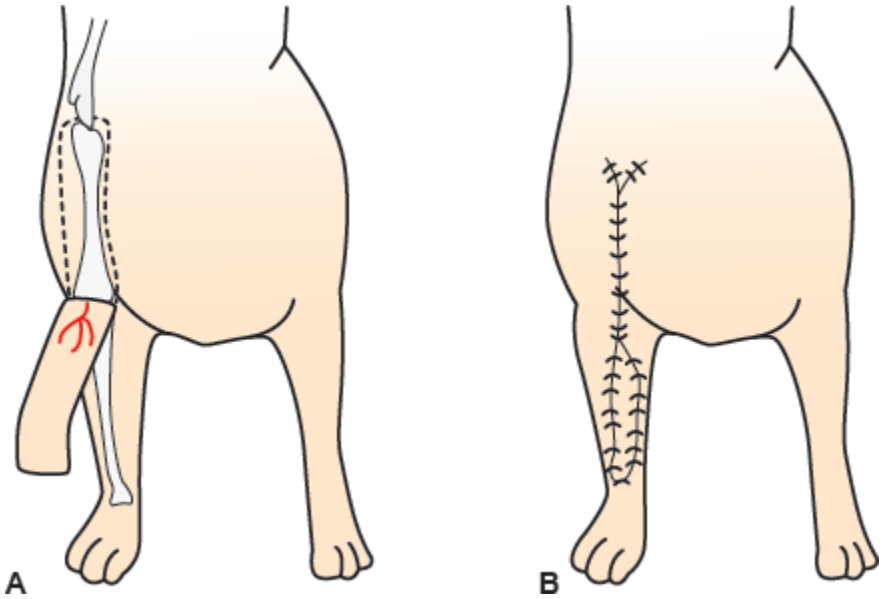


Figura 13.11 **A** e **B.** Retalho de padrão axial da artéria braquial superficial.

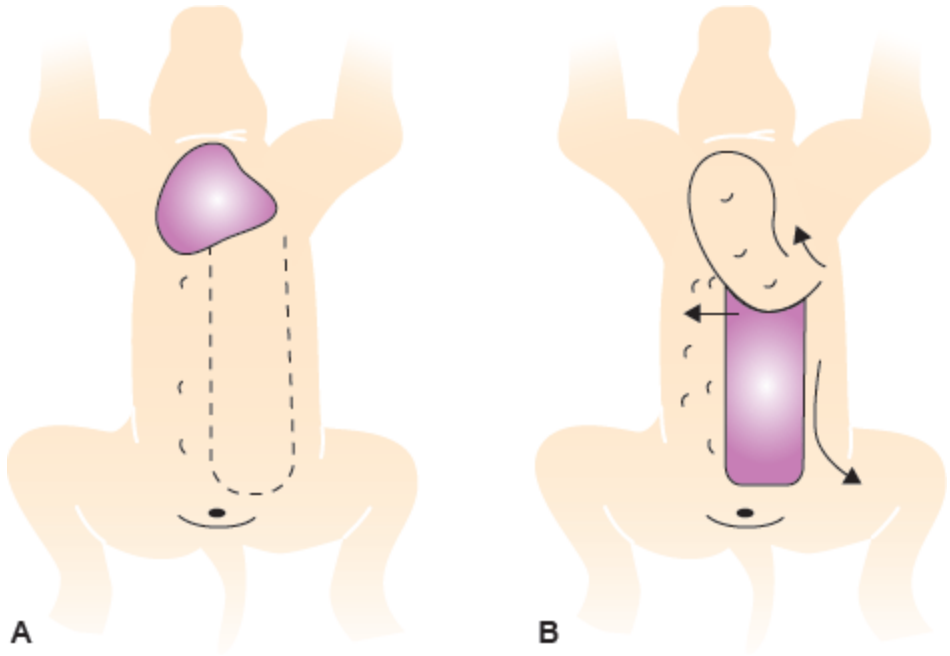


Figura 13.12 **A** e **B.** Retalho de padrão axial da artéria epigástrica superficial cranial.

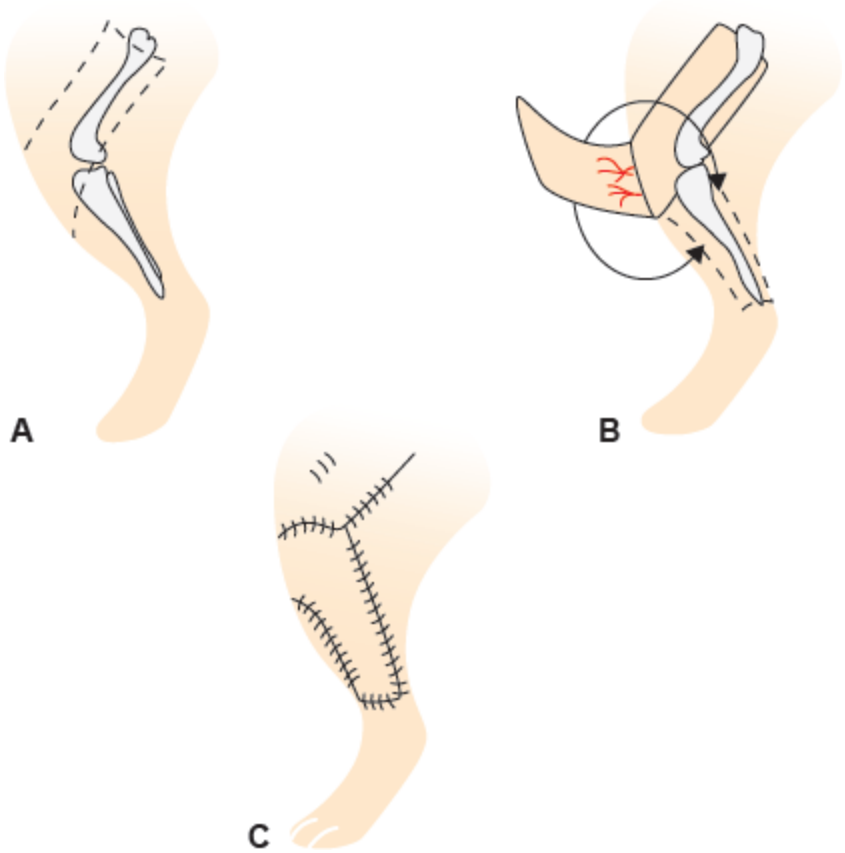


Figura 13.13 **A** a **C.** Retalho de padrão axial da artéria genicular.

As artérias caudais laterais são utilizadas para reconstruir áreas que envolvam defeitos na região caudodorsal do tronco. Também utiliza-se a pele caudal como retalho tubular para cobrir defeitos nos membros pélvicos. Os vasos caudais laterais são bilaterais e localizam-se no tecido subcutâneo da cauda (Figura 13.15). As artérias caudais laterais originam-se nas artérias glúteas e contêm vários ramos para anastomose com a artéria caudal mediana. É importante ressaltar que o uso desse retalho implica a amputação da cauda.

Os retalhos de conduto safeno reverso são uma variação dos retalhos de padrão axial e são empregados na maioria dos defeitos cutâneos no tarso ou distal a este, especialmente na região metatársica.

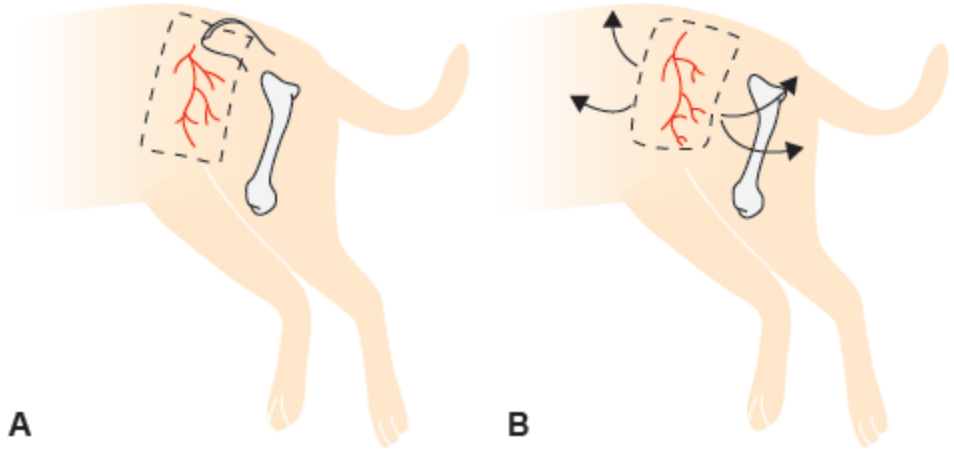


Figura 13.14 **A** e **B.** Retalho de padrão axial da artéria circunflexa profunda, ramo ventral.

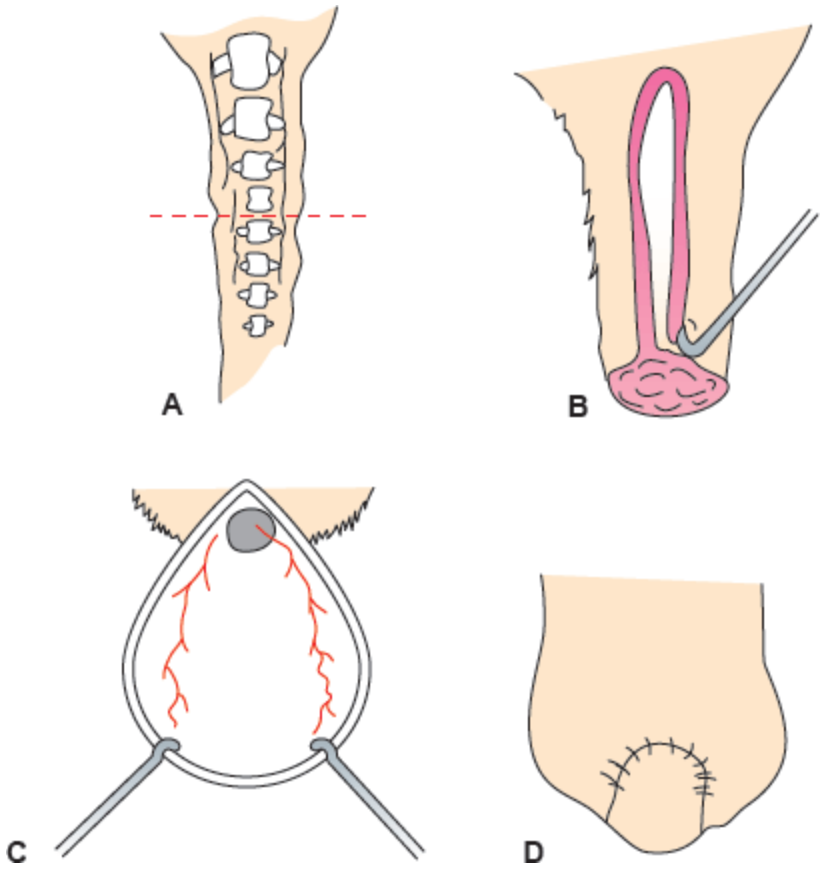


Figura 13.15 **A** a **D.** Retalho de padrão axial da artéria caudal.

Enxertos

O enxerto cutâneo é capaz de restaurar ou reparar uma ferida, cirúrgica ou não, desde que preservados os princípios de vascularidade, antissepsia e hemostasia. Um enxerto cutâneo consiste em um segmento da epiderme e da derme que é completamente removido da região doadora e transferido para o local receptor; é também chamado de enxerto cutâneo livre, pois envolve a remoção da pele completa a partir de uma área do corpo e sua implantação em outra.

A nomenclatura dos enxertos se dá conforme sua origem. Os enxertos podem ser nomeados como autoenxertos, isoenxertos, aloenxertos e xenoenxertos. Nos autoenxertos, o doador e o receptor são obtidos do mesmo animal. Nos isoenxertos, são obtidos de um doador da mesma

espécie e geneticamente igual ao receptor, como gêmeos univitelinos. Já nos aloenxertos, é necessário um doador da mesma espécie, porém geneticamente diferente.

Em virtude de a pele ser um tecido de grande antigenicidade, predispondo à rejeição, utilizam-se nesse caso os aloenxertos, que funcionam como curativo biológico, proporcionando cobertura temporária, útil, como em queimados, promovendo barreira às perdas e infecções. Nos xenoenxertos, o doador e o receptor são de espécies diferentes; nesses casos, esse tipo de enxerto também é utilizado apenas como cobertura temporária em grandes defeitos, queimaduras e escoriações.

Classificação

A classificação dos enxertos se dá conforme sua espessura; esta espessura pode ser completa ou parcial. Espessura completa consiste na epiderme e na derme completa, e os enxertos de espessura parcial consistem em epiderme e em camadas variáveis da derme.

A vantagem dos enxertos de espessura parcial está relacionada principalmente com sua viabilidade maior do que a dos enxertos de espessura total. Entretanto as principais desvantagens são maior fragilidade, ausência de crescimento de pelos em alguns casos, além do fato de a coleta requerer material específico. Este tipo de enxerto é mais frágil e apresenta o crescimento piloso inadequado, em virtude de sofrer maior contração. Por essas razões, utilizam-se de preferência os enxertos de espessura total nesta espécie.

Os enxertos de espessura completa apresentam algumas vantagens quando comparados com os de espessura parcial: têm todos os componentes secundários responsáveis pela cicatrização semelhante da pele normal, promovendo o crescimento de pelos e sendo capazes de suportar um traumatismo tão bem quanto a pele normal circundante. Oferecem boa coloração e textura ao local receptor e são caracterizados por apresentarem

contração mínima da ferida, e as estruturas anexas da derme permanecem intactas. Diferentemente dos enxertos parciais, os enxertos de espessura completa não necessitam de material especial para a coleta; além disso, a taxa de sucesso é tão boa quanto a obtida com enxertos de pele parciais.

A aplicação dos enxertos é um pouco restrita em Medicina Veterinária em virtude de os animais terem de aguardar a formação do tecido de granulação prévia antes do procedimento cirúrgico, o que inviabiliza em alguns casos o seu emprego.

Tipos

Os enxertos de espessura completa em camada são obtidos por meio do tecido da parede torácica lateral, das costas, do ombro e de áreas que contenham pele abundante (Figura 13.16). São usados principalmente em locais com tecido de granulação livre de infecção, porém apresentam desvantagens quanto ao grau de expansão, em virtude de serem pouco flexíveis e menos adaptáveis.

Os enxertos em semeadura (Figura 13.17) são empregados em leitos de granulação preparados, para corrigir ferimentos pequenos em membros e em áreas que não sofram por causa de uso excessivo. Entretanto, podem ser utilizados em locais com infecções de baixo grau ou com superfícies irregulares. Alguns cuidados devem ser adotados com esse enxerto, como limpar e trocar o curativo com 3 a 5 dias do procedimento cirúrgico, para evitar o deslocamento dos fragmentos enxertados.

Enxertos em malha são os que apresentam incisões em fileiras paralelas em forma de fendas alternadas, para promover drenagem, flexibilidade, conformação e expansão (Figura 13.18). Esse tipo de enxerto oferece muitas vantagens; são expansíveis, para recobrir defeitos grandes onde os sítios doadores são limitados; e conformam-se bem em superfícies irregulares, permitindo que as fendas proporcionem a drenagem do exsudato, sendo colocados em áreas difíceis de imobilizar. Esses enxertos

podem ser confeccionados com um dispositivo especial de expansor de enxerto ou à mão livre. Enxertos transformados mecanicamente em malha são mais expansíveis que os feitos à mão livre, pois o primeiro se expande em mais de uma direção, e o segundo, em apenas uma direção. O aspecto cosmético é melhor quando as fendas são colocadas paralelamente às linhas de tensão de pele.

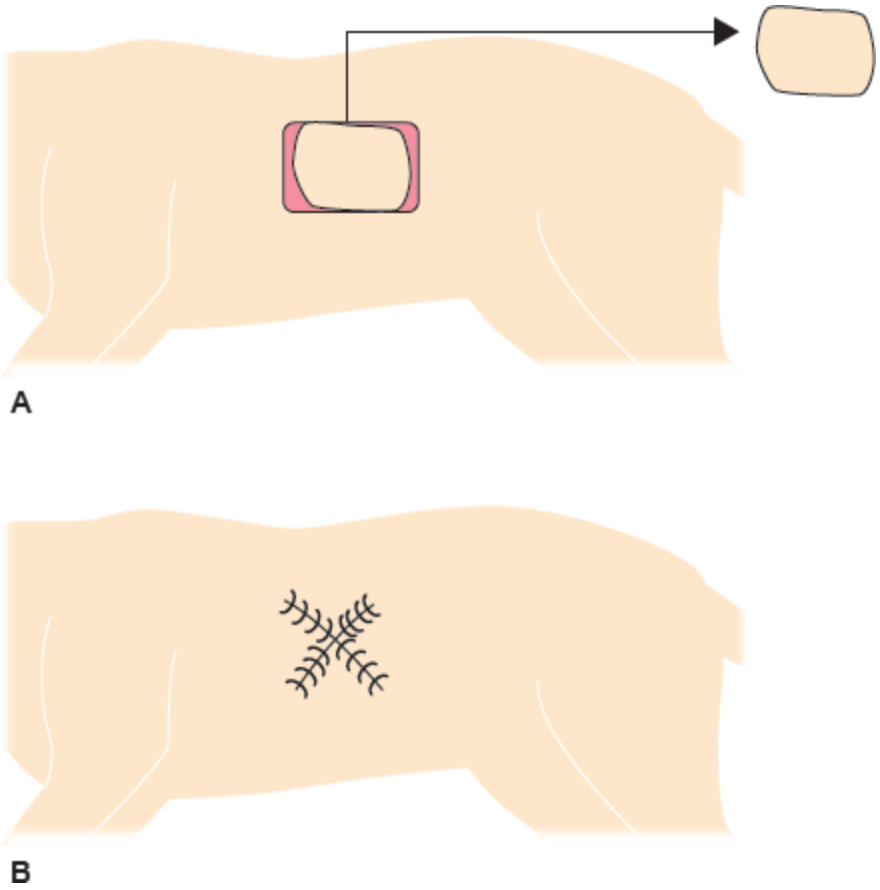


Figura 13.16 **A** e **B.** Enxerto de espessura completa em camada.

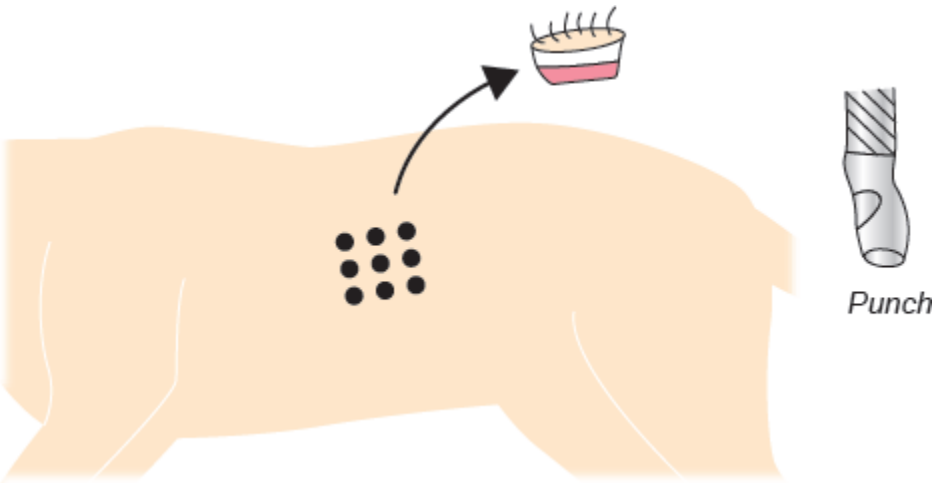


Figura 13.17 Enxerto de espessura completa em semeadura.

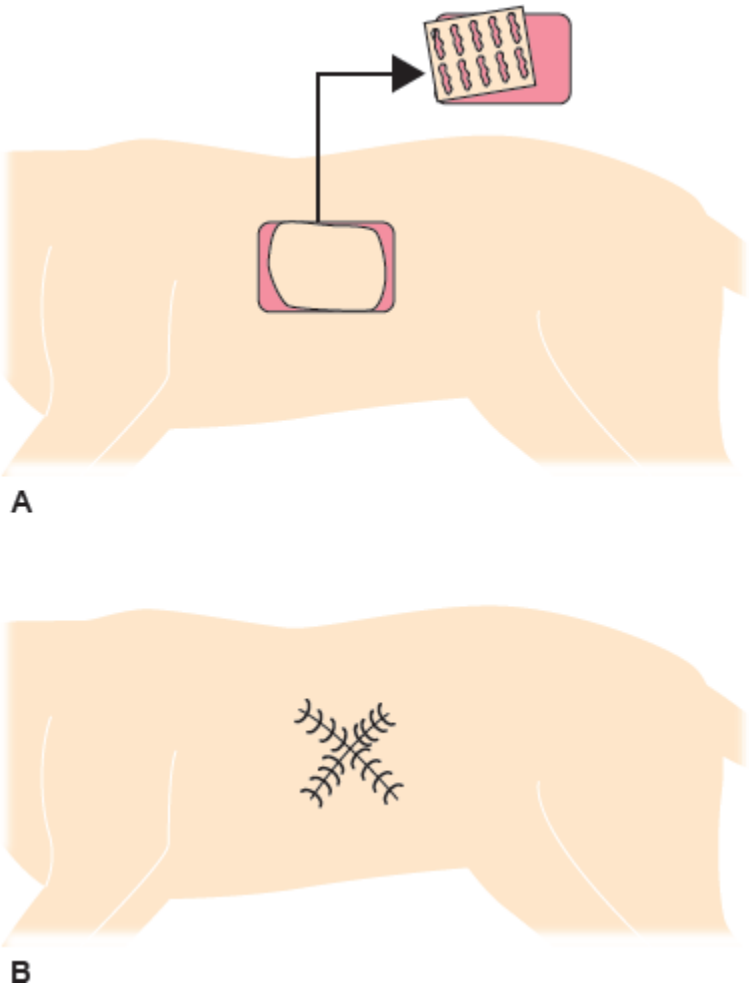


Figura 13.18 **A** e **B.** Enxerto de espessura completa em malha.

Imobilização do enxerto e curativos

Após a realização do procedimento cirúrgico, deve-se empregar curativos compressivos, a fim de favorecer a sua integração no leito receptor. Sendo assim, o curativo é de suma importância para enxertos de grande dimensão e espessura. Todavia, existem algumas situações em que o curativo compressivo não é aconselhado, como em feridas infectadas ou localizadas em áreas que potencialmente produzem grande quantidade de linfa, como a região inguinal.

Em virtude de os enxertos serem desprovidos de pedículo vascular, é recomendado usar o curativo compressivo, para otimizar o contato do enxerto com o leito da ferida e permitir adequada angiogênese. Em intervalo de 3 a 5 dias, começam a surgir comunicações vasculares com a pele transplantada. O curativo compressivo reduzirá a possibilidade de deslocamentos que comprometeriam essa comunicação. Além do mais, possibilitarão menor ocorrência de hematoma e seroma, eventos que habitualmente conduzem à perda de vitalidade e, por consequência, à falência do enxerto.

Bibliografia

AIKEN, S. W. Principles of surgery for the cancer patient. *Clin. Techn. Small Anim. Pract.*, v.18, n. 2, 75-81.

AMSELLEM, P. Complications of reconstructive surgery in companion animals. *Vet. Clin. Small Anim.*, v. 41, p. 995-1006, 2011.

CORR, S. Intensive, extensive, expansive. Management of distal limb shearing injuries in cats. *J. Fel. Med. Surg.*, v. 11, p. 747-57, 2009.

FOSSUM, T. W. Cirurgia de pequenos animais: In: HEDLUND, C.S. *Cirurgias Reconstrutivas*. 3. ed. São Paulo: Roca, cap. 18, p. 135-86, 2007.

FOWLER, D. Retalhos de pele. In: HARARA, J. *Segredos em Cirurgia de Pequenos Animais.* Porto Alegre: Artmed, p. 98-101, 2004.

HEADLUND, C. S. Cirurgia do sistema tegumentar. In: FOSSUM, T. W. *Cirurgia de Pequenos Animais.* 3. ed. São Paulo: Elsevier, p. 224-278, 2008.

HEDLUND, C. S. Surgery of the integumentary system. In: FOSSUM, T.W. *Small Animal Surgery*. 3. ed. Missouri: Elsevier Inc, p. 159-259, 2007.

HEDLUND, C. S. Cirurgia do sistema tegumentar. In: FOSSUM, T. W. *Cirurgia de Pequenos Animais.* 2. ed. São Paulo: Roca, cap. 18, p. 135-230, 2005.

KIRPENSTEIJN, J. Advanced skin reconstruction: rotation, pedicle and axial pattern flaps [versão electrónica]. In: *Proceedings of the 28th Congress of the World Small Animal Veterinary Association*. Bangkok. Disponível: http://www.vin.com/proceedings/Proceedings.plx?CID=WSAVA2003&Category=1016&PID=6587&O=Generic. Acesso em: 02/04/2014.

LEFFELL, D. J. Split-thickness skin grafts. In: ROBINSON, J. K.; ARNDT, K. A.; LEBOIT, P. E. *et al*. *Atlas of cutaneous surgery.* Philadelphia: W.B. Saunders Co, p.149-156, 1996.

MOTA, A. K. R; LACERDA, M. A.; ALEIXO, G. A. *et al*. Integração de retalhos de plexo subdérmico para o recobrimento de feridas traumáticas em membros de cães. Avaliação clínica. *Med. Vet.*, v. 6, n. 2, p. 1-9, 2012.

PAVLETIC, M. M. *Atlas of small animal reconstructive surgery*. 2. ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, cap. 12, p. 680,1999.

PAVLETIC, M. M. Small animal wound management and reconstructive surgery. In: *Axial Parttner Skin Flaps*. 3. ed. Iowa: Wiley – Blackwell, cap. 13, p. 357-378, 2010.

PAVLETIC, M. M. Tegumento. In: SLATTER, D. *Manual de Cirurgia de Pequenos Animais.* 3. ed. v. 1. São Paulo: Manole, cap. 23, p. 292-321, 2007.

PIPPI, N. L.; CASTRO, J. L. C. Plástica reconstrutiva. In: LACERDA, A. A. O. *Técnicas Cirúrgicas em Pequenos Animais.* São Paulo: Elsevier, cap. 17, p. 207-235, 2012.

POPE, E. R. Enxertadura cutânea em malha. In: BOJRAB. *Técnicas Atuais em Cirurgia de Pequenos Animais*. 3. ed. São Paulo: Roca, p. 447-451, 1997.

RATNER, D. Skin grafting: from here to there. *Excis. Repair*, v. 16, n. 1, p. 75-90, 1998.

RICHARD A. S. Skin graftings. In: *BSAVA Manual of Canine and Feline Wound Management and Reconstruction*. England: British, cap. 9, p. 83-94, 1999.

SLATTER, D. *Manual de cirurgia de pequenos animais: pele e órgãos anexos*. 3. ed. São Paulo: Manole, cap. 22, p. 304-309, 2007.

SWAIM, S. F. Enxertos cutâneos. In: SLATTER, D. *Manual de cirurgia de pequenos animais.* 3. ed. São Paulo: Manole, p. 405-415, 2007.

VAIL, D. M. Introduction to practical oncology & horyzon therapies. In: *Livro de Comunicações das XII Jornadas Internacionais de Medicina Veterinária da UTAD*. Portugal, p. 39-43, 2008.

VASCONEZ, L. O.; VASCONEZ, H. C. Plastic & reconstructive surgery. In: WAY, L. W. *Surgical Diagnosis and Treatment*. Connecticut: Appleton & Lange Pubs., p. 1130-1134, 1994.

WITHROW, S. J. Surgical oncology. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. Withrow & Macewen's Small Animal Clinical Oncology. 4. ed. Missouri: Saunders, Elsevier Inc, p. 157-162, 2007.

ZANINI, M.; MACHADO FILHO, C. A. S.; TIMONER, F. Uso de esponja cirúrgica para curativo compressivo de enxerto cutâneo. *Anais Bras. Dermatol*., v. 79 n. 3, 2004

OceanofPDF.com

14 Criocirurgia

Carlos Eduardo Bruno Soares Rocha e Jorge Luiz Costa Castro

Histórico do tratamento crioterápico

Homero (900 a.C.) e Hipócrates (400 a.C.) foram os primeiros a empregar a terapia de baixas temperaturas para o controle de hemorragias e no tratamento de edemas provocados em batalhas. Durante séculos, o emprego da terapia de baixas temperaturas foi descrito e utilizado de maneira experimental e até mesmo como instrumento de tortura, como as usadas pelos nazistas durante a Segunda Guerra Mundial. Em decorrência do avanço da ciência, a partir do século 17, muitos relatos da utilização da crioterapia foram descritos. Em 1845, James Arnott sugeriu a utilização de uma mistura de gelo e sal para o tratamento de neoplasias inoperáveis.

Em Medicina Veterinária, a criocirurgia começou a ser empregada como uma técnica cirúrgica alternativa no tratamento de neoplasias e doenças inflamatórias ou infecciosas granulomatosas que não respondiam às terapias convencionais.

É possível dizer que o ponto de partida da criocirurgia moderna ocorreu após um médico e um engenheiro desenvolverem um equipamento em que poderiam acondicionar o nitrogênio líquido a ser empregado no tratamento. Irving Cooper e Arnold Lee conseguiram, com o uso de ponteiras e sondas

acopladas a um recipiente contendo o nitrogênio líquido, direcionar com certa precisão o congelamento de lesões teciduais. A partir deste protótipo, diversos outros foram produzidos e aperfeiçoados. Em 1966, a empresa americana Brymill Co. desenvolveu um equipamento que se tornou o modelo comercial; surgiu então o Cry ac, que até hoje é o mais utilizado mundialmente.

Com o surgimento desses equipamentos associados à melhoria das técnicas, a criocirurgia vem se consolidando como uma importante opção no tratamento de doenças infecciosas, inflamatórias e, principalmente, neoplásicas de pele, tanto benignas como malignas, e também em diferentes órgãos, na Medicina Humana e na Veterinária. Esta técnica apresenta pequeno sangramento, é rápida e minimamente invasiva, e eficaz em lesões paliativas cujo prognóstico seja desfavorável, e no tratamento definitivo de outras lesões.

A crioterapia consiste na aplicação terapêutica de uma substância capaz de remover o calor dos tecidos sem obrigatoriamente provocar destruição tecidual. Dessa maneira, técnicas como massagem com gelo, criocirurgia, crioalongamento, crioimersão e lavagem de queimaduras com água fria podem ser consideradas crioterapias.

A criocirurgia tem como objetivo a morte de todas as células de um tecido-alvo comprometido, produzindo o mínimo de dano ao tecido normal adjacente. Também é uma técnica que limita a produção de metástases, sem os efeitos indesejáveis da radioterapia e da quimioterapia; é segura, pouco cruenta, apresenta raras ocorrências de infecções secundárias, o que é importante no tratamento em pacientes debilitados, idosos ou em risco anestésico. Ademais, possibilita a abordagem de lesões de difícil acesso, como as de cavidade oral, conduto auditivo e nasal, região palpebral, região interdigital, reto, períneo e áreas extensas para suturas.

A aparência das lesões parecem não apresentar bom efeito estético em virtude da ocorrência de crostas hemorrágicas, necroses que se sucedem

após a terapia. A involução das lesões necessita de 3 semanas. A necrose do tecido leva à descamação e à secagem da ferida, o que torna a cura mais lenta do que nas feridas por excisão cirúrgica. Lesões na face, nas pálpebras, no nariz, nas orelhas e no pescoço geralmente se curam entre 4 e 6 semanas, enquanto tumores maiores localizadas no tronco e nas extremidades podem demorar aproximadamente 8 semanas. Todavia, a criocirurgia apresenta-se também como um método terapêutico valioso para a abordagem de lesões agressivas, cujo tratamento radical, na maioria das vezes, traria danos estéticos e funcionais ao paciente. A criocirurgia causa poucas alterações nas fibras colágenas, assim as cicatrizes por segunda intenção oferecem um excelente resultado cosmético.

Indicações

Embora ainda haja um maior emprego no tratamento de dermatopatias, na Medicina é indicada para o tratamento de mais de 60 tipos de lesões dermatológicas inflamatórias ou neoplásicas, além de mais de 15 neoplasias malignas. A criocirurgia tem sido utilizada no tratamento de diferentes enfermidades de sistemas ou órgãos, embora seja mais aplicada em Dermatologia, como nos granulomas de origem infecciosa ou estéreis, nas piodermites profundas, nas hiperplasias, nos cistos, nas fístulas, nas lesões pré-malignas e nas neoplasias benignas ou malignas. O Quadro 14.1 exemplifica a maioria das neoplasias nas quais a técnica pode ser empregada. Contudo, com o avanço do conhecimento, as aplicações se ampliaram tanto na Medicina como na Veterinária, para diferentes neoplasias em outros órgãos como olhos, próstata, fígado, pâncreas, pulmão, linfonodos, ossos e sistema nervoso.

Quadro 14.1 Principais neoplasias criotratadas nas diferentes áreas da Medicina Veterinária.

Dermatologia

Papilomas, cistos sebáceos, cistos inter e supradigitais, hemangiomas, mastocitomas, melanomas, carcinomas de células escamosas, pólipos em conduto auditivo e orelhas, tumores de células basais

Anais, perianais e cauda

Dermatite actínica, adenomas, fístula perianal, furunculose, pólipo retal, carcinoma retal, prolapso retal, hipertrofia de glândulas da cauda, neoplasias de glândulas da cauda

Cavidade oral

Úlceras, melanomas, papilomas, epulis, osteossarcomas, adamantinomas, fibromas e fibrossarcomas, carcinomas de células escamosas, carcinomas tonsilares (tonsilectomia)

Tumores nasais

Fibrossarcoma, adenocarcinoma, condrossarcoma, sarcoma, carcinoma, osteossarcoma

Oftalmologia

Lensectomia (catarata), pannus (tracoma), glaucoma (incluindo buftalmos)

Pálpebras

Papiloma, nevos, melanoma, histiocitoma, mastocitoma, fibroma, adenoma sebáceo, carcinoma basal, ceratoacantoma, carcinoma espino celular

Ossos

Osteossarcoma, condrossarcoma
Sistema Urinário
Tumores de próstata, tumores de bexiga
Vasculares
Hemangioma e hemangiossarcomas, hemangiopericitoma

Adaptado de Podekonjak KR, 1982; Lane JG, 1974; Greiner *et al*., 1975; Withrow SJ, 1980.[1-4]

Mecanismo do dano e da morte celular | Crionecrose

A crionecrose é a lesão celular direta, em resposta à exposição à temperatura negativa extrema. A célula desidrata, e ocorre alta concentração dos solutos que causam danos à membrana celular e às enzimas e proteínas intracelulares. Outro mecanismo é a lesão vascular, porque o congelamento resulta em estase vascular, principalmente na microcirculação. Como resultado, ocorre isquemia com posterior necrose tissular. A ocorrência da crionecrose pode ser classificada de acordo com o tempo em fase imediata, retardada e tardia.

Fase imediata

A fase imediata acontece ainda durante o ciclo de congelamento/descongelamento, no qual as células são destruídas instantaneamente em decorrência de quatro eventos simultâneos. O primeiro evento ocorre com o congelamento da água contida nos tecidos, que forma cristais extracelulares. O segundo evento é a formação de cristais de gelo, intra ou extracelular, dependendo do ciclo, ou seja, da velocidade

com que o tecido é congelado e, em seguida, descongelado. O congelamento lento produz grandes cristais, principalmente no meio extracelular, em que são menos letais, mas provocam desequilíbrio osmótico. Entretanto, quando o congelamento ocorre rapidamente, formam-se cristais intracelulares, e, na sequência do descongelamento lento, os pequenos cristais inicialmente inócuos se transformarão em grandes cristais, que serão deletérios para a célula. Este processo é conhecido como recristalização.

A ação do gelo nos tecidos está relacionada com os efeitos diretos nas células e na estase vascular após o descongelamento. O importante conhecimento de que “quanto mais rápido o congelamento e mais lento for o descongelamento, maior será a necrose celular” se mostra evidente na ação da criocirurgia.

Durante o processo de congelamento, ocorre a formação de cristais de gelo nos meios intra e extracelulares. A formação de gelo no meio extracelular altera o gradiente osmótico entre os meios, produzindo um efeito hiperosmolar que extrai água do meio intracelular, induzindo uma concentração tóxica de eletrólitos, a qual provoca danos irreversíveis à célula. Este aumento resulta em alterações do pH nas macromoléculas e na membrana da célula.

De maneira física e mais direta, ocorrem outras injúrias às células. Durante o processo rápido de congelamento a baixas temperaturas, formam-se pequenos cristais de gelo, os quais provocam danos em importantes organelas, como as mitocôndrias e o retículo endoplasmático, induzindo uma destruição celular irreversível.

O terceiro evento é a desnaturação de proteínas a partir de complexos lipoproteicos das membranas celulares, que têm ligações instáveis e sensíveis às mudanças físicas causadas pelo congelamento, o que desencadeia dano e destruição das membranas celulares.

O choque térmico se refere à lesão celular causada pela mudança brusca de temperatura, independentemente dos efeitos diretos do congelamento. Essa mudança pode danificar a célula em algumas circunstâncias, mesmo sem haver congelamento.

Fase retardada

Fase retardada ocorre algumas horas após o fim do ciclo, na área de exposição ao criógeno, e é caracterizada pelos efeitos da estase vascular. As principais alterações nesta fase são a aglutinação, o tamponamento e a aderência de células vermelhas entre si e à parede do vaso. Como resultado da estase vascular, ocorrem trombose e isquemia, seguidas de hipoxia ou, até mesmo, anoxia, mudança de pH e morte celular. As alterações histológicas no tecido congelado se assemelham às do infarto. A anoxia celular consequente da perda da circulação é considerada o principal mecanismo de lesão na criocirurgia.

A lesão criogênica provoca estase vascular e anoxia tecidual, resultando em necrose isquêmica. A estase vascular está restrita ao local de exposição do criógeno e acontece em decorrência da permeabilidade dos vasos, resultando em hemoconcentração. A formação de trombos ocorre em 65% dos capilares e entre 35% e 40% das vênulas a uma temperatura que varia de 3 a 11°C; no entanto, a trombose completa dos vasos é detectável à temperatura de -15 a -20°C após 30 min de congelamento. As alterações histológicas no tecido congelado se assemelham às do infarto. A anoxia celular consequente da perda da circulação é considerada o principal mecanismo de lesão na criocirurgia.

Fase tardia

A chamada “fase tardia ou imunológica” seria de especial interesse no tratamento de neoplasias malignas. Este fenômeno ocorre em virtude da formação de substâncias antigênicas de anticorpos antineoplásicos, resultantes da criocirurgia, o que alteraria a constituição antigênica celular.

De acordo com esta hipótese, após a criocirurgia, o sistema imune seria sensibilizado pelo tecido destruído e estimulado a combater células remanescentes, que não foram totalmente destruídas pelo procedimento cirúrgico. Podkonjak relatou a regressão de sarcoides não tratados em equinos, adjacentes a sarcoides criotratados, e sugeriu que tenha ocorrido estimulação imunológica.[1] Já em um experimento realizado em coelhos, Nishida *et al*.[5] demonstraram que linfócitos de animais com neoplasias tratadas com a crioterapia quando transfundidos em animais com neoplasias semelhantes apresentaram um efeito citotóxico maior do que aqueles transfundidos a partir de animais não tratados. Essa resposta parece ser específica para cada tipo de tecido, sendo estimulada pela liberação de antígenos específicos do tumor durante ou após o congelamento.

Agentes criógenos

Os agentes criogênicos são gases que podem ser convertidos ao estado líquido e têm a capacidade de extrair calor de tecidos vivos. Diferentes gases atingem diferentes temperaturas e pontos de ebulição, e estas características ditam sua adequação ao uso na criocirurgia, pois o tecido-alvo deve chegar rapidamente a no mínimo -20°C. Os agentes mais utilizados são o nitrogênio líquido e o argônio, e o nitrogênio líquido é o agente de escolha na criocirurgia, por ter ponto de ebulição extremamente baixo (-195,8°C) e ser efetivo em lesões benignas e malignas. Ele é incolor, inodoro, não inflamável, atóxico, inerte e, embora seja extremamente potente, é seguro à manipulação, desde que precauções básicas sejam tomadas. Alguns cuidados recomendados incluem não manipular metais congelados pelo nitrogênio, não estocá-lo ou transportá-lo em recipientes herméticos e não ter contato direto com o líquido. Deve ser armazenado em botijões apropriados que tolerem vazamento e evaporação. Comparado aos outros agentes, é o mais barato, tem a maior capacidade de penetração e promove um congelamento rápido. O nitrogênio líquido pode ser aplicado

por meio de *spray* por sondas abertas, sondas fechadas, sondas por *spray* confinado (*cryochamber*), e menos frequentemente por *swabs* e derramamento direto na lesão.

A escolha da forma de aplicação é feita por meio da avaliação da lesão, porém na rotina clínica o *spray* tem sido o mais comumente utilizado, em virtude de sua praticidade. São desejáveis a realização de biopsia para a escolha da técnica e o estabelecimento do prognóstico, entretanto, em pacientes idosos e de risco, pode-se realizar a coleta do material no ato criocirúrgico.

Equipamentos e técnicas

O equipamento utilizado é um recipiente cilíndrico com capacidade para 300 ou 500 mℓ de nitrogênio líquido (Figura 14.1). Na aplicação por meio de *spray*, o nitrogênio líquido, quando confinado em recipiente fechado, tem sua pressão aumentada e tende a buscar a abertura existente. A velocidade de saída do nitrogênio é controlada por um gatilho, e o gás é liberado por meio de uma cânula em que são acopladas ponteiras com diferentes diâmetros. A pressão do jato é inversamente proporcional ao diâmetro do orifício de saída.

As ponteiras para o *spray* são classificadas de A a D, sendo A aquelas com maior diâmetro (1,2 mm) e usadas para lesões maiores do que 1,5 cm; B, com diâmetro de 0,8 mm e usadas para lesões de 1 a 1,5 cm; C, com diâmetro de 0,57 mm e usadas para lesões de 0,5 a 1 cm; D, com diâmetro de 0,4 mm; e a ponteira de acne, utilizadas para a realização da técnica de varredura em lesões cutâneas extensas, como dermatite actínica (Figura 14.2). A vantagem deste método é que ele possibilita o tratamento de lesões planas, em relevo ou pedunculadas, com aplicação no ponto médio da lesão (as ponteiras B e C são as mais usadas); e de lesões lineares, nas quais se faz um movimento de vaivém (a ponteira A ou a de acne). A desvantagem é o risco de penetração do gás em tecido subcutâneo quando utilizado em

úlceras. No caso de neoplasias palpebrais ou mesmo em pequenos nódulos em região interna de narina e conduto auditivo, é possível utilizar a ponteira de jato aberto “bent spray” (Figura 14.3).

O uso do *spray* pode ser em sistema aberto (Figura 14.4), ou seja, o jato é direcionado para a lesão, sem nenhum aparato para contê-lo, como no caso das ponteiras abertas; confinado, quando se utiliza ponteiras de cone confinado, também denominadas *cryochamber* (Figura 14.5), para direcionar o jato ou para controlar o diâmetro do congelamento; ou fechado, quando se recorre a sondas fechadas *mini probe* (Figura 14.6). Uma leve compressão da sonda contra a lesão fará com que o contato entre elas seja mais efetivo, por também diminuir a vascularização local. São menos eficazes que o *spray*, por fornecerem menor penetração, porém são tidas como o meio mais seguro de aplicação do nitrogênio.



Figura 14.1 Aparelho cry-o-gun de 300 e 500 mℓ. Imagem cedida pela Cry-ac® do Brasil.



Figura 14.2 Ponteiras abertas e fechadas. **A.** Ponteiras de *spray* aberta. **B.** Ponteiras de cone confinado. **C.** Ponteiras de sondas fechadas (*flat probe*). **D.** Ponteiras abertas (*bent spray*). **E.** *Acne aperture*, indicada para descamação superficial de áreas extensas. Imagem cedida pela Cry-ac® do Brasil.

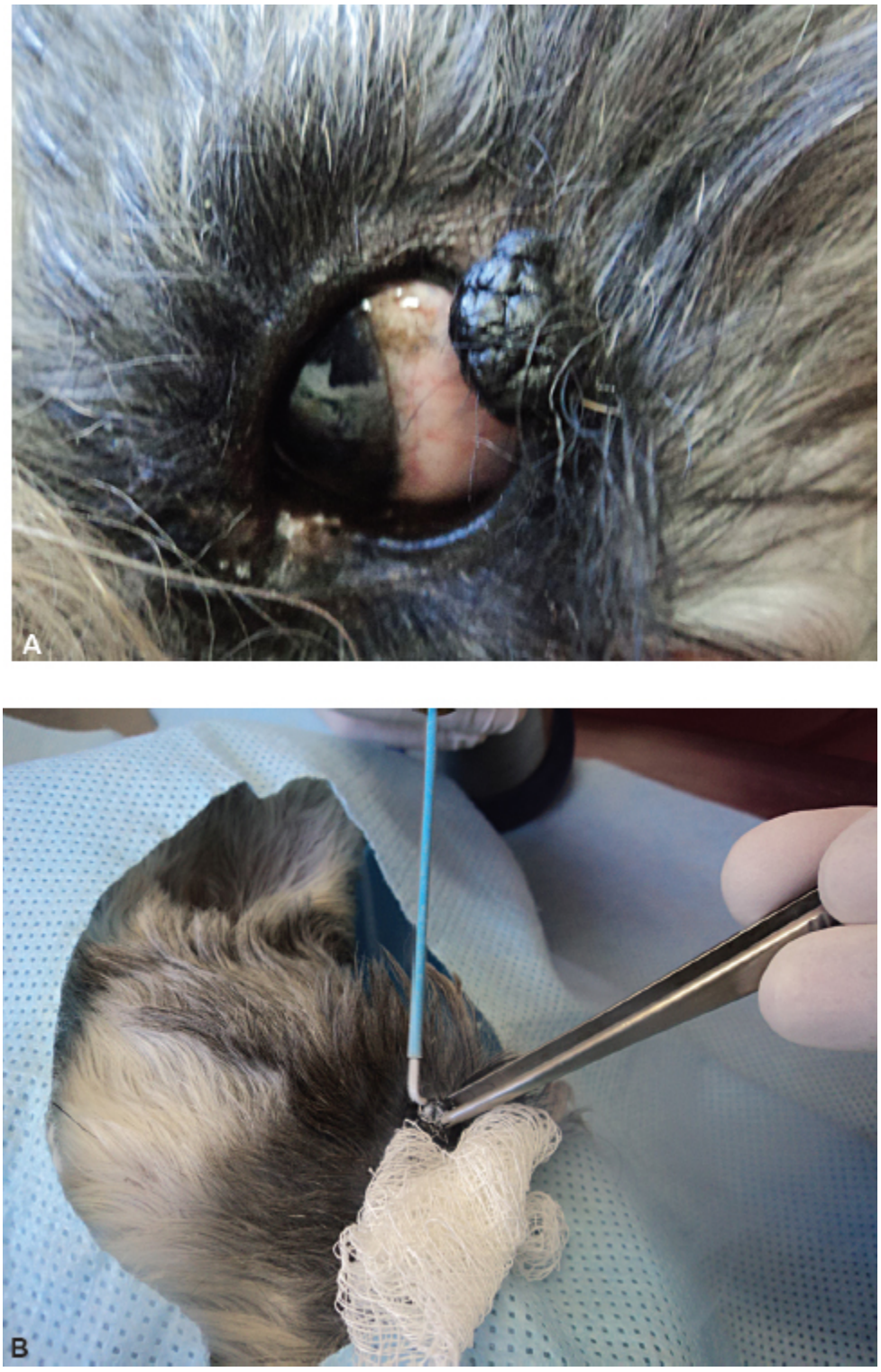


Figura 14.3 **A** a **B.** Criocirurgia utilizada em paciente canino com melanoma em região palpebral inferior.

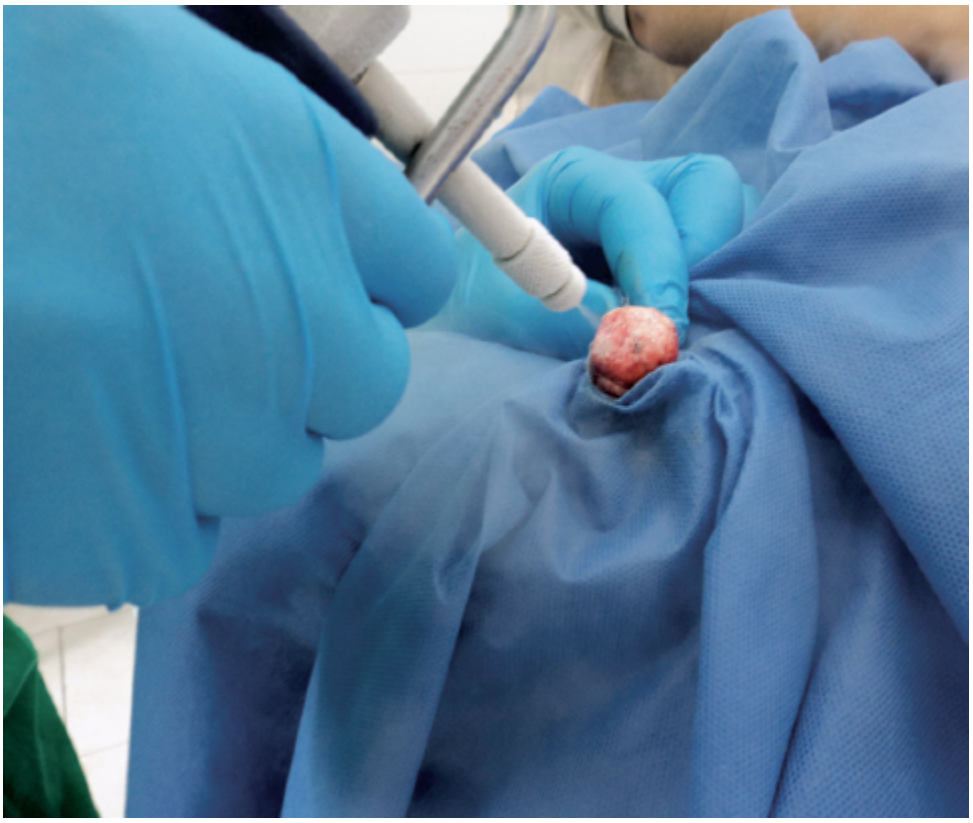


Figura 14.4 Uso do *spray* em sistema aberto, direcionando o jato para a lesão.

A sonda deve ser encostada no tecido em temperatura ambiente e só depois iniciar o congelamento. Após o contato, haverá uma crioadesão (Figura 14.7), que acontece a 0°C. Quando o halo de congelamento desejado é atingido, aguarda-se o desprendimento espontâneo da sonda, para que não haja avulsão do tecido aderido. Sangue, exsudatos ou até mesmo gel lubrificante são excelentes meios para uma melhor crioadesão (Figura 14.8).



Figura 14.5 Paciente canino portador de neoplasias na região da cabeça tratado por meio do uso de uma ponteira aberta com jato confinado (*cryochamber*).

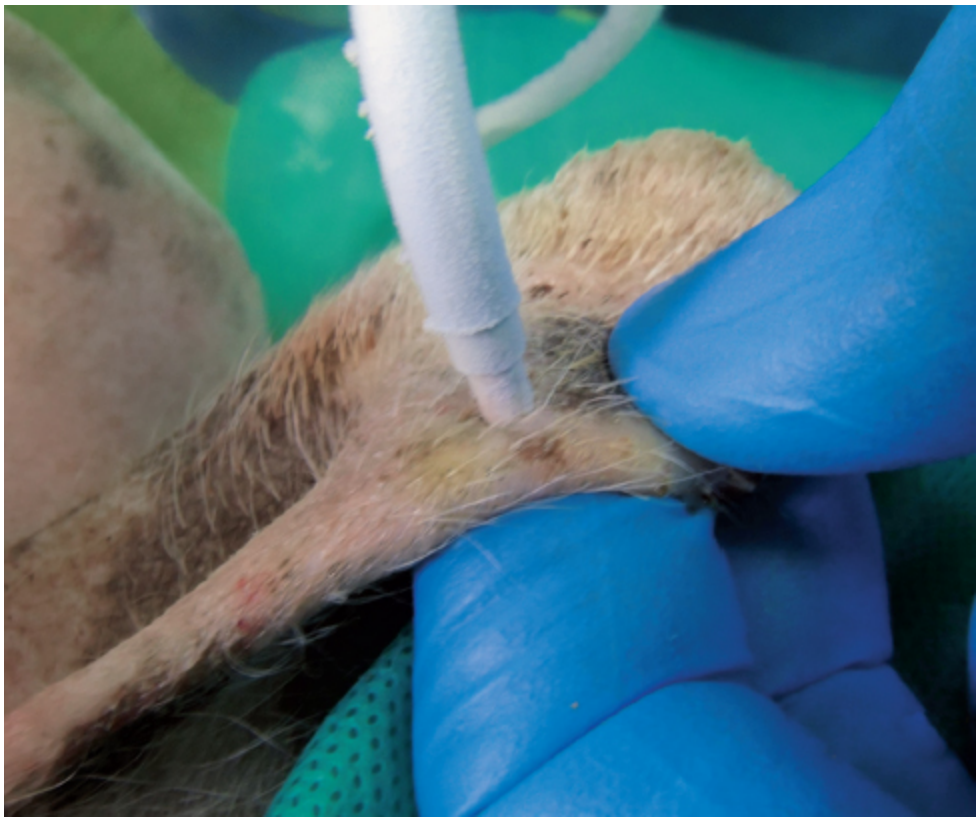


Figura 14.6 Sonda fechada (*mini probe*), utilizada quando se deseja um efeito de menor penetração.





Figura 14.7 Crioadesão. **A.** Ocorre após o contato da sonda fechada (*concave probe*) em temperatura de 0°C na lesão. **B.** Após o congelamento da sonda, começa a formar o halo

de congelamento da lesão.



Figura 14.8 Halo de congelamento sendo obtido no processo de crioadesão.

A técnica de aplicação direta do nitrogênio por derramamento é raramente utilizada em virtude do risco de extravasamento e de agressão a tecidos periféricos a lesão. Resultado também relacionado com insucessos é a técnica com o *swab*, pois não se consegue uma boa penetração nos tecidos-alvos.

Para a aplicação da criocirurgia em lesões de grandes dimensões ou de superfície irregular, recomenda-se a excisão prévia da maior quantidade de tecido comprometido, o que reduz a área que deverá ser congelada e leva a obter uma superfície mais homogênea, o que diminui o tempo necessário para o congelamento.

É importante ressaltar que o método visual para a análise da profundidade de congelamento é empírico. Existem outros métodos para

avaliação, como a palpação, que, além do halo, avalia a profundidade e a mensuração da temperatura com agulhas termossensíveis ligadas a um pirômetro, segundo registros literários. Contudo, os autores não recomendam a manipulação da lesão, uma vez que isso promoverá um tempo de descongelamento mais rápido, diminuindo a eficácia da técnica.

A técnica planejada e precisa na aplicação de nitrogênio não descarta os cuidados com os tecidos adjacentes. Para limitar a expansão do nitrogênio aos tecidos adjacentes, podem-se utilizar os cones do tamanho da lesão. Os cones podem ser de neoprene ou ainda os utilizados no otoscópio se as lesões forem menores. Também são úteis as compressas cirúrgicas, de campo operatório, os filmes radiográficos, as colheres de plástico e as espátulas de madeira, desde que tenham bordas lisas e não levem agressão ao tecido.

Preparo do paciente

Em se tratando de um paciente com neoplasia ou lesão pré-maligna, um exame clínico completo do paciente e exames complementares como hemograma, avaliação bioquímica sérica, radiografias do local da lesão e de tórax devem ser realizados para descartar a possibilidade de metástases. Deve-se realizar também um exame citológico ou biopsia para que no ato criocirúrgico já se saiba a origem da lesão. Deve ser realizada tricotomia ao redor da lesão para evitar a possibilidade de o nitrogênio permanecer por mais tempo nos pelos e congelar a pele sadia e para evidenciar melhor a área a ser congelada e a margem de segurança.

Pequenas neoplasias como adenomas perianais e verrugas podem ser congeladas sem anestesia. Isso é vantajoso em pacientes geriátricos nos quais o risco de óbito é maior durante a anestesia geral, embora nesses casos o indicado seja uma anestesia local infiltrativa. Esta apresenta duas funções, uma primeira como anestesia propriamente dita e uma segunda que

promove o afastamento dos vasos que eventualmente estejam situados abaixo da lesão e aumenta a eficácia da técnica.

O conhecimento do tipo celular é importante na escolha da técnica, porque células e tecidos com grande conteúdo de água são mais suscetíveis ao congelamento do que aqueles com menos (tendões e ossos), assim como tumores, que de acordo com sua origem também respondem de forma variada ao congelamento. Células mesenquimais são mais resistentes quando comparadas às epiteliais. Os melanócitos são as células mais sensíveis ao frio, seguidos, em ordem decrescente, por células epiteliais, do estroma fibroso, das grandes artérias, dos nervos, de cartilagens e do tecido ósseo. Sabe-se, ainda, que os tecidos neoplásicos contêm muito mais água que os normais. Pode-se, com exceção do ósseo, considerar que tecidos vivos, de animais, têm propriedades térmicas constantes. No entanto, técnicas mais atuais tratam neoplasias de tecido ósseo com graus variados de sucesso. O suprimento sanguíneo faz diferença na técnica adotada em regiões ou neoplasias que tenham grande aporte sanguíneo e/ou se localizem próximo aos grandes vasos, apresenta um congelamento mais lento e um descongelamento mais rápido, diminuindo a eficácia da técnica.

Embora a crioterapia produza uma sensação de queimadura, se a mesma área for congelada novamente após alguns dias, pouca ou nenhuma sensação de ardência será percebida. Observou-se em pacientes humanos a redução ou a ausência de sensibilidades dolorosa, tátil e térmica, com recuperação total entre 1 e 5 anos. O pós-operatório normalmente apresenta edema e exsudato nas primeiras 24 h; úlcera, ferida aberta ou tumores localizados em junções mucocutâneas podem exsudar, mas rapidamente cessarão.

A maior parte das lesões se apresenta no pós-cirúrgico como escaras secas que se destacarão do tecido sadio em 4 ou 5 dias, caindo entre o 10º e o 14º dia. Caso necessário, pode ser feita uma suave limpeza da área, com gaze e solução fisiológica, mas a maioria das lesões pós-criocirúrgicas

cicatriza naturalmente. Raramente são necessários antibióticos porque o congelamento é bactericida e o tecido morto age como um tampão biológico. Infecções pós-operatórias são extremamente raras, exceto em situações em que há osso morto exposto. Entretanto, quando a parte necrosada se destaca e cai, o tecido de granulação começa a se fechar por contração e epitelização e o processo cicatricial se completa entre 14 e 21 dias, salvo se as lesões forem muito grandes. A maioria dos animais não demonstra dor após 24 h, em razão da necrose dos terminais nervosos, e acaba ignorando o local crionecrosado, mas eventualmente pode ser necessária a colocação de bandagem, colar elisabetano ou sedação.

Tratamento

Ciclo é o nome dado à sequência congelamento/descongelamento, cuja velocidade determinará se ocorrerá ou não destruição tecidual. Quanto maior o número de ciclos, maior será a crionecrose, ou seja, a lesão tissular. E sessão é a repetição da criocirurgia após o período de 14 ou 21 dias. Como rotina, recomenda-se o tratamento de neoplasias benignas com dois ciclos e duas sessões com intervalos de 14 dias, se houver necessidade. E, para as neoplasias malignas, são recomendados três ciclos e no mínimo três sessões a intervalos de 21 dias, conforme caso clínico apresentado na Figura 14.9.

As células do epitélio tegumentar são destruídas à temperatura de -10°C; os melanócitos, a -3°C; e células de carcinomas espinocelulares, em torno de -30°C, entre outros tipos de neoplasia. Trabalhos experimentais demonstraram que células neoplásicas de distintas origens são destruídas completamente entre -38°C e -40°C; a temperatura ideal para tratamento das neoplasias malignas é de -50°C.

“Quanto mais rápido for o congelamento e lento o descongelamento, maior será a necrose celular”, pois, com o descongelamento lento, o equilíbrio entre os meios intra e extracelular não se restabelece. O tempo

durante o qual o tecido deve permanecer congelado é também discutido pelos autores, e pode variar de 30 s a 20 min. Já em neoplasias de órgãos internos, como fígado, pâncreas, próstata e ossos, o tempo para o congelamento varia entre 5 e 40 min.

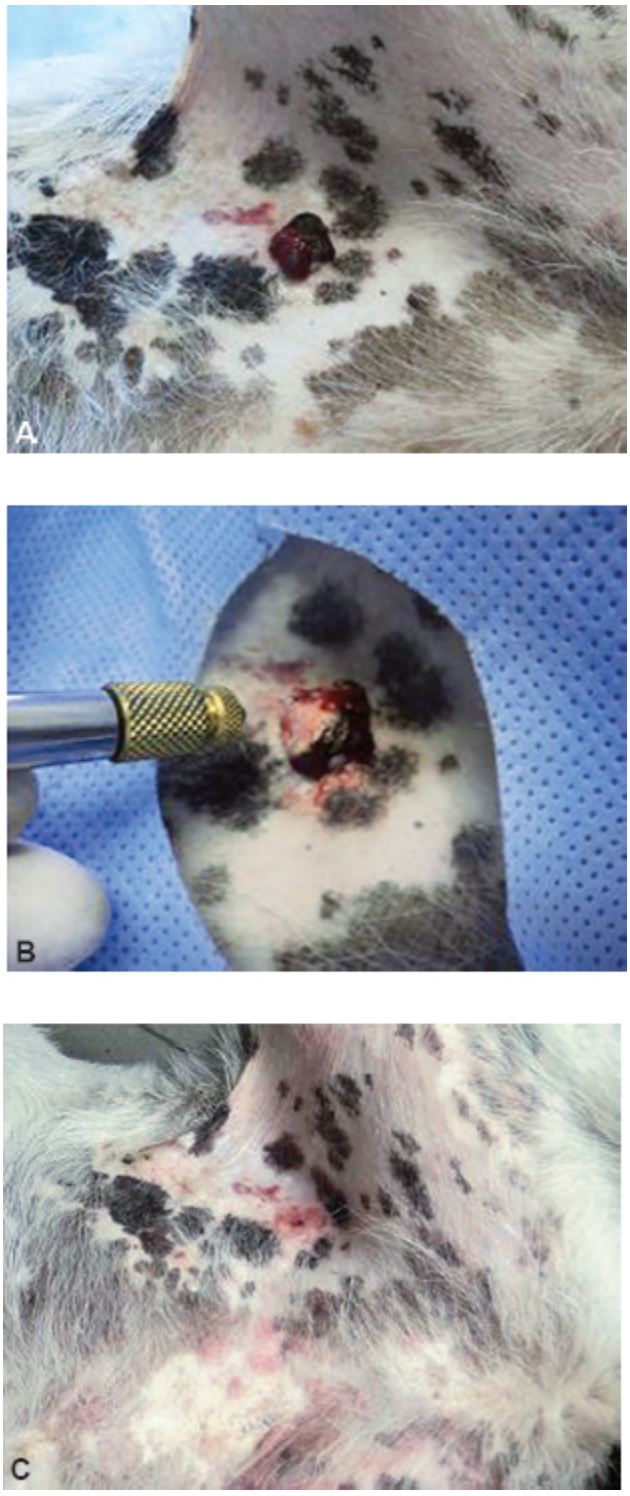


Figura 14.9 Paciente canino com hemangiossarcoma (HSA) em região abdominal. **A.** Lesão hemorrágica característica de HSA. **B.** Sessão de criocirurgia, utilizando-se ponteira aberta. **C.** Aspecto da lesão 21 dias após a sessão de criocirurgia.

Existe uma regra para lesões dermatológicas que sugere dividir o tempo de congelamento recomendado para a lesão entre o necessário para se atingir o halo desejado e o resto do tempo para mantê-lo. Logo, uma lesão com requisito de 60 s teria o halo formado nos 10 a 15 primeiros segundos e os 45 a 50 s restantes serviriam para sua manutenção. Em relação ao tempo de descongelamento, este deve ser igual ou maior a duas vezes o tempo de congelamento total (TDT > 2 × TCT).

Recomenda-se evitar o uso de um ciclo único, pois este procedimento diminui muito a taxa de morte celular. As principais neoplasias, benignas e malignas, nas diferentes áreas da veterinária, tratadas pela criocirurgia como terapia única ou em associação com outras técnicas e condutas terapêuticas, estão descritas no Quadro 14.1.

A crioterapia pode ser empregada em lesões neoplásicas, de prognóstico bem reservado, com localização de difícil acesso por técnicas tradicionais e em animais de idade avançada, revelando-se efetiva, prática, não onerosa, o que por muitas vezes evita a eutanásia.

Cuidados

Os principais cuidados baseiam-se na higiene diária com o auxílio de gaze umedecida em solução fisiológica. Bandagens são indispensáveis em regiões do tronco e dos membros, e deve-se sempre ter o cuidado de trocá-las. Antes de um novo procedimento de criocirurgia, as crostas e os tecidos necróticos formados devem ser cuidadosamente removidos.

O uso de antibióticos somente é indicado quando o hemograma aponta um desvio à esquerda. Nessas condições, a cultura e o antibiograma são recomendados.

O uso de ponteiras fechadas que promovem a crioadesão e também de jato confinado (*cryochamber*) deve ser feito com extrema técnica e muito cuidado, pois pode promover uma avulsão do tecido congelado.

Complicações

Qualquer procedimento que não seja realizado com técnica adequada pode ocasionar efeitos indesejáveis. O congelamento excessivo de um tecido causará uma grande necrose tecidual, provocando a perda de estruturas e causando um dano maior do que o apresentado na lesão inicial (Figura 14.10).

A criocirurgia causa morte tecidual. Consequentemente, ter-se-á um tecido necrótico com odor desagradável e o aspecto às vezes impactante ao proprietário. Esses efeitos devem ser muito bem explicados antes de iniciar o tratamento.

Lesões em região interna de orifício nasal podem causar estenose, devendo-se atentar ao fato para evitar um desconforto ao animal.

Considerações finais

A criocirurgia é o congelamento do tecido pelo uso de um criógeno até indução de necrose. A escolha da técnica é definida pela avaliação da lesão e do diagnóstico prévio por meio da biopsia. Para diferentes patologias, é possível utilizar técnicas e ponteiras que melhor executem o tratamento (Figura 14.11). A vantagem da técnica decorre do fato de ser um procedimento menos oneroso, podendo ser realizado com anestesia local em pacientes idosos ou de risco, ser pouco cruenta, ter bom efeito cosmético e pouca sensação dolorosa. Além disso, pode ser associada a outras formas de tratamento como a cirurgia, a quimioterapia e a radioterapia, constituindo-se em um tratamento curativo, adjuvante ou paliativo em casos de pacientes portadores de neoplasia. Efeitos indesejados estão associados à escolha de técnica inadequada e ao congelamento excessivo, o que conduz à estenose cicatricial, à destruição tecidual e a deformidades. A realização dessa técnica em múltiplos órgãos na rotina cirúrgica de pequenos animais requer melhor documentação científica para

avaliar sua eficácia, colateralidades e definir fatores prognósticos nos pacientes oncológicos.



Figura 14.10 **A.** Aspecto da lesão inicial. **B.** Lesão ocasionada pelo excesso de congelamento.

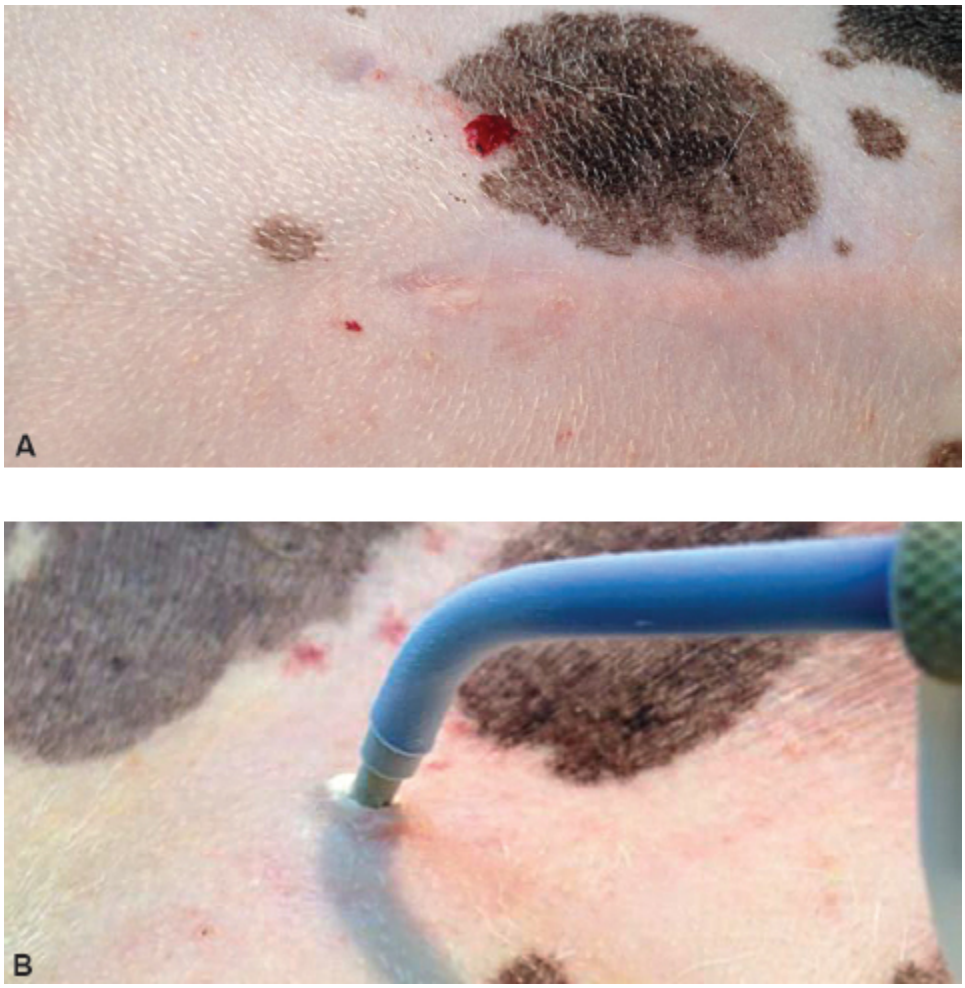


Figura 14.11 **A** e **B.** Uso da sonda fechada (*mini probe* plana) para tratamento de pequenas neoplasias focais. Paciente canino apresentando hemangiossarcoma (HSA).

Referências bibliográficas

1. PODKONJAK, K. R. Veterinary cryotherapy. A comprehensive look at uses, principles, and successes. *Vet. Med.: Small Anim. Clinic.*, v. 77, p. 183-290, 1982.
2. LANE, J. G. Practical cryosurgery: an introduction for small-animal clinicians. *J. Small Anim. Pract.*, v. 15, p. 715-725, 1974.
3. GREINER, T. P.; LISKA, W. D.; WITHROW, S. J. *et al*. Cryosurgery. *Vet. Clin. North Am.*, v. 5, n. 3, p. 565-581, 1975.
4. WITHROW, S. J. General principles of cryosurgical technique. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, v. 10, n. 4, p. 779-786, 1980.
5. NISHIDA, H.; YAMAMOTO, N.; TANZANA, Y. *et* al. Cryoimmunology for malignant bone and soft-tissue tumors. *Internat. J. Clin. Oncol.*, v. 16, p. 109-117, 2011.

Bibliografia

BOJRAB, M. J. Veterinary cryosurgery: an overview. *Norden News*, v. 53, p. 16-20, 1978.

CASTRO, J. L. C.; SILVEIRA, A. M. M.; CASTRO, V. S. P. *et* al. *Medvep.*, v. 3, n. 6, p.11-25, 2013.

COSTA, F. W. G.; SOARES, E. C. S; BATISTA, S. H. B. Criocirurgia no tratamento de lesões benignas dos maxilares: revisão de literatura e análise de 103 casos previamente relatados. *Rev. Sul-Bras. Odontol.*, v. 7, n. 2, p. 208-215, 2010.

DATSCH, A. E.; FRANZIN, R. C.; ANGELI, S. *et al*. Uso da crioterapia como ferramenta para o aumento do consumo de O2 no tratamento de adiposidade localizada: Relato de caso. *Perspect. Online*, v. 5, n. 2, p. 31-38, 2012.

DAWBER, R. Cryosurgery: unapproved uses, dosages, or indications. *Clinics Dermatol.*, v. 20, p. 563-570, 2002.

DAWBER, R. *Criocirurgia Cutânea: Princípios e Prática Clínica*. 2. ed. São Paulo: Manole, 1999.

GAGE, A. A.; BAUST, J. Mechanisms of tissue injury in cryosurgery. *Cryobiology*, v. 37, n. 8, p. 171-186, 1998.

JOSAN, S; BOULEY, D. M.; DANIEL, M. L. *et al*. MRI-guided cryoablation: *in vivo* assessment of focal canine prostate cryolesions. *J. Magnet. Reson. Imag.*, v. 30, p. 169-176, 2009.

KUFLIK, E. G. Cryosurgery for skin cancer: 30-year experience and cure rates. *Dermatol. Surg.*, v. 30, n. 2, p. 297-300, 2004.

LUCAS, R.; LARSSON, C. E. O uso da criocirurgia na dermatologia veterinária. *Clín. Vet.*, n. 69, p. 74-84, 2007.

NEEL, H. B.; KETCHAM, A. S.; HAMMOND, W. G. *et al*. Requisites for successful cryogenic surgery of cancer. *Arch. Surg.*, v. 102, p. 45-52, 1971.

QUEIROZ, G. F.; MATERA, J. M.; ZAIDAN, D. M. *et* al. Clinical study of cryosurgery efficacy in the treatment of skin and subcutaneous tumors in dogs and cats. *Vet. Surg.*, v. 37, p. 438-443, 2008.

ROBINSON, D.; HALPERIN, N.; NEVO, Z. *et al*. Two freezing cycles ensure interface sterilization by cryosurgery during bone tumor resection. *Cryobiology*, v. 43, p. 4-10, 2001.

SEIM 3rd, H. B. Mechanisms of cold-induced cellular death. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v.10, n.4, p. 755-762, 1980.

SILVA, M. S. B.; MENEZE, L. B.; PAULO, N. M. *et* al. Tratamento criocirúrgico de pólipo auricular em cão após ressecção lateral do conduto auditivo. *Acta Scient. Vet.*, v. 35, n. 4, p. 1323-1324, 2007.

WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. In: *Small Animal Oncology*. Missouri: Saunders Elsevier, p. 275-279, 2007.

OceanofPDF.com

15 Videocirurgia no Diagnóstico e no Tratamento de Neoplasmas em Pequenos Animais

Maurício Veloso Brun, João Pedro Scussel Feranti e Fernando Wiecheteck de Souza

Introdução

A videocirurgia destinada ao diagnóstico e ao tratamento de neoplasmas em pequenos animais tem por objetivo principal oferecer procedimentos menos invasivos e menos dolorosos, resultando em menor permanência hospitalar e reduzido período de convalescência pós-cirúrgica.[1-3] Outra vantagem relacionada com a técnica videolaparoscópica é a menor resposta inflamatória ao trauma operatório, com redução dos efeitos imunossupressores. Entre as desvantagens inerentes a esta modalidade cirúrgica, observam-se, em alguns procedimentos, tempo cirúrgico mais prolongado, posicionamento do paciente em Trendelenburg e necessidade de pneumoperitônio, fatores estes que podem gerar fenômenos tromboembólicos de correção dificultosa.[4]

Entre a gama de técnicas já disponíveis na Medicina Veterinária utilizando a videolaparoscopia, destacam-se a possibilidade de realizar biopsias e punções e/ou aspiração utilizando agulha fina, visualizar a lesão e sua correlação com estruturas vizinhas, avaliar o comprometimento dos

linfonodos adjacentes e, em alguns casos, realizar a extirpação cirúrgica completa com margem de segurança para os tecidos intactos ao redor do tumor.[3,4]

Na Medicina, ainda questiona-se o emprego de técnicas minimamente invasivas no manejo dos neoplasmas malignos do trato gastrintestinal, órgãos pélvicos e parenquimatosos, pois alguns autores referem-se ao risco da insuflação da cavidade abdominal em pacientes com doença maligna no abdome e disseminação desta.[5] O que já está consolidado na Medicina, e ainda necessita de estudos na Medicina Veterinária, é a utilização da videocirurgia no tratamento paliativo dos neoplasmas malignos torácicos e abdominais, constituindo-se uma das melhores aplicações dessa técnica em Oncologia médica.[5,6]

Laparoscopia diagnóstica e terapêutica

Armamentário operatório

Diversos são os procedimentos videocirúrgicos realizados em pequenos animais. Por isso, dispõe-se de grande quantidade de equipamentos e instrumentos para laparoscopia, sendo a maior parte deles oriunda dos desenvolvidos para uso na Medicina. Graças ao grande número de procedimentos realizados em animais, amplia-se o número de instrumentos específicos para o uso em Veterinária, de acordo com as necessidades de cada cirurgia e de cada animal. Futuramente, alguns instrumentos usados no presente se tornarão obsoletos, em consequência dos avanços tecnológicos e do desenvolvimento cada vez maior de técnicas minimamente invasivas.

Na sequência, serão descritos os equipamentos e instrumentais básicos utilizados na rotina dos autores, bem como a sugestão de outros que possibilitam a execução de grande número de cirurgias abdominais e/ou torácicas, diagnósticas ou terapêuticas em pequenos animais. A disposição

desses instrumentais dependerá principalmente do investimento realizado e da preferência do cirurgião.

Os equipamentos/instrumentais para videocirurgia podem ser separados em sistemas, como: sistemas de vídeo, de insuflação, de iluminação, de irrigação e aspiração. Conforme o procedimento realizado, indicam-se o uso de fontes de energia para hemostasia e diérese; como exemplos dessas, encontram-se a energia elétrica, a mecânica e a ultrassônica.

O sistema de vídeo é composto de endoscópio, microcâmera e monitor de vídeo. Existe uma variedade de modelos e tipos de endoscópios disponíveis (Figura 15.1), no entanto, em animais de companhia (cães e gatos), geralmente utilizam-se os de 5 e 10 mm de diâmetro (variando o diâmetro do endoscópio de 1,9 a 12 mm) com uma angulação de zero e 30º (que pode variar de 0 a 70º), os quais se acoplam à fonte de luz por meio de um cabo de fibra óptica. A vantagem dos endoscópios maiores em diâmetro é que estes podem promover visão com mais amplitude, melhor resolução e imagem com mais luminosidade.

Provavelmente, o equipamento que mais evoluiu com o passar do tempo foi a microcâmara (Figura 15.2). O que determina a resolução da câmara é o número de pixels do *chip*. A função do *chip* incorporado é de focar e converter a imagem óptica (analógica) em informação eletrônica, resultando em um aumento de sensibilidade de imagem que é tanto maior quanto o número de *chips* utilizados. As câmaras de 1 *chip* têm cerca de 450 linhas de resolução horizontal e as de 3 têm mais de 700 linhas. Na rotina, os autores utilizam câmaras que produzem imagens bidimensionais, porém existem equipamentos tridimensionais, os quais estão sendo constantemente desenvolvidos no intuito de facilitar os procedimentos laparoscópicos.

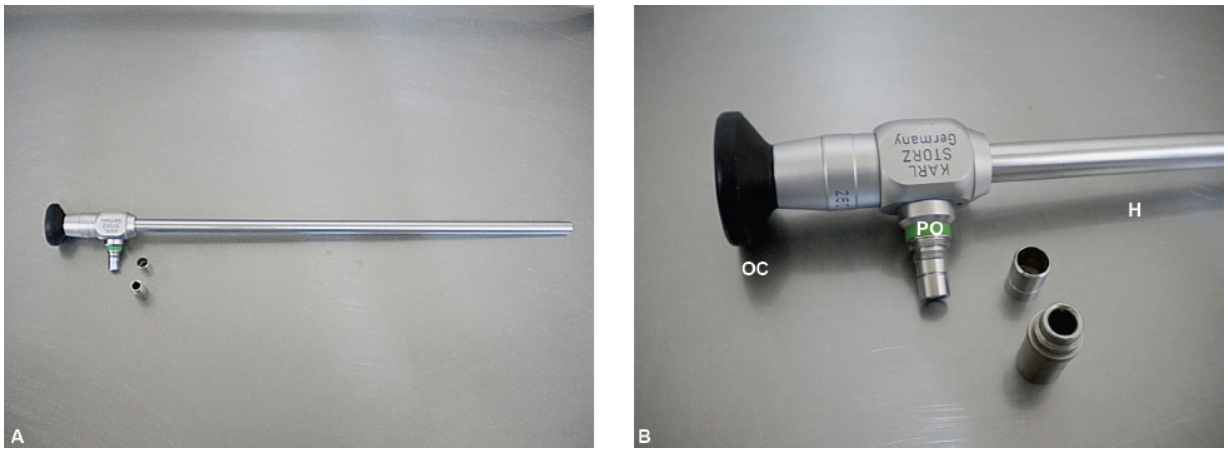


Figura 15.1 **A** e **B.** Endoscópios rígidos utilizados em videolaparoscopias. **B.** Observam-se a ponte (PO), a ocular (OC) e a haste (H).

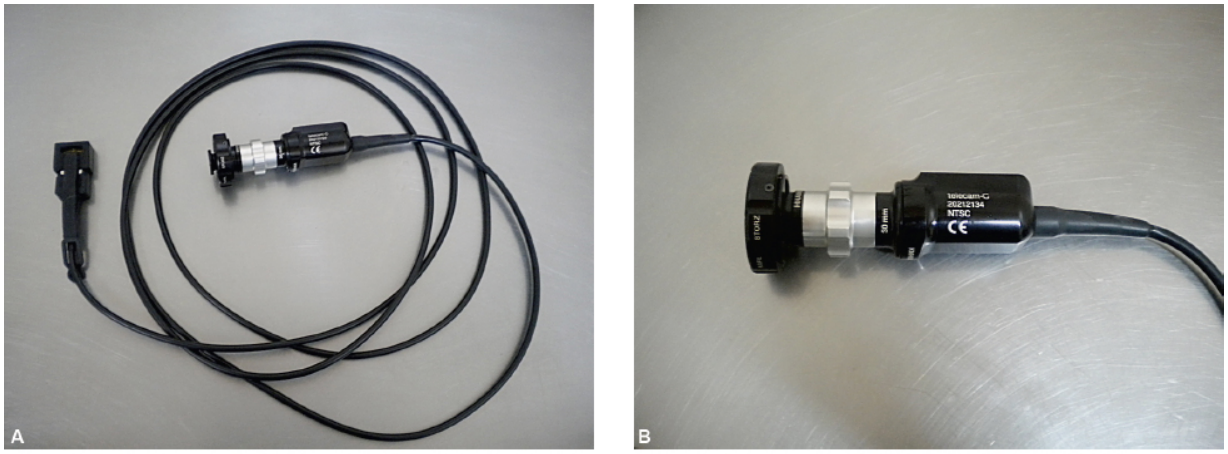


Figura 15.2 **A** e **B.** Cabeçote, componente da microcâmara. É nele em que a imagem eletrônica é elaborada para ser transmitida ao processador.

Os monitores de vídeo, peças terminais do sistema de vídeo, em que as imagens são visualizadas durante o procedimento cirúrgico, são preferíveis aos televisores comuns, por apresentarem maior resolução, promovendo imagem de melhor qualidade.

A maioria das fontes de luz disponíveis pode ser ajustada manual ou automaticamente, proporcionando transmissão precisa das cores e da imagem. A fonte de luz pode ser composta de lâmpadas de xenônio, halogênio, filamento metálico como também pode derivar de lâmpadas a vapor de mercúrio. Os equipamentos modernos produzem luz denominada

fria graças a sua capacidade de filtrar os raios ultravioleta, minimizando, porém não excluindo, a produção de calor no campo operatório.

Os cabos de luz (Figura 15.3) têm diâmetros que podem variar de 3,5 mm a 10 mm. Rotineiramente, utilizam-se cabos de 5 e 10 mm, conforme o diâmetro do endoscópio a ser utilizado. Os mais frequentemente usados são os cabos de fibra óptica, porém estão incorporados ao mercado cabos que contêm gel líquido em seu interior.



Figura 15.3 Cabos de fibra óptica que se acoplam à fonte de luz em uma extremidade e a óptica na outra. Na imagem, o cabo da esquerda representa o de 5 mm; já o da direita, o de 10 mm.

Compõem o sistema de insuflação o insuflador e o gás insuflante (Figura 15.4). O insuflador é o aparelho que controla o monitoramento da pressão intra-abdominal (mmHg) e a administração de CO_2 de uma forma automática. O insuflador permite ainda controlar a velocidade de insuflação (ℓ/min) e o volume de gás residual. As últimas gerações de insufladores têm sistemas de aquecimento de gás, de forma a impedir a queda da temperatura

corporal e o embaciamento das ópticas. O gás utilizado será transportado do insuflador ao abdome por meio de uma mangueira de silicone.

Diversos são os gases (CO_2, argônio, hélio, óxido nitroso) que podem ser empregados para criar o espaço de trabalho virtual (pneumoperitônio), entre eles o mais utilizado é o CO_2, por ter alta solubilidade, baixo custo, ser de fácil aquisição, ser bem tolerado pela maioria dos pacientes, não sofrer combustão e ter alta capacidade de difusão, sendo prontamente absorvido e facilmente eliminado pelos pulmões.

Boa parte dos instrumentais utilizados na cirurgia aberta convencional encontra-se disponível para uso em videocirurgias. Com o avanço da videolaparoscopia tanto na Medicina como na Veterinária, os instrumentais permanentes têm ganhado mais espaço, o que tem barateado o procedimento. Vale lembrar os cuidados de limpeza e esterilização dos materiais permanentes, a fim de reduzir os riscos de infecções cirúrgicas, bem como de aumentar a vida útil destes.

Um dos métodos para punção inicial da cavidade abdominal e obtenção de pneumoperitônio se dá por meio da utilização da agulha de Veress (tem calibre de 2 mm e comprimento de 70 a 150 mm, é formada por uma bainha que acaba em bisel e uma cânula interna romba e retrátil que se exterioriza após vencer a resistência do peritônio). Porém, na rotina dos autores, a obtenção do pneumoperitônio se dá por meio de técnica aberta, a qual será detalhada a seguir, nos princípios básicos para insuflação e posicionamento dos portais. Essa técnica de obtenção de pneumoperitônio é mais segura e reduz drasticamente o risco de iatrogenia quando comparada ao uso da Veress.

Os trocartes podem ser descartáveis ou permanentes. Seu comprimento varia de 5 a 15 cm, e o diâmetro, de 3 até 30 mm, sendo os mais utilizados pelos autores os de 5 e 10 mm. Conforme o instrumental utilizado, deve-se introduzir no trocarte um redutor de calibre para que os instrumentais possam ser usados sem que ocorra um escape de gás.

O sistema de sucção/irrigação consiste em um tubo de metal com sucção controlada por meio de um dispositivo (de aspiração e irrigação), o qual é conectado a um aspirador. Tesouras, pinças, afastadores, porta-agulha e contraporta-agulha estão disponíveis em variados tamanhos e, na maioria dos casos, seguem a mesma nomenclatura do instrumental utilizado na cirurgia convencional. As pinças Kelly e Maryland são muito empregadas para apreensão e manipulação tecidual. A tesoura de Metzenbaum (reta e curva) é uma das mais utilizadas. Para a hemostasia, utiliza-se eletrocirurgia mono e bipolar, bem como clipes e ligaduras intra e extracorpóreas.

Resumindo, os equipamentos para videolaparoscopia podem ser classificados da seguinte forma (Figura 15.5):

- Sistemas de vídeo:
  - Endoscópio
  - Microcâmera
  - Monitor de vídeo
- Sistema de insuflação:
  - Gás
  - Insuflador
  - Mangueira de insuflação
- Sistema de iluminação:
  - Fonte de luz
  - Cabo da fonte de luz
- Instrumental básico:
  - Trocartes
  - Instrumental de apreensão (Kelly, Maryland)

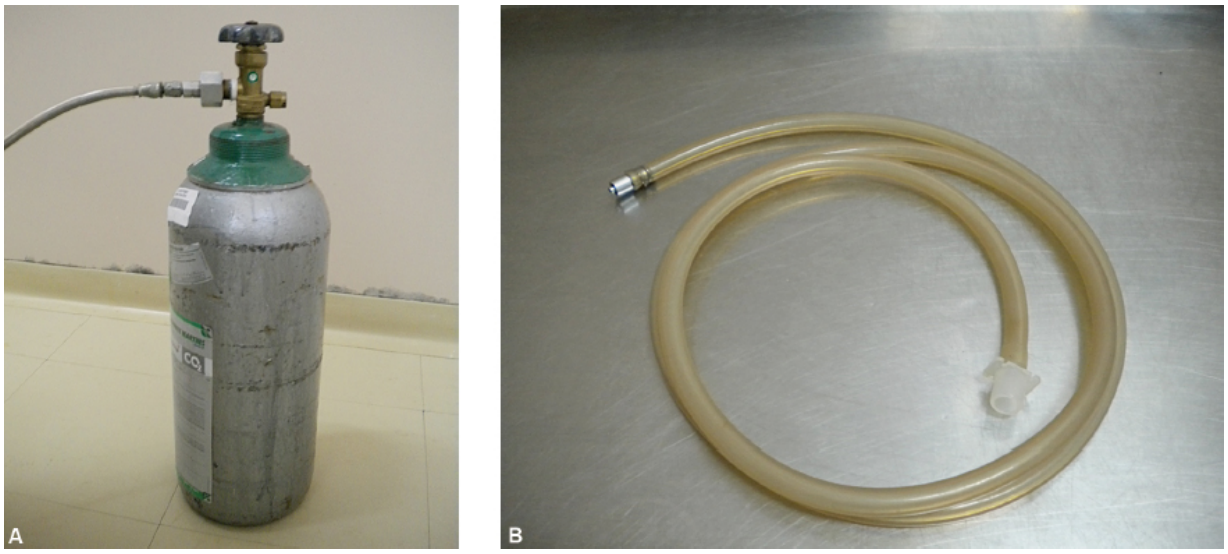


Figura 15.4 **A.** Cilindro de CO_2 medicinal utilizado para obtenção do pneumoperitônio em videolaparoscopias. **B.** Mangueira de silicone utilizada para que o gás insuflante alcance o abdome; é conectada ao insuflador.

  - Instrumental de corte (tesoura de Metzenbaum)
  - Porta-agulha e contraporta-agulha
  - Instrumental de biopsia
- Outros:
  - Sistema de irrigação e aspiração
  - Materiais de remoção de tecidos
  - Instrumental de hemostasia (clipadores, grampeadores, eletrocautério).

Cabe lembrar a importância de manter uma mesa com instrumental de cirurgia aberta convencional para a realização dos acessos cirúrgicos, bem como a síntese das feridas operatórias.

Princípios básicos para insuflação e posicionamento dos portais

O adequado posicionamento do paciente (Figuras 15.6 e 15.7) e da equipe cirúrgica, os instrumentais, a disposição dos portais e a técnica cirúrgica apropriada são fatores decisivos para o sucesso cirúrgico.

Estando as vísceras abdominais em contato direto com a parede abdominal, para a realização de procedimentos videolaparoscópicos, necessita-se inicialmente da criação de espaço de trabalho que permita uma adequada visualização da cavidade peritoneal, manipulação tecidual e a realização das manobras de diérese, hemostasia e síntese.



Figura 15.5 *Rack* que contém os equipamentos necessários para realização de videolaparoscopias. **A.** Monitor que fica na parte superior do *rack*, preferencialmente na altura dos olhos do cirurgião. **B.** Fonte de luz de xenônio que recebe a fibra óptica de transmissão de luz. **C.** O insuflador, que preferencialmente localiza-se nas prateleiras superiores para fácil identificação dos parâmetros de monitoramento (pressão intra-abdominal, velocidade de insuflação e volume total de CO_2 utilizado). **D.** Microcâmera.



Figura 15.6 Canino em decúbito dorsal, posicionado no canto da mesa operatória no intuito de facilitar a manipulação dos instrumentais no transoperatório. Posicionamento utilizado em grande parte das técnicas videolaparoscópicas.



Figura 15.7 Canino em decúbito dorsal, posicionado no canto da mesa operatória. Notam-se os panos de campo ao lado do tórax no intuito de evitar a rotação do paciente durante o procedimento cirúrgico.

O acesso inicial à cavidade abdominal pode ser realizado de duas formas: pelo método fechado, utilizando a agulha de Veress, ou pela técnica aberta (utilizada pelos autores). Para o posicionamento do primeiro portal por meio da técnica aberta, realiza-se incisão abrangendo as camadas cutânea e subcutânea (Figura 15.8). Sequencialmente, promove-se a apreensão do folheto externo do músculo reto abdominal bilateralmente à linha alba,

tracionando-o dorsalmente e, na sequência, realizando-se a incisão. Caso a incisão tenha sido obtida de forma paramediana, promovem-se a apreensão e o tracionamento do folheto interno, seguidos de incisão. Uma vez alcançada a cavidade abdominal, o trocarte é inserido sob visualização direta (Figura 15.9). Indica-se para realização da técnica aberta o uso de pinças Halsted-Hartmann de ponta fina na apreensão dos folhetos.

É importante lembrar que a incisão do folheto interno ou da linha alba deve ser menor que o diâmetro do trocarte, minimizando a perda de gás no transoperatório. Após a introdução do primeiro portal e seu correto posicionamento na cavidade abdominal, inicia-se a criação do espaço de trabalho com a obtenção do pneumoperitônio. Logo, faz-se o inventário da cavidade abdominal, seguido da introdução de outros portais, caso necessário. Os portais seguintes são introduzidos sob visualização direta (Figura 15.10), procurando posicionar as outras cânulas de trabalho, respeitando-se o princípio da triangulação, mantendo-se os trocartes dispostos entre 30 e 60º de distância uns dos outros, uma vez que, se tal condição não for respeitada, poderá ocorrer interferência entre os instrumentais e o endoscópio, dificultando o andamento do procedimento.

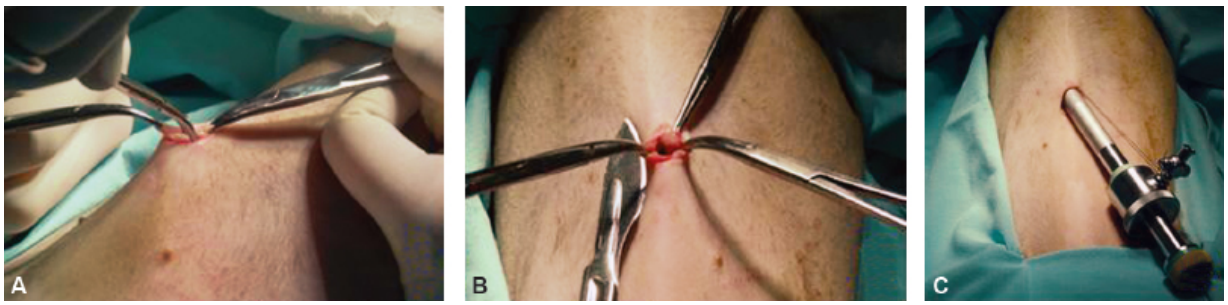


Figura 15.8 Técnica aberta para introdução do primeiro portal de acesso. **A.** Após incisão abrangendo as camadas cutânea e subcutânea, faz-se a apreensão do folheto externo do músculo reto abdominal bilateralmente à linha média ventral. **B.** Notar o diminuto acesso à cavidade abdominal em comparação com uma lâmina de bisturi nº 24, após realização de técnica aberta para introdução de trocarte de 10 mm. **C.** Uma vez alcançada a cavidade abdominal pela incisão, o trocarte é inserido através da ferida.

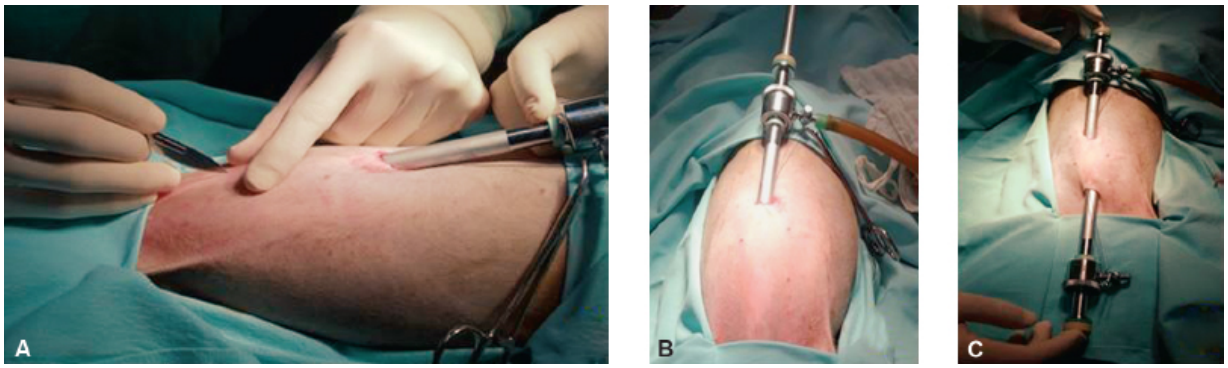


Figura 15.9 **A.** Após introdução do primeiro portal na linha média ventral por meio de técnica aberta, inicia-se incisão na pele para posterior introdução do segundo portal sob visualização direta. **B.** Trocarte de 10 mm inserido na cavidade abdominal na linha média ventral, com mangueira de insuflação acoplada no trocarte e munido de endoscópio rígido. **C.** Dois trocartes de 10 mm inseridos na linha média ventral.

Conforme o procedimento a ser realizado, optam-se pelo número e pela disposição dos portais de acesso bem como do decúbito do paciente. Dar-se-á preferência ao uso de portais com o menor diâmetro possível para a execução das manobras propostas. Procedimentos diagnósticos comumente podem ser conduzidos por um único portal de trabalho, porém torna-se necessária a introdução de mais trocartes para uma adequada manipulação tecidual e o afastamento das vísceras.

Exploração cavitária

Por meio de diminuto acesso, aliado à magnificação da imagem proporcionada pelo endoscópio, consegue-se na videolaparoscopia uma exploração precisa de diferentes áreas da cavidade abdominal. Inicialmente a qualquer procedimento, independentemente de este ser eletivo e/ou terapêutico, faz-se o inventário da cavidade abdominal após a introdução do primeiro portal de acesso, explorando todos os quadrantes abdominais e seus respectivos órgãos.

Quando o primeiro portal é inserido na linha média ventral, a primeira estrutura a ser visualizada geralmente é o ligamento falciforme, o qual tem considerável dimensão em cães e muitas vezes se apresenta como uma

“cortina” na frente do endoscópio, dificultando a visualização de certas estruturas.

Posteriormente, avaliam-se os lobos hepáticos e a vesícula biliar. O tecido hepático é acessado com muita facilidade, sendo um dos maiores sítios de biopsias videolaparoscópicas na rotina dos autores, já que se constitui como órgão frequentemente afetado por metástases tumorais.

Torna-se possível na avaliação do diafragma, por transparência da lâmina tendínea, visualizar parte do coração bem como verificar seu ritmo cardíaco e ainda constatar facilmente os lobos pulmonares caudais em contato com a superfície diafragmática. Essa condição permite diagnosticar possível colabamento pulmonar (em caso de intubação seletiva). Ainda, pode-se verificar alterações na superfície pulmonar algumas vezes compatíveis com metástases (Figura 15.11), tornando indicada nesses casos a realização de toracoscopia exploratória durante o mesmo ato anestésico ou em outra oportunidade.

Sob visualização videolaparoscópica com o animal em decúbito dorsal, o estômago é diretamente observado sob o fígado, caracterizado por sua coloração rosada e abundante vascularização da borda. Consegue-se plena visualização detalhada do órgão empregando-se afastamento visceral com pinças atraumáticas.

O baço normalmente encontra-se em contato com a parede abdominal lateral esquerda e com o fígado. Conforme o fármaco é utilizado nas medicações pré-anestésicas ou mesmo na indução e na manutenção, tal órgão pode aumentar e ocupar grande parte da cavidade abdominal, dificultando a visualização de diferentes regiões. Sob visualização laparoscópica, é de fácil distinção dos demais órgãos abdominais pelo seu formato alongado, por seu posicionamento e sua coloração (vermelho-brilhante a azulado).

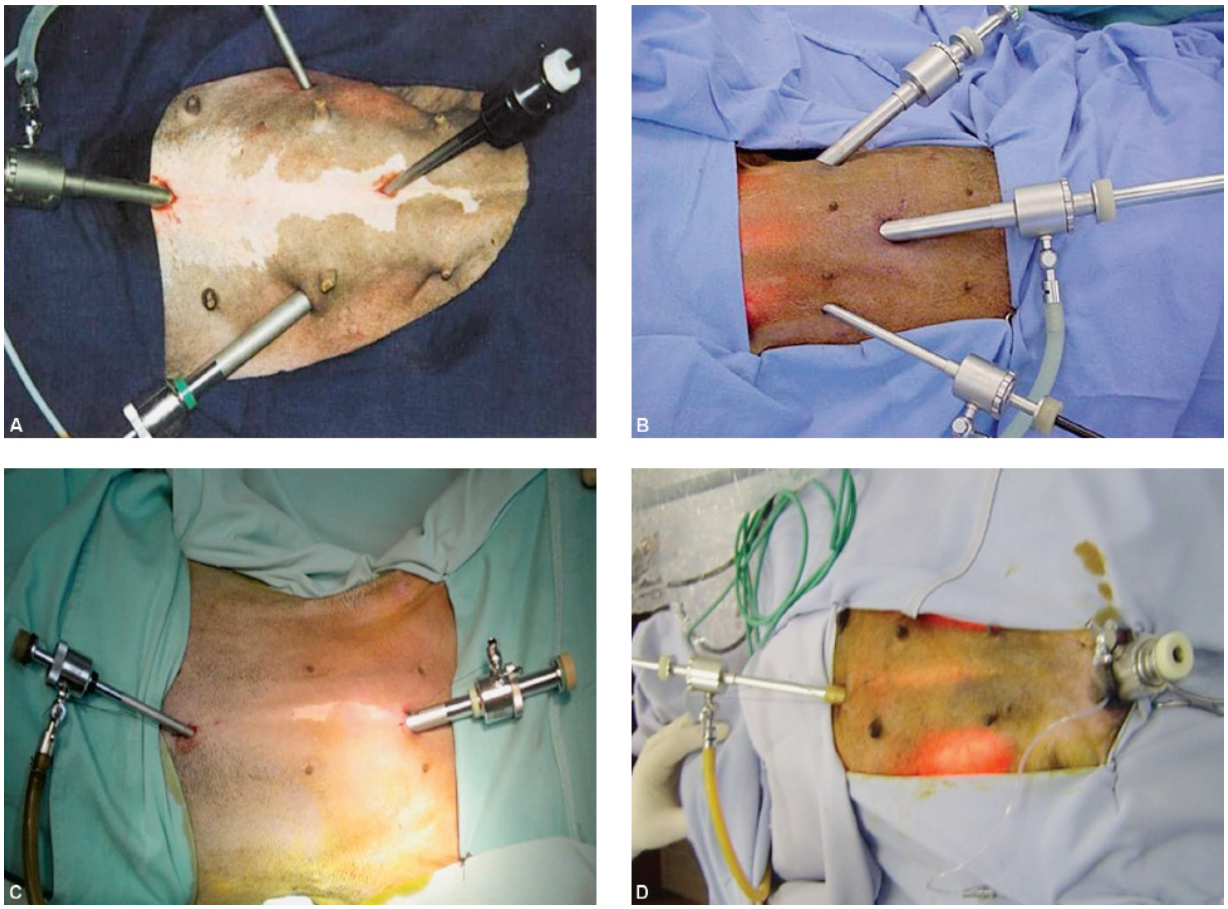


Figura 15.10 Número e disposição de portais de acesso, em diferentes procedimentos. **A.** Quatro portais de acesso, dois na linha média ventral e um em cada região abdominal (direita e esquerda). **B.** Três portais de acesso, um na linha média ventral e um em cada região abdominal (direita e esquerda). **C.** Dois portais de acesso, ambos na linha média ventral, um na cicatriz umbilical e outro na região pré-púbica (disposição de portais utilizada pelos autores na esterilização eletiva de cães e gatos). **D.** Dois portais de acesso, um na cicatriz umbilical e outro na vagina (*natural orifice translumenal,* NOTES híbrida).

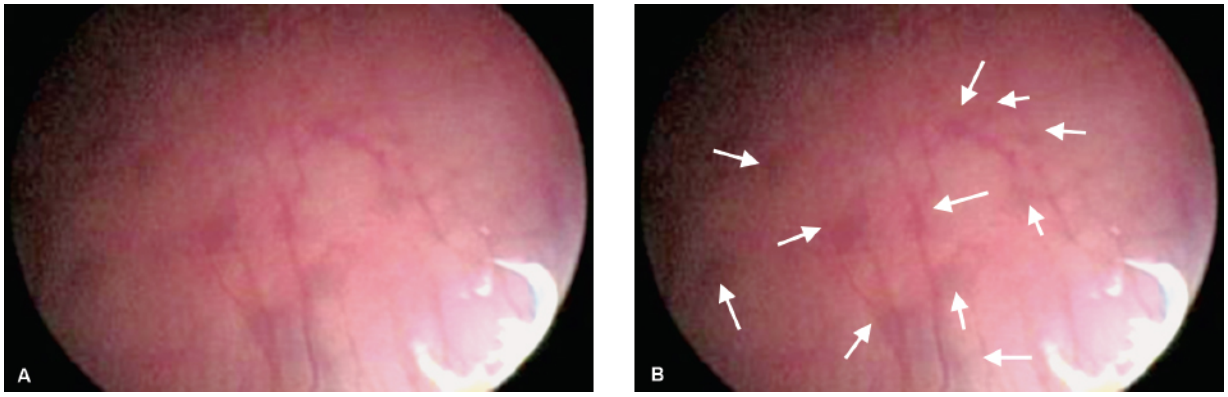


Figura 15.11 **A** e **B.** Alteração superficial pulmonar em gato com carcinoma mamário com recidiva tegumentar, evidenciada quando o animal foi submetido à laparoscopia exploratória na busca de metástases intra-abdominais. Pela transparência do centro frênico do diafragma (ou lâmina tendínea), foi possível constatar numerosos “pontos” de coloração avermelhada na superfície do lobo pulmonar caudal esquerdo (setas).

O pâncreas pode ser visualizado fazendo-se o pinçamento do duodeno e tracionando-o em sentido ventral ou ventromedial, com o paciente em decúbito dorsal. É importante sempre se lembrar dos riscos de pancreatite quando houver manipulação direta do órgão.

Os intestinos (delgado e grosso) podem ser diretamente diferenciados, considerando as menores dimensões e a disposição transversal dos vasos mesentéricos do delgado em relação ao grosso, no qual os vasos correm paralelamente. O delgado ainda contém pequenos vasos arqueados, dispostos quase paralelamente à superfície mesentérica.

Tanto o rim esquerdo e o rim direito bem como suas respectivas adrenais podem ser facilmente acessados na videocirurgia, preferencialmente com o animal em decúbito lateral. A vesícula urinária é diretamente localizável, tendo seu posicionamento variável de acordo com sua repleção. Com o canino (macho) em decúbito dorsal, os ductos deferentes são facilmente visualizados sobre os ligamentos laterais e redondos. A uretra prostática é completamente circundada pela próstata e a membranosa pode ser mais bem acessada a partir da secção do ligamento mediano da vesícula urinária e do tracionamento cranial desta.

O sistema reprodutor feminino também é facilmente avaliado na videolaparoscopia, sendo a exposição dos ovários e das tubas uterinas facilitada pela rotação do animal para o decúbito lateral.

Quanto ao sistema reprodutor masculino, com o animal em decúbito dorsal pode-se visualizar os ductos deferentes, seus vasos e a gordura periprostática sob a próstata. A próstata pode ser mais bem explorada após a secção do ligamento mediano da vesícula urinária e o tracionamento simultâneo do colo vesical.

Biopsias de diferentes órgãos e tecidos

A videolaparoscopia tem sido utilizada como método de visualização dos órgãos abdominais rotineiramente na área médica e na veterinária, sendo extremamente eficiente na visualização e no direcionamento de biopsias em diversos tecidos, como fígado, rim, baço, linfonodos, pâncreas e próstata.

Além das biopsias, a videolaparoscopia é capaz de revelar pequenas lesões metastáticas, metástases peritoneais ou envolvimento de outros órgãos, aspectos esses que muitas vezes não são visualizados por outras técnicas, já que a videocirurgia possibilita magnificação das imagens, permitindo melhor detalhamento das estruturas avaliadas.

Na Medicina, as biopsias videolaparoscópicas ou videoassistidas proporcionam indicações precisas e trazem diversas vantagens tanto ao paciente como à equipe (cirurgião e anestesista). Como vantagens bem definidas, destacam-se o menor trauma tecidual graças às diminutas incisões de acesso e reduzida manipulação tecidual, menor dor trans e pós-operatória, queda significativa de infecção hospitalar e consequente curto tempo de convalescença e baixo risco de herniações pós-operatórias.

A realização da biopsia, independentemente do órgão a ser biopsiado, em síntese, implicará a escolha do acesso (número de portais), na preparação do campo e na coleta do material desejado. A biopsia mais realizada na rotina dos autores é a hepática, a qual consiste no principal procedimento para a obtenção do diagnóstico definitivo e do prognóstico da maioria das hepatopatias. A escolha da técnica para coleta tecidual depende de uma série de fatores – como a provável doença hepática, a condição geral do paciente, a disponibilidade de equipamentos apropriados e de equipe técnica treinada.

A técnica de rotina dos autores utilizada para biopsia hepática em pequenos animais consiste na introdução de dois portais de acesso, um de 5 mm e outro de 10 mm. O paciente é colocado em decúbito dorsal e, após a antissepsia do campo operatório, realiza-se a introdução do primeiro

trocarte (5 mm), o qual servirá de passagem do endoscópio rígido de 5 mm, posicionado por meio de uma incisão na linha média ventral pós-umbilical, pela qual a cavidade é insuflada com CO_2 medicinal, permitindo a obtenção do pneumoperitônio (10 a 12 mmHg). Posteriormente, para a utilização da pinça de biopsia, é introduzido o segundo trocarte (10 mm) na parede abdominal lateral direita ou esquerda, dependendo da mão dominante do cirurgião. Após o inventário da cavidade abdominal, identifica-se o parênquima hepático, sendo a pinça de biopsia inserida para realização das coletas. Indica-se a utilização da biopsia no mínimo em dois locais de cada lobo hepático. Geralmente, a hemorragia decorrente desse procedimento cessa em poucos minutos. Caso necessário, realiza-se compressão com gaze sobre a ferida da coleta ou o emprego de eletrocirurgia.

Segundo Souza *et al.*[7], outro acesso factível para realização de biopsia hepática é por intermédio de cavidade natural (vagina) por meio de endoscopia flexível, porém tal técnica necessita de melhorias, a fim de minimizar os riscos transoperatórios. Com o paciente posicionado em decúbito dorsal, o abdome é insuflado com CO_2, a partir da punção abdominal com agulha de Veress, na velocidade (2 ℓ min^{-1}), até se alcançar a pressão de 12 mmHg. Com o uso de um espéculo vaginal, é apreendido o fundo da vagina junto à região da cérvice com pinças hemostáticas Kelly retas e longas. Com tesoura de Metzembaum convencional, realiza-se incisão da mucosa vaginal, seguida da dissecação da musculatura da vagina até se obter o acesso à cavidade pélvica. Na sequência, um endoscópio flexível é posicionado através da ferida vaginal. Quando necessário, amplia-se a velocidade de insuflação pela agulha, para contrapor o escape de gás pela ferida vaginal. O endoscópio é direcionado para a região hepática, elegendo-se o ponto de biopsia, ao menos em dois diferentes lobos hepáticos. Para a coleta do fragmento hepático, pode ser utilizada uma pinça endoscópica de biopsia, tipo *hot-biopsy*. Por fim, o endoscópio é removido, procedendo-se à desinsuflação da cavidade abdominal.

Para a realização de biopsias em diferentes órgãos (rim, pâncreas, próstata, baço, linfonodos), o acesso faz-se geralmente com dois portais (5 e 10 mm), embora, quando forem necessários mais exposição e afastamento de estruturas, deve-se colocar o terceiro e/ou quarto portal.

Na realização de biopsia prostática, utilizam-se dois ou três portais de acesso, conforme a exposição desejada. Para melhor visualização prostática, pode ser realizada a secção do ligamento mediano da bexiga junto à linha média ventral. Quanto à realização de biopsias renais e de linfonodos, indica-se colocar o animal em decúbito lateral, objetivando uma melhor exposição tecidual.

Complicações referentes às biopsias de diferentes órgãos em pequenos animais são baixas, sendo a literatura carente quanto a esse aspecto. Intercorrências comuns estão relacionadas com hemorragias após a coleta, as quais, na maioria dos casos, resolvem-se com compressão com gaze. Se necessário, pode ser aplicada eletrocirurgia mono ou bipolar sobre a superfície hemorrágica ou podem-se utilizar agentes hemostáticos em forma de gel, esponja ou malha.

Técnicas de ressecção laparoscópica de neoplasmas em diferentes tecidos

Nos últimos anos, a cirurgia laparoscópica na Medicina Veterinária vem evoluindo, e os procedimentos mais diferenciados e complexos surgem, como a cirurgia ablativa e a oncológica. Entre tais técnicas, observam-se bons resultados na ressecção videolaparoscópica de diversos órgãos intra-abdominais e torácicos, como pulmão, pericárdio, estômago, cólon, rins, fígado, pâncreas, adrenal, vesícula biliar e baço.[8-10]

Diferentes séries retrospectivas de estudos de casos demonstraram que a ressecção laparoscópica é possível, segura e traz benefícios adicionais sobre a abordagem convencional. Um exemplo são as ressecções hepáticas, que recentemente, por meio de alguns estudos de casos, demonstraram menor

escore de dor pós-operatória, menor período de convalescência, menor tempo e menor índice de hérnias incisionais quando comparadas às técnicas convencionais em humanos.[11,12]

Os instrumentais e aparatos cirúrgicos destinados principalmente à ressecção de massas tumorais grandes ganharam destaque. A utilização do bisturi harmônico, do Ligasure®, do bisturi ultrassônico, do Sonosurg®, do eletrocautério e do bisturi bipolar associada ao uso de clipes metálicos e de poliamida ou de grampeadores vasculares laparoscópicos são exemplos de aplicação de instrumentais que contribuem para as ressecções dos órgãos e o selamento dos vasos sanguíneos.[13]

O surgimento do morcelador eletromecânico também vem contribuindo para as ressecções de órgãos e neoplasmas do interior das cavidades abdominal e torácica. Tal equipamento ganhou destaque na Medicina permitindo a realização de histerectomia em úteros grandes com neoplasmas, quando os tumores eram diagnosticados previamente como de origem benigna, pois este equipamento realiza o fracionamento e a aspiração no interior da cavidade abdominal da massa a ser extirpada.[14] Para neoplasmas malignos, extirpados via laparoscopia, recomenda-se a utilização de sacos de remoção de tecidos específicos para cirurgia oncológica, para que não haja o risco de translocação de células tumorais por meio dele.[13]

Entre as complicações cirúrgicas relatadas na cirurgia laparoscópica, destinada à ressecção de neoplasmas, a hemorragia incontrolável é um dos fatores importantes que deve sempre ser avaliado pelos cirurgiões. Outro é a embolia gasosa, que pode ocorrer principalmente por lesões de veias hepáticas. Porém, sua ocorrência é rara e há correlação com a utilização de bisturi de argônio.[8,12]

Procedimentos videoassistidos e acessos guiados por videocirurgia no manejo dos neoplasmas abdominais

Os procedimentos videoassistidos ocupam importante espaço no diagnóstico e na terapêutica de neoplasmas em pequenos animais, já que em considerável número de casos as neoformações podem ser bastante volumosas, ou de difícil resolução por acessos videocirúrgicos puros. Cabe ressaltar que a escolha entre executar a totalidade do procedimemto por laparoscopia pura ou associar os acessos laparoscópico e convencional (caracterizando assim um procedimento videoassistido) depende das características do caso clínico, da extensão do neoplasma e da definição de qual tipo de cirurgia pode providenciar melhores resultados.

Caso se desconheçam a localização exata do neoplasma e sua extensão, rotineiramente o primeiro portal será localizado em posição estratégica que permita a ampla avaliação das cavidades abdominal e pélvica. Para tanto, a linha média ventral se apresenta como principal eixo de posicionamento do primeiro acesso. Nas situações em que o neoplasma envolve tecidos ou órgãos das áreas pré-púbica e inguinal ou que residem na cavidade pélvica, o portal óptico será localizado na cicatriz umbilical ou de forma pré-umbilical, dependendo das características anatômicas do paciente. Contudo, se o tecido alterado estiver em regiões pré-umbilical, umbilical, hipocondríacas ou laterais, o melhor posicionamento do primeiro acesso será no ponto médio entre a cicatriz umbilical e a borda do púbis, ou então caudalmente a esta localidade (Figura 15.12).

Independentemente do local de colocação do primeiro acesso, dá-se preferência ao emprego da técnica aberta em detrimento do uso da Veress, pois é necessário considerar o real risco de iatrogenia associada a aderências orgânicas à parede muscular ou à lesão direta da massa neoplásica, a qual, não raras vezes, ocupa volumoso espaço intra-abdominal.

Para a técnica aberta, após a incisão cutânea e subcutânea de extensão compatível com o tamanho do trocarte, realizam-se a apreensão e o tracionamento bilateral dos folhetos externos. Após a incisão de acesso,

adentra-se no abdome sob visão direta. O endoscópio rígido, preferencialmente de 30º, possibilitará a visualização da superfície peritoneal, ocasião em que se deve iniciar a obtenção do pneumoperitônio. Em muitos casos, o posicionamento do endoscópio permite rápido reconhecimento do tecido neoplásico (Figura 15.13), algumas vezes sem o uso de material auxiliar.

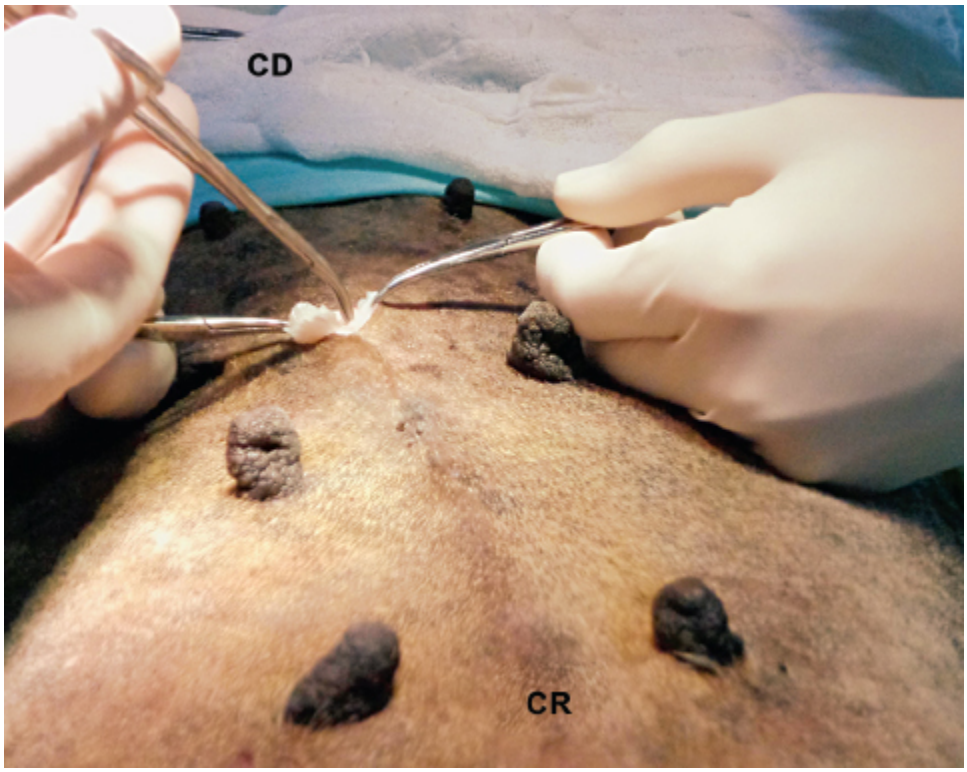


Figura 15.12 O posicionamento do primeiro portal para neoplasmas intra-abdominais poderá abranger diferentes localidades. Para animais que apresentam suspeita de neoplasmas nas regiões hipocondríacas, xifoide ou lateral (como, nesse caso, um neoplasma hepático), o primeiro portal será posicionado no ponto médio entre a cicatriz umbilical e a área pré-púbica, ou então caudalmente a esta. CD = caudal; CR = cranial.

Dependendo das dimensões e da localização do neoplasma, serão posicionados os portais adicionais para a obtenção das biopsias necessárias e para manipulação visceral. De forma rotineira, são utilizadas outras duas cânulas, dispostas preferencialmente em triangulação em relação à primeira. Se for necessário o emprego de instrumentos mais robustos (tal como o

grampeador linear), será utilizado portal de 10 mm ou maior, junto à mão dominante do cirurgião.

Em determinados casos, o primeiro trocarte permitirá a observação de neoplasmas ocupando considerável extensão da superfície peritoneal, de tal forma que se tornará impossível a extirpação cirúrgica completa de todo o tecido doente espalhado pelo abdome. Nessa condição, o cirurgião pode considerar a possibilidade de posicionar apenas um portal adicional (se possível, na linha média ventral) para a obtenção de tantas biopsias quantas forem necessárias. Nas situações em que houver a intenção de extirpar um neoplasma de forma videoassistida, o segundo portal será colocado em local estratégico e que permita a ampliação da ferida de acesso e a exposição do órgão/tecido alterado de forma fácil e segura. Por esse prisma, fica evidente que muitas das celiotomias exploratórias xifopúbicas na rotina de pequenos animais poderiam, e até mesmo deveriam, ser evitadas pela indicação da videolaparoscopia exploratória, sem comprometimento da qualidade diagnóstica e com a possibilidade de permitir diagnóstico associado à redução da lesão tecidual e do desconforto pós-operatório.

Quando se opta por remover neoplasmas volumosos ou de difícil resolução por técnicas laparoscópicas puras, indica-se escolher o melhor local para celiotomia, que permita exposição extra-abdominal do neoplasma via cirurgia videoassistida. Cabe ressaltar que, durante a etapa convencional nesses procedimentos mistos, o instrumental de videocirurgia deve ser mantido na mesa de instrumentação de forma asséptica, pois será de extrema valia na etapa final do procedimento, permitindo conferir os resultados obtidos e a qualidade da hemostasia estabelecida. Além disso, graças à magnificação e à qualidade da imagem gerada pelo endoscópio, sua utilização no transcorrer da etapa convencional poderá providenciar a execução de técnica acurada com melhor visualização das margens de segurança livres de neoplasma pela avaliação macroscópica.

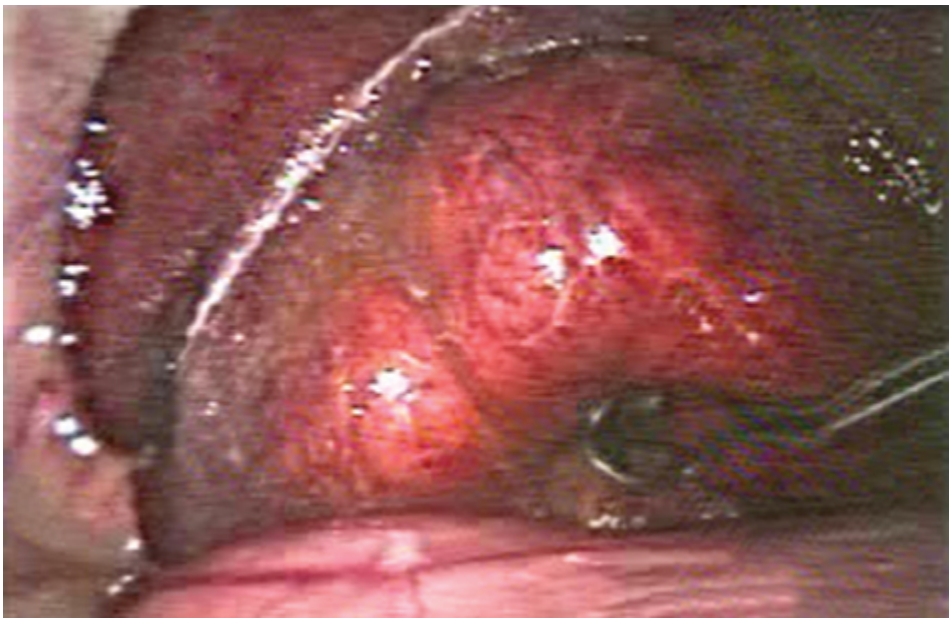


Figura 15.13 Neoplasma hepático, facilmente visualizado por meio de avaliação videoendoscópica da cavidade peritoneal.

O acesso videoassistido para neoplasmas hepáticos se torna interessante ferramenta na busca de implantação tumoral nas cercanias do tecido comprometido, tal como pode ocorrer na parede muscular e no diafragma (Figura 15.14). Nesse caso, deve-se planejar o melhor local para celiotomia, o qual ao mesmo tempo permita a remoção do tumor e do tecido circunjacente comprometido com ampla margem de segurança. Os autores acreditam que em boa parte dos casos essa condição pode ser alcançada por acesso diminuto paracostal ou abdominal ventral na linha média, na dependência do tamanho do neoplasma e de qual(is) lobo(s) hepático(s) está(ão) comprometido(s).

Para tanto, o cirurgião promove a palpação externa do abdome em diferentes locais, ao mesmo tempo em que o câmera posiciona o endoscópio de maneira que permita a observação simultânea do local de palpação e do tecido neoplásico. Realizam-se então incisões cutânea, subcutânea e muscular acompanhadas pelo endoscópio, sem adentrar através do peritônio. Se for necessário, para posterior exposição do órgão pela celiotomia, realiza-se a apreensão delicada do tecido sadio próximo aos

limites do neoplasma com pinça laparoscópica atraumática (tal como Babcock ou pinça Satinsky). Na sequência, apreende-se bilateralmente a parede muscular com Allis e se obtém o acesso completo ao abdome com bisturi. Para tanto, indica-se desinsuflar a cavidade antes de violar o peritônio, a fim de evitar o risco de passagem de gás sob pressão através da ferida. Diferentes autores advogam quanto ao risco de ampliar as chances de implantação de células neoplásicas junto às bordas da ferida ao se retirar um portal laparoscópico mantendo-se o pneumoperitônio sob pressão (efeito “chaminé”).

É muito importante que o tecido hepático neoplásico seja passado através da ferida sem tensão, buscando-se evitar a ruptura da superfície do neoplasma e consequente risco de implantação tumoral. Uma vez exposto o lobo acometido, realiza-se a hepatectomia parcial conforme a técnica clássica preconizada. Os autores preferem ligar as artérias, as veias e os ductos hepáticos separadamente, mantendo-se coto com pelo menos uma ligadura circular e outra transfixante. O parênquima hepático é pinçado com pinça Satinsky, sendo ligado por várias suturas subsequentes em padrão de Wolff (Figura 15.15) abaixo da pinça. Indicam por fim, sempre que possível, remover também os linfonodos sentinelas associados à área comprometida.

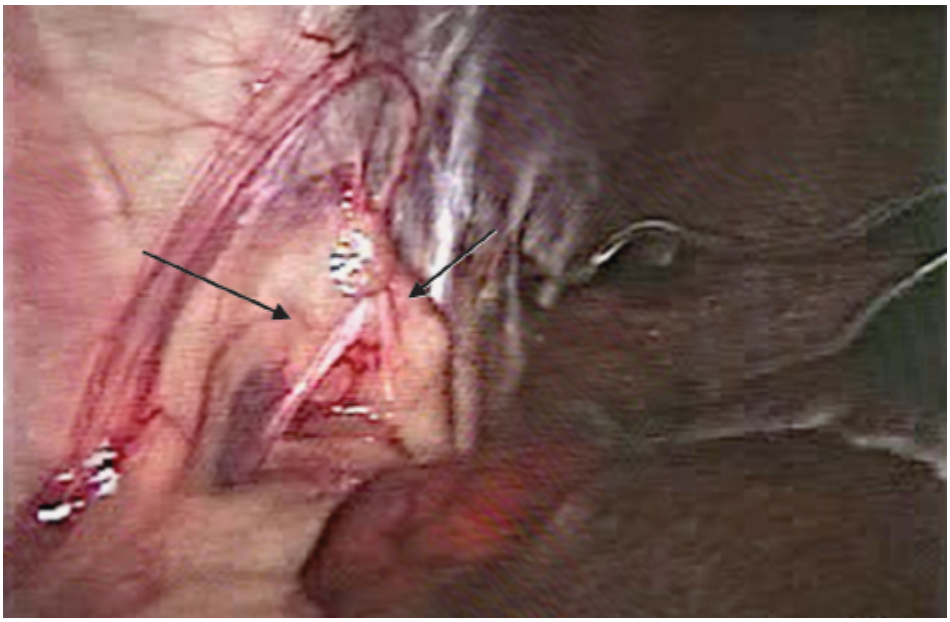


Figura 15.14 Implantação de neoplasma hepático (setas) – possivelmente por contato – em superfície diafragmática peritoneal de cadela com neoplasma hepático.

Neoplasmas envolvendo alças intestinais, linfonodos mesentéricos, estômago ou baço são abordados geralmente com o primeiro portal posicionado no ponto médio entre a cicatriz umbilical e a borda do púbis, ou então caudalmente a essa referência, conforme as suas dimensões. Posicionam-se um ou dois portais adicionais para localizar a massa, dissecá-la das estruturas circunjacentes ou para auxiliar na exteriorização do órgão/tecido acometido. A celiotomia será procedida na linha média ventral pré, retro ou pós-umbilical, dependendo do posicionamento do neoplasma, podendo-se estender a ferida de acesso do portal endoscópico, desde que a óptica seja posicionada no portal empregado para instrumentação.

Linfadenectomia laparoscópica | Técnicas e indicações

O sistema linfático desempenha papel importante no controle local do neoplasma e também no transporte de células tumorais, representando a via mais comum de metástases em neoplasias. A partir do crescimento de algumas neoplasias, período esse conhecido como tumorigênese, há o aparecimento de fatores linfangiogênicos que induzem a formação de novos

vasos linfáticos e ampliam a rede de drenagem tumoral para os linfonodos regionais.[15]

Para que a linfadenectomia seja realizada somente nos casos em que há o comprometimento de linfonodos, pesquisas utilizando técnicas de mapeamento de linfonodo sentinela vêm sendo desenvolvidas. Tais técnicas são importantes, pois buscam verificar o aparecimento de metástases em tecidos celulares, e também para se delimitar os vasos linfáticos e linfonodos regionais, facilitando assim a retirada cirúrgica destas estruturas.[16-19]

Entre os marcadores linfáticos testados em cadelas, o azul de metileno estéril é o mais comumente utilizado; outros recentemente testados são o tecnécio[18], a hemossiderina[19], o iopamidol[20] e, em humanos, o verde de indocianina.[21]

Em cadelas, estudou-se o sistema vascular e linfático do tecido mamário de animais saudáveis e neoplásicos, demonstrando a neoformação vascular e linfática nessa espécie, utilizando-se para tanto a aplicação de diferentes marcadores linfáticos sob o parênquima mamário.[18,22] Dessa forma, frisa-se que tais técnicas de marcação linfática são importantes para o desenvolvimento de critérios de avaliação preditivos na tentativa de alcançar melhor planejamento cirúrgico com abordagens mais amplas e livres de células tumorais.[23]

A linfadenectomia laparoscópica é uma técnica que vem sendo utilizada com frequência na Medicina, em pacientes com neoplasias malignas, nos quais os tumores são grandes e existe o envolvimento do linfonodo-alvo. Assim, a laparoscopia tem papel prognóstico, utilizando-se da biopsia para determinação da evolução da doença, e também terapêutico, quando é realizada a retirada cirúrgica dos linfonodos e vasos linfáticos envolvidos.[24] Há ainda a possibilidade de se realizar uma laparoscopia exploratória na cavidade abdominal, auxiliando também no diagnóstico de outros possíveis focos tumorais.[25]



Figura 15.15 **A** a **D.** Lobectomia parcial hepática realizada em canino por meio de incisão guiada por laparoscopia. Notar o diminuto acesso que permitiu a remoção do neoplasma com margem de segurança. A agulha 40 × 12 mm (**A**) foi utilizada para melhor direcionamento da incisão de laparotomia.

Entre as complicações inerentes à linfadenectomia em caso de neoplasmas malignos, há o questionamento quanto à necessidade desse procedimento específico, que pode apresentar efeitos adversos como dor, parestesia, grau de impotência funcional, seroma e linfedema.[26]

A hemostasia e a diérese durante a linfadenectomia em pequenos animais geralmente são obtidas com o auxílio de eletrocirurgia bipolar (com ou sem frequência modulada) ou a aplicação de pequenos clipes de titânio. Também podem ser realizadas por meio de eletrocirurgia monopolar com o uso de tesoura de Metezenbaum ou *hook* laparoscópico, contudo existe maior risco de lesão térmica a distância.

Toracoscopia diagnóstica e terapêutica

Acessos torácicos e posicionamento dos portais

Os acessos toracoscópicos amplamente empregados para diagnósticos e tratamentos de neoplasmas torácicos em pequenos animais são o intercostal e o paraxifoide transdiafragmático, associados ou não.

Para o intercostal, existem diferentes possibilidades de posicionamento do portal óptico e dos portais de instrumentação, que podem variar consideravelmente conforme o local do neoplasma, o procedimento cirúrgico a ser executado e a posição do paciente na mesa operatória. O portal óptico pode ser localizado do 6º ao 9º espaço intercostal, sendo as demais punções escolhidas conforme a posição do órgão/tecido alterado e a conformação anatômica do paciente (Figura 15.16). Se o animal estiver em decúbito lateral, geralmente a óptica será colocada no terço médio do tórax, mas se a este posicionamento for acrescentada inclinação (decúbito oblíquo) do animal ou se este ficar em decúbito esternal, a posição do portal será mais dorsal. De outra forma, se estiver em decúbito dorsal ou dorsal com lateralização (oblíquo), a cânula será introduzida nas imediações da junção costocondral.

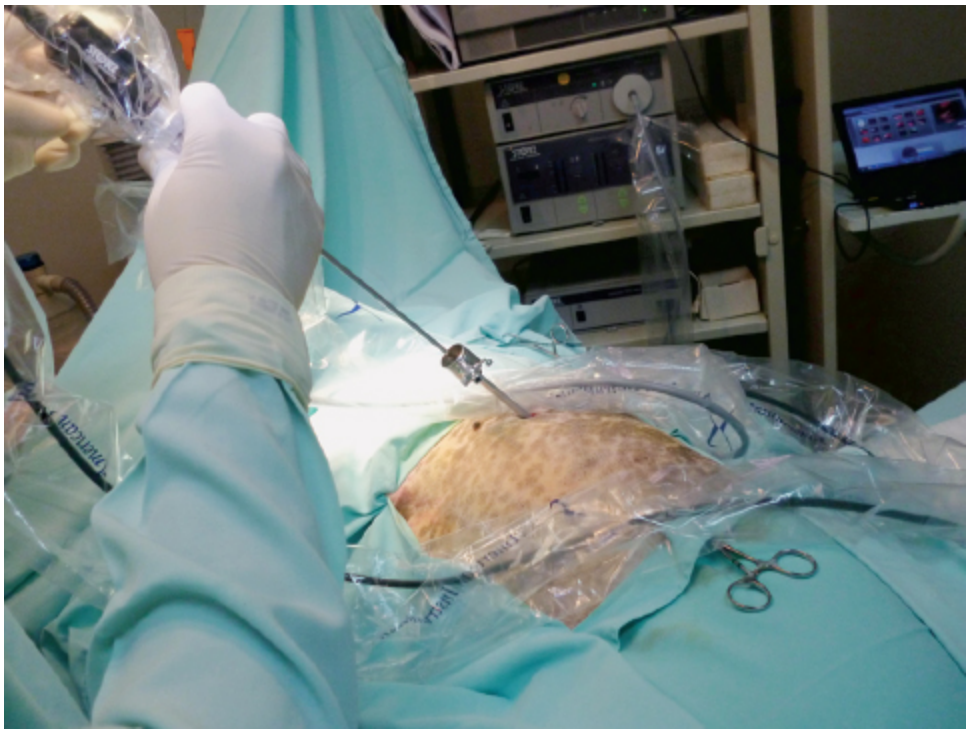


Figura 15.16 Toracoscopia intercostal para a avaliação de neoplasma pulmonar primário em lobo pulmonar caudal direito. Nesse caso, a cânula foi introduzida pela técnica aberta no terço médio do sexto espaço intercostal esquerdo.

Para o primeiro portal, realiza-se incisão cutânea de aproximadamente 4 mm ou 6 mm para os portais de tamanhos correspondentes (3 mm ou 5 mm, respectivamente), já que as cânulas de 10 mm geralmente são muito grandes para adentrar através dos espaços intercostais sem lesionar a artéria, a veia e o nervo correspondentes. As fibras dos músculos intercostais externo e interno são dissecadas respeitando os seus sentidos, permitindo a exposição da pleura parietal. Anteriormente à completa penetração do tórax, o anestesista é informado de que, na sequência, será violada a camada pleural com consequente produção de pneumotórax. Dessa forma, reduz-se assim o risco de lesão iatrogênica à superfície pulmonar pelo movimento respiratório. A respiração será então controlada, por hora, pelo anestesista. A partir dessa técnica aberta, posiciona-se então o portal óptico para a avaliação da cavidade torácica e a escolha do melhor local para a segunda punção.

Durante a inspeção, é verificado se a pleura mediastinal é íntegra ou se apresenta abertura fisiológica, comunicando ambos hemitóraxes e permitindo, dessa forma, a avaliação torácica bilateral. Dá-se preferência ao emprego de ópticas anguladas, as quais podem facilitar o acompanhamento das punções subsequentes e permitir ângulos de visuais não alcançados pelo endoscópio de zero grau.

Sob visualização direta, será eleita a localização do segundo portal por palpação externa, acompanhada pela óptica. Para facilitar a colocação desse novo acesso, pode-se introduzir uma agulha 40 × 12 mm na posição e na angulação desejadas, verificando-se assim se a escolha está adequada ao fim proposto. Quando o motivo de trabalho se encontra no hemitórax cranial, o primeiro portal poderá ser localizado no 9º ou 10º e os portais de trabalho no 8º ou 9º, respectivamente. De outra forma, se a área a ser explorada envolver o hemitórax caudal, a óptica poderá ser alojada no 5º ou 6º espaços intercostais e os portais de trabalho no 6º ou 7º, respectivamente. Apesar de não existir definição absoluta quanto à distribuição dos portais acessórios, como base, procura-se distribuí-los de tal forma que se alcancem adequada triangulação para facilitar a manipulação tecidual e as etapas de diérese e exérese. Eventualmente, torna-se ainda indicado utilizar portal adicional (quarto portal) em diferentes posicionamentos intercostais como forma de afastar os tecidos ou apreender determinadas estruturas, facilitando assim a obtenção de biopsia ou a extirpação tecidual.

Já o acesso paraxifoide transdiafragmático pode ser alcançado de forma “cega”, na existência de pneumotórax previamente instalado pelo cirurgião ou já presente clinicamente em decorrência de determinada afecção. Ainda pode ser obtido de forma videoassistida, quando a punção paraxifóidea for acompanhada pela óptica previamente posicionada em determinado espaço intercostal (Figura 15.17). Dá-se preferência para a introdução guiada, porque esta praticamente anula o risco de lesão iatrogênica aos órgãos torácicos.

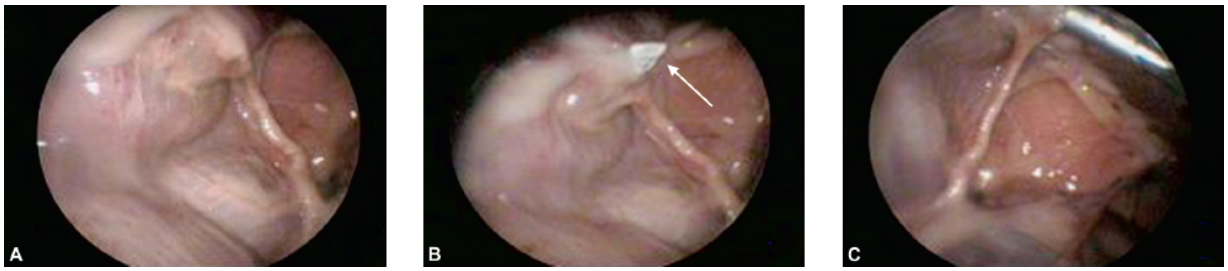


Figura 15.17 Punção paraxifoide transdiafragmática acompanhada pelo endoscópio posicionado em espaço intercostal. Verificar a região de introdução torácica (**A**) do conjunto trocarte-cânula (seta em **B**). Em (**C**), observar a cânula já posicionada no tórax.

Para animais com pneumotórax, a introdução paraxifoide "às cegas" requer a realização de incisão cutânea a aproximadamente 2 cm caudais ao local eleito para a punção transdiafragmática, o qual se encontra junto aos limites do tórax no ponto entre a borda costal e o apêndice xifoide (Figura 15.18). Esse distanciamento permite apropriado ajuste do dreno de tórax, o qual pode ser passado por meio do portal antes da sua remoção. Utiliza-se o conjunto trocarte-cânula convencional de 5 mm para que se consiga transpassar o diafragma, mesmo com a sua elasticidade, em posição de aproximadamente 45º, direcionando-se a ponta do instrumento lateralmente ao mediastino para evitar punção cardíaca ou pulmonar. Indica-se extremo cuidado para modulação da força de introdução do portal. Para mais segurança, pode-se lançar mão do portal com prego transparente, o qual permite o acompanhamento por meio do uso da óptica da passagem através das diferentes camadas teciduais, até se transpassar o diafragma.

Ainda, os acessos paraxifoides direito e esquerdo podem ser utilizados simultaneamente, permitindo o uso de instrumento auxiliar e da óptica para se obter biopsias, manipulação e exposição teciduais (Figura 15.19).

Ao se associarem os acessos intercostal com o paraxifoide transdiafragmático, pode-se reposicionar a óptica do portal intercostal para o transdiafragmático buscando-se mais ampla exploração torácica. Reforça-se que os autores preferem iniciar sempre que possível pelo acesso intercostal aberto e realizar o transdiafragmático sob visualização direta, a fim de reduzir o risco de iatrogenia. Nessa condição, rotineiramente o

primeiro portal é posicionado no 9º espaço intercostal, no terço ventral da parede torácica, nas proximidades da junção costocondral.

A exploração transdiafragmática pela óptica permite acessar diretamente os dois hemitóraxes naqueles pacientes que nascem com o mediastino incompleto, sem a necessidade de qualquer manipulação. Para a maioria dos casos, nos quais o mediastino ocupa toda a extensão torácica, torna-se necessário puncionar essa membrana com a ponta da óptica angulada em posição avascular da pleura mediastinal (preferencialmente logo abaixo das esternebras com o animal em decúbito dorsal), ou então produzir breve ruptura no mediastino com pinça (Figura 15.20). Se necessário for, um terceiro portal (intercostal) poderá ser introduzido no hemitórax contralateral na mesma altura do primeiro acesso, ou então no mesmo hemitórax, cranialmente à primeira punção. Cabe relembrar que se deve evitar o contato de qualquer instrumento metálico (incluindo o portal de acesso) com o coração durante a execução da toracoscopia, já que ocorrerá arritmia transitória, além do risco de punção cardíaca iatrogênica.



Figura 15.18 Posicionamento do portal paraxifoide por meio de incisão cutânea caudal ao local de introdução transdiafragmática, a qual permite melhor ajuste do dreno de tórax que será posteriormente colocado.



Figura 15.19 Cão submetido a dois acessos simultâneos paraxifoides transdiafragmáticos com portais de 5 mm. Tal conduta permite, além da exploração torácica, manobras cirúrgicas adicionais como a coleta de biopsias, manipulação tecidual e exteriorização de determinada estrutura ao se combinar o acesso por minitoracotomia.

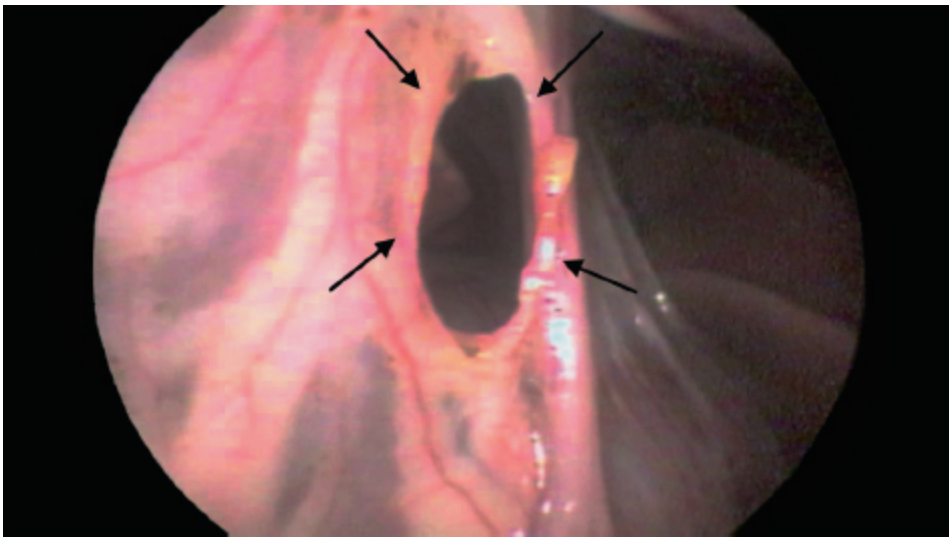


Figura 15.20 Visualização da ferida mediastinal produzida para exploração do hemitórax contralateral ao local de introdução do portal óptico. As setas indicam o local de ruptura do mediastino com o paciente em decúbito dorsal.

Ao remover o portal transdiafragmático, a punção no diafragma (de aproximadamente 5 mm) cicatrizará sem prejuízo algum aos pacientes. Para as feridas produzidas no espaço intercostal, indica-se a oclusão da camada muscular com sutura interrompida em padrão colchoeiro horizontal (Wolff) ou colchoeiro em cruz (Sultan) com fio absorvível sintético de longa duração. Muitas vezes, a hipoderme acaba não sendo suturada, enquanto a pele pode ser ocluída em padrões interrompido simples ou Wolff. Para punções de 3 mm, a sutura é obtida no nível da pele.

Biopsias de diferentes órgãos e tecidos

Após ampla exploração da cavidade e verificação das alterações associada(s) ao(s) neoplasma(s) em questão, será eleito o local da segunda punção para o posicionamento da pinça de biopsia. Algumas neoformações podem ser mais bem coletadas a partir de punção transtorácica intercostal com agulha de biopsia guiada pela óptica, permitindo assim múltiplas coletas de diferentes profundidades.

Quando a opção recai sob o uso de pinça de biopsia nos neoplasmas superficiais ou nas alterações pleurais e mediastinais, o segundo portal é

localizado em posição estratégica, a qual permita ampla movimentação da pinça e obtenção de múltiplas amostras. Ao se trabalhar com neoformações ou alterações superficiais de características macroscópicas distintas, deve-se ter o cuidado de utilizar diferentes pinças para as diferentes coletas, procurando-se assim evitar contaminação das amostras e risco de implantação de células tumorais. Quando se deseja coletar amostras nos limites macroscópicos do tecido alterado, englobando ao mesmo tempo margens macroscopicamente "não comprometidas", tais espécimes são obtidos inicialmente antes da coleta da neoplasia propriamente dita.

As mandíbulas da pinça são abertas e posicionadas sobre o tecido a ser biopsiado, empurrando o instrumento contra o tecido para se obter profundidade suficiente de coleta (Figura 15.21). A pinça é mantida ocluída por 3 a 5 min para obter apropriada hemostasia. Na sequência, a sua extremidade pode ser rotacionada pela movimentação do leme do instrumento de forma intercalada, da direita para a esquerda e vice-versa, até que a amostra seja "destacada". Sob visão direta, a pinça é trazida até o interior da cânula com o cuidado de não tocar nos demais tecidos intratorácicos. Dessa forma, torna-se clara a importância do uso de portal ou redutor para evitar implantação parietal de células neoplásicas.

Ao se buscarem amostras mais profundas, pode-se introduzir a pinça através da ferida ocasionada pela primeira coleta e, sequencialmente, aprofundar a remoção do tecido neoformado. Pode haver potencial risco de hemorragia se a coleta se aprofundar demais. Nesses casos, deve-se ponderar que o uso de agulhas próprias de biopsias permite coletas mais profundas com reduzido risco de hemorragia, podendo ser a primeira opção de escolha em alguns casos.

De forma geral, o sangramento pós-coleta com pinça de biopsia ou agulha é reduzido e normalmente autolimitante em pacientes sem coagulopatias. Em poucos casos, pode ser necessária compressão com turunda de gaze ou aplicação de eletrocirurgia mono ou bipolar sobre a

superfície hemorrágica. Se necessário, pode-se lançar mão do uso de agentes hemostáticos em forma de gel, esponja ou malha sobre a ferida hemorrágica.

Ao se trabalhar com biopsias pulmonares, existe a possibilidade de coletar diretamente o tecido alterado com pinça ou agulha, tal como descrito nos parágrafos anteriores, ou então pela realização de lobectomia parcial nas alterações junto às bordas pulmonares, tanto por toracoscopia pura quanto por cirurgia toracoscópica assistida. Em neoformações isoladas, prefere-se sempre a biopsia excisional com remoção completa, buscando-se margens livres. A coleta de material envolvendo parênquima pulmonar rotineiramente requer a aplicação de ligaduras ou grampos e a manutenção de coto tecidual de extensão apropriada junto ao ponto de oclusão.

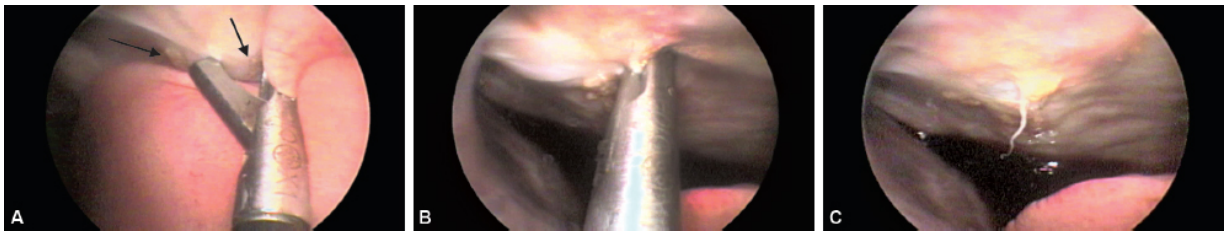


Figura 15.21 Sequência de manobras para a coleta de tecido pleural com pinça de biopsia em animal com carcinomatose torácica (setas). **A.** As mandíbulas da pinça são mantidas abertas junto à superfície a ser coletada. **B.** Empurra-se o instrumento contra o tecido para obter profundidade de coleta. **C.** Na sequência, pode-se rotacionar o instrumento até destacar a amostra.

Nas alterações miliares, a coleta de tecido pulmonar por toracoscopia pode ser obtida com o acesso via três portais. Para animais de grande porte que permitem a passagem de uma cânula de até 12 mm, é possível utilizar grampeador linear, com a aplicação de dupla fileira de grampos em forma de “B”, seguida da secção no ponto médio entre as fileiras com lâmina de corte embutida no instrumento.

A partir do uso de três portais, a aplicação da ligadura extracorpórea é iniciada com a introdução intratorácica de alça de fio previamente, a qual

tem um nó autobloqueante. Rotineiramente, são utilizados os nós de Roeder, Meltzer, Weston ou variações desses padrões. Outra possibilidade é a aplicação do nó de pescador (Figura 15.22), de fácil confecção e com excelentes resultados. Ligaduras monofilamentares sintéticas absorvíveis (náilon ou polipropileno) e não absorvíveis (polidioxanona e poliglecrapone) são preferidas, por permitirem melhor deslizamento do fio e ajuste do nó, além de apresentarem pouco arrasto tecidual.

Uma pinça de apreensão, vascular ou Babcock, é posicionada através da alça da ligadura, sendo utilizada para apreender a superfície pulmonar no ponto eleito de biopsia. Mantendo-se a pinça elevada, a ligadura é movimentada até que a extremidade do empurrador de nó alcance o local desejado para a aplicação da ligadura. Sem retirar o empurrador da posição, a extremidade livre do fio é tracionada externamente à cavidade até que a ligadura seja ocluída. Com uma tesoura de Metzenbaum, o tecido pulmonar é seccionado a aproximadamente 1 cm distal da ligadura, obtendo-se, assim, coto tecidual de comprimento suficiente para manter a ligadura segura. Após expandir o pulmão com ventilação assistida pelo anestesista e verificar a ausência de escape de ar, os portais são removidos e as feridas de acesso são suturadas de forma rotineira.

Na modalidade de biopsia por cirurgia toracoscópica assistida, o lobo pulmonar afetado é pinçado com pinça Babcock ou vascular e exteriorizado por meio de uma das feridas de acesso, a qual é ampliada em extensão suficiente para expor o tecido a ser biopsiado. Fora da cavidade, a coleta segue as indicações da cirurgia convencional, sendo em muitas ocasiões realizada a lobectomia parcial com o auxílio de pinças vasculares (p. ex., a Satinsky), aplicadas abaixo da área afetada. Secciona-se o tecido pulmonar para a biopsia excisional, enquanto a extremidade remanescente do lobo é ocluída pela aplicação de sutura pneumostática abaixo das pinças. Se existir tecido pulmonar suficiente, procura-se acomodar uma sutura contínua simples acima da pneumostática. De outra forma, a biopsia excisional por

cirurgia torácica videoassistida pode ser também obtida pela aplicação de sutura mecânica com grampeadores lineares toracoabdominais, reduzindo-se assim o tempo cirúrgico.

Ressecção toracoscópica de neoplasmas

A toracoscopia é realizada rotineiramente na Medicina não só como procedimento diagnóstico, como também terapêutico.[27,28] Quando comparada à toracotomia convencional, apresenta certas vantagens, como redução de trauma e deformidade da parede torácica, diminuição da dor pós-operatória, menores índices de morbidade dos pacientes e período mais curto de hospitalização.[27,29] Em cães, além das biopsias de pulmão, mediastino e pleura, vem sendo utilizada no tratamento de arco aórtico direito persistente e na identificação e ligadura do ducto torácico em pacientes com quilotórax, pericardiectomia, lobectomia pulmonar e oclusão do ducto arterioso.[10,27,28] Na Medicina Humana, a biopsia excisional, associada à avaliação de linfonodos hilares e mediastinais por meio da toracoscopia, é a modalidade de escolha para o diagnóstico e o tratamento de neoplasmas pulmonares. O estadiamento linfonodal e a ressecção cirúrgica com margens livres de células tumorais realizados por meio de toracoscopia são semelhantes aos obtidos por toracotomia.[29]

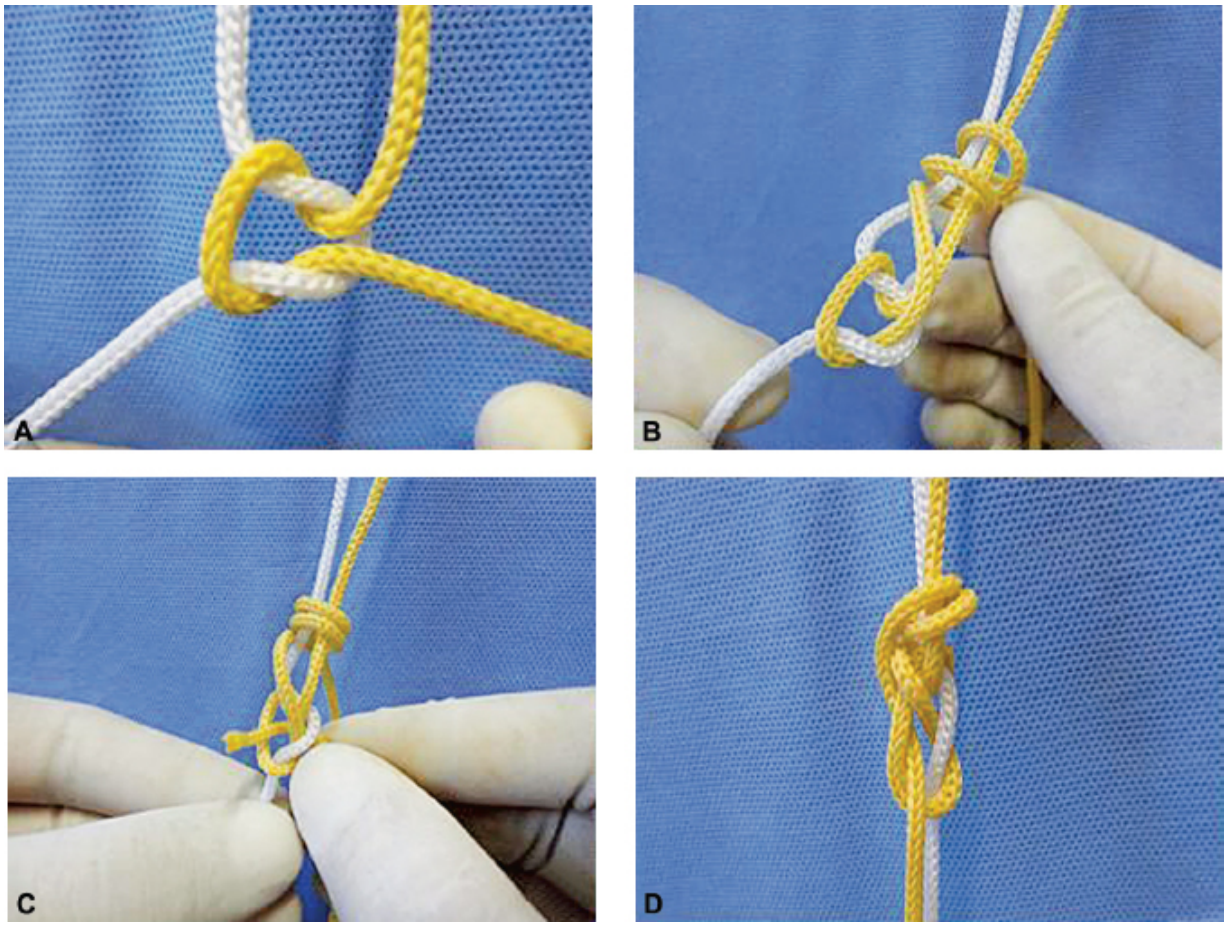


Figura 15.22 Confecção do nó de pescador para a aplicação em videocirurgia. Primeiro, é produzido um nó quadrado que é mantido frouxo (**A**), sendo seus dois meios nós segurados pela mão não dominante do cirurgião. A extremidade livre mais curta do fio é passada de três a quatro vezes ao redor das duas bases (traves) da ligadura/sutura (**B**). Por fim, a ponta de fio é passada entre os meios nós (**C**). O tracionamento do fio de maior comprimento, associado ao uso do empurrador de nó, permite a aplicação de um nó bloqueante de fácil execução (**D**).

A hemostasia laparoscópica intratorácica, executada para ressecção de neoplasmas torácicos, depende muitas vezes de instrumentais específicos. Inclui os métodos mecânicos como aplicação de clipes de titânio, poliamida ou absorvíveis, grampeadores lineares destinados à realização das lobectomias pulmonares e ligaduras extra e intracorpóreas.[28] Há ainda métodos por indução de energia, incluindo a elétrica, por meio de circuito monopolar ou bipolar, bem como o uso do feixe de *laser* e também da energia ultrassônica.[29]

Entre os procedimentos toracoscópicos destinados a ressecções de neoplasmas, destacam-se o uso de grampeadores lineares para realização de lobectomia pulmonar parcial e total[29,30], em especial o sistema EndoGIA®, um instrumental de 12 mm de diâmetro, formado por duas fileiras com três linhas de grampos, separadas por uma lâmina cortante, eficaz e seguro para a oclusão de estruturas do hilo pulmonar.[31]

Procedimentos videoassistidos e acessos guiados por videocirurgia no manejo dos neoplasmas torácicos

Para o acesso a biopsias da pleura, do mediastino, dos pulmões, do pericárdio, do esôfago, do coração e do diafragma, podem ser realizadas as técnicas de toracoscopia.[32] A coleta de conteúdo celular e tecidual de todas essas estruturas pode ser realizada mediante o auxílio de pinça de biopsia ou punção aspirativa com agulha fina, sendo estes métodos considerados por alguns autores padrão-ouro para a produção de amostras precisas para o estabelecimento do padrão histopatológico de diferentes tipos de neoplasma.[32-34]

A pericardite constritiva corresponde ao estágio final de um processo inflamatório que provoca aderências fibrosas e calcificadas densas, afetando o pericárdio parietal e visceral. Ela pode aparecer em decorrência de alguns tipos de neoplasma que provoquem derrame pericárdico. Para esses casos, a técnica de pericardiectomia laparoscópica subtotal é o tratamento de escolha, e não deve ser adiada nos pacientes que apresentem produção contínua de efusão pericárdica e consequente tamponamento cardíaco. Em cães, ela vem sendo realizada com segurança e demonstra ser um procedimento seguro do ponto de vista anestésico e que traz boa qualidade de vida aos pacientes operados.[34]

Entre as técnicas laparoscópicas videoassistidas realizadas para ablação de neoplasmas da cavidade torácica, destaca-se principalmente a abordagem aos tumores pulmonares.[10,27,28] Com o auxílio do exame de imagem prévio,

são necessários o estabelecimento da localização da massa tumoral a ser extirpada e a definição de qual hemitórax deverá ser investigado por meio da toracoscopia. Após tal definição, o lobo pulmonar comprometido pode ser ressecado via toracotomia aberta de maneira que a ferida cirúrgica sirva unicamente para exposição do parênquima pulmonar a ser extirpado.[28,34-36]

A principal contraindicação da cirurgia torácica videoassistida refere-se à instabilidade hemodinâmica do paciente, que pode agravar-se com a anestesia em pacientes que apresentem lesões críticas do coração, pleurodese provocado por toracotomias anteriores e inabilidade para tolerar a ventilação seletiva.[37]

Pericardiectomia toracoscópica

Existem diferentes possibilidades de posicionamento dos portais para a realização de pericardiectomia subtotal ou para produção de janela pericárdica. Entre essas duas modalidades, teoricamente a pericardiectomia subtotal está isenta de risco de oclusão do defeito pericárdico produzido, enquanto a confecção da janela estaria associada a algum risco dessa ocorrência. Sabe-se que a possibilidade de fechamento do defeito produzido é diretamente associada a suas dimensões. Assim, indica-se que a janela tenha em torno de 7 × 7 cm. De outra forma, a pericardiectomia subtotal abrange o pericárdio até próximo aos limites dos nervos frênicos bilateralmente. Ambas as técnicas podem ser executadas pelo acesso intercostal com três portais (com o animal em decúbito lateral), pela associação dos acessos intercostais e transdiafragmático paraxifoide (em decúbito dorsal) ou pelo acesso intercostal com o paciente em decúbito dorsal.

Para a pericardiectomia subtotal, os autores deste capítulo preferem posicionar o paciente em decúbito dorsal e incliná-lo para um lado e para o outro no decorrer do procedimento, conforme a região do pericárdio que será extirpada. Dessa forma, é possível obter ampla exposição dos limites

junto aos nervos frênicos. Nessa modalidade, o primeiro portal é posicionado em torno do 9º espaço intercostal, próximo à junção costocondral pela técnica aberta, no lado correspondente à mão dominante do cirurgião. O segundo portal é colocado em posição paraxifoide por meio do diafragma, com acompanhamento endoscópico. A óptica é colocada no portal paraxifoide, permitindo a escolha do ponto de punção para o terceiro portal no hemitórax contralateral, buscando-se adequada triangulação.

Inicia-se a secção do mediastino junto ao esterno até aproximadamente a metade do tórax, utilizando para isso energia monopolar, bipolar ou ultrassônica. O pericárdio é apreendido junto ao ligamento frênico-pericárdico com a mão não dominante, elevando-se essa membrana para afastar o coração do ponto de incisão. Com essa incisão, a distância entre o coração e o pericárdio visceral é aumentada (Figura 15.23), facilitando assim a ampliação da ferida de acesso com ou sem auxílio de eletrocirurgia. Na medida em que a secção da membrana avança lateralmente, o paciente é inclinado a permanecer em decúbito oblíquo até que a secção se aproxime dos limites do nervo frênico. Junto a essa estrutura, é necessário extremo cuidado para que não ocorram lesões térmicas nos casos em que se emprega eletrocirurgia. Uma manobra que facilita a manutenção do campo de visão amplo, ao mesmo tempo que permite a apresentação da superfície pericárdica para incisão, consiste em rotacionar a ponta da pinça, enrolando a membrana no instrumento enquanto se promove simultaneamente a sua tração. Na medida em que porções do pericárdio vão sendo seccionadas, são removidas pelo acesso lateral e armazenadas para posterior biopsia. Se necessário for, pode-se alterar o posicionamento da óptica para facilitar a extirpação. Ao se obter apropriada exposição cardíaca, a cavidade é irrigada e o líquido de lavagem é aspirado. Por fim, posiciona-se um dreno torácico.

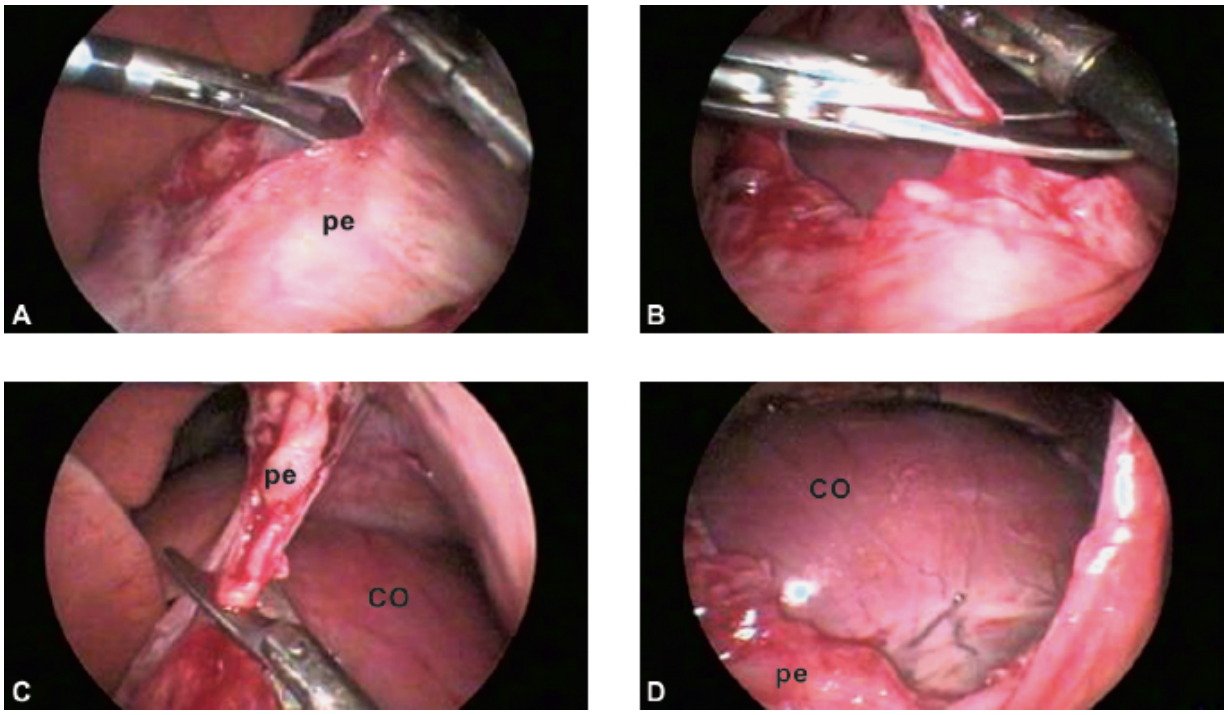


Figura 15.23 Para a pericardiectomia por toracoscopia, uma das mãos do cirurgião é utilizada para elevar o pericárdio, preferencialmente junto ao ligamento frênico-pericárdico, permitindo assim maior afastamento entre a membrana e o coração (**A**). Ao seccionar o pericárdio com a tesoura, a distância entre a membrana e o músculo cardíaco é aumentada, facilitando o avanço da incisão. A pericardiectomia é realizada até se obter adequada exposição cardíaca (**B** a **D**). CO = coração; pe = pericárdio.

A produção de janela pericárdica segue os mesmos princípios técnicos da pericardiectomia subtotal, contudo é mais rápida e pode descartar a necessidade de mudança de posicionamento do paciente durante a operação.

Restabelecimento da pressão negativa

Os procedimentos toracoscópicos e assistidos por toracoscopia necessitam do restabelecimento da pressão negativa intratorácica, a qual pode ser obtida por diferentes métodos, combinados ou não.

O mais simples deles é alcançado com a manutenção aberta (temporária) da última ferida de acesso torácico a ser ocluída. Com sutura pré-montada por meio da camada muscular, o cirurgião mantém as bordas do defeito afastadas enquanto o anestesista mantém o pulmão insuflado com oxigênio,

segurando o balão até que praticamente todo o ar residual do tórax tenha sido drenado. Nesse momento, o cirurgião fecha então os nós da sutura.

A drenagem também pode ser obtida por toracocentese do 6º ao 8º espaços intercostais. Para tanto, a agulha é transpassada através da parede torácica, mantendo-se o bisel voltado para a superfície visceral. Ao entrar no tórax, a ponta da agulha é posicionada de forma paralela ao arco costal e avança em sentido transversal às costelas. Se o animal estiver em decúbito lateral, a drenagem deve ser realizada no ponto médio do tórax; se estiver em esternal, a agulha deve ser introduzida no terço dorsal; se o paciente estiver em decúbito dorsal, no terço ventral.

Para as situações nas quais se torna necessária drenagem prolongada ou para pacientes com trauma torácico, efusão pleural, piotórax ou quilotórax, geralmente se indica a aplicação de dreno de tórax. O dreno rotineiramente é colocado sob visão endoscópica para melhor posicionamento, podendo ser passado através do próprio portal de trabalho previamente desmontado (sem a válvula antiescape de gás). A Tabela 15.1 correlaciona o tamanho do dreno torácico em duas medidas (em Frenchs e em milímetros) com o intuito de facilitar a escolha do implante de acordo com a cânula disponível, caso se deseje passar o tubo de toracostomia através desse instrumento.

Na sequência, realiza-se então incisão cutânea distante a alguns centímetros da ferida produzida para a colocação do portal. O dreno percorre um trajeto subcutâneo com o auxílio de pinça hemostática passada através da ferida secundária. Por fim, realiza-se a fixação do tubo com sutura em bailarina (mangachinesa). Ao se colocar o dreno pelo acesso paraxifoide, não é necessário realizar incisão secundária adicional, já que naturalmente as feridas cutânea e diafragmática são desencontradas (Figura 15.24).

Tabela 15.1 Correlação entre o tamanho do tubo de toracostomia (em Frenchs) com seu diâmetro em milímetros para melhor escolha do material a ser implantado de acordo com a cânula utilizada na toracoscopia.

Medida (French)	Diâmetro (mm)	Medida (French)	Diâmetro (mm)	Medida (French)	Diâmetro (mm)
6	2	18	6	30	10
8	2,67	20	6,67	32	10,67
10	3,33	22	7,33	34	11,33
12	4	24	8	36	12
14	4,67	26	8,67	38	12,67
16	5,33	28	9,33	40	13,33

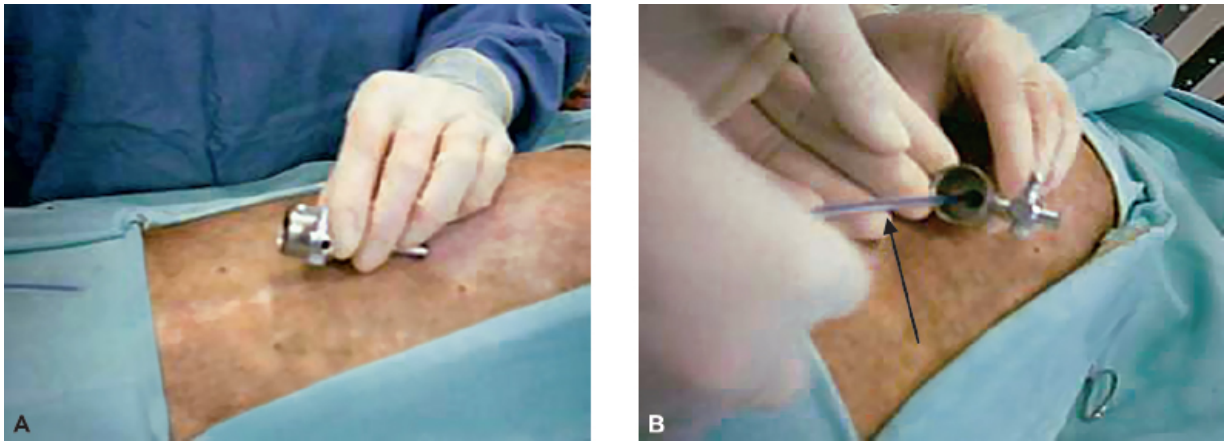


Figura 15.24 Posicionamento de dreno torácico por meio do acesso toracoscópico paraxifoide transdiafragmático. **A.** O portal utilizado para toracoscopia (nesse caso posicionado por meio de punção paraxifoide) é desmontado de sua válvula antiescape de gás. **B.** O dreno (seta) é passado através da cânula, sendo fixado, após a remoção da cânula, à pele em sutura em manga-chinesa.

Referências bibliográficas

1. RAMSHAW, B. J. Laparoscopiy surgery for cancer patients. *CA Cancer J. Clin.*, v. 47, p. 327-350, 1997.
2. SANTOS, W. G.; VEDOVATO, J. W.; CORAL, R. P. *et al*. O papel da laparoscopia no manejo do câncer. *Pesq. Med.*, v. 33, p. 56-60, 1999.
3. SAKIER, J. M., BERCI, G.; PAZ-PARTLOW, M. Eletiv diagnostic laparoscopy. *Am. J. Surg.*, v. 161, p. 326-331, 1991.
4. BANTA, H. D. Implications for hospitals, health workers and patients. *Minim. Invas. Surg.*, v. 307, p. 1546-1549, 1993.
5. JONES, D. B.; GUO, L. W.; REINHARD, M. K. *et al*. Impact of pneumoperitoniom on trocar site implantation of colon cancer in a hamster model. *Dis. Colon. Rectum*, v. 38, p. 1182-1188, 1995.
6. RAMOS, J. R. Relatório do grupo III: análise da videocirurgia no câncer. *Boletim Informativo do CBC*, v. 87, p. 12-14, 1997.
7. SOUZA, L. A. C.; BRUN, M. V.; BASSO, P. C. *et* al. Biopsia hepática endoscópica transvaginal em cadelas. *Ciênc. Rural*, v. 42, n. 2, p. 319-325, 2012.
8. DESCOTTES, B.; GLINEUR, D.; LACHACHI, F. *et al*. Laparoscopic liver resection of benign liver tumors. *Surg. Endosc.*, v. 17, p. 23-30, 2003.
9. PELÁEZ, M. J.; BOUVY, B. M.; DUPRÉ, G. P. Laparoscopic adrenalectomy for treatment of unilateral adrenocortical carcinomas: technique, complications, and results in seven dogs. *Vet. Surg.*, v. 37, p. 444-453, 2008.
10. LANSDOWNE, J. L.; MONNET, E.; TWEDT, D. C. *et al*. Thoracoscopic lung lobectomy for treatment of lung tumors in dogs. *Vet. Surg.*, v. 34, p. 530-535, 2005.
11. MORINO, M.; MORRA, I.; ROSSO, E. *et* al. Laparoscopic vs open hepatic resection: a comparative study. *Surg. Endosc.*, v. 17, p. 1914-18, 2003.
12. TROISI, R.; MONTALTI, R.; SMEETS, P. *et al*. The value of laparoscopic liver surgery for solid benign hepatic tumors. *Surg. Endosc*., v. 22, p. 38-44, 2008.
13. HERMAN, P.; COELHO, F. F.; MICELLI, R. *et al*. Ressecções hepáticas por videolaparoscopia. *Arq. Bras. Cir. Dig.*, v. 22, n. 4, p. 226-32, 2009.
14. BERNAL, R. A. N.; HAJJ, M. C.; MAGAÑA, M. V. *et* al. Técnica para histerectomía laparoscópica de útero grande com morcelación vaginal para mantener la invasión mínima. *Ginecol. Obstet. Mex.*, v. 80, n. 12, p. 769-771, 2012.
15. PEREIRA, C. T.; RAHAL, S. C.; DE CARVALHO BALIEIRO, J. C. *et* al. Lymphatic drainage on healthy and neoplasic mammary glands in female dogs: can it really be altered? *Anat. Histol. Embryol.*, v. 32, n. 5, p. 282-290, 2003.
16. SCHRENK, P.; RIEGER, R.; SHAMIYEH, A. *et al*. Morbidity following sentinel lymph node biopsy *versus* axilary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. *Cancer*, v. 88,

p. 608-614, 2000.

17. HAIGH, P. I.; GIULIANO, A. E. Role of sentinel lymph node dissection in breast cancer. *Annals Med.*, v. 32, p. 51-56, 2000.

18. PINHEIRO, L. G. P.; MORAES, M. O.; SOARES, A. H. *et al*. Estudo experimental de linfonodo sentinela na mama da cadela com azul patente e tecnécio Tc99. *Acta Cirúrg. Bras.*, v.18, p. 545-552, 2003.

19. SUGA, K.; KARINO, Y.; FUJITA, T. *et al*. Cutaneous drainage lymphatic map with interstitial multidetector-row computed tomographic lymphography using iopamidol: preliminary results. *Lymphology*, v. 40, p. 63-73, 2007.

20. PINHEIRO, L. G. P.; OLIVEIRA FILHO, R. S.; VASQUES, P. H.; *et al*. Hemosiderin: a new marker for sentinel lymph node identification. *Acta Cirúrg. Bras.*, v. 24, p. 432-436, 2009.

21. MIYASHIRO, I.; KISHI, K.; YANO, M. *et al*. Laparoscopic detection of sentinel node in gastric cancer surgery by indocyanine green fluorescence imaging. *Surgical Endoscop.*, v. 25, n. 5, p. 1672-1676, 2010.

22. PATSIKAS, M. N.; KARAYANNOPOULOU, M.; KALDRYMIDOY, E. *et al*. The lymph drainage of the neoplastic mammary glands in the bitch: a lymphographic study. *Anat. Histol. Embryol.*, v. 35, n. 4, p. 228-34, 2006.

23. CASSALI G. D.; LAVALLE, G. E.; DE NARDI, A. B. *et al*. Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors. *Braz. J. Vet. Pathol.*, v. 4, n. 2, p. 153-180, 2011.

24. LAVERY, H.J.; MARTINEZ-SUAREZ, H. J.; ABAZA, R. Robotic extended pelvic lymphadenectomy for bladder cancer with increased nodal yield. *British Journal of Urology*, v. 107, p. 1802-1805, 2010.

25. FREEMAN, L. J. Minimally Invasive Surgery of the Hemolymphatic System. In: FREEMAN, L.J.; POTTER, L. *Veterinary Endosurgery*, v. 1, p. 192-204, 1999.

26. COELHO-OLIVEIRA, A.; ROCHA, A. C. P.; GUTFILEN, B. *et* al. Identificação do linfonodo sentinela no câncer de mama com injeção subdérmica periareolar em quatro pontos do radiofármaco. *Radiol. Bras.*, v. 37, n. 4, 2004.

27. MAYHEW, P. D., HUNT, G. B.; STEFFEY, M. A. *et al*. Evaluation of short-term outcome after lung lobectomy for resection of primary lung tumors via videoassisted thoracoscopic surgery or open thoracotomy in medium- to large breed dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 243, n. 5, p. 681-688, 2013.

28. MAYHEW, P. D.; HUNT, G. B.; STEFFEY M. A. *et al*. Surgical views: thoracoscopy: common techniques in small animals. *Compend. Contin. Educ. Vet.*, v. 35, n. 2, 2013.

29. ROVIARO, G.; VAROLI, F.; VERGANI, C. *et al*. State of the art in thoracoscopic surgery. *Surg. Endoscopy*, v. 16, p. 881-892, 2002.

30. LIN, J.; IANNETTONI, M. D. The role of thoracoscopy in the management of lung cancer. *Surg. Oncol.*, v. 12, p. 195-200, 2003.

31. PELÁEZ, M. J.; JOLLIFFE, C. Thoracoscopic foreign body removal and right middle lung lobectomy to treat pyothorax in a dog. *J. Small Anim. Pract.*, v. 53, n. 4, p. 240-244, 2012.

32. SWANSON, S. J.; BATIREL, H.F. Videoassisted thoracic surgery (VATS) resection for lung cancer. *Surg. Clin. North Am*, v. 82, p. 541-559, 2002.

33. WALSH, P. J.; REMEDIOS, A. M.; FERGUSON, J. F. *et al*. Thoracoscopic *versus* open partial pericardectomy in dogs: comparison of postoperative pain and morbidity. *Vet. Surg.*, v. 28, p. 472-479, 1999.

34. MCKENNA, R. J. The current status of videoassisted thoracic surgery lobectomy. *Chest Surg. Clin. N. Am.*, v. 8, p. 775-785, 1998.

35. HE, J. Lobectomy by videoassisted thoracoscopic surgery. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*, v. 34, p. 76-78, 1996.

36. LARUE, S. M. *et al*. Lung resection using surgical staples in dogs and cats. *Vet. Surg.*, v. 16, p. 238-240, 1987.

37. LOWDERMILK, G. A.; NAUNHEIM, K. S. Thoracoscopic evaluation and treatment of thoracic trauma. *Surg. Clin. North Am*., v. 80, n. 5, p. 1535-1542, 2000.

Bibliografia

BRUN, M. V. Anatomia laparoscópica do aparelho urogenital de caninos e suínos. In: MARIANO, M. B.; ABREU, S. C.; FONSECA, G. N. *et* al. *Videocirurgia em urologia: técnicas e resultados*. São Paulo: ROCA, cap. 61, p. 487-498, 2007.

BRUN, M. V. Cirurgia laparoscópica em cães. In: TUDURY, E. A.; POTIER, G. M. A. *Tratado de técnica cirúrgica veterinária*. São Paulo: MedVet, cap. 16, p. 243-262, 2009.

COPTCOAT, M. J; EDEN, C. G. Instrumentation. In: COAPTAT, M. J.; JOYCE, A. D. *Laparoscopy in urology*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, p. 10-26, 1994.

FARIA, E. F.; RIBEIRO, C. A. Instrumental em laparoscopia. In: MARIANO, M. B.; ABREU, S. C.; FONSECA, G. N. *et* al. *Videocirurgia em urologia: técnicas e resultados*. São Paulo: ROCA, cap. 6, p. 47-54, 2007.

FREEMAN, L. J. *Veterinary endosurgery*. St. Louis: Mosby, 1998.

LOUGHLIN, K. R. Laparoscopic instrumentation. In: Loughlin, K. R.; BROOKS, D. C. *Principles of endosurgery*. Cambridge: Blackwell Science, p. 1-8, 1996.

MORAN, M. E.; ORDORICA, R. C. Laparoscopic equipment and instruments. In: DAS, S.; CRAWFORD, E. D. *Urologic laparoscopy*. Philadelphia: W.B. Saunders, p. 67-89, 1994.

OceanofPDF.com

16 Quimioterapia Antineoplásica

Andrigo Barboza De Nardi, Nazilton de Paula Reis Filho e Rafaela Bortolotti Viéra

Introdução

O primeiro agente quimioterápico antineoplásico foi desenvolvido a partir do gás mostarda, usado na Primeira e na Segunda Guerra Mundial como arma química. Após a exposição de soldados a este agente, observou-se que eles desenvolveram hipoplasia medular e linfoide, o que levou ao seu uso no tratamento dos linfomas malignos. Em 1946, a partir de estudos clínicos feitos com o gás mostarda e de observações sobre os efeitos do ácido fólico em crianças com leucemia, verificou-se avanço crescente da quimioterapia antineoplásica. Atualmente, quimioterápicos mais ativos e menos tóxicos encontram-se disponíveis para uso na prática clínica.

Em Medicina Veterinária, o uso de quimioterápicos vem sendo aplicado cada vez mais no tratamento de tumores, permitindo um aumento da estimativa e da qualidade de vida desses pacientes.

A quimioterapia é a forma de tratamento adequada para pacientes com tumores que não podem ser submetidos à cirurgia e/ou à radioterapia, ou ainda para aqueles que não respondem a essas modalidades. Além disso, quimioterapia antineoplásica é indicada para prolongar a sobrevida do paciente após a realização do tratamento cirúrgico e/ou radioterápico, atuando principalmente no controle das recidivas ou na progressão das metástases.

O tratamento quimioterápico envolve a aplicação sistêmica ou regional de fármacos capazes de destruir as células neoplásicas ou interromper sua proliferação. Entretanto, esses citotóxicos não são letais para as células neoplásicas de modo seletivo; dessa forma,

os agentes utilizados no tratamento do câncer afetam tanto as células normais como as neoplásicas.

Neste capítulo serão abordados diversos aspectos sobre a quimioterapia antineoplásica, como mecanismo de ação e resistência, conceitos básicos, parâmetro para avaliação de resposta clínica, efeitos colaterais, além das principais classes dos quimioterápicos mais comumente utilizados na rotina clínica.

Mecanismo geral de ação e resistência

O tecido neoplásico é constituído por células que, em algum momento, sintetizarão DNA (ácido desoxirribonucleico) e se replicarão. Os quimioterápicos são classificados de acordo com sua especificidade de ação durante determinada fase do ciclo celular, sua estrutura química e sua função em nível celular. O DNA age como modelador na produção de formas específicas de RNA transportador, RNA ribossômico e RNA mensageiro e, desse modo, determina qual enzima será sintetizada pela célula. As enzimas são responsáveis pela maioria das funções celulares, e a interferência nesses processos afetará a função e a proliferação tanto das células normais como das neoplásicas. A maioria dos fármacos utilizados na quimioterapia antineoplásica interfere de algum modo nesse mecanismo celular, e a melhor compreensão do ciclo celular normal levou a entendimento dos mecanismos de ação da maioria dos fármacos citostáticos. Alguns agentes mais novos atuam também interferindo no processo de sinalização para que a célula inicie um novo ciclo e continue se proliferando. Por esse motivo, tumores que apresentam rápido crescimento tendem a ser mais responsivos em relação à quimioterapia em virtude da alta população de células que se encontram em fases suscetíveis à ação dos quimioterápicos antineoplásicos.

Foi a partir dessa definição que Bruce e Lin[1] classificaram os quimioterápicos conforme a sua atuação sobre o ciclo celular em: ciclo inespecífico (os quimioterápicos atuam nas células que estão ou não no ciclo proliferativo); ciclo específico (os quimioterápicos atuam somente nas células em proliferação); e fase específica (os quimioterápicos atuam em determinadas fases do ciclo celular), como demonstrado na Figura 16.1.

Existem diversos mecanismos pelos quais determinado quimioterápico pode não ser mais eficaz para um indivíduo com câncer. O desenvolvimento da resistência está relacionado com a capacidade da célula tumoral de sobreviver à ação de um quimioterápico quando este é administrado em uma dose na qual se espera a morte dessas células.

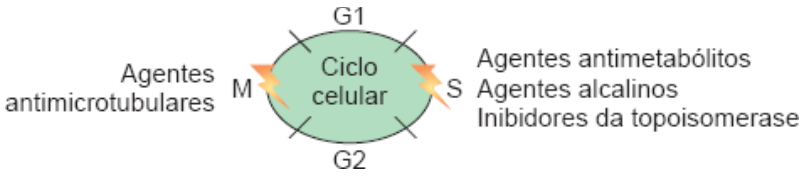


Figura 16.1 Demonstração da ação específica das principais classes de fármacos antineoplásicos durante as diferentes fases do ciclo de divisão celular.

Algumas células tumorais são naturalmente resistentes e, por meio de vários fenômenos metabólicos e bioquímicos, acabam debelando a ação dos fármacos. Outras podem simplesmente adquirir essa capacidade durante o tratamento por meio de mecanismos como alteração da absorção e do metabolismo dos fármacos, modificação do alvo, ação e reparo dos danos causados pelos fármacos.

As células tumorais podem adquirir um mecanismo de resistência a um medicamento que ainda não tenha entrado em contato, por meio do fenômeno denominado mecanismo de resistência a múltiplas drogas (MRMD). O MRMD está intimamente ligado à ação das glicoproteínas-p, presentes na membrana celular. Os *pumps* de glicoproteínas-p, que estão presentes tanto em células normais como nas neoplásicas, têm a função de impedir a entrada de moléculas estranhas no citoplasma celular. Ao serem superexpressos em células neoplásicas, os *pumps* não permitem a entrada do quimioterápico, o que impede a ação citotóxica. Desta forma, mesmo um fármaco nunca utilizado em determinada neoplasia pode não ter o efeito esperado devido ao MRMD. Conhecidamente, alguns fármacos quimioterápicos servem de substratos para a superexpressão da glicoproteína-p, como agentes derivados da vinca, os taxanos, a prednisona, entre outros.

Dose e duração

Para que ocorra maior destruição das células tumorais, os quimioterápicos devem ser administrados em doses máximas toleradas (DMT). Isso significa que a dose do quimioterápico deve ser a maior possível sem que haja efeitos colaterais inaceitáveis ou irreversíveis. A posologia dos medicamentos antineoplásicos também precisa ser ajustada ao estado do paciente, ao estadiamento da doença ou à possível disfunção orgânica. Alguns ajustes devem ser feitos para pacientes com pesos reais que variam amplamente em relação ao peso ideal, como ocorre nos animais obesos ou com grande acúmulo de líquidos no terceiro espaço, como derrames pleurais, ascite e edema.

O intervalo de repetição das administrações dos quimioterápicos tem como limitante a toxicidade que será causada nos tecidos normais, como a medula óssea e a mucosa do trato digestivo. Entretanto, esse intervalo é necessário para assegurar a recuperação efetiva da

atividade da medula óssea ou de outros efeitos tóxicos e também pode permitir a recuperação e o repovoamento das células tumorais residuais.

Em virtude do estreito índice terapêutico apresentado pelos antineoplásicos (ou seja, a dose necessária para causar efeito terapêutico é muito próxima daquela que causa o efeito tóxico), algumas tentativas foram feitas para ajustar as doses ao peso metabólico do paciente. Tal consideração tem sido importante especialmente na Oncologia Pediátrica humana. A padronização mais usual atualmente na dosagem dos quimioterápicos é a utilização da área de superfície corporal como base para o cálculo da dose (mg/m^2), demonstrada nas Tabelas 16.1 e 16.2. Este método de dosagem foi apresentado em 1958 por um pediatra como meio de administrar fármacos antineoplásicos usando um parâmetro que mais se assemelha com os processos fisiológicos de peso corporal.

Modalidades

Poliquimioterapia

A poliquimioterapia (PQT) é a utilização de mais de um agente citostático em combinação com o objetivo de atingir populações celulares em diferentes fases do ciclo celular, utilizar a ação sinérgica dos fármacos, diminuir o desenvolvimento de resistência e alcançar maior resposta por dose administrada. Sabe-se que as células cancerosas são capazes de sofrer mutação, causando o desenvolvimento de resistência aos quimioterápicos. O mecanismo de ação de cada citostático é variável, por isso o tumor que adquirir resistência a determinado antineoplásico poderá ser sensível a outro pelo mecanismo de MRMD.

Em geral, são escolhidos medicamentos de diferentes classes, com e sem especificidade para o ciclo celular, a fim de atingir as subpopulações de células neoplásicas tanto em divisão como aquelas que estão em repouso.

Quimioterapia curativa

Esta modalidade é válida apenas em alguns tipos de neoplasia, em que o objetivo é a remissão do tumor por meio do uso de quimioterapia como tratamento principal, sem a aplicação de outra modalidade terapêutica. Na Medicina, o uso da poliquimioterapia demonstrou ser curativo em casos de leucemia linfocítica aguda, doença de Hodgkin, linfoma histiocítico e carcinoma testicular. Na Medicina Veterinária, o tumor venéreo transmissível que acomete exclusivamente os cães apresenta remissão completa apenas com o uso de quimioterapia, além de algumas neoplasias hematopoéticas.

Tabela 16.1 Relação entre peso e superfície corpórea em cães.

kg	m^2	kg	m^2	kg	m^2	kg	m^2	kg	m^2	kg	m^2
0,5	0,06	11	0,49	22	0,78	33	1,03	44	1,25	60	1,55
1	0,10	12	0,52	23	0,81	34	1,05	45	1,26	62	1,58
2	0,15	13	0,55	24	0,83	35	1,07	46	1,28	64	1,62
3	0,20	14	0,58	25	0,85	36	1,09	47	1,30	66	1,65
4	0,25	15	0,60	26	0,88	37	1,11	48	1,32	68	1,68
5	0,29	16	0,63	27	0,90	38	1,13	49	1,34	70	1,72
6	0,33	17	0,66	28	0,92	39	1,15	50	1,36	72	1,75
7	0,36	18	0,69	29	0,94	40	1,17	52	1,41	74	1,78
8	0,40	19	0,71	30	0,96	41	1,19	54	1,44	76	1,81
9	0,43	20	0,74	31	0,99	42	1,21	56	1,48	78	1,84
10	0,46	21	0,76	32	1,01	43	1,23	58	1,51	80	1,88

Tabela 16.2 Relação entre peso e superfície corpórea em gatos.

kg	m^2	kg	m^2	kg	m^2	kg	m^2	kg	m^2	kg	m^2
0,1	0,022	1,2	0,113	3,2	0,217	5,2	0,300	7,2	0,373	9,2	0,439
0,2	0,034	1,4	0,125	3,4	0,226	5,4	0,307	7,4	0,380	9,4	0,445
0,3	0,045	1,6	0,137	3,6	0,235	5,6	0,315	7,6	0,387	9,6	0,452
0,4	0,054	1,8	0,148	3,8	0,244	5,8	0,323	7,8	0,393	9,8	0,458
0,5	0,063	2	0,159	4	0,252	6	0,330	8	0,400	10	0,464

0,6	0,071	2,2	0,169	4,2	0,260	6,2	0,337	8,2	0,407	—	—
0,7	0,079	2,4	0,179	4,4	0,269	6,4	0,345	8,4	0,413	—	—
0,8	0,086	2,6	0,189	4,6	0,277	6,6	0,352	8,6	0,420	—	—
0,9	0,093	2,8	0,199	4,8	0,285	6,8	0,360	8,8	0,426	—	—
1	0,100	3	0,208	5	0,292	7	0,366	9	0,433	—	—

Quimioterapia neoadjuvante

A quimioterapia neoadjuvante é indicada para obtenção da redução parcial do tumor, antes do tratamento cirúrgico e/ou radioterápico. Esta modalidade permite a ressecção mais segura nos casos de tumores extensos e altamente invasivos, evitando algumas vezes o uso de cirurgias mutiladoras, além de promover tratamento imediato das micrometástases possivelmente presentes no momento do diagnóstico. Um estudo recente com 1.071 mulheres portadoras de câncer de colo do útero comprovou um aumento significativo da sobrevida nas pacientes que receberam quimioterapia antes da cirurgia, quando comparadas àquelas que receberam somente o tratamento cirúrgico.

Entretanto, essa terapia não é recomendada em todos os casos; é restrita apenas em neoplasias que, comprovadamente, reduzirão o seu tamanho com a quimioterapia de maneira significativa. Do contrário, essa abordagem pode acarretar retardo no tratamento local do tumor.

Quimioterapia adjuvante

A quimioterapia adjuvante é empregada após o tratamento cirúrgico, tendo como objetivo eliminar células residuais locais ou circulantes, diminuindo a incidência ou o controle das metástases a distância. Em geral, essa modalidade de tratamento antineoplásico é dirigida a pacientes que apresentam risco de moderado a grande de recidivas ou metástases, ou ainda àqueles que já apresentam lesões metastáticas no momento em que o tratamento primário foi instituído.

Quimioterapia paliativa

A quimioterapia paliativa não tem finalidade curativa, é usada apenas com o objetivo de melhorar a qualidade da sobrevida do paciente, por meio da diminuição dos sinais clínicos

ocasionados pela evolução do tumor. Esta consiste na utilização de fármacos antineoplásicos como única forma de tratamento para uma neoplasia avançada, para a qual já não há indicação do tratamento local por meio de cirurgia ou radioterapia.

Terapia de indução

Trata-se de um conceito similar à quimioterapia neoadjuvante, entretanto diz respeito à redução do maior número de células tumorais possível utilizando protocolos mais agressivos e em intervalos menores de aplicação. Essa modalidade é amplamente utilizada no tratamento de desordens linfoides.

Terapia de manutenção

Tem como objetivos manter a remissão e evitar o relapso da neoplasia utilizando protocolos menos intensivos em comparação com os protocolos de indução.

Terapia de consolidação

Modalidade utilizada de forma menos intensiva que as terapias de indução, com a finalidade de diminuir ao máximo a população de células neoplásicas naqueles pacientes que não entraram em remissão completa da doença desde o início do tratamento.

Terapia de resgate

São os protocolos utilizados após falha no tratamento inicial estabelecido, ou ainda nos casos em que houve recidiva. São selecionados fármacos que ainda não foram utilizados nos protocolos anteriores.

Critérios para aplicação

Visando a evitar os efeitos tóxicos dos quimioterápicos e que eles ponham em risco a vida dos pacientes, são obedecidos critérios para a indicação da quimioterapia. A intervenção quimioterápica deverá ter como meta principal beneficiar o paciente, portanto uma avaliação detalhada da condição física e das limitações específicas do animal é importante antes de estabelecer o protocolo mais adequado.

Em geral, análises laboratoriais hematológicas e bioquímicas são fundamentais para definir se o paciente está apto a receber um agente citotóxico. Portanto, o conhecimento da toxicidade de cada fármaco deve ser levado em consideração para tal avaliação.

O período de menor contagem leucocitária é denominado “nadir”, por isso o monitoramento de valores das células brancas do sangue e a observação de eventos clínicos, como náuseas, êmese e diarreia durante o momento do nadir, permitem avaliar a

tolerância do indivíduo a cada composto de um protocolo. Essa informação tem grande importância para promover alterações na intensidade da dose caso haja necessidade, já que esta pode ser reduzida ou aumentada (dentro do limite de DMT), de acordo com a resposta do paciente, visando a promover maior qualidade de vida durante o tratamento.

Avaliação da resposta

A resposta ao tratamento quimioterápico depende de fatores do indivíduo, da sensibilidade da célula neoplásica e do protocolo a ser utilizado. Entretanto, clinicamente a avaliação da resposta é baseada apenas na macroscopia tumoral e na evolução de sinais clínicos ligados à neoplasia.

A Tabela 16.3 demonstra uma metodologia que permite a mensuração e a classificação da resposta à quimioterapia.

Efeitos colaterais

Um fator importante na quimioterapia são os efeitos colaterais produzidos pelos fármacos, em virtude principalmente do fato de estes não atuarem exclusivamente nas células malignas e por serem administrados em suas DMT. As toxicidades ocasionadas pelos fármacos antineoplásicos podem interferir no resultado do tratamento, visto que em algumas vezes é necessária a suspensão do protocolo, conforme o grau dos efeitos colaterais. Por isso, um passo determinante antes do início da quimioterapia é o concreto esclarecimento do proprietário a respeito dessas possibilidades.

Em geral, os pacientes toleram muito bem essa modalidade terapêutica, que deve causar menos de 5% de hospitalização e 1% de taxa de mortalidade, ligadas diretamente à toxicidade desses fármacos. Um estudo baseado na aplicação de um questionário a 91 proprietários de cães e gatos que estavam em tratamento quimioterápico revelou que o nível dos efeitos colaterais apresentados pelos animais foi baixo e que nenhum efeito secundário se sobrepôs aos benefícios que os quimioterápicos proporcionaram durante o tratamento.[2]

Há uma gama de possíveis toxicidades aos tecidos normais causadas por quimioterápicos, e estas variam também em relação a sua intensidade. Embora potencialmente fatais, esses efeitos geralmente são reversíveis e os tecidos normais tendem a recuperar-se de forma rápida.

Os efeitos colaterais derivados da aplicação de agentes quimioterápicos podem ser divididos em toxicidades agudas (durante a aplicação ou dentro de 24 a 48 h após a

sessão), toxicidades tardias (variam de 2 a 14 dias após a aplicação do fármaco) ou toxicidade crônica/cumulativa (semanas, meses ou anos após a aplicação do fármaco).

Entre as toxicidades agudas, estão as reações de hipersensibilidade causadas pela infusão do fármaco, náuseas ou vômito agudo e o extravasamento venoso do fármaco. As reações de hipersensibilidade podem ocorrer por dois motivos: pela liberação de histamina associada a reações alérgicas, como observado com a L-asparaginase, e pela degranulação de mastócitos induzida pelo veículo dos fármacos, como o paclitaxel e a doxorrubicina. Tais reações podem ser evitadas com a aplicação de anti-histamínicos como a difenidramina, cerca de 15 a 20 min antes da sessão de quimioterapia. Nos casos de observação de sinais clínicos como prurido, reações eritematosas e edema durante a sessão, são recomendados a interrupção imediata da infusão e o uso de corticoides de rápida ação como a hidrocortisona para o tratamento. O vômito e as náuseas agudas geralmente são observados quando ocorre infusão muito rápida de alguns fármacos (como a doxorrubicina) ou em virtude da propriedade específica do quimioterápico, como a cisplatina. O simples manejo com antieméticos resolve o problema na grande maioria das vezes.

Em relação ao extravasamento, alguns agentes quimioterápicos apresentam propriedades vesicantes e causam danos de moderados à graves quando administrados de forma inadequada (Figura 16.2). Os principais fármacos vesicantes são os alcaloides da vinca e a doxorrubicina, mas outros fármacos também podem causar reações nessa situação. Algumas medidas profiláticas devem ser adotadas para evitar que o incidente ocorra, como assegurar que tem um acesso confiável e realizado sem dificuldades em veias de calibre adequado localizadas em extremidades, utilização de cateteres, boa fixação de todo aparato e até mesmo sedação do paciente se necessário. Se houver qualquer sinal clínico, como edema e/ou eritema no local da aplicação, agitação e vocalização do animal, a infusão deve ser interrompida imediatamente. Entretanto, o cateter não deve ser removido do local, pois permite um portal para sucção de resíduos dos fármacos presentes no espaço tecidual e também proporciona um acesso para administração de antídotos, caso estejam disponíveis. Somente nos agentes derivados da vinca, deve-se aplicar compressas mornas 4 vezes/dia, durante 3 dias seguidos. Nos casos de extravasamento dos demais fármacos, devem ser feitas compressas com gelo na mesma frequência descrita anteriormente. Os cuidados posteriores envolvem a abordagem da reação local futura, como o manejo de feridas.

Tabela 16.3 Parâmetros macroscópicos para avaliação clínica da resposta ao tratamento quimioterápico.

Termo	Abreviação	Descrição

Remissão ou resposta completa	RC	Desaparecimento completo do tumor e sinais da doença
Remissão ou resposta parcial	RP	Diminuição do volume do tumor ≥ 50% ou diminuição do diâmetro máximo de tumor > 30%
Doença estável	DE	Nenhum aumento ou diminuição do tamanho do tumor ou sinais da doença (p. ex., ± 20% nas mudanças de diâmetro)
Doença em progressão	DP	Aumento do volume do tumor > 25% ou aumento de diâmetro máximo de tumor > 20%; aparecimento de novas lesões
Média de duração da resposta/média de duração da sobrevida	MDR/MDS	Valor médio que se refere a duração do tempo necessário para atingir remissão parcial ou completa de um grupo de indivíduos tratados com determinada terapia (MDR), ou tempo de sobrevida após o início da terapia (MDS)
Intervalo livre de progressão/sobrevida livre de progressão	ILP/SLP	Quantidade de tempo decorrido sem evidência de crescimento tumoral progressivo (ILP), ou sobrevida sem crescimento progressivo do tumor desde o início do tratamento (SLP)
Intervalo livre de doença/sobrevida livre da doença	ILD/SLD	Quantidade de tempo que decorre sem recorrência da doença (ILD), ou sobrevida do paciente em tratamento (SLD)

Adaptado de Withrow e Vail, 2013.[3]



Figura 16.2 Lesão ulcerativa causada pelo extravasamento vascular de sulfato de vincristina em um canino.

As toxicidades tardias geralmente incluem a supressão da medula óssea e sinais gastrintestinais, como vômito, náuseas e diarreia. Normalmente, esses efeitos são autolimitantes e produzem baixa incidência de hospitalização. A intervenção medicamentosa é baseada na intensidade do evento, que neste capítulo está descrito em forma de tabela. O uso de estimulantes hematopoéticos em animais é bastante controverso.

Em relação às toxicidades crônicas, podem-se incluir a disfunção hepática, os efeitos cardíacos e renais. Essas toxicidades geralmente são mais drásticas e aumentam a morbidade do paciente. São importantes o conhecimento do potencial tóxico de cada fármaco e uma precisa triagem do animal antes do momento da instituição do tratamento.

A alopecia é uma preocupação frequente dos proprietários, entretanto é incomum. Raças que apresentam crescimento constante da pelagem, como Poodles, Terriers e o Sheepdog inglês são mais predispostos (Figuras 16.3 e 16.4). Gatos normalmente perdem uma camada de pelos de proteção e os bigodes. Em geral, os pelos voltam a crescer após o término do tratamento, mas pode ocorrer alteração na consistência e na coloração.

Com a finalidade de facilitar a comunicação e permitir uma análise mais concreta dos efeitos colaterais causados pela quimioterapia, o Veterinary Cooperative Oncology Group (VCOG) publicou um consenso por meio do qual é possível quantificar esses efeitos de forma sistemática. As Tabelas 16.4 a 16.13 foram adaptadas desse consenso.[4]

Orientações aos proprietários

A decisão da escolha pelo tratamento quimioterápico antineoplásico em pacientes oncológicos tem como ponto fundamental o esclarecimento ao proprietário da forma mais completa possível. É mandatório que o oncologista veterinário despenda grande parte do tempo da consulta para descrever com clareza as opções terapêuticas, as toxicidades e os objetivos esperados.



Figura 16.3 Canino branco da raça Poodle após alopecia causada pelo tratamento com sulfato de vincristina. Notar que após reepilação houve alteração na coloração da pelagem. Imagem cedida por Marília Gabriele Prado Albuquerque Ferreira.



Figura 16.4 Canino, sem raça definida, apresentando lesão alopécica localizada durante o tratamento com doxorrubicina.

O entendimento do câncer como uma doença crônica é um elemento importante no tratamento e torna o paciente um visitante frequente ao oncologista. É necessário um acompanhamento regular e prolongado do paciente, pois, além de oferecer a chance de tranquilizar o cliente, é possível assegurar a detecção de recidiva em um estádio precoce e monitorar os possíveis prejuízos causados pelo uso das medicações. Além disso, o proprietário deve ser conscientizado de que, conforme a modalidade da quimioterapia aplicada, na maioria das vezes, o objetivo é prolongar com qualidade o tempo de sobrevida do paciente.

Os proprietários de pacientes oncológicos também devem ser minuciosamente instruídos em relação aos riscos da manipulação de fármacos quimioterápicos em casa e dos excrementos dos animais. Os comprimidos e as cápsulas devem ser manipulados com luvas descartáveis e não podem ser abertos ou divididos. A maioria dos fármacos são excretados pela urina e/ou pelas fezes dentro de um determinado período após a administração. Por este fato, dependendo da característica farmacológica de cada agente, é importante a orientação do uso de luvas ao manipular os excrementos dos animais.

Tabela 16.4 Efeitos alérgicos/imunogênicos.

Efeito adverso	Grau				
	1	2	3	4	5
Reação alérgica/hipersensibilidade	Urticária transitória	Erupções cutâneas, urticária, dispneia	Hipotensão sintomática, com ou sem urticária, medicações parenterais são necessárias, edema	Anafilaxia com medicação parenteral necessária	Morte
Reação autoimune	Reações autoimunes assintomáticas, sorológicas ou qualquer outra evidência, com função orgânica normal e sem indicação de intervenção	Evidência de reação autoimune envolvendo órgão ou função não vital (p. ex., hipotireoidismo)	Reação reversível envolvendo órgão de função vital ou outro efeito adverso associado (p. ex., colite transitória ou anemia)	Reação autoimune com consequências potencialmente fatais	Morte

Vasculites (não inclui injeção perivascular de fármacos)	Leve, intervenção não indicada	Sintomático, intervenção com AINE indicada	Indicação de corticosteroides	Lesões isquêmicas, indicação de amputação ou desbridamento cirúrgico	Morte
Outro (especificar)	Leve	Moderado	Grave	Chance de óbito, incapacidade	Morte

AINE = anti-inflamatório não esteroide.

Tabela 16.5 Efeitos sob a medula óssea/sanguíneos.

Efeito adverso	Grau				
	1	2	3	4	5
Celularidade da medula óssea	Levemente hipocelular, < 25% de redução da celularidade normal de acordo com a idade	Moderadamente hipocelular, 25 a 50% de redução da celularidade normal de acordo com a idade	Hipocelularidade grave, > 50% de redução da celularidade normal de acordo com a idade	—	—
Hemoglobina	Cão: 10 g/dℓ a < LIN Gato: 8 g/dℓ a < LIN	Cão: < 10 a 8 g/dℓ Gato: < 8 a 6,5 g/dℓ	Cão: < 8 a 6,5 g/dℓ Gato: < 6,5 a 5 g/dℓ	Cão: < 6,5 g/dℓ Gato: < 5 g/dℓ	—
Hematócrito	Cão: 30% a <	Cão: 25 a < 30%	Cão: 20 a < 25%	Cão: < 20%	—

(volume globular)	LIN Gato: 25% a < LIN	Gato: 20 a < 25%	Gato: 15 a < 20%	Gato: < 15%	
Neutropenia	1.500/µℓ a < LIN	1.000 a 1.499/µℓ	500 a 999/µℓ	< 500/µℓ	—
Trombocitopenia	100.000/µℓ a < LIN	50.000 a 99.000/µℓ	25.000 a 49.000/µℓ	< 25.000/µℓ	—
Outro (especificar)	Leve	Moderado	Grave	Chance de óbito, incapacidade	Morte

LIN = limite inferior de normalidade.

Tabela 16.6 Efeitos cardíacos arritmogênicos.

Efeito adverso	Grau				
	1	2	3	4	5
Alteração de condução/bloqueio cardíaco atrioventricular. Selecionar: • Assitolia • Bloqueio AV de primeiro grau • Bloqueio AV de segundo grau tipo	Assintomático, intervenção não indicada	Intervenção médica indicada, entretanto sem urgência	Controlado parcialmente com medicamentos ou com uso de dispositivo (p. ex., marca-passo)	Chance de óbito (p. ex., arritmia associada a ICC, hipotensão, síncope, choque)	Morte

Mobitz I • Bloqueio AV de segundo grau tipo Mobitz II • Bloqueio AV de terceiro grau (completo) • Síndrome de nodo sinusal • Outro (especificar)					
Arritmia supraventricular e nodal. Selecionar: • Fibrilação atrial • *Flutter* atrial • Taquicardia atrial/paroxicística • Taquicardia atrial • Nodal/juncional • Taquicardia sinusal	Assintomático, intervenção não indicada	Intervenção médica indicada, entretanto sem urgência	Controlado parcialmente com medicamentos ou com uso de dispositivo (p. ex., marca-passo)	Chance de óbito (p. ex., arritmia associada a ICC, hipotensão, síncope, choque)	Morte

• Extrassístoles supraventriculares • Taquicardia supraventricular • Outro (especificar)					
Arritmia ventricular. Selecionar: • Bigeminismo • Ritmo idioventricular • CVP • *Torsade de pointes* • Trigeminismo • *Flutter* ventricular • Taquicardia ventricular • Outro (especificar)	Assintomático, intervenção não indicada	Intervenção médica indicada, entretanto sem urgência	Controlado parcialmente com medicamentos ou com uso de dispositivo (p. ex., marca-passo)	Chance de óbito (p. ex., arritmia associada a ICC, hipotensão, síncope, choque)	Morte
Outra arritmia cardíaca	Leve	Moderado	Grave	Chance de óbito, incapacidade	Morte

AV = atrioventricular; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; CVP = contrações ventriculares prematuras

Tabela 16.7 Efeitos cardíacos gerais.

Efeito adverso	Grau				
	1	2	3	4	5
Parada cardiorrespiratória	—	—	—	Risco de óbito	Morte
Hipertensão	Assintomática, aumento transitório (< 24 h), intervenção não indicada	Recorrente ou persistente (> 24 h) ou aumento sintomático, monoterapia pode ser indicada	Necessidade de mais de um medicamento ou terapia mais intensiva	Consequências que levam ao risco de óbito (p. ex., crise hipertensiva)	Morte
Hipotensão	Assintomático, intervenção não indicada	Necessidade de breve reposição de fluidos (< 24 h) ou outro tratamento, sem consequências fisiológicas	Terapia contínua (> 24 h), resolução sem consequências fisiológicas persistentes	Choque (p. ex., deficiência de função orgânica vital)	Morte
Disfunção diastólica ventricular esquerda	Achado diagnóstico assintomático, intervenção não indicada	Assintomático, intervenção indicada	ICC sintomática responsiva à intervenção	ICC refratária, de difícil controle com intervenção	Morte

Disfunção sistólica ventricular esquerda	Assintomático, FEj em repouso < 60 a 50%, FEn 20 a 25%	Assintomático, FEj em repouso < 50 a 40%, FEn 15 a 20%	ICC sintomática responsiva à intervenção, FEj < 40 a 20%, FEn < 15%	ICC refratária, de difícil controle, FEj < 20%	Morte
Miocardite	—	—	ICC responsiva à intervenção	ICC grave ou refratária	Morte
Efusão pericárdica (não maligna)	Efusão assintomática	—	Consequências fisiológicas	Risco de óbito, intervenção emergencial indicada	Morte
Disfunção ventricular direita (*cor pulmonale*)	Assintomático sem tratamento	Assintomático, tratamento indicado	*Cor pulmonale* sintomática, responsiva à intervenção	*Cor pulmonale* sintomática, difícil controle	Morte
Doença cardíaca valvular	Espessamento valvular assintomático com ou sem regurgitação valvular leve, ou estenose Tratamento não indicado	Assintomático, regurgitação ou estenose moderada por imagem	Sintomática, grave regurgitação ou estenose, sintomas controlados com terapia medicamentosa	Risco de óbito, incapacidade, pobre resposta à terapia médica	Morte
Outro (especificar)	Leve	Moderado	Grave	Risco de óbito, incapacidade	Morte

ICC = insuficiência cardíaca congestiva; FEj = fração de ejeção; FEn = fração de encurtamento.

Tabela 16.8 Efeitos de coagulação.

Efeito adverso	Grau				
	1	2	3	4	5
Coagulação intravascular disseminada	—	Achados laboratoriais sem sangramento	Achados laboratoriais e sangramento	Achados laboratoriais, risco de óbito ou consequência incapacitante (p. ex., hemorragia no sistema nervoso central, lesão de órgãos, ou perda de sangue significativa)	Morte
Tempo de protrombina	> 1 a 1,5 × LSN	> 1,5 a 2 × LSN	> 2 × LSN	—	—
Tempo parcial de tromboplastina	> 1 a 1,5 × LSN	> 1,5 a 2 × LSN	> 2 × LSN	—	—
Outro (especificar)	Leve	Moderado	Grave	Risco de óbito, incapacidade	Morte

LSN = limite superior de normalidade.

Tabela 16.9 Efeitos inespecíficos.

Efeito adverso	Grau				
	1	2	3	4	5
Letargia/fadiga	Letargia leve	Letargia moderada causando alguma dificuldade de AVD	Comprometimento, grave restrição de AVD, paciente consegue caminhar só para realizar AVD	Incapacidade, necessitam de alimentação forçada e auxílio para desenvolver AVD	Morte
Febre (na ausência de neutropenia de grau 3 ou 4)	1°C acima do LSN	1 a 2°C acima do LSN	2 a 3°C acima do LSN	> 3°C acima do LSN	Morte
Hipotermia	—	33 a 36°C	28 a 33°C	< 28°C ou consequências que levam ao risco de óbito (p. ex., coma, hipotensão, edema pulmonar)	Morte
Perda de peso	5 a 10% do peso inicial, intervenção não indicada	> 10 a 20% do peso inicial, suporte nutricional indicado	> 20% do peso inicial	—	Morte

Outro (especificar)	Leve	Moderado	Grave	Risco de óbito, incapacidade	Morte

AVD = atividade de vida diária (comer, dormir, defecar e urinar); LSN = limite superior de normalidade.

Tabela 16.10 Efeitos dermatológicos.

Efeito adverso	Grau				
	1	2	3	4	5
Alopecia	Escasso adelgaçamento ou desnudamento de pelo em sítio localizado	Escasso adelgaçamento generalizado do pelo	Alopecia generalizada	—	—
Hematomas (na ausência de grau 3 ou 4, trombocitopenia)	Localizado em uma área dependente	Generalizado	—	—	—
Eritema	Limitado a um sítio localizado	Generalizado, porém notado somente por meio de observação próxima	Generalizado e facilmente notado por meio do exame clínico	—	—
Hiperpigmentação	Leve ou localizada	Marcante ou generalizado	—	—	—
Hipopigmentação	Leve ou	Marcante ou	—	—	—

	localizada	generalizado			
Reação no local de aplicação/alterações decorrentes de extravasamento	Dor, prurido, eritema	Dor ou edema com inflamação ou flebite	Ulceração ou necrose sem necessidade de intervenção cirúrgica	Ulceração ou necrose que requeira intervenção cirúrgica	—
Unhas/garras	Descoloração, corrosão	Fraqueza	Perda parcial ou completa de unhas/garras, presença de dor	Interferência em AVD	—
Fotossensibilidade	Eritema indolor	Eritema doloroso	Eritema com descamação	Risco de óbito, incapacidade	Morte
Prurido	Leve ou localizado	Intenso e generalizado	Intenso, generalizado e com interferência na AVD	—	—
Erupção/descamação	Erupção macular ou papular ou eritema sem sinais associados	Erupção macular e papular, ou eritema com prurido, ou outros sintomas associados; descamação	Eritroderma grave generalizado ou erupção macular, papular ou vesicular; descamação	Dermatite generalizada esfoliativa, ulcerativa ou bolhosa	Morte

		localizada ou outras lesões que acometem < 50% de área de superfície corporal	acomete > 50% de área de superfície corporal		
Erupção: acne/acneiforme	Intervenção não indicada	Intervenção indicada	Associada à dor, desfiguração, ulceração ou descamação	—	—
Erupção: eritema multiforme	—	Erupção disseminada, mas não generalizada	Grave (p. ex., erupção generalizada ou estomatites dolorosas); fluidoterapia intravenosa e suporte nutricional são indicados	Risco de óbito, incapacidade	Morte
Erupção: síndrome eritrodisestesia palmoplantar	Mínimas alterações ou dermatites (p. ex., eritema) sem dor	Alterações cutâneas (p. ex., descamação, bolhas, hemorragia, edema) ou dor,	Dermatite ulcerativa ou alterações cutâneas com presença de dor com	—	—

		sem interferência funcional	interferência funcional		
Descamação	Descamação escassa, notada apenas por meio de observação próxima	Descamação facilmente visível, porém não há esfoliação em grupos, poucas crostas	Descamação facilmente visível e crostas esfoliativas	—	—
Urticária (colmeias, equimose, pápulas)	—	Transitório	Intervenção < 24 h indicada	Intervenção > 24 h indicada	—
Outro (especificar)	Leve	Moderado	Grave	Risco de óbito	Morte

AVD = atividade de vida diária (comer, dormir, defecar e urinar).

Tabela 16.11 Efeitos endócrinos.

Efeito adverso	Grau				
	1	2	3	4	5
Insuficiência adrenal	Assintomático, intervenção não indicada	Sintomático, intervenção indicada	Hospitalização	Risco de óbito, incapacidade	Morte
Pancreática endócrina: intolerância à glicose	Assintomático, intervenção não indicada	Sintomático, indicação de alteração dietética ou tratamento VO	Sintomas que interferem na AVD, indicação de insulinoterapia	Consequências que levam ao risco de óbito (p. ex., cetoacidose,	Morte

				estado hiperosmolar)	
Função da paratireoide (hipoparatireoidismo)	Assintomático, intervenção não indicada	Sintomático, intervenção indicada	—	—	Morte
Função da tireoide, diminuição	Assintomático, intervenção não indicada	Sintomático, não interfere no AVD, indicação de reposição hormonal da tireoide	Sintomas que interferem na AVD, hospitalização indicada	Risco de óbito, mixedema, coma	Morte
Outro (especificar)	Leve	Moderado	Grave	Risco de óbito, incapacidade	Morte

AVD = atividade de vida diária (comer, dormir, defecar e urinar).

Tabela 16.12 Efeitos gastrintestinais.

Efeito adverso	Grau				
	1	2	3	4	5
Anorexia	Estímulo alimentar ou mudança na dieta são necessários para manter o apetite	Ingestão oral alterada (< 3 dias) sem perda de peso significante, suplementação oral indicada	De 3 a 5 dias de duração, associado à perda de peso significativa ou má nutrição, fluidos IV, indicação de alimentação enteral ou NPT	Consequências que levam ao risco de óbito, > 5 dias de duração	Morte

Colite	Assintomático, apenas achados radiográficos ou patológicos	Cólicas abdominais/dor, muco ou sangue presente nas fezes	Dor abdominal, febre, mudança nos hábitos intestinais, íleo, sinais peritoneais	Consequências que levam ao risco de óbito (p. ex., perfuração, hemorragia, isquemia, necrose)	Morte
Constipação intestinal	Sinais ocasionais ou intermitentes, uso ocasional de amolecedores fecais, laxantes, modificação alimentar ou enema	Sinais persistentes com indicação do uso frequente de laxantes ou enemas	Sinais interferindo na AVD, obstipação com indicação de evacuação assistida	Consequências que levam ao risco de óbito (p. ex., obstrução, megacólon)	Morte
Desidratação	Mucosas secas, < de turgor de pele, indicação de aumento de ingestão hídrica	Indicação de fluidoterapia parenteral (intravenosa ou subcutânea) < 24 h	Fluidoterapia IV indicada > 24 h	Consequências que levam ao risco de óbito (p. ex., colapso hemodinâmico)	Morte
Diarreia	Aumento > que 2 evacuações	Aumento de 2 a 6 evacuações diárias acima do número	Aumento > de 6 evacuações diárias acima do número	Consequências que levam ao risco de óbito	Morte

	diárias acima do número normal	normal, indicação de fluidoterapia parenteral (IV ou SC) < 24 h, sem interferência em ADV	normal, incontinência, fluidoterapia IV > 24 h, hospitalização, interferência em ADV	(p. ex., colapso hemodinâmico)	
Disfagia	Sintomático, porém tem capacidade de ingerir dieta rotineira	Sintomático e presença de alteração de ingestão (p. ex., alteração dos hábitos alimentares diários, consistência do alimento), fluidoterapia parenteral indicada (SC ou IV) < 24 h	Sintomático e grave alteração de ingestão (p. ex., ingestão calórica oral inadequada ou de fluidos), fluidoterapia IV > 24 h, alimentação por sonda ou indicação de NPT ou parcial	Consequências que levam ao risco de óbito (p. ex., obstrução, perfuração)	Morte
Enterite (inflamação do intestino delgado)	Assintomático, apenas achado patológico ou radiográfico	Dor abdominal, cólica, muco ou sangue nas fezes	Dor abdominal/cólica, mudança em hábitos intestinais com íleo, sinais peritoneais	Consequências que levam ao risco de óbito (p. ex., perfuração, hemorragia, isquemia, necrose)	Morte

Flatulência	Leve	Moderado	—	—	—
Íleo (obstrução funcional do intestino, ou seja, neuroconstipação)	Assintomático, apenas achado radiográfico	Sintomático, função gastrintestinal alterada (p. ex., alteração dos hábitos alimentares), fluidoterapia parenteral indicada (SC ou IV) < 24 h	Sintomático e alteração grave da função gastrintestinal, fluidoterapia IV, alimentação por sonda ou indicação de NPP ou NPT > 24 h	Consequências que levam ao risco de óbito	Morte
Incontinência anal	Ocasional	Diário	Interferência em ADV, indicação de intervenção cirúrgica	Permanente	Morte
Mucosite/estomatite	Eritema da mucosa	Ulcerações irregulares ou pseudomembranas	Ulceração confluente ou pseudomembranas, sangramento com mínimo trauma	Necrose tecidual, hemorragia espontânea significante, risco de óbito	Morte
Náuseas	Perda de apetite sem alteração dos hábitos alimentares	Salivação ou "bater de lábios" < 12 h	Salivação ou "bater de lábios" > 12 a 24 h	Salivação ou "bater de lábios" > 24 h	—
Vômito	< 3 episódios	3 a 5 episódios em	> 5 episódios em	Risco de óbito	Morte

	em 24 h	24 h, < 3 episódios por dia durante > 2 dias mas < 5 dias	24 h, vômito > 4 dias, indicação de fluidoterapia IV ou NPP/NPT > 24 h	(p. ex., colapso hemodinâmico)	
Outro (especificar)	Leve	Moderado	Grave	Risco de óbito	Morte

AVD = atividade de vida diária (comer, dormir, defecar e urinar); IV = intravenoso; NPP = nutrição parenteral, parcial; NPT = nutrição parenteral total; SC = subcutâneo.

Tabela 16.13 Efeitos renais/geniturinário.

Efeito adverso	Grau				
	1	2	3	4	5
Cistite	Assintomático, hematúria/piúria microscópica	Polaquiúria com disúria, hematúria macroscópica	Transfusão indicada, medicação para controle da dor ou antiespasmódica, indicação de lavado vesical	Hemorragia acentuada, intervenção eletiva não indicada	Morte
Incontinência urinária	Ocasional (p. ex., com tosse ou espirro)	Espontânea	Interferência na AVD, intervenção medicamentosa indicada	Indicação de intervenção cirúrgica	—
Obstrução urinária	Assintomático, achado radiográfico ou endoscópico	Sintomático sem hidronefrose ou disfunção renal	Sintomático, alteração de função orgânica, hidronefrose, indicação de	Risco de óbito, falência de órgãos	Morte

			intervenção cirúrgica		
Insuficiência renal	—	—	Crônica, sem indicação de diálise	Indicação de diálise crônica ou transplante renal	Morte
Frequência urinária	Menor em frequência, ou noctúria mais que 2 vezes o normal	> 2 vezes o normal, porém < que de hora em hora	> ou = 1 vez/hora	—	—
Retenção urinária (incluindo bexiga neurogênica)	Desconforto ao urinar ou gotejamento, sem presença de volume residual significante	Atonia vesical necessitando de punção com cateter < 2 semanas	Cateterização diária, indicação de intervenção cirúrgica	Consequência que leva a risco de óbito, falência de órgãos	Morte
Alteração na coloração da urina	Presente	—	—	—	—
Outro (especificar)	Leve	Moderado	Grave	Risco de óbito, incapacidade	Morte

AVD = atividade de vida diária (comer, dormir, defecar e urinar).

Agentes quimioterápicos específicos

Agentes alquilantes

Os agentes alquilantes são compostos de medicamentos antineoplásicos; seu mecanismo de ação se dá por meio de ligações covalentes do grupo alquilo, mais frequentemente na posição guanina N-7; as macromoléculas celulares têm como alvo o DNA.

Os agentes alquilantes são classificados como mono ou bifuncionais de acordo com o número de locais reativos disponíveis, ou seja, os agentes monofuncionais formam ligações somente com o alvo, enquanto os bifuncionais formam ligações cruzadas intercadeias ou intracadeias de DNA.

Embora os agentes alquilantes necessitem da replicação do DNA para agir, sua ativação pode ocorrer em várias fases do ciclo celular, particularidade esta que torna os fármacos quimioterápicos deste grupo como fase não específica. Entretanto, a citotoxicidade ocorre mais frequentemente quando a célula entra na fase S do ciclo e, então, é incapaz de completar a replicação do DNA, resultando em morte celular.

Existem diversos mecanismos ligados à resistência quimioterápica dos agentes alquilantes, entre eles alteração da captação do fármaco pela célula; aumento da produção de substâncias nucleofílicas, como compostos sulfatados, que competem com o DNA-alvo para a alquilação; aumento dos níveis de metabolismo da droga; aumento de alvos secundários não essenciais; e aumento dos mecanismos de reparo do DNA. As células tumorais podem expressar apenas uma forma de resistência ou apresentar o fenômeno MRMD, em que mais de um mecanismo é observado na mesma linhagem de células, o que frequentemente ocorre.

Constituem a família dos agentes alquilantes a ciclofosfamida, a ifosfamida, a clorambucila, o melfalano, o bussulfano, a lomustina e a mostarda nitrogenada. Também fazem parte do grupo a carmustina, a dacarbazina, a procarbazina e as aziridinas (tiotepa e mitomicina C).

Ciclofosfamida

Apresentação

Caixa com 1 ou 10 frascos-ampolas com 200 mg e 1 g e caixa com 50 drágeas de 50 mg.

Indicações

A ciclofosfamida é um derivado químico da mostarda nitrogenada mecloretamina, e é um dos agentes alquilantes mais amplamente utilizados tanto na Oncologia Humana como na Veterinária. Este agente é empregado em vários protocolos para o tratamento de neoplasias, sendo na maioria das vezes incluso em protocolos de poliquimioterapia, como em casos de linfomas, leucemias e em diversos sarcomas e carcinomas. O uso de ciclofosfamida em baixas doses e por longos períodos para o tratamento de neoplasias

malignas tem cada vez mais se tornado uma prática comum na rotina veterinária em virtude da baixa toxicidade, do baixo custo e da facilidade no tratamento, pois este é realizado oralmente pelo proprietário.[5-7]

A ciclofosfamida também é utilizada no tratamento de doenças imunomediadas em decorrência da ação imunossupressora.[8-10]

Doses

A dose de ciclofosfamida varia normalmente entre 200 e 300 mg/m^2, administrada VO ou IV, ou em doses fracionadas de 50 mg/m^2 durante 3 a 4 dias consecutivos.

Aspectos farmacológicos

A ciclofosfamida é um agente alquilante bifuncional pré-fármaco que necessita de ativação hepática para a formação do composto 4-hidroxiciclofosfamida (4-OHCP). Dentro da célula, o 4-OHCP se decompõe rapidamente em metabólitos ativos mostarda fosforamida e acroleína, que resultarão na ligação cruzada do DNA.

Estudos recentes demonstraram que a quantidade de 4-OHCP disponível é a mesma administrada por via oral ou intravenosa.[11]

A principal via de eliminação da ciclofosfamida e de seus metabólitos é por meio da excreção renal. Aproximadamente 36 a 99% da dose convencional é excretada na urina dentro de 48 h, sendo cerca de 5 a 30% eliminada como fármaco inalterado.

Os mecanismos de resistência conhecidos desse fármaco são correspondentes, de forma geral, aos do grupo dos agentes alquilantes.

Principais efeitos colaterais

A leucopenia ocorre entre o 8º e o 14º dia após o início da terapia, iniciando-se a recuperação medular dez dias após o nadir. Em tratamentos prolongados, a ciclofosfamida pode provocar grave imunossupressão, inclusive aplasia de medula óssea.

Embora incomum, a cistite hemorrágica estéril pode ocorrer em virtude da irritação direta da mucosa vesical provocada pela acroleína. A cistite hemorrágica induzida pela ciclofosfamida é mais frequente após administração por via intravenosa, sendo mais comum em cães. A furosemida pode ser utilizada profilaticamente na dose de 1 mg/kg SC ou intravenosa antes da aplicação do quimioterápico, além de medidas para incentivar hidratação vigorosa e micção frequente até 48 h após a sessão. Na presença da cistite hemorrágica, a ciclofosfamida deve ser interrompida imediatamente e deve-se iniciar uma terapia baseada em anti-inflamatórios, antiespasmódicos e no uso do protetor urotelial

composto 2-mercaptoethanesulphonate (MESNA), sendo, em alguns casos mais graves, necessária a intervenção cirúrgica. A urocultura é indicada nesses casos.

Outros efeitos colaterais incluem distúrbios gastrintestinais como vômito, náuseas e anorexia; aumento transitório de enzimas hepáticas; alopecia, principalmente em raças suscetíveis; e infertilidade.

Ifosfamida

Apresentação

Caixa com 10 frascos-ampolas de 500 mg, 1 g e 2 g.

Indicações

Em cães, a ifosfamida já foi empregada no controle de linfoma, leiomiossarcoma e hemangiossarcoma esplênico. A atividade antitumoral de ifosfamida em cães é menor do que em pessoas com câncer. A razão para essa menor eficácia não está definida.

A ifosfamida pode ser útil nas terapias para linfomas e sarcomas de tecidos moles em gatos, mas fazem-se necessários estudos adicionais. No homem, esse fármaco é um dos mais utilizados no tratamento de sarcomas de tecidos moles e de osteossarcoma. Além disso, a ifosfamida tem atividade importante nos carcinomas de bexiga urinária, pulmão, ovários e mamas. Tem sido demonstrado que em vários tumores esse fármaco apresenta atividade antineoplásica superior em comparação à da ciclofosfamida.

Doses

A dose de ifosfamida recomendada para cães é de 350 a 375 mg/m^2, IV, lentamente (30 min de infusão), a cada 3 semanas.[12] Esse fármaco deve ser administrado somente após indução da diurese por 30 min (na dose de 18,3 mℓ/kg/h de cloreto de sódio 0,9%, IV). A indução da diurese deve ser prolongada por 5 h após a aplicação de ifosfamida. Antes da infusão do antineoplásico, deve ser administrado MESNA (20% da dose de ifosfamida), repetindo-se aplicações adicionais na 2^a e na 5^a h após a infusão do citostático.

Em gatos, a dose de ifosfamida ainda requer investigações. De acordo com dados preliminares de algumas pesquisas, é possível que se possa administrar a dose de 900 mg/m^2 de ifosfamida com indução da diurese concomitante, seguindo o mesmo protocolo para cães.[13]

A grande diferença de dosagem entre as espécies ainda não foi esclarecida, mas provavelmente está correlacionada com diferenças de vias de metabolização e quantidades de metabólitos bioativos formados.

Aspectos farmacológicos

A ifosfamida é um isômero estrutural da ciclofosfamida; sendo assim, é um agente alquilante bifuncional de fase não específica. Presume-se que o mecanismo de ação seja o mesmo da ciclofosfamida, a não ser pela localização de duas cadeias cloroetil da ifosfamida, o que modifica sutilmente a farmacologia molecular. Da mesma forma, a ativação do pré-fármaco ifosfamida ocorre por hidroxilação hepática e se transforma em um forte eletrófilo pela formação de íons de carbono ou complexos de transição com moléculas-alvo nos tecidos. As propriedades citotóxicas se dão por meio de ligações covalentes por alquilação que gera dano no DNA. Aproximadamente 50% da sua dose ativa é excretada pela urina.

Os mecanismos de resistência à ifosfamida também são os mesmos da ciclofosfamida, e pode ocorrer resistência cruzada entre os fármacos em alguns casos.

Principais efeitos colaterais

As principais toxicidades das ifosfamidas são mielossupressão e lesões no trato urinário, como a cistite hemorrágica, a disúria e a hematúria, com início em 1 ou 2 dias após o tratamento, podendo perdurar por 9 dias. Entretanto, alopecia, náuseas, vômitos e alterações neurológicas são relatados em humanos.

A ifosfamida em gatos é nefrotóxica e requer criteriosa avaliação da função renal antes da administração do fármaco. Todavia, hidratação adequada e coadministração de MESNA permitem o uso seguro do medicamento em cães.

Clorambucila

Apresentação

Embalagem com 25 ou 50 comprimidos de 2 mg.

Doses

As doses de clorambucila variam de acordo com os diversos protocolos. Em geral, empregam-se doses entre 3 e 6 mg/m^2, VO, diariamente. A dose de 20 mg/m^2 em bolus oralmente a cada 2 semanas foi utilizada com excelentes respostas associada a corticosteroides no tratamento de linfoma gastrintestinal em felinos.[14]

Indicações

A clorambucila é empregada em cães e gatos com doenças linfoproliferativas e afecções imunomediadas. Esse agente, associado à prednisona, é utilizado em tratamentos de cães

com afecções mieloproliferativas, como leucemia linfocítica crônica. A literatura relata casos de remissão por mais de 1 ano em pacientes com leucemia linfocítica crônica tratados com clorambucila.

Em humanos, a clorambucila é também utilizada no tratamento de mieloma múltiplo, policitemia vera, macroglobulinemia e adenocarcinoma ovariano.

A clorambucila é frequentemente utilizada no tratamento de dermatoses imunomediadas felinas, como pênfigo foliáceo e complexo granulomatoso eosinofílico, pela sua eficácia, baixa toxicidade e facilidade na administração em virtude do tamanho dos comprimidos. Outra indicação da clorambucila é como substituta da ciclofosfamida em pacientes que apresentem toxicidade, como cistite hemorrágica.

Um estudo recente mostrou que 70% dos cães tratados com clorambucila de forma metronômica apresentaram remissão parcial ou doença estável no tratamento de carcinoma de células transicionais de bexiga.[15]

Aspectos farmacológicos

A clorambucila é um composto aromático derivado da mecloretamina que penetra na célula por difusão passiva, atuando como agente alquilante bifuncional, fato este responsável pela citotoxicidade. A clorambucila é de rápida absorção, apresentando picos de concentração plasmática em 2 a 4 h após a administração oral. A administração de alimento dentro deste mesmo período pode interferir na sua absorção. A metabolização desse fármaco é hepática, resultando em ácido fenilacético como principal metabólito, que, por sua vez, é degradado antes de sua eliminação renal.

Principais efeitos colaterais

Os pacientes tratados com clorambucila podem apresentar complicações como diarreia, anorexia e êmese, embora sejam incomuns. As alterações hematológicas observadas em pacientes submetidos à quimioterapia com esse fármaco são neutropenia e linfopenia após a 3ª semana de tratamento, podendo continuar até o 30º dia após a administração da última dose (nadir varia de 14 a 21 dias depois da aplicação). Entretanto, esses feitos tendem a ser mais brandos e mais rápidos quando comparados aos de fármacos da mesma família, como a ciclofosfamida.

Em humanos, é relatada a neurotoxicidade à clorambucila, entretanto recentemente alguns relatos têm correlacionado sinais neurológicos como efeito adverso do medicamento.[16,17]

Melfalano

Apresentação

Frasco-ampola de 50 mg com diluente. Embalagem com 25 comprimidos de 2 mg.

Doses

De maneira semelhante ao que ocorre com a maioria dos agentes antiblásticos, a dose de melfalano varia de acordo com o protocolo empregado:

- 1 a 7 mg/m^2, VO, a cada 24 h, durante 5 dias
- 1 a 5 mg/m^2, VO, a cada 24 h. Em alguns protocolos, o fármaco é administrado em ciclos repetidos a cada 6 semanas
- 1,5 mg/m^2, VO, a cada 24 h, durante 10 dias
- 0,1 mg/kg, VO, a cada 24 h, durante 10 dias como terapia de indução e 0,05 mg/kg, VO, a cada 24 h, como terapia de manutenção.

Indicações

O melfalano tem sido usado em associação com vincristina, ciclofosfamida e/ou prednisona para o tratamento de mieloma múltiplo. São frequentes os relatos de remissão dessa doença por tempo superior a 1 ano em pacientes tratados com melfalano.

O melfalano também é empregado no controle de melanoma, linfoma, policitemia e macroglobulinemia. Em pacientes humanos, esse citostático também é utilizado no tratamento de linfoma e de carcinomas mamário, testicular e ovariano.

Emms sugere que o uso de melfalano no tratamento de cães com adenocarcinoma de saco anal associado à cirurgia citorredutiva promove um incremento na sobrevida e diminuição na taxa de recorrência local da neoplasia.[18]

Aspectos farmacológicos

O melfalano é uma mostarda nitrogenada estrutural e farmacologicamente semelhante à clorambucila, sendo que suas principais diferenças se dão pelo transporte para dentro da célula, que, no caso do melfalano, ocorre ativamente por aminoácidos, e a atividade alquilante direta, sem necessidade de ativação metabólica. A administração oral concomitante com alimento ou cimetidina pode interferir na absorção.

O melfalano é metabolizado pelo fígado e cerca de 30% do fármaco é excretada pelos rins na forma inalterada. Esse fármaco antineoplásico tem capacidade de penetrar na barreira hematencefálica.

Principais efeitos colaterais

Os principais efeitos adversos do melfalano são alterações decorrentes da mielossupressão e compreendem leucopenia, trombocitopenia e anemia. O nadir desse fármaco é de 8 a 19 dias após a aplicação. A recuperação medular ocorre em aproximadamente dentro de 25 dias.

Lomustina

Apresentação

Embalagens com cinco cápsulas de 10 e 40 mg.

Doses

A dose de lomustina é bastante volúvel e pode variar de 60 a 90 mg/m^2, em intervalos de 3 a 8 semanas, dependendo do protocolo. A dose de 50 mg/m^2 a cada 3 semanas pode ser usada no início do tratamento em linfomas cutâneos.

A maior dose de lomustina recomendada para cães é de 90 mg/m^2 a cada 3 ou 4 semanas, podendo ser reduzida para 70 mg/m^2 a cada 4 semanas se houver intensa neutrofilia.

Em gatos, a dose de lomustina indicada é de 50 a 60 mg/m^2, VO, a cada 4 a 6 semanas.

Indicações

A lomustina é usada tanto como agente único quanto em protocolos multidrogas em neoplasias como linfoma multicêntrico, linfoma epiteliotrópico, mastocitoma e sarcoma histiocítico.

Em um estudo, a lomustina foi administrada na dose de 90 a 100 mg/m^2 para o controle de linfomas recorrentes em 43 cães submetidos a quatro tratamentos prévios. Desses, 28% apresentaram remissão parcial durante 86 dias e 7% obtiveram remissão completa por 110 dias, em média. Em nove cães com mastocitoma de vários graus tratados com lomustina (90 mg/m^2, a cada 3 semanas), um animal apresentou remissão completa por 14 meses e em sete pacientes constatou-se redução de 50% do tamanho dos tumores por 3 meses em média.

A facilidade em transpor a barreira hematencefálica permite que esse fármaco seja empregado em neoplasias do sistema nervoso central, como nos astrocitomas e gliomas em cães. Entretanto, um estudo recente mostrou que não existe diferença na média de sobrevida quando a lomustina é associada ao tratamento sintomático de neoplasias intracranianas.[19]

Observaram-se respostas moderadas desse fármaco em gatos com linfoma, mastocitoma, fibrossarcoma e mieloma múltiplo, e mais recentemente um estudo mostrando alguns resultados em sarcomas de aplicação.[20]

Aspectos farmacológicos

A lomustina é uma nitrosureia que é altamente solúvel em lipídios e penetra na célula por difusão passiva. Em virtude dessa propriedade, o fármaco atravessa rapidamente membranas biológicas, inclusive a hematencefálica.

A lomustina sofre hidroxilação hepática do anel ciclo-hexil e libera metabólitos que têm potencial alquilante e que são responsáveis pela citotoxicidade. Um dos mecanismos de resistência da lomustina está ligado a uma regulação da via de reparação da excisão de nucleotídios impedindo a alquilação e permitindo que a célula sobreviva.

A metabolização da lomustina ocorre no fígado e resulta tanto em metabólitos ativos como inativos. A sua meia-vida sérica é extremamente curta, cerca de 15 min, porém os seus metabólitos têm meia-vida variável de 16 h a 2 dias. A via principal de excreção é renal, e 50% é eliminado dentro de 12 h, mas pode ser prolongado até 4 dias.

Principais efeitos colaterais

Os efeitos adversos mais descritos são as alterações hematológicas. Os distúrbios dessa natureza incluem mielossupressão, representada por leucopenia, trombocitopenia e anemia. O nadir de neutrófilos ocorre em 5 a 7 dias.

As complicações gastrintestinais decorrentes da terapia com lomustina incluem náuseas e êmese em 40 a 70% dos pacientes, ocorrendo dentro de 1 a 6 h, podendo prolongar-se por 24 h. Além disso, podem ocorrer anorexia, estomatite e diarreia.

A hepatotoxicidade pode ser grave e progressiva, sendo necessário realizar provas bioquímicas antes e durante o tratamento. Os sinais clínicos decorrentes dessa toxicidade são elevação dos níveis séricos de alanina transaminase (ALT), perda de apetite e emagrecimento. Em geral, constata-se a hepatotoxicidade após duas a dez administrações de lomustina, podendo ocorrer até 10 semanas após o último tratamento. Um estudo mostrou que o uso de denamarin associado ao tratamento com lomustina pode minimizar o aumento das enzimas hepáticas.[21]

Dacarbazina

Apresentação

Frascos-ampolas com 100, 200 mg.

Doses

São várias as doses empregadas, destacando-se, entre elas:

• 800 a 1.000 mg/m^2, IV, o volume total deve ser diluído em solução salina (NaCl 0,9%) e administrado durante 5 h de infusão lenta, a cada 21 dias
• 200 a 600 mg/m^2, IV, o volume total deve ser diluído em solução salina (NaCl 0,9%) e administrado durante 5 h de infusão lenta, a cada 21 dias, quando associado a outros medicamentos como lomustina ou doxorrubicina
• 200 mg/m^2, IV, o volume total deve ser diluído em solução salina (NaCl 0,9%) e administrado durante 15 min de infusão lenta, diariamente durante 5 dias, em ciclos repetidos a cada 21 dias
• A dacarbazina não deve ser utilizada em felinos em virtude da falta de conhecimento do que pode ocorrer no seu metabolismo nesta espécie
• A aplicação do quimioterápico deve ser procedida da administração de uma dose de dexametazona (0,2 mg/kg, IV) para prevenção de vasoespasmos e flebites.

Indicações

A dacarbazina é utilizada como componente do tratamento de doenças linfoproliferativas, na maioria das vezes como fármaco de resgate. Existem registros do seu uso em melanoma e sarcomas de tecidos moles.

Estudos mais recentes têm mostrado certa resposta clínica e um prolongamento no tempo de vida em alguns pacientes com hemangiossarcoma cutâneo tratados com protocolos que incluem a dacarbazina.[22,23]

Aspectos farmacológicos

A dacarbazina é um profármaco que necessita de ativação metabólica para início de seu efeito. Esta biotransformação é realizada por enzimas microssomais hepáticas, e seus metabólitos causam metilação do DNA, que por sua vez induz a produção de compostos citotóxicos, como 3-metil adenina, 7-metil guanina e O-6-metil guanina.

Efeitos colaterais

A dacarbazina é um fármaco vesicante, e seu extravasamento pode causar lesão tecidual grave. Sinais gastroentéricos podem ser graves com o uso do fármaco. Os efeitos colaterais de natureza hematológica envolvem anemia, agranulocitose, leucopenia e trombocitopenia, com nadir entre 10 e 14 dias. A recuperação medular ocorre em aproximadamente 21 dias após a aplicação.

Embora ocorra com mais raridade, a dacarbazina pode ser hepatotóxica, em razão de possível necrose hepatocelular e trombose da veia hepática. A administração simultânea com outros agentes antineoplásicos pode acentuar a hepatotoxicidade da dacarbazina.

Temozolomida

Trata-se da formulação oral da dacarbazina.

Apresentação

Cápsulas de 5, 20, 100, 140, 180 ou 250 mg.

Procarbazina

Apresentação

Cápsulas de 50 mg.

Dose

A procarbazina geralmente é utilizada em protocolos multidrogas na dose de 30 a 50 mg/m^2 durante 14 dias seguidos, em ciclos de 28 dias.

Indicações

A procarbazina tem indicação em protocolos poliquimioterápicos no tratamento de linfoma em cães. Entretanto, seu uso também é indicado em alguns distúrbios neurológicos.

Aspectos farmacológicos

Assim como a dacarbazina, a procarbazina é um profármaco e necessita de sua ativação para liberação de compostos ativos citotóxicos. Esse processo envolve várias interações, mas a principal é a metilação do DNA. A metabolização é hepática e a excreção é renal.

Seu mecanismo de resistência envolve reparo no DNA e não apresenta resistência cruzada com outros fármacos da família alquilante, o que a torna uma interessante opção para uso em casos resistentes.

Efeitos colaterais

A mielossupressão e os efeitos gastrintestinais, incluindo náuseas, vômitos e anorexia, são efeitos colaterais dose-limitantes. A disfunção hepática e os efeitos neurológicos também podem ser observados.

Agentes platinados

Os agentes platinados ganharam grande importância na Medicina Veterinária, em virtude de sua boa tolerabilidade e sua eficácia. Em 1960, Rosenberg descobriu que a replicação de *E. coli* em um campo elétrico gerado por eletrodos de platina inibia o crescimento das bactérias, sendo também observada a evidência de um efeito mutacional. A cisplatina foi o primeiro e o mais importante fármaco dessa classe a ser descoberta.

O alvo dos compostos platinados é o DNA, ao qual os fármacos se ligam de forma eficiente por meio da formação de uma grande variedade de adutos que bloqueiam a replicação e a transcrição, induzindo a morte celular. Estes adutos afetam as vias de transdução e induzem a apoptose ou a necrose das células tumorais. Os platinados são fármacos de fase não específica de ação.

Os mecanismos de resistência aos platinados ainda não são totalmente elucidados, entretanto sabe-se que podem ocorrer por diversos meios, como o aumento do efluxo do fármaco para fora da célula, a inativação do composto, a alteração do alvo de efeito e a inibição da apoptose.

Cisplatina

Apresentação

Frascos-ampolas de 20 mℓ com 10 mg e de 100 mℓ com 50 mg com pó ou solução injetável e frascos-ampolas de 10 mℓ com 10 mg, de 50 mℓ com 50 mg e de 100 mℓ com 100 mg.

Dose

A dose da cisplatina varia de 50 a 70 mg/m^2, IV, a cada 21 dias. O medicamento deve ser administrado com fluidoterapia vigorosa para indução de diurese (solução salina NaCl 0,9%, na dose de 18,3 mℓ/kg/hora, 4 h antes da aplicação e 2 h após a aplicação), e associação a antieméticos.

Indicações

A cisplatina como agente antineoplásico tem sido utilizada no controle de carcinomas primários e metastáticos. Esse fármaco também pode ser empregado no tratamento de carcinomas de células escamosas da cavidade oral e da pele, carcinomas de células de transição da bexiga urinária, próstata, adenocarcinoma nasal, carcinoma pulmonar e nas efusões malignas (mesoteliomas).

A cisplatina é indicada no tratamento de osteossarcomas em cães, com o objetivo de prevenir recorrências após ressecções do tecido ósseo comprometido. Paralelamente ao controle da neoplasia óssea, a cisplatina também reduz a incidência de doenças pulmonares metastáticas.

É importante ressaltar que, apesar de ser eficaz no tratamento de alguns tumores, na maioria dos casos de sarcomas e carcinomas, apenas observa-se remissão parcial e/ou estabilização da doença administrando-se a cisplatina. Em um estudo feito em 12 cães com melanomas malignos, não se constatou qualquer remissão completa. Em um cão, observou-se remissão parcial durante 126 dias, e dois pacientes apresentaram estabilização da doença entre 63 e 77 dias, ao passo que em sete animais observou-se progressão da doença a partir do 42º dia após o início do tratamento.

A cisplatina ainda tem sido utilizada em protocolos de quimioterapia intralesional de algumas neoplasias e na técnica de eletroquimioterapia.[24]

O uso da cisplatina é estritamente contraindicado em gatos, pois leva rapidamente ao óbito em consequência de edema pulmonar agudo.

Aspectos farmacológicos

A cisplatina é um complexo inorgânico formado por um átomo de platina cercado por átomos de cloroamônia na configuração cis. A platina forma ligações covalentes no DNA celular, particularmente na posição guanina N-7, tendo como resultados ligações cruzadas de intracadeias e intercadeias. Os mecanismos de resistências foram citados anteriormente.

A depuração plasmática é bifásica, com meia-vida de 25 a 49 min e 58 a 73 h para frações iniciais e finais, respectivamente. A cisplatina não se liga às proteínas plasmáticas, mas o seu composto ativo tem 90% de ligação com proteínas. As concentrações de platina são mais elevadas no fígado, na próstata e no rim, e um pouco mais baixas na bexiga, nos músculos, nos testículos, no pâncreas e no baço. Níveis mais baixos são encontrados no intestino, nas adrenais, no coração, no pulmão e no cérebro. Cerca de 10 a 40% da cisplatina administrada é excretada na urina dentro de 24 h, e uma média de 35 a 51% do total é excretada durante 5 dias.

Efeitos colaterais

Os pacientes tratados com cisplatina podem apresentar náuseas e êmese por estimulação direta dos quimiorreceptores, principalmente quando altas doses forem administradas. Esses distúrbios podem se iniciar entre 1 e 4 h após a administração e prolongar-se por 24 h. Além disso, os animais que recebem cisplatina podem permanecer anoréxicos e diarreicos.

A nefrotoxicidade é mais frequente em cães de raças pequenas do que nos de grande porte. A terapia com cisplatina requer monitoramento da função renal, pois a nefrotoxicidade é potencialmente irreversível, além de ser dose-cumulativa.

Esse antineoplásico provoca edema pulmonar em gatos, levando-os à morte; portanto, não pode ser usado nessa espécie. As demais complicações associadas à terapia com cisplatina são mielossupressão, anafilaxia, neuropatia periférica, ototoxicidade (diminuição da acuidade auditiva) e toxicidade oftálmica (neurite óptica).

Carboplatina

Apresentação

Frascos-ampolas de 5 mℓ com 50 mg, de 15 mℓ com 150 mg e de 45 mℓ com 450 mg.

Doses

As doses recomendadas de carboplatina são de 300 mg/m^2 (a cada 3 semanas, para cães) e de 150 mg/m^2 (a cada 3 semanas, para gatos). A administração deve ser efetuada lentamente, IV, durante o período de 15 min.

Indicações

A carboplatina é um citostático empregado no tratamento de osteossarcoma canino e de alguns carcinomas. A principal indicação é como adjuvante nas cirurgias para osteossarcoma, sendo uma alternativa à cisplatina em virtude da menor incidência de vômito e náuseas, da ausência de nefrotoxicidade e da administração mais fácil. Além disso, esse medicamento é indicado para o controle de melanoma canino, carcinoma de células escamosas em gatos, adenocarcinoma e fibrossarcoma. Nos carcinomas de células escamosas em cães, pode-se optar pela aplicação intratumoral de carboplatina.

Em um estudo com 48 cães acometidos por osteossarcoma apendicular, tratados com amputação e carboplatina, estes tiveram um intervalo livre da doença em média de 257 dias e uma média de 321 dias de sobrevida.

Outra vantagem da carboplatina é a possibilidade do seu uso em gatos. Estudos mostram inclusive o seu uso associado à radioterapia no tratamento de carcinoma de células escamosas nessa espécie.[25]

Aspectos farmacológicos

A carboplatina é um análogo da cisplatina. Seu metabolismo é bastante similar, pois, uma vez dentro da célula, seus metabólitos se ligam a qualquer ácido nucleico ou proteína

estrutural disponível. A carboplatina apresenta meia-vida plasmática de cerca de 2 h e meia; mais de 60% do fármaco é excretada pela urina de forma inalterada dentro de 24 h.

Efeitos colaterais

Os pacientes tratados com carboplatina podem ser acometidos por mielotoxicidade representada por neutropenia, trombocitopenia e anemia. As náuseas e a êmese são menos graves e mais controláveis do que com a cisplatina.

Apesar da menor toxicidade renal da carboplatina, alguns autores aconselham induzir a diurese concorrente, de maneira semelhante à empregada nas administrações de cisplatina. Sendo menos nefrotóxica, a carboplatina pode ser indicada para pacientes com doenças renais preexistentes, desde que os animais sejam rigorosamente monitorados.

Agentes antimetabólicos

Os agentes antimetabólicos são estruturas análogas aos metabólitos normais necessários à função de replicação celular. Em razão das semelhanças estruturais e funcionais que apresentam com os metabólitos envolvidos na síntese dos ácidos nucleicos, esses compostos são confundidos pela célula com metabólitos normais. Assim, os antimetabólicos podem tanto ser incorporados ao ácido nucleico e produzir códigos incorretos quanto inibir enzimas envolvidas com a síntese de ácidos nucleicos. Os antimetabólicos interferem na síntese de DNA e RNA e, portanto, são específicos para a fase de síntese do ciclo celular (são fármacos fase S-específicos).

Diversos mecanismos de resistência aos agentes antimetabólicos são descritos e variam de acordo com cada fármaco específico. Entre os principais, está a amplificação dos genes de codificação das enzimas de alvo específico purina e pirimidina.

Metotrexato

Apresentação

Frascos-ampolas de 1 mℓ com 25 mg, de 2 mℓ com 50 mg e de 20 mℓ com 500 mg e embalagens com 20 e 100 comprimidos de 2,5 mg.

Doses

O metotrexato pode ser administrado por via oral, intramuscular, intravenosa e subcutânea.

As doses variam conforme a espécie e de acordo com as indicações, podendo ser:

• Para cães: 0,6 a 0,8 mg/kg, IV, a cada 3 semanas, como parte do tratamento de indução ou de manutenção para linfoma e 0,35 mg/kg, IV, semanalmente, para tratamento de

tumor venéreo transmissível

• Para gatos: 0,8 mg/kg, IV ou oral, a cada 4 semanas, como parte do tratamento de indução e manutenção para linfoma.

Indicações

Metotrexato é ativo nos tumores que proliferam rapidamente, como as neoplasias hematológicas malignas, mas também tem aplicação no tratamento de tumores sólidos. A principal utilização desse agente citostático é nos tratamentos de linfoma canino, em geral associado a outros fármacos. O metotrexato também já foi utilizado no controle de tumor venéreo transmissível, em osteossarcoma, em sarcomas de tecidos moles e neoplasias testiculares como os tumores de células de Sertoli.

Aspectos farmacológicos

O metotrexato é um análogo de folato, que tem como alvo a inibição da enzima di-hidrofolato redutase, necessária para manter o conjunto intracelular de folatos reduzidos como tetrahidrofolatos, que servem como transportadores de carbono necessários para a síntese de novas purinas e pirimidinas. O metotrexato entra na célula por via de transporte ativo por meio de carreadores de folato, onde age reduzindo o acúmulo intracelular de bases necessárias para a síntese de DNA.

Os principais mecanismos de resistência ao metotrexato incluem alteração no transporte de antifolato, diminuição da capacidade para formar metotrexato poliglutamato, alterações na enzima di-hidrofolato redutase, resultando em diminuição da afinidade de ligação e na amplificação do gene da redutase de di-hidrofolato.

Efeitos colaterais

Os efeitos mielossupressivos do metotrexato culminam com leucopenia, trombocitopenia e anemia, com nadir de 6 a 9 dias após a administração. Anorexia, náuseas, êmese, diarreia e ulceração gastrintestinal são os efeitos colaterais mais relatados do fármaco. Os casos de enterite hemorrágica com ulceração exigem interrupção do tratamento.

A nefrotoxicidade do metotrexato decorre de sua precipitação nos túbulos renais. As lesões renais podem ser controladas por meio de prévia hiper-hidratação.

Citosina-arabinosídea ou citarabina

Apresentação

Caixas com 1 e 10 frascos-ampolas de 100 mg e 500 mg e frascos-ampolas de 1 g e 2 g.

Doses

As doses de citosina-arabinosídea variam de acordo com espécie, toxicidade e natureza da neoplasia, podendo ser:

- 100 mg/m^2, diariamente, em infusão intravenosa contínua, por 4 dias
- A dose de 150 mg/m^2 pode ser indicada se não houver toxicidade com a dose de 100 mg/m^2
- Contudo, a forma de administração que tem se mostrado mais conveniente tanto em cães como em gatos é de 150 mg/m^2, SC, a cada 12 h, durante 2 dias seguidos (dose total = 600 mg/m^2).

A infusão de forma contínua aumenta a eficácia do fármaco em virtude da maior exposição das células que estão ciclando pela fase S do ciclo celular da replicação do DNA, entretanto a mielossupressão também é maior.

Indicações

A citosina-arabinosídea tem sido empregada como agente único e, com mais frequência, em combinação no controle de linfomas canino e felino, de leucemia mielogena aguda e leucemia granulocítica aguda, principalmente quando associada a ciclofosfamida, doxorrubicina, prednisona e vincristina.

A administração intratecal também é indicada para o controle de linfomas do sistema nervoso central.

A aplicação de citosina-arabinosídea, IV, em gatos com linfoma renal foi eficaz na prevenção de metástases no sistema nervoso central.

De acordo com alguns relatos, a citosina-arabinosídea também é eficaz no tratamento de mastocitomas. Alguns relatos mostram melhora de sinais clínicos em cães com meningoencefalite de origem indeterminada quando a citosina-arabinosídea é associada à prednisona.[26]

Aspectos farmacológicos

A citarabina é incorporada às cadeias de DNA em replicação como um competidor da desoxicitidina normal. Essa incorporação prejudica a função da DNA polimerase e pode levar à fragmentação do DNA e à quebra da cadeia. Dessa forma, a citarabina é altamente dependente da fase S do ciclo celular. O mecanismo de resistência é multifatorial e inclui como principais a absorção intracelular limitada, a conversão para o derivado trifosfato ativo, o aumento da taxa de desaminação e a diminuição do número de bases de ligação.

A maior parte do fármaco é eliminada por via renal em forma de metabólito inativo. Concentrações moderadas são passíveis de penetração no sistema nervoso central.

Efeitos colaterais

Os animais tratados com citarabina podem ser acometidos por mielossupressão, anorexia, náuseas, êmese e diarreia. Além disso, o agente antineoplásico pode provocar estomatite, disfagia, mucosite, esofagite, hemorragia e ulcerações gastrintestinais.

Gencitabina

Apresentação

Frascos com 10 mℓ e 50 mℓ com 200 mg ou 1 g.

Doses

A dose utilizada de gencitabina em cães tem sido de 800 mg/m^2, IV, em infusão lenta de 20 a 30 min, a cada 7 dias, durante 4 semanas seguidas; ou 25 a 50 mg/m^2, IV, em infusão lenta de 20 a 30 min, 1 ou 2 vezes/semana a cada ciclo. A escolha da dose dependerá da associação do fármaco com outros agentes quimioterápicos.

Clinicamente, não há um regime de dose estabelecido para o tratamento de cães com gencitabina. Os efeitos dependem da dose e do esquema de administração dos fármacos.

Em gatos, a maioria das pesquisas apresenta as doses empregadas para a radiossensibilização. Para isso, a dose descrita é de 25 mg/m^2, 2 vezes/semana, em conjunto com radioterapia com frações de 6 Gy (Gray), por seis tratamentos.

Indicações

Os tumores tratados com gencitabina em cães incluem carcinoma hepatocelular, carcinoma biliar, linfossarcoma, colangiocarcinoma, carcinomas pancreático, mamário e broncoalveolar. Constataram-se resposta parcial e resposta completa em cães com carcinoma hepatocelular tratados com gencitabina.

A gencitabina está sendo investigada como agente radiossensibilizador em cães com carcinoma sinusoide e gatos com carcinoma oral de células escamosas.

Aspectos farmacológicos

A gencitabina é incorporada na cadeia de DNA em replicação, no local onde seria incorporada uma base de desoxicitidina. Essa troca causa a terminação da cadeia, além de aumentar a sua própria concentração intracelular por um *feedback* positivo. O fármaco

requer fosforilação intracelular pela desoxicitidinaquinase de modo a atingir a forma trifosfato ativado. Sua metabolização é renal e apresenta meia-vida plasmática curta.

A resistência parece ser em virtude da diminuição de transporte de nucleosídios para as células e também por uma diminuição da atividade da enzima quinase desoxicitidina.

Efeitos colaterais

Os efeitos decorrentes da administração de gencitabina envolvem alterações hematológicas, gastrintestinais, dermatológicas e renais. De acordo com informações da literatura, as alterações adversas provocadas pela gencitabina são discretas em cães. Entretanto, em protocolos em que a dose utilizada foi alta, os relatos são de efeitos mielossupressivos e gastrintestinais, que variaram de moderado a grave.

5-fluoruracila

Apresentação

Frascos-ampolas com 250 mg em 10 mℓ, 500 mg em 10 mℓ e 2,5 g em 50 mℓ e creme a 5%.

Doses

Em cães, a dose mais empregada é de 100 a 150 mg/m^2, pela via intravenosa, semanalmente, durante 3 semanas.

No tratamento tópico, aconselham-se duas aplicações diárias, durante 2 a 4 semanas.

Indicações

Esse fármaco tem indicação para carcinomas gastrintestinais, mamários e cutâneos em cães.

A aplicação tópica de 5-fluoruracil pode ser empregada no controle dos carcinomas de células basais e de células escamosas, além dos linfomas cutâneos.

Aspectos farmacológicos

A 5-fluoruracila entra nas células por um processo de transporte mediado, que é seguido de fosforilação intracelular de uma série de metabólitos. Os mais importantes são trifosfato fluorouridina, que inibe o metabolismo de RNA, e o 5-fluoroudeoxiurodilato, que pode ser incorporado em DNA. O medicamento é primeiro metabolizado no fígado e posteriormente eliminado pelos rins e pulmões.

Os mecanismos de resistência são complexos, envolvendo alterações no metabolismo pró-droga, eliminação alterada ou catabolismo rápido dos metabólitos ativos. Aumento dos níveis de substratos normais competitivos e mutação dos locais de ligação de enzimas também são possíveis.

Efeitos colaterais

A neurotoxicidade é grave principalmente em gatos, razão pela qual a 5-fluoruracila nunca deve ser administrada na espécie felina. Os efeitos colaterais neurológicos variam entre ataxia cerebelar, convulsões, hiperexcitabilidade, perda de consciência, nistagmo, sonolência e alterações visuais. As convulsões e a perda de consciência podem culminar em apneia, arritmia e parada cardíaca. Em gatos, o uso tópico de 5-fluoruracila a 5% pode provocar os mesmos efeitos adversos descritos anteriormente.

Em um estudo feito com cães, a ingestão de 20 mg/kg oral de creme de 5-fluoruracila foi suficiente para provocar neurotoxicidade. O consumo de aproximadamente 43 mg/kg resultou em morte, e os sinais clínicos, em geral, manifestaram-se entre 45 e 60 min após a ingestão e o óbito entre 6 e 16 h.

Agentes antimicrotubulares

Os agentes antimicrotubulares estão sendo cada vez mais utilizados na Medicina Veterinária e dividem-se em dois subgrupos: os taxanos (paclitaxel e docetaxel) e os derivados da vinca (vincristina, vimblastina). São compostos estruturalmente de complexos derivados de plantas e têm como mecanismo de ação a interferência na formação do fuso mitótico.

As vincas são fármacos extraídos da planta pervinca (*Vinca rosea linn*) que são denominados inibidores da mitose ou agentes antimitóticos, pois têm a capacidade de se ligarem à tubulina e de bloquearem a capacidade da proteína de se polimerizar em microtúbulos. Por meio da destruição do aparelho mitótico, ocorre a interrupção da divisão celular na metáfase, ou seja, são fármacos fase M-específicos. A vincristina contém um fármaco análogo semissintético ainda pouco difundido chamado vindesina.

Já a vineralbina, um agente semissintético derivado da vimblastina, vem ganhando importância na Oncologia Veterinária. Em Medicina, esse fármaco tem sido utilizado no tratamento de carcinomas, particularmente de pulmão, mamário e próstata.

Os taxanos foram descobertos mais recentemente. O paclitaxel foi o primeiro taxoide identificado e extraído no final da década de 1960 da casca do teixo do Pacífico, *Taxus brevifolia*. Estes fármacos atuam interferindo na mitose, assim como na desmontagem dos

microtúbulos, resultando na estabilização do aparelho do fuso mitótico e na subsequente incapacidade para voltar à configuração normal de interfase da cromatina após a mitose.

Os mecanismos envolvidos na resistência dos agentes antimicrotubulares são bastante conhecidos e praticamente resumem-se a dois. Um deles está ligado a uma diminuição de ligação dos fármacos em virtude da mutação das subunidades alfa e beta do heterodímero da tubulina, e o outro, talvez o mais comum e presente também em outras classes de fármacos, compreende-se na superexpressão de uma classe de proteínas transportadoras de membrana conhecida como transportadoras-ABC ou *pumps*. Os *pumps* de glicoproteína-p levam à diminuição dos níveis intracelulares do medicamento, pois causam o efluxo da sua molécula. Tanto as vincas como os taxanos servem como substrato para a superexpressão da glicoproteína-p.

Sulfato de vincristina

Apresentação

Frasco-ampola com 1 mg em 1 mℓ ou 10 mℓ.

Doses

As doses variam de 0,5 a 1 mg/m^2, IV, semanalmente.

Nos tratamentos do tumor venéreo transmissível em cães, podem ser administradas doses de 0,5 a 0,75 mg/m^2, IV, durante 6 semanas (ou 0,025 mg/kg, no máximo 1 mg/m^2, IV, a cada 7 dias, durante 3 a 6 semanas).

Para pacientes com trombocitopenia imunomediada, pode-se optar pela dose de 0,01 a 0,025 mg/kg, IV, com intervalo de 7 a 10 dias. Para isso, a vincristina pode ser usada como agente único ou em combinação com corticosteroides.

Indicações

Esse derivado da vinca é empregado com frequência em combinação com ciclofosfamida e prednisona para o tratamento de linfossarcomas, leucemia linfocítica crônica, leucemia linfoblástica aguda, sarcomas de tecidos moles, mastocitomas e adenocarcinomas mamários em cães e gatos.

O sulfato de vincristina como agente único não é uma boa opção para tratamento das neoplasias, mas é eficaz no controle de tumor venéreo transmissível.

Outra indicação do sulfato de vincristina é para pacientes com trombocitopenia imunomediada.

Aspectos farmacológicos

Como já citado anteriormente, o mecanismo de ação da vincristina é a inibição da associação dos microtúbulos por meio da ligação das subunidades, principalmente durante as fases G2 e M do ciclo celular.

Este fármaco entra na célula pelo mecanismo de difusão passiva, em que o tempo de exposição celular ao fármaco e a sua concentração parecem ser variantes importantes na sua citotoxicidade. Após a administração, a vincristina passa por metabolismo hepático e é excretada por via biliar.

A vincristina é capaz de atravessar a barreira hematencefálica mesmo em doses mínimas.

Efeitos colaterais

Apesar de não ser frequente a supressão da medula óssea em pacientes tratados com vincristina, essa toxicidade é potencialmente maior quando o fármaco é usado em altas doses ou associado a outros fármacos, como a L-asparaginase.

A neurotoxicidade provocada por sulfato de vincristina pode resultar em neuropatia periférica, determinando parestesia, déficit proprioceptivo, íleo adinâmico e constipação intestinal.

Se o fármaco for acidentalmente aplicado no tecido perivascular, pode ocorrer necrose tecidual, pois a vincristina é vesicante. A administração do fármaco deve ser interrompida imediatamente caso seja verificado o seu extravasamento. Ver em efeitos colaterais o manejo no caso de extravasamento de quimioterápicos.

Vimblastina

Apresentação

Frasco-ampola de 10 mg.

Doses

As doses administradas variam de acordo com os protocolos instituídos, podendo ser:

- Para cães: 2 a 2,5 mg/m^2, IV, sob infusão lenta, semanalmente
- Para gatos: 2 mg/m^2, IV, sob infusão lenta, semanalmente.

Indicações

As neoplasias tratadas com vimblastina compreendem linfomas, carcinomas e tumores esplênicos. Entretanto, a sua maior utilização é no tratamento do mastocitoma.

A vimblastina também é indicada para o controle de leucemia e linfoma em cães e gatos e geralmente é empregada em combinação com outros antiblásticos.

Aspectos farmacológicos

A vimblastina se liga fortemente a subunidades microtubulares e altera a adição de tubulinas, bloqueando a montagem dos microtúbulos. O mecanismo de ação é o mesmo da vincristina. Esse fármaco é parcialmente metabolizado no fígado em outro composto ativo, o diacetil-vimblastina. A excreção primária é biliar e apenas uma pequena porção é eliminada pela urina na forma inalterada. A vimblastina não atravessa a barreira hematencefálica.

Efeitos colaterais

Os efeitos citotóxicos desse agente são semelhantes aos da vincristina, excetuando-se a grave mielossupressão induzida pela vimblastina. Os efeitos imunossupressivos são representados por leucopenia, sendo menos frequente a anemia, e a trombocitopenia geralmente é transitória. O nadir acontece entre o 4º e o 7º dia após a administração, e a recuperação medular pode ocorrer em 7 a 17 dias após a aplicação de vimblastina.

Náuseas e vômito são bastante frequentes e geralmente duram menos de 24 h. Entretanto, anorexia, diarreia e constipação intestinal também podem ocorrer. Existem alguns relatos sobre a ocorrência de sinais ligados à toxicidade do sistema nervoso autônomo, como retenção urinária e taquicardia sinusal, embora sua neurotoxicidade seja menor quando comparada à vincristina.

A vimblastina também é vesicante, fato esse que pode levar à irritação da pele, flebite e necrose caso haja extravasamento do fármaco.

Vinorelbina

Apresentação

Frasco-ampola com 1 ou 5 mℓ na concentração de 10 mg/mℓ.

Indicações

Em Medicina, a vinorelbina tem sido usada no tratamento de carcinomas, principalmente no carcinoma pulmonar, de mama e próstata. Na Veterinária, respostas têm sido documentadas em carcinoma pulmonar, tumor de mama metastático, carcinoma de bexiga, mastocitomas e também como controle de efusão pleural maligna, como nos casos de mesoteliomas.

Doses

A dose de vinorelbina tem sido de 15 mg/m^2, IV, semanalmente, tanto em cães como em gatos.

Aspectos farmacológicos

A vinorelbina é metabolizada pelo fígado e excretada em sua grande maioria pela bile. O mecanismo de ação e de resistência é similar ao das outras vincas.

Efeitos colaterais

A mielossupressão é dose-limitante. Náuseas e vômitos são raros e geralmente leves. Assim como as outras vincas, a vinorelbina é um fármaco vesicante.

Paclitaxel

Apresentação

Frascos-ampolas de 5 mℓ com 30 mg, de 17 mℓ com 100 mg e de 50 mℓ com 300 mg.

Doses

As doses em investigação são de 170 mg/m^2, a cada 3 semanas, para cães. Para gatos e cães de pequeno porte, administram-se 5 mg/kg.

Indicação

Em seres humanos, a maior atividade antitumoral do paclitaxel foi observada em câncer avançado de ovário e em câncer de mama. Alguns estudos evidenciam os benefícios do uso de paclitaxel em carcinomas mamários em cães e gatos.

Aspectos farmacológicos

O paclitaxel é um fármaco antineoplásico que age na ruptura da rede dos microtúbulos das células impedindo a mitose e a interfase celular. É altamente lipofílico e insolúvel em água, o que causa a necessidade do uso do diluente polioxietilato de óleo de mamona, que, pelo poder citotóxico, acaba contribuindo para o mecanismo de ação. A metabolização do paclitaxel é hepática, e menos de 25% do fármaco é eliminado pela urina na forma inalterada.

Efeitos colaterais

Anemia e leucopenia podem ocorrer com frequência, mas os casos de trombocitopenia grave são raros. Os animais submetidos à quimioterapia com paclitaxel podem apresentar êmese e diarreia.

Durante a administração do paclitaxel, o paciente pode apresentar reações de hipersensibilidade, mas isso acontece por causa do diluente do quimioterápico, o Cremophor®. As reações de hipersensibilidade podem ser minimizadas pelo tratamento prévio com dexametasona, cimetidina e difenidramina.

Docetaxel

Apresentação

Frasco-ampola de 20 mg/0,5 mℓ e 80 mg/2 mℓ.

Indicação

O docetaxel é um fármaco que apenas recentemente tem sido utilizado na Medicina Veterinária, entretanto em humanos tem seu uso difundido em grande variedade de tumores, principalmente os epiteliais. Além disso, tem mostrado eficácia interessante em casos metastáticos, assim como o paclitaxel.

Doses

As doses seguras para o uso deste fármaco ainda não são bem elucidadas, mas a dose máxima tolerada parece ser de 1,63 mg/kg a 1,75 mg/kg, VO (por sonda), para cães a cada 2 ou 3 semanas; e 2,25 mg/kg, IV, para gatos, VO, durante 1 h de infusão a cada 2 ou 3 semanas. A administração do docetaxel deve ser precedida do uso de anti-histamínicos.

Aspectos farmacológicos

O docetaxel é um derivado semissintético do paclitaxel cuja principal via de administração é intravenosa, entretanto existe grande chance do desenvolvimento de reações de hipersensibilidade, e a administração oral limita a disponibilidade em virtude da superexpressão de glicoproteína-p e de outros transportadores. Em virtude desse fator, a ciclosporina tem sido administrada com o docetaxel para que este efeito seja reduzido.

Assim como o paclitaxel, o docetaxel age em nível dinâmico de componentes microtubulares, entretanto apresenta afinidade aproximadamente duas vezes mais elevada para a ligação à tubulina quando comparada ao seu análogo. A metabolização é hepática e a eliminação é principalmente renal.

Efeitos colaterais

As toxicidades são as mesmas do paclitaxel, a não ser pela alta chance de hipersensibilidade.

Antibióticos antitumorais

Os antibióticos antitumorais são produtos da fermentação de fungos com atividade antimicrobiana e, principalmente, com atividades citotóxicas. Esses fármacos atuam interferindo na síntese dos ácidos nucleicos, por meio de um processo que impede a duplicação e a separação das cadeias de DNA e RNA. Em geral, esses agentes são considerados inespecíficos para o ciclo celular. Atualmente, as antraciclinas são consideradas os fármacos antitumorais mais efetivos do mercado farmacêutico, e entre os principais agentes desse grupo estão a doxorrubicina, a bleomicina, a actinomicina D, a epirrubicina, a mitoxantrona, a idarrubicina, a doxorrubicina encapsulada em lipossomos e, recentemente, a doxorrubicina contida em microemulsão, entretanto esta última ainda não está disponível no mercado farmacêutico.

Doxorrubicina

Apresentação

Comercialmente, a doxorrubicina está presente na forma de pó liofilizado, nas dosagens de 10 e 50 mg, devendo ser dissolvida em solução de cloreto de sódio 0,9% ou água para injetáveis.

Indicações

A doxorrubicina é amplamente empregada como agente quimioterápico único ou em associação com outros fármacos para potencializar seu efeito sobre as neoplasias. Suas principais indicações terapêuticas em cães são em linfomas, sarcomas osteogênicos, carcinoma testicular, hemangiossarcoma, carcinoma de tireoide, adenocarcinoma mamário, carcinoma de células escamosas e em outros tumores sólidos. Esse fármaco também é indicado para leucemia granulocítica aguda e leucemia linfocítica aguda. Em gatos, a doxorrubicina já foi empregada no controle de linfomas, adenocarcinomas mamários e fibrossarcomas.

Aspectos farmacológicos

A doxorrubicina é rapidamente distribuída nos tecidos, como fígado, baço, rim, pulmão, coração, e não atravessa a barreira hematencefálica. Tem metabolização hepática pela

aldoceto redutase e glicosidases microssomais para originar doxorrubicinol, seu principal metabólito, que apresenta algum efeito antitumoral, contém agliconas e outros derivados. Produz excreção pela bile em espécies animais. Na Medicina, a excreção renal confere uma cor vermelha à urina, o que não é observado na Veterinária. A doxorrubicina é lentamente eliminada do plasma, com uma meia-vida de 18 a 32 h.

O principal mecanismo de resistência da doxorrubicina está ligado ao fenômeno de MRMD explicado anteriormente.

Doses

Em cães, a dose é de 30 mg/m², administrada, IV, durante 10 a 30 min, a cada 3 ou 4 semanas.

Para gatos e cães de pequeno porte (que pesam 10 kg ou menos), a dose mais indicada é de 1 mg/kg, IV, a cada 3 semanas.

Principais efeitos colaterais

A toxicidade da doxorrubicina envolve alterações hematológicas, gastrintestinais, cardiocirculatórias, dermatológicas, renais, entre outras. Ocorrem leucopenia, anemia e trombocitopenia, com nadir de 10 a 14 dias e recuperação medular 21 dias após a última aplicação. A cardiotoxicidade decorrente do uso de doxorrubicina em cães é a cardiomiopatia dilatada, caracterizada por uma diminuição da função sistólica. Este efeito é dose-dependente, sendo já estabelecida uma dose máxima segura que não deve exceder 180 a 240 mg/m². Os efeitos tóxicos ao coração são caracterizados por arritmias, taquiarritmias, congestão cardíaca e morte, atribuídos à liberação de radicais livres pela doxorrubicina. Dessa forma, um monitoramento cardíaco constante por meio de eletrocardiografia e ecocardiografia em pacientes que fazem uso deste quimioterápico é de grande valia para prevenir e diagnosticar essas complicações.

Distúrbios gastrintestinais como náuseas, êmese, diarreia, colite, anorexia e perda de peso podem ocorrer. Alterações renais como glomerulopatias e fibrose intersticial podem estar presentes principalmente nos felinos. Em cães e gatos, a doxorrubicina pode ocasionar alopecia, sendo o Poodle e o Cocker as raças mais predispostas. Além disso, outros transtornos dermatológicos como prurido e urticária podem ocorrer. Embora sejam inúmeros os efeitos colaterais causados pela doxorrubicina, estes não devem desencorajar seu uso na terapia contra o câncer, pois em geral os pacientes que recebem esse fármaco, desde que cuidadosamente monitorados, toleram bem os efeitos adversos e são beneficiados pela quimioterapia.

A doxorrubicina pode causar reações de hipersensibilidade. Para minimizar os riscos, recomenda-se uma administração lenta, além de aplicações prévias de anti-histamínicos e corticosteroides. Outro cuidado importante no momento da administração do quimioterápico é a obtenção de um acesso venoso com um cateter seguramente colocado para que não ocorra extravasamento do fármaco. A doxorrubicina tem alto poder vesicante, que pode gerar necrose perivascular e de tecidos moles adjacentes muito graves, que na maioria das vezes requer intervenção cirúrgica ou até mesmo amputação do membro. Ver o procedimento adequado em efeitos colaterais neste mesmo capítulo.

Informações complementares

Doxorrubicina encapsulada em lipossomos

A doxorrubicina lipossomal visa a diminuir a cardiotoxicidade, pois os quimioterápicos encapsulados têm meia-vida mais prolongada, promovendo maior exposição das células neoplásicas aos citostáticos. A doxorrubicina lipossômica pioneira do mercado internacional é a Doxil®, produzida pela Johnson & Johnson, recomendada para cães e gatos na dose de 1 mg/kg, a cada 3 semanas, IV, demonstrando atividade em cães contra linfoma cutâneo de células T, linfoma multicêntrico, hemangiossarcoma e histiocitoma maligno. Em gatos, a ação contra sarcomas de aplicação foi documentada. No Brasil, esta forma de apresentação da doxorrubicina já está disponível, desenvolvida pela empresa Jansen, com nome comercial Caelyx®.

Doxorrubicina contida em microemulsão

Ainda está em estudo um sistema microemulsionado que contenha doxorrubicina, que apresenta em sua fase interna o colesterol, com intuito de direcionar o fármaco para o tecido tumoral e diminuir sua distribuição pelo miocárdio, reduzindo assim sua toxicidade. Em um ensaio realizado em camundongos e ratos Wistar, por Formariz *et al*.[27], constatou-se, por meio da administração da dose letal média (DL50), menor toxicidade para a doxorrubicina em microemulsão quando comparada com o cloridrato. Em 2013, Assumpção *et al*.[28] verificaram em ratos Wistar diferenças no perfil farmacocinético de doxorrubicina em microemulsão e cloridrato de doxorrubicina, observando que os animais que receberam a microemulsão apresentaram maior concentração plasmática do fármaco. Além disso, compararam-se os efeitos da administração em dose única das formulações sobre o tecido cardíaco nesse mesmo modelo animal, por meio da determinação da atividade de CKMB sérica, e constataram que o grupo tratado com cloridrato de doxorrubicina apresentou aumento significativo em relação ao grupo tratado com doxorrubicina contida em microemulsão, indicando cardiotoxicidade para o primeiro. O

uso dessa nova formulação em cães ainda está sendo aprimorado, e estima-se que futuramente os tratamentos quimioterápicos aumentem a especificidade pelo alvo tumoral, reduzindo assim os efeitos indesejáveis.

Epirrubicina

Apresentação

Comercialmente, as apresentações disponíveis são de frascos com 10 e 50 mg.

Doses

Um estudo descreve o uso de epirrubicina após a ressecção de um carcinoma uterino em uma cadela de 10 meses de idade, o qual a dose de 30 mg/m², IV a cada 3 semanas demonstrou ser segura. Existem vários esquemas de administração nos tratamentos com epirrubicina, entre eles a dose de 30 mg/m² a cada 3 semanas; 10 mg/m² nos dias 1, 2 e 3, a cada 4 semanas; e para cães com menos de 10 kg, aplicar a dose de 1 mg/kg. Para gatos, a indicação e a dose são desconhecidas.

Indicações

A epirrubicina é um semissintético derivado da doxorrubicina. O uso primário da epirrubicina em cães foi como agente único em tratamentos de linfossarcomas. Além disso, esse fármaco também pode ser empregado no controle de leucemia granulocítica aguda, leucemia linfocítica aguda, sarcomas e carcinomas.

Aspectos farmacológicos

A epirrubicina é rapidamente distribuída nos tecidos, ligando-se às proteínas plasmáticas, predominantemente à albumina. O fármaco também se concentra nas células vermelhas do sangue. Tem metabolização principal pelo tecido hepático, gerando como principal metabólito o doxorrubicinol. A depuração plasmática não é afetada pela duração da infusão ou pelo esquema de administração. A concentração no plasma diminui de modo trifásico com meia-vida média entre 3 min, 2,5 h e 33 h. Os principais metabólitos são eliminados por excreção biliar e urinária.

Principais efeitos colaterais

As reações adversas da epirrubicina incluem alterações hematológicas, gastrintestinais, cardíacas, dermatológicas, entre outras. Apesar de ter características análogas às da doxorrubicina, a epirrubicina é menos mielossupressiva e cardiotóxica. A administração

deve ser realizada sempre pela via intravenosa em razão da ação vesicante semelhante à da doxorrubicina.

Actinomicina-D (dactinomicina)

Apresentação

Apresentação em frasco-ampola de 0,5 mg com pó liofilizado para reconstituição.

Doses

Algumas dosagens estabelecidas para cães são: 0,5 a 0,9 mg/m², IV, a cada 2 ou 3 semanas; 0,015 mg/kg, IV, nos dias 1 e 5, por 4 semanas; ou infusão intravenosa lenta de 0,7 a 1 mg/m², a cada 2 ou 3 semanas.

Indicações

Actinomicina-D é usada como agente de resgate em pacientes com falha no protocolo quimioterápico convencional para linfoma, entretanto sua eficácia ainda é questionada. Também pode ser utilizada como um substituto não cardiotóxico da doxorrubicina, quando esta chega à dose cumulativa máxima de 180 a 240 mg/m². No entanto, sua eficácia é menor quando comparada à da doxorrubicina. Este agente também pode ser empregado no tratamento de vários tipos de carcinomas, incluindo adenocarcinoma do saco anal, adenocarcinoma perianal, carcinoma de células escamosas, carcinoma de tireoide, carcinoma de células transicionais e carcinoma testicular. Sua indicação e dosagem para gatos são desconhecidas.

Aspectos farmacológicos

A actinomicina-D é um antibiótico antitumoral, derivado de culturas de *Streptomyces parvullus*, que atua interferindo na síntese de DNA, RNA e proteínas. Esse fármaco é classificado como ciclo celular não específico. Estudos demonstraram que a actinomicina-D é rapidamente removida da circulação, não agindo sobre o sistema nervoso central. O fármaco é excretado pela bile e urina, com meia-vida plasmática terminal de 36 h. Menos de 10% do fármaco administrado é metabolizado.

Principais efeitos colaterais

Mielossupressão caracterizada por leucopenia, trombocitopenia e anemia. Complicações gastrintestinais como náuseas, êmese, gastrite, glossite, ulceração gastrintestinal, dor

abdominal e diarreia. Podem ocorrer também alterações dermatológicas como alopecia, erupção, descamação e hiperpigmentação.

Idarrubicina

Apresentação

Apresentação da solução injetável em frascos de 10 mg para reconstituição.

Indicações

A idarrubicina já foi relatada no controle de linfossarcoma e de fibrossarcoma em gatos.

Doses

A dose oral é de 2 mg por gato, por dia, durante 3 dias a cada 3 semanas; ou 0,2 mg/kg pela via intravenosa, durante 3 dias a cada 3 semanas. Não há relatos do uso clínico de idarrubicina em cães.

Aspectos farmacológicos

A idarrubicina farmacologicamente assemelha-se à doxorrubicina e é a única antraciclina que também tem apresentação oral e metabolização predominantemente hepática. Este fármaco age inibindo a síntese de DNA e RNA.

Principais efeitos colaterais

A idarrubicina é menos cardiotóxica do que a doxorrubicina. Os efeitos colaterais relacionados com êmese, anorexia e leucopenia foram relatados em gatos.

Mitoxantrona

Apresentação

Apresentação em frascos com 20 mg.

Indicações

O mitoxantrona é empregado em cães e gatos no controle de linfomas, sarcomas e carcinomas, entre eles, carcinomas de células escamosas, carcinoma de células transicionais, tumores de mama, fibrossarcoma, hemangiopericitoma e adenocarcinoma renal.

Doses

Em cães, pode ser administrado de 5 a 6 mg/m², IV, a cada 3 semanas; ou 6 a 6,5 mg/m², IV, a cada 2 ou 3 semanas. Em gatos, 6,5 mg/m² a cada 3 semanas; ou 5 a 6,5 mg/m² a cada 3 a 4 semanas, IV.

Aspectos farmacológicos

O mitoxantrona é um citostático que age interferindo na síntese de DNA, além de ser ciclo celular inespecífico. Sua metabolização é primariamente hepática.

Principais efeitos colaterais

Esse agente antineoplásico é mais mielossupressivo quando comparado à doxorrubicina. As principais complicações são neutropenia, trombocitopenia e anemia, com nadir entre 7 e 14 dias após a aplicação. As alterações gastrintestinais decorrentes da administração da mitoxantrona envolvem anorexia, náuseas, êmese, estomatite, mucosite, hemorragia entérica, diarreia e constipação intestinal. Os pacientes submetidos à terapia com mitoxantrona podem apresentar alopecia, urticária, flebite e reações alérgicas.

■ Hormônios

A terapia hormonal para o controle do câncer tem objetivo paliativo, em que os agentes hormonais podem ser administrados como terapia aditiva. O objetivo desta forma de tratamento é deter o crescimento neoplásico em tumores influenciados por hormônios, como alguns tumores de mama, próstata, útero, tireoide, linfomas e mastocitomas. Os hormônios mais utilizados em Medicina Veterinária são os corticosteroides, eficazes no tratamento de mastocitomas, linfomas e leucemias linfoides. O mecanismo de ação pelo qual os esteroides destroem as células cancerosas se dá por meio de alteração no transporte de nutrientes para a célula, indução de apoptose e indução de diferenciação celular.

■ Prednisona

Apresentação

Comparando com outros fármacos, a prednisona é a de menor custo e a mais bem tolerada. Tem apresentação em comprimidos de 5 mg e 20 mg.

Indicações

A prednisona apresenta atividade antitumoral contra linfoma, mastocitoma e tumores de células plasmáticas. Outras indicações para o uso da prednisona em Oncologia Veterinária

incluem pacientes com tumores intracranianos, insulinomas ou osteopatia hipertrófica. Além disso, a prednisona é indicada para controle de hipercalcemia, dor, aumento da pressão intracraniana e hipoglicemia associada ao câncer.

Doses

A dose citotóxica para cães e gatos é de 2 mg/kg a cada 24 h, VO, com tempo de duração e redução da dose de acordo com o protocolo estabelecido. A dose não citotóxica é de 0,5 mg/kg, a cada 24 ou 48 h.

Aspectos farmacológicos

A prednisona é um dos hormônios que integram muitos protocolos antineoplásicos. Essa substância atua em receptor celular específico e em células sensíveis, causando a cisão do DNA, inibindo a divisão celular.

Principais efeitos colaterais

Poliúria, polifagia e polidipsia são efeitos comuns causados pela administração de corticosteroides. A prednisona não é mielossupressiva, mas pacientes tratados com este fármaco podem desenvolver hiperadrenocorticismo iatrogênico. Os animais tratados com prednisona devem ser monitorados, pois podem ser acometidos por distúrbios eletrolíticos (retenção de sódio e perda de potássio), osteoporose e pancreatite, além de ulcerações gastrintestinais.

Enzimas

Na Medicina Veterinária, a L-asparaginase é a enzima mais utilizada como agente antiblástico, pois ela provoca uma diminuição do aminoácido asparagina no plasma celular. Entretanto, seu uso é mais restrito em linfomas e leucemias em virtude do fato de outras células normais serem capazes de sintetizar o aminoácido suficiente para substituir a perda.

L-asparaginase

Apresentação

Apresentação em frasco-ampola de 10 mℓ com 10.000 UI.

Indicações

Em cães e gatos, a L-asparaginase tem indicação em protocolos de mono ou poliquimioterapia, no controle de linfomas cutâneos e multicêntricos e leucemia linfoblástica. Existem relatos na literatura sobre administração de L-asparaginase em tratamentos de mastocitomas. Comparando com outros fármacos antineoplásicos, a L-asparaginase tem custo alto e é bem tolerada.

Doses

A dose de L-asparaginase para cães e gatos é de 40 UI/kg, administrada pela via subcutânea ou intramuscular. A dose de 10.000 UI/m², intramuscular semanalmente; ou 10.000 a 20.000 UI/m² intravenoso, subcutâneo, intramuscular ou intraperitoneal a cada 1 ou 3 semanas.

Aspectos farmacológicos

A L-asparaginase é rapidamente absorvida após aplicação intramuscular, subcutânea, intravenosa e intraperitoneal. Essa enzima é capaz de destruir as reservas exógenas do aminoácido asparagina. Esse aminoácido é vital ao processo de síntese proteica das células neoplásicas, que são incapazes de produzir asparagina endógena. Esta enzima é um antiblástico ciclo celular específico que atua predominantemente na fase G1.

Principais efeitos colaterais

Os efeitos citotóxicos dessa enzima envolvem alterações hematológicas, gastrintestinais, pancreáticas e anafilaxia.

■ Diversos

Alguns fármacos não podem ser agrupados em determinada classe de ação farmacológica. Os fármacos como a hidroxiureia e o piroxicam destacam-se nesta categoria e são os mais utilizados.

Hidroxiureia

Apresentação

Apresentação em cápsulas de 500 mg.

Indicações

A hidroxiureia, quando comparada com outros medicamentos, é de baixo custo e bem tolerada. As principais indicações para o uso deste agente são nos casos de policitemia

vera e mieloide crônica, leucemia de basófilos e mastocitoma.

Doses

A hidroxiureia é administrada pela via oral. Para cães, 80 mg/kg, durante 3 dias; ou 30 mg/kg ao dia, por 5 a 7 dias (indução), e na sequência, 15 mg/kg, diariamente nos casos de policitemia primária; ou 50 mg/kg a cada 24 h por 1 semana como indução, e na sequência, a cada 48 h até a contagem de células sanguíneas retornar ao normal.

Para gatos, a dose de 10 mg/kg a cada 24 h e na sequência, a cada 48 h, até os valores hematológicos voltarem à normalidade.

Aspectos farmacológicos

Esse agente é bem absorvido no trato gastrintestinal, transpõe rapidamente a barreira hematencefálica e é excretado pela urina. A hidroxiureia destrói o centro catalítico das enzimas ribonucleosídio redutase e desoxirribonucleosídio redutase, inibindo a síntese de DNA. Esse fármaco tem a característica de ser específico para a fase S do ciclo celular.

Principais efeitos colaterais

Os efeitos colaterais mais relatados em animais são de caráter hematológico, gastrintestinal e dermatológico. Os efeitos hematológicos mais comuns são decorrentes da mielossupressão, com leucopenia, trombocitopenia e anemia. Os gatos podem ser acometidos por metaemoglobinemia e hemólise. As complicações de natureza gastrintestinais são representadas por anorexia, náuseas, êmese, diarreia, mucosite e constipação intestinal. Os efeitos dermatológicos em animais submetidos à quimioterapia com hidroxiureia incluem alopecia, prurido e eritema. Outras complicações como convulsão, cefaleia, desorientação e nefrotoxicidade também já foram descritas.

Piroxicam

Apresentação

Cápsulas de 10 e 20 mg.

Indicações

A relação entre a expressão de ciclo-oxigenase-2 (COX-2) e a carcinogênese tem sido pesquisada em diversos tipos de tumores em humanos e cães, incluindo o carcinoma de células de transição de bexiga, carcinoma prostático, carcinoma de células escamosas, o adenoma e o adenocarcinoma cólon retal, o carcinoma inflamatório, o osteossarcoma e o

melanoma oral. Consequentemente, o uso de inibidores de COX-2 tem sido amplamente estudado em vários desses tumores, especialmente no carcinoma de células de transição da bexiga.

A COX-2 é uma enzima induzida e sintetizada em processos inflamatórios e neoplásicos, podendo ser induzida pelos oncogenes ras e scr, por hipoxia tecidual, raios ultravioletas, interleucinas, andrógenos, fator de crescimento epidermal, fator de necrose tumoral (TNF-α) e benzopirenos. A partir dessas observações, foram sugeridos os benefícios do uso de inibidores de COX-2 na terapia antineoplásica para diminuição da expressão de proteínas inibidoras de apoptose e aumento de proteínas pró-apoptóticas, demonstrando ser uma modalidade terapêutica adjuvante bastante promissora.

Doses

Em cães e gatos, a dose utilizada é de 0,3 mg/kg a cada 24 h, ou 0,5 mg/kg a cada 48 h, VO.

Aspectos farmacológicos

O piroxicam é um agente anti-inflamatório não esteroide com propriedades analgésicas e antipiréticas. Este fármaco atua diminuindo a síntese das prostaglandinas por inibição reversível COX-2. A COX-2 tem entre suas funções a de converter o ácido araquidônico em prostaglandinas e tromboxanos, de modo que essas substâncias contribuem para o crescimento de células tumorais, para a imunossupressão e para a angiogênese tumoral.

Principais efeitos colaterais

Em cães, os efeitos gastrintestinais relacionados com o uso de piroxicam incluem anorexia, êmese, diarreia, úlceras gastrintestinais, constipação intestinal, flatulência e dor abdominal. Existem relatos de que a administração por tempo prolongado em cães resultou em necrose papilar renal.

Medidas de proteção em quimioterapia antiblástica

Atualmente, o crescente número de animais acometidos por afecções neoplásicas faz da Oncologia uma área emergente na Medicina Veterinária. Com isso, cada vez mais, o médico-veterinário depara-se com animais que necessitam de quimioterapia antiblástica. O elevado número de tratamentos dessa natureza, sem as devidas precauções, expõe os operadores aos fármacos citostáticos. Os riscos ocupacionais são muito preocupantes, pois algumas pesquisas informam que a quimiotoxicidade é dose-dependente. Sendo assim, os efeitos deletérios podem ser mais nocivos à medida que ocorre a exposição aos fármacos

citostáticos com maior frequência. Rapidamente, conclui-se que a falta de equipamentos de proteção pode acarretar prejuízos incalculáveis e irreparáveis representados por mutagenicidade, teratogenicidade e carcinogenicidade de natureza ocupacional.

A exposição aos agentes antiblásticos pode ocorrer pela via respiratória quando há contaminação ambiental, pode decorrer do contato direto com a pele e também pela ingestão acidental dos fármacos por meio de alimentos e cigarros contaminados.

A liberação desses agentes para o ar acontece, principalmente, por aerossóis que são produzidos quando se remove a solução do frasco na abertura de ampolas, na transferência de soluções e nas retiradas de ar das seringas, quando se mensura o volume preciso a ser administrado. A exposição do operador à toxicidade dos citostáticos também pode acontecer por meio de procedimentos que objetivam o fracionamento de comprimidos.

Todos os quimioterápicos antineoplásicos devem ser mantidos em áreas seguras, devidamente identificadas e com acesso limitado aos técnicos orientados e treinados para a manipulação desses fármacos. Para que os medicamentos não sofram alterações que comprometam o tratamento, faz-se necessário que o local de armazenamento desses fármacos apresente todas as condições exigidas pelo fabricante no que se refere ao controle de luminosidade, temperatura, ventilação e umidade.

As normas para a preparação dos agentes antiblásticos devem ser estabelecidas e afixadas nos locais de manipulação dos citostáticos. Todas as pessoas que preparam ou manipulam esses fármacos devem ser adequadamente treinadas e conscientizadas sobre a toxicidade dos quimioterápicos antineoplásicos.

A dispersão de gotículas ou partículas no ambiente, durante a manipulação dos citostáticos, é a principal forma de exposição ocupacional. Sendo assim, para que o operador não seja contaminado por inalação ou contato direto com pele ou mucosas, faz-se necessário que toda a manipulação dos fármacos antineoplásicos seja efetuada em capela de fluxo laminar vertical classe II, tipo B2 (Figura 16.5).

O operador deve estar protegido de modo adequado durante a preparação dos medicamentos antineoplásicos. As pessoas envolvidas devem usar paramentação apropriada, como avental longo, de material descartável com baixa permeabilidade. O operador precisa usar óculos de proteção, gorro, máscaras com filtro de carbono e luvas próprias para manipulação de quimioterápicos (Figura 16.6). Convém salientar que a máscara cirúrgica não oferece proteção adequada para prevenir este tipo de contaminação.

Além da paramentação, o operador deve ficar atento, pois alguns eventos no decorrer da preparação dos fármacos antiblásticos podem causar exposição acidental. Com frequência, constata-se aumento de pressão no interior dos frascos após a colocação do diluente. A diluição e a aspiração do quimioterápico devem ser cuidadosas, respeitando-se o equilíbrio

das pressões de dentro e de fora do frasco, evitando-se, assim, a dispersão de aerossóis no local de trabalho. Para se evitar a dispersão de gotículas, recomenda-se o uso de um quimiodispensador (Chemomini-spike®) colocado entre a seringa e a ampola, que mantém o equilíbrio de pressão e evita a liberação de aerossóis que contaminam o ambiente e o operador.

O ajuste das doses dos quimioterápicos antineoplásicos para pequenos animais muitas vezes obriga o médico-veterinário a fracionar os comprimidos. No entanto, se esse procedimento for necessário, os autores recomendam que a manobra seja realizada em uma farmácia de manipulação devidamente preparada.



Figura 16.5 Manipulação de quimioterápico antineoplásico em capela de duplo fluxo laminar.



Figura 16.6 Materiais essenciais na manipulação de quimioterápicos antineoplásicos: óculos de proteção, gorro, máscaras com filtro de carbono, luvas de nitrila e capa impermeável.

Concluída a preparação dos quimioterápicos, o operador deve proceder à limpeza da área de trabalho. Todo o material utilizado para a preparação dos fármacos e para a proteção deve ser descartado em embalagem apropriada, selada e identificada por etiqueta e, em seguida, encaminhado para incineração.

O material pontiagudo utilizado na aplicação deve ser acondicionado em recipiente impermeável e resistente à perfuração, identificado como lixo tóxico e encaminhado à incineração. Para aqueles hospitais veterinários que têm dificuldades para efetuar a calcinação dos dejetos quimiotóxicos, aconselha-se que esse procedimento seja realizado em centros hospitalares equipados, após prévio acordo e normatização.

Todo material contaminado por excreções de animais tratados com citostáticos nas últimas 24 h deve ser removido com os demais resíduos da quimioterapia. As pessoas responsáveis pela remoção desse material biológico precisam se proteger com aventais e luvas durante o procedimento. No que se refere a roupas e cobertores contaminados, recomenda-se o manuseio com luvas.

Se ocorrer derramamento acidental de fármaco antineoplásico, devem-se remover de imediato da área atingida os animais e as pessoas não envolvidas diretamente com a quimioterapia. O medicamento derramado deve ser absorvido com auxílio de compressa ou papel, quando líquido, e os fármacos em forma de pó devem ser removidos com gaze umedecida. Em seguida, a área atingida recebe a aplicação de produtos químicos para minimizar a toxicidade dos agentes antiblásticos e é lavada três vezes com detergente e

água limpa. A contaminação por determinados agentes antiblásticos exige tratamentos adicionais, descritos pelo fabricante.

Quando os animais ou as pessoas são contaminados por acidente, aconselha-se a lavagem imediata da superfície cutânea atingida com água. No caso de exposição dos olhos aos fármacos, aconselha-se a irrigação da área atingida com cloreto de sódio a 0,9%, durante 5 min. Além disso, recomenda-se que as pessoas contaminadas procurem atendimento médico imediato.

É de responsabilidade do médico-veterinário a orientação dos proprietários sobre a gravidade das contaminações com os medicamentos antineoplásicos, enfatizando a necessidade de todas as normas serem rigorosamente seguidas.

Referências bibliográficas

1. BRUCE, W. R.; LIN, H. An empirical cellular approach to the improvement of cancer chemotherapy. Cancer Res., v. 29, n. 12, p. 2308-2310, 1969.
2. BRONDEN, L. B.; FLAGSTAD, A.; RUTTEMAN, G. R. *et al.* Study of dog and cat owners' perceptions of medical treatment for cancer. *Vet. Record*, v. 152, n. 3, p. 77-79, 2003.
3. WITHROW, D. J.; VAIL, D. M. *Withrow & MacEwen's small animal clinical oncology*. 5. Ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2013.
4. VETERINARY, C. O. O. G. Veterinary cooperative oncology group-common terminology criteria for adverse events (VCOG-CTCAE) following chemotherapy or biological antineoplastic therapy in dogs and cats. *Vet. Comp. Oncol*., v. 2, p. 194-213, 2004.
5. BURTON, J. H.; MITCHELL, L.; DOW, S. W. *et al.* Low-dose cyclophosphamide selectively decreases regulatory T cells and inhibits angiogenesis in dogs with soft tissue sarcoma. *J. Vet. Inter. Med.*, v. 25, n. 4, p. 920-926, 2011.
6. MARCHETTI, V.; GIORGI M.; FIORAVANTI, A. *et al.* First-line metronomic chemotherapy in a metastatic model of spontaneous canine tumours: a pilot study. *Invest. New Drugs*, v. 30, n. 4, p. 1725-1730, 2012.
7. LEO, C.; STELL, A.; BORREGO, J. *et al.* Evaluation of low-dose metronomic (LDM) cyclophosphamide toxicity in cats with malignant neoplasia. *J Fel. Med. Surg.*, p. 671-678, 2014.
8. SHAND, F. L. The immunopharmacology of cyclophosphamide. *Internat. J. Immunopharmacol.*, v. 1, n. 3, p. 165-171, 1979.
9. WHITLEY, N. T.; DAY, M. J. Immunomodulatory drugs and their application to the management of canine immune-mediated disease. *J. Small Anim. Pract.*, v. 52, n. 2, p. 70-85, 2011.
10. MUNDY, P.; DA SILVA, E. C.; LEDBETTER, E. C. Effects of cyclophosphamide myelosuppression in adult dogs with latent canine herpesvirus-1 infection. *Vet. Microbiol.*, v. 159, n. 1, p. 230-235, 2012.
11. WARRY, E.; HANSEN, R. J.; GUSTAFSON, D. L. *et al.* Pharmacokinetics of cyclophosphamide after oral and intravenous administration to dogs with lymphoma. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 25, n. 4, p. 903-908, 2011.
12. RASSNICK, K. M.; FRIMBERGUER, A. E.; WOOD, C. A. *et al.* Evaluation of ifosfamide for treatment of various canine neoplasms. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 14, n. 3, p. 271-276, 2000.
13. RASSNICK, K. M.; RODRIGUEZ, C. O.; KHANNA, C. *et al.* Results of a phase II clinical trial on the use of ifosfamide for treatment of cats with vaccine-associated sarcomas. *Am. J. Vet. Res.*, v. 67, n. 3, p. 517-523, 2006.

14. STEIN, T.; PELLIN, M.; STEINBERG, H. *et al.* Treatment of feline gastrintestinal small-cell lymphoma with chlorambucil and glucocorticoids. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v. 46, n. 6, p. 413-417, 2010.

15. SCHREMPP, D. R.; CHILDRESS, M. O.; STEWART, J. C. *et al.* Metronomic administration of chlorambucil for treatment of dogs with urinary bladder transitional cell carcinoma. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 242, n. 11, p. 1534-1538, 2013.

16. BENITAH, N.; LORIMIER, L. P.; GASPAR, M. *et al.* Chlorambucil-induced myoclonus in a cat with lymphoma. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v. 39, n. 3, p. 283-287, 2003.

17. GIULIANO, A. Suspected chlorambucil-related neurotoxicity with seizures in a dog. *J. Small Anim. Pract.*, v. 54, n. 8, p. 437-437, 2013.

18. EMMS, S. G. Anal sac tumours of the dog and their response to cytoreductive surgery and chemotherapy. *Austral. Vet. J.*, v. 83, n. 6, p. 340-343, 2005.

19. VAN MEERVENNE, S.; VERHOEVEN, P. S.; DE VOS, J. *et al.* Comparison between symptomatic treatment and lomustine supplementation in 71 dogs with intracranial, space-occupying lesions. *Vet. Comp. Oncol.*, v. 12, n. 1, p. 67-77, 2014.

20. SABA, C. F.; VAIL, D. M.; THAMM, D. H. Phase II clinical evaluation of lomustine chemotherapy for feline vaccine associated sarcoma. *Vet. Comp. Oncol.*, v. 10, n. 4, p. 283-291, 2012.

21. SKORUPSKI, K.; HAMMOND, G. M.; IRISH, A. M. A. *et al.* Prospective randomized clinical trial assessing the efficacy of denamarin for prevention of CCNU induced hepatopathy in tumor bearing dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 25, n. 4, p. 838-845, 2011.

22. DERVISIS, N. G.; DOMINGUEZ, P. A.; NEWMAN, R. G. *et al.* Treatment with DAV for advanced-stage hemangiossarcoma in dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v. 47, n. 3, p. 170-178, 2011.

23. FINOTELLO, R.; STEFANELLO, D.; BETTINI, G. *et al.* Preliminary study on a combined doxorubicin-dacarbazine chemotherapeutic protocol for the adjuvant treatment of canine hemangiosarcoma. In: *World Veterinary Cancer Congress*, 2012.

24. VENABLE, R. O.; WORLEY, D. R.; GUSTAFSON, D. L. *et al.* Effects of intratumoral administration of a hyaluronan-cisplatina nanoconjugate to five dogs with soft tissue sarcomas. *Am. J. Vet. Res.*, v. 73, n. 12, p. 1969-1976, 2012.

25. FIDEL, J.; LYONS, J.; TRIPP, C. *et al.* Treatment of oral squamous cell carcinoma with accelerated radiation therapy and concomitant carboplatina in cats. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 25, n. 3, p. 504-510, 2011.

26. MENAUT, P.; LANDART, J.; BEHR, S. *et al.* Treatment of 11 dogs with meningoencephalomyelitis of unknown origin with a combination of prednisolone and cytosine arabinoside. *Vet. Record J. Brit. Vet. Assoc.*, v. 162, n. 8, 2008.

27. FORMARIZ, T. P.; CHIAVACCI, L. A.; SARMENTO, V. H. *et al.* Relationship between structural features and *in vitro* release of doxorubicin from biocompatible anionic microemulsion. *Colloid. Surf. B. Biointer. Faces*, v. 60, p. 28-35, 2007.

28. ASSUMPÇÃO, J. U. C. V.; CAMPOS, M. L.; NOGUEIRA FILHO, M. A. *et al.* Biocompatible microemulsion modifies the pharmacokinetic profile and cardiotoxicity of doxorubicin. *J. Pharm. Scienc.*, v. 102, n. 1, 2013.

Bibliografia

ALLEGRA, C. J.; FINE, R. L.; CHABNER, B. A. The effect of methotrexate on intracellular folate pools in human MCF-7 breast cancer cells. Evidence for direct inhibition of purine synthesis. *J. Biol. Chem.*, v. 261, n. 14, p. 6478-6485, 1986.

ALLEGRA, C. J.; GREM, J. L. Antimetabolites. In: DEVITA JR., V. T.; HELLMAN, S.; ROSENBERG, S. A. *Cancer principles and practice of oncology*. 5. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, v. 1, p. 432-452, 1997.

ALLEN, D. G.; PRINGLE, J. K.; SMITH, D. A. *Handbook of Veterinary Drugs*. 2. ed. Philadelphia: Lippincott/Raven, 1998.

AMBER, E.; HENDERSON, R. A.; ADEYANJU, J. B. *et al.* Single drug chemotherapy of canine transmissible venereal tumour with cyclophosphamide, metrotrexate, or vincristine. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 4, n. 3, p. 144-147, 1990.

ANDRADE, C. M.; FERNANDES, H. J.; CAVALHEIRO, R. C. R. *et al.* O tratamento clínico do câncer. In: BARACAT, F. F.; FERNANDES JR., H. J.; SILVA, M. J. *Cancerologia Atual*. São Paulo: Roca, p. 104-116, 2000.

ANDRADE, S. F.; OLIVEIRA, C. M. N. L.; COTTA-LUIZARI, F. *et al.* Normas de segurança para o uso da vincristina no tratamento de tumor venéreo transmissível em cães. *Clín. Vet.*, v. 18, p. 32-33, 1999.

ANELLI, T. F. M. Quimioterapia. In: BRENTANI, M. M. *et al. Bases da Oncologia*. São Paulo: Lemar, 1998.

ARRINGTON, K. A.; LEGENDRE, A. M.; TABELING, G. S. *et al.* Comparison of body surface area-based and weight-based dosage protocols for doxorubicin administration in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, v. 55, p. 1587, 1994.

AUDETTE, R. C.; CONNORS, T. A.; MANDEL, H. G. *et al.* Studies on the mechanism of action of the tumour inhibitory triazenes. *Bioch. Pharmacol.*, v. 22, n. 15, p. 1855-1864, 1973.

BAILEY, D. B.; RASSNICK, K. M. Effect of glomerular filtration rate on clearance and myelotoxicity of carboplatina in cats with tumors. *Am. J. Vet. Res.* v. 65, p. 1502, 2004.

BAKER, E. S.; CONNOR, T. H. Monitoring occupational exposure to cancer chemotherapy drugs. *Am. J. Health-System Pharmacol.*, v. 53, p. 2713-2723, 1996.

BALCH, C. M.; PELLIS, N. R.; MORTON, D. L. *et al.* Oncologia. In: SCHWARTZ, S. I.; SHIRES, G. T.; SPENCER, F. C. *Princípios de Cirurgia*. 6. ed. México: McGraw-Hill, v. 1, p. 275-338, 1993.

BALDI, A.; COLLOCA, E.; SPUGNINI, E. P. Lomustine for the treatment of gastrintestinal mast cell tumour in a dog. *J. Small Anim. Pract.*, v. 47, n. 8, p. 465-467, 2006.

BATSCHINSKI, K.; DERVISIS, N. G.; KITCHELL, B. E. Evaluation of ifosfamide salvage therapy for metastatic canine osteosarcoma. *Vet. Comp. Oncol.*, v. 12, n. 4, p. 249-257.

BEGLEITER, A.; LAM, H. P.; GROVER, J. *et al.* Evidence for active transport of melphalan by two amino acid carriers in L5178Y lymphoblasts *in vitro*. *Cancer Res.*, v. 39, n. 2, p. 353-359, 1979.

BONASSA, E. M. A. Aspectos relativos à segurança do operador e do ambiente. In: *Enfermagem em Quimioterapia*. São Paulo: Atheneu, p. 29-36, 1992.

BONNEY, P. T.; KNAPP, D. W. Chemotherapy safety: a guide for veterinary practitioners. *Vet. Cancer Soc. News*., v. 17, n. 2, p. 10-11, 1993.

BOYLE, D. M.; ENGELKING, C. Vesicant extravasation: myths and realities. *Oncol. Nurs*., v. 22, n. 1, p. 57-67, 1995.

BRABEC, V.; KASPARKOVA, J. Modifications of DNA by platinum complexes: relation to resistance of tumors to platinum antitumor drugs. *Drug Resist. Updates*, v. 8, n. 3, p. 131-146, 2005.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço. 2. ed. *Revista Atual*. Rio de Janeiro: Pro-Onco, 1993.

BROCKLEY, L. K.; COOPER, M. A.; BENNETT, P. F. Malignant melanoma in 63 dogs (2001–2011): the effect of carboplatina chemotherapy on survival. *New Zealand Vet. J.*, v. 61, n. 1, p. 25-31, 2013.

BROWN, J. M.; WOUTERS, B. G. Apoptosis, p. 53, and tumor cell sensitivity to anticancer agents. *Cancer Res.*, v. 59, p. 1391-1399, 1999.

BUDMAN, D. R. Vinorelbine (navelbiner): a third-generation vinca alkaloid. *Cancer Invest.*, v. 15, n. 5, p. 475-490, 1997.

CALSOU, P.; SALLES, B. Role of DNA repair in the mechanisms of cell resistance to alkylating agents and cisplatina. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, v. 32, n. 2, p. 85-89, 1993.

CAMPBELL, M. W.; HESS, P. R.; WILLIAMS, L. E. Chronic lymphocytic leukaemia in the cat: 18 cases (2000–2010). *Vet. Comp. Oncol.*, v. 11, n. 4, p. 256-264, 2013.

CARMAN, M. D.; SCHORNAGEL, J. H.; RIVEST, R. S. *et al.* Resistance to methotrexate due to gene amplification in a patient with acute leukemia. *J. Clin. Oncol.*, v. 2, n. 1, p. 16-20, 1984.

CARMIGNANI, S. S.; RAYMOND, G. G. Safe handling of cytotoxic drugs in the physician's office: a procedure manual model. *Oncology Nursing*. v. 24, p. 41-48, 1997.

CHABNER, B. A.; ALLEGRA, C. J.; CURT, G. A. *et al.* Antineoplastic agents. In: GOODMAN, A.; GILMANS, B. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9. ed. New York: McGraw-Hill, p. 1259-1260, 1996.

CHABNER, B. A.; SPONZO, R.; HUBBARD, S. *et al.* High-dose intermittent intravenous infusion of procarbazine (NSC-77213). *Cancer Chemother. Reports*, v. 57, n. 3, p. 361-363, 1972.

CHABNER, B. A: Clinical strategies for cancer treatment: the role of drugs. In: Chabner B. A, Collins J. M. *Cancer Chemotherapy: Principles and Practice*, Philadelphia: JB Lippincott, 1990.

CHUN, R.; GARRET, L. D.; VAIL, D. M. Cancer chemotherapy. In: WITHROW, S. J.; MACEWEN, E. G. *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. St. Louis: Saunders Elsevier, p. 163-192, 2007.

CLEMENTS, D. N.; HOGAN, A. M.; CAVE, T. A. Treatment of a well differentiated pulmonary adenocarcinoma in a cat by pneumonectomy and adjuvant mitoxantrone chemotherapy. *J. Fel. Med. Surg.*, v. 6, n. 3, p. 199-205, 2004.

COLVIN, M.; BRUNDRETT, R. B.; COWENS, W. *et al.* A chemical basis for the antitumor activity of chloroethylnitrosoureas. *Biochem. Pharmacol.*, v. 25, n. 6, p. 695-699, 1976.

COUTO, C. G. Quimioterapia prática. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. *Fundamentos de Medicina Interna de Pequenos Animais*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 620-623, 1992.

CRAIG, M. Disease facts: pemphigus foliaceus in the dog and cat. *Compan. Anim.*, v. 18, n. 8, p. 374-377, 2013.

DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B.; RODASKI, S. Oncologia em cães e gatos, 1ª ed. São Paulo: Roca, 2009.

DEVITA JR., V. T. Principles of chemotherapy. In: DEVITA JR., V. T.; JELLMAN, S.; ROSENBEG, S. A. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 2. ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, p. 257-285, 1995.

DICKINSON, K.; OGILVIE, G. K. Safe handling and administration of chemotherapeutic agents in veterinary medicine. In: KIRK, R. W.; BONAGURA, J. D. Current veterinary therapy XII. *Small Anima Practice.* Philadelphia: WB Saunders, p. 475-478, 1995.

DIMSKI, D. S.; COOK JR., J. R. Carmustine-induced partial remission of an astrocytoma in a dog. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v. 26, p. 179-182, 1990.

DRABLOS, F.; FEYZI, E.; AAS, P. A. *et al.* Alkylation damage in DNA and RNA–repair mechanisms and medical significance. *DNA Repair*, v. 3, n. 11, p. 1389-1407, 2004.

DUMONTET, C.; SIKIC, B. I. Mechanisms of action of and resistance to antitubulin agents: microtubule dynamics, drug transport, and cell death. *J. Clin. Oncol.*, v. 17, n. 3, p. 1061-1061, 1999.

ELWOOD, C.; DEVAUCHELLE, P.; ELLIOT, J. *et al.* Emesis in dogs: a review. *J. Small Anim. Pract.*, v. 51, n. 1, p. 4-22, 2010.

FAHEY, C. E.; MILNER, R. J.; BARABAS, K. *et al.* Evaluation of the University of Florida lomustine, vincristine, procarbazine, and prednisone chemotherapy protocol for the treatment of relapsed lymphoma in dogs: 33 cases

(2003–2009). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 239, n. 2, p. 209-215, 2011.

FALCK, K.; GROHN, P.; SORSA, M. Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. Lancet, v. 1, p. 1250-1251, 1979.

FINK, D.; NEBEL, S.; AEBI, S. *et al.* The role of DNA mismatch repair in platinum drug resistance. *Cancer Res.*, v. 56, n. 21, p. 4881-4886, 1996.

FLORY, A. B.; RASSNICK, K. M.; AL-SARRAF, R. *et al.* Combination of CCNU and DTIC chemotherapy for treatment of resistant lymphoma in dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 22, n. 1, p. 164-171, 2008.

FONSECA, S. M.; MACHADO, R. C. L.; PAIVA, D. R. S. *et al. Manual de quimioterapia antineoplásica*. Rio de Janeiro: Reichmann & Affonso, 2000.

FRAZIER, D. L.; HAHN, K. A. Commonly used drugs. In: HAHN, K. A.; RICHARDSON, R. C. *Cancer chemotherapy: a veterinary handbook*. Malvern: Williams & Wilkins, p. 79-149, 1995.

FRAZIER, D. L.; PRICE, G. S. Use of body surface area to calculate chemotherapeutic drug dose in dogs, II: Limitations imposed by pharmacokinetic factors. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 12, p. 272-278, 1998.

FRIMBERGER, A. E.; COTTER, S. M. Principles of chemotherapy. In: HAHN, K. A.; RICHARDSON, R. C. *Cancer chemotherapy: a veterinary handbook*. Malvern: Williams & Wilkins, p. 47-62, 1995.

FRIMBERGER, A. E.; MOORE, A. S.; RASSNICK, K. M. *et al.* A combination chemotherapy protocol with dose intensification and autologous bone marrow transplant (VELCAP-HDC) for canine lymphoma. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 20, n. 2, p. 355-364, 2006.

FUNDAÇÃO ONCOCENTRO DE SÃO PAULO. *Manual de Enfermagem Oncológica*. São Paulo: Fosp, 1996.

GANTA, S.; SHARMA, P.; PAXTON, J. W. *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of chlorambucil delivered in long-circulating nanoemulsion. *J Drug Target.*, v. 18, n. 2, p. 125-133, 2010.

GARRETT, L. D.; THAMM, D. H.; CHUN, R. *et al.* Evaluation of a 6-month chemotherapy protocol with no maintenance therapy for dogs with lymphoma. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 16, n. 6, p. 704-709, 2002.

GILSON, S. D.; PAGE, R. L. Princípios de oncologia. In: BICHARD, S. J.; SHERDING, R. G. *Manual Saunders: clínica de pequenos animais*. Roca: São Paulo, p. 209-217, 1998.

GOLONI-BERTOLLO, E. M.; TABAJARA, E. H.; MANZATO, A. J. Sister chromatin exchanges and chromosome aberrations in lymphocytes of nurses handling antineoplastic drugs. *Intern. J. Cancer*. v. 50, p. 341-344, 1992.

GOODMAN, G. E.; MCLEAN, A.; ALBERTS, D. S. *et al.* Inhibition of human tumour clonogenicity by chlorambucil and its metabolites. *Brit. J. Cancer*, v. 45, n. 4, p. 621, 1982.

GORLICK, R.; GOKER, E.; TRIPPETT, T. *et al.* Intrinsic and acquired resistance to methotrexate in acute leukemia. *N. Engl. J. Med.*, v. 335, n. 14, p. 1041-1048, 1996.

GORMAN, N. T. Chemotherapy. In: WHITE, R. A. S. *Manual of small animal oncology*. Shurdington: British Small Animal Veterinary Association, p. 127-160, 1995.

GRANT, I. A.; RODRIGUEZ, C. O.; KENT, M. S. *et al.* A phase II clinical trial of vinorelbine in dogs with cutaneous mast cell tumors. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 22, n. 2, p. 388-393, 2008.

GREENBERG, C. B.; BORIA, P. A.; BORGATTI-JEFFREYS, A. *et al.* Phase II clinical trial of combination chemotherapy with dexamethasone for lymphoma in dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v. 43, n. 1, p. 27-32, 2007.

GREGORY, R. K.; SMITH, I. E. Vinorelbine–a clinical review. *Brit. J. Cancer*, v. 82, n. 12, p. 1907, 2000.

GRIESSMAYR, P. C.; PAYNE, S. E.; WINTER, J. E. *et al.* Dacarbazine as single agent therapy for relapsed lymphoma in dogs. *J. Vet. Intern. Med.*. v. 23, n. 6, p. 1227-1231, 2009.

HAHN, K. A. Chromosomal changes associated with cancer. In: MORRISON, W. B. *Cancer in dogs and cats: medical and surgical management*. Baltimore: Williams & Wilkins, p. 53-61, 1998.

HAHN, K. A. Vincristine sulfate as single-agent chemotherapy in a dog and a cat with malignant neoplasms. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 197, n. 4, p. 504-506, 1990.

HAHN, K. A.; RICHARDSON, R. C. *Cancer chemotherapy: a veterinary handbook*. Malvern: Williams & Wilkins, 1995.

HAMILTON, T. A.; COOK, J. R.; BRAUND, K. G. *et al.* Vincristine induced peripheral neuropathy in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 198, n. 4, p. 635-638, 1991.

HAMMER, A. S.; COUTO, C. G.; FILPPI, J. *et al.* Efficacy and toxicity of vac chemotherapy (vincristine, doxorubicin and cyclophospha mide) in dogs with hemangiosarcoma. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 5, n. 3, p. 160-166, 1991.

HELFAND, S. C. Principles and applications of chemotherapy. *Vet. Clin. North Am.*, v. 20, n. 4, p. 987-1013, 1990.

HENRY, C. J. Comparison of chemotherapy safety procedures used in veterinary teaching hospitals and human oncology centers. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 209, n. 5, p. 974-976, 1996.

HERSH, M. R.; LUDDEN, T. M.; KUHN, J. G. *et al.* Pharmacokinetics of high dose melphalan. Investigational new drugs, v. 1, n. 4, p. 331-334, 1983.

HOHENHAUS, A. E.; MATUS, R. E. Etoposide (vp-16): retrospective analysis of treatment in 13 dogs with lymphoma. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 4, n. 5, p. 239-241, 1990.

HONG S. H. Intracavitary carboplatina chemotherapy in a malignant mesothelioma dog. *J. Vet. Clin.*, v. 18, n. 2, p. 167-169, 2001.

JARK, P. C.; MACHADO, L. H. A.; LOURENÇO, M. L. G. *et al.* Uso de inibidores de Cox-2 no tratamento do carcinoma de células de transição de bexiga em cães – Revisão. *Vet. Zootec.*, v. 18, n. 4, p. 523-530, 2011.

JEFFERY, N.; BREARLEY, M. J. Brain tumours in the dog: treatment of 10 cases and review of recent literature. *J. Small Anim. Pract.*, v. 34, p. 367-372, 1993.

JORDAN, M. A.; WILSON, L. Microtubules as a target for anticancer drugs. *Nat. Rev. Cancer*, v. 4, n. 4, p. 253-265, 2004.

JUNG, D. I.; KIM, H. J.; PARK, C. Long-term chemotherapy with lomustine of intracranial meningioma occurring in a miniature schnauzer. *J. Vet. Med. Sci.*, v. 68, n. 4, p. 383-386, 2006.

KAYE, M. E.; THAMM, D. H.; WEISHAAR, K. *et al.* Vinorelbine rescue therapy for dogs with primary urinary bladder carcinoma. *Vet. Comp. Oncol.*, 2013.

KERBUSCH, T.; DE KRAKER, J.; KEIZER, H. J. *et al.* Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of ifosfamide and its metabolites. *Clin. Pharmacok.*, v. 40, n. 1, p. 41-62, 2001.

KIM, J.; DOERR, M.; KITCHELL, B. E. Exploration of paclitaxel (Taxol) as a treatment for malignant tumors in cats: a descriptive case series. *J. Fel. Med. Surg.*, v. 17, n. 2, p.186-190, 2015.

KINSELLA, A. R.; SMITH, D.; PICKARD, M. Resistance to chemotherapeutic antimetabolites: a function of salvage pathway involvement and cellular response to DNA damage. *Brit. J. Cancer*, v. 75, n. 7, p. 935, 1997.

KISSEBERTH, W. C.; VAIL, D. M.; YAISSLE, J. *et al.* Phase I clinical evaluation of carboplatina in tumor-bearing cats: a Veterinary Cooperative Oncology Group Study. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 22, p. 83-88, 2008.

KNAPP, D. W.; RICHARDSON, R. C.; CHAN, T. C. K. *et al.* Piroxicam therapy in 34 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 8, n. 4, p. 273-278, 1994.

KOBAYASHI, H.; MAN, S.; GRAHAM, C. H. *et al.* Acquired multicellular-mediated resistance to alkylating agents in cancer. *Proceed. Nat. Acad. Sci.*, v. 90, n. 8, p. 3294-3298, 1993.

KOSAREK, C. E.; KISSEBERTH, W. C.; GALLANT, S. L. Clinical evaluation of gemcitabine in dogs with spontaneously occurring malignancies. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 19, n. 1, p. 81-86, 2005.

LABERKE, S.; ZENKER, I.; HIRSCHBERGER, J. Mesna and furosemide for prevention of cyclophosphamide-induced sterile haemorrhagic cystitis in dogs–a retrospective study. *Vet. Record*, v. 174, n. 10, p. 250, 2014.

LANGOVA, V.; MUTSAERS, A. J.; PHILLIPS, B. *et al.* Treatment of eight dogs with nasal tumours with alternating doses of doxorubicin and carboplatina in conjunction with oral piroxicam. *Austral. Vet. J.*, v. 82, n. 11, p. 676-680, 2004.

LEACH, T. N.; CHIDRESS, M. O.; GREENE, S. N. *et al.* Prospective trial of metronomic chlorambucil chemotherapy in dogs with naturally occurring cancer. *Vet. Comp. Oncol.*, v. 10, n. 2, p. 102-112, 2012.

LEE, F. Y.; WORKMAN, P.; ROBERTS, J. T.; BLEEHEN, N. M. Clinical pharmacokinetics of oral CCNU (lomustine). *Cancer Chemother. Pharmacol.*, v. 14, n. 2, p. 125-131, 1985.

LEMARIE, S. L.; EDDLESTONE, S. M. Treatment of cutaneous t-cell lymphoma with dacarbazine in a dog. *Vet. Dermatol.*, v. 8, p. 41-46, 1997.

LIND, M. J.; ARDIET, C. Pharmacokinetics of alkylating agents. *Cancer Surveys*, v. 17, p. 157-188, 1992.

LIND, M. J.; ROBERTS, H. L.; THATCHER, N. *et al.* The effect of route of administration and fractionation of dose on the metabolism of ifosfamide. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, v. 26, n. 2, p. 105-111, 1990.

LLOP, J. C.; MATEU, J.; LLOREENT, A. Estravasación de fármacos citostáticos: diagnóstico, evolución y tratamiento. *Med. Clin*., v. 101, n. 3, p. 105-109, 1993.

LONDON, C. A.; VAIL, D. M. Tumor biology. In: WITHROW, S. J.; MACEWEN, E. G. *Small Animal Clinical Oncology*. 2. ed. p. 16-30. Philadelphia: WB Saunders, 1996.

LOUTSIDIS, A.; BELLENIS, I.; ARGIRIOU, M. *et al.* Tetracycline compared with mechlorethamine in the treatment of malignant pleural effusions. A randomized trial. *Respirat. Med.*, v. 88, n. 7, p. 523-526, 1994.

MACDONALD, V. S.; THAMM, D. H.; KURZMAN, I. D. *et al.* Does L-asparaginase influence efficacy or toxicity when added to a standard CHOP protocol for dogs with lymphoma? *J. Vet. Intern. Med.*, v. 19, n. 5, p. 732-736, 2005.

MACEWEN, E. G.; ROSENTHAL, R. C.; FOX, I. E. *et al.* Evaluation of l-asparaginase: polyethylene glycol conjugate *versus* native L-asparaginase combined with chemotherapy: a randomized doubleblind study in canine lymphoma. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 6, n. 4, p. 230-234, 1992.

MACHADO, R. C. L.; ROTEA JR. W.; PAIVA, D. R. S. *et al.* Cuidados básicos na central de manipulação de quimioterápicos. In: FONSECA, S. M.; MACHADO, R. C. L.; PAIVA, D. R. S. *et al. Manual de Quimioterapia antineoplásica*. Rio de Janeiro: Reichmann & Affonso, p. 90-92, 2000.

MADDISON, J. E.; PEASTON, A. E.; CHURCH, D. B. Treatment of 42 cases of canine lymphosarcoma with combination chemotherapy: 1987-1993. *Austral. Vet. J.*, v. 24, p. 94-101, 1994.

MADEWELL, B. R. Cancer biology. In: HAHN, K. A.; RICHARDSON, R. C. *Cancer chemotherapy: a veterinary handbook*. Malvern: Williams & Wilkins, p. 3-22, 1995.

MARCONATO, L.; LORENZO, R. M.; ABRAMO, F.; *et al.* Adjuvant gemcitabine after surgical removal of aggressive malignant mammary tumours in dogs. *Vet. Comp. Oncol.*, v. 6, n. 2, p. 90-101, 2008.

MARTINES, J. A.; FLECK, J. A intensidade de dose. In: FLECK, J. Câncer – *interação clínica-biológica*. Rio de Janeiro: Medsi, 1992.

MASSUNGA, V. M.; JÚNIOR, W. R. Segurança no trabalho e garantia de qualidade. In: FONSECA, S. M.; MACHADO, R. C. L.; PAIVA, D. R. S. *et al. Manual de quimioterapia antineoplásica*. Rio de Janeiro: Reichmann & Affonso, p. 71-80, 2000.

MCDIARMID, M. A.; PRESSON, A. C. Controlling occupational exposure to hazardous drugs. *Am. J. Health Syst. Pharmacol.*, v. 53, p. 1669-1685, 1996.

MCENTEE, M. C. Principles of adjunct radiotherapy and chemotherapy. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, v. 1, p. 133-148, 1995.

MCENTEE, M. C.; RASSNICK, K. M.; BAILEY, C. E. *et al.* Phase I and pharmacokinetic evaluation of the combination of orally administered docetaxel and cyclosporin A in tumor bearing cats. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 20, n. 6, p. 1370-1375, 2006.

MOORE, A. S.; FRIMBERGER, A. E.; ETTINGER, S. J. Principles of chemotherapy. In: ETTINGER, S. J. *Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and cat*. 5. ed. Philadelphia: WB Saunders, p. 484-489, v. 1, 2000.

MORRISON, W. B. Cancer chemotherapy: an annotated history. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 24, n. 6, p. 1249-1262, 2010.

MORRISON, W. B. Cancer drug pharmacology and clinical experience. In: *Cancer in dogs and cats: medical and surgical management*. Baltimore: Williams & Wilkins, p. 359-377, 1998.

MORRISON, W. B. Chemotherapy. In: *Cancer in dogs and cats: medical and surgical management*. Baltimore: Williams & Wilkins, p. 351-357, 1998.

MORRISON, W. B. Providing chemotherapy safely. In: *Cancer in dogs and cats: medical and surgical management*. Baltimore: Williams & Wilkins, p. 379-85, 1998.

MORRISON, W. R. Chemotherapy safety. In: HAHN, K. A.; RICHARDSON, R. C. *Cancer chemotherapy – a veterinary handbook*. Malvern: Williams & Wilkins, p. 63-75, 1995.

MURPHY, S.; HAYES, A.; ADAMS, V. *et al.* Role of carboplatina in multimodality treatment of canine tonsillar squamous cell carcinoma: a case series of five dogs. *J. Small Anim. Pract.*, v. 47, n. 4, p. 216-220. 2006.

NORTHRUP, N. C.; GIEGER, T. L.; KOSAREK, C. E. *et al.* Mechlorethamine, procarbazine and prednisone for the treatment of resistant lymphoma in dogs. *Vet. Comp. Oncol.*, v. 7, n. 1, p. 38-45, 2009.

OGILVIE, G. K.; MOORE, A. S. Chemotherapy: properties, uses, and patient management. In: *Managing the veterinary cancer patient: a practice manual.* Treton: Veterinary Learning Systems, p. 64-85, 1995.

OGILVIE, G. K.; MOORE, A. S. Methods of drug administration. In: *Managing the veterinary cancer patient: a practice manual*. Treton: Veterinary Learning Systems, p. 58-63, 1995.

OGILVIE, G. K.; MOORE, A. S. Safe handling of chemotherapeutic agents. In: *Managing the veterinary cancer patient: a practice manual*. Treton: Veterinary Learning Systems, p. 53-57, 1995.

OGILVIE, G. K.; OBRADOVICH, J. E.; ELMSLIE, R. E. *et al.* Efficacy of mitoxantrone against various neoplasm in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc*., v. 198, n. 9, p. 1618-1621, 1991.

PARHAM, P. Manipulação da resposta imune. In: *O sistema imune*. Artmed: Porto Alegre, p. 327-372, 2001.

PEASTON, A. E.; MADDISON, J. E. Efficacy of doxorubicin as an induction agent for cats with lymphosarcoma. *Austral. Vet. J.*, v. 77, n. 7, p. 442-444, 1999.

POIRIER, V. J.; BURGESS, K. E.; ADAMS, W. M. *et al.* Toxicity, dosage, and efficacy of vinorelbine (Navelbine) in dogs with spontaneous neoplasia. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 18, n. 4, p. 536-539, 2004.

POLTON, G. A.; BREARLEY, M. J.; POWELL, S. M. *et al.* Impact of primary tumour stage on survival in dogs with solitary lung tumours. *J. Small Anim. Pract.*, v. 49, n. 2, p. 66-71, 2008.

POSTORINO, N. C.; SUSANECK, S. J.; WITHROW, S. J. *et al.* Single agent therapy with adriamycin for canine lymphosarcoma. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v. 25, n. 2, p. 221-225, 1989.

POWER, L. A. Ashp technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. *Am. J. Hosp. Pharm.*, v. 47, p. 1033-1049, 1990.

PRICE, G. S.; FRAZIER, D. L. Use of body surface area (bsa)-based dosages to calculate chemotherapeutic drug dose in dogs, I: potential problems with current bsa formulae. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 12, p. 267-271, 1998.

RASSNICK, K. M.; MAULDIN, G. E.; AL-SARRAF, R. G. *et al.* MOPP chemotherapy for treatment of resistant lymphoma in dogs: a retrospective study of 117 cases (1989–2000). *J. Vet. Intern. Med.*, v. 16, n. 5, p. 576-580, 2002.

RASSNICK, K. M.; MOORE, A. S.; COLLISTER, K. E. *et al.* Efficacy of combination chemotherapy for treatment of gastrintestinal lymphoma in dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 23, n. 2, p. 317-322, 2009.

RASSNICK, K. M.; MOORE, A. S.; NORTHRUP, N. C. *et al.* Phase I trial and pharmacokinetic analysis of ifosfamide in cats with sarcomas. *Am. J. Vet. Res.*, v. 67, n. 3, p. 510-516, 2006.

REID, J. M.; KUFFET, M. J.; MILLER, J. K. *et al.* Metabolic activation of dacarbazine by human cytochromes P450: the role of CYP1A1, CYP1A2, and CYP2E1. *Clin. Cancer Res.*, v. 5, n. 8, p. 2192-2197, 1999.

RHOADS, C. P. Nitrogen mustards in the treatment of neoplastic disease: official statement. *J. Am. Med. Assoc.*, v. 131, n. 8, p. 656-658, 1946.

RISBON, R. E.; DE LORIMIER, L. P.; SKORUPSKI, K. *et al.* Response of canine cutaneous epitheliotropic lymphoma to lomustine (CCNU): a retrospective study of 46 cases (1999-2004). *J. Vet. Intern. Med.*, v. 20, n. 6, p. 1389-1397, 2006.

ROBERT, J. Multidrug resistance in oncology: diagnostic and therapeutic approaches. *Eur. J. Clin. Invest.*, v. 29, p. 536-545, 1999.

RODASKI, S., DE NARDI, A. B. *Quimioterapia antineoplásica em c*ães e *gatos*. São Paulo: Medvet Livros, 2007.

ROSENBERG, B. Anticancer activity of cis-dichlorodiammineplatinum (II) and some relevant chemistry. *Cancer Treat. Rep.*, v. 63, n. 9, p. 1433, 1979.

ROSENTHAL, R. C. Chemotherapy. In: DOUGLAS, S. *Textbook of small animal surgery*. 2. ed. Philadelphia: WB Saunders, v. 2, p. 2067-2075, 1993.

ROSENTHAL, R. C. *Segredos em oncologia veterinária*. São Paulo: Artmed, 2004.

ROSENTHAL, R. C. *Veterinary oncology secrets*. Baltimore: Williams & Wilkins, 2000.

ROSENTHAL, R. C.; CROW, S. E. Appropriate handling of chemotherapeutic agents in private practice. In: *Cancer chemotherapy in veterinary practice*. Denver: American Animal Hospital Association, p. 47-49, 1991.

RUZAFA, I. M.; DOMINGUEZ, P. A.; DERVISIS, N. G. *et al.* Tolerability of gemcitabine and carboplatina doublet therapy in cats with carcinomas. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 23, n. 3, p. 570-577, 2009.

SABA, C. F.; THAMM, D. H.; VAIL, D. M. Combination chemotherapy with L-asparaginase, lomustine, and prednisone for relapsed or refractory canine lymphoma. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 21, n. 1, p. 127-132, 2007.

SABBI, A. R. *Câncer – conheça o inimigo*. Rio de Janeiro: Revinter, 2000.

SAFFHILL, R.; MARGISON, G. P.; O'CONNOR, P. J. Mechanisms of carcinogenesis induced by alkylating agents. Biochimica et biophysica acta (BBA). *Rev. Cancer*, v. 823, n. 2, p. 111-145, 1985.

SANCHEZ, D. O. *Manual de procedimientos*. Madrid: Serviço de Farmácia, p. 171-196, 1992.

SCHATZBERG, S. J. Retracted: idiopathic granulomatous and necrotizing inflammatory disorders of the canine central nervous system. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, v. 40, n. 1, p. 101-120, 2010.

SELTING, K. A.; POWERS, B. E.; THOMPSON, L. J. *et al.* Outcome of dogs with high-grade soft tissue sarcomas treated with and without adjuvant doxorubicin chemotherapy: 39 cases (1996-2004). *Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 227, n. 9, p. 1442-1448, 2005.

SEO, K. W.; CHOI, U. S.; JUNG, Y. C. *et al.* Palliative intravenous cisplatina treatment for concurrent peritoneal and pleural mesothelioma in a dog. *J. Vet. Med. Sci.*, v. 69, n. 2, p. 201-204, 2007.

SHAW, S. Treatment of immune mediated skin disease in the dog and cat. *Compan. Anim.*, v. 18, n. 9, p. 446-450, 2013.

SHEAFOR, S. E.; COUTO, C. G.; WARD, H. *et al.* Clinical evaluation of methoximorpholino-doxorubicin (ece 23762) in dogs with spontaneous malignancies. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 14, n. 1, p. 86-89, 2000.

SHIBA, D. A.; WEINKAM, R. J. Quantitative analysis of procarbazine, procarbazine metabolites and chemical degradation products with application to pharmacokinetic studies. *J. Chromat. B. Biomed. Sci. Applic.*, v. 229, n. 2, p. 397-407, 1982.

SHIU, K. B.; MCCARTAN, L.; KUBICEK, L. *et al*. Intravenous administration of docetaxel to cats with cancer. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 25, n. 4, p. 916-919, 2011.

SHOEMAKER, R. H. The NCI60 human tumour cell line anticancer drug screen. *Nat. Rev. Cancer,* v. 6, p. 813, 2006.

SILVA, A. C. P. Gerenciamento de enfermagem em quimioterapia. *Rev. Soc. Bras. Cancerol.*, v. 1, n. 4, p. 3-8, 1998.

SILVA, M. J.; ALMEIDA, L. A. Quimioterapia. In: BARACAT, F. F.; FERNANDES, H. J.; SILVA, M. J. *Cancerologia atual*. São Paulo: Roca, p. 120-133, 2000.

SIMON, D.; NOLTE, I.; EBERLE, N. *et al.* Treatment of dogs with lymphoma using a 12-week, maintenance-free combination chemotherapy protocol. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 20, n. 4, p. 948-954, 2006.

SIMON, D.; SCHOENROCK, D.; BAUMGARTNER, W. Nolte I. Postoperative adjuvant treatment of invasive malignant mammary gland tumors in dogs with doxorubicin and docetaxel. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 20, n. 5, p. 1184-1190, 2006.

SMETS, I. A. Programmed cell death (apoptosis) and response to anticancer drugs. *Anticancer Drugs*, v. 5, p. 3-9, 1994.

SORENMO, K. U.; JEGLUM, K. A.; HELFAND, S. C. Chemotherapy of canine hemangiosarcoma with doxorubicin and cyclophosphamide. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 7, p. 370-376, 1993.

SPUGNINI, E. P. Preclinical models in electrochemotherapy: the role of veterinary patients. *Fut. Oncol.*, v. 8, n. 7, p. 829-837, 2012.

STETTNER, N.; BRENNER, O.; EILAM, R.; *et al.* Pegylated liposomal doxorubicin as a chemotherapeutic agent for treatment of canine transmissible venereal tumor in murine models. *J. Vet. Med. Sci.*, v. 67, n. 11, p. 1133-1139, 2005.

SWANSON, L. V. Potential hazards associated with low-lose exposure to antineoplastic agents: part I. Evidence for concern. *Compend. Cont. Educ. Pract. Vet.*, v. 10, p. 293-300, 1998.

TALARICO, L. R.; SCHATZBERG, S. J. Idiopathic granulomatous and necrotising inflammatory disorders of the canine central nervous system: a review and future perspectives. *J. Small Anim. Pract.*, v. 51, n. 3, p. 138-149, 2010.

THAMM, D. H.; MAULDIN, E. A.; VAIL, D. M. Prednisone and vimblastine chemotherapy for canine mast cell tumor – 41 cases (1992 – 1997). *J. Vet. Intern. Med.*, v. 13, p. 461-497, 1999.

THAMM, D. H.; TUREK, M. M.; VAIL, D. M. Outcome and prognostic factors following adjuvant prednisone/vinblastine chemotherapy for high-risk canine mast cell tumour: 61 cases. *J. Vet. Med. Sci.*, v. 68, n. 6, p. 581-587, 1999.

THAMM, D. H.; VAIL, D. M. Preclinical evaluation of a sterically stabilized liposome-encapsulated cisplatina in clinically normal cats. *Am. J. Vet. Res.*, v. 59, p. 286-289, 1998.

THEON, A. P.; VANVECHTEN, M. K.; MADEWELL, B. R. Intratumoral administration of carboplatina for treatment of squamous cell carcinomas of the nasal plane in cats. *Am. J. Vet. Res.*, v. 57, p. 205-210, 1996.

TRUMEL, C.; BOURGES-ABELLA, N.; TOURON, C. *et al.* Adverse haematological effects of vinblastine, prednisolone and cimetidine treatment: a retrospective study in fourteen dogs with mast cell tumours. *J. Vet. Med. Pathol. Clin. Med.*, v. 52, n. 6, p. 275-279, 2005.

TURNER, A. I.; HAHN, K. A.; RUSK, A. *et al.* Single agent gemcitabine chemotherapy in dogs with spontaneously occurring lymphoma. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 20, n. 6, p. 1384-1388, 2006.

VAIL, D. M. Recent advances in chemotherapy for lymphoma of dogs and cats. *Comp. Cont. Educ. Pract. Vet.*, v. 15, n. 8, p. 1031-1037, 1993.

VETERINARY, C. O. O. G. Veterinary cooperative oncology group-Common terminology criteria for adverse events (VCOG-CTCAE) following chemotherapy or biological antineoplastic therapy in dogs and cats v1. *Vet. Comp. Oncol.*, v. 2, p. 194-213, 2004.

VINCENT, T.; DEVITA, JR.; CHU, E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res.*, v. 68, p. 8643-8653, 2008.

VIVIANO, K. R. Update on immununosuppressive therapies for dogs and cats. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, v. 43, n. 5, p. 1149-1170, 2013.

WAKSVIK, H.; KLEPP, O.; BROGGER, A. Chromosome analyses of nurses handling cytostatic agents. *Cancer Treat. Rev.*, v. 65, p. 607-610, 1981.

WATSON, A. D. J. Guidelines for handling antineoplastic and immunosuppressive drugs. *Austral. Vet. J.*, v. 75, n. 12, p. 868-879, 1997.

WEINBERG, R. A. *Uma Célula Renegada*. Rio de Janeiro: Rocco, 2000.

WEISSE, C.; SOARES, N.; BEAL, M. W. *et al.* Survival times in dogs with right atrial hemangiosarcoma treated by means of surgical resection with or without adjuvant chemotherapy: 23 cases (1986-2000). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 226, n. 4, p. 575-579, 2005.

WHEELER, G. P.; JOHNSTON, T. P.; BOWDON, B. J. *et al.* Comparison of the properties of metabolites of CCNU. *Biochem. Pharmacol.*, v. 26, n. 24, p. 2331-2336, 1977.

WOLFESBERGER, B.; WALTER, I.; HOELZL, C. *et al.* Antineoplastic effect of the cyclooxygenase inhibitor meloxicam on canine osteosarcoma cells. *Res. Vet. Sci.*, v. 80, n. 3, p. 308-316, 2006.

ZHANG, J.; STEVENS, M. F. G.; BRADSHAW, T. D. Temozolomide: mechanisms of action, repair and resistance. *Current Mol. Pharmacol.*, v. 5, n. 1, p. 102-114, 2012.

ZIMMERMAN, P. F.; LARSEN, R. K.; BARKLEY, E. M. Recommendations for the safe handling of injectable antineoplastic drugs products. *Am. J. Hosp. Pharm.*, v. 38, p. 1693 1695, 1981.

OceanofPDF.com

17 Quimioterapia Metronômica

Sabrina Marin Rodigheri e Andrigo Barboza De Nardi

Introdução

O tratamento do câncer em cães e gatos evoluiu significativamente nas últimas décadas, principalmente em virtude do aprimoramento das técnicas cirúrgicas e da utilização de protocolos de quimioterapia antineoplásica. Diversos fármacos citotóxicos são utilizados rotineiramente na Oncologia Veterinária, empregados no tratamento de neoplasias hematopoéticas, em terapias adjuvantes para o controle de micrometástases em potencial, na prevenção de recidivas de tumores sólidos e no tratamento paliativo de tumores irressecáveis ou metastáticos.

Os baixos índices de cura e a ocorrência de efeitos adversos associados aos protocolos quimioterápicos convencionais têm proporcionado o aumento de pesquisas em busca de outras opções terapêuticas, mais eficazes contra as neoplasias e menos tóxicas ao paciente.

Uma das filosofias associadas à terapêutica oncológica sugere que o câncer é uma doença crônica e por este motivo deve ser tratado como outras doenças crônicas. A partir dessa observação, protocolos contínuos utilizando baixas doses de agentes citotóxicos, em intervalos curtos e regulares de administração, passaram a ser investigados como opção

terapêutica e receberam a denominação quimioterapia contínua em baixa dose ou quimioterapia metronômica. Esta última denominação tem sido a mais utilizada, pois os protocolos metronômicos assemelham-se a um metrônomo, instrumento utilizado para manter o ritmo musical constante e regular.

Mecanismo de ação

Quimioterapia convencional

A quimioterapia antineoplásica consiste na administração sistêmica ou regional de agentes citotóxicos, com o objetivo de eliminar ou interromper a proliferação de células malignas. Atualmente, as modalidades de quimioterapia antineoplásica incluem a quimioterapia convencional e a metronômica.

A quimioterapia convencional, também denominada quimioterapia em altas doses, baseia-se no princípio de que o índice de morte celular está diretamente relacionado com a dose do fármaco utilizado. Os protocolos convencionais são baseados no equilíbrio dinâmico entre a atividade citotóxica tumoral máxima e a toxicidade aceitável para o paciente. Os fármacos antineoplásicos disponíveis não atuam de forma seletiva sobre as células tumorais, mas afetam células sadias que apresentam elevados índices de divisão celular.

Uma vez que os protocolos convencionais empregam a dose máxima tolerada (DMT) pelo paciente, é necessário um período de descanso após a administração do fármaco antineoplásico para permitir a recuperação dos tecidos sadios, de forma a minimizar os efeitos adversos. Por esse motivo, os protocolos quimioterápicos convencionais envolvem a administração de fármacos em intervalos de 7, 14, 21 ou 30 dias. As desvantagens do longo intervalo entre as doses máximas toleradas dos agentes citotóxicos são o

reparo dos danos celulares e a consequente repopulação das células tumorais.

A ocorrência de efeitos adversos associados às altas doses de fármacos citotóxicos, que muitas vezes deixam os pacientes mais debilitados do que a doença primária, pode resultar em baixa qualidade de vida durante o tratamento antineoplásico. Em Medicina Veterinária, os efeitos adversos são menos aceitáveis do que na Medicina, podendo resultar na administração de doses menores dos fármacos antineoplásicos em regimes quimioterápicos convencionais, relutância para iniciar o tratamento quimioterápico antineoplásico ou desistência do protocolo terapêutico.

Quimioterapia metronômica

Protocolos de quimioterapia metronômica baseiam-se na utilização de fármacos antineoplásicos tradicionalmente empregados em quimioterapia convencional, administrados VO, em baixas doses, intervalos curtos e regulares (Figura 17.1).

A ciclofosfamida tem sido o fármaco mais investigado em protocolos de quimioterapia metronômica. Em Medicina Veterinária, também foram conduzidos estudos clínicos com clorambucila e lomustina. Capecitabina, metotrexato, trofosfamida e etoposídeo têm sido utilizados em seres humanos com diferentes tipos de câncer.

O conceito de quimioterapia metronômica considera que os fármacos antineoplásicos alteram o microambiente tumoral mediante efeitos antiangiogênicos e imunomoduladores, além dos efeitos citotóxicos que exercem sobre as células neoplásicas (Figura 17.2). O baixo custo, a facilidade de administração e o menor tempo de permanência em ambiente hospitalar também representam importantes vantagens desse protocolo terapêutico.

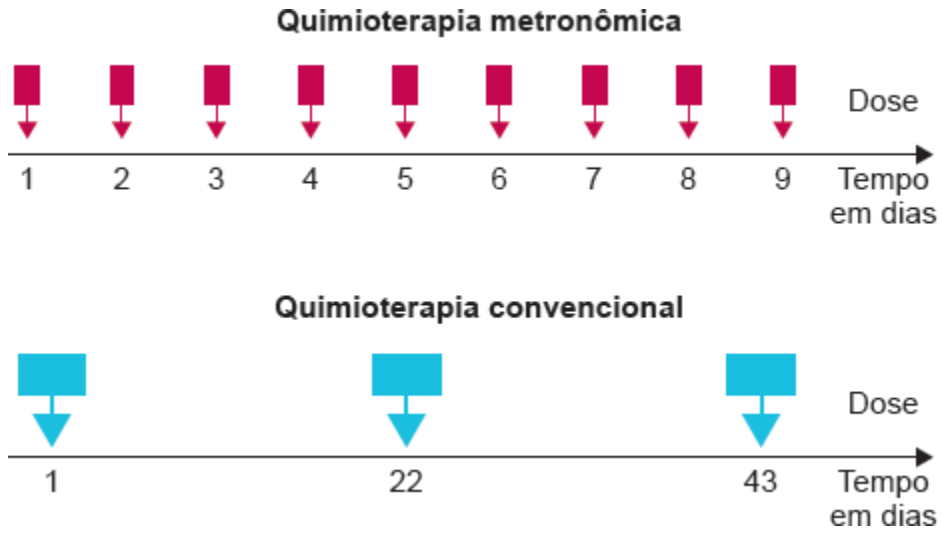


Figura 17.1 Dose e intervalo de administração dos fármacos antineoplásicos em protocolos de quimioterapia metronômica em comparação a protocolos de quimioterapia convencional.

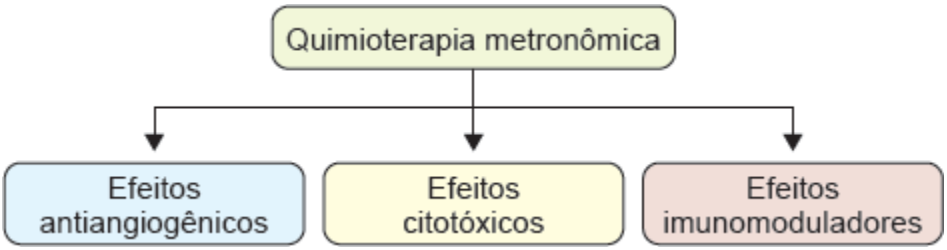


Figura 17.2 Efeitos da quimioterapia metronômica.

Efeitos citotóxicos

Um dos mecanismos responsáveis pelo benefício clínico obtido com a utilização da quimioterapia metronômica é o efeito citotóxico dos fármacos sobre as células tumorais. Uma vez que a eficácia desses fármacos foi comprovada por meio da utilização em doses elevadas, é necessário o estabelecimento das doses biologicamente efetivas de cada fármaco em protocolos metronômicos.

Estudos prévios sugerem que as terapias metronômicas não têm grande capacidade de induzir apoptose, em decorrência da utilização de baixas doses dos fármacos citotóxicos. Entretanto, a indução de senescência das

células tumorais pode ser um importante mecanismo de controle da proliferação tumoral nessa modalidade terapêutica.

Uma das estratégias da quimioterapia metronômica é a redução do intervalo de administração entre as doses dos fármacos citotóxicos. O uso contínuo de fármacos antineoplásicos em doses biologicamente efetivas, administradas em intervalos de 24 ou 48 h, proporciona baixos e contínuos níveis circulantes dos agentes citotóxicos, garantindo efeitos antitumorais duradouros.

Efeitos antiangiogênicos

Angiogênese é o termo designado para denominar a formação de novos vasos sanguíneos a partir de um leito vascular preexistente. O crescimento das neoplasias está condicionado a um aporte vascular adequado, uma vez que a sobrevivência das células tumorais depende de quantidades apropriadas de oxigênio e nutrientes, bem como da habilidade celular de eliminar toxinas. Sem o recrutamento de sua própria rede vascular, um tumor não pode exceder 2 mm de diâmetro. A angiogênese constitui um pré-requisito não apenas para o crescimento contínuo do tumor primário, mas também para a formação de metástases.

Nos últimos anos, a angiogênese tem sido considerada um importante alvo terapêutico na Oncologia. As células endoteliais dos vasos tumorais são altamente sensíveis a fármacos citotóxicos, uma vez que se encontram em elevada replicação celular para garantir a neoangiogênese tumoral. Quando se consideram os efeitos antiangiogênicos, a desvantagem dos protocolos quimioterápicos convencionais em comparação com a quimioterapia metronômica relaciona-se com o período de intervalo entre as doses dos fármacos antineoplásicos, que possibilita o crescimento e a substituição das células endoteliais agredidas, promovendo apenas efeito antiangiogênico transitório.

Células endoteliais progenitoras são mobilizadas a partir da medula óssea para o microambiente tumoral durante o processo de angiogênese. Essas células também são alvos diretos da quimioterapia antineoplásica. Os níveis de células endoteliais progenitoras diminuem acentuadamente após quimioterapia com dose máxima tolerada, entretanto voltam a aumentar durante o longo intervalo existente entre a administração dos quimioterápicos. Na quimioterapia metronômica, em decorrência das contínuas doses dos fármacos citotóxicos, ocorre apoptose sustentada das células endoteliais progenitoras.

Além dos efeitos diretos sobre as células endoteliais dos vasos tumorais e as células endoteliais progenitoras, acredita-se que a quimioterapia metronômica atue na modulação do balanço entre substâncias pró-angiogênicas e antiangiogênicas presentes no microambiente tumoral. Pesquisas demonstraram elevação da trombospondina-1, um fator de crescimento antiangiogênico, durante a quimioterapia metronômica com ciclofosfamida. Esses estudos sugerem que a quimioterapia metronômica possa potencializar os efeitos pró-apoptóticos da trombospondina-1 sobre as células endoteliais dos vasos tumorais, prolongando o efeito antiangiogênico.

Ainda não está bem estabelecido quais são os fármacos antineoplásicos que apresentam os melhores efeitos antiangiogênicos. Estudos *in vitro* revelaram que doses extremamente baixas de paclitaxel e doxorrubicina são suficientes para promover a inibição da proliferação das células endoteliais. Entretanto, o uso metronômico desses fármacos limitado em decorrência da necessidade de administração intravenosa. Ciclofosfamida, metotrexato e capecitabina foram investigados em diferentes estudos clínicos, e observou-se que esses fármacos promovem apoptose sustentada das células endoteliais.

Fármacos inibidores da ciclo-oxigenase-2 também apresentam atividade antitumoral mediada pela inibição da angiogênese. Estudos preliminares

têm revelado que a atividade antitumoral de fármacos citotóxicos é potencializada pelos anti-inflamatórios não esteroidais, como o piroxicam e o celecoxibe, em protocolos de quimioterapia metronômica. Associações da quimioterapia metronômica com outras terapias antiangiogênicas, incluindo os anticorpos monoclonais antiangiogênicos (bevacizumabe) ou fármacos inibidores de receptores tirosina quinase (toceranib ou masitinib), também têm revelado melhores resultados em comparação com o uso isolado dos fármacos antineoplásicos em baixas doses.

Uma importante vantagem das terapias antiangiogênicas é o atraso ou a inibição da resistência a múltiplos fármacos citotóxicos, já que essas terapias têm como alvo as células endoteliais geneticamente estáveis de vasos sanguíneos tumorais recém-formados, em lugar das células tumorais geneticamente instáveis, que são propensas a sofrer mutação e desenvolver resistência aos fármacos citotóxicos.

Efeitos imunomoduladores

O reconhecimento de antígenos tumorais envolve diferentes tipos celulares e moléculas do sistema imunológico. Em tecidos neoplásicos, são encontrados macrófagos ativados, células NK, linfócitos T e imunoglobulinas. A eliminação das células tumorais requer o envolvimento dos componentes da imunidade inata e da imunidade adaptativa, por meio da geração de uma resposta imune humoral e celular integradas. Entretanto, tumores são capazes de desenvolver mecanismos de resistência à resposta imunológica gerada pelo organismo e escapar do combate do sistema imune.

As células dendríticas são as principais células apresentadoras de antígenos do sistema imune. A diminuição do número ou o bloqueio da atividade de células dendríticas podem resultar em deficiência na expansão ou ativação de linfócitos T específicos. A quimioterapia convencional está associada à redução da viabilidade e do número de células dendríticas.

Estudos recentes indicam que doses baixas de determinados agentes antineoplásicos modulam positivamente o estado de ativação e as funções das células dendríticas, otimizando a resposta imune antitumoral.

Os linfócitos T reguladores têm sido detectados em pacientes humanos e animais com diferentes tipos de câncer, sendo responsáveis pela progressão tumoral em decorrência da supressão da atividade das células T citotóxicas, T auxiliares e células NK. Pesquisas recentes têm demonstrado que fármacos antineoplásicos promovem a inibição dos linfócitos T reguladores envolvidos nos mecanismos de tolerância imunológica induzida por tumores, entretanto, em doses máximas toleradas, suprimem a imunidade do hospedeiro. A administração metronômica de ciclofosfamida oral tem induzido a redução significativa do percentual de linfócitos T reguladores circulantes em humanos e animais com diferentes tipos de neoplasia, preservando o número e a função dos demais linfócitos. Pesquisadores salientam que a manipulação farmacológica com objetivo de reduzir e/ou inibir seletivamente os linfócitos T reguladores deve constituir o arsenal terapêutico contra o câncer. Em estudo recente realizado em camundongos, constatou-se controle do crescimento tumoral por meio da estimulação de linfócitos T citotóxicos secundária à depleção de linfócitos T reguladores com o uso da quimioterapia metronômica com paclitaxel.

A imunoterapia constitui uma alternativa promissora para reduzir a ocorrência de recidivas e metástases tumorais. A associação de vacinas antitumorais à quimioterapia metronômica pode ser uma alternativa para a estimulação da resposta imune associada a efeitos citotóxicos e antiangiogênicos dos fármacos antineoplásicos. A administração metronômica de paclitaxel associada à vacina antitumoral proporcionou atraso no crescimento tumoral e menores índices de metástases em camundongos.

Indicações terapêuticas

A quimioterapia metronômica tem sido investigada como opção terapêutica para animais debilitados por neoplasias avançadas ou comorbidades, tendo como objetivo o controle da progressão tumoral, com mínimos efeitos adversos. Adicionalmente, a eficácia dessa modalidade terapêutica tem sido avaliada em tumores recidivantes, irressecáveis ou metastáticos.

Pesquisadores salientam que a quimioterapia metronômica não deve substituir os consagrados protocolos de quimioterapia convencional que utiliza altas doses de fármacos antineoplásicos, mas deve ser investigada como opção de terapia combinada com anticorpos monoclonais antiangiogênicos, fármacos inibidores de receptores tirosina quinase, anti-inflamatórios não esteroidais e imunoterapia.

Apesar do uso frequente em humanos e animais, é importante salientar que a quimioterapia metronômica não foi, até o momento, sistematicamente avaliada. Ainda existem vários desafios na concepção de protocolos eficazes de quimioterapia metronômica, incluindo a seleção dos fármacos adequados e o estabelecimento das doses eficazes.

Pesquisadores relataram eficácia no tratamento paliativo de cães com osteossarcoma metastático, carcinoma prostático metastático e sarcoma histiocítico utilizando doxiciclina (5 mg/kg, a cada 24 h), piroxicam (0,3 mg/kg, a cada 48 h) e ciclofosfamida (25 mg/m^2, a cada 48 h) como protocolo de quimio-terapia metronômica.

A administração metronômica de ciclofosfamida (12,5 a 25 mg/m^2, a cada 24 h, durante 3 semanas) alternada com etoposídeo (50 mg/m^2, a cada 24 h, durante 3 semanas) e piroxicam (0,3 mg/kg, a cada 24 h) em pacientes com hemangiossarcoma esplênico foi bem tolerada como terapia adjuvante. O tempo de sobrevida associado ao protocolo metronômico foi semelhante ao obtido com protocolos utilizando doxorrubicina em doses máximas toleradas, entretanto a quimioterapia metronômica revelou-se uma opção terapêutica atóxica e de baixo custo.

Estudo realizado em 11 cães com sarcomas de tecidos moles revelou que a administração metronômica de ciclofosfamida oral (15 mg/m^2, a cada 24 h) promoveu redução significativa do percentual de linfócitos T reguladores circulantes e da densidade vascular no microambiente tumoral após 28 dias de tratamento, confirmando os efeitos antiangiogênicos e imunomoduladores dessa modalidade terapêutica.

O uso da ciclofosfamida oral na dose de 10 mg/m^2, a cada 24 h, associada ao piroxicam, na dose de 0,3 mg/kg, a cada 24 h, como terapia adjuvante em 85 cães com sarcomas de tecidos moles excisados incompletamente, promoveu aumento do intervalo livre da doença em comparação com o grupo-controle.

Pesquisadores avaliaram o uso da ciclofosfamida oral (25 mg/m^2, a cada 24 h) associada ao celecoxibe (2 mg/kg, a cada 24 h) em cães com diferentes tipos de neoplasia metastática, incluindo adenocarcinoma mamário, adenocarcinoma pulmonar, mastocitoma, melanoma oral, adenocarcinoma apócrino, sarcoma pulmonar e carcinoma adrenocortical, e concluíram que a quimioterapia metronômica pode ser considerada primeira opção terapêutica para esses pacientes.

A administração metronômica de clorambucila, na dose de 4 mg/m^2, a cada 24 h, proporcionou 8% de remissão completa, 11% de remissão parcial e 47% de doença estável em cães com diferentes tipos de neoplasia maligna (mastocitoma, sarcoma de tecidos moles, carcinoma de tireoide, sarcoma histiocítico). O tempo médio de intervalo livre de progressão da doença foi de 61 dias, e o tempo médio de sobrevida, de 163 dias. Os autores do trabalho concluíram que o protocolo metronômico com clorambucila apresenta atividade antitumoral e é bem tolerado pelos pacientes.

Oitenta e um cães com diferentes tipos de neoplasias malignas irressecáveis cirurgicamente, excisadas incompletamente ou metastáticas, incluindo osteossarcoma, hemangiossarcoma, fibrossarcoma, melanoma oral, adenocarcinoma nasal, sarcoma indiferenciado, adenocarcinoma dos

sacos anais, carcinoma hepatocelular, sarcoma histiocítico, carcinoma de tireoide, carcinoma de células transicionais, carcinoma pulmonar, adenocarcinoma intestinal, mastocitoma, tumor ósseo multilobular e mieloma múltiplo, foram tratados com protocolo de quimioterapia metronômica com lomustina oral, na dose de 2,84 mg/m^2, a cada 24 h. O prognóstico dos pacientes avaliados neste estudo foi ruim em decorrência das comorbidades existentes e do estágio avançado das neoplasias no início do tratamento. Entretanto, os autores referiram que a quimioterapia metronômica representa uma opção de tratamento antineoplásico de baixo custo, fácil administração e com boa tolerância pelos pacientes, devendo ser avaliada em neoplasias diagnosticadas precocemente.

O uso de toceranib (2,75 mg/kg, em dias alternados) associado à quimioterapia metronômica com ciclofosfamida oral (15 mg/m^2, a cada 24 h) promoveu aumento da concentração sérica de interferon-gama e redução do número e do percentual de linfócitos T reguladores no sangue periférico de cães com diferentes tipos de neoplasias malignas. A adição de toceranib ao protocolo de quimioterapia metronômica com clorambucila e piroxicam, em cão com linfangiossarcoma recidivante, promoveu remissão completa da neoplasia e maior tempo de sobrevida.

Efeitos adversos

A toxicidade dos protocolos metronômicos pode ser associada aos efeitos comumente atribuídos aos fármacos antineoplásicos. Os efeitos adversos observados em protocolos de quimioterapia metronômica com ciclofosfamida incluem anorexia, cistite hemorrágica, vômito, diarreia e mielossupressão. Em estudo conduzido com a administração de lomustina oral, constatou-se moderada toxicidade hepática e renal, leve toxicidade hematológica e baixos índices de alterações gastrintestinais. A utilização de clorambucila em protocolo metronômico induziu anorexia, náuseas ou

diarreia em apenas quatro dos 36 animais avaliados. Não foram constatadas alterações hematológicas nesse estudo.

A administração metronômica de fármacos citotóxicos está associada a baixos índices de efeitos adversos. Dessa forma, esta modalidade terapêutica pode promover a estabilização da doença com qualidade de vida do paciente.

Bibliografia

ALLEGRINI, G.; DI DESIDERO, T.; BARLETTA, M. T. *et al.* Clinical, pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluations of metronomic UFT and cyclophosphamide plus celecoxibe in patients with advanced refractory gastrintestinal cancers. *Angiogenesis*, v. 15, n. 2, p. 275-286, 2012.

BERTOLINI, F.; PAUL, S.; MANCUSO, P. *et al.* Maximum tolerable dose and low-dose metronomic chemotherapy have opposite effects on the mobilization and viability of circulating endothelial progenitor cells. *Cancer Res.*, v. 63, n. 15, p. 4342– 4346, 2003.

BILLER, B. J.; DOW, S. Immunotheraphy of cancer. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. *Small animal clinical oncology*. 4. ed. St. Louis: Saunders Elsevier, cap. 13, p. 211-235, 2007.

BOCCI, G.; FRANCIA, G.; MAN, S. *et al.* Thrombospondin 1, a mediator of the antiangiogenic effects of low-dose metronomic chemotherapy. *Proceed. Nat. Acad. Sci.*, v. 100, n. 22, p. 12.917-12.922, 2003.

BROWDER, T.; BUTTERFIELD, C. E.; KRALING, B. M. *et al.* Folkman, J. Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer. *Cancer Res.*, v. 60, n. 7, p. 1878-1886, 2000.

BURTON, J. H.; MITCHELL, L.; THAMM, D. H. *et al.* Low-dose cyclophosphamide selectively decreases regulatory T cells and inhibits angiogenesis in dogs with soft tissue sarcoma. *J. Vet. Int. Med.*, v. 25, n. 4, p. 920-926, 2011.

CHEN, C. H.; HO, C. M.; CHANG, M. C. *et al.* Metronomic chemotherapy enhances antitumor effects of cancer vaccine by depleting regulatory T lymphocytes and inhibiting tumor angiogenesis. *Mol. Therap.*, v. 18, n. 6, p. 1233-1243, 2010.

CHUN, R.; GARRETT, L. D.; VAIL, D. M. Cancer chemotheraphy. In: WITHROW, S.; VAIL, D. M. *Withrow & MacEwen's – small animal clinical oncology*, 4. ed. St. Louis: Saunders Elsevier, p. 163-192, 2007.

CHUN, R.; THAMM, D. H. Targeting angiogenesis and tumor vasculature. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. *Small animal clinical oncology*. 4. ed. St. Louis: Saunders Elsevier, cap. 14, p. 259-

266, 2007.

DREVS, J.; FAKLER, J.; EISELE, S. *et al.* Antiangiogenic potency of various chemotherapeutic drugs for metronomic chemotherapy. *Anticancer Res.*, v. 24, n. 3, p. 1759-1764, 2004.

EL-ARAB, L. R. E.; SWELLAM, M.; EL MAHDY, M. M. Metronomic chemotherapy in metastatic breast cancer: Impact on VEGF. *J. Egypt. Nat. Cancer Inst.*, v. 24, n. 1, p. 15-22, 2012.

ELMSLIE, R. E.; GLAWE, P.; DOW, S. W. Metronomic therapy with cyclophosphamide and piroxicam effectively delays tumor recurrence in dogs with incompletely resected soft tissue sarcomas. *J. Vet. Int. Med.*, v. 22, n. 6, p. 1373-1379, 2008.

FIDLER, I. J.; ELLIS, L. M. Chemotherapeutic drugs–more really is not better. *Nat. Med.*, v. 6, n. 5, p. 500-502, 2000.

GHIRINGHELLI, F.; MENARD, C.; PUIG, P. E. *et al.* Metronomic cyclophosphamide regimen selectively depletes CD4+CD25+ regulatory T cells and restores T and NK effector functions in end stage cancer patients. *Cancer Immunol. Immunother.*, v. 56, n. 5, p. 641-648, 2007.

KERBEL, R. S.; KAMEN, B. A. Antiangiogenic basis of low-dose metronomic chemotherapy. *Nat. Rev. Cancer*, v. 4, n. 6, p. 423-436, 2004.

KERBEL, R. S.; KLEMENT, G.; PRITCHARD, K. *et al.* Continuous low dose antiangiogenic/metronomic chemotherapy: from the research laboratory into the oncology clinic. *Annals Oncol.*, v. 13, n. 1, p. 12-15, 2002.

LANA, S.; U'REN, L.; PLAZA, S. *et al.* Continuous low-dose oral chemotherapy for adjuvant therapy of splenic hemangiosarcoma in dogs. *J. Vet. Int. Med.*, v. 21, n. 4, p. 764-769, 2007.

LEACH, T. N.; CHILDRESS, M. O.; GREENE, S. N. *et al.* Prospective trial of metronomic chlorambucil chemotherapy in dogs with naturally occurring cancer. *Vet. Comp. Oncol.*, v. 10, n. 2, p. 102-112, 2012.

LIPTAK, J. M.; DERNELL, W. S.; EHRHART, E. *et al.* Canine appendicular osteosarcoma: diagnosis and palliative treatment. *Comp. Cont. Educ. Practis. Vet.*, p. 172-183, 2004.

MARCHETTI, V.; GIORGI, M.; FIORAVANTI, A. *et al.* First-line metronomic chemotheraphy in a metastatic model of spontaneous canine tumors: a pilot study. *Investigat. New Drugs*, v. 30, n. 4, p. 1725-1730, 2012.

MARCINOWSKA, A.; WARLAND, J.; BREARLEY, M. *et al.* A novel approach to treatment of lymphangiosarcoma in a boxer dog. *J. Small Anim. Pract.*, v. 54, n. 6, p. 334-337, 2013.

MITCHELL, L.; THAMM, D. H.; BILLER, B. J. Clinical and immunomodulatory effects of toceranib combined with low-dose cyclophosphamide in dogs with cancer. *J. Vet. Int. Med.*, v. 26, n. 2. p. 355-362, 2012.

MUTSAERS, A. J. Antiangiogenic and metronomic theraphy. In: WITHROW, S.; VAIL, D. M.; PAGE, R. L. *Withrow & MacEwen's – small animal clinical oncology*. 5. ed. St. Louis: Saunders Elsevier, p. 229-236, 2013.

MUTSAERS, A. J. Metronomic chemoteraphy. *Topics in Comp. Anim. Med.*, v. 24, n. 3, 2009.

SCHAROVSKY, O. G.; MAINETTI, L. E.; ROZADOS, V. R. Metronomic chemotherapy: changing the paradigm that more is better. *Cur. Oncol.*, v. 16, n. 2, p. 7-15, 2009.

SHAKED, Y.; EMMENEGGER, U.; MAN, S. *et al.* Optimal biologic dose of metronomic chemotherapy regimens is associated with maximum antiangiogenic activity. *Blood*, v. 106, n. 9, p. 3057-3061, 2005.

TRIPP, C. D.; FIDEL, J.; ANDERSON, C. L. *et al.* Tolerability of metronomic administration of lomustine in dogs with cancer. *J. Vet. Int. Med.*, v. 25, n. 2, p. 278-284, 2011.

OceanofPDF.com

18 Eletroquimioterapia

Carlos Henrique Maciel Brunner

Introdução

A eletroquimioterapia (EQT) é o processo de quimioterapia potencializada pela eletroporação da membrana citoplasmática por meio de pulsos elétricos. A técnica permite maior penetração localizada de fármacos quimioterápicos no citoplasma de células, inclusive nas tumorais. Tem sido empregada como forma de tratamento, único ou coadjuvante, para tumores superficiais em diversas espécies. Apresenta vantagens como ausência ou baixa ocorrência de efeitos adversos sistêmicos, pequeno número de aplicações, baixo custo e alta efetividade.[1,2]

Vários estudos indicam a elevada atividade antitumoral da eletroquimioterapia em fibrossarcomas, melanomas e carcinomas em camundongos, ratos e coelhos, com bons resultados clínicos em humanos, felinos, cães e equinos.[3,4]

Histórico

A aplicação de campos elétricos sobre as células não é prática recente, já que seus efeitos térmicos são conhecidos há muito tempo; porém,

principalmente na década de 1960, outros fenômenos ocasionavam a morte celular por condições não esclarecidas, mas sabidamente não por aquecimento, passaram a ser notados.[5]

Posteriormente, estudos provaram que ocorria hemólise em hemácias suspensas em solução isotônica quando submetidas a campos elétricos da ordem de kV/cm com duração de µs; essa lise ocorria em consequência da permeabilização da membrana citoplasmática a íons e moléculas antes impermeáveis à célula, processo denominado eletroporação. A entrada dessas substâncias ocorria através de poros formados na membrana de eritrócitos, que podiam ser definitivos ou não, conforme o padrão elétrico aplicado; dessa forma, poderia haver novo selamento da membrana após a poração, sem ocasionar a lise celular.[6]

Em 1987, houve o primeiro relato, por Okino, da associação de pulsos elétricos com quimioterápicos no tratamento de neoplasias, sendo que a técnica utilizou 5 kV/cm e pulsos de 2 ms.[7] Os padrões mais atuais de utilização da eletroporação para eletroquimioterapia foram primeiro relatados por Mir, em 1991, com 1.500 V/cm, 100 µs de duração em 8 pulsos em 1 Hz.[8]

Princípios

Por se tratar de terapia ainda em difusão no Brasil, diversas vezes ocorrem interpretações errôneas de publicações que relatam o uso de eletricidade com quimioterápicos na Oncologia, confundindo-se eletroterapia com a eletroquimioterapia. Ambas empregam a eletricidade, mas são muito distintas em seus princípios, suas técnicas e seus efeitos.[9] A Tabela 18.1 resume essas diferenças.

A membrana citoplasmática é constituída por matriz fluida de fosfolipídios dispostos de maneira ordenada. As cabeças polares dos fosfolipídios estão justapostas lateralmente e voltadas para o meio aquoso, seja ele extra ou intracelular, e as caudas lipídicas e apolares, voltadas

contra as outras caudas de mesma natureza. Essa estrutura da membrana celular atua como barreira fortemente impermeável à penetração de moléculas exógenas no citoplasma, principalmente as não lipídicas. Apenas um limitado número de compostos pode entrar na célula por difusão simples ou por meio de transporte específico, à custa de gasto de energia.[10]

A bicamada de fosfolipídios da membrana confere, entre outras, duas características relevantes à EQT. A baixa permeabilidade a íons por difusão permite que se criem gradientes de concentração entre os meios extracelulares e o citosol, armazenando potenciais elétricos. No mesmo sentido, proporciona baixa condutibilidade elétrica e mimetiza um sistema capacitor que tem a faculdade de armazenar diferenças de potenciais elétricos. Quando submetida a significativas diferenças de potenciais elétricos, ocorre movimento de íons ao longo dos campos elétricos, quando da polarização, provocando intensa perturbação do equilíbrio eletrogênico das células.[11]

Tabela 18.1 Padrões das técnicas de eletroquimioterapia e eletroterapia.

Padrões	Eletroquimioterapia	Eletroterapia
Intensidade elétrica	Alta voltagem (kV)	Baixa voltagem (V)
Tempo de aplicação	Ultracurto (µs)	Longo (min)
Princípio da técnica	Eletroporação	Eletrólise e diatermia
Efeito sobre o tecido	Apoptose e necrose	Necrose
Uso de quimioterápico	Sempre associado	Não necessita de associação

Com a ação de campos elétricos na forma de pulsos, ocorre a migração de íons e moléculas polares entre o catodo e o anodo. Se essa movimentação de partículas ocorrer contra a membrana citoplasmática, em circunstâncias elétricas específicas, haverá a penetração de moléculas de água entre as caudas lipídicas dos fosfolipídios, criando um pré-poro, ainda hidrofóbico. Com a persistência dos pulsos elétricos parametrizados, ocorre rearranjo das cabeças polares e, portanto, hidrofílicas, contra o interior da espessura da própria membrana citoplasmática, gerando um poro hidrofílico no fenômeno denominado eletroporação, ou simplesmente poração.

A eletroporação ocorre quando o potencial elétrico transmembrana alcança valores críticos e pode ser dividida em quatro fases (Figura 18.1):[12]

- Indução (escala de tempo de microssegundo ou menos): o campo elétrico induz a alteração no potencial de membrana e tende a provocar defeitos quando atinge cerca de 200 mV
- Expansão (micro a milissegundo): o defeito se expande por tempo proporcional à presença do campo elétrico
- Estabilização (milissegundo): com a redução do campo elétrico, ocorre estabilização do processo, e a membrana se torna permeável a pequenas moléculas
- Selamento (minuto): a membrana volta a ser selada em um processo lento (*resealing*).

O diâmetro dos poros formados pode ter de 0,8 nm até 55 nm, considerando-se que a espessura média da membrana citoplasmática é de 5 nm. Essa grande variação encontrada ocorre pela diferença de métodos utilizados em modelos para se estimar, por cálculos matemáticos, as dimensões dos poros.[13,14]

A entrada de pequenas moléculas hidrofóbicas ocorre basicamente por processo de difusão após a poração.[12] A facilitação da penetração de pequenas moléculas por meio eletroforético também pode ocorrer durante a

permanência dos pulsos elétricos, porém persiste durante o selamento da membrana, que pode ocorrer por muito mais tempo que a duração do pulso, e por isso assume mais importância.[15]

O carregamento passivo durante o selamento lento permite um aumento rápido e significativo de fármacos que não apresentam transporte transmembrana eficiente. Isso assume importância na entrega de fármacos polares, como bleomicina e cisplatina, que induzem alta citotoxicidade em células tumorais quando são introduzidas em seus citoplasmas. Esse efeito será obtido mesmo se a concentração extracelular for baixa.[12]

A manutenção da viabilidade da célula, após a eletroporação, pode ou não ocorrer na dependência da transitoriedade dos poros formados na membrana citoplasmática.[16] Casos os poros sejam definitivos ou permaneçam por tempo muito prolongado, ocorrerão alterações tão significativas no citosol que serão incompatíveis com a manutenção celular. Como na EQT a finalidade da eletroporação é a facilitação da entrega de quimioterápicos à célula, a morte celular deve ocorrer por efeito desses fármacos, e não pela eletricidade.

Técnica

A permeabilização fugaz da membrana citoplasmática por aplicação de pulsos elétricos de alta intensidade, mantendo a viabilidade celular, depende de diversos parâmetros físicos associados à técnica, como: intensidade do pulso, número e duração de cada um deles.[10]

Entre os parâmetros de um campo elétrico, há a intensidade. Ela reflete a diferença de potencial elétrico entre dois polos e é expressa em volts. Se difere da corrente elétrica, que é a movimentação de elétrons, por diferença de potencial, dentro da matéria. Quanto maior for a voltagem, maior será a diferença de potencial entre os dois pontos. Quando se descreve a unidade V/cm, representa-se a diferença de potencial elétrico em dois polos de distância conhecida, por exemplo: 1.200 V/cm significa que, se a distância

entre os dois polos for de 1 cm, a voltagem aplicada será de 1.200 V, e, na mesma proporção, se a distância for de 0,5 cm, a voltagem será de 600 V.

A duração de um pulso elétrico significa quanto tempo os polos ficarão em determinada voltagem, ou seja, por qual período haverá aplicação de diferença de potencial elétrico. É uma unidade de tempo, e por isso expressa em segundos e suas frações: ms (milissegundo, que é a milésima parte de um segundo, 10^{-3} s) e µs (microssegundo, que é a milionésima parte de um segundo, 10^{-6} s).

Quando se colocam esses dados em um gráfico cartesiano XY, com a ordenada (Y) representando a voltagem e o eixo da abscissa (X) representando o tempo de duração dessa diferença de potencial, cria-se uma onda "quadrada", pois a voltagem sai de 0 V e sobe abruptamente até 1.000 V, permanecendo assim por 100 µs e caindo novamente a 0 (Figura 18.2).

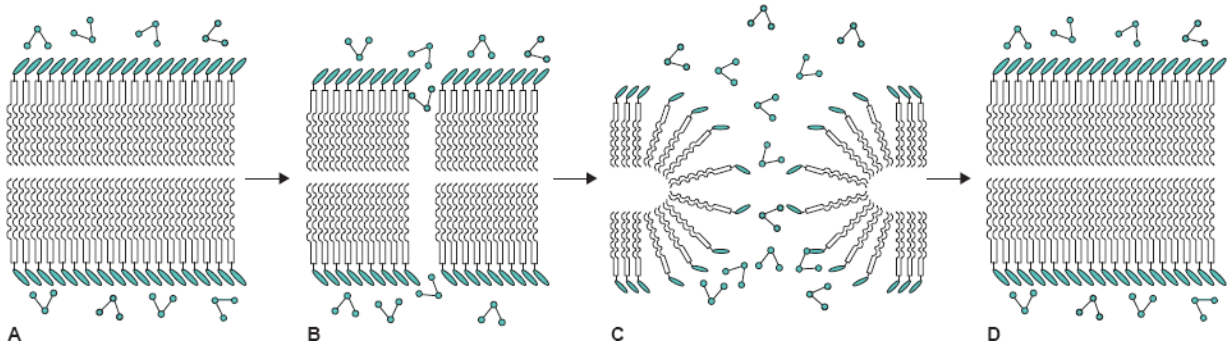


Figura 18.1 A a **D.** Fases da eletroporação da membrana citoplasmática.

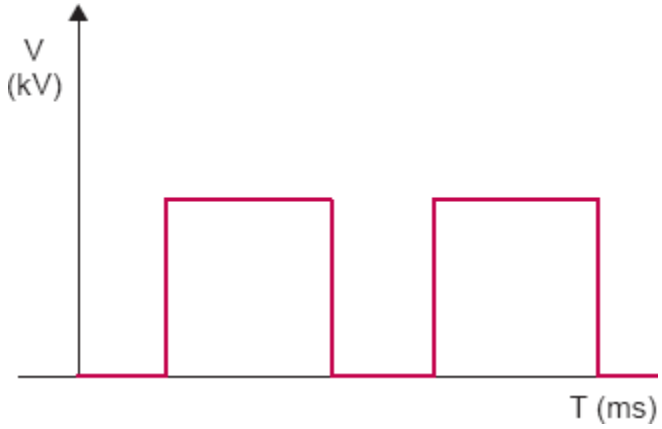


Figura 18.2 Gráfico dos pulsos elétricos por meio de ondas quadradas.

Cada vez que uma onda quadrada é gerada, significa que um pulso elétrico, de intensidade (V) e duração (µs) conhecidas, foi entregue. O número de vezes que esses pulsos são fornecidos por uma unidade de tempo é representado pela frequência, que é expressa em Hertz (Hz). Assim, se forem aplicados 8 pulsos na frequência de 1 Hz, significa que a cada segundo um pulso será entregue em um total de 8 s.

A intensidade dos pulsos elétricos aplicados na técnica de eletroquimioterapia apresenta variação entre os diversos autores consultados. Ao menos 1.000 V/cm são necessários para que ocorra a eletroporação, e acima de 1.500 V/cm, os poros se tornam irreversíveis; dessa forma, a janela para a EQT efetiva e segura ocorre entre 800 e 1.500 V/cm.[17] Diversos estudos pré-clínicos e clínicos em países como França, Itália, Eslovênia, Irlanda, Dinamarca foram realizados com a utilização da EQT.[18,19] Com base nesses trabalhos, definiram-se critérios técnicos para procedimentos eletroquimioterápicos em humanos, projeto denominado ESOPE (*European Standard Operating Procedures of Electrochemothearpy*), que fixa a diferença de potencial entre 1.000 e 1.300 V/cm.[20]

A comparação da combinação de diversos tempos de duração de pulsos, variando de 20 µs até 1.000 µs, com diferentes núme-ros de pulsos empregados, compreendendo a faixa de 1 a 64 pulsos elétricos na frequência de 1 Hz, com amplitude de 40 a 600 V, demonstrou que a técnica de 8 pulsos de 100 µs em 1 Hz esteve presente entre os grupos mais eficientes *in vitro*, sendo que a de menor eficácia foi de 16 pulsos de 20 µs em frequência de 1 Hz.[21]

Equipamento

O conjunto básico para a EQT consiste em um gerador de pulsos e diversos modelos de eletrodos para a aplicação sobre o tecido neoplásico (Figura 18.3).

O gerador de pulsos deve produzir potenciais elétricos pulsáteis com intensidades preestabelecidas que levam em consideração a distância entre os polos do eletrodo. O número de pulsos pode ser calibrado pelo operador assim como sua frequência de aplicação, porém a duração de cada pulso, por ser da ordem de milionésimos de segundo, habitualmente vem pré-configurada.

Existem duas formas principais dos eletrodos: o de placa e o de agulhas. O de placa não penetra propriamente nos tecidos, ele tem formato similar a uma tomada de pinos chatos, retangulares e paralelos entre si, que são aplicados sobre a superfície tumoral. São indicados em tratamentos de tumores pequenos e superficiais e devem ser aplicados com gel hidrofílico condutor para melhor transmissão elétrica. Os eletrodos de agulhas podem ter duas disposições mais comuns – uma com fileiras paralelas com diferentes números de agulhas, ou outra com apresentação circular das agulhas com um polo central –, e ambos são indicados em tratamentos de tumores mais profundos e de maiores dimensões. Os eletrodos com agulhas dispostas em duas fileiras paralelas (Figura 18.4) têm a vantagem de oferecer campos elétricos mais homogêneos e mais facilidade para cobrir áreas de aplicação sem que ocorram locais em que haja entrega excessiva, por sobreposição de pontos de aplicação, assim como áreas não eletroporadas, dada a dificuldade de distribuir de forma homogênea áreas circulares.[22]



Figura 18.3 Gerador de pulsos para eletroquimioterapia BK 100 (Pat. Req.) com ponteira de aplicação de agulhas e pedal de acionamento.

Quimioterápicos

O princípio da EQT se baseia na potencialização da ação de quimioterápicos por meio da eletroporação, portanto apenas as moléculas que não têm ou que apresentam baixa permeabilidade pela membrana plasmática pela hidrossolubilidade ou ausência de sistema de transporte transmembrana são candidatas à EQT. Vários agentes quimioterápicos foram testados *in vitro* para potencial aplicação em combinação com a eletroporação, como danorrubicina, doxorrubicina, etoposide, paclitaxel, actinomicina D, mitomicina C, 5-fluoruracila, vimblastina, vincristina, ciclofosfamida, carboplatina, cisplatina e bleomicina. Entretanto, apenas dois desses fármacos foram identificados com potenciais para a EQT. O primeiro é a bleomicina, que é hidrofílica e apresenta grande restrição ao transporte pela membrana celular, mas sua citotoxicidade pode ser amplificada centenas de vezes pela eletroporação. Testes *in vitro* mostram que menos de 0,1% da bleomicina adicionada a um meio torna-se associada

às células sem eletroporação.[23] O segundo é a cisplatina, cujo transporte pela membrana também é multiplicado. Apenas 50% da cisplatina é transportada por meio da membrana plasmática por difusão passiva, e o restante necessita de moléculas carreadoras. O acúmulo de cisplatina intracelular por meio da eletroporação permite que a citotoxicidade seja elevada em 80 vezes.[24]

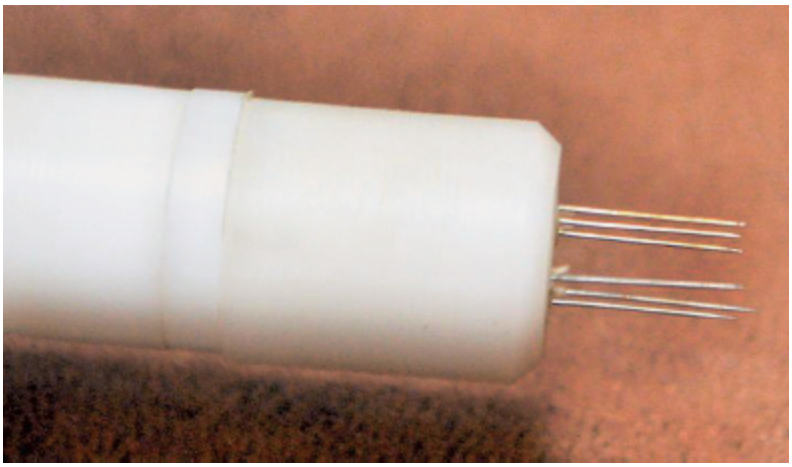


Figura 18.4 Ponteira de seis agulhas paralelas para eletroquimioterapia.

Tanto a cisplatina quanto a bleomicina podem ser utilizadas para a EQT. A literatura mostra boa efetividade para ambos os fármacos, porém grande parte dos trabalhos publicados se refere à EQT realizada em pacientes humanos. Na Medicina Veterinária, existem algumas particularidades que devem ser levadas em consideração para a escolha do melhor quimioterápico a ser empregado. Um ponto que deve ser considerado é que para os felinos a cisplatina é contraindicada por via venosa.[25,26] Outra consideração importante é a nefrotoxicidade provocada pela cisplatina; como grande parte dos cães com neoplasias é composta de pacientes senis, existe maior prevalência de nefropatas entre eles, o que contraindica esse quimioterápico. O terceiro ponto contra a cisplatina é seu efeito vesicante quando extravascular, provocando necrose local. Em grande parte das vezes, entre as indicações da EQT estão tumores em regiões onde a perda

tecidual pode provocar morbidade ou alteração estética indevida, e dessa forma a necrose pode não ser aceitável.

Orlowski *et al*. demonstraram que a eletropermeabilização celular potencializa a citotoxicidade da bleomicina em 5 a 6 vezes de magnitude.[27] Já Mir *et al*. relatam a potencialização desse fármaco *in vivo* em até 10 mil vezes. Algumas poucas centenas de moléculas que ganhem o citoplasma são necessárias para provocar a morte celular.[8]

Conforme a quantidade de moléculas internalizadas na célula, o mecanismo de morte celular se define entre apoptose, quando poucas moléculas de bleomicina atingem o citoplasma,[28] ou por mecanismo descrito como pseudoapoptose, se um grande número de moléculas atravessar a membrana citoplasmática.[29] No processo de pseudoapoptose, ocorre clivagem nas duas fitas do DNA, resultando em rápida geração de alterações morfológicas, assim como na apoptose usual. O termo pseudoapoptose foi designado porque este fenômeno é causado diretamente pela bleomicina, não envolvendo as proteases e endonucleases necessárias à apoptose típica.[28,29]

Para Cemazar *et al.*, a via de administração da bleomicina para a EQT pode ser intralesional ou intravenosa, sendo a efetividade antitumoral por EQT similar para ambas.[30] Mali *et al*.[31] compararam as vias venosa e intralesional para EQT com bleomicina e cisplatina e relataram aumento significativo na regressão completa tumoral quando do uso da aplicação intralesional de bleomicina em contraponto à via venosa. A baixa efetividade da EQT com bleomicina, aplicada por via venosa, pode ser explicada pelo volume insuficiente cobrindo, com concentração adequada do fármaco, todo o tumor, por força de fluxo sanguíneo heterogêneo ou por baixa concentração intersticial no momento da eletroporação.[32] Dessa forma, tem-se que a via intralesional é a de escolha para a EQT, e deve ser realizada quando o tumor for mensurável, nodular e de extensão que permita a aplicação do quimioterápico e a eletroporação em tempo

adequado (Figura 18.5). Já neoplasias basicamente ulcerativas que se apresentam clinicamente como uma cavidade, ou ainda as planas, mas com grande extensão, e por fim as realizadas no transcirúrgico são requisitos para a via venosa na administração do quimioterápico.

A citotoxicidade da bleomicina é tempo e concentração-dependente.[1,33] A janela de tempo após a aplicação do quimioterápico para a eletroporação recomendada pelo European Standard Operating Procedures on Electrochemoterapy (ESOPE), independentemente da via de aplicação, é de 28 min para o término da aplicação, sendo seguida na maioria dos estudos.[32]

Se a bleomicina (Tabela 18.2) ou a cisplatina (Tabela 18.3) for administrada por via intralesional, o volume tumoral deverá ser mensurado para cálculo da dose empregada (Figura 18.6).

Entre alguns métodos, podem-se medir 3 diâmetros ortogonais (altura, H; largura, L e comprimento, C) e aplicar na fórmula: $\pi \times H \times L \times C/6$.[34]



Figura 18.5 Aplicação intralesional de bleomicina em carcinoma espinocelular em vulva de égua.

Tabela 18.2 Doses de bleomicina intratumoral recomendadas (“a” e “b” são os maiores diâmetros das lesões).

Volume tumoral (V = ab2π/6)	< 0,5 cm^3	> 0,5 cm^3	> 1 cm^3
Bleomicina (1.000 UI/mℓ)	1 mℓ/cm^3	0,5 mℓ/cm^3	0,25 mℓ/cm^3

Tabela 18.3 Doses de cisplatina intratumoral recomendadas por volume neoplásico (“a” e “b” são os maiores diâmetros das lesões).

Volume tumoral (V = ab2π/6)	< 0,5 cm^3	0,5 cm^3 a 1 cm^3	> 1 cm^3
Cisplatina	2 mg/cm^3	1 mg/cm^3	0,5 mg/cm^3

Alguns tumores necessitam de novas sessões para regressão completa de seu volume, o que pode ocorrer em intervalos de 2 a 4 semanas. Nos casos de recidivas após regressão completa à EQT, o novo tratamento pode ser feito conforme a progressão tumoral.[35]



Figura 18.6 Medição do comprimento de mastocitoma cutâneo com paquímetro para cálculo do volume tumoral.

Mecanismos de ação

A morte celular induzida por dano na molécula de DNA inclui apoptose, um ativo processo de autodestruição que ocorre quando há mitose de células que contenham dano irreparável no DNA (Figura 18.7).[36]

O exato mecanismo pelo qual o dano ao DNA dispara o gatilho para a morte celular ainda está longe de ser perfeitamente conhecido, mas nesse contexto a bleomicina mimetiza os efeitos da radioterapia por produzir dano na fita simples e na dupla, na via catalítica.[37]

Em condições experimentais, a bleomicina atua sobre o DNA, causando quebra de fita simples ou de dupla fita, pelo mesmo mecanismo de ação, e desencadeando diferentes tipos de morte celular, dependendo do tipo e do número de quebras do DNA. Em cultura de tecido, quantidades moderadas de bleomicina intracelular geram entre 500 e 50.000 quebras na dupla fita de DNA e induzem a morte celular lenta, similar à morte celular mitótica por radiação ionizante. Contudo, quando quantidades maiores que 3×10^5 moléculas de bleomicina entram em cada célula, ocorre morte celular rápida por ação direta da bleomicina, sem ação relevante de endonuclease, com

características, bioquímicas e morfológicas, de apoptose, fenômeno denominado pseudoapoptose.[28]

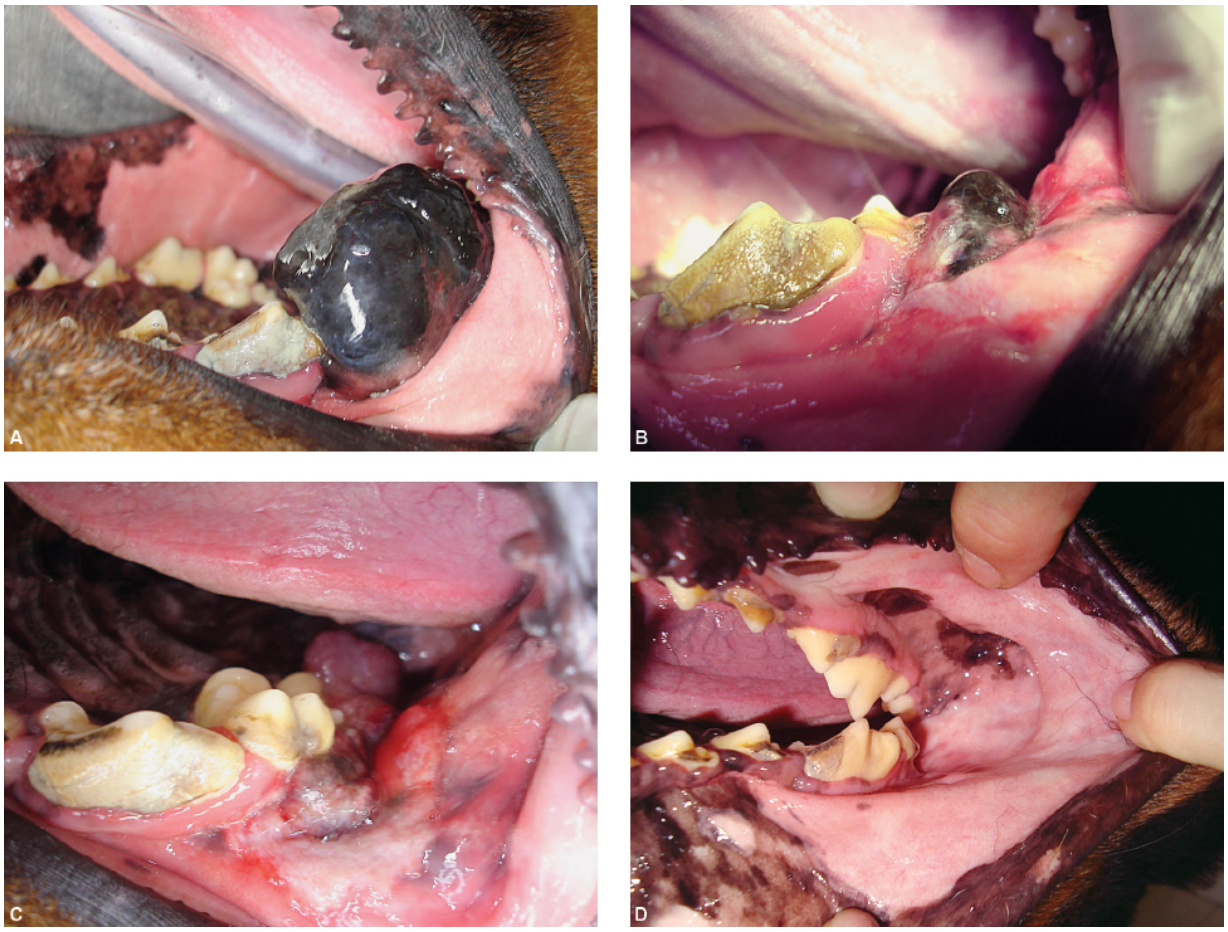


Figura 18.7 Involução de melanoma oral de cão (**A**) após 19 dias (**B**), 31 dias (**C**) e 150 dias (**D**) de eletroquimioterapia.

Além de facilitar a entrada de moléculas exógenas nos tecidos, a eletroporação atua modificando o fluxo sanguíneo nos tecidos tumorais e normais.[38] Diferentes técnicas têm sido empregadas para avaliar as mudanças na circulação sanguínea após a eletroporação na eletroquimioterapia[30,39], e há significativa redução na perfusão local sem qualquer alteração no fluxo sanguíneo da circulação sistêmica.[40] A depuração do quimioterápico do tecido tumoral é impedida pela redução do

fluxo sanguíneo[20], o que pode aumentar sua entrada em células tumorais permeabilizadas.[38]

A eletroporação induz duas fases transitórias que diminuem o fluxo sanguíneo no local da eletroporação. A primeira é imediata, intensa e muito fugaz, pois promove um bloqueio vascular de curta duração em decorrência de vasoconstricão arteriolar (Figura 18.8). A fase seguinte é mais lenta, de menor intensidade, porém mais duradoura por comprometer a ultraestrutura vascular.[39]

Serša *et al*. demonstraram, por meio da pigmentação pelo azul patente, que o fluxo sanguíneo é recuperado totalmente com a eletroporação isolada após 24 h. Na aplicação apenas de bleomicina, não houve alteração no fluxo vascular. Porém, quando houve a EQT com bleomicina, após 24 h da aplicação, o fluxo sanguíneo no local foi virtualmente ausente.[34]

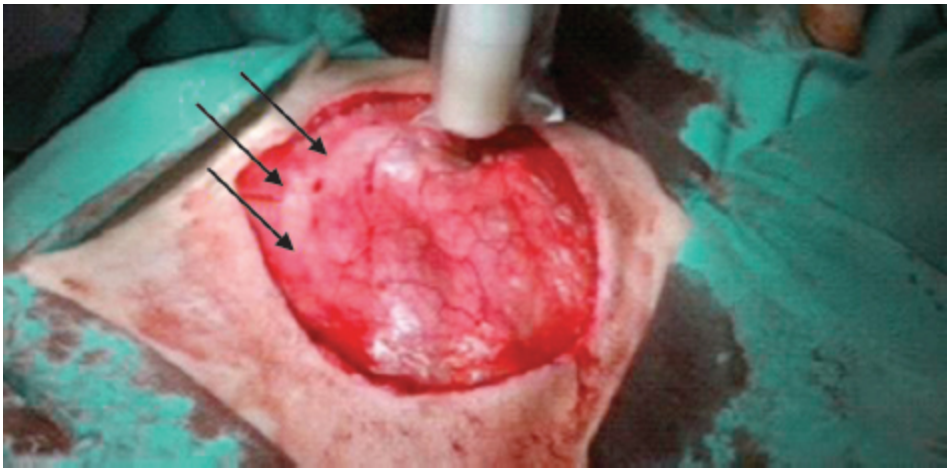


Figura 18.8 Área com intensa redução do fluxo sanguíneo imediatamente após a aplicação de pulsos elétricos (setas).

Os efeitos vasculares mais precoces são associados à constrição de arteríolas e vênulas. A diminuição de diâmetro das vênulas é imediata após a eletroporação, dura aproximadamente 3 min, e é bem menos significativa que o efeito arteriolar, que também tem início imediato e dura

aproximadamente 8 min até sua restauração completa ao diâmetro de antes dos pulsos elétricos (Figura 18.9).[38]

A causa da primeira fase da redução do fluxo sanguíneo, imediatamente após a aplicação dos pulsos elétricos, é ocasionada pela constrição reflexa das arteríolas por estímulo local do sistema nervoso simpático.[41] É importante ressaltar que esse efeito vascular, sem associação com quimioterápicos, não tem função antitumoral.[39]

Minutos após a redução do fluxo sanguíneo por vasoconstricão, em decorrência da aplicação de pulsos elétricos, ainda ocorre baixa perfusão do tecido eletroporado, que assim permanece por, ao menos, 30 min. Esse fenômeno ocorre por eletroporação de fibras musculares e células endoteliais, e com isso há aumento da pressão intersticial e diminuição da pressão intravascular.[41]

Mesmo após o efeito vascular inicial por eletroporação, é possível se evidenciar decréscimo significativo no fluxo sanguíneo por danos causados nas células endoteliais da neoplasia, promovendo desarranjo de microfilamentos e microtúbulos do citoesqueleto dessas células.[30,42,43]

O bloqueio vascular provocado pela vasoconstrição reflexa após a eletroporação faz com que ocorra represamento sanguíneo local e, consequentemente, aumento do tempo em que as células tumorais ficam expostas aos quimioterápicos, prevenindo também sangramento nos tecidos[2,39] (ver Figura 18.7). Esse período é mais pronunciado nos tecidos neoplásicos, provavelmente secundário ao tipo de vascularização tumoral, que se apresenta de forma irregular, e pode permanecer por horas, ao contrário de poucos minutos nos tecidos normais.[20]

Indicações

A efetividade da EQT depende da concentração extracelular do fármaco no momento da eletroporação e da distribuição do campo elétrico no tumor. Teoricamente, se houver poração de todas as células e a disponibilidade de

quimioterápico em quantidade suficiente, todos os tumores sólidos serão passíveis de ser tratados por EQT, independentemente da histologia tumoral.[44] Outros parâmetros como características tumorais (origem, estadiamento, localização), condições do paciente, quimioterápico, dose, via de aplicação e tipo de eletrodo provavelmente influenciam na resposta tumoral à EQT, mas há necessidade de maior comprovação de influência de cada um deles.[32]

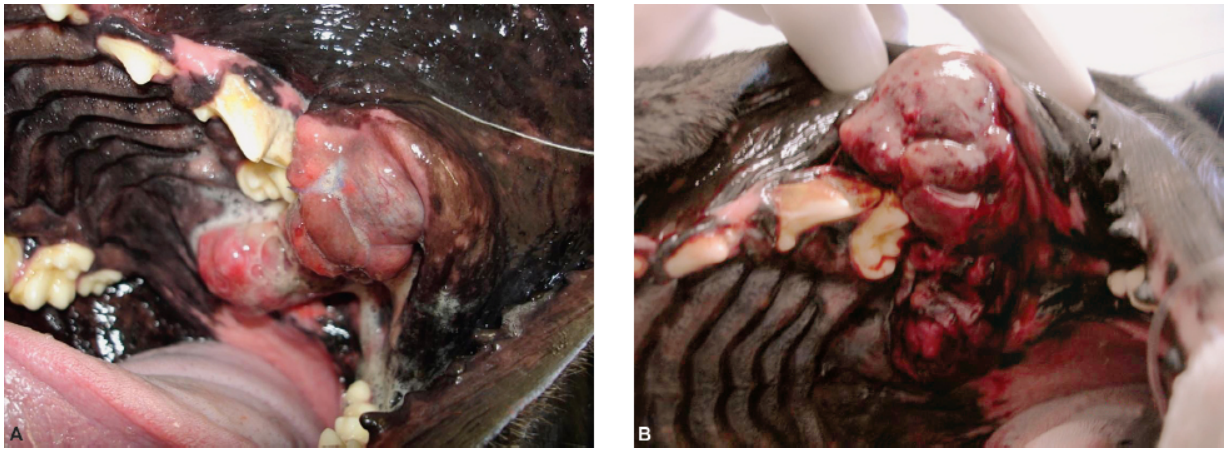


Figura 18.9 **A** e **B.** Cianose local observada 8 min após eletroquimioterapia de melanoma oral em cão.

Diversos autores relatam uma vasta gama de tipos histopatológicos que respondem de maneira satisfatória à EQT, porém há de ser feita a consideração de que as dimensões dos tumores tratados em Medicina Humana por vezes se distinguem muito das da Medicina Veterinária. Nesse sentido, é definido que os tumores menores que 3 cm são os que respondem melhor à EQT.[31]

Revisões e meta-análises indicam a EQT com resposta objetiva em pacientes humanos para melanomas e metástases cutâneas de melanomas, carcinomas como o espinocelular e basocelular, adenocarcinoma mamário, carcinoma de Merkel, carcinoma de Bowel, adenocarcinoma de glândula salivar, carcinoma de células de transição da bexiga e adenocarcinoma

apócrino. Sarcomas têm sido referenciados como responsivos à técnica de EQT, como sarcoma de Kaposi e condrossarcoma.[2,31,32,35,45]

Na Medicina Veterinária, várias neoplasias têm sido tratadas com EQT, de maneira coadjuvante na terapia oncológica ou de forma isolada. Basicamente todas as descrições de técnicas foram realizadas com bleomicina ou cisplatina, podendo ser por via intralesional ou venosa no caso da bleomicina. Também as localizações anatômicas, assim como os estadiamentos clínicos, foram distintas entre as diversas neoplasias relatadas. Nesse sentido, há descrições de uso em cães e gatos em carcinoma mamário, mastocitoma, hemangioma, hemangiossarcoma, carcinoma de células escamosas (Figura 18.10), carcinoma basocelular, adenoma e adenocarcinoma perianais, ganglioneuroblastoma, linfossarcoma, fibrossarcoma, hemangiopericitoma, epulis acantomatoso, lipossarcoma, neurofibrossarcoma, tricoepitelioma, melanoma, melanocitoma, plasmocitoma, epitelioma, rabdomiossarcoma e tumor venéreo transmissível canino. Também no sarcoide equino e no fibropapiloma em quelônios marinhos.[30,46-51]

A terapia multimodal tem sido preconizada na oncologia, e a EQT vem contribuir para esse arsenal. Em sessões em que a técnica cirúrgica, quer seja pela extensão do tumor quer seja pela complexidade anatômica local, não permite margem livre de tumor, a EQT pode ser aplicada como coadjuvante para aumentar a eficiência do procedimento.[52,53] Nessa técnica, o tumor é ressecado com a maior margem possível; depois da hemostasia necessária, é feita a aplicação do quimioterápico, por via venosa ou local; e, na sequência, é realizada a eletroporação da ferida cirúrgica com margem de segurança. A síntese do tecido, incluindo pele, é feita seguindo recomendações técnicas habituais, ocorrendo a cicatrização normal, sem que deiscência ou necrose significativas sejam esperadas no pós-operatório (Figura 18.11).[54]

A EQT é uma técnica de ablação com mínima invasão tecidual. Entre suas maiores vantagens, estão a seletividade, quando do uso da bleomicina, em destruir células tumorais que estão se dividindo e preservando as células normais quiescentes.[55] Dessa forma, regiões anatômicas com mínima possibilidade de margem cirúrgica adequada para excisão tumoral, como pálpebras, narinas, orelhas, lábios, cavidade oral, vulva, períneo (Figura 18.12) e membros, são particularmente beneficiadas com o advento da EQT.

Limitações

As melhores respostas são obtidas em nódulos tumorais pequenos, nos quais a totalidade do tumor possa ser adequadamente eletroporada. Dessa forma, tumores com menos de 3 cm são passíveis de melhores resultados com EQT.[44] Tumores maiores, mesmo que superficiais, às vezes não requerem indicação de EQT por demandarem tempo maior que 28 min para completa eletroporação.[31]

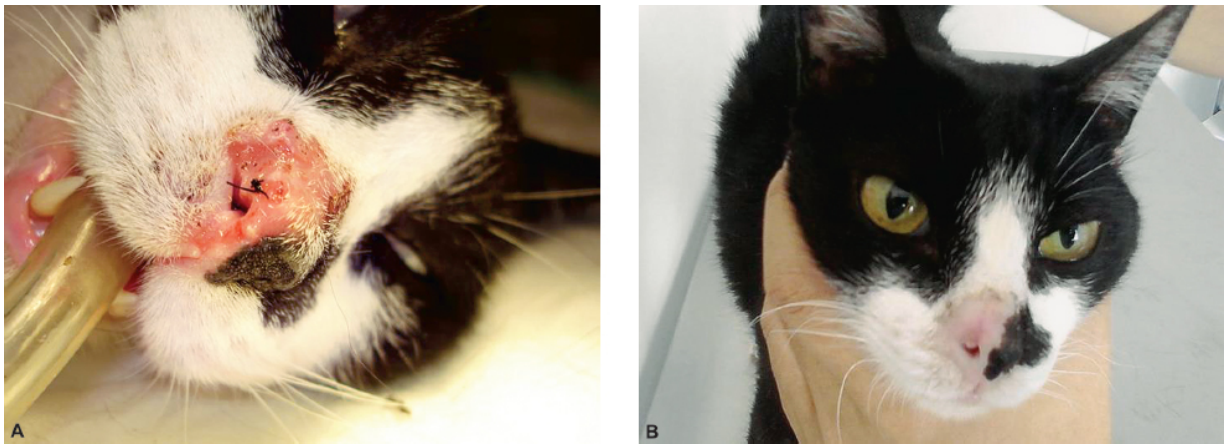


Figura 18.10 Carcinoma espinocelular em gato antes (**A**) e após 54 dias de eletroquimioterapia (**B**).



Figura 18.11 Evolução pós-cirúrgica de 21 dias (**E**) após eletroquimioterapia de neoplasia de bainha neural de cão realizada no transcirúrgico da exérese (**A** a **D**).



Figura 18.12 Evolução de carcinoma de células hepatoides em cão tratado por eletroquimioterapia com bleomicina. **A.** dia 0. **B.** após 21 dias. **C.** após 17 meses sem recidiva ou lesão ao esfíncter anal.

Os nódulos tumorais precisam ser acessíveis para a aplicação dos pulsos elétricos, em uma única sessão ou em várias sequenciais se for necessário.

A EQT não é recomendada para pacientes com metástases sintomáticas ou de rápida progressão não cutânea em virtude da redução da expectativa de cura.[25]

Referências bibliográficas

1. MIR, L. M. Bases and rationale of the electrochemotherapy. *Eur. J. Cancer Suppl*., v. 4, n. 11, p. 38-44, 2006.
2. TESTORI, A.; TOSTI, G.; MARTINOLI, C. *et al.* Electrochemotherapy for cutaneous and subcutaneous tumor lesions : a novel. *Dermatol. Ther*., v. 23, p. 651-61, 2010.
3. SERSA, G.; CEMAZAR, M.; SEMROV, D. *et al.* Changing electrode orientation improves the efficacy of electrochemotherapy of solid tumors in mice. *Bioelectrochem. Bioenerg*., v. 39, p. 61-6, 1995.
4. SERSA, G.; MIKLAVCIC, D.; CEMAZAR, M. *et al.* Electrochemotherapy in treatment of tumours. *Eur. J. Surg. Oncol*., p. 232-240, 2008.
5. SALE, A.; HAMILTON, W. Effects of high electric fields on micro-organisms: I. Killing of bacteria and yeasts. *Biochim. Biophys. Acta (BBA)*., v. 148, p. 781-788, 1967.
6. KINOSITA, K.; TSONG, T. Formation and resealing of pores of controlled sizes in human erythrocyte membrane. *Nature*, v. 268, n. 4, p. 438-441, 1977.
7. OKINO, M.; MOHRI, H. Effects of a high-voltage electrical impulse and an anticancer drug on *in vivo* growing tumors. *Jap. J. Cancer Res. Gann.* v. 78, n. 12, 1987.
8. MIR, L. M.; ORLOWSKI, S.; BELEHRADEK, J. *et al.* Electrochemotherapy potentiation of antitumour effect of bleomycin by local electric pulses. *Eur. J. Cancer,* v. 27, n. 1, p. 68-72, 1991.
9. OLIVEIRA, L.; LEMES, A.; GIOSO, M. A. *et al.* Efeito antitumoral do campo elétrico potencializando quimioterápicos: estudos no modelo animal. Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço, v. 37, n. 2, p. 76-81, 2008.
10. ROLS, M.; TEISSIE, J. Electropermeabilization of mammalian cells. Quantitative analysis of the phenomenon. Biophys. J., v. 58, n. 5, p. 1089-1098, 1990.
11. TEISSIE, J.; TSONG, T. Y. Electric field induced transient pores in phospholipid bilayer vesicles. *Biochemistry*, v.17, n. 20, p. 1548–54, 1981.
12. TEISSIÉ, J.; ESCOFFRE, J. M.; PAGANIN, A. *et al.* Drug delivery by electropulsation: recent developments in oncology. *Int. J. Pharm.* Elsevier B.V., v. 423, n. 1, p. 3-6, 2012.
13. BÖCKMANN, R. A.; DE GROOT, B. L.; KAKORIN, S. *et al.* Kinetics, statistics, and energetics of lipid membrane electroporation studied by molecular dynamics simulations. *Biophys. J.*, v. 95, n. 4, p. 1837–1850, 2008.

14. DIMITROV, D. S. SOWERS A E. Membrane electroporation-fast molecular exchange by electroosmosis. *Biochim. Biophys. Acta*, v. 1022, n. 3, p. 381-392, 1990.

15. PUCIHAR, G.; KOTNIK, T.; MIKLAVCIC, D. *et al.* Kinetics of transmembrane transport of small molecules into electropermeabilized cells. *Biophys. J*., v. 95, n. 6, p. 2837-2848, 2008.

16. CIOBANU, F.; RADU, M.; MOISESCU, M. *et al.* Electroporation of malignant cells for enhanced. *Rom. J. Biophys*., v. 17, n. 3, p. 211-217, 2007.

17. SERSA, G.; CEMAZAR, M.; SNOJ, M. Electrochemotherapy of tumours. *Curr Oncol.*, v. 16, n. 2, p. 34-35, 2006.

18. SERSA G. The state-of-the-art of electrochemotherapy before the ESOPE study ; advantages and clinical uses. *Electrochemotherapy,* v. 4, p. 2-9, 2006.

19. SERSA, G.; MIKLAVCIC, D. Electrochemotherapy of tumours. *J. Vis. Exp*., n. 22, p. 9-10, 2008.

20. MIR, L.M.; MORSLI, N.; GARBAY, J. R. *et al.* Electrochemotherapy: a new treatment of solid tumors. *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, v. 22, n. 4, p. 145-148, 2003.

21. LEBAR, A. M.; SERSA, G.; KRANJC, S. *et al.* Optimisation of pulse parameters *in vitro* for *in vivo* electrochemotherapy. *Anticancer Res*., v. 22, n. 3, p. 1731-1736, 2002.

22. SPUGNINI, E. P.; CITRO, G.; PORRELLO, A. Rational design of new electrodes for electrochemotherapy. *J. Exp. Clin. Cancer Res*., v. 24, n. 2, p. 245-254, 2005.

23. ROY, S. N.; HORWITZ, S. B. Characterization of the association of radiolabeled bleomycin A 2 with HeLa cells characterization of the association of radiolabeled bleomycin A2 with. *Cancer Res*., v. 44, p. 1541-1546, 1984.

24. SERSA, G.; CEMAZAR, M.; SNOJ, M. Electrochemotherapy of solid tumors-preclinical and clinical experience. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, v. 2011, p. 728-731, 2011.

25. MIR, L. M.; GEHL, J.; SERSA, G. *et al.* Standard operating procedures of the electrochemotherapy: Instructions for the use of bleomycin or cisplatina administered either systemically or locally and electric pulses delivered by the CliniporatorTM by means of invasive or non-invasive electrodes. *Eur. J. Cancer. Suppl.*, v. 4, n. 11, p. 14-25, 2006.

26. SPUGNINI, E. P.; RENAUD, S. M.; BUGLIONI, S. *et al.* Electrochemotherapy with cisplatina enhances local control after surgical ablation of fibrosarcoma in cats: an approach to improve the therapeutic index of highly toxic chemotherapy drugs. *J. Transl. Med.*, v. 9, n. 1, p. 152, 2011.

27. ORLOWSKI, S.; BELEHRADEY JR, J.; PAOLETTI, C. *et al.* Transient electropermeabilization. *Biochem. Pharmacol*., v. 37, n. 24, p. 4727–4733, 1988.

28. TOUNEKTI, O.; PRON, G.; BELEHRADEK, J. *et al.* Bleomycin, an Apoptosis-mimetic Drug That Induces Two Types of Cell Death Depending on the Number of Molecules Internalizeds. *Cancer Res*. 1993;53:5462–9.

29. MEKID, H.; TOUNEKTI, O.; SPATZ, A. *et al. In vivo* evolution of tumour cells after the generation of double-strand DNA breaks. *Br. J. Cancer* [Internet]. 2003 Jun 2 [cited 2013 Feb 19];88(11):1763–71. Disponível em: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2377151&tool=pmcentrez&rendertype=abstract.

30. CEMAZAR, M.; TAMZALI, Y.; SERSA, G. *et al.* Electrochemotherapy in veterinary oncology. *J. Vet. Intern. Med.,* v. 22, n. 4, p. 826-831, 2008.

31. MALI, B.; MIKLAVCIC, D.; CAMPANA, L. G. *et al.* Tumor size and effectiveness of electrochemotherapy. *Radiol. Oncol.* v. 47, n. 1, p. 32-41, 2013.

32. MALI, B.; JARM, T.; SNOJ, M. *et al.* Antitumor effectiveness of electrochemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Surg. Oncol*., v. 39, n. 1, p. 4-16, 2013.

33. MIR, L. M.; TOUNEKTI, O.; ORLOWSKI, S. Bleomycin: revival of an old drug. *Gen. Pharmacol.,* v. 27, n. 5, p. 745-748, 1996.

34. SERŠA, G.; ČEMAŽAR, M.; MIKLAVČIČ, D. Tumor blood flow modifying effects of electrochemotherapy : a potential vascular targeted mechanism. *Radiol. Oncol.,* v. 37, n. 1, p. 43-48, 2003.

35. SERSA, G.; CEMAZAR, M.; RUDOLF, Z. Electrochemotherapy: advantages and drawbacks in treatment of cancer patients. *Review Article*., v. 1, p. 133-42, 2003.

36. COHEN–JONATHAN, E. How does radiation kill cells? *Curr. Opin.,* v. 3, n. 1, p. 77-83, 1999.

37. POVIRK, L. F.; HAN, Y. H.; STEIGHNER, R. J. Structure of bleomycin-induced DNA double-strand breaks: predominance of blunt ends and single-base 5’ extensions. *Biochemistry*, v. 28, n. 14, p. 5808-5814, 1989.

38. BELLARD, E.; MARKELC, B.; PELOFY, S. *et al.* Intravital microscopy at the single vessel level brings new insights of vascular modification mechanisms induced by electropermeabilization. *J. Control. Release*, v. 163, n. 3, p. 396-403, 2012.

39. JARM, T.; CEMAZAR, M.; MIKLAVCIC, D. *et al.* Antivascular effects of electrochemotherapy: implications in treatment of bleeding metastases. Expert Rev. Anticancer Ther., v. 10, n. 5, p. 729-746, 2010.

40. SERSA, G.; CEMAZAR, M.; PARKINS, C. S. *et al.* Tumour blood flow changes induced by application of electric pulses. *Eur. J. Cancer*., v. 35, n. 4, p. 672-677, 1999.

41. GEHL, J.; SKOVSGAARD, T.; MIR, L. M. Vascular reactions to *in vivo* electroporation: characterization and consequences for drug and gene delivery. *Biochim. Biophys. Acta*, v. 1569, n.1-3, p. 51-8, 2002.

42. MEULENBERG, J. W.; TODOROVIC, V.; CEMAZAR. M. Differential cellular effects of electroporation and electrochemotherapy in monolayers of human microvascular endothelial cells. PLoS One, v. 7, n. 12, p. 1-9, 2012.

43. CEMAZAR, M.; PARKINS, C. S.; HOLDER, A. L. *et al.* Electroporation of human microvascular endothelial cells: evidence for an antivascular mechanism of

electrochemotherapy. *Br. J. Cancer,* v. 84, n. 4, p. 565-570, 2001.

44. GIARDINO, R.; FINI, M.; BONAZZI, V. *et al.* Electrochemotherapy a novel approach to the treatment of metastatic nodules on the skin and subcutaneous tissues. *Biomed. Pharmacother.,* v. 60, n. 8, p. 458-462, 2006.

45. MIR, L. M.; GLASS, L. F.; SERSA, G. *et al.* Effective treatment of cutaneous and subcutaneous malignant tumours by electrochemotherapy. *Br. J. Cancer,* v. 77, n. 12, p. 2336-2342, 1988.

46. SILVEIRA, L. M. G.; BRUNNER, C. H. M.; FUTEMA, F. Utilização de eletroquimioterapia em neoplasias de origem epitelial ou mesenquimal localizadas em pele ou mucosas de cães. *Brazilian J. Vet. Res. Anim. Sci*. v. 47, n. 1, p. 55-66, 2010.

47. SILVEIRA, L. M. G.; BRUNNER, C. H. M.; CUNHA, F. M. *et al.* Electrochemotherapy in canine perianal adenocarcinoma. *J. Heal. Sci. Inst*., v. 29, n. 2, p. 136-138, 2011.

48. BRUNNER, C. H. M.; DUTRA, G.; SILVA, C. B. *et al.* Electrochemotherapy for the treatment of fibropapillomas in Chelonia mydas. *J. Zoo Wildl. Med*. v. 45, n. 2, p. 213-218, 2014.

49. SPUGNINI, E. P.; FILIPPONI, M.; ROMANI, L. *et al.* Electrochemotherapy treatment for bilateral pleomorphic rhabdomyosarcoma in a cat. *J. Small Anim. Pract.*, v. 51, n. 6, p. 330-332, 2010.

50. SPUGNINI, E. P.; CITRO, G.; DOTSINSKY, I. *et al.* Ganglioneuroblastoma in a cat: a rare neoplasm treated with electrochemotherapy. *Vet. J.*, v. 178, n. 2, p. 291-293, 2008.

51. MESCHINI, S.; CONDELLO, M.; LISTA, P. *et al.* Electroporation adopting trains of biphasic pulses enhances *in vitro* and *in vivo* the cytotoxic effect of doxorubicin on multidrug resistant colon adenocarcinoma cells (LoVo). *Eur. J. Cancer*, v. 48, n. 14, p. 2236-2343, 2012.

52. SPUGNINI, E. P.; CITRO, G.; D'AVINO, A. *et al.* Potential role of electrochemotherapy for the treatment of soft tissue sarcoma: first insights from preclinical studies in animals. *Int. J. Biochem Cell. Biol.*, v. 40, n. 2, p. 159-163, 2008.

53. SPUGNINI, E. P.; CITRO, G.; BALDI, A. Adjuvant electrochemotherapy in veterinary patients: a model for the planning of future therapies in humans. *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, v. 28, p. 114, 2009.

54. SPUGNINI, E. P.; BALDI, A.; VINCENZI, B. *et al.* Intraoperative *versus* postoperative electrochemotherapy in high grade soft tissue sarcomas: a preliminary study in a spontaneous feline model. *Cancer Chemother. Pharmacol.* v. 59, n. 3, p. 375-381, 2007.

55. AL-SAKERE, B.; ANDRÉ, F.; BERNAT, C. *et al.* Tumor ablation with irreversible electroporation. PLoS One, v. 2, n. 11, p. e1135, 2007.

Bibliografia

GOOD, L. M.; MILLER, M. D.; HIGH, W. A. Intralesional agents in the management of cutaneous malignancy: a review. *J. Am. Acad. Dermatol.*, v. 64, n. 2, p. 413-422, 2011.

MIR, L. M.; ORLOWSKI, S. Mechanisms of electrochemotherapy. *Adv. Drug. Deliv. Rev.,* v. 35, n. 1, p. 107-118, 1999.

MUÑOZ MADERO, V.; ORTEGA PÉREZ, G. Electrochemotherapy for treatment of skin and soft tissue tumours. Update and definition of its role in multimodal therapy. *Clin. Transl. Oncol.,* v. 13, n. 1, p. 18-24, 2011. PODDEVIN, B.; ORLOWSKI, S.; BELEHRADEK, J. *et al.* Very high cytotoxicity of bleomycin introduced into the cytosol of cells in culture. *Biochem. Pharmacol.,* v. 42, p. 67-75, 1991.

PRON, G.; BELEHRADEY, JR. J.; MIR, L. M. Identification of a plasma membrane protein that specifically binds bleomycin. *Biochem. Biophys. Res. Commun*., v. 194, n. 1, p. 333-337, 1993.

REED, S. D.; FULMER, A.; BUCKHOLZ, J. *et al.* Bleomycin/interleukin-12 electrochemogene therapy for treating naturally occurring spontaneous neoplasms in dogs. *Cancer Gene Ther*., v. 17, n. 7, p. 457-464, 2010.

OceanofPDF.com

19

Mecanismo de Resistência aos Quimioterápicos

Daniel Guimarães Gerardi

Introdução

Nos últimos anos, o estabelecimento de novos protocolos e de fármacos quimioterápicos propiciou avanços importantes no aumento da sobrevida dos pacientes caninos e felinos com neoplasias. No entanto, mesmo com os recentes progressos, a efetividade do tratamento quimioterápico de certos neoplasmas pode ser limitada pela resistência tumoral aos fármacos antineoplásicos.

A resistência tumoral é um fenômeno comum encontrado por médicos e veterinários que tratam pacientes oncológicos. Infelizmente, um grande número de pacientes desenvolve resistência aos fármacos durante o curso do tratamento e se torna irresponsivo a vários agentes antineoplásicos. Essa inabilidade de tratar os pacientes efetivamente após a recidiva tumoral é provavelmente decorrente de vários mecanismos de resistência, pelos quais células neoplásicas selecionadas para resistência a um único agente quimioterápico podem apresentar resistência cruzada a vários compostos não relacionados estrutural e funcionalmente. Esse fenômeno é conhecido como resistência a múltiplas drogas (RMD) e é o maior obstáculo ao

sucesso da quimioterapia. Na Medicina, acredita-se que esse fenômeno possa contribuir com a morte de mais de 90% dos pacientes com câncer.

A resistência aos fármacos está associada a mecanismos celulares e a fatores que afetam a biodisponibilidade e a eficácia do fármaco. Estes últimos incluem método e protocolo de administração, dosagem, absorção, biotransformação, suprimento sanguíneo e oxigenação do tecido. O mecanismo celular é uma forma de resistência mais duradoura e complexa e é classificado como intrínseco (as células são resistentes antes do início da terapia) e adquirido (normalmente surge após o início da quimioterapia). Alguns tumores, incluindo o carcinoma de células não pequenas do pulmão e do cólon, têm um fenótipo resistente, por definição, e respondem insuficientemente aos fármacos citotóxicos. Outros tumores, como os de mama, de ovários em estágios avançados e os linfomas humanos e caninos, frequentemente recidivam após uma resposta inicial à quimioterapia e se tornam resistentes a um amplo espectro de fármacos.

Nas últimas décadas, vários mecanismos celulares explicando a resistência aos fármacos têm sido caracterizados. Tais mecanismos podem agir individualmente ou em sinergismo, levando à RMD, e incluem a ativação de proteínas transmembrânicas que reduzem as concentrações intracelulares de diferentes substâncias químicas; ativação do sistema glutationa/glutationa-S-transferase; alterações no alvo do fármaco; alterações nos mecanismos de reparação celular; e alterações de genes e proteínas envolvidas no controle da apoptose (Quadro 19.1).

Resistência a múltiplas drogas

Por redução das concentrações intracelulares

Glicoproteína-P

O mecanismo mais estudado de RMD é o que envolve a super-expressão da glicoproteína-P (gp-P), uma proteína de membrana que confere resistência a

fármacos em células tumorais de mamíferos. A gp-P, que também é denominada p170, em virtude do seu peso molecular (160 a 180 quilodaltons), age como uma bomba de efluxo de fármacos, a qual os expulsa ativamente das células neoplásicas e, dessa forma, limita o efeito citotóxico desses fármacos no seu local de ação. A gp-P é uma bomba de efluxo ATP-dependente, pertencente à superfamília de transportadores ABC ("ATP Binding Cassete"), a qual representa a maior família de proteínas transportadoras, que compreendem 49 transportadores, posteriormente subdivididos em sete subfamílias ABC, A a G. Entre elas, a gp-P faz parte da subfamília B, membro 1 (ABCB1).

Quadro 19.1 Principais mecanismos celulares de resistência a múltiplas drogas.

Redução das concentrações intracelulares dos fármacos
Glicoproteína-P
Proteína associada à resistência a múltiplas drogas (MRP)
Proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP)
Proteína relacionada com a resistência no pulmão (LRP)
Alteração no metabolismo do fármaco
Glutationa
Glutationa-S-transferase
Outras
Alteração no alvo do fármaco

Topoisomerase I
Topoisomerase II
Aumento do reparo do DNA
O^6-alcoilguanina-DNA-alcoiltransferase
Outros
Expressão de genes reguladores da apoptose
p53, *p21*, *p27* e outros
Família *BCL-2*
Outros

Embora, recentemente, tenham ocorrido avanços no entendimento de sua estrutura, o mecanismo molecular preciso do transporte dos fármacos pela gp-P não está ainda totalmente elucidado. Inicialmente, foi proposto que, semelhantemente ao que ocorre com as proteínas dos canais de íons, as regiões hidrofóbicas da membrana e os elementos hidrofóbicos da glicoproteína-P formam um poro aquoso transmembrânico pelo qual os fármacos são transportados do citosol para o meio extracelular por meio da energia obtida por hidrólise da adenosina trifosfato (ATP, *adenosine triphosphate*). Entretanto, dados de pesquisas posteriores sugerem que a gp-P não funciona simplesmente como uma bomba de efluxo, expulsando substâncias por meio dos poros, mas sim como um aspirador hidrofóbico, como uma “flippase”. Neste modelo, a gp-P intercepta o fármaco lipofílico

quando ele se move por meio da camada lipídica da membrana celular e o remove da porção interna para a externa da membrana e, daí, para o meio extracelular. Este modelo é consistente com o conceito de que a capacidade lipofílica do fármaco é um determinante importante na sua interação com a gp-P.

A gp-P humana é codificada pelo gene *MDR1*, que é um membro da família *MDR* localizado no cromossomo 7 (banda 7q21.1). A família *MDR* inclui dois genes no homem (*MDR1* e *MDR2*), três nos camundongos (*mdr 1, 2, 3*) e nos *hamsters* (*pgp1, 2, 3*). Apesar de uma identidade alta das sequências de aminoácidos entre as glicoproteínas-P (> 70%), os produtos do gene *MDR* são subdivididos em duas classes diferentes. A classe 1 consiste nas gp-P transportadoras de fármacos (ou transportadores de múltiplos fármacos), que incluem o *MDR1* humano, *mdr*3 e *mdr*1 de camundongo e *pgp1* e *pgp2* de *hamster*. A classe 2 inclui as gp-P não transportadoras de fármacos, como os *MDR2/3* humano, *mdr2* de camundongo, *pgp3* de *hamster*. Experimentos utilizando transferência gênica demonstraram que apenas os genes da classe 1 causaram a RMD, enquanto a introdução dos genes da classe 2 nas células não produz este efeito. Os produtos dos genes da classe 2 estão predominantemente expressados nos canalículos biliares do fígado. O *MDR1* canino tem 93% de homologia com o gene humano e 90% com os genes equivalentes em camundongos e *hamsters*. Coletivamente, estudos sobre a gp-P canina sugerem que ela atue da mesma forma que a gp-P humana, no entanto, com base na diferenças encontradas nas sequências na região promotora do gene *MDR1* entre as duas espécies, é especulado que a regulação da expressão da gp-P nas células tumorais humanas pode ser diferente da regulação nas células caninas.

Os substratos químicos transportados pela gp-P têm estruturas muito diversas, compartilhando apenas as propriedades de serem moléculas hidrofóbicas anfipáticas (moléculas que têm dois sítios com propriedades

caracteristicamente distintas), com peso molecular variando de 200 a 1.800 kDa. A gama de substratos transportada pela gp-P é ampla e inclui uma variedade de agentes farmacologicamente distintos, utilizados na quimioterapia das neoplasias, no tratamento da hipertensão, nas alergias, nas infecções, na indução da imunossupressão, em neurologia e no combate da inflamação (Quadro 19.2).

Quadro 19.2 Substratos e indutores da gp-P.

Substratos
Fármacos antineoplásicos: actinomicina D, daunorrubicina, docetaxel, doxorrubicina, etoposídeo, imatinibe, irinotecano, mitomicina C, mitoxantrona, paclitaxel, teniposida, topotecana, vimblastina, vincristina
Anti-hipertensivos: celiprolol, diltiazem, lorsatana, talinolol
Antiarrítmicos: digoxina, quinidina, verapamil
Antidepressivos: amitriptilina
Antimicrobianos: doxiciclina, eritromicina, itraconazol, cetoconazol, levofloxacino, rifampicina, tetraciclina
Antiepilépticos: fenobarbital, fenitoína
Antiácidos: cimetidina, ranitidina
Antieméticos: domperidona, ondansetrona
Antivirais: amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir

Imunossupressores: ciclosporina A, sirolimus, tacrolimus, valspodar

Neurolépticos: clorpromazina, fenotizina

Hormônios esteroides: aldosterona, cortisol, dexametasona, metilprednisolona

Opioides: morfina, pentazocina

Outros: ivermectina, loperamida, terfenadina, vencurônio

Indutores

Ácido retinoico, amiodarona, amprenavir, clorambucila, clotrimazol, colchicina, ciclosporina, daunorrubicina, dexametasona, diltiazem, doxorrubicina, eritromicina, etoposídeo, fenobarbital, fenitoína, flurouracil, hidroxiureia, insulina, indinavir, metotrexato, midazolam, mitoxantrona, morfina, nelfinavir, reserpina, rifampicina, tacrolimus, taximoxifeno, verapamil, vimblastina, vincristina, ioimbina

Infelizmente, muitos destes agentes, além de substratos, são indutores da expressão da gp-P (p. ex., a dexametasona, a ciclosporina e a morfina, ver Quadro 19.2). Portanto, o uso de muitos deles, antes da realização da quimioterapia, pode induzir o fenótipo de resistência aos fármacos nos pacientes. Adicionalmente, o uso desses agentes no momento da administração da quimioterapia pode alterar a farmacocinética e a toxicidade dos agentes quimioterápicos ou de outros substratos da gp-P. Além dos fármacos, o estresse físico, como a irradiação por raios X, luz ultravioleta e choque térmico, pode induzir expressão da gp-P.

Em humanos, encontrou-se alta expressão da gp-P em células normais de fígado, pâncreas, rins (túbulos renais), cólon (Figura 19.1 A), jejuno, córtex da adrenal, placenta, barreira hematencefálica, células da medula óssea e do

sangue. Em cães, por meio da imuno-histoquímica, encontrou-se um padrão de marcação consistente da gp-P em tecidos normais, como fígado, glândula adrenal, cólon (Figura 19.1 B), rim, estômago, pâncreas e ductos das glândulas salivares, semelhante ao observado no homem. Empregando a mesma técnica em tecidos felinos, van der Heyden *et al*. concluíram que a distribuição tissular e a localização celular da marcação foram semelhantes ao descrito no homem e no cão na maioria dos tecidos, com exceção dos rins.[1]

Tanto em humanos como nos cães e nos gatos, a gp-P parece ter um papel fisiológico nos processos de secreção, entretanto a sua função normal não está completamente elucidada. Estudos em camundongos nocauteados para o gene *mdr1* mostraram que tais animais mantiveram vitalidade e fertilidade inalteradas e uma variedade de parâmetros bioquímicos e imunológicos normais. Contrariamente, apresentaram cinética e "clearance" mais lentos da vimblastina e acumularam altos níveis de certos fármacos no cérebro (vimblastina, ivermectina, ciclosporina A, dexametasona, ondasetrona, loperamina e digoxina), demonstrando o importante papel da gp-P na barreira hematencefálica, que previne o acúmulo de muitos fármacos no tecido cerebral. Esses camundongos também demonstraram um aumento marcante nos níveis desses fármacos nos testículos, no ovário e na glândula adrenal, comparados com os camundongos não nocauteados. É interessante que esses camundongos e alguns cães da raça Collie apresentam sinais neurológicos semelhantes após a administração de ivermectina. Estudos têm mostrado que uma subpopulação de Collies sensíveis à administração de ivermectina têm uma gp-P mutante e que 35% dos Collies são homozigotos para o alelo mutante da gp-P, o que é consistente com relatos anteriores que sugerem que 30 a 40% dos Collies têm sensibilidade à ivermectina.

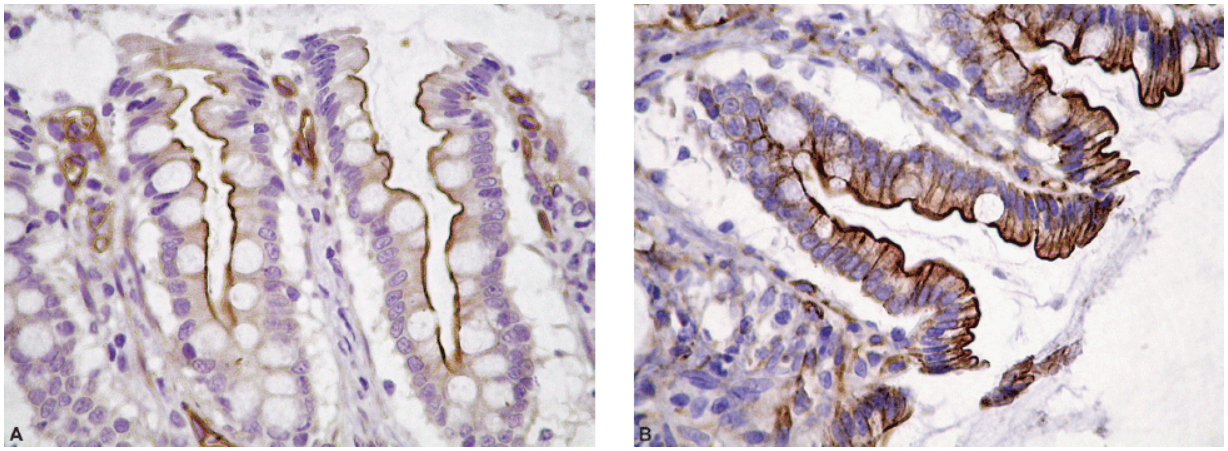


Figura 19.1 Fotomicrografias de cólon humano (**A**) e canino (**B**), submetidos à reação de imuno-histoquímica ao anticorpo primário antiglicoproteína-P pelo método avidina-biotina-peroxidase (ABC). **A.** Observam-se marcações de coloração castanha nas margens apicais dos enterócitos. Aumento: 400 ×. **B.** Observam-se marcações, notadamente mais intensas, situadas tanto nas membranas como nos citoplasmas dos enterócitos. Aumento: 400 ×. Contracoloração: hematoxilina de Harris.

Em algumas neoplasias, a expressão ativa da gp-P (ou superexpressão do gene *MDR1*) é geralmente encontrada no momento do diagnóstico. Frequentemente, ela está relacionada com o tipo de célula que origina o tumor. Portanto, altos níveis de expressão do *MDR1* comumente ocorrem em neoplasias derivadas de tecidos normais provenientes de órgãos que intrinsecamente expressam a gp-P, como fígado, cólon, rim e pâncreas.

Contudo, níveis elevados de expressão do *MDR1* são mais frequentemente observados em pacientes previamente tratados com fármacos citotóxicos, sugerindo que a expressão do *MDR1* seja induzida por um processo seletivo que ocorre por repetidas exposições a esses fármacos.

A expressão da gp-P foi detectada em uma ampla gama de tumores humanos. Quatro padrões de expressão do gene *MDR1* têm sido observados nos tumores humanos:

1. Expressão alta e frequente em tumores não tratados (p. ex., hepatoma e adenocarcinoma renal).

2. Expressão alta e ocasional em tumores não tratados (p. ex., linfomas não hodgkinianos e mieloma múltiplo).
3. Expressão baixa ou ausente em tumores não tratados (p. ex., neoplasias mamárias e melanoma).
4. Expressão alta do gene *MDR1* nos tumores recidivantes após o tratamento (p. ex., leucemia linfoide crônica e feocromocitoma).

Estudos indicaram que a expressão da gp-P em neoplasias caninas e felinas é comparável àquela dos tumores no homem que expressam intrinsecamente a gp-P. Em cães, pode-se observar que os adenomas e adenocarcinomas colorretais, os adenomas adrenais, os hepatomas, os colangiocarcinomas, os carcinomas de células de transição, os adenocarcinomas de glândulas apócrinas, os carcinomas de células escamosas, os hemangiopericitomas, os adenocarcinomas mamários e os tumores de células basais apresentaram expressão alta e frequente; os linfomas, melanomas, liomiossarcomas, adenomas mamários e os carcinomas de glândula tireoide apresentaram expressão variável; e os plasmocitomas, histiocitomas, fibromas e fibrossarcomas e liomiomas não expressaram a gp-P.[2]

Em felinos, os tumores de glândulas apócrinas, de ductos biliares, os carcinomas bronquioloalveolares, adenocarcinomas intestinais, meningiomas, tumores de tireoide, hemangiopericitomas, linfomas de células T e hemangiossarcomas apresentaram expressão da gp-P. Em contraste, os tumores de célula basal, os fibrossarcomas, o sarcoma histiocítico, o carcinoma hepatocelular e o carcinoma de células de transição não apresentaram expressão.[1]

Proteína associada à resistência a múltiplas drogas

Em 1992, Cole *et al*. descobriram um segundo tipo de proteína que atua como uma bomba de efluxo de fármacos em uma linhagem celular isolada de carcinoma de pequenas células de pulmão resistentes à doxorrubicina

(HL60/Adr).[3] Essa proteína, denominada proteína associada à resistência a múltiplas drogas (MRP), é o segundo mecanismo mais frequente de RMD e pode ser responsável por esse fenômeno nos casos em que a gp-P não está envolvida.

Assim como a gp-P, a MRP pertence à superfamília dos transportadores ABC (ABCC). A subfamília MRP é composta de 30 membros, e nove destes estão primariamente envolvidos na RMD. A MRP1 (ABCC1) e a MRP2 (ABCC2) são os membros mais bem caracterizados.

A MRP1 é expressa em vários tecidos humanos, incluindo pulmões, testículos, rins, músculos cardíaco e esquelético, placenta e macrófagos. Ela também tem sido localizada predominantemente nas barreiras hematoteciduais, como na membrana basolateral do plexo coroide da barreira hematencefálica, no epitélio brônquico e na membrana apical dos sinciciotrofoblastos placentários. A MRP1 e a gp-P compartilham apenas de 15% de homologia, no entanto elas apresentam uma sobreposição significativa no perfil de resistência. A MRP1 é capaz de conferir resistência às antraciclinas, aos alcaloides da vinca, à epipodofilotoxina, às camptotecinas, ao metotrexato e à mitoxantrona, contudo, diferentemente da gp-P, a MRP1 não confere resistência aos taxóis, um importante componente do perfil de resistência da gp-P. Outra diferença entre elas é que a MRP1 atua como um transportador de substratos aniônicos lipofílicos que transportam conjugados de glutationa, glucuronídios, sais biliares dianiônicos e conjugados de sulfato. Recentemente, a resistência mediada pela MRP1 foi capaz de interferir na ação de fármacos inibidores de tirosinoquinase, como o imatinibe.

A expressão da MRP1 foi detectada em uma variedade de tumores humanos, como os carcinomas pulmonares, mamários, vesical, gástrico, prostático e de tireoide. Também foram detectados em neuroblastoma, glioma, retinoblastoma, melanoma e em blastos de pacientes com leucemia mieloide aguda. Nos carcinomas mamários, a expressão da MRP1 está

relacionada com um menor tempo até a recidiva tumoral. Além disso, foi encontrada uma correlação negativa entre a expressão da MRP1 e a resposta ao tratamento.

Existem poucos estudos envolvendo a MRP1 em Medicina Veterinária. Sabe-se que a MRP1 canina (canMRP1) apresenta 92% de identidade com a MRP1 humana e 88% com a MRP1 murina. A canMRP1 confere resistência ao etoposídeo e à vincristina, entretanto falhou em conferir resistência à doxorrubicina e à mitoxantrona. Quanto a sua distribuição nos tecidos caninos, a canMRP1 foi detectada em maiores níveis no cérebro, nos rins, no fígado e nos testículos, enquanto nos pulmões e intestinos esses níveis foram baixos.

A MRP2 compartilha 49% de homologia com a MRP1, mas tem um padrão de expressão diferente. Enquanto a MRP1 tem uma distribuição ampla entre os tecidos, a MRP2 é principalmente expressa nas membranas na porção apical (canicular) das membranas plasmáticas dos hepatócitos, do intestino delgado e dos túbulos proximais renais. Alguns trabalhos demonstraram que a MRP2 é capaz de conferir resistência aos agentes antineoplásicos, como o metotrexato, a cisplatina, o etoposídeo, a doxorrubicina, a epirrubicina, o paclitaxel, o docetaxel, a vincristina, a vimblastina e a mitoxantrona. A expressão da MRP2 tem sido relatada em várias linhagens celulares tumorais de pulmão, estômago, rins e colorretais.

A canMRP2 apresenta 83,4% de homologia em relação à humana e está expressa em altos níveis em rins, no fígado, seguida por duodeno jejuno e íleo. Essa proteína não pode ser detectada no cólon, nos pulmões, no cérebro e nos testículos.

A MRP3 (ABCC3) apresenta 58% de homologia com a MRP1 e é encontrada nas glândulas adrenais, nos rins, no intestino delgado, no colón, no pâncreas e na vesícula biliar. A sua expressão é menor nos pulmões, no baço, no estômago e nas tonsilas. Embora tenha a maior homologia com a MRP1 entre as MRP conhecidas, a MRP3 apresenta menor afinidade aos

conjugados com a glutationa. O perfil de resistência aos fármacos inclui o metotrexato, o etoposídeo e o teniposídeo. Em humanos, o aumento da expressão da MRP3 foi relatado em carcinomas hepatocelulares, tumores ovarianos primários e leucemia linfoblástica aguda em adultos.

O quarto membro da superfamília MRP é a MRP4 (ABCC4). A MRP4 tem duas localizações nos tecidos normais humanos: apical nas células dos túbulos proximais renais e no lado luminal do endotélio capilar cerebral; e nas membranas basolaterais das células tubuloacinares prostáticas, nos hepatócitos e no epitélio do plexo coroide. A MRP4 pode transportar para fora das células vários compostos aniônicos orgânicos com seus metabólitos, conferindo, desse modo, resistência a vários compostos citotóxicos, e, em troca, protegendo os tecidos fundamentais contra eles. O perfil de resistência da MRP4 inclui a 6-mercaptopurina, a 6-tioguanina, o metotrexato, o irinotecano e a topotecana.

A MRP5 (ABCC5) é amplamente distribuída em tecidos humanos, sendo encontrada em níveis mais altos no coração, no cérebro, nos pulmões e no sistema musculoesquelético. Sua expressão nos capilares endoteliais de vários tecidos como o coração e o cérebro tem função protetora e de barreira. O perfil de resistência é semelhante ao da MRP4, incluindo a 6-mercaptopurina, a 6-tioguanina, a 5-fluoruracila e o metotrexato.

A MRP6 (ABCC6) apresenta 41% de semelhança estrutural com a MRP1. Contudo, a sua distribuição nos tecidos é restrita ao fígado e aos rins. Em linhagens de células de ovário de *hamster* transfectadas pelo *MRP6* foi demonstrado que a proteína pode atuar como uma bomba de efluxo capaz de conferir níveis baixos de resistência ao etoposídeo e ao teniposídeo. Além disso, estudos sugerem que a MRP6 confere níveis baixos de resistência às antraciclinas e à cisplatina.

Nos tecidos humanos, a MRP7 (ABCC10) é encontrada em níveis mais altos no pâncreas, seguido pelo fígado, pela placenta, por pulmões, rins, cérebro, ovários, linfonodos, baço, coração, leucócitos e cólon.

Semelhantemente às outras MRP, a MRP7 também pode conferir resistência a vários fármacos antineoplásicos naturais. Um nível alto de resistência foi observado contra o docetaxel; por sua vez, contra o paclitaxel o nível de resistência foi moderado. A MRP7 também pode conferir resistência contra a vincristina e a vimblastina. A expressão da MRP7 em tumores humanos foi relatada em adenocarcinoma salivar, câncer de células não pequenas pulmonares, tumores de mama, cólon, próstata, ovário e de pâncreas.

O MRP8 (ABCC11) é um dos mais novos membros encontrados da família MRP. Ele é amplamente expresso em tecidos humanos, com os níveis mais altos encontrados no fígado, no cérebro, na placenta, nas mamas e nos testículos. O perfil de resistência ainda não está bem estabelecido, porém sabe-se que a MRP8 pode conferir resistência contra o 5-fluoruracila. Clinicamente, a MRP8 é expressa em altos níveis nos tumores mamários humanos, e sua expressão foi associada a uma menor sobrevida em pacientes com leucemias mieloides agudas.

O membro da família MRP mais recentemente clonado foi a MRP9 (ABCC12). Em humanos, ela foi encontrada no câncer de mama, em tecido mamário normal, em testículos, no cérebro, no sistema musculoesquelético e em ovários. Ainda não há estudos sobre o perfil de substratos da MRP9, e sua participação na resistência contra os fármacos antineoplásicos não foi caracterizada.

Proteína de resistência ao câncer de mama

A proteína de resistência ao câncer de mama (*breast cancer related protein* – BCRP/ABCG2) também faz parte da superfamília de transportadores ABC e é codificada pelo gene *ABCG2*. Em tecidos humanos normais, a BCRP apresenta níveis altos na placenta, na barreira hematencefálica, em glândulas mamárias em lactação, no intestino delgado, nos rins, nos testículos e no fígado. Os substratos da BCRP incluem o metotrexato, a mitoxantrona, a doxorrubicina, a epirrubicina, a daunorrubicina, os

inibidores de tirosinoquinase e a topotecana. A BCRP foi detectada em vários tipos de neoplasias humanas, desde tumores hematopoéticos, como as leucemias, até tumores sólidos, tumores de cólon, esôfago, endométrio, mama, pâncreas e pulmão. Nestes, a sua expressão foi correlacionada com evolução ruim.

Proteína relacionada com a resistência no pulmão

A proteína relacionada com a resistência no pulmão (*lung resistance related protein* – LRP) foi identificada em 1993, em células tumorais de neoplasia de pulmão resistentes a múltiplas drogas, por mecanismos que não foram mediados pela gp-P. Ela apresenta peso molecular de 110 kd e é a maior proteína estrutural que compõe as partículas de ribonucleoproteínas citoplasmáticas denominadas “vaults”.

O termo “vault” foi empregado para descrever sua morfologia, que consiste em múltiplos arcos semelhantes a abóbadas de uma catedral. “Vaults” são organelas que estão presentes no citoplasma, porém uma pequena fração está localizada na membrana nuclear e nos poros nucleares. Sua função é regular o transporte de substâncias entre o núcleo e o citoplasma. Isso sugere que a LRP possa estar envolvida no transporte de agentes citotóxicos para fora do meio intracelular.

Por meio da imuno-histoquímica, a LRP foi detectada em vários tecidos normais humanos. Uma alta expressão foi encontrada nos epitélios dos brônquios, no trato digestivo, assim como nos queratinócitos, no córtex da adrenal e nos macrófagos.[4] Em ratos, a LRP foi detectada no epitélio intestinal, e em coelhos, nos macrófagos alveolares. Em tecidos fetais felinos, um estudo realizado detectou uma expressão relativamente alta da LRP, por meio de reação em cadeia pela polimerase em tempo real (RT-PCR), em pulmão, no jejuno e no cólon. Entretanto, no coração e no cérebro a expressão foi baixa.[5]

A LRP tem sido detectada em várias linhagens de células neoplásicas e em espécimes clínicos de muitos tumores humanos. Em um painel de linhagens celulares de neoplasias humanas extraídas de neoplasias de cólon, pulmão, rim, mama, ovário e cérebro e também de melanomas e leucemias, a expressão da LRP foi encontrada em uma frequência de 78%. A expressão da LRP também pôde ser detectada em espécimes clínicos de pacientes humanos com leucemia mieloide aguda, carcinoma ovariano, mieloma, fibrossarcoma, linfomas, osteossarcoma, neuroblastoma, melanoma e em neoplasias de epitélio brônquico, ceco, cólon e reto.

Em algumas neoplasias humanas, a expressão da LRP está relacionada com a resistência a agentes alquilantes como o melfalana. Além deste, observaram-se resistência à doxorrubicina, à vincristina, à carboplatina, à cisplatina, ao etoposídeo, ao paclitaxel e à daunorrubicina.

Por ativação do sistema glutationa/glutationa-s-transferase

O sistema glutationa (GSH)/glutationa-S-transferase (GST) apresenta um importante papel na desintoxicação de fármacos citotóxicos e citostáticos. A GSH é um importante antioxidante intracelular e é o tiol não proteico mais abundante presente na célula. Ela pode interagir por meio do grupo tiol com sítios reativos de uma droga espontaneamente ou catalisada pela GST, resultando em conjugação. O conjugado resultante é menos tóxico, mais hidrossolúvel e, portanto, mais facilmente excretado da célula. O transporte para fora das células ocorre por meio da ação de proteínas transportadoras denominadas GS-X (incluindo a MRP1).

Em mamíferos, as GST fazem parte da família de multigenes da fase II do metabolismo. Localizam-se preferencialmente no citoplasma, entretanto também apresentam atividade na membrana mitocondrial, nos microssomos e no núcleo. A expressão das GST pode variar de acordo com o sexo, a idade, a espécie, o tecido e o tipo de neoplasia. A família das GST consiste

em sete isoenzimas designadas alfa, mu, pi, theta, sigma, kappa e zeta. Entre elas, a GSTpi é a que tem sido mais frequentemente detectada em tumores humanos e possivelmente a sua superexpressão possa resultar em um aumento na rapidez na desintoxicação e, assim, diminuir a efetividade do tratamento.

As evidências primárias do papel da GSH/GST na resistência aos fármacos em seres humanos provêm de três fontes:

- Análise das células tumorais de pacientes antes e após o início da resistência clínica a drogas, em que se observa um aumento da GSH/GST após o desenvolvimento da resistência
- Um aumento da GSH/GST após a seleção de linhagens celulares extraídas de tumores com resistência adquirida a agentes antineoplásicos
- Análise da expressão de resistência após a transfecção de genes particulares da GST em linhagens celulares.

A característica comum dos substratos catalisados pela GST e conjugados com a GSH é a sua propriedade eletrofílica. Trata-se de uma característica primária da maioria dos agentes alquilantes, e muitos estudos têm enfocado esta classe de fármacos antineoplásicos como substratos para as GST. Em geral, as isoenzimas alfa e mu estão associadas à desintoxicação da mostarda nitrogenada e nitrosureia, respectivamente. O aumento da expressão da isoenzima pi tem sido associado à resistência ao melfalana, à clorambucila e à ciclofosfamida. Outros substratos para GST incluem a doxorrubicina, a cisplatina, a mitomicina C e a vincristina.

Em humanos, muitos tumores de origem leucêmica, ovariana, mamária, pulmonar, vesical, renal, prostática, nervosa e de cólon demonstraram aumentos na expressão de GSH/GST quando comparados com tecidos normais. Como citado anteriormente, a GSTpi é a isoenzima mais predominantemente detectada nos espécimes tumorais e nas linhagens celulares. Aparentemente, a GSTpi está envolvida na regulação da

proliferação celular por inibir os efeitos das espécies reativas de oxigênio (ERO) sobre a divisão celular. No caso de células neoplásicas resistentes à doxorrubicina, sugere-se que a superexpressão da GSTpi possa influenciar no *status* do redox celular e suprimir a conversão da doxorrubicina em radicais livres, semiquinona e na subsequente produção de radicais ânions superóxido e peróxido. Portanto, a superexpressão da GSTpi também pode estar associada ao desenvolvimento da resistência aos fármacos não apenas por aumentar a desintoxicação dos agentes antineoplásicos, mas também em virtude de uma supressão do ERO celular que pode induzir a apoptose.

■ Por alteração do alvo da droga

As enzimas topoisomerases I e II são essenciais no funcionamento normal de qualquer célula. São elas que mantêm a integridade do DNA, reparando-o quando danificado. Nos organismos mais simples, quando em ação reparadora, as topoisomerases I ligam-se a uma ou duas fitas do DNA, mas introduzem um só corte em uma das fitas do DNA. Organismos mais complexos contêm, além da topoisomerase I, a topoisomerase II, que se liga com duas fitas do DNA e induz dois cortes durante o processo de reparação. As enzimas topos I e II têm funções recíprocas reversas, ou seja, uma é expressa quando a outra é inibida. Ambas cortam o DNA por ataque a pontos de unidade tirosínica na ligação fosfodiéster do DNA e são críticas para o bom funcionamento celular. Qualquer alteração no balanço entre essas enzimas é suficiente para levar à apoptose.

As topoisomerases são alvos de importantes agentes antineoplásicos. A topoisomerase I é um alvo muito específico da camptotecina de seus análogos, enquanto as epipodofilotoxinas, as aminoacridinas e as antraciclinas são inibidores específicos da topoisomerase II. Os inibidores da topoisomerase estabilizam o complexo enzima-DNA após o estágio do corte e antes de o DNA ser recomposto. Portanto, o DNA e a enzima não

podem prosseguir com suas funções normais e, consequentemente, isso leva a célula à morte.

Nas linhagens celulares selecionadas para resistência aos fármacos inibidores da topoisomerase II, a atividade ou a qualidade dessas enzimas estão reduzidas. Mutações de ponto no gene que codifica a topoisomerase II ou deleções foram encontradas. Provavelmente, isso seja a causa de alguns casos de resistência mediada pela topoisomerase II. Todavia, a importância clínica desse tipo de RMD ainda não está clara. Isso se deve ao fato de muitos inibidores da topoisomerase (p. ex., etoposídeo, doxorrubicina, daunorrubicina, entre outros) também serem substratos para a glicoproteína-P. Portanto, é evidente que esse tipo de RMD ocasionalmente ocorra nas células em associação com outros mecanismos de resistência.

Por alterações nos mecanismos de reparação celular

A citotoxicidade da maioria dos fármacos quimioterápicos está diretamente relacionada com a habilidade de causar dano no DNA. Existem várias respostas celulares possíveis para tais insultos potencialmente citotóxicos, incluindo indução da apoptose, modulação da progressão do ciclo celular e tolerância ao dano e iniciação do reparo do DNA. Coletivamente, essas respostas determinam se a célula sobreviverá, possivelmente com um genoma mutante, ou se iniciará o mecanismo de apoptose. Respostas que promovem a sobrevivência celular têm um impacto negativo sobre a eficácia do tratamento e levam à resistência à terapia.

Muitas drogas antineoplásicas interagem como o DNA na posição O^6 da guanina para formar adutos de DNA extremamente potentes. A O^6-alquilguanina-DNA alquiltransferase (O^6-AT) é uma enzima reparadora do DNA codificada pelo gene *MGMT* que tem sido recentemente associada a mecanismo de resistência aos agentes antineoplásicos. Altos níveis de O^6-AT foram associados à resistência à dacarbazina, à estreptozotocina e às nitrosoureias, provavelmente porque essa enzima repara o dano no DNA

induzido pela quimioterapia. Mudanças na quantidade de proteínas de reconhecimento e reparo a lesões ao DNA (ERCC1, ERCC2 e ERCC3/XPB) foram detectadas em culturas de células com sensibilidade alterada à cisplatina. Algumas dessas células são resistentes a vários fármacos, entretanto o número de células que exibem resistência cruzada não é tão grande como em células com expressão de MDR/gp-P.

Por alterações de genes e proteínas envolvidas no controle da apoptose

A maioria dos agentes antineoplásicos causa direta ou indiretamente morte das células neoplásicas por meio da indução da apoptose. Esses agentes incluem os inibidores da topoisomerase II, análogos de nucleosídios, como a citosina arabinosídio e a fludarabina, os agentes alquilantes, a vimblastina, a vincristina e a cisplatina.

Uma célula pode entrar em apoptose ou continuar a progredir no ciclo celular após algum insulto, e isso depende da interação de um grupo complexo de proteínas e genes que interagem para regular a progressão do ciclo celular. A resistência aos fármacos pode surgir se as células alterarem a expressão das proteínas que regulam a propagação dos sinais que resultam do insulto celular, como a quimioterapia, para proteger contra a apoptose. Embora muitos detalhes sobre a via apoptótica não estejam completamente elucidados, várias proteínas são conhecidas por serem importantes reguladores desse processo.

Proteína p53

O gene *p53* codifica uma fosfoproteína com 393 aminoácidos, a qual é capaz de se ligar com sequências específicas de DNA, atuando como um fator de transcrição. Em células normais, uma variedade de danos ao DNA, como exposição à luz ultravioleta, radiações ionizantes e fármacos radiomiméticos, leva a um aumento da proteína p53 em decorrência da

estabilização pós-transducional. O consequente aumento da proteína p53 leva a um bloqueio do ciclo celular na fase G1, permitindo o reparo dos danos induzidos ou espontâneos que ocorreram na fase de replicação do DNA. Caso o reparo do DNA não seja concretizado, pode ocorrer a morte celular programada (apoptose). Assim, considera-se que o gene *p53* garante a integridade genômica. Entretanto, o gene *p53* não estabelece diretamente a integridade do genoma, mas atua como um fator de transcrição para aumentar a expressão de outros genes (*WAF-1*, *GADD45*, *MDM2*, *p21* e *ciclina G*). A falta de *p53* funcional em células tumorais é considerada responsável pela instabilidade genômica destas células, que se manifesta por aneuploidias e pela habilidade de produzir amplificação gênica.

O tipo selvagem da *p53* é uma fosfoproteína intranuclear de 53 kDa, que regula a transição da fase G1 para a fase S do ciclo celular eucarioto. A *p53* funciona como um transativador da transcrição genética, promovendo ou reprimindo a síntese de mRNA. Ela representa uma garantia de manutenção da fidelidade genômica, podendo suspender o ciclo celular para permitir que o reparo do DNA ocorra antes da nova replicação. Quando o reparo do DNA está concluído, a célula retorna à fase G1, continuando com a replicação e a síntese do DNA.

Mutações no gene que codifica o tipo selvagem da proteína p53 têm sido observadas em uma variedade de tumores humanos e de animais. Atualmente, é amplamente aceito que essas mutações de ponto no gene *p53* ocorrem principalmente dentro do éxon 5 a 8, causando um distúrbio na regulação normal da célula. A atividade biológica da proteína mutante *p53* é alterada, o que pode causar um decréscimo ou a completa perda de sua função. Muitas formas mutantes da proteína p53 são oncogênicas e estimulam a divisão celular sem reparar as mutações de ponto do DNA durante a sua replicação.

A maioria dos agentes antineoplásicos é genotóxica, e nesse sentido a *p53* tem um papel importante na resposta ao dano do DNA induzido por

fármacos quimioterápicos. A interrupção do ciclo celular na fase G1 permite o reparo do DNA antes da fase S. Contudo, se o reparo perfeito for impossível, a *p53* então aciona a morte celular programada. Nas células tumorais com a *p53* mutante, a perda da função dessa proteína e, subsequentemente, dos eventos celulares descritos anteriormente resultam em resistência à quimioterapia. Entretanto, em algumas células, a perda do ponto de controle do G1 não influencia a quimiossensibilidade, já que o do G2 parece ser um determinante mais importante da sensibilidade. As diferenças descritas provavelmente indicam que o tipo da resposta é um fenômeno específico do tipo celular.

Lowe *et al*. foram os primeiros a perceber a importância da *p53* na morte celular induzida pela quimioterapia ao detectarem que os fibroblastos embrionários de camundongos deficientes de *p53* foram mais resistentes que suas contrapartes, que conservavam esta proteína, em induzir apoptose pelos agentes quimioterápicos.[6] Estudos posteriores em camundongos e humanos confirmaram que a *p53* é um mediador crítico da morte celular induzida por muitos dos fármacos quimioterápicos usados comumente. Grande parte dos agentes que lesam o DNA induz o acúmulo e a ativação da *p53*, geralmente como resultado de modificações pós-transducionais, como a fosforilação. Clinicamente, a resposta do tumor à quimioterapia pode ser também correlacionada com a condição da *p53*.

Proteínas da família BCL-2

O *BCL-2* (*B-cell CLL/lymphoma 2*) é um oncogene que contribui para a ocorrência neoplásica em virtude da inibição da apoptose. O *BCL-2* é membro de uma grande família de genes que se divide em dois grupos principais. O primeiro grupo consiste em proteínas antiapoptóticas que compartilham de uma alta homologia estrutural e funcional com o gene *BCL-2* (Bcl-2, Bcl-X_L e Mcl-1), enquanto o segundo inclui proteínas que

compartilham de uma menor homologia com a *BCL-2* e exibe atividades pró-apoptóticas (Bax, Bak, Bad, Bid).

A desregulação dos membros da família *BCL-2* tem sido fortemente associada à tumorigênese. Todos os homólogos *BCL-2* parecem atuar como oncoproteínas, e as proteínas pró-apoptóticas Bh3 e Bax podem agir como supressores de tumores. A superexpressão do gene *BCL-2*, detectada principalmente por métodos imuno-histoquímicos, ocorre em diferentes tipos de neoplasias humanas, incluindo as de próstata, cólon, pulmão, mama, estômago, rins, leucemias e linfoma não Hodgkin. Em alguns desses tipos de neoplasias, sua *upregulation* pode ser utilizada como um marcador prognóstico. Na maioria dos casos, a superexpressão do gene *BCL-2* é associada à resistência à quimioterapia e à radioterapia. A alta expressão da proteína Bcl-2 nas células da leucemia mieloide aguda e nos linfomas de células B indica uma pobre resposta aos agentes quimioterápicos em relação ao desenvolvimento e ao tempo de sobrevida.

Muitos fármacos quimioterápicos foram designados para combater a progressão tumoral por meio da *downregulation* da produção da proteína Bcl-2 pelas células tumorais. O ácido ocadáico e o ácido retinoico, usados no tratamento das leucemias, provocam uma *downregulation* do gene *BCL-2* e melhoram a resposta à quimioterapia. Entretanto, o pré-tratamento da leucemia mieloide aguda com dexametasona levou à *downregulation* do *BCL-2*, ainda que sem aumentar a sensibilização à apoptose.

A proteína Bcl-X_L é outra proteína antiapoptótica que variavelmente está envolvida em neoplasias. É amplamente expressa em neoplasias humanas, como as de cólon, pâncreas, fígado, rim, ovário, mama e linfomas. Nas células de carcinomas mamários, a concentração excessiva da Bcl-X_L e da Bcl-2 inibe a ação protetora do fator de necrose tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*).

A proteína Bax é uma supressora tumoral, o que indica que em células saudáveis sua função provoca uma morte por apoptose de células

excessivamente danificadas, contribuindo para a homeostase do tecido. Entretanto, em certas malignidades, a concentração dessa proteína nas células neoplásicas está reduzida. Na maioria dos casos de neoplasia, as concentrações reduzidas da Bax são acompanhadas por mutações no gene *p53*. Uma mutação de sentido errado no códon 273 do gene *p53* pode reduzir drasticamente os níveis da Bax na célula.

Em Medicina Veterinária, a proteína Bcl-2 foi detectada por meio da técnica de imuno-histoquímica em uma linhagem celular renal em tecidos felinos fetais, neonatais, adultos e neoplásicos. A distribuição da Bcl-2 nos tecidos sadios foi semelhante ao observado em tecidos humanos. Nos tecidos neoplásicos estudados, a Bcl-2 foi expressa quase uniformemente nos tumores cutâneos de células basais, nos adenomas de tireoide, nos carcinomas mamários e em 50% dos linfomas examinados. Os autores sugerem que a Bcl-2 pode ter um papel no bloqueio da morte celular por apoptose em uma ampla gama de tecidos felinos normais, enquanto a desregulação da Bcl-2 pode prolongar a existência ou conferir resistência de certos tumores felinos à quimioterapia.[7]

Em outro estudo, realizado pelos mesmos autores, ainda com a espécie felina, a expressão das proteínas Bax e Bcl-2 foi avaliada em pele sadia, em 24 espécimes de tumores benignos cutâneos de células basais e em 14 espécimes de carcinomas de células escamosas. Nesse estudo, a Bcl-2 foi detectada no epitélio basal normal e em 23 de 24 tumores de células basais. A Bax foi detectada tanto no epitélio basal como no suprabasal, mas foi observada em apenas 7 dos 24 espécimes. Nos espécimes que coexpressaram as duas proteínas, a proporção Bax:Bcl-2 foi 0 ou menor que 1 em 21 espécimes, 1 em um espécime e maior que 1 em dois espécimes. Não foi detectada a expressão das duas proteínas nos espécimes de carcinomas de células escamosas.[8]

Em linfomas caninos e felinos

A quimioterapia é a principal modalidade terapêutica empregada no tratamento dos linfomas caninos e felinos. No entanto, a resistência aos fármacos é a principal causa de falha na quimioterapia de cães e gatos com linfoma. Por esse motivo, nos últimos anos, a maior parte dos estudos envolvendo a RMD em cães e gatos objetivou a avaliação do papel dos mecanismos de resistência aos fármacos antineoplásicos neste neoplasma.

Os estudos que visaram a avaliar a expressão gp-P/*MDR1* nos linfomas caninos no momento do diagnóstico (antes do início do tratamento) mostraram que o nível de expressão é variável (2,7 a 93,3%) e dependeu do método de detecção e da metodologia empregados.[9-12] Quando se comparou a frequência de marcações positivas para a gp-P no momento do diagnóstico com o momento da recidiva tumoral ou na necropsia, constatou-se que nestes dois últimos momentos houve um aumento considerável. Também se observou que a frequência de marcações positivas antes do início da quimioterapia foi inversamente correlacionada com o tempo de remissão e sobrevida, enquanto a frequência de marcação positiva para gp-P na recidiva foi inversamente correlacionada com o tempo da recidiva até a morte. Portanto, os pacientes com alta frequência de imunomarcação no pré-tratamento tiveram tempos de remissão e de sobrevida significativamente menores, e também aqueles com alta frequência de marcação para a gp-P na recidiva tiveram o tempo entre a recidiva e a morte significativamente diminuído.[11] Adicionalmente, em outro estudo, verificou-se que a intensidade forte de marcação no momento do diagnóstico foi considerada um fator preditivo negativo independente para sobrevida.[10]

A pesquisa por associação da expressão da gp-P com outros índices clínicos associados ao prognóstico, como o sexo, o estadiamento, a hipercalcemia, o tipo de tratamento, o envolvimento do mediastino cranial e imunofenótipo, falhou em mostrar diferença significativa.[10] A expressão da

gp-P também não pareceu ser um bom marcador de prognóstico nos casos de linfomas indolentes.[13]

O potencial papel da gp-P em causar RMD no linfoma pode ser mostrado em um estudo *in vitro* que utilizou uma linhagem celular de linfoma canino de células B (GL-1). Essa linhagem celular foi submetida à exposição contínua com doxorrubicina, a qual é conhecida por ser indutora de RMD. A partir disso, se obteviveram três sublinhagens que mostraram forte resistência à própria doxorrubicina e ainda mais intensa à vincristina, mas não à cisplatina. Isso pode ser explicado em razão de a cisplatina não ser transportada pela gp-P. Nas sublinhagens inicialmente resistentes à doxorrubicina e à vincristina, houve reversão da resistência com a exposição dessas células ao verapamil, um conhecido inibidor da gp-P. Além disso, utilizando a técnica de *western-blot*, a gp-P foi detectada nas sublinhagens resistentes e ausente na linhagem GL-1.[14]

Mais recentemente, a baixa expressão do gene *MDR1*, determinada pela técnica de PCR em tempo real no sangue de cães com linfoma, foi associada a efeitos adversos mais graves da quimioterapia quando comparados com os dos cães que apresentaram a expressão mais alta do *MDR1*. Além disso, em análise longitudinal da expressão do gene *MDR1* nesses cães, durante o tratamento quimioterápico, concluiu-se que quatro cães que apresentaram aumento de duas ou mais vezes na expressão do gene tiveram progressão da doença.[15]

Ainda são escassos os estudos envolvendo a expressão da gp-P/MDR1 em linfomas felinos. As primeiras evidências da participação da gp-P em conferir resistência a fármacos antineoplásicos em células de linfomas felinos foram feitas empregando linhagem celular de linfoma (FT-1) e a sublinhagem resistente à doxorrubicina (FT-1/ADM). Observou-se que a sublinhagem FT-1/ADM foi mais resistente à vincristina que a FT-1. Além disso, o gene *MDR1* e a gp-P foram detectados na FT-1/ADM, e não na FT-1, a qual permaneceu suscetível à doxorrubicina.[16]

Posteriormente, a expressão da gp-P foi avaliada em espécimes clínicos de 63 linfomas felinos, pela técnica de imuno-histoquímica, no momento do diagnóstico. Além disso, buscou-se verificar a hipótese de que a maior expressão da gp-P no momento do diagnóstico estaria associada a menores tempos de remissão e de sobrevida, no entanto isso não foi observado nesse estudo com a técnica empregada.[17]

A coexpressão de diferentes proteínas associadas a RMD foi avaliada no linfoma canino, no momento do diagnóstico, pela técnica de imuno-histoquímica. A porcentagem de espécimes positivos para a gp-P, *MRP1*, *GSTpi* e *p53* (Figura 19.2) foram 37,5%, 25%, 56,25% e 18,75%, respectivamente. A coexpressão de quatro e três marcadores foi observada em 12,5% espécimes e de dois deles em 37,5%.[12,18]

Análise quantitativa do mRNA dos genes *MDR1*, *MRP1*, *LRP*, *ABCG2*, *p53*, *p21*, *Bcl-2*, *CD40L*, *GSTα* e *MGMT* foi realizada em cães com linfomas multicêntricos de alto grau para avaliar a associação com a resistência aos fármacos. Todos os cães foram submetidos ao protocolo da Universidade Wisconsin-Madison modificado e divididos em dois grupos de acordo com a resposta clínica à quimioterapia – sensível e resistente à quimioterapia. Não foi observada diferença significativa da expressão dos genes entre os grupos. Entretanto, quatro cães do grupo resistente à quimioterapia apresentaram aumento na expressão do gene *MDR1* de 4 a 33 vezes.

Em outro estudo, observou-se que 80% e 22% dos linfomas multicêntricos caninos não tratados apresentaram expressão da gp-P e da *p53*, respectivamente, pela técnica de imuno-histoquímica. Apenas a expressão da *p53* foi estatisticamente correlacionada com menor sobrevida.[19]

Em neoplasias mamárias caninas

A expressão da gp-P nos carcinomas mamários, detectada por meio da técnica de imuno-histoquímica, foi significativamente maior que a observada em adenomas mamários, hiperplasia mamária e tecido mamário normal.[20]

Entre os subtipos histológicos, o carcinoma tubulopapilar apresentou maior expressão da gp-P.[20,21] O aumento da expressão da gp-P no momento do diagnóstico também pôde ser correlacionado com a recorrência tumoral após a retirada cirúrgica e foi inversamente correlacionado com o tempo de sobrevida.[21]

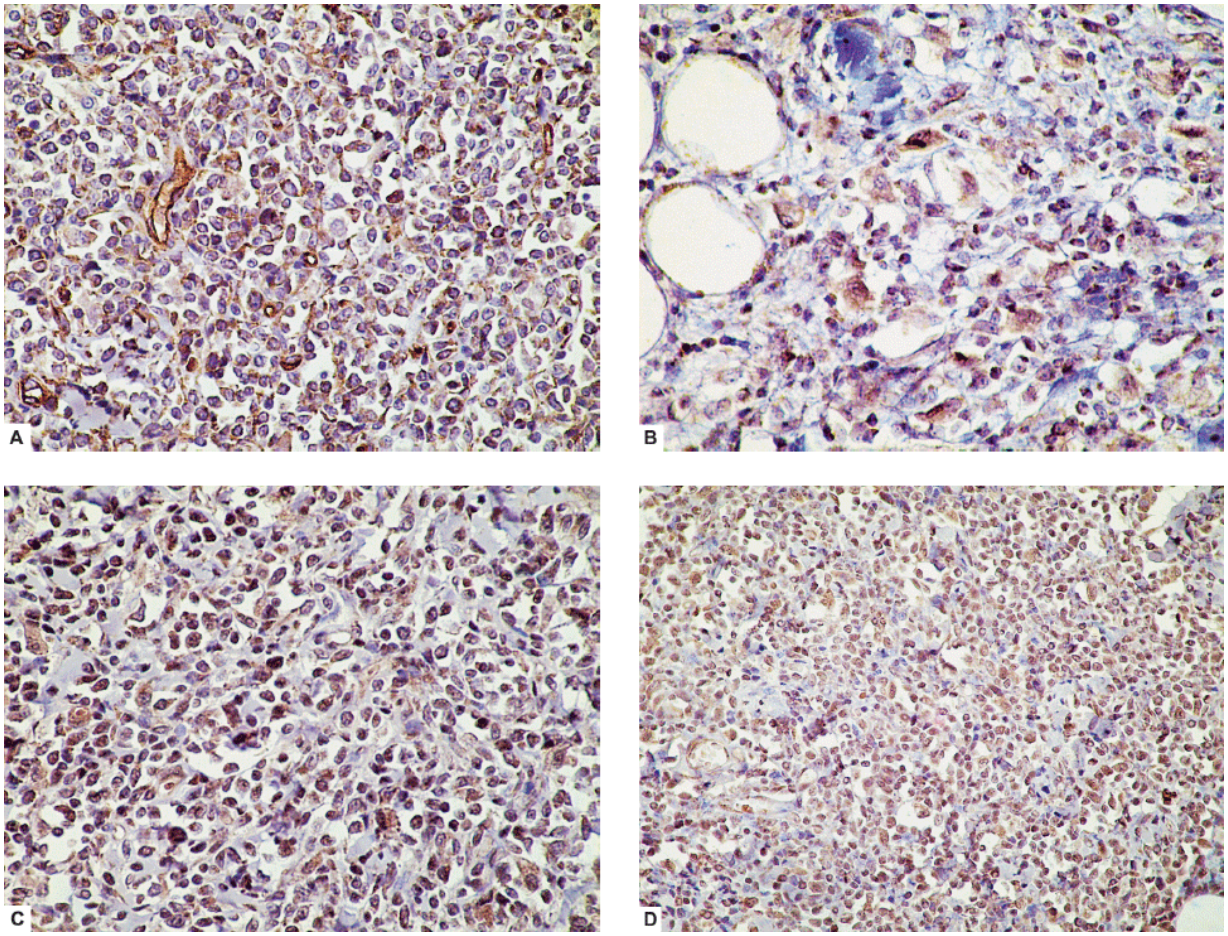


Figura 19.2 Fotomicrografias de linfomas caninos submetidos à imuno-histoquímica aos anticorpos primários antiglicoproteína-P (**A**), anti-MRP1 (**B**), antiglutationa S-transferase pi (**C**) e anti-p53 (**D**), pelo método avidina-biotina-peroxidase (ABC). Aumento: 400 ×.

Marcações de coloração castanha indicam imunorreatividade positiva. Contracoloração: hematoxilina de Harris.

Ao contrário do observado nos carcinomas mamários que superexpressam a gp-P, a superexpressão da glutationa (GSH) foi observada nas cadelas que tiveram maior sobrevida e que não tinham metástase. *In vitro*, células neoplásicas extraídas destes carcinomas mamários foram cultivadas e tratadas com doxorrubicina. As células expostas apresentaram menor expressão do gene *GSH* em comparação ao grupo-controle, sem tratamento.[22]

A expressão da gp-P, e também da *MRP1*, *GSTpi* e *p53* (Figura 19.3), foi detectada em carcinomas mamários em 50%, 78,6%, 92,85% e 92,85% dos espécimes, respectivamente, pela técnica de imuno-histoquímica. A coexpressão dos quatro marcadores pode ser observada em 42,85% dos espécimes estudados.[12,18] Além disso, em outro estudo, foi concluído que as expressões da gp-P e da *p53* estão correlacionadas.[21]

Evidências de que mais de um mecanismo de RMD possa atuar nos carcinomas mamários também foram observadas em um estudo que detectou a expressão dos genes *MDR1* (92,2%), *BCRP* (100%), *MRP1* (100%), *MRP3* (96,1%), *MRP5* (85,4%), *MRP6* (64,1%) e *MRP7* (97,1%) em 103 espécimes, pela RT-PCR. Mais da metade dos espécimes tumorais (56,1%) expressou todas as proteínas transportadoras ABC avaliadas.[23]

A avaliação funcional das proteínas mostrou que células transfectadas com o gene *BCRP* canino apresentaram 5,4 vezes mais resistência à doxorrubicina, no entanto a sobrevivência das células na presença do metotrexato não foi afetada pela *BCRP*.[23] Em outro estudo, foi constatado aumento da expressão do *MDR1* nas células neoplásicas mamárias após a exposição à vimblastina e à cisplatina. O tratamento com a cisplatina também provocou aumento da expressão da *BCRP*, *MRP1* e *MRP3*; contudo, a ciclofosfamida causou aumento somente do *BCRP*.[24]

Em mastocitomas caninos

Nos mastocitomas, pode-se observar um número maior de espécimes positivos para a gp-P nos mastocitomas grau I do que nos de grau III, indicando que os tumores mais bem diferenciados expressam mais frequentemente a gp-P que os tumores indiferenciados. Esses resultados poderiam mostrar, teoricamente, que os mastocitomas grau III responderiam melhor à quimioterapia, entretanto sabe-se que os mastocitomas grau III apresentam resposta variável à quimioterapia com uma combinação de agentes.[25]

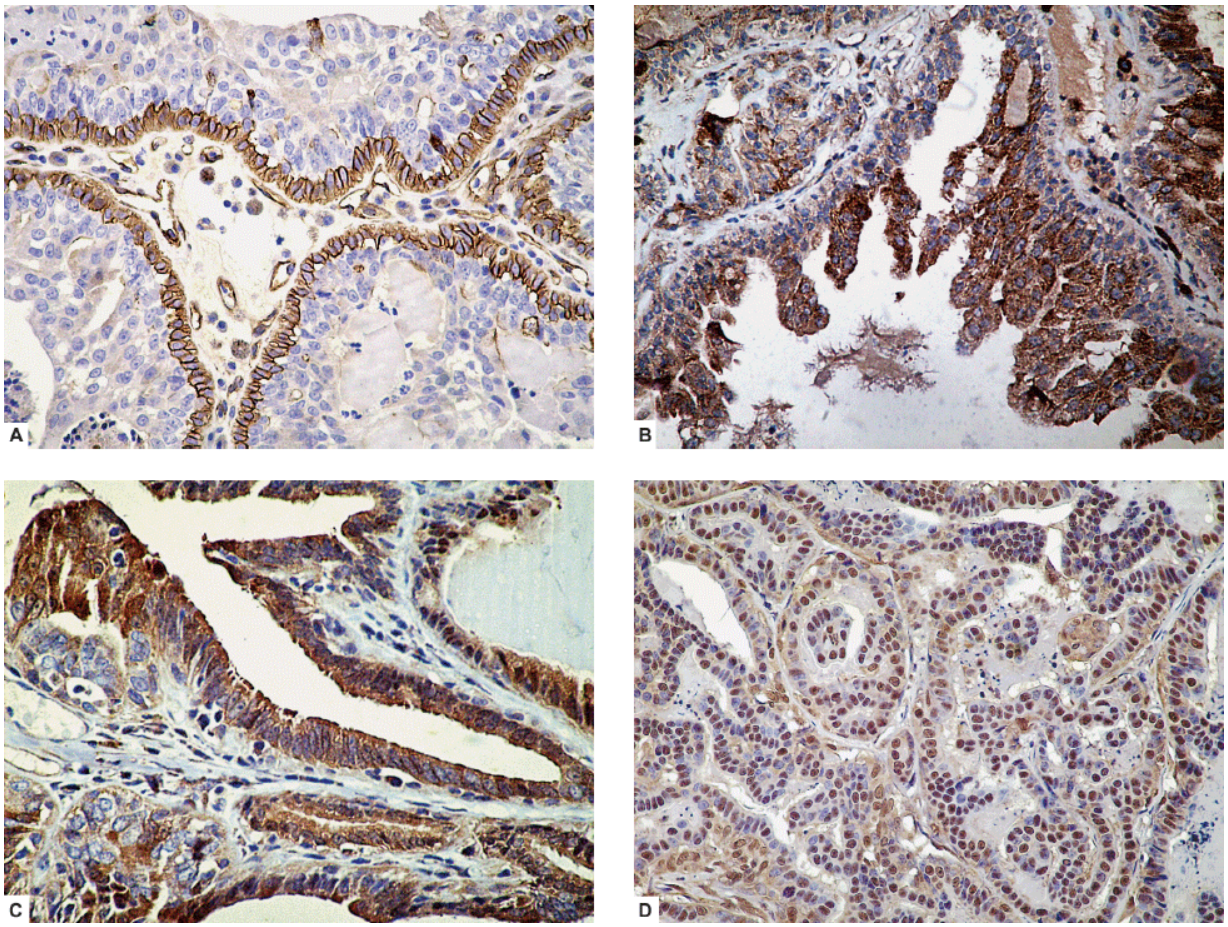


Figura 19.3 Fotomicrografias de carcinomas mamários caninos submetidos à imuno-histoquímica aos anticorpos primários antiglicoproteína-P (**A**), anti-MRP1 (**B**), antiglutationa S-transferase pi (**C**) e anti-p53 (**D**), pelo método avidina-biotina-peroxidase (ABC). Aumento: 400 ×. Marcações de coloração castanha indicam imunorreatividade positiva. Contracoloração: hematoxilina de Harris.

A expressão do *MDR1* e da gp-P foi avaliada por RT-PCR e *western-blot*, respectivamente, em três linhagens celulares de mastocitomas provenientes da pele, da mucosa oral e gastrintestinal. A expressão do *MDR1* e da gp-P foi observada somente nas linhagens provenientes de mastocitomas na mucosa oral e gastrintestinal. A análise funcional da gp-P mostrou que nessas mesmas linhagens houve maior acúmulo do corante rodamina 123 (substrato específico da gp-P), quando essas foram expostas ao verapamil, um inibidor da gp-P.[26]

O tratamento de mastocitomas cutâneos com prednisolona resultou em redução significativa da dimensão dos tumores por um curto período, com a maioria dos pacientes (81%) apresentando resposta máxima com 21 dias. A expressão da gp-P foi avaliada nesses pacientes antes e após o tratamento com prednisolona. A porcentagem de espécimes positivos para gp-P foi considerada alta tanto pré (87,5%) como pós-tratamento (85,7%). Isso pode indicar que os mastocitomas já apresentam algum grau de resistência antes do tratamento com prednisolona, no entanto este fármaco não parece interferir na expressão da gp-P durante o tratamento.[27]

Jaffe *et al*. verificaram que mastocitomas cutâneos caninos de grau III apresentaram uma porcentagem de células marcadas com o *p53* significativamente maior do que os tumores de graus I e II. Nestes últimos, não foram observadas diferenças significativas entre eles, impossibilitando a distinção por essa técnica. Embora os tumores de grau III tenham apresentado uma porcentagem significativamente maior de células marcadas, não foi possível estabelecer uma associação entre o grau histopatológico e o tempo de sobrevivência ou o tempo de recorrência do tumor.[28]

Por sua vez, Ginn *et al*. não conseguiram estabelecer a relação entre a expressão da *p53* e o prognóstico em cães portadores de mastocitoma cutâneo canino. Além disso, não foram verificadas diferenças significativas entre o grau histológico do tumor e a imunorreatividade do *p53*. Os autores

sugerem que a ausência de correlação entre a imunorreatividade para *p53* e o comportamento biológico do tumor decorreu da falta de especificidade do *p53* para o gene supressor mutante.[29]

Um estudo encontrou que 50%, 56,25%, 93,75% e 93,75% dos mastocitomas cutâneos expressaram a gp-P, *GSTpi*, *MRP1* e *p53*, respectivamente (Figura 19.4). No entanto, a expressão dos quatro marcadores foi observada em 31,25% dos espécimes.[18] Em outro estudo, foi possível detectar a coexpressão da MRP/gp-P em 26% dos espécimes.[25]

Em osteossarcomas caninos

Mealey *et al*. investigaram a resistência a drogas no osteossarcoma canino, utilizando uma linhagem celular (OS2.4) derivada de um osteossarcoma primário, histologicamente confirmado, e uma sublinhagem resistente a múltiplas drogas (OS2.4/doxo). Nas células resistentes, foi encontrada alta expressão da gp-P, o que pode sugerir que a resistência a múltiplas drogas induzida pela gp-P pode ser importante na falha do tratamento quimioterápico do osteossarcoma canino.[30]

Posteriormente, as expressões da *p53* e da gp-P foram avaliadas em espécimes clínicos de osteossarcoma canino, pela técnica de imuno-histoquímica. Imunorreatividade para a *p53* foi observada em 33% dos espécimes e para a gp-P em 18%. Correlação positiva significativa foi encontrada entre a expressão da *p53* e da gp-P. A imunomarcação dupla revelou que em dez espécimes a expressão da *p53* e da gp-P ocorreu na mesma célula neoplásica. Além disso, observou-se que a expressão da *p53* e da gp-P foi fortemente associada à sobrevida menor.[31]

Inibidores da resistência a múltiplas drogas

Por mais de três décadas, pesquisas têm sido realizadas com intuito de conseguir reverter o fenômeno de RMD. Ao longo dos anos, vários agentes foram testados, com resultados ainda com pouca aplicação clínica. Os

primeiros agentes identificados, que modulam ou inibem a função da gp-P, incluem os bloqueadores dos canais de cálcio, antagonistas da calmodulina, agentes esteroides, inibidores da proteína C quinase, fármacos imunossupressores, antibióticos, surfactantes e muitos outros compostos lipofílicos. Todos esses compostos são hidrofóbicos e contêm um anel aromático de baixo peso molecular em sua molécula. Alguns desses compostos, como o verapamil, se ligam à molécula da gp-P e inibem de maneira competitiva a ligação ou o transporte dos fármacos que são substratos da gp-P. Entretanto, esses agentes produzem resultados insatisfatórios *in vivo* em virtude da interação farmacológica com os agentes quimioterápicos e a sua baixa afinidade de ligação; e a necessidade do uso de altas doses resulta em toxicidade. Para superar essas limitações, vários análogos novos desses primeiros moduladores foram desenvolvidos e testados com o intuito de encontrar moduladores da gp-P com menos toxicidade e com maior potência.

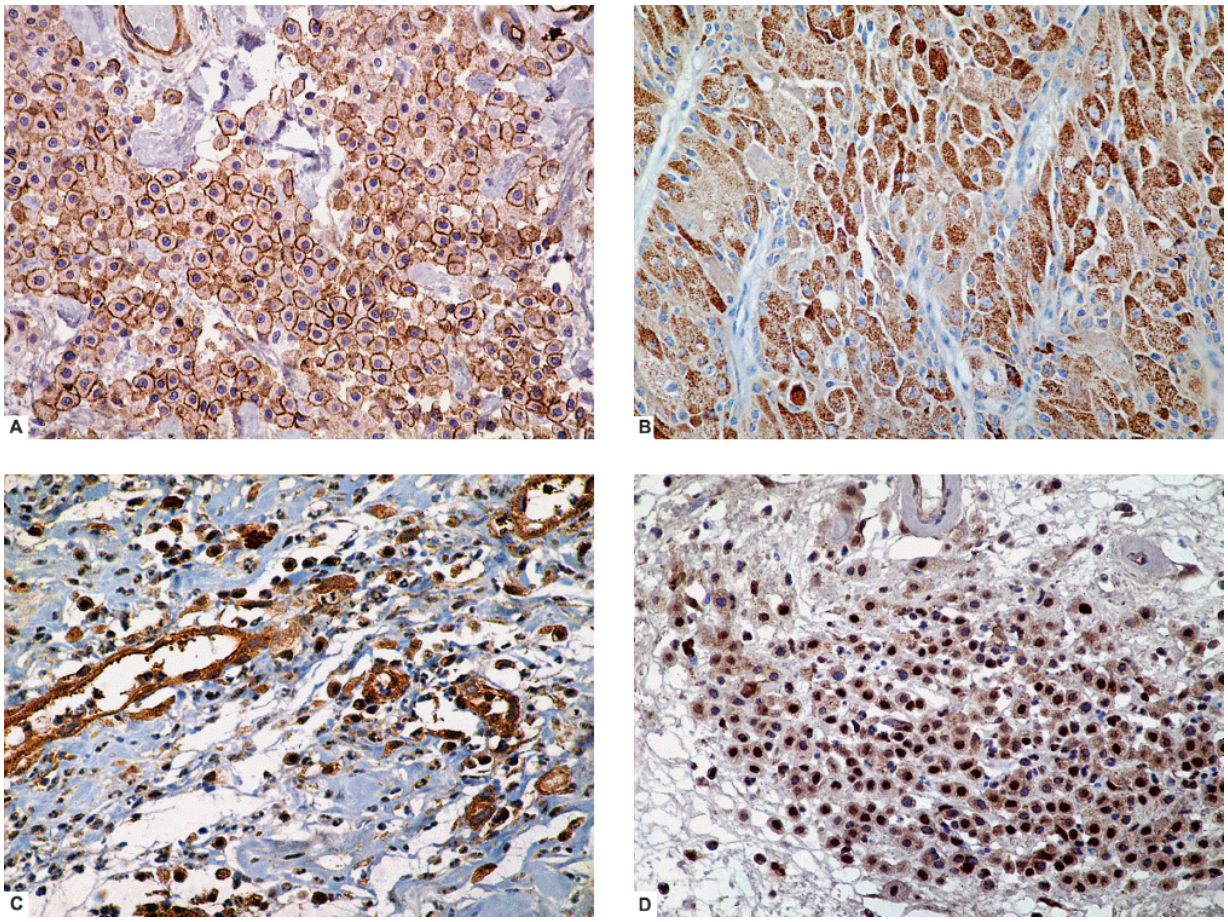


Figura 19.4 Fotomicrografias de mastocitoma cutâneo canino submetido à imuno-histoquímica aos anticorpos primários antiglicoproteína-P (**A**), anti-MRP1 (**B**), antiglutationa S-transferase pi (**C**) e anti-p53 (**D**), pelo método avidina-biotina-peroxidase (ABC). Aumento: 400 ×. Marcações de coloração castanha indicam imunorreatividade positiva. Contracoloração: hematoxilina de Harris.

Os moduladores de gp-P de segunda geração incluem o dexverapamil (isômero D do verapamil), valspodar (PSC 833, derivado da ciclosporina), dexniguldipina e biricodar (VX-710). Apesar de serem menos tóxicos e mais potentes, eles também mantêm algumas características que limitam a utilidade clínica. Entre elas, a falha em reverter a RMD *in vivo* e a pouca seletividade foram as mais observadas. A afinidade de alguns dos inibidores de segunda geração, como o biricodar (VX-710), por múltiplos transportadores ABC também começou a ser vista como problemática, uma vez que mais interações farmacológicas em potencial podem ocorrer.

Muitos fármacos antineoplásicos são substratos tanto para os transportadores ABC como para a isoenzima 3A4 do citocromo P450. A maioria dos inibidores da gp-P de segunda geração também é substrato para o citocromo P450 (3A4) e metabolizada por essa enzima. A competição entre os agentes antineoplásicos e os moduladores da gp-P pela atividade do citocromo P450 (3A4) pode resultar em interações farmacológicas imprevisíveis.

Os agentes de terceira geração (elacridar, tariquidar, laniquidar, zosuquidar) foram desenvolvidos para superar as limitações dos agentes de segunda geração. Eles não são metabolizados pelo citocromo P450 (3A4) e, portanto, não alteram a farmacocinética plasmática dos fármacos antineoplásicos. Normalmente eles apresentam especificidade maior para a gp-P, porém outros transportadores ABC podem ser inibidos com menor afinidade. Essa especificidade para a bomba de gp-P reduz a possibilidade de que o bloqueio de mais de uma bomba possa resultar em uma biodisponibilidade ou excreção alterada do agente quimioterápico.

A procura por inibidores da RMD também se estendeu aos produtos naturais. O motivo para a busca desses inibidores e seus derivados, considerados de quarta geração, foi a expectativa de serem menos tóxicos e mais potentes que os de primeira e segunda geração. Várias fontes de produtos naturais capazes de reverter o fenótipo de RMD têm sido encontradas. Entre elas, as mais avaliadas foram a curcumina e os flavonoides. A curcumina e seus derivados podem inibir a função dos três maiores transportadores ABC, gp-P, MRP e BCRP. Sua baixa biodisponibilidade quando administrados por via oral e seu rápido metabolismo têm levado os pesquisadores a avaliar o efeito do encapsulamento da curcumina em lipossomo. Aparentemente, a curcumina lipossomal pode reduzir o problema da biodisponibilidade quando administrada por via intravenosa. Sua toxicidade é relativamente baixa, comparável aos inibidores de terceira geração, e tem se mostrado efetiva em

modelos animais. Os flavonoides e os isoflavonoides afetam a RMD mediada pela gp-P e MRP de forma diferente. O mecanismo de sua ação é provavelmente a inibição da atividade da ATPase.

Recentemente, foi observado que alguns fármacos inibidores da tirosinoquinase (ITQ) também apresentam efeito inibitório sobre a função de efluxo de fármacos dos transportadores ABC e, dessa forma, podem reverter a resistência das células neoplásicas aos fármacos antineoplásicos tradicionais. Tal efeito pode ser evidenciado em um estudo que empregou linhagem de células provenientes de leucemia linfoide canina, a qual foi induzida a resistência à doxorrubicina.[32] Nesse estudo, a linhagem resistente foi menos sensível aos efeitos antiproliferativos da doxorrubicina que a linhagem original não resistente. Embora o mesilato de masitinibe nas concentrações de 1 e 10 μM não tenha apresentado efeito adicional sobre a citotoxicidade induzida pela doxorrubicina nas células originais, ele aumentou o efeito antiproliferativo da doxorrubicina nas células resistentes. O mesilato de masitinibe também aumentou a concentração do corante rodamina-123, substrato específico da gp-P nas células resistentes.[32]

Alguns inibidores têm sido testados com intuito de modular os níveis de GSH e a atividade das GST nas neoplasias humanas. O uso da BSO (butionina sulfoximina) em testes clínicos causou diminuição dos níveis de GSH na combinação com o melfalana. A sulfassalazina também tem sido caracterizada como um modulador da atividade da GST. Um estudo *in vitro* demonstrou a habilidade desse fármaco em inibir competitivamente a GSTpi e sinergicamente aumentou a citotoxicidade da cisplatina em duas linhagens celulares de neoplasias pulmonares. O ácido etacrínico, normalmente utilizado como um diurético, é conjugado com a GSH e também atua como um inibidor das três maiores classes de enzimas GST. Ele aumenta a citotoxicidade de agentes alquilantes em concentrações fisiológicas apropriadas (clorambucila, melfalana e BCNU).

As técnicas de degradação do mRNA têm sido pesquisadas como uma forma promissora de reverter a RMD. Entre elas, a mais recente é a interferência por RNA (RNAi). A RNAi é um mecanismo celular responsável pelo silenciamento gênico pós-transcricional que atua sobre o RNA mensageiro (mRNA). No foco deste mecanismo, está uma molécula de fita dupla de RNA (*double stranded RNA* — dsRNA), que, ao ser incorporada na forma ativa a um complexo intracitoplasmático, se liga a uma sequência de nucleotídios complementar localizada no mRNA-alvo, ocasionando assim o silenciamento, por inibição da tradução e/ou degradação do mRNA. Essa técnica tem sido utilizada com sucesso em inibir a gp-P, *MRP* e *BCRP* em várias linhagens celulares. Em linhagens celulares de tumores mamários caninos, a técnica mostrou ser efetiva em silenciar os genes *MDR1*, *BCRP*, *MRP1* e *MRP3*, o que pode ser mostrado por meio do aumento das concentrações intracelulares do corante rodamina-123 e da diminuição da atividade de bomba de efluxo.[24]

Considerações finais

A quimioterapia é a principal modalidade terapêutica de determinadas neoplasias, como o linfoma e o TVT, e constitui um importante adjuvante na terapia dos tumores sólidos, como os osteossarcomas e carcinomas mamários. Entretanto, a maior limitação ao sucesso da quimioterapia é a resistência das células neoplásicas às drogas, que pode ocorrer tanto em tumores constituídos por uma linhagem de células geneticamente resistentes ao quimioterápico como em neoplasias que adquirem essa propriedade após o início do tratamento.

Entre os vários mecanismos de RMD, o que envolve a superexpressão da glicoproteína-P é o mais estudado e caracterizado, entretanto parece estar claro que a resistência clínica à quimioterapia é multifatorial e heterogênea. A coexpressão de diferentes proteínas relacionadas com a RMD pode ser observada em várias neoplasias em humanos e em algumas em animais,

como nos linfomas e mastocitomas. Muitos mecanismos de resistência podem atuar de modo independente ou podem ainda estar interligados. Por exemplo, a inibição do tipo selvagem da *p53* pode resultar na ativação da gp-P, além da inter-relação anteriormente descrita da MRP com o sistema glutationa. Além disso, em humanos, a expressão de determinados mecanismos de resistência, como a gp-P, pode variar de negativa a forte positiva, dependendo do tecido ou do órgão que originou a neoplasia. A heterogeneidade da resistência ainda pode ser observada dentro de um mesmo tipo tumoral. O fato de os mecanismos de resistência estarem inter-relacionados ou agindo em sinergismo, e se apresentarem de forma heterogênea, confere uma grande complexidade ao fenômeno, o que torna mais laborioso seu entendimento e, consequentemente, o desenvolvimento de métodos para a sua reversão.

Até o momento, estratégias de reversão dos principais mecanismos de resistência não estão disponíveis para utilização clínica na Medicina Veterinária. Embora muitas substâncias estudadas para reversão apresentem bons resultados *in vitro* empregando linhagens celulares derivadas de tumores caninos, a realização de estudos clínicos é necessária para comprovar a efetividade nos pacientes, assim como para avaliar seus efeitos colaterais.

Referências bibliográficas

1. VAN DER HEYDEN, S.; CHIERS, K.; DUCATELLE, R. Tissue distribution of P-glycoprotein in cats. *Anat. Histol. Embryol.*, v. 38, p. 455-460, 2009.
2. GINN, P. E. Immunohistochemical detection of P-glycoprotein in formalin-fixed and paraffin-embedded normal and neoplastic canine tissues. *Vet. Pathol.*, v. 33, p. 533-541, 1996.
3. COLE, S.P.; BHARDWAJ, G.; GERLACH, J.H.; *et al.* Overexpression of a transporter gene in a multidrug-resistant human lung cancer cell line. *Science***,** v. 258, p. 1650-1654, 1992.
4. IZQUIERDO, M. A.; SCHEFFER, G. L.; FLENS, M. J. *et al.* Major vault protein LRP-related multidrug resistance. *Eur. J. Cancer,* v. 32A, n. 6, p. 979-984, 1996.

5. FUKUSHIMA, K.; OKAI, Y.; MATSUURA, S. *et al.* Molecular cloning of feline lung resistance-related protein (LRP) cDNA and its expression in a feline lymphoma cell line and adriamycin-resistance subline. *J. Vet. Med. Sci.*, v. 68, n. 8, p. 885-890, 2006.

6. LOWE, S.W.; BODIS, S.; McCLATCHEY, A. *et al.* p53 status and the efficacy of cancer therapy in vivo. *Science*, v. 266, p. 807-810, 1994.

7. MADEWELL, B. R.; GANDOUR-EDWARDS, R.; EDWARDS, B. F. *et al.* Topographic distribution of bcl-2 protein in feline tissues in health and neoplasia. *Vet. Pathol.*, v. 36, p. 565-573, 1999.

8. MADEWELL, B. R.; GANDOUR-EDWARDS, R.; EDWARDS, B. F. *et al.* Bax/bcl-2: cellular modulator of apoptosis in feline skin and basal cell tumours. *J. Comp. Pathol.*, v. 124, p. 115-121, 2001.

9. MOORE, A. S.; LEVEILLE, C. R.; REIMANN, K. A. *et al.* The expression of P-glycoprotein in canine lymphoma and its association with multidrug resistance. *Cancer Invest.*, v. 13, n. 5, p. 475-479, 1995.

10. LEE, J. J.; HUGHES, C. S.; FINE, R. L. *et al.* Pgp expression in canine lymphoma: a relevant, intermediate model of multidrug resistance. *Cancer*, v. 77, p. 1892-1898, 1996.

11. BERGMAN, P. J.; OGILVIE, G. K.; POWERS, B. E. Monoclonal antibody C219 immunohistochemistry against P-glycoprotein: sequential analysis and predective ability in dogs with lymphoma. *J. Vet. Int. Med.*, v. 10, n. 6, p. 354-359, 1996.

12. GERARDI, D. G. *Reatividade à glicoproteína-P pelos anticorpos C219 e C494 em tecidos neoplásicos de cães.* Dissertação da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinária da Universidade do Estado de São Paulo, 2005.

13. FLOOD-KNAPIK, K. E.; DURHAM, A. C.; GREGOR, T. P. *et al.* Clinical, histopathological and immunohistochemical characterization of canine indolent lymphoma. *Vet. Comp. Oncol.*, v. 11, p. 272-286, 2013.

14. UOZURMI, K.; NAKAICHI, M.; YAMAMOTO, Y. *et al.* Development of multidrug resistance in a canine lymphoma cell line. *Res. Vet. Sci.*, v. 78, p. 217-224, 2005.

15. GRAMER I.; KESSLER, M.; GEYER, J. Determination of MDR1 gene expression for prediction of chemotherapy tolerance and treatment outcome in dogs with lymphoma. *Vet. Comp. Oncol.*, 2013.

16. OKAI, Y.; NAKAMURA, N.; MATSUSHIRO H. *et al.* Molecular analysis of multidrug resistance in feline lymphoma cells. *Am. J. Vet. Res.*, v. 61, n. 9, p. 1122-1127, 2000.

17. BRENN, S. H.; COUTO, S. S.; CRAFT, D. M. *et al.* Evaluation of P-glycoprotein expression in feline lymphoma and correlation with clinical outcome. *Vet. Comp. Oncol.*, v. 6, p. 201-211, 2008.

18. GERARDI, D. G. *Reatividade de tecidos neoplásicos caninos à proteína associada à resistência a múltiplas drogas-1 (MRP1), à glutationa-s-transferase pi (GSTpi) e à proteína*

p53. Tese da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinária da Universidade do Estado de São Paulo, 2008.

19. DHALIWAL, R. S.; KITCHELL, B. E.; EHRHART, E. *et al.* Clinicopathologic significance of histologic grade, pgp, and p53 expression in canine lymphoma. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v. 49, n.3, p. 175-184, 2013.
20. PETTERINO, C.; ROSSETTI, E.; BERTONCELLO, D. *et al.* Immunohistochemical detection of P-glycoprotein (clone 494) in canine mammary gland tumours. *J. Vet. Med.*, v. 53, p. 174-178, 2006.
21. KOLTAI, Z.; VAJDOVICH, P. Expression of multidrug resistance membrane transporter (Pgp) and p53 protein in canine mammary tumours. *Acta Veterinary Hungarica,* v. 62, n. 2, p. 194-204, 2014.
22. LEONEL, C.; GELALETI, G. B.; JARDIM, B. V. *et al.* Expression of glutathione, glutathione peroxidase and glutathione S-transferase pi in canine mammary tumors. *BMC Vet. Res.*, v. 49, p. 1-10, 2014.
23. HONSCHA, K. U.; SCHIRMER, A.; REISCHAUER, A. *et al.* Expression of ABC-transport proteins in canine mammary cancer: consequences for chemotherapy. *Reprod. Domest. Anim.*, v. 44, p. 218-223, 2009.
24. PAWLOWSKI, K. M.; MUCHA, J.; MAJCHRZAK, K. *et al.* Expression and role of PGP, BCRP, MRP1 and MRP3 in multidrug resistance of canine mammary cancer cells. *BMC Vet. Res.*, v. 9, p. 1-10, 2013.
25. MIYOSHI, N.; TOJO, E.; OISHI, A. *et al.* Immunohistochemical detection of P-glycoprotein (PGP) and multidrug resistance-associated protein (MRP) in canine cutaneous mast cell tumors. *J. Vet. Med. Sci.*, v. 64, n. 6, p. 531-533, 2002.
26. NAKAICHI, M.; TAKESHITA, Y.; OKUDA, M. *et al.* Expression of the MDR1 gene and P-glycoprotein in canine mast cell tumor cell lines. *J. Vet. Med. Sci.*, v. 69, n. 2, p. 111-115, 2007.
27. TENG, S.P.; HSU, W.L.; CHIU, C.Y., *et al.*, Overexpression of P-glycoprotein, STAT3, phosphor-STAT3 and KIT in spontaneous canine mast cell tumours before and after prednisolone treatment. *Vet. J.*, v. 193, p. 551-556, 2012.
28. JAFFE, M. H.; HOSGOOD, H. W.; TAYLOR, S. C. *et al.* Immunohistochemical and clinical evaluation of p53 in canine cutaneous mast cell tumors. *Vet. Pathol.,* v. 37, p. 40-46, 2000.
29. GINN, P. E.; FOX, L. E.; BROWER, J. C. *et al.* Immunohistochemical detection of p53 tumor-suppressor protein is a poor indicator of prognosis for canine cutaneous mast cell tumors. *Vet. Pathol.*, v. 37, n. 1, p. 33-39, 2000.
30. MEALEY, K. L.; BARHOUMI, R.; ROGERS, K. *et al.* Doxorubicin induced expression of P-glycoprotein in a canine osteosarcoma cell line. *Cancer Letters*, v. 126, p. 187-192, 1998.
31. PARK, Y. B.; KIM, H. S.; OH, J. H. *et al.* The coexpression of p53 protein and P-glycoprotein is correlated to a poor prognosis in osteosarcoma. *Intern. Orthop.,* v. 24, p. 304-310, 2001.

32. ZANDVLIET, M.; TESKE, E.; CHAPUS, T. *et al.* Masitinib reverses doxorubicin resistance in canine lymphoid cells by inhibiting the function of P-glycoprotein. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, v. 36, p. 583-587, 2013.

Bibliografia

ÁGUILA, J. F.; RAMOS, O. C.; ÁLVAREZ I, V. *et al.* Resistencia a drogas mediada por la glicoproteína P. *Rev. Cub. Oncol.*, v. 14, n. 2, p. 111-120, 1998.

ALEXANDROVA, R. Multidrug resistance and P-glycoprotein. *Exp. Pathol. Parasitol.*, v. 1, p. 62-66, 1998.

ALIYA, S.; REDDANNA, P.; THYAGARAJU, K. Does glutathione S-transferase Pi (GST-Pi) a marker protein for cancer? *Mol. Cel. Biochem.*, v. 253, p. 319-327, 2003.

ARCECI, R. J.; STIEGLITZ, K.; BRAS, J. *et al.* Monoclonal antibody to an external epitope of the human *mdr1* P-glycoprotein. *Cancer Res.*, v. 53, p. 310-317, 1993.

BECK, W.T.; GROGAN, T. M.; WILLMAN, C. L. *et al.* Methods to detect P-glycoprotein-associated multidrug resistance in patients' tumors: consensus recommendations. *Cancer Res.*, v. 56, n. 13, p. 3010-3020, 1996.

BERGMAN, P. J. Mechanisms of anticancer drug resistance. In: KITCHELL, B. E. *Vet. Clin. N. Am. Small Anim. Pract.*, v. 33, n. 3, p. 651-667, 2003.

BERGMAN, P. J.; OGILVIE, G. K. Drug resistance and cancer therapy. *The Compendium*, v. 17, n. 4, p. 549-558, 1995.

BORST, P.; EVERS, R.; KOOL, M. *et al.* A family of drug transportes: the multidrug resistance-associated proteins. *J. Nat. Cancer Inst.*, v. 92, p. 1295-1302, 2000.

BROXTERMAN, H. J.; LANKELMA, J.; PINEDO, H. M. How to probe clinical tumour samples for P-glycoprotein and multidrug resistance-associated protein. *Eur. J. Cancer*, v. 32A, n. 6, p. 1024-1033, 1996.

CALATOZZOLO, C.; GELATI, M.; CIUSANI, E. *et al.* Expression of drug resistance proteins Pgp, MRP1, MRP3, MRP5 and GST-π in human glioma. *J. Neuro-Oncol.*, v. 74, p. 113-121, 2005.

CALVERT, C. A.; LEIFER, C. E. Doxorubicin for treatment of canine lymphosarcoma after development of resistance to combination chemotherapy. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 179, p. 1011-2, 1981.

CHENG, A-L.; SU, I-J.; CHEN, Y-C. *et al.* Expression of P-glycoprotein and Glutathione-S-transferase in recurrent lymphomas: the possible role of Epstein-barr virus, immunophenotypes, and other predisposing factors. *J. Clin. Oncol.*, v. 11, n. 1, p. 109-115, 1993.

CHEVILLARD, S.; POUILLART, P.; BELDJORD, C. *et al.* Sequential assessment of multidrug resistance phenotype and measurement of S-phase fraction as predictive markers of breast cancer

response to neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*, v. 77, n. 2, p. 292-300, 1996.

CHUMAKOV, P. M. Function of the p53 gene: choice between life and death. *Biochemistry*, v. 65, p. 34-47, 2000.

CULMSEE, K.; GRUBER, A. D.; VON SAMSOM-HIMMELSTJERNA, G. *et al.* Quantification of MDR-1 gene expression in canine tissues by real-time reverse transcription quantitative polymerase chain reaction. *Res. Vet. Sci.*, v. 77, p. 223-229, 2004.

DALTON, W. S.; CROWLEY, J. J.; SALMON, S. S. *et al.* A phase III randomized study of oral verapamil as a chemosensitizer to reverse drug resistance in patients with refractory myeloma. A Southwest Oncology Group study. *Cancer*, v. 75, n. 3, p. 815-820, 1995.

DiPIETRO, A.; DAYAN, G.; CONSEIL, G. *et al.* P-glycoprotein-mediated resistance to chemotherapy in cancer cells: using recombinant cytosolic domains to establish structure-function relationships. *Braz. J. Med Biol. Res.*, v. 32, n. 8, p. 925-939, 1999.

DRACH, J.; GSUR, A. Involvement of P-glycoprotein in the transmembrane transport of interleukin-2 (IL-2), IL-4 and interferona gamma in normal human T lymphocytes. *Blood*, v. 88, p. 1747-1754, 1996.

FAN, T. M. Lymphoma updates. *Vet. Clin. N. Am. Small Anim. Pract.*, v. 33, n. 3, p. 455-472, 2003.

FANEYTE, I. F.; KRISTEL, P. M.; van de VIJVER, M. J. Determining MDR1/P-glycoprotein expression in breast cancer. *Int. J. Cancer*, v. 93, n. 1, p. 114-122, 2001.

FILIPITS, M.; SUCHOMEL, R. W.; DEKAN, G. *et al.* MRP and MDR1 gene expression in primary breast carcinomas. *Clin. Cancer Res.*, v. 2, p. 1231-1237, 1996.

FOJO, A. T.; UEDA, K.; SLAMON, D. J. *et al.* Expression os a multidrug-resistance gene in human tumors and tissues. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, v. 84, p. 265-269, 1987.

FOJO, T.; BATES, S. Strategies for reversing drug resistance. *Oncogene*, v. 22, n. 47, p. 7512-7523, 2003.

GERMANN, U. A. P-glycoprotein-a mediator of multidrug resistance in tumor cells. *Eur. J. Cancer*, v. 32A, n. 6, p. 927-944, 1996.

GERRITSEN, R. J.; TESKE, E.; KRAUS, J. S. *et al.* Multiagent chemotherapy for mast cell tumours in the dog. *Vet. Quart.*, v. 20, n. 1, p. 28-31, 1998.

GOLSTEIN, L. J.; GALSKI, H.; FOJO, A. T. *et al.* Expression of multidrug resistance gene in human cancer. *J. Nat. Cancer Instit.*, v. 81, p. 116-124, 1989.

GÓMEZ, M. J.; RODRÍGUEZ, A. S.; MORILLO, M. M. La glicoproteína-P una bomba de membrana que representa una barrera a la quimioterapia de los pacientes con cáncer. *Anal. Med. Int.*, v. 19, n. 9, p. 477-485, 2002.

GOTTESMAN, M. M.; PASTAN, I. Biochemistry of multidrug resistance mediated by the multidrug transporter. *Annual Rev. Biochem.*, v. 62, p. 385-427, 1993.

GREENLEE, P. G.; FILIPPA, D. A.; QUIMBY, F. W. *et al.* Lymphomas in dogs. A morphologic, immunologic, and clinical study. *Cancer*, v. 66, n. 3, p. 480-490, 1990.

GROGAN, T. M.; SPIER, C. M.; SALMON, S. E. *et al.* P-glycoprotein expression in human plasma cell myeloma: correlation with prior chemotherapy. *Blood*, v. 81, n. 2, p. 490-495, 1993.

HAGA, S.; NAKAYAMA, M.; TATSUMI, K. *et al.* Overexpression of the p53 gene product in canine mammary tumors. *Oncol. Rep.*, v. 8, p. 1215-1219, 2001.

HARRIS, C. C.; HOLLSTEIN, M. Clinical implications of the p53 tumor-suppressor gene. *New Engl. J.Med.*, v.319, p. 1318-1327, 1993.

HARRISON, D. J. molecular mechanisms of drug resistance in tumours. *J. Pathol.*. v. 175, p. 7-12, 1995.

HICKMAN, J. A. Apoptosis and chemotherapy resistance. *Eur. J. Cancer*, v. 32A, n. 6, p. 921-926, 1996.

HIGGINS, C. F.; CALLAGHAN, R.; LINTON, K. J. *et al.* Structure of the multidrug resistance P-glycoprotein. *Cancer Biol.*, v. 8, p. 135-142, 1997.

HOHAUS, S.; MASSINI, G.; D'ALO, F. *et al.* Association between glutathione *S*-transferase genotypes and Hodgkin's lymphoma risk and prognosis. *Clin. Cancer Res.*, v. 9, p. 3435-3440, 2003.

HOWELLS, R. E. J.; DHAR, K. K.; HOBAN, P. R. *et al.* Association between glutathione-S-transferase GSTP1 genotypes, GSTP1 over-expression, and outcome in epithelial ovarian cancer. *Intern. J. Gynecol. Cancer*, v. 14, p. 242-250, 2004.

INOUE, M.; SHIRAMIZU, K. Immunohistochemical detection of p53 and c-myc proteins in canine mammary tumours. *J. Comp. Pathol.*, v. 120, p. 169-175, 1999.

JOHNSTONE, R.; CRETNEY, E. P-glycoprotein protects leukemia cells against caspases-dependent, but not caspase-independent cell death. *Blood*, v. 93, p. 1075-1085, 1999.

JOHNSTONE, R.; RUEFLI, A.; SMYTH, M. J. Multiple physiological functions for multidrug transporter P-glycoprotein? *Trends Bioch. Sci.*, v. 25, n. 1, p. 1-6, 2000.

KAWASAKI, M.; NAKANISHI, Y.; KUWANO, K. *et al.* Immunohistochemically detected p53 and P-glycoprotein predict the response to chemotherapy in lung cancer. *Eur. J. Cancer.* v. 34, n. 9, p. 1352-1357, 1998.

KOPNIN, B. P. Targets of oncogenes and tumor suppressors: key for understanding basic mechanisms of carcinogenesis. *Biochemistry*, v. 65, p. 2-27, 2000.

KRISHNA, R.; MAYER, L. D. Multidrug resistance (MDR) in cancer: Mechanisms, reversal using modulators of MDR and the role of MDR modulators in influencing the pharmacokinetics of anticancer drugs. *Eur. J. Pharmac. Sci.*, v. 11, n. 4, p. 265-283, 2000.

KRUTH, G. D.; BELINSKY, M. G. The MRP family of drug efflux pumps. *Oncogene*, v. 22, p. 7537-7552, 2003.

LEE, C.; KIM, W.; LIM, J. *et al.* Mutation and overexpression of p53 as a prognostic factor in canine mammary tumors. *J. Vet. Sci.*, v. 5, p. 63-69, 2004.

LEONARD, G. D.; TOJO, T.; BATES, S. E. The role of ABC transporters in clinical practice. *Oncologist*, v. 8, p. 411-424, 2003.

LICHT, T.; PASTAN, I.; GOTTESMAN, M. *et al.* P-glycoprotein mediated multidrug resistance in normal and neoplastic hematopoietic cells. *Annals Hematol.*, v. 69, p. 159-171, 1994.

LIN, J.; YAMAZAKI, M. Role of P-glycoprotein in pharmacokinetics: clinical implications. *Clin. Pharmacokin.*, v. 42, n. 1, p. 59-98, 2003.

LING, V. Multidrug resistance: molecular mechanisms and clinical relevance. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, v. 40, p. 3-8, 1997.

LIU, B.; SUN, D.; XIA, W. *et al.* Cross-reactivity of C219 antip170 (mdr-1) antibody with p185 (c-erbB2) in breast ancer cells: cautions on evaluating p170 (mdr-1). *J. Nat. Cancer Inst.*, v. 89, n. 20, p. 1524-1529, 1997.

LIU, Q.; OHSHIMA, K.; KIKUCHI, M. High expression of MDR-1 gene and P-glycoprotein in initial and re-biopsy specimens of relapsed B-cell lymphoma. *Histopathology*, v. 38, p. 209-216, 2001.

LOO, T.W.; CLARKE, D. M. Recent progress in understanding the mechanism of P-glycoprotein-mediated drug efflux. *J. Membr. Biol.*, v. 206, p. 173-185, 2005.

LOUKOPOULOS, P.; HENG, H. G.; ARSHAD, H. Canine biphasic synovial sarcoma: case report and immnohistochemical characterization. *J. Vet. Sci.*, v. 5, n. 2, p. 173-180, 2004.

LOUKOPOULOS, P.; THORNTON, J. R.; ROBINSON, W. F. Clinical and pathologic relevance of p53 index in canine osseous tumors. *Vet. Pathol.*, v. 40, p. 237-248, 2003.

MA, L.; PRATT, S. E.; CAO, J. *et al.* Identification and characterization of the canine multidrug resistance-associated protein. *Mol. Cancer Therap.*, v. 1, p. 1335-1342, 2002.

MADHUSUDAN, S.; HICKSON, I. D. DNA repair inhibition: a selective tumour targeting strategy. *Trends Mol. Med.*, v. 11, n. 11, p. 503-511, 2005.

MADHUSUDAN, S.; MIDDLETON, M. R. The emerging role of DNA repair proteins as predictive, prognostic and therapeutic targets in cancer. *Cancer Treat. Rev.*, v. 31, p. 603-617, 2005.

MARIE, J-P. Drug resistance in hematologic malignancie. *Cur. Opin. Oncol.*, v. 13, p. 463-469, 2001.

MARZOLINI, C.; PAUS, E.; BUCLIN, T. *et al.* Polymorphisms in human MDR-1 (P-glycoprotein): recente advances and clinical relevance. *Clin. Pharmacol. Therap.*, v. 75, n. 1, p. 13-33, 2004.

MECHETNER, E.; KYSHTOOBAYEVA, A.; ZONIS, S. *et al.* Levels of multidrug resistance (MDR1) P-glycoprotein expression by human breast cancer correlate with *in vitro* resistance to

taxol and doxorubicin. *Clin. Cancer Res.*, v. 4, n. 2, p. 389-398, 1998.

MEUTEN, D. J. *Tumors in Domestic Animals*. 5. ed. Ames: Iowa State Press, 2002.

MICHALAK, K.; HENDRICH, A. B.; WESOLOWSKA, O. *et al.* Compounds that modulate multidrug resistance in cancer cells. *Cel. Mol. Biol. Letters,* v. 6, n. 2A, p. 362-368, 2001.

MÜLLER, M.; MEIJER, C.; ZAMAN, G. J. R. *et al.* Overexpression of the gene encoding the multidrug resistance-associated protein results in increased ATP-dependent glutathione *S*-conjugate transport. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA,* v. 91, p. 13033-13037, 1994.

NAKAGAWA, M.; EMOTO, A.; NASU, N. *et al.* Clinical significance of multidrug resistance associated protein and P-glycoprotein in patients with bladder cancer. *J. Urology*, v. 157, n. 4, p. 1264-1265, 1997.

NITISS, J. L.; BECK, W. T. Antitopoisomerase drug action and resistance. *Eur. J. Cancer,* v. 32A, n. 6, p. 958-966, 1996.

O'BRIEN, M.; KRUH, G. D., TEW, K. D. The influence of coordinate overexpression of glutathione phase II detoxification gene products on drug resistance. *J. Pharmacol. Exp. Therap.,* v. 294, p. 480-487, 2000.

O'BRIEN, M.; TEW, K. D. Glutathione and related enzymes in multidrug resistance. *Eur. J. Cancer,* v. 32A, n. 6, p. 967-978, 1996.

OZAKI, K.; YAMAGAMI, T.; NOMURA, K. *et al.* Mast cell tumors of the gastrintestinal tract in 39 dogs. *Vet. Pathol.,* v. 39, p. 557-564, 2003.

PATTINGRE, S.; LEVINE, B. Bcl-2 inhibition of autophagy: a new route to cancer? *Cancer Res.,* v. 66, n. 6, p. 2885 -2888, 2006.

PERSIDIS, A. Cancer multidrug resistance. *Nat. Biotechnol.,* v. 17, n. 1, p. 94-95, 2000.

RANDOLPH, G.; BEAULIEU, E. A physiologic function for P-glycoprotein (MDR1) during the migration of dentritic cells from skin via afferent lymphatic vassels. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA,* v. 95 p. 6924-6929, 1998.

ROCHA, T. A.; MAULDIN, G. N.; PATNAIK, A. K. *et al.* Prognostic factors in dogs with urinary bladder carcinoma. *J. Vet. Int. Med.,* v. 14, p. 486-490, 2000.

ROELS, S.; TILMANT, K.; DUCATELLE, R. p53 expression and apoptosis in melanomas of dogs and cats. *Res. Vet. Sci.,* v. 70, p. 19-25, 2001.

ROGERS, K. S.; WALKER, M. A.; DILLON, H. B. Transmissible veneral tumor: a retrospective study of 29 cases. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v. 34, p. 463-470, 1998.

ROSENBERG, M. P.; MATUS, R. E.; PATNAIK, A. K. Prognostic factors in dogs with lymphoma and associated hipercalcemia. *J. Vet. Int. Med.*, v. 5, p. 268-271, 1991.

RUDAS, M.; FILIPITS, M.; TAUCHER, S. *et al.* Expression of MRP1, LRP1 and Pgp in breast carcinoma patients treated with preoperative chemotherapy. *Breast Cancer Res. Treat.,* v. 81, p.

149-157, 2003.

SCHEFFER, G. L.; KOOL, M.; HEIJIN, M. *et al.* Specific detection of multidrug resistance proteins MRP1, MRP2, MRP3, MRP5, and MDR3 P-glycoprotien with a panel of monoclonal antibodies. *Cancer Res.*, v. 60, p. 5269-5277, 2000.

SCHINKEL, A.; MAYER, U.; WAGENAAR, E. *et al.* Normal viability and altered pharmacokinetics in mice lacking mdr1-type (drug transporting) P-glycoproteins. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, v. 94, p. 4028-4033, 1997.

SCHINKEL, A.; WAGENAAR, E.; MOL, C. A. A. M. *et al.* P-glycoprotein in the blood-brain barrier of mice influences the brain penetration and pharmacological activity of many drugs. *J. Clin. Invest.*, v. 97, n. 11, p. 2517-2524, 1996.

SCHMITT, C. A.; LOWE, S. W. Apoptosis and chemoresistance in transgenic cancer models. *J. Mol. Med.*, v. 80, p. 137-146, 2002.

SHABBITS, J.A.; HU, Y.; MAYER, L. D. Tumor chemosensitization strategies based on apoptosis manipulations. *Mol. Cancer Therap.*, v. 2, p. 805-813, 2003.

SOUZA, K. W.; OLIVEIRA, M. C. M.; MAIA, R. C. *et al.* Ciclosporina A e seus análogos como reversores da resistência a múltiplas drogas em células tumorais. *Rev. Bras. Cancerol.*, v. 49, n. 2, p. 103-112, 2003.

STAVROVSKAYA, A. A. cellular mechanisms of multidrug resistance of tumor cells. *Biochemistry*, v. 65, n. 1, p. 95-106, 2000.

STOICA, G.; KIM, H. T.; HALL, D. G. *et al.* Morphology immunohistochemistry, and genetic alterations in dogs astrocitomas. *Vet. Pathol.*, v. 41, p. 10-19, 2004.

SUEIRO, F. A. R.; ALESSI, A. C.; VASSALLO, J. Canine lymphomas: a morphological and immunohistochemical study of 55 cases, with observations on p53 immunoexpression. *J. Comp. Pathol.*, v. 131, p. 207-213, 2004.

SUGAWARA, I.; AKIYAMA, S.; SCHEPER, R. J. Lung resistance protein (LRP) expression in human normal tissues in comparison with that of MDR1 and MRP. *Cancer Letters*, v. 112, p. 23-31, 1997.

TAYLOR, J. C.; HORVATH, A. R.; HIGGINS, C. F. *et al.* The multidrug resistance P-glycoprotein. *J. Biol. Chem.*, v. 276, n. 39, p. 36075-36078, 2001.

THOMADAKI, H.; SCORILAS, A. *BCL2* family of apoptosis related genes: functions and clinical implications in cancer. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, v. 43, n. 1, p. 1-67, 2006.

THOMAS, H.; COLEY, H. M. Overcoming multidrug resistance in cancer: an update on the clinical strategy of inhibiting P-glycoprotein. *Cancer Control.*, v. 10, n. 2, p. 159-165, 2003.

THOTTASSERY, J. V.; ZAMBETTI, G. P.; ARIMORI, K. *et al.* p53-dependent regulation of *MDR1* gene expression causes selective resistance to chemotherapeutic agents. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*, v. 94, p. 11037-11042, 1997.

TÓTH, K.; VAUGHAN, M. M.; SLOCUM, H. K. *et al.* New immunohistochemical “sandwich” staining method for mdr1 P-glycoprotein detection with JSB-1 monoclonal antibody in formalin-fixed, paraffin-embedded human tissues. *American J. Pathol.*, v. 144, n. 2, p. 227-236, 1994.

TSURUO, T.; NAITO, M.; TOMIDA, A. *et al.* Molecular targeting therapy of cancer: drug resistance, apoptosis and survival signal. *Cancer Sci*. v. 94, n. 1, p. 15-21, 2003.

UEDA, K.; TAGUCHI, Y.; MORISHIMA, M. How does P-glycoprotein recognize its substrates? *Cancer Biol.*, v. 8, p. 151-159, 1997.

VAIL, D. M.; MacEWEN, E. G.; YOUNG, K. M. Canine lymphoma and lymphoid leukemias. In: WITHROW, S. J.; MacEWEN, E. G. *Small Anim. Clin. Oncol.* 3. ed. Philadelphia: W. B. Saunders, p. 558-590, 2001.

VAN DER ZEE, A. G.; HOLLEMA, H.; SUURMEIJER, A. J. *et al.* Value of P-glycoprotein, glutathione S-transferase pi, c-erbB-2, and p53 as prognostic factors in ovarian carcinomas. *J. Clin. Oncol.*, v. 13, n. 1, p. 70-78, 1995.

WITHROW, S. J.; MACEWEN, E. G. *Small Animal Clinical Oncology*. 2. ed. Philadelphia: W. B. Saunders, p. 4-16, 1996.

WOLF, J. C.; GINN, P.E.; HOMER, L. E. *et al.* Immunohistochemical detection of p53 tumor suppressor gene protein in canine epithelial colorectal tumors. *Vet. Pathol.*, v. 34, p. 394-404, 1997.

WORTELBOER, H. M.; USTA, M., van ZANDEN, J. J. *et al.* Inhibition of multidrug resistance proteins MRP1 and MRP2 by a series of α,β-unsaturated carbonyl compounds. *Biochem. Pharmacol.*, v. 69, p. 1879-1890, 2005.

YANG, X.; UZIELY, B.; GROSHEN, S. *et al.* MDR1 gene expression in primary and advanced breast cancer. *Lab. Invest.*, v. 79, n. 3, p. 271-280, 1999.

ZHANG, H. Evaluation of four antibodies in detecting p53 protein for predicting clinicopathological and prognostic significance in colorectal adenocarcinoma. *Clin. Cancer Res.*, v. 5 p. 4126-4132, 1999.

ZINKEL, S.; GROSS, A.; YANG, E. BCL2 family in DNA damage and cell cycle control. *Cell Death Different.*, v. 13, p. 1351-1359, 2006.

OceanofPDF.com

20 Síndrome de Lise Tumoral

Oscar Rodrigo Sierra Matiz e Giovanni Vargas-Hernández

Definição

A síndrome de lise tumoral (SLT) é considerada uma emergência metabólica, gerada pela destruição maciça e abrupta de células tumorais. Como consequência, há a liberação de grande quantidade de elementos intracelulares para a corrente circulatória, os quais saturam os mecanismos fisiológicos normais de regulação e excreção, sobretudo de eletrólitos (potássio, fósforo, cálcio), acarretando desequilíbrio da homeostase com elevado risco de morte. A ocorrência dessa síndrome é mais frequente em neoplasias de origem hematopoéticas (leucemias e linfomas), notadamente após a instituição da terapia citotóxica. Já a sua ocorrência em pacientes com tumores sólidos é rara. Entretanto, a real incidência dessa entidade em pequenos animais ainda é desconhecida.

A SLT espontânea é uma condição rara, observada em humanos antes do início da quimioterapia. Em pequenos animais, essa forma de apresentação não foi relatada até o presente momento.

Fatores de risco e predisponentes

Os fatores de risco associados a essa entidade incluem: neoplasias com grandes mensurações, extenso comprometimento da medula óssea, neoplasias com alta taxa de proliferação celular e neoplasias muito sensíveis aos agentes quimioterapêuticos.

Entre os fatores predisponentes, estão a hiperuricemia ou a hiperfosfatemia, a disfunção renal preexistente, a desidratação e a oligúria. Portanto, pacientes com pouca massa tumoral e disfunção renal podem facilmente desenvolver a síndrome.

Fisiopatologia

A destruição maciça de células neoplásicas leva à rápida liberação de sustâncias intracelulares como ácidos nucleicos, cátions, ânions e produtos metabólicos de proteínas para a corrente sanguínea. A alteração mais frequente é a hiperuricemia. O ácido úrico provém da degradação metabólica das purinas liberadas na fragmentação dos ácidos nucleicos das células tumorais. O rim é o responsável pela eliminação do ácido úrico. Quando se supera a capacidade excretora desse órgão, gera-se a hiperuricemia. Quando o ácido úrico passa pelo ambiente ácido dos túbulos distais e os coletores do rim se precipitam, ocorre nefropatia obstrutiva que evolui para a falência renal. Outra substância liberada em grandes quantidades são os fosfatos. O acúmulo do fosfato e a diminuição da excreção renal induzem a hiperfosfatemia. A principal complicação é a precipitação dos fosfatos com o cálcio nos tecidos na forma de fosfato de cálcio. Nessa situação, o rim também passa a ser tecido lesionado, levando à nefrocalcinose e à obstrução urinária nos túbulos renais coletores. A hipocalcemia é secundária ao ajuste homeostático necessário para manter constante o produto cálcio – fósforo do organismo.

O dano renal agudo, como mencionado anteriormente, é produzido, principalmente, pela precipitação de ácido úrico em fosfato cálcico no nível

dos túbulos renais, podendo facilmente evoluir para falência renal, em geral, oligúrica (Figura 20.1).

Além da pouca eliminação de ácido úrico e fosfatos, grande quantidade de potássio é liberada pelas células tumorais e também pouco excretada pelos rins. A hiperfosfatemia, a hipocalcemia secundária e a hipopotassemia podem produzir manifestações eletrocardiográficas, como câmbios leves nas ondas T e P, prolongação do intervalo QT e arritmias ventriculares graves.

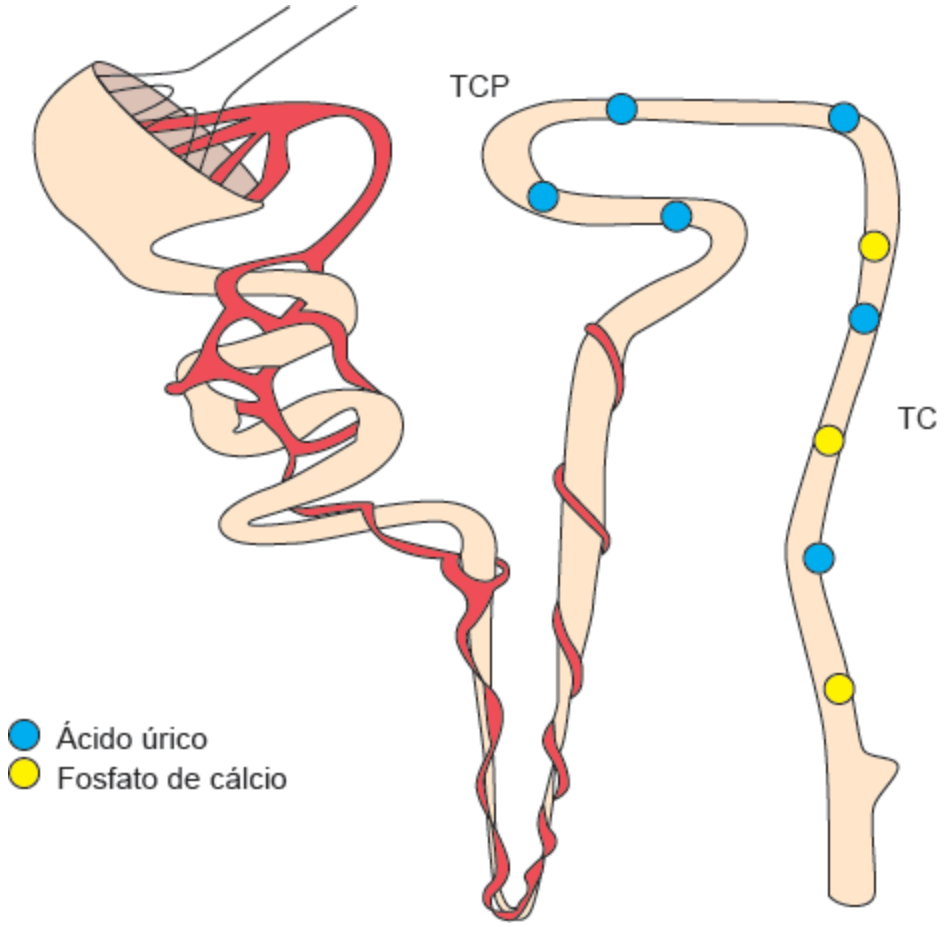


Figura 20.1 Precipitação de cristais no nefro: ácido úrico no túbulo contorcido proximal (TCP) e no túbulo coletor (TC) e fosfato de cálcio nos túbulos coletores.

Acidoses lácticas também foram descritas nessa condição e estão diretamente correlacionadas com a gravidade da síndrome. Vários

mecanismos têm sido propostos como causas da acidose. Uma primeira explicação é a isquemia tumoral gerada por uma revascularização precária dos tumores. Também foi descoberto recentemente que a perda do potencial da membrana mitocondrial durante a apoptose pode gerar acidoses lácticas, porém a apoptose maciça de uma massa tumoral pode levar à acidose.

Outras sustâncias liberadas são as citocinas. Produzidas principalmente pelos linfócitos e macrófagos, quando liberadas em grandes quantidades, estimulam processos inflamatórios que podem ser tão graves a ponto de causar uma síndrome de resposta inflamatória sistêmica. Essa condição pode evoluir para a falência multiorgânica, ou, no pior dos casos, para a morte. Essas citocinas também contribuem para a lesão renal e a falência desse órgão. Os principais eventos fisiopatológicos da SLT estão resumidos no algoritmo da Figura 20.2.

Apresentação clínica

Os sinais clínicos da SLT são variáveis e inespecíficos. São causados pela alteração metabólica aguda e grave, produzidas pela saída de eletrólitos e purinas pela corrente sanguínea. Os casos na literatura veterinária são escassos, mas os sinais mais descritos são depressão, colapso, diminuição do volume tumoral, vômito e diarreia, que aparecem logo após a quimioterapia ou a radioterapia. O período de ocorrência dos sinais clínicos se dá predominantemente dentro de horas após o evento terapêutico, com relatos descrevendo o início a partir de 4 h ou até 8 dias depois. Outros sinais incluem febre, palidez, icterícia, petéquias, tempo de preenchimento capilar prolongado e choque. O único caso relatado em gatos descreve prostração, bradicardia, dispneia e hipotermia. A bradicardia, com arritmias, pode decorrer da hiperpotassemia e, dependendo da sua gravidade, alterações como diminuição da amplitude da onda P, onda T alta e pontiaguda ou até mesmo parada atrial ou fibrilação ventricular podem ser visibilizadas no electrocardiograma. A associação entre hiperpotassemia e

hipocalcemia apresenta um incremento na cardiotoxicidade descrita em humanos. Porém, sinais clínicos secundários à hipocalcemia, como tetania ou espasmos musculares, não são frequentemente citados na Veterinária.

Contudo, o desenvolvimento da insuficiência renal aguda em cães é prevenido pela oxidação do ácido úrico em alantoína no fígado, impedindo a hiperuricemia e, portanto, o acúmulo de cristais de ácido úrico no rim. Esta pequena diferença no metabolismo das purinas faz a maioria dos cães, exceto o Dálmata e o Bull Dog Inglês, apresentar um risco baixo de desenvolver doença renal aguda. Teoricamente, existe maior risco de doença renal associada à hiperuricemia no Dálmata e no Bulldog Inglês pela falta da enzima uricase, porém essa relação não foi descrita.

Na maioria dos casos, os sinais tendem a ser agressivos e muitas vezes não são resolvidos. Esses sinais podem ser semelhantes aos observados em animais neutropênicos com quadros de sepse ou choque séptico, portanto essas entidades constituem o diagnóstico diferencial mais importante.

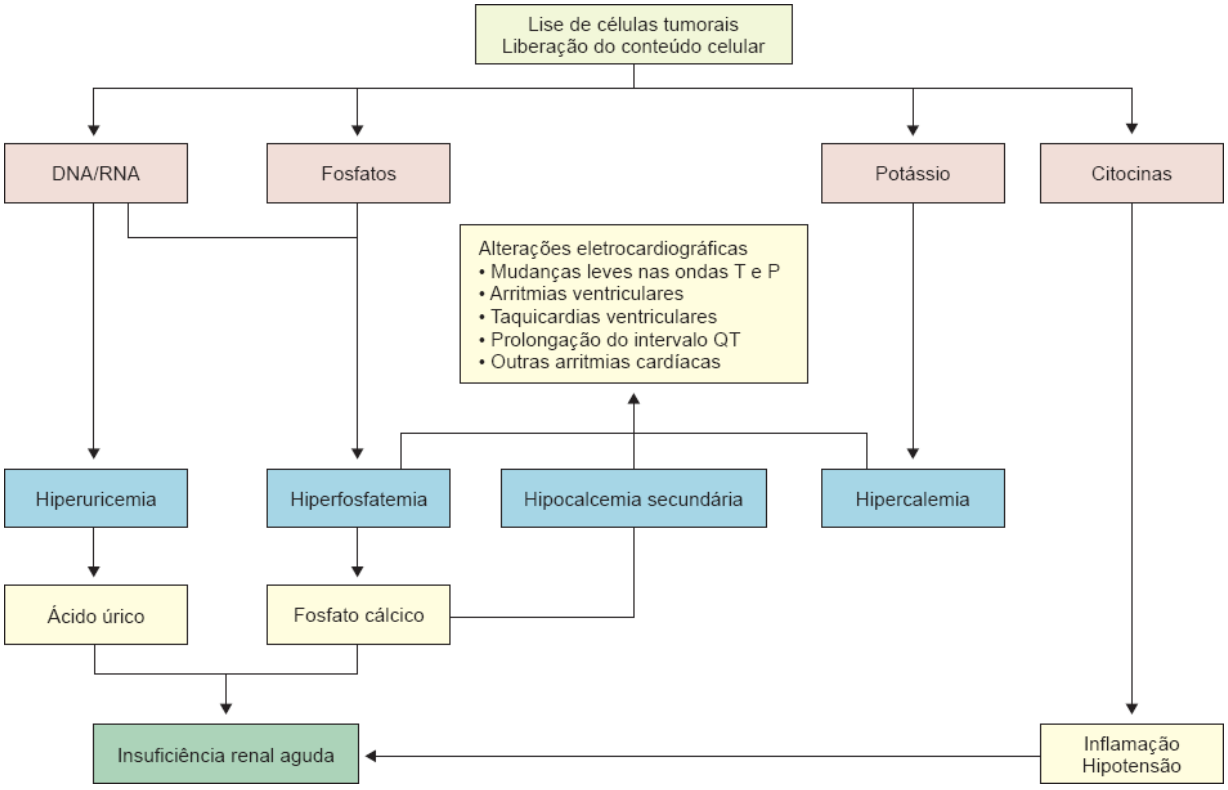


Figura 20.2 Fisiopatologia da síndrome de lise tumoral. Os 4 “H” em cor azul.

Pesquisa diagnóstica

O primeiro passo para suspeitar de uma SLT é a rapidez e a agressividade da apresentação do quadro clínico após o tratamento com quimioterapia ou radioterapia. Deve-se ter em conta o histórico do paciente (tipo de tumor, estádio tumoral, tratamento prévio, doença renal preexistente), a raça (Dálmata e Bulldog Inglês apresentam maior risco), e a apresentação clínica aguda e agressiva junto aos resultados dos exames laboratoriais. Se houver suspeita de SLT, deverão ser feitos hemograma completo, bioquímico sérico, medição de eletrólitos, urinálise e hemogasometria. A abordagem diagnóstica está apresentada na Figura 20.3.

A SLT em humanos é caracterizada pela evidência sérica de hiperfosfatemia, hiperpotassemia, hiperuricemia e hipocalcemia. Após o tratamento antineoplásico, de 6 a 72 h, a hiperpotassemia é a primeira alteração eletrolítica a aparecer; seguida pela hiperfosfatemia e hipocalcemia, que aparecem de 24 a 48 h após, e, por último, a hiperuricemia, que aparece em um período de 48 a 72 h. Na Veterinária, a principal alteração encontrada é a hiperfosfatemia acompanhada ou não de hipocalcemia. A concentração intracelular de fósforo em linfócitos malignos de pacientes humanos com linfoma e leucemia é 4 a 6 vezes maior que em linfócitos de pacientes saudáveis, e acredita-se que o mesmo ocorra em cães. A hiperuricemia não é frequentemente descrita em virtude da existência da enzima uricase no cão (com exceção do Dálmata e do Bulldog Inglês); contudo, existe relato de hiperuricemia em um Pastor-alemão. Adicionalmente, deve-se ter em conta que a falta de medição na rotina de ácido úrico e, portanto, o diagnóstico de hiperuricemia podem estar subestimados.

Contudo, a hiperpotassemia não constitui um achado laboratorial consistente na SLT, a menos que esteja relacionada à doença renal aguda. É,

portanto, de muita importância mensurar os níveis de creatinina, ureia e fazer urinálise para descartar a existência concomitante de uma doença renal aguda. Apesar de a afecção renal aguda não ser comum na SLT em cães, em humanos é sempre recomendado descartar uma possível SLT em um paciente que apresente doença renal aguda após um tratamento com quimioterapia. Dois diferentes estudos descritos por Couto em 1990 e 2011 revelaram que a maioria dos cães que apresentaram SLT manifestava doença renal antes da quimioterapia.

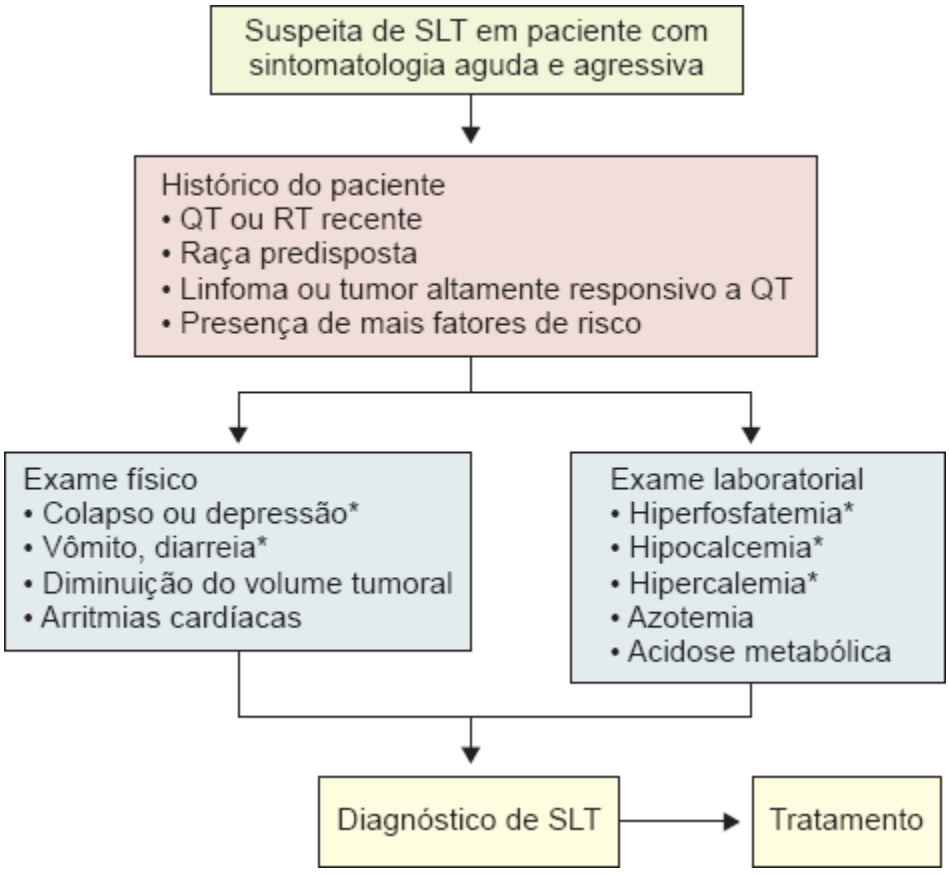


Figura 20.3 Abordagem diagnóstica do paciente com síndrome de lise tumoral (SLT). QT = quimioterapia; RT = radioterapia. *Mais frequentemente descrito. Adaptada de Ogilvie e Moore, 2008.[1]

Embora a acidose metabólica seja descrita em humanos, na Veterinária é pouco comum. Ela pode aparecer como consequência da acidose láctica, já

que células tumorais como os linfoblastos preferencialmente utilizam o metabolismo anaeróbico e produzem lactato como resultado da glicólise.

No hemograma, não existem alterações próprias derivadas da SLT, porém este é um exame de alta importância, pois um número normal de neutrófilos auxiliará, na maioria dos casos, a descartar um quadro séptico, o qual constitui um dos principais diagnósticos diferenciais da SLT. Cabe dizer que a SLT pode desencadear uma síndrome de coagulação intravascular disseminada (CID). Portanto, diante de uma trombocitopenia grave, é recomendado realizar testes de coagulação que permitam descartar ou confirmar a presença de CID.

Adicionalmente aos exames já citados, deverá ser feita eletrocardiografia para acompanhamento das possíveis arritmias cardíacas secundárias à hiperpotassemia e à hipocalcemia. Geralmente, o aumento progressivo do potássio no sangue causa uma progressão da forma de onda e da condução elétrica do coração, podendo desenvolver fibrilação ventricular ou assistolia ventricular em pacientes com níveis de potássio superiores a 10 mEq/ℓ.

Tratamento

Na literatura veterinária, são descritos poucos casos de SLT, portanto não existem estudos que possam comparar diferentes classes de tratamento nem conclusões específicas sobre um tipo único de terapêutica. Contudo, pelo fato de ser uma síndrome que apresenta um quadro clínico agressivo e uma taxa de mortalidade importante, a melhor abordagem inicial é o tratamento preventivo.

A prevenção é o foco na Medicina, já que os fatores de risco estão bem estabelecidos e se sabe que o uso de uma terapia preventiva pode reduzir a magnitude e gravidade da SLT. Apesar de a classificação dos pacientes em alto risco na Veterinária ainda não ser definida, acredita-se que os efeitos da SLT podem também ser reduzidos pelo emprego da terapia preventiva.

Se o paciente desenvolveu SLT, uma abordagem muito mais agressiva deverá ser realizada. O tratamento inicial baseia-se nos seguintes aspectos:

• Fluidoterapia agressiva: (40 a 60 mℓ/kg/h ou até 90 mℓ/kg na 1ª hora, seguido 10 a 12 mℓ/kg/h com monitoramento contínuo caso necessite reajustar, preferencialmente usando soluções salinas hipo ou isotônicas como o NaCl 0,9% (considera-se que as soluções com lactato e potássio podem piorar o quadro de hiperpotassemia e acidose), com a finalidade de promover a excreção de excesso de fósforo e potássio no sangue e de fosfatos na urina

• Suplemento de cálcio: o gliconato de cálcio deverá ser instaurado no paciente hipocalcêmico, contudo a hipocalcemia tende a ser discreta. Em um estudo, o eletrólito que apresentou aumento em todos os cães foi o fósforo, com uma leve diminuição no nível de cálcio sanguíneo

• A adição de dextrose nos fluidos poderá ser iniciada em pacientes hiperpotassemicos com potássio > 7 mEq/ℓ ou com alterações no eletrocardiograma. A adição de dextrose junto à insulina poderá também ser empregada em casos em que seja necessário diminuir o potássio mais rapidamente, porém o monitoramento da glicemia será obrigatório. Geralmente, o aumento de potássio não chega a ser tão evidente, e medidas terapêuticas prévias, como a fluidoterapia agressiva e até o suplemento de cálcio, controlarão inicialmente a hiperpotassemia

• O uso de alopurinol em cães parece não ser tão necessário como em humanos em virtude da diferença no metabolismo do ácido úrico já explicado. Seu emprego está quase exclusivamente indicado nas raças Dálmata e Bulldog Inglês. Pelo contrário, em humanos, o alopurinol foi integrado dentro do esquema de tratamento da SLT, já que foi percebida uma diminuição do número total de casos desde o início do seu emprego

• Deverá ser instaurado tratamento de suporte para todos os pacientes que apresentem sinais de vômito, diarreia, febre, entre outros. Adicionalmente, as transfusões de sangue poderão ser realizadas em animais com anemias

acentuadas. A diálise peritoneal ou a hemodiálise estão indicadas em pacientes que mostrem uma resposta pobre ou lenta, porém seu uso na Veterinária carece de estudos que indiquem melhores respostas comparadas com o tratamento inicial acima citado

- O tratamento antineoplásico deverá ser suspenso até melhorar completamente o quadro clínico e todos os parâmetros sanguíneos.

Com o tratamento médico agressivo, são indispensáveis o acompanhamento e o monitoramento constante por parte de um médico-veterinário completamente capacitado para o atendimento de urgências oncológicas em uma unidade de cuidado intensivo. Parâmetros básicos, como frequência cardíaca, taxa respiratória, temperatura, tempo de preenchimento capilar, cor da mucosa, pressão arterial, saturação de oxigênio e estado mental, deverão ser monitorados com intervalos de 30 a 60 min durante as primeiras 24 h. Adicionalmente, a avaliação contínua com eletrocardiografia torna-se muito relevante pela possibilidade de descobrir alterações elétricas derivadas do aumento de potássio em sangue.

A dosagem de eletrólitos é recomendada a cada 4 h durante as primeiras 24 h, podendo incrementar o intervalo a cada 8 h nos dias seguintes. A avaliação conjunta do exame bioquímico completo do sangue será determinante nos casos de suspeita de doença renal aguda ou para monitoramento da doença.

Prevenção

A suspeita de SLT deverá sempre existir em pacientes oncológicos com fatores de risco presentes, já que a principal ferramenta terapêutica é a prevenção. Nos exames iniciais, devem-se incluir hemograma, eletrólitos plasmáticos, cálcio, fósforo, magnésio, ácido úrico, creatinina, urianálise e provas hepáticas.

O monitoramento do paciente tem de ser frequente durante, no mínimo, 3 dias, razão pela qual é ideal a internação do paciente em clínicas com infraestrutura para o manejo de emergências.

Como manejo e prevenção inicial, o elemento terapêutico mais importante é a hidratação intravenosa, a qual mantém a filtração glomerular e promove a excreção de ácido úrico e fosfatos. O ideal é iniciar esta terapia com 24 h antes do início da quimioterapia e manter por mais 48 h. Fluidos que contenham potássio devem ser evitados, prevendo a hiperpotassemia desenvolvida na SLT. Um dos itens que devem ser avaliados desde o início da quimioterapia é a diurese (2 a 4 mℓ/kg/h). Ao contrário do que se recomenda para os humanos, o emprego do bicarbonato de sódio nesta fase não é indicado porque pode promover a deposição de sulfatos nos túbulos renais. A prevenção pode evitar ou diminuir o impacto da SLT.

Prognóstico

Em virtude dos poucos relatos na literatura, torna-se difícil estabelecer um prognóstico de pacientes com SLT. O diagnóstico rápido e precoce junto ao tratamento agressivo e ao monitoramento constante está aparentemente relacionado com maior taxa de sucesso nos relatos existentes.

Referência bibliográfica

1. OGILVIE, G. K.; MOORE, A. S. Síndrome de lisis tumoral aguda. In: OGILVIE, G. K.; MOORE, A. S. *Manejo del paciente canino oncológico*. México: Editorial Intermedica, p. 383-385, 2008.

Bibliografia

CAIRO, M. S.; BISHOP, M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br. J. Haematol*., v. 127, n. 1, p. 3-11, 2004.

CALIA, C. M.; HOHENHAUS, A. E.; FOX, P. R. *et al.* Tumor lysis syndrome in a cat. *J. Vet. Intern. Med*., v. 10, n. 6, p. 409-411, 1996

CAVAGNARO, F. S. Síndrome de lisis tumoral en pediatría. *Rev. Chil. Pediatr*., v. 82, n. 4, p. 344-350, 2011.

COHEN, M. Acute tumor lysis syndrome. *Stand. Care Emerg. Crit. Care Med.,* v. 5-11, 2003.

COUTO C. G. Management of complications of cancer chemotherapy. *Vet. Clin. N. Am.,* v. 20, p. 1037, 1990.

COUTO, G. C. Complications of cancer chemotherapy. In: NELSON, R. W.; COUTO, G.C. *Small animal internal medicine*. 3. ed. Mosby, St. Louis, p. 1108-1116, 2003.

DARMON, M.; MALAK, S.; GUICHARD, I. *et al.* Síndrome de lise tumoral: uma revisão abrangente da literatura. *Rev. Bras. Ter. Intensiva*, v. 20, n. 3, p. 278-285, 2008.

FLOMBAUM, C. D. Metabolic emergencies in the cancer patient. *Semin. Oncol.,* v. 27, p. 322-334, 2000.

GRACIELA E.; CEDOLA, A.; RAMOS, A. *et al.* Guía para el manejo clínico del síndrome de lisis tumoral agudo. *Arch. Argent. Pediatr*., v. 109, n. 1, p. 77-82, 2011.

HOWARD, S.; JONES, D.; PUI, CH-H. The tumor lysis syndrome. *N. Engl. J. Med*., v. 364, n. 19, p. 1844-1854, 2011.

LAING, E. A. C.; CARTER, R. F. Acute tumor lysis syndrome following treatment of canine lymphoma. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc*., v. 24, p. 691-696, 1988.

MARADEI, S.; ARCURI, L.; TABAK, D. Urgências metabólicas no paciente oncológico. *Onco.*, v.13, p. 44-50, 2011.

MYLONAKIS, M.; KOUTINAS, A.; PAPAIOANNOU, N. *et al.* Acute tumour lysis syndrome in a dog with B-Cell multicentric lymphoma. *Aust. Vet. J.*, v. 85, p. 206-208, 2007.

NICOLIN, G. Emergencies and their management. *Eur. J. Cancer*, v. 38, p. 1365-13 77, 2002.

RIORDAN, L.; SCHAER, M. Potassium disorders. In: SILVERSTEIN, D.C.; HOPPER, K. *Small animal critical care medicine*. 2. ed. St. Louis: Elsevier, p. 269-274, 2009.

SALLAN, S. Management of acute tumor lysis syndrome**.** *Semin. Oncol*., v. 28, p. 9-12, 2001.

TALLO, F.; VENDRAME, L.; LOPES, R. *et al.* Síndrome da lise tumoral: uma revisão para o clínico. *Rev. Bras. Clín. Med. São Paulo*, v. 11, n. 2, p. 150-154, 2013.

VICKERY, K. R.; THAMM, D. H. Successful treatment of acute tumor lysis syndrome in a dog with multicentric lymphoma. *J. Vet. Int. Med.*, v. 21, p. 1401-1404, 2007.

WILSON, F. P.; BERNS, J. S. Tumor lysis syndrome: new challenges and recent advances. *Adv. Chron. Kidney Disease,* v. 21, n. 1, p. 18- 26, 2014.

YARPUZLU, A. A. A review of clinical and laboratory findings and treatment of tymor lysis syndrome. *Clin. Chim. Acta,* v. 333, p. 13-18, 2003.

OceanofPDF.com

21 Inibidores de Tirosinoquinase

Robson Pasquale

Introdução

Em células normais, sinais são gerados no exterior da célula e transmitidos por intermédio do citoplasma para o núcleo, regulando a divisão, diferenciação, sobrevida e morte celular. Esses sinais são tipicamente induzidos por fatores de crescimento, citocinas, quimiocinas, hormônios, eletrólitos, contato célula-célula, entre outros. Os sinais intracelulares gerados a partir desses estímulos induzem uma rede coordenada de interações proteína-proteína com a formação de complexos proteicos, os quais regulam intimamente os processos celulares.

Na última década, portanto, tornou-se evidente que muitos componentes críticos dessas vias de transdução de sinais estão desregulados em células tumorais. Dessa forma, contribui-se para o surgimento de características clássicas do câncer, como o crescimento descontrolado, a resistência à apoptose e, finalmente, maior mobilidade, resultando em metástase.

Por meio de melhorias substanciais em técnicas moleculares na pesquisa do câncer, os acontecimentos exatos que levam a essa desregulação estão sendo caracterizados, o que proporciona oportunidades significativas para o

desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas que visam a interromper a sinalização intracelular aberrante em células tumorais.

O intuito deste capítulo abordar o papel de determinado grupo de transdutores de sinais, chamado proteína quinases, sua função em células normais, os mecanismos pelos quais sua desregulação contribui para a tumorigênese e o uso de agentes na Medicina Veterinária destinados a inibir as vias de sinalização aberrantes em células tumorais acionados por proteínas quinases.

Terapias-alvo específicas

São definidas por medicamentos ou moléculas que causam a morte celular tumoral pela interação com algum(ns) alvo(s) específico(s) presente(s) nas células neoplásicas. Os agentes quimioterápicos, diferentemente, atuam bloqueando o ciclo celular, alguns em fases específicas do ciclo (G1, S, G2 e M), não distinguindo, portanto, se a síntese do DNA ou divisão celular é em células dos tecidos tumorais ou de tecidos normais e saudáveis.

As terapias-alvo específicas, então, demonstram vantagens óbvias frente às terapias convencionais conhecidas. Um de seus principais benefícios é a seletividade em sua ação, podendo poupar células não neoplásicas. Como consequência, reduzem a toxicidade e melhoram a qualidade de vida. Além disso, têm melhor eficácia frente aos tratamentos convencionais existentes.

Sinalização das quinases em células normais

Embora existam numerosas vias de sinalização já bem caracterizadas, as que envolvem proteínas quinases são, provavelmente, as mais bem descritas com respeito às suas funções na biologia celular.

Um grupo importante de proteínas, responsáveis pela sinalização celular, é o das tirosinoquinases. As proteínas quinases são chamadas de tirosinoquinases (TQ) quando fosforilarem proteínas em tirosina bem como

quando serino/treonino quinases fosforilarem proteínas em aminoácidos serina ou treonina. Elas podem estar localizadas na superfície celular, no citoplasma ou dentro do núcleo das células, onde a grande maioria é encontrada na superfície celular e é chamada de receptores de tirosinoquinase (RTQ).

As TQ têm papel fundamental na transdução de sinais em células normais e agem intimamente regulando a divisão e a diferenciação celular. As proteínas quinases atuam por meio da fosforilação de outras proteínas ao se ligarem a um grupo de adenosina trifosfato (ATP). Em células normais, um fator de crescimento se liga ao seu receptor de tirosinoquinase, tornando-o ativado, o qual envia um sinal internamente por meio de uma ligação com uma molécula de ATP. Então, adicionando grupos de fosfato a ela mesma (conhecida por autofosforilação) e a outras moléculas, resulta na geração de uma sinalização intracelular, consequentemente alterando a transcrição dos genes que têm influência sobre a proliferação celular e sobrevivência. Este processo é normalmente iniciado em resposta a estímulos externos, gerados por fatores de crescimentos ou outros que iniciem a cascata da fosforilação da tirosina. Se essa sinalização se tornar descontrolada, o crescimento celular desregula-se, podendo levar ao desenvolvimento tumoral.

Das 100 tirosinoquinases existentes, 58 são conhecidas como RTQ. Estruturalmente, os RTQ têm um domínio extracelular de ligação (de fatores de crescimento), um domínio transmembranar, no qual ancoram os RTQ na membrana, e um domínio quinase intracelular, no qual regula positiva ou negativamente a fosforilação por meio da inibição da dimerização espontânea. As RTQ tipicamente existem como monômeros na superfície celular e são dimerizados por intermédio da ligação de fatores de crescimento ao RTQ. Essa dimerização altera a estrutura tridimensional do receptor, que permite uma ligação com o ATP. Sendo assim, ocorre a autofosforilação, que resulta em uma sinalização intracelular (*downstream*

signal) por intermédio de uma subsequente ativação de proteínas adaptadores e quinases não receptoras. Alguns exemplos de RTQ relacionados com o desenvolvimento do câncer são: Kit, *anaplastic lymphoma kinase* (ALK), receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), MET e AXL. Enquanto a sinalização da tirosinoquinase é fundamental para o desenvolvimento normal e os processos da vida, uma desregulação na sinalização pode levar ao crescimento celular descontrolado e à sua sobrevivência e, portanto, uma das causas de alguns tipos de câncer. Sabe-se agora que uma desregulação dos RTQ por meio de mutações, superexpressão ou translocação cromossômica podem ser responsáveis pelo desenvolvimento do câncer. Além disso, certos RTQ são importantes no crescimento dos vasos sanguíneos tumorais, fato conhecido como angiogênese tumoral. Entre eles, encontram-se o receptor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR), o receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR) e o receptor do fator de crescimento do fibroblasto (FGFR) Tie 1 e 2 (receptores para angiopoetina).

Desregulação das quinases no câncer

Quinases citoplasmáticas atuam como uma rede de pontes de proteína, conduzindo e mediando sinais críticos iniciados pelo RTQ para dentro do núcleo. As quinases citoplasmáticas podem estar diretamente no interior da membrana celular ou livre no citoplasma. Existem duas principais vias de sinalização envolvendo essas quinases e que estão frequentemente desreguladas no câncer e relacionadas com tumorigênese. A primeira inclui os membros das famílias RAS-RAF-MEK-ERK/p38/JNK, em que vários membros dessa via são conhecidos por estarem alterados em alguns tipos de câncer em humanos, incluindo RAS (mutações no câncer de pulmão, cólon e várias doenças hematológicas malignas) e BRAF (mutações em melanomas cutâneos e carcinomas papilares de tireoide), entre outros. A segunda via citoplasmática inclui fosfatidil-inositol-3-quinase (PI3 K) e

seus transdutores de sinalização intracelular (*downstream signal*) associados a AKT, NFkB e mTOR, entre outros. Anormalidades do PI3 K resultantes de uma ativação dessa via são comumente encontrados em neoplasias em humanos, incluindo mutações (câncer de mama, colorretal e o glioblastoma), amplificação gênica (câncer gástrico, pulmão e ovário). A desregulação dessa via também ocorre por meio da perda de atividade de PTEN, que é uma fosfatase reguladora da sinalização negativa AKT por meio da desfosforilação. O resultado é uma permanente sinalização em PI3 K/AKT, agindo na promoção descontrolada do crescimento celular e contribuindo com a tumorigênese.

Diversas doenças são resultados de mudanças ou anormalidades genéticas que alteram a atividade, abundância, distribuição ou regulação dos RTQ. Mutações nos RTQ e ativações aberrantes em suas vias de sinalização intracelular têm sido atribuídos a câncer, diabetes, inflamação, distúrbios ósseos graves, arteriosclerose e angiogênese.

Evidências sugerem que tanto em humanos como nos animais de estimação, a tirosinoquinase está ativada de uma forma anormal em tumores malignos e pode ocorrer através de mutações, superexpressões e geração de proteínas fusionadas por translocação cromossômica. Como consequência dessa desregulação, há uma persistente sinalização celular na ausência de uma apropriada regulação negativa/estimulação do fator de crescimento, induzindo uma incontrolada proliferação e sobrevivência celular.

Um exemplo clássico de desregulação da TQ no câncer em humanos é a leucemia mieloide crônica (LMC). As células leucêmicas têm uma mutação que causa a ativação crônica de uma quinase citoplasmática (ABL), o que leva ao crescimento celular anormal e à sobrevivência dessas células neoplásicas. Essa mutação está presente em aproximadamente 90% dos pacientes com LMC.

Outro RTQ frequentemente alterado em diversos tipos de câncer é o Kit. Sua desregulação já foi identificada em diversos tipos de câncer em

humanos, como a mastocitose sistêmica, leucemia mieloide aguda e tumores estromais gastrintestinais (GIST).

Em cães, a mutação no RTQ Kit, que leva a uma ativação constitutiva sem seu ligante de ativação, é encontrada em 25 a 30% dos mastocitomas. Cães com mastocitomas com mutações no Kit têm mais chance de recorrência local e um tempo de sobrevida menor. Essas mutações também foram encontradas no GIST em cães. Estudos demonstraram que alguns mastocitomas felinos também apresentam mutações no Kit, porém estas não são nos locais comumente afetados no cães (éxons 11 e 12), e sim no éxon 8.

Essa mutação no Kit consiste em uma duplicação em tandem no domínio da justamembrana do Kit (éxons 11 a 12) resultando em uma ativação constitutiva na ausência do ligante de ativação. Essa região do Kit é responsável por regular negativamente a ativação do receptor, e evidências sugerem que essas duplicações rompam a estrutura deste domínio, resultando em uma perda de função.

Inibidores de tirosinoquinase

Com a percepção de que vias específicas de sinalização estão muitas vezes desreguladas no câncer, existe a oportunidade então de se desenvolver estratégias terapêuticas que têm como alvo essas vias de sinalização em células tumorais. Atualmente, há vários métodos terapêuticos utilizados para atingir vias individuais de sinalizações, porém as duas abordagens mais constantemente utilizadas e com melhores taxas de repostas objetivas até o momento têm sido o uso de anticorpos monoclonais (**mAbs** – **M**onoclonal **A**nti**b**odie**s**) e o uso de inibidores de moléculas pequenas (**nibs –** Tyrosine Kinase I**n**h**ib**tor**s**), que serão discutidas neste capítulo.

A abordagem mais eficaz para se bloquear a sinalização dos RTQ tem sido a utilização de pequenas moléculas que bloqueiam a ligação do ATP com a quinase. Com esse bloqueio, os inibidores de tirosinoquinase

impedem a quinase de fosforilar resultando na inibição do início da cascata de sinalização, podendo levar a um efeito fatal na célula neoplásica ou até mesmo sobre os vasos sanguíneos que alimentam essas células (angiogênese tumoral). Esses inibidores de pequenas moléculas são relativamente fáceis de serem sintetizados em grandes quantidades, são geralmente biodisponíveis por via oral e não se restrigem a receptores presentes na superfície celular, podendo então facilmente entrar nas células e se ligar a alvos específicos.

A molécula inibidora da tirosinoquinase mais bem-sucedida até o momento é o imatinibe (Gleevec® – Novartisc®), um fármaco administrado por via oral e que bloqueia a atividade da quinase ABL citoplasmática. Esse medicamento foi desenvolvido especificamente para ter como alvo a proteína de fusão constitutivamente ativa BCR-ABL encontrada em pacientes humanos com LMC. Para pacientes em fase crônica da LMC, o Gleevec® induz uma taxa próxima de 95% de remissão, sendo que a maioria dos pacientes permanece em remissão por mais de 1 ano. O imatinibe também se liga ao local de ligação da ATP no RTQ Kit. Em pacientes humanos com GIST, o imatinibe induz respostas eficazes em 50 a 70% dos pacientes, resultado muito superior comparado ao tratamento convencional com múltiplos agentes quimioterápicos, que oferece uma resposta de apenas 5%. Atualmente, com base na alta taxa de resposta, o Gleevec® tornou-se a terapia-padrão para pacientes com GIST.

Com a aprovação bem-sucedida do imatinibe, vários outros inibidores de tirosinoquinase foram aprovados para o uso no tratamento do câncer em humanos. Alguns exemplos, suas classes, alvos e indicações são citados na Tabela 21.1.

Inibidores de tirosinoquinase na Medicina Veterinária

Atualmente, há bom amparo quanto à existência de inibidores de tirosinoquinase específicos de uso veterinário. Em novembro de 2008, o

laboratório francês AB Science lançou na comunidade europeia o masitinib mesilato (Masivetc®), o primeiro fármaco quimioterápico para uso exclusivo veterinário conseguindo sua liberação condicional pela Food and Drug Administration (FDA) nos EUA, em dezembro de 2010 (Kinavetc®). Em junho de 2009, o laboratório americano Pfizer aprovou o registro da molécula toceranib (Palladiac®) junto a FDA, porém sua comercialização iniciou apenas no início de 2010. Ambas as medicações têm indicação de bula até o momento apenas para o tratamento de mastocitomas.

Infelizmente, até o presente momento esses fármacos não têm registro no Brasil junto ao Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento (MAPA), porém podem ser importados legalmente por meio de autorização de um fiscal agropecuário federal. O processo de liberação exige a receita do médico veterinário, o qual deve prescrever a quantidade a ser comprada e importada, e um requerimento de importação específico exigido pelo MAPA, assinado pelo responsável do paciente descrevendo os dados do importador, do remetente/fabricante, quantidade, classe do medicamento, intenção de uso, entre outras informações – o modelo deste requerimento pode ser solicitado junto ao MAPA. Após a autorização pelo fiscal, uma cópia desse documento deverá ser enviada ao remetente para que possa anexar e enviar ao destino junto da medicação. Para sua entrada ser liberada no Brasil pela Receita Federal na nacionalização da encomenda, o medicamento deverá obrigatoriamente possuir a cópia junto ao medicamento.

Muitos estudos *in vitro* e *in vivo* bem como testes fases I e II estão sendo realizados no momento utilizando essas moléculas de uso veterinário para diversos tipos de câncer. A intenção deste capítulo é de demonstrar os resultados obtidos com a utilização dos inibidores de tirosinoquinases para o tratamento do câncer na Medicina Veterinária.

Mesilato de imatinibe

O imatinibe tem sido utilizado primariamente no tratamento de cães com mastocitomas resistentes à quimioterapia convencional. No entanto, uma potencial hepatotoxicidade como efeito adverso tem levantado preocupações sobre sua segurança. Existem poucas publicações sobre sua utilização em cães. Isotani *et al.*[1] em 2008 avaliaram a resposta ao tratamento com o imatinibe em cães com mastocitomas, obtendo resposta em 10 de 21 cães tratados com uma taxa de resposta objetiva de 100% nos casos em que havia a mutação no Kit. A dosagem utilizada de 10 mg/kg VO 1 vez/dia mostrou ser bem tolerada. Os cães tratados não apresentaram hepatotoxicidade, porém a duração do tratamento foi curta na maioria dos casos. Houve, no entanto, desistência do tratamento na grande maioria dos casos por custos proibitivos.

Tabela 21.1 Exemplos de inibidores de receptores de tirosinoquinase já disponíveis para o tratamento do câncer em humanos.

Nome comercial	Classe	Alvos	Indicações
Imatinibe	Pequenas moléculas	BCR-ABl, Kit, PDGFR	IMC, GIST
Trastuzumabe	Anticorpo monoclonal	*HER2* (*erbb2*)	Câncer de mama
Gefitinibe / Erlotinibe	Pequenas moléculas	EGFR	Câncer de pulmão
Cetuximabe	Anticorpo monoclonal	EGFR	Câncer colorretal
Bevacizumabe	Anticorpo monoclonal	VEGFR2	Câncer colorretal

Sorafenibe	Pequenas moléculas	Kit, *FLT3,* VEGFR2 e 3, PDGFR	Carcinoma de células renais
Sunitinibe	Pequenas moléculas	Kit, *FLT3,* VEGFR1 a 3, PDGFR, CSF-1R, RET	Câncer colorretal, GIST
Dasatinibe	Pequenas moléculas	BCR-ABl, Src, Kit, EPHA2, PDGFR	IMC, IIA
Nilotinibe	Pequenas moléculas	BCR-ABl, Kit, PDGFR	IMC
lapatinibe	Pequenas moléculas	EGFR, *HER2*	Câncer de mama
Panitumumab	Anticorpo monoclonal	EGFR	Câncer colorretal

Em outro estudo com cães com mastocitoma e envolvimento de medula óssea, dos três cães tratados com imatinibe na dosagem de 4,4 mg/kg, 1 vez/dia, todos tiveram remissão completa, sendo que dois cães sobreviveram 4 a 5 meses, e o terceiro ainda estava vivo com 75 dias. Não houve também nenhuma hepatotoxicidade associada à utilização do imatinibe nesses três cães.

Embora o imatinibe possa causar hepatotoxicidade em cães, ele aparenta ser bem tolerado em gatos. Em um estudo clínico fase I, o qual avaliou a toxicidade em nove gatos com diversos tipos de tumores, foram utilizadas e avaliadas dosagens de 10 a 15 mg/kg/dia. A utilização do fármaco demonstrou ser bem tolerada sem evidências de alterações hematológicas, porém apresentou uma leve toxicidade gastrintestinal em alguns pacientes.

Fosfato de toceranib (SU11654)

O fosfato de toceranib (Palladiac® – Pfizerc®) é semelhante à outra molécula disponível no mercado para uso em humanos, o Sunitinibe (Sutentc® – Pfizerc®), em sua atividade contra os membros da família das tirosinoquinase (VEGFR1/2, PDGFRα/ß e Kit); ambos foram desenvolvidos como agentes antiangiogênicos em virtude de suas inibições tanto para o VEGFR como para PDGFR, possuindo tanto ação antitumoral direta como atividade antiangiogênica. O toceranib é o primeiro medicamento antineoplásico aprovado pela FDA nos EUA para uso veterinário. A primeira avaliação da toceranib em cães foi um ensaio clínico de fase I em 57 cães com uma variedade de neoplasias. Nesse estudo, 16 cães demonstraram respostas objetivas que consistem em seis respostas completas (RC) e 10 respostas parciais (RP) com doença estável (DE) ocorrendo em 15 cães para uma atividade biológica global de 54%. Os tumores que responderam incluem sarcomas, carcinomas, melanomas, mieloma e os mastocitomas. A maior taxa de resposta à terapia foi observada em mastocitomas, com 10 entre 11 cães que tinham mutações no Kit. A dose máxima tolerada foi estabelecida em 3,25 mg/kg em dias alternados (EDA). Os principais eventos adversos e colaterais observados foram principalmente gastrintestinal (GI), como perda de apetite, diarreia e vômito, porém essas toxicidades eram relativamente bem controladas com a utilização de medicações concomitantes apropriadas.

Com base nos resultados de fase I, um estudo multicentro, placebo controlado, duplo-cego, randomizado com o toceranib foi realizado posteriormente em cães com mastocitomas graus 2 e 3. A taxa de resposta global para todos os 145 cães foi de 42,8% (21 RC, 41 RP) com estabilização da doença em 16 deles. Cães cujos mastocitomas tinham mutações no Kit foram mais propensos a responder ao toceranib frente àqueles sem a presença da mutação (69% *vs* 37%). O efeito do toceranib em mastocitomas sem a mutação no Kit ocorre possivelmente pelo fato de que

o bloqueio mesmo normal do Kit pode induzir a célula à apoptose, bem como a efeitos antiangiogênicos do fármaco sobre o suprimento vascular do tumor. O tratamento com o toceranib foi continuado em quase 25% dos cães por mais de 6 meses e demonstrou resultado positivo prolongado nesses casos. Cães sem metástases linfonodais tiveram melhor taxa de resposta (67%) em relação àqueles com comprometimento linfonodal, com 46% de taxa de resposta.

Após sua aprovação em 2009, toceranib foi utilizado para tratar uma variedade de tumores sólidos em cães, em grande parte, pacientes que haviam falhado em responder a uma terapia prévia ou em casos de doença metastática. Uma análise retrospectiva de seu uso “extrabula” (*off-label*) forneceu evidências de atividade biológica em adenocarcinoma do saco anal, osteossarcoma metastático, carcinoma de tireoide, carcinoma de cabeça e pescoço e carcinoma nasal. Foram observados benefícios clínicos do tratamento em 63 dos 85 pacientes tratados com o toceranib (74%) com dois pacientes com RC, 18 com RP e 43 com doença estável, demonstrando evidências preliminares de que toceranib pode ter atividade biológica contra certos tumores sólidos, embora estudos prospectivos sejam ainda necessários para definir seus verdadeiros efeitos.

Dos 32 cães com adenocarcinoma de saco anal tratados com toceranib, 78% (n = 25) apresentavam terapia anterior (cirurgia, quimioterapia, radioterapia ou uma combinação destes). Metástases estavam presentes em 87,5% (n = 28) desses pacientes, incluindo linfonodos sublumbares (n = 25), pulmão (n = 9), fígado (n = 2) e em outros locais (n = 11). A dose média utilizada de toceranib foi de 2,81 mg/kg (variando entre 2,2 e 3,25 mg/kg). A maioria dos cães (22 de 32 ou 68,8%) foi tratada com protocolo de segunda, quarta, sexta-feira (seg/qua/sex) e o restante o recebeu em dias alternados (n = 8) ou 2 vezes/semana (n = 2). Foi observada resposta parcial em 25% desses pacientes (8%), 62,5% de doença estável (n = 20), com uma taxa de benefício clínico em 87,5% desses pacientes. A duração média de

RP foi de 22 semanas (1 a 40 semanas) e a duração média de doença estável foi de 30,5 semanas (10 a 47 semanas). Houve uma duração média de 25 semanas de tratamento para todos os 32 cães tratados com toceranib.

Dos 23 cães com osteossarcoma metastático tratados com toceranib, quase todos (21 entre 23) foram submetidos à cirurgia para remover o tumor primário e receberam quimioterapia anterior ao desenvolvimento da metástase. A dose média de toceranib utilizada foi de 2,7 mg/kg (2,3 a 3,25 mg/kg). Cerca de metade dos cães (13 entre 23 ou 56,5%) foram tratados com protocolo (seg/qua/sex) com o restante recebendo fármacos EDA. Dos 23 cães tratados, 1 (4,3%) apresentou RP e 10 (43,5%) apresentaram doença estável, com uma taxa de benefício clínico de 47,8%. E, com este último, a duração média do tratamento foi de 24 semanas.

Entre os 15 cães com carcinoma da tireoide tratados com toceranib, 10 tinham recebido terapia prévia, incluindo cirurgia (n = 4), quimioterapia (n = 7) e radioterapia (n = 3). O tumor primário estava presente em 13 cães; já 9 cães tinham doença metastática pulmonar e 1 tinha doença metastática em fígado e baço. A dose média utilizada de toceranib foi de 2,75 mg/kg (2,47 a 3,25 mg/kg). Mais da metade dos cães (9 entre 15 ou 60%) foi tratada com protocolo (seg/qua/sex) com o restante e recebeu fármacos EDA (n = 5) ou a cada 3 dias (n = 1). Dos 15 cães tratados, 4 (26,7%) apresentaram RP e 8 (53,3%) doença estável com uma taxa de benefício clínico de 80%. A duração média do tratamento para os 12 cães que apresentaram benefício clínico foi de 24,5 semanas.

Nesse estudo, havia 7 cães com carcinoma nasal elegíveis para inclusão na análise. A maioria (n = 4) recebeu radioterapia prévia. Dois pacientes apresentavam metástases em linfonodo, enquanto um cão apresentava metástase pulmonar. A dose média utilizada foi de 2,67 mg/kg (2,4 a 3,2 mg/kg). Seis dos sete cães foram tratados em uma programação (seg/qua/sex) e apenas 1 recebeu o medicamento EDA. A mensuração da resposta de tumores nasais à terapia é difícil de se avaliar sem tomografia

computadorizada e apenas 2 entre 7 cães tinham imagens realizadas após o início de tratamento com toceranib. Porém, para aqueles cães sem tomografia computadorizada repetida, a evidência da atividade biológica foi considerada positiva se os sinais clínicos melhorassem (epistaxe e obstrução nasal), e estes cães foram considerados possuidores do benefício clínico da terapia. Dos dois cães que tiveram exames de imagens repetidos, um tinha um RC e o outro doença estável. Desses pacientes, 71,4% apresentaram benefício clínico da terapia. A duração média do tratamento para estes cães foi de 18 semanas (12 a 20 semanas).

Dois estudos recentes avaliaram a resposta de pacientes com hemangiossarcoma esplênico e osteossarcoma tratados com toceranib após o término da quimioterapia convencional. No estudo realizado em pacientes com hemangiossarcoma esplênico (estádios I e II), os pacientes foram submetidos a esplenectomia e tratamento com toceranib como terapia de manutenção após o término de cinco ciclos de doxorrubicina a cada 14 dias. Dos 31 pacientes que não apresentavam metástases ao término dos cinco ciclos de doxorrubicina e que foram submetidos ao tratamento com toceranib (3,25 mg/kg EDA) como terapia de manutenção, 25 apresentaram metástases, média de sobrevida de 172 dias e tempo livre da doença de 138 dias. No estudo realizado em pacientes com osteossarcoma, os pacientes foram submetidos à amputação e randomizados para receber tratamento com toceranib, ciclofosfamida e piroxicam ou apenas ciclofosfamida e piroxicam como terapia de metronômica após o término de quatro ciclos de carboplatina a cada 21 dias. Foram incluídos no estudo 81 pacientes que não apresentavam metástases ao término dos quatro ciclos de carboplatina. O grupo-controle (n = 35) foi tratado com ciclofosfamida 10 mg/m^2 e piroxicam 0,3 mg/kg e outro grupo (n = 46) foi tratado com toceranib 2,75 mg/kg EDA, ciclofosfamida 10 mg/m^2 EDA (dias alternados com os de toceranib) e piroxicam 0,3 mg/kg. Dos 81 pacientes iniciais, apenas 20 terminaram o protocolo do estudo. A grande maioria foi excluída em

virtude do aparecimento de metástases ou do não cumprimento das exigências do estudo por parte dos proprietários. Ambos os estudos não demonstraram benefícios no aumento do tempo livre de doença, nem na sobrevida geral dos pacientes submetidos ao tratamento de manutenção com toceranib após o término da quimioterapia convencional.

Toceranib em gatos

Uma análise retrospectiva que avalia a atividade do toceranib em diversos tipos tumorais em felinos foi realizada a fim de verificar a taxa de resposta mensurável objetiva. Quarenta e dois gatos foram tratados com uma dose média de 2,8 mg/kg, 3 a 4 vezes/semana (doses variando entre 1,67 e 4 mg/kg). Os tipos tumorais tratados incluem 13 carcinomas espinocelulares (CEC), oito prováveis sarcomas associados ao local de injeção (SALI), seis mastocitomas, seis carcinomas, quatro carcinomas de glândula mamária, três sarcomas e um mieloma múltiplo. A resposta tumoral foi adequadamente avaliada em 13 CEC, sete SALI e quatro mastocitomas. Para os CEC, 8% dos pacientes demonstraram uma resposta objetiva e a taxa de resposta biológica (TRB) foi de 54%, incluindo um com reposta completa e seis com doenças estáveis. A taxa de resposta objetiva para os SALI foi de 42,9% e a taxa de resposta biológica foi de 71% (três RP e dois DP). Foi avaliada resposta em quatro gatos com MCT. A taxa de resposta objetiva foi de 33%, e a taxa de resposta biológica foi de 100%. Os efeitos adversos nos 15 gatos incluíram anorexia e perda de peso (6), vômitos (5), necrose tumoral/ulceração (2) e elevação das enzimas hepáticas, claudicação, febre e diarreia (1). A partir desses dados, é possível verificar que o toceranib pode ter atividade biológica contra CEC, SALI e mastocitomas em felinos, porém estudos prospectivos são ainda necessários para definir sua real atividade nessas neoplasias.

Toceranib e piroxicam | Resultados de um estudo de fase I

Existe um grande interesse na utilização de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) para o tratamento do câncer em cães e gatos, não apenas para o manejo da dor relacionada ao câncer, mas também como parte de protocolos de quimioterapia metronômica. Um dos anti-inflamatórios mais utilizados em protocolos de quimioterapia metronômica é o piroxicam, um inibidor misto de COX-1/COX-2. Piroxicam demonstrou atividade como agente único em alguns carcinomas e é rotineiramente utilizado em combinação com a ciclofosfamida em dose baixa com uso contínuo. Tendo em vista o fato de que tanto o toceranib quanto os anti-inflamatórios não esteroidais exibem um limite de toxicidade gastrintestinal, seria previsível que a combinação desses fármacos poderia resultar em maior efeito adverso e, portanto, impediria a utilização delas em conjunto. Um teste clínico de fase I foi realizado em cães portadores de neoplasia (não sendo mastocitoma) para estabelecer a segurança da combinação. Cinco grupos de doses crescentes – incluindo dosagem de bula aprovada para toceranib e dosagem-padrão para piroxicam – foram testados sem que se observasse uma frequência de toxicidade limitante. Portanto, a combinação de doses-padrão de ambos os medicamentos (toceranib, 3,25 mg/kg, EDA + piroxicam 0,3 mg/kg/dia) foi considerada segura. Além disso, várias respostas antitumorais foram observadas nesse estudo clínico.

Toceranib e vimblastina | Resultados de um estudo de fase I

Há um interesse crescente na combinação de toceranib com agentes quimioterápicos. Um teste clínico de fase I foi realizado para identificar um regime de dosagem apropriado, o qual combinava toceranib com vimblastina em mastocitomas caninos. Esses dois medicamentos foram escolhidos para serem combinados, pois exibem atividade como agente único em mastocitomas e não têm sobreposição de toxicidade primária (gastrintestinal para toceranib, mielotoxicidade de vimblastina)

A toxicidade dose-limitante para a combinação de vimblastina e toceranib simultânea foi em virtude da neutropenia. A dose máxima tolerada foi vimblastina (1,6 mg/m^2 a cada 2 semanas) concomitante com toceranib (3,25 mg/kg PO, em dias alternados). A redução de 50% na intensidade da dose para vimblastina foi necessária com base na mielossupressão, quando combinada com toceranib. Apesar da redução da vimblastina, 71% dos cães tiveram uma resposta objetiva ao tratamento com a combinação dos fármacos. A mielossupressão e a atividade biológica significativa sugerem a possibilidade de atividade adicional ou sinérgica, embora estudos prospectivos randomizados sejam ainda necessários para definir adequadamente essa atividade.

Toceranib e lomustina

Recentemente, realizados dois trabalhos buscando avaliar a tolerabilidade e a resposta do uso concomitante do toceranib com a lomustina. Primeiro, foi feito estudo fase I em cães com diversos tipos de neoplasias e, em seguida, um estudo apenas em mastocitomas avaliando a resposta e o tempo livre de progressão. Foram selecionados três grupos de escalonamento de dose iniciando com doses de 40 mg/m^2 de lomustina a cada 3 semanas concomitante com a utilização do toceranib com dosagem de 2,75 mg/kg EDA PO. A dose limitante de toxicidade para essa combinação foi neutropenia. Todos os pacientes submetidos ao tratamento com a lomustina em dosagens de 60 mg/m^2 desenvolveram grau 4 de neutropenia (< 500 µℓ). A dosagem máxima tolerada estipulada da lomustina foi de 50 mg/m^2 a cada 3 semanas. Mesmo que os testes fase I não tivessem o objetivo de avaliar a atividade do tratamento, nesse estudo houve uma taxa de reposta objetiva de 38,4% e uma taxa de resposta biológica de 53,8%. Em outro estudo que avalia as taxas de resposta e o tempo livre de progressão em 41 casos de mastocitomas irressecáveis, utilizando a dosagem de 50 mg de lomustina e 2,75 mg de toceranib (seg/qua/sex) em ciclos de 21 dias, a taxa

de resposta objetiva foi de 46% (4 respostas completas, 15 respostas parciais), porém com uma sobrevida média geral, livre de progressão, de apenas 53 dias. Considerando-se comparável aos resultados obtidos em estudos prévios com outros protocolos que utilizam medicamentos únicos.

Toceranib e radioterapia fracionada | Resultados de um estudo de tolerabilidade

Tanto a radioterapia como o toceranib têm atividade como agente único no tratamento de mastocitomas. Um teste clínico prospectivo foi realizado em cães com mastocitomas irressecáveis, para determinar a eficácia, a tolerabilidade e o perfil de eventos adversos do tratamento combinado de radioterapia hipofracionada com toceranib. Dezessete cães com mastocitomas mensuráveis foram incluídos neste estudo. Todos receberam omeprazol, prednisona e difenidramina 72 h antes de iniciar o toceranib, que seria, então, administrado a uma dose de 2,75 mg/kg (seg/qua/sex) por 1 semana antes de iniciar a radioterapia. A taxa de resposta objetiva foi de 78% (53% RC, RP 24%) e em outros 12% dos cães a doença permaneceu estável para uma taxa de benefício clínico de 90%. A toxicidade mais comum foi gastrintestinal (grau I). O protocolo de radioterapia fracionada com toceranib foi bem tolerado na maioria dos cães e demonstrou eficácia a curto prazo em um grande número de pacientes tratados. Porém, futuros ensaios clínicos serão necessários para determinar a atividade a longo prazo da radioterapia combinada ao toceranib em cães com mastocitoma.

Precauções com a utilização do toceranib

O toceranib é capaz de causar disfunção vascular que pode levar a edema e tromboembolismo, incluindo tromboembolismo pulmonar. Nesses casos, o fármaco deverá ser descontinuado até que os sinais clínicos e patológicos tenham se normalizado. A medicação deverá ser interrompida temporariamente se o paciente apresentar anemia, azotemia,

hipoalbuminemia e hiperfosfatemia simultaneamente, reiniciando o tratamento com uma dose de redução de 0,5 mg/kg, após 1 a 2 semanas, quando os valores tiverem melhorado e a albumina estiver > 2,5 g/dℓ. A interrupção temporária do tratamento poderá ser necessário se qualquer um desses sinais ocorrerem: hematócrito < 26%, creatinina < 2 mg/dℓ ou albumina < 1,5 g/dℓ. Em seguida, o tratamento deve ser reiniciado com uma redução da dose de 0,5 mg/kg uma vez que o hematócrito esteja > 30%, creatinina < 2 mg/dℓ, e a albumina > 2,5 g/dℓ. O toceranib também deverá ser descontinuado temporariamente se a contagem dos neutrófilos for ≤ 1.000/µℓ. Depois de 1 a 2 semanas, o tratamento deve ser retomado também com uma redução na dose de 0,5 mg/kg, quando a contagem de neutrófilos estiver > 1.000/µℓ. Outras reduções e ajustes na dosagem poderão ser necessários se uma neutropenia grave ocorrer novamente. Sua utilização também tem sido associada à diarreia grave ou a sangramento gastrintestinal. Nesse caso, a necessidade de tratamento é imediata. Sempre é recomendada a utilização de medicações concomitantes como anti-histamínicos e bloqueadores de H2 ao uso do toceranib quando se trata de doença macroscópica. É possível considerar sua utilização antes de iniciar a terapia com o toceranib por alguns dias ou por 1 semana.

Apresentação do Palladia®

Existem três apresentações disponíveis do toceranib no mercado veterinário: 10, 15 e 50 mg. O frasco contém 30 comprimidos.

Masitinib mesilato (AB1010)

O masitinib é indiscutivelmente o inibidor do Kit mais específico disponível no mercado. Estudos *in vitro* demonstraram sua mais afinidade e mais seletividade para receptor Kit quando comparado ao imatinibe. Essa natureza altamente seletiva sugere uma maior segurança no tratamento frente ao outros inibidores de tirosinoquinase. O masitinib foi a primeira

terapia-alvo aprovada na Oncologia Veterinária, inclusive, registrada pela Agência de Medicina Europeia (EMEA), em novembro de 2008 para o tratamento de mastocitomas irressecáveis graus 2 e 3. Diferentemente do toceranib, um fármaco desenvolvido exclusivamente para o mercado veterinário, o masitinib é também utilizado em humanos. Infelizmente, pelo fato de o laboratório AB Science ser pequeno frente à sua grande rival neste mercado, a Pfizer (agora Zoetis), grande parte dos esforços em realizar novos estudos com o masitinib na Medicina Veterinária foi deixada de lado para se investigar sua utilização em pacientes humanos. Vários estudos fase II estão sendo realizados no momento para câncer pancreático e para o GIST em humanos.

Ação antineoplásica do masitinib

Além da inibição do Kit, o masitinib apresenta o potencial de ter como alvo receptores do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFRα/ß), Lyn e – em menor quantidade para receptores de fatores de crescimento – fibroblastos tipo 3 (FGFR3) e as vias da quinase de adesão focal (FAK) (Figura 21.1).

O efeito inibitório do masitinib sobre as formas normal (*wild-type*) e com mutação na justamembrama de receptores Kit resulta na interrupção do ciclo celular e a apoptose de linhagens celulares dependentes da sinalização do Kit. O ligante do receptor Kit, fator de células-tronco (*stem cell factor* – SCF), é um fator de crescimento crítico para os mastócitos, essencial para a sobrevivência, proliferação, diferenciação, adesão e degranulação. Assim, o masitinib exerce ação diretamente antiproliferativa e pró-apopitótica nos mastócitos por meio da inibição da sinalização do Kit (Figura 21.2) Há evidências que demonstram que o recrutamento de células inflamatórias, especialmente quando há infiltração por mastócitos, facilita o crescimento e a propagação do câncer por intermédio da produção de moléculas que aumentam a capacidade de invasão tumoral. Portanto, a inibição da função

dos mastócitos pode revelar benefício terapêutico na contenção do crescimento de vários tipos de câncer, mesmo aqueles sem associação direta com a proliferação do mastócitos.

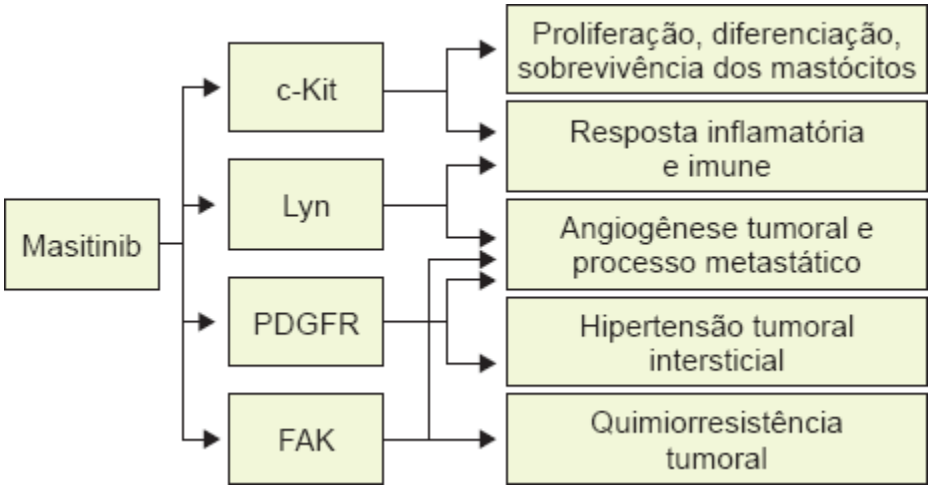


Figura 21.1 Principais quinases alvos do masitinib e mecanismos de efeitos antineoplásicos. FAK = proteína quinase de adesão focal; PDGFR = receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas. Adaptada de Ogilvie *et al.,* 2011.[2]

Além de sua propriedade antiproliferativa, o masitinib pode regular a ativação dos mastócitos por meio da sua segmentação de Lyn e Fyn – componentes-chave das vias de transdução que levam a uma degranulação induzida pela IgE. Como consequência da regulação negativa da atividade dos mastócitos pelo masitinib, há uma redução do leque de mediadores liberados, incluindo fatores de crescimento endotelial vascular (VEGF), que, por sua vez, favorecem a interrupção das vias de sinalização ainda não identificadas, bem como o processo da angiogênese. Acredita-se ainda que a inibição da atividade da quinase Lyn também tem um potencial benéfico na prevenção contra metástases e na resistência às drogas.

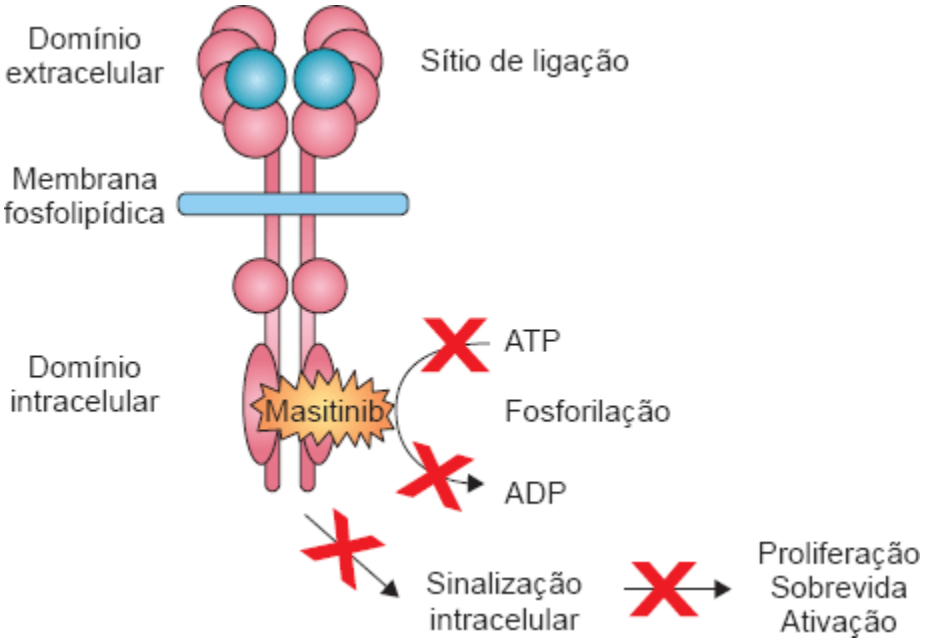


Figura 21.2 Demonstração da via de sinalização do c-Kit e a ação do masitinib sobre a inibição da sinalização. ADP = adenosina difosfato; ATP = adenosina trifosfato.

O masitinib pode reduzir a angiogênese e aumentar a sensibilidade à quimioterapia e a disponibilidade no local do tumor pela inibição do receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR). Estudos recentes têm sugerido que a inibição de PGGFR-ß reduz a pressão intersticial tumoral e, portanto, aumenta a absorção de fármacos administrados concomitantemente.

As FAK (quinases de adesão focal) influenciam a proliferação, sobrevivência e migração celular, e têm sido associadas à progressão tumoral, metástase e quimiorresistência. O masitinib pode bloquear as vias das FAK nas células pela inibição da atividade de fosforilação das FAK, sem bloquear suas atividades enzimáticas.

Resultados de estudos do masitinib em mastocitomas caninos

O registro de masitinib foi baseado no êxito de um teste clínico multicentro randomizado placebo fase III, incluindo 202 cães com mastocitomas graus

2 e 3, recrutados de 25 centros veterinários nos EUA e na França. Esse estudo demonstrou que o masitinib retardou significativamente o tempo para progressão (TPP), ou seja, houve um aumento da TPP mediana global em comparação com o placebo, com maior eficácia quando usado como terapia de primeira linha, independentemente do fato de os tumores expressarem a forma mutante ou de *wild-type* Kit. Esses cães foram tratados com a medicação na dosagem de 12,5 mg/kg PO 1 vez/dia e demonstraram maior tempo para progressão da doença (178 dias) contra os cães que receberam placebo (75 dias). Masitinib não melhorou o tempo de sobrevida global em comparação com o placebo, exceto no subgrupo de cães com mutações Kit. Nesse grupo, a sobrevivência com masitinib foi 417 dias contra 182 dias com o placebo. Para avaliar melhor o impacto de masitinib a longo prazo na sobrevida dos cães com mastocitoma, aqueles cães que se beneficiaram do tratamento no estudo de fase III foram inscritos em um programa de uso compassivo. Os achados do estudo de acompanhamento demonstraram que masitinib aumentou significativamente as taxas de sobrevivência entre 12 e 24 meses em cães com tumores iressecáveis, independentemente da mutação Kit. Cinquenta por cento (80 entre 160 cães) de toda a população tratada com masitinib apresentou redução tumoral ≥ 50% durante os 6 primeiros meses *versus* 29% (12 entre 41 cães) do grupo placebo ($p = 0,02$).

Uma série de estudos de casos de cães que permanecem em acompanhamento por quase 5 anos apoia a alegação de que masitinib pode representar uma terapia curativa para os cães. Esse estudo demonstrou que o controle da doença foi altamente correlacionada com a sobrevivência a longo prazo, indicando que a estabilização do tumor também fornece importantes benefícios clínicos. Essa conclusão introduz efetivamente um novo paradigma na Oncologia Veterinária de que o controle da doença aos 6 meses foi altamente preditivo de sobrevivência a longo prazo, enquanto a resposta a curto prazo em 6 semanas não foi.

Em outro estudo retrospectivo recentemente publicado, avaliou-se a resposta do masitinib (12 mg/kg/dia PO) em 26 pacientes com mastocitomas irressecáveis ou metastáticos. Desses 26 pacientes, 14 (54%) foram tratados como primeira linha de tratamento e 12, como terapia de resgate. Demonstrou-se uma significativa diferença de resposta entre esses dois grupos de pacientes. Com esses cães tratados como primeira linha de tratamento, observou-se 57% de taxa de resposta objetiva frente a 25% de taxa de resposta objetiva para os cães tratados como terapia de resgate.

Masitinib em felinos

Um teste fase I para avaliação de tolerabilidade para felinos foi realizado com 20 gatos saudáveis, e o masitinib foi administrado PO. Dez gatos receberam 50 mg de masitinib em dias alternados durante 4 semanas, e 10 animais receberam 50 mg de masitinib por dia durante 4 semanas. Como eventos adversos, foram observadas: proteinúria clinicamente relevante em 2/20 (10%) dos gatos (ambos tratados diariamente) e neutropenia em 3/20 (15%) (em ambos os grupos de tratamento). Um aumento na concentração de creatinina sérica e efeitos gastrintestinais adversos foram observados em alguns gatos. Na grande maioria dos pacientes, a utilização do masitinib foi bem tolerada. Porém, estudos de administração e farmacocinéticas a longo prazo são necessários para se avaliar a utilização de masitinib em gatos.

Masitinib associado a outros quimioterápicos

Infelizmente, até o presente momento não há nenhum teste fase I que avalia a segurança e a tolerabilidade da combinação do masitinib com terapias tradicionais para o mastocitoma, como já foi realizado com o toceranib associado à lomustina e à vimblastina. Alguns estudos com grupos pequenos de animais foram apresentados em eventos da Veterinary Cancer Society. Em 2010, Ogilvie apresentou um pequeno estudo (n = 3) associando masitinib com carboplatina e masitinib com a doxorrubicina.

Concluiu-se que a dose máxima tolerada em cada protocolo dos fármacos se mantém a mesma utilizada como agente único ou em associação com outros medicamentos.

Masitinib em outras neoplasias

Poucas informações a respeito de sua eficácia em outras neoplasias foram publicadas até o momento. As informações de que se tem acesso referem-se, em grande parte, a relatos de casos ou comunicações pessoais. A falta de estudos prospectivos limita sua indicação baseada em evidências de respostas para outras neoplasias. Um recente trabalho apresentado no ECVIM em 2012 demonstrou a eficácia do masitinib em pacientes com linfoma de células T epiteliotrópico. Esse é um estudo prospectivo no qual foi utilizado o masitinib como fármaco único, na dosagem de 12,5 mg/kg/dia PO (7,75 a 14,28 mg/kg) com o tempo médio de tratamento de 91 dias. Os efeitos colaterais foram primariamente controlados com dose redução, utilizando 5 dias de terapia/2 dias sem e, se fosse necessário, descontinuação do tratamento. A taxa geral de resposta foi de 72%, em que três pacientes (27%) obtiveram RC, cinco pacientes, RP e três pacientes, doença progressiva. O tempo médio para a progressão da doença para os pacientes que obtiveram RC foi de 85 dias (35 a 126) e para os que obtiveram RP foi de 60,5 dias (43 a 84).

Masitinib *in vitro*

Alguns estudos *in vitro* demonstraram sua ação citotóxica em linhagens celulares caninas de hemangiossarcoma e osteossarcoma, bem como em linhagens celulares metastáticas de SALI de felinos. Em um estudo bastante recente, masitinib demonstrou uma reversão da resistência potencializando o efeito antiproliferativo da doxorrubicina em células linfoides inibindo a função da glicoproteína-P.

Apresentação do Masivet®/Kinavet®

O masitinib está disponível em duas apresentações comerciais no mercado: 50 mg e 150 mg. Cada frasco contém 30 comprimidos.

Precauções com a utilização do masitinib

Os pacientes submetidos ao tratamento com o masitinib deverão ser cuidadosamente monitorados, podendo ser necessários ajustes de dose ou descontinuação do tratamento. Avaliação hematológica, bioquímica e urinálise deverão ser realizadas mensalmente. Com relação ao monitoramento da função renal, se os resultados semiquantitativos da urinálise forem positivos (proteína > 30 mg/dℓ), deverá ser realizada a determinação da relação proteína: creatinina urinária (RPC). O tratamento deverá ser descontinuado se a RPC for maior que 2, creatinina 1,5 acima do limite superior de normalidade (LSN), albumina menor que 0,75 do limite inferior de normalidade (LIN) ou se a ureia estiver 1,5 acima do LSN. Para o monitoramento da síndrome de perda de proteínas, se os resultados semiquantitativos pela urinálise forem positivos (proteína > 30 mg/dℓ), é importante determinar a RPC. Caso a RPC esteja maior que 2 ou a albumina esteja menor 0,75 do LIN, deve-se interromper o tratamento até que os valores da albumina e da RPC voltem ao valor limite (RPC < 2 e albumina > 0,75 ao LIN), podendo então reinstituir o tratamento com a mesma dose. Porém, se ocorrer uma segunda vez, RPC > 2 ou albumina < 0,75 ao LIN o tratamento deverá ser descontinuado permanentemente. Outro fator importante para se monitorar é anemia e/ou hemólise. O tratamento deverá ser descontinuado se o paciente apresentar anemia hemolítica, ou seja, hemoglobina < 10 g/dℓ e hemólise (bilirrubina livre > 1,5 × ao LSN), e se o paciente apresentar anemia decorrente da falta de regeneração, ou seja, hemoglobina < 10 g/dℓ e reticulócitos < 80.000/mm^3. Com relação à toxicidade hepática e neutropenia, caso ocorra um aumento da ALT ou da AST > 3 × ao LSN, ou uma diminuição da contagem de

neutrófilos < 2.000/mm^3, o tratamento deve ser modificado da seguinte forma: na primeira ocorrência, o tratamento deverá ser interrompido até que os níveis de normalidade tenham retornado; em seguida, o medicamento poderá ser retomado com a mesma dosagem. Se houver uma segunda ocorrência do mesmo evento, o tratamento deve ser interrompido até a resolução, devendo, então, realizar uma dose-redução para 9 mg/kg/dia. Se houver uma terceira ocorrência do mesmo evento, o tratamento deverá ser interrompido até a resolução novamente e deve-se, então, realizar uma doseredução para 6 mg/kg/dia. O tratamento deverá ser descontinuado caso continue a se observar reações adversas com a dose de 6 mg/kg/dia. O tratamento deve ser descontinuado permanentemente em caso de toxicidade renal, anemia hemolítica autoimune e/ou anemia por falta de regeneração, bem como se persistirem sintomas de neutropenia grave e/ou vômitos graves após a redução da dose.

Duração do tratamento

Os inibidores deverão ser descontinuados se houver significativo avanço da doença a despeito do tratamento. Pacientes com doença estável podem ser tratados até o avanço da doença ou até que ocorram eventos em que seja necessária a descontinuação do tratamento como discutido anteriormente. A grande questão que deve ser elucidada e para a qual ainda não há resposta é a duração do tratamento para pacientes que demonstraram resposta completa e que não exibiram eventos adversos restritivos de tratamento. Não existe literatura que suporte a suspensão da medicação após determinado tempo de resposta completa (p. ex., 6 meses), bem como em relação à diminuição da dose ou aumento de intervalo de tempo entre as doses. A AB Science se posiciona a respeito recomendando a descontinuação do tratamento após 6 meses de resposta completa. Infelizmente, como em humanos, em grande parte dos casos há uma resistência ao fármaco e falha da terapia com evolução da doença em

animais. Pacientes podem demonstrar tanto respostas curtas como duradouras ao tratamento, como demonstrado na Figura 21.3 de uma paciente Shar Pei que obteve resposta completa com aproximadamente 3 semanas de tratamento, porém teve doença progressiva após 3 meses do início do tratamento.

Precauções

Como ocorre com qualquer medicamento quimioterápico, os inibidores de tirosinoquinase também devem ser dispensados ou receitados tendo em vista as normas de segurança com realização da administração da medicação, bem como cuidados com excretas (fezes, urina e vômitos). Mulheres gestantes ou lactantes deverão ser instruídas em não administrar a medicação. Recomenda-se utilizar luvas para a administração da medicação ao paciente e lavar as mãos logo em seguida. Os comprimidos não deverão ser partidos.

Dosagem

A dosagem preconizada do masitinib é de 12,5 mg/kg/dia e do toceranib de 3,25 mg/kg em dias alternados ou no esquema de seg/qua/sex.

Resistência à terapia

A resposta das células tumorais aos inibidores de pequenas moléculas na presença de determinada desregulação proteica é muitas vezes surpreendente, com taxas de resposta objetiva frequentemente superiores a 50%, muito maiores do que o tipicamente observado apenas com a quimioterapia convencional. Infelizmente, na maioria dos casos, essas respostas não são duradouras (6 a 18 meses em média antes de uma recidiva). Os mecanismos que levam à resistência aos inibidores de

moléculas pequenas têm sido amplamente estudados e já são bem caracterizados para terapias específicas, como o imatinibe e o erlotinibe, porém continuam sendo apenas parcialmente compreendidos para a grande maioria dos outros inibidores. Em geral, existem mais do que uma alteração celular que contribuem para a resistência aos fármacos, o que dificulta o desenvolvimento de estratégias para se prevenir ou contornar esta questão. Para pacientes em tratamento com o imatinibe, a principal causa da recidiva é o desenvolvimento de mutações pontuais no domínio quinase da BCR-ABL, que, muitas vezes, impede a ligação do imatinibe. Além disso, alguns pacientes podem desenvolver resistência por meio de uma regulação positiva da BCR-ABL mRNA.



Figura 21.3 Paciente da raça Shar Pei com múltiplos mastocitomas em região de face antes (**A**) e 3 semanas após início do tratamento com masitinib (**B**).

Considerações finais

O progresso na Biologia Molecular tem permitido maior compreensão de como a desregulação da transdução dos sinais em células neoplásicas contribui para o crescimento descontrolado e a sobrevivência celular. Isso

possibilita uma abordagem terapêutica diferenciada das terapias convencionais contra o câncer, muitas vezes demonstrando resultados significativos simplesmente como agente único no tratamento tanto em pacientes humanos como em animais. Sua utilização na rotina do tratamento do paciente oncológico de Medicina Veterinária é recente. Alguns testes clínicos de fase I já vêm sendo feitos, com resultados promissores, porém existem muitos estudos ainda a serem realizados e muitas questões ainda a serem elucidadas, principalmente no que diz respeito a indicações “extrabula”, ou seja, para outras neoplasias diferentes do mastocitoma. Outro ponto importante também é o da interação e combinação com as terapias tradicionais já existentes com a intenção de buscar estratégias mais eficazes no tratamento do câncer em animais, que sejam menos propensas em resultar na resistência aos medicamentos e sem aumentar a toxicidade no tratamento.

Referências bibliográficas

1. ISOTANI, M.; ISHIDA, N.; TOMINAGA, M. *et al.* Effect of tyrosine kinase inhibition by imatinibe mesylate on mast cell tumors in dogs. *J. Vet. Int. Med.*, v. 22, p. 985-988, 2008.
2. OGILVIE, G.; HENSEL, P.; KITCHELL, B. Masitinib – a targeted therapy with applications in veterinary oncology and inflammatory diseases. *Persp. Agricult. Vet. Sci. Nut. Nat. Res.*, v. 21, 2011.

Bibliografia

ABSCIENCE. Masitinib scientific data for veterinary medicine. *Anim. Sci. Rev.*, v. 2, 2011.

ABSCIENCE. Masivet. The efficacy of targeted therapy in veterinary Medicine. Disponível em: http://www.masivet.com/Download/MASIVET-monograph.pdf

BAVCAR, S.; ARGYLE, D. J. Receptor tyrosine kinase inhibitors: molecular targeted drugs for veterinary cancer therapy. *Vet. Comp. Oncol.*, v. 10, p. 163-173, 2012.

BERNABE, L. F.; PORTELA, R.; NGUYEN, S. Evaluation of the adverse event profile and pharmacodynamics of toceranib phosphate administered to dogs with solid tumors at doses below the maximum tolerated dose. *BMC Vet. Res.*, v. 9, 2013.

BURTON, J. H.; VENABLE, R. O.; VAIL, D. M. *et al.* Pulse-administered toceranib phosphate plus lomustine for treatment of unresectable mast cell tumors in dogs. *J. Vet. Int. Med.*, v. 29, p. 1098-1104, 2015.

CARISTEN, K. S.; LONDON, C.; HANEY, S. *et al.* Multicenter prospective trial of hypofractionated radiation treatment, toceranib, and prednisone for measurable canine mast cell tumor. *J. Vet. Int. Med.*, v. 26, p. 135-141, 2012.

CHON, E.; McCARTAN, L.; KUBICEK, L. N. et al. Safety evaluation of combination toceranib phosphate (Palladia®) and piroxicam in tumor-bearing dogs (excluding mast cell tumours): a phase I dose-finding study. *Vet. Comp. Oncol.*, v. 10, p. 184-193, 2012.

DALY, M.; SHEPPARD S.; COHEN N. *et al*. Safety of masitinib mesylate in healthy cats. *J. Vet. Int. Med.*, v. 25, p. 297-302, 2011.

DE VOS, J.; VEGA, S. R.; NOORMAN, E. *et al*. Primary frontal sinus squamous cell carcinoma in three dogs treated with piroxicam combined with carboplatin or toceranib. *Vet. Comp. Oncol.*, v. 10, p. 206-213, 2012.

FAHEY, C. E.; MILNER, R. J.; KOW, K. *et al*. Apoptotic effects of the tyrosine kinase inhibitor masitinib mesylate, on canine osteosarcoma cells. *Anticancer Drugs*, v. 24, p. 519-26, 2013.

GARDNER, H. L.; LONDON, C. L.; PORTELA, R. A. Maintenance therapy with toceranib following doxorubicin-based chemotherapy for canine splenic hemangiosarcoma. *BMC Vet. Res.*, v. 11, p. 111-131, 2015.

HAHN, K. A.; LEGENDRE, A. M.; SHAW, N. G. *et al*. Evaluation of 12- and 24-month survival rates after treatment with masitinib in dogs with nonresectable mast cell tumors. *Am. J. Vet. Res.*, v. 71, p. 1354-1361, 2010

HAHN, K. A.; OGLIVIE, G.; RUSK, T. *et al*. Masitinib is safe and effective for the treatment of canine mast cell tumors. *J. Vet. Int. Med.*, v. 22, p. 1301-1309, 2008.

HOHENHAUS, A.; HENRY, C.; GREENE, S. *et al*. Biological activity and adverse event profile in cats treated with toceranib phosphate. *Proceedings of the annual conference of the Veterinary Cancer Society***,** 2010.

KHANNA, C.; GORDON, I. Catching cancer by the tail: New perpectives on the use of kinase inhibitors. *Clin. Cancer Res.*, v. 15, p. 3645-3647, 2009.

LACHOWICZ, J. L.; POST, G. S.; BRODSKY, E. A phase I clinical trial evaluating imatinib mesylate (Gleevec) in tumor-bearing cats. *J.Vet. Int. Med.*, v. 19, p. 860-864, 2005.

LAWRENCE, J.; SABA, C.; GOGAL, R. Jr. *et al*. Masitinib demonstrates antiproliferative and pro-apoptotic activity in primary and metastatic feline injection-site sarcoma cells. *Vet. Comp. Oncol.*, v. 10, p. 43-54, 2012.

LONDON, C. Kinase dysfunction and kinase inhibitors. *Vet. Dermatol.*, v. 24, p. 181-e40, 2013.

LONDON, C. Kinase inhibitors in cancer therapy. *Vet. Comp. Oncol.*, v. 2, p. 177-193, 2004.

LONDON, C. Kinase inhibitors in veterinary oncology. *Proceedings of the American College of Veterinary Internal Medicine congress*, 2013.

LONDON, C. Tyrosine kinase inhibitors in veterinary medicine. *Topics Comp. Anim. Med.*, v. 24, p. 106-112, 2009.

LONDON, C.; MALPAS, P. B.; WOOD-FOLLIS, S. L. Multi-center, placebo-controlled, double-blind, randomized study of oral toceranib phosphate (SU11654), a receptor tyrosine kinase inhibitor, for the treatment of dogs with recurrent (Either local or distant) mast cell tumor following surgical excision. *Clin. Cancer Res.*, v. 15, p. 3855-3865, 2009.

LONDON, C.; MATHIE, T.; STINGLE, N. Preliminary evidence for biologic activity of toceranib phosphate (Palladia®) in solid tumors. *Vet. Comp. Oncol.*, v. 10, p. 194-205, 2012.

LONDON, C.A.; GARDNER, H.L.; MATHIE, T. Impact of toceranib/piroxicam/cyclophosphamide maintenance therapy on outcome of dogs with appendicular osteosarcoma following amputation and carboplatin chemotherapy: a multi-institutional study. *PLoS ONE*, v. 10, n. 4, 2015.

LYLES, S. E.; MILNER, R. J.; KOW, K. *et al*. *In vitro* effects of the tytosine kinase inhibitor, masitinib mesylate, on canine hemangiosarcoma cell lines. *Vet. Comp. Oncol.*, v. 10, p. 223-235, 2012.

MARCONATO, L.; BETTINI, G.; GIACOBINI, C. Clinicopathological features and outcome for dogs with mast cell tumors and bone marrow involvement. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 22, p. 1001-1007, 2008.

MASIVET [Bula de remédio]. Centre Spécialités Pharmaceutiques . *Paris: AB Science S.A.*, 2008.

MITCHELL, L.; THAMM, D. H.; BILLER, B. J. Clinical and immunomodulatory effects of toceranib combined with low-dose cyclophosphamide in dogs with cancer. *J. Vet. Int. Med.*, v. 26, p. 355-362, 2012.

OLGIVIE, G.; AHN, A. Masitinib. The efficacy of targed therapy in veterinary medicine. *Vet. Cancer Soc.*, v. 34, 2010.

OLGIVIE, G. Evaluation of safety of masitinib in combination with doxorubicin in advanced canine tumors. *Proceedings of the mid-year conference of veterinary cancer society*, 2010.

PALLADIA. Pharmacia & Upjohn Company. *Pfizer*, 2009. Bula de remédio.

RANIERI, G.; GADALETA, C. D.; PATRUNO, R. A model of study for human cancer: spontaneous occurring tumors in dogs. Biological features and translation for new anticancer therapies. *Clin. Rev. Oncol. Hematol.*, v. 88, p. 187-197, 2013.

ROBAT, C.; LONDON, C.; BUNTING, L. Safety evaluation of combination vinblastine and toceranib phosphatase (Palladia®) in dogs: a phase I dose-finding study. *Veterinary and Comparative Oncology*, v. 10, 2012.

SMRKOVSKI, O. A.; ESSICK, L.; ROHRBACH, B. W. *et al*. Masitinib mesylate for metastatic and non-resectable canine cutaneous mast cell tumours. *Vet. Comp. Oncol.*, v. 12, 2013.

URIE, B. K.; RUSSEL, D. S.; KISSEBERTH, W. C. *et al*. Evaluation of expression and function of vascular endothelial growth factor receptor 2, platelet derived growth factor receptors-alpha and –beta, KIT, and RET in canine apocrine gland anal sac adenocarcinoma and thyroid carcinoma. *BCM Vet. Res.*, v. 8, 2012.

ZANDVLIET, M.; CHAPUIS, T.; FINK-GREMMELS, J. Masitinib reverses doxorubicin resistance in canine lymphoid cells by inhibiting the function of P-glycoprotein. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, v. 36, 583-587, 2013.

OceanofPDF.com

22 Vacinas Antitumorais

Claudia Ronca Felizzola

Introdução

O câncer é um dos principais problemas de saúde pública mundial e uma das principais causas de morte entre crianças e adultos. É também observado em cães e gatos, mas não existem ainda estatísticas descritas na literatura norte-americana sobre essas ocorrências.[1,2] A comunidade científica, por sua vez, atenta-se para a relação entre o sistema imune e o desenvolvimento e a progressão do câncer.[3]

Como tratamento das neoplasias, a utilização de vacinas terapêuticas está se tornando realidade mesmo que, inicialmente, apenas em modelos experimentais. Como resultado, várias evidências sugerem adicionar à imunoterapia a combinação de tratamentos convencionais, como cirurgia, radioterapia e quimioterapia.[4] Modelos animais demonstraram que as células TCD8+ e CD4+ têm papel importante na erradicação de tumores, e as células CD8+ lisam as células tumorais, já as células CD4+ liberam citocinas e estimulam a forte resposta inflamatória na área do tumor.[5]

Quando células normais se tornam malignas, são capazes de expressar antígenos que podem inibir a rejeição do sistema imune pelo hospedeiro. Então, as células malignas podem se proliferar sem serem “observadas”

pelo sistema imune.[6] As células tumorais são usualmente pobres apresentadoras de antígenos – os quais expressam baixos níveis de antígenos de complexo principal de histocompatibilidade (MHC, *major histocompatibility complex*) e coestimulador molecular – e frequentemente apresentam algumas alterações no processo de antígenos ou no transporte, o que resulta na inabilidade de apresentar antígenos tumorais para células T do hospedeiro.[1,6]

Conceitos de imunologia

O termo imunidade é derivado do latim *immunitas*. Historicamente, a imunidade é o meio de proteção para a doença, mais especificamente doenças infecciosas. As células e as moléculas são responsáveis por constituírem o sistema imune, e sua resposta coletiva ou coordenada à introdução de *substâncias estranhas*, os antígenos, é chamada de resposta imune.

Imunologia no câncer

O sistema imune reage aos antígenos por meio de resposta imune celular ou humoral. A imunidade tumoral, por sua vez, ocorre predominantemente pelo processo imune celular.[7] Essa resposta pode acontecer de duas maneiras: rápida e inespecífica ou lenta e específica. A imunidade inespecífica ou inata inclui as barreiras físicas e químicas para patógenos e as células que fagocitam patógenos (macrófagos, células dendríticas, neutrófilos e células *natural killer* [NK]). Já a imunidade específica ou adquirida é composta pelas células T e B. As células T são subdivididas em células citotóxicas, que expressam correceptor de CD8+ e molécula de MHC classe I, e células T *helper*, que expressam correceptor de CD4+ e reconhecem molécula de MHC classe II.

Imunidade inespecífica

As células dendríticas (DC, *dentritic cells*) são células apresentadoras de antígenos (APC, *antigen presenting cell*) e iniciam a resposta imune antitumor por meio de fagocitose e processando os antígenos tumorais, que ativarão as células T específicas. Os macrófagos são as células mais eficientes para promover a fagocitose, pois reconhecem os patógenos e invadem-no, levando até a apoptose das células malignas. Eles produzem produtos tóxicos, como óxido nítrico e peróxido de hidrogênio, que têm propriedades bactericidas e tumoricidas.[8] A ativação dos macrófagos faz com que ocorra a liberação de citocinas, como fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa, *tumor necrosis factor alpha*) e interleucinas (IL) 1, 6 e 12, induzindo resposta inflamatória local e imune sistêmica, com subsequente ativação de neutrófilos, DC, células NK e T. Já as células NK são responsáveis por eliminar células tumorais, especialmente aquelas que apresentam baixo MHC classe I e escaparam da ação de células CD8+. Sua capacidade tumoricida pode ser aumentada pela presença de citocinas, incluindo interferons e interleucinas (IL-2 e IL-12).[9] Porém, o papel das células NK na imunidade tumoral, *in vivo*, é incerto.[7]

Imunidade específica

As células T reconhecem os peptídios (proteínas de antígenos). Já as células B reconhecem, além dos peptídios, outras proteínas, ácidos nucleicos, lipídios e outras moléculas.

As células, na sua ativação, desempenham papel central na resposta imune. Elas apenas reconhecem as APC, sendo as DC e os macrófagos os mais eficientes nesse processo. As APC processam os antígenos em fragmentos peptídicos que são colocados em estruturas denominadas MHC. Assim, as células T reconhecem os antígenos por meio dos receptores celulares [receptor de células T (TCR, *T cell receptor*)], sendo ativados e respondendo por meio de resposta imune celular e humoral.[10]

Células CD8+ têm papel específico nas células T citotóxicas. Quando as DC apresentadoras de antígenos do MHC classe I coestimulam as moléculas, o antígeno específico de cada célula T CD8+ se diferencia em célula T citotóxica, entrando no estroma tumoral.

As células T CD4+ atuam na regressão dos tumores, imprimindo a estimulação de CD8+ e transformação de CD4+ em células T *helper* 1 (Th1), que produzem interferon-gama (IFN-gama) e mantêm a resposta da célula T citotóxica CD8+, ou células T *helper* 2 (Th2), que produzem IL-4, IL-5 e IL-13 e suporte humoral de células B.[10]

Imunovigilância do tumor

O conceito de que o sistema imune pode prevenir o câncer chama-se *teoria da vigilância imunológica.* A imunovigilância propõe que o sistema imune reconheceria o aparecimento de células tumorais, eliminando-as antes da doença clinicamente detectada. As células tumorais só cresceriam caso secretassem antígenos, mas não imunogênicos tumorais, escapando assim da resposta imune destrutiva.[11]

Mecanismos de evasão tumoral

O desenvolvimento de neoplasias em animais que apresentem seu sistema imune íntegro denota que existem vários meios para que as células tumorais escapem ao reconhecimento do sistema imune. Quando esse processo ocorre, é chamado de evasão tumoral, podendo surgir desde alterações da própria célula tumoral até alterações das células do sistema imune, que não respondem à presença de células tumorais.[12] Esse processo de evasão tumoral com frequência é chamado de escape tumoral. Muitas são as causas dessa evasão:

• A expressão de MHC classe I pode ser diminuída nas células tumorais, porque ela não é reconhecida pelas células T citotóxicas
• Produção das células tumorais, citocinas, que suprimem a resposta imune antitumoral
• Os tumores são responsáveis pela produção de citocinas, como IL-10 e IL-6, fator de crescimento endotelial vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) e fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*). A circulação dessas substâncias faz com que ocorra defeito na maturação das DC.[13,14] Antígenos tumorais podem induzir tolerância específica imunológica pelo crescimento tumoral e ausência da ativação das DC.

Como mencionado anteriormente, as células tumorais apresentam muitos mecanismos de evasão para a resposta do sistema imune. Porém, se descobertos esses mecanismos, é possível interferir sobre eles e bloquear a evasão tumoral. Dessa forma, será possível tratar e garantir o sucesso da imunoterapia.

Imunoterapia

Pode-se realizar a imunoterapia dos tumores de diversas formas: ativa ou passiva, específica ou inespecífica. A imunoterapia ativa induz uma resposta do sistema imune do animal contra o tumor. Na passiva, utiliza-se uma substância efetora que age diretamente contra o tumor. Na imunoterapia inespecífica, procura-se levar o sistema imune a um maior nível de atividade, para destruir as células neoplásicas. Já a específica é dirigida contra determinados alvos tumorais, na forma ativa (pela vacinação) ou passiva (anticorpos monoclonais).

Ativa inespecífica

Bacilo Calmette-Guérin

O bacilo Calmette-Guérin (BCG) é a utilização de *Mycobacterium bovis* atenuado. O mecanismo preciso do BCG antitumoral não é muito claro; porém, em contato com as células malignas, o BCG induz a produção de citocinas, como IFN-gama, IFN-alfa, IL-2, fazendo com que atraiam e ativem os neutrófilos, macrófagos e as células T, induzindo memória para as células e promovendo proteção para a recidiva da doença.[15] O BCG é muito utilizado em pacientes humanos nos carcinomas de células de transição na vesícula urinária, por meio de infusão. Segundo Meijden *et al.*, relata-se, em cães e gatos, sua aplicação intralesional, mostrando alguma resposta nas neoplasias mamárias, porém devendo estar associada à intervenção cirúrgica. Segundo Rutten *et al.*, o tratamento não é efetivo quando o BCG é aplicado localmente em tumores mamários. Porém, notou-se aumento da sobrevida dos animais quando se aplicou o BCG com ou sem *Corynebacterium parvum*, localmente, associado à mastectomia em cadelas.[16-19] Mukaratirwa *et al*. notaram que, ao se associarem intralesional BCG e vincristina sistêmica, havia uma resposta nos TVT e também uma estimulação das células TIL.[20]

Corynebacterium parvum é uma substância bacteriana que tem atividade antitumoral em humanos e caninos com melanoma. A utilização de *C. parvum* em cães com melanoma oral em estádios II e III, em associação com cirurgia, apresentou melhores resultados do que em animais tratados apenas com cirurgia.[21,22]

Lipossomo encapsulado muramil tripeptídio fosfatidiletanolamina

O lipossomo encapsulado muramil tripeptídio fosfatidiletanolamina (L-MTP-PE, *liposome-encapsuled muramyl tripeptide phosphatidyl ethanolamine*) é derivado de pequena estrutura da parede do *Mycobacterium*. Quando o L-MTP-PE é fagocitado, as citocinas, como IL-6 e TNF-alfa, são produzidas, estimulando os macrófagos e os monócitos a

aumentarem sua habilidade tumoricida. Sua eficácia é bem documentada na Medicina Humana em pacientes portadores de osteossarcoma, melanoma e carcinoma renal.[23]

Na Medicina Veterinária, vários trabalhos foram realizados por MacEwen *et al.*, utilizando-se L-MTP-PE em cães e gatos com vários tipos de neoplasias.[22,24,25] Realizaram-se amputações nos cães que apresentavam osteossarcomas apendiculares, administrando-se L-MTP-PE (IV) em 50% dos casos; os demais receberam placebo. O tempo de sobrevida foi de 7,4 meses para os animais tratados com L-MTP-PE e 3 meses para os demais.[23] Já em outro estudo, compararam-se cães com osteossarcoma apendicular a animais que recebiam quimioterapia, com cisplatina associada a L-MTP-PE, ou apenas cisplatina, notando-se também maior tempo de sobrevida nos animais que receberam associação de medicamentos (14,6 meses *vs.* 10 meses).[26]

Vail *et al.* utilizaram L-MTP-PE em cães com hemangiossarcoma esplênico. Os animais eram esplenectomizados, formando-se dois grupos: um recebia quimioterapia (doxorrubicina mais ciclofosfamida) associada a L-MTP-PE, e o outro o mesmo protocolo quimioterápico, porém apenas lipossomo placebo (L-PE) — evidenciou-se sobrevida com 9 meses *versus* 5,7 meses nos cães que receberam L-MTP-PE.[27]

MacEwen *et al.*, em estudo randomizado, utilizaram L-MTP-PE associado ao recombinante canino do fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (rcGM-CSF, *recombinant canine granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) em 98 cães com melanoma oral em estádios II e III.[25] Compararam-se os cães apenas operados (controle) àqueles animais operados que receberam L-MTP-PE associado a GM-CSF ou apenas L-MTP-PE. Notou-se que não ocorreu diferença significativa nos animais que receberam tratamento no grupo-controle. Porém, os cães que iniciaram o tratamento mais precocemente (estádio I) apresentaram maior sobrevida, livre da doença.

Celular inespecífica

Interleucina-2

A IL-2 foi descoberta como fator de crescimento para células T. Os linfócitos humanos cultivados na presença de altas doses de IL-2 têm grande atividade citotóxica contra as células tumorais, sendo denominados *lymphokina-actived killers* (LAK). São capazes de manter remissão durável de 25 a 30% em pacientes com metástases de melanoma e carcinoma renal.[28] Na medicina veterinária, o tratamento com IL-2 humana indica que os receptores da IL-2 canina respondem à estimulação da interleucina humana.[29] Os cães que receberam IL-2 por via intravenosa (IV) em altas doses, durante 4 dias, quando receberam aplicação de linfócitos humanos, apresentaram apenas sintomatologia gastrintestinal, não se observando febre, edema e choque.[30]

Passiva

Refere-se à terapia na qual se utiliza o agente ou a célula administrada para resposta terapêutica, tradicionalmente caracterizada pelas terapias de anticorpos.

Anticorpos monoclonais

Os anticorpos monoclonais (mAc) vêm sendo estudados há mais de 30 anos. Sua obtenção foi possível pela formação de *hibridomas*, ou seja, a fusão de células B normais obtidas de pessoas que haviam sido imunizadas com determinado antígeno, secretando-se assim anticorpos contra esse antígeno, com plasmócitos neoplásicos incapazes de secretar as imunoglobulinas.[31]

A terapia mAc vem sendo aplicada em vários estudos clínicos e como rotina em pacientes humanos com câncer. Segundo Slamon *et al.*, a utilização de trastuzumabe para câncer de mama deve ser associada à quimioterapia, a fim de se obter maior sucesso.[32]

Ativa específica

Vacinas antitumorais

As vacinas para câncer são a forma mais ativa de imunoterapia, uma vez que agem sobre o sistema imune e são específicas para aquele tumor. Existem várias formas de vacinas antitumorais com células ou lisados tumorais, peptídios derivados de antígenos tumorais. Podem utilizar modificações genéticas nas células tumorais que as levem a expressar moléculas de membrana que estimulam as células T ou secretem citocinas.

O alvo do tratamento com vacinas anticâncer é induzir a resposta imune antitumoral, levando à regressão tumoral ou das metástases. Diferentemente da resposta da quimioterapia, a qual resulta na rápida morte celular, a resposta clínica das vacinas depende do sistema imune, levando-se, às vezes, vários meses para se obter resposta, a qual poderá ser célula-mediada ou resposta humoral.

Estão sendo desenvolvidos vários estudos clínicos de vacinas antitumorais, de diversos tipos, em vários ensaios em fases I a III.

Tipos de vacinas

Vacinas de conjunto de células e lisados tumorais

São vacinas feitas com o próprio tecido, ou melhor, do tumor do paciente (vacinas autólogas), preparadas individualmente para cada paciente. Quando se utilizam as vacinas de um conjunto de células, significa que são várias células do mesmo tipo histológico do tumor, porém de vários pacientes, *pool* de células tumorais. Essas células, para serem inativadas, ou melhor, mortas, são irradiadas com raios gama. Muitas vezes são adicionados e/ou introduzidos ativadores antes ou logo após a inativação das células.

Elas podem proteger de forma heterogênea contra os antígenos, impossibilitando a ocorrência da evasão tumoral em vários tipos de câncer.

U’ren *et al.* investigaram o papel terapêutico de vacinas alogênicas de células lisadas tumorais em trabalho não randomizado, em fases I e II, em animais com hemangiossarcoma e melanoma.[33] Os animais recebiam a vacina a cada 2 semanas, durante 3 meses, mantendo a quimioterapia em conjunto com a vacina. A toxicidade foi mínima. Apenas 6 de 75 cães apresentaram vômitos, náuseas, febre e leve dor abdominal. Eles notaram que o tempo de sobrevida foi maior nos pacientes que haviam recebido a vacina.

Podem-se utilizar diferentes adjuvantes nas vacinas de células ou lisados tumorais, já que vários são os caminhos para imunoestimular o paciente ao tumor. As citocinas, como IL-2, IL-12, GM-CSF e IL-15, são as mais usadas.

Segundo Hooge *et al.*, quando utilizaram vacinas autólogas com conjunto de células lisadas, tranfectadas com GM-CSF em sarcomas de tecidos moles e melanoma, notou-se, no local da vacina, grande infiltrado de células inflamatórias, diferentemente dos animais que só receberam vacina placebo.[34]

Em estudo desenvolvido por Alexander *et al.*, no qual se utilizavam vacinas feitas por um conjunto de células alogênicas expressando o antígeno gp100 (xenogênico), conseguiu-se manter resposta parcial em cinco casos e total em apenas um caso de melanoma entre 34 animais tratados, mantendo-se essa resposta por mais de 6 semanas no mínimo.[35]

Felizzola, em um estudo com 35 animais usando vacinas autólogas feitas com o próprio tumor, em cães com melanoma oral, comparou pacientes operados que receberam quimioterapia e operados com imunoterapia e puderam concluir que os pacientes que receberam a vacina após terem sido operados apresentaram, em 1 ano, sobrevida de 50% (Figuras 22.1 e 22.2).[36] Foram desenvolvidas vacinas heterólogas, pelo mesmo autor, para cães submetidos à cirurgia e sem a coleta no ato cirúrgico. Utilizaram outros

melanomas de cães, nos quais foram realizados um *pool* de tumores e aplicados em outro animal (Figuras 22.3 e 22.4).[37]

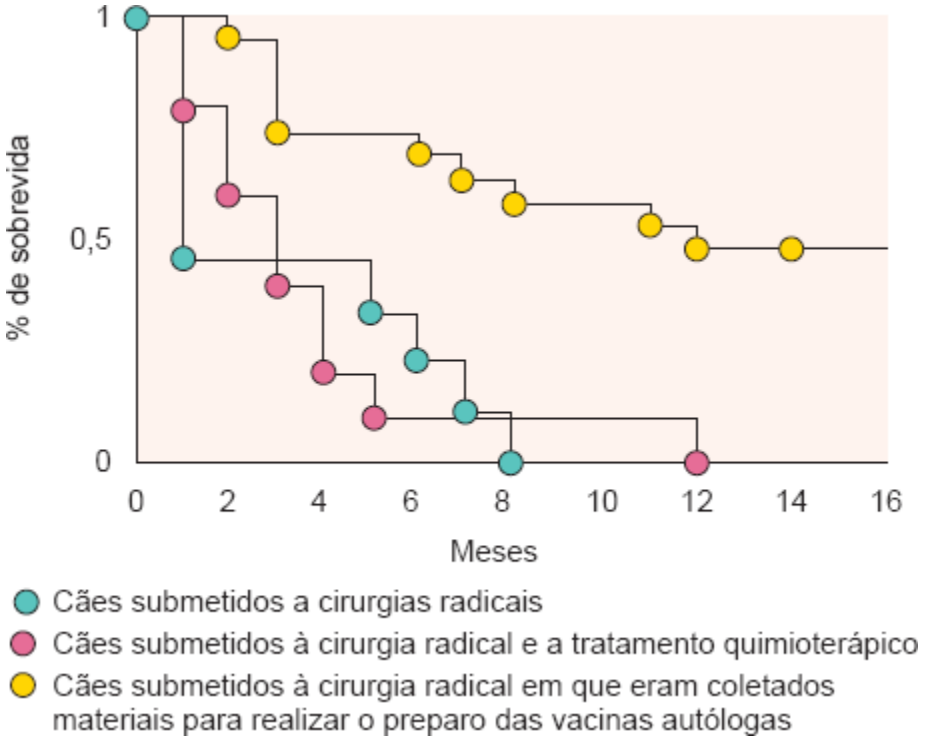


Figura 22.1 Sobrevida das vacinas autólogas de melanoma para cães.

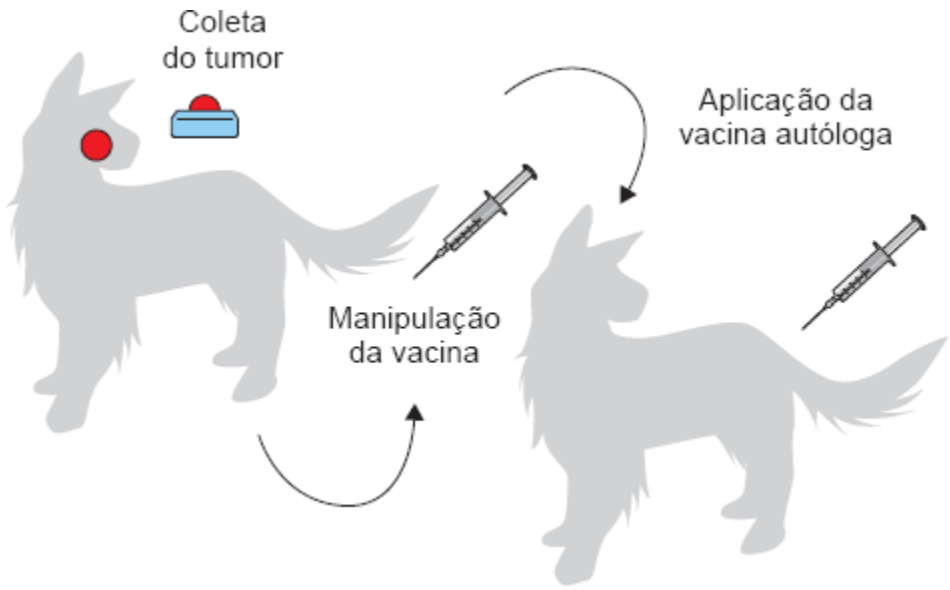


Figura 22.2 Vacinas autólogas para cães com melanoma.

Em um relato de caso que apresentava neoplasia pulmonar (adenocarcinoma bronquiolar) associaram cirurgia e aplicação de lisado de células tumorais, que apresenta de 6 a 27 dias de sobrevida pós-operatório. Com a aplicação desta vacina na 30ª semana, foi feito BCG. O paciente, então, sobreviveu livre de doença e metástases até a 44ª semana e foi eutanaziado na 50ª semana.[38]

Vacinas genéticas

São vacinas que apresentam modificações genéticas de células tumorais que as levam a expressar moléculas de membrana coestimulatória para células T ou mesmo a secretar citocinas. Nas vacinas gênicas, utilizam-se vetores de plasmídio de ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) que induzem a resposta imunológica celular e humoral do paciente contra o alvo do tumor. As vacinas são aplicadas via intradérmica ou no músculo para ativar localmente as DC. Esses vetores são imunologicamente inertes.

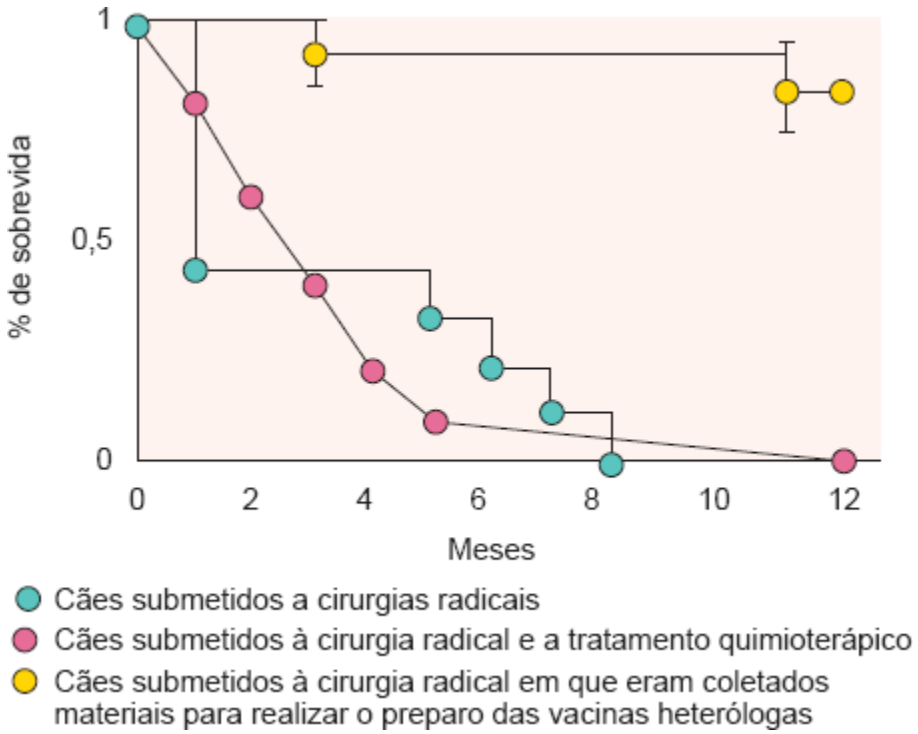


Figura 22.3 Gráfico de sobrevida das vacinas heterólogas de melanoma para cães (Kaplan Meier).

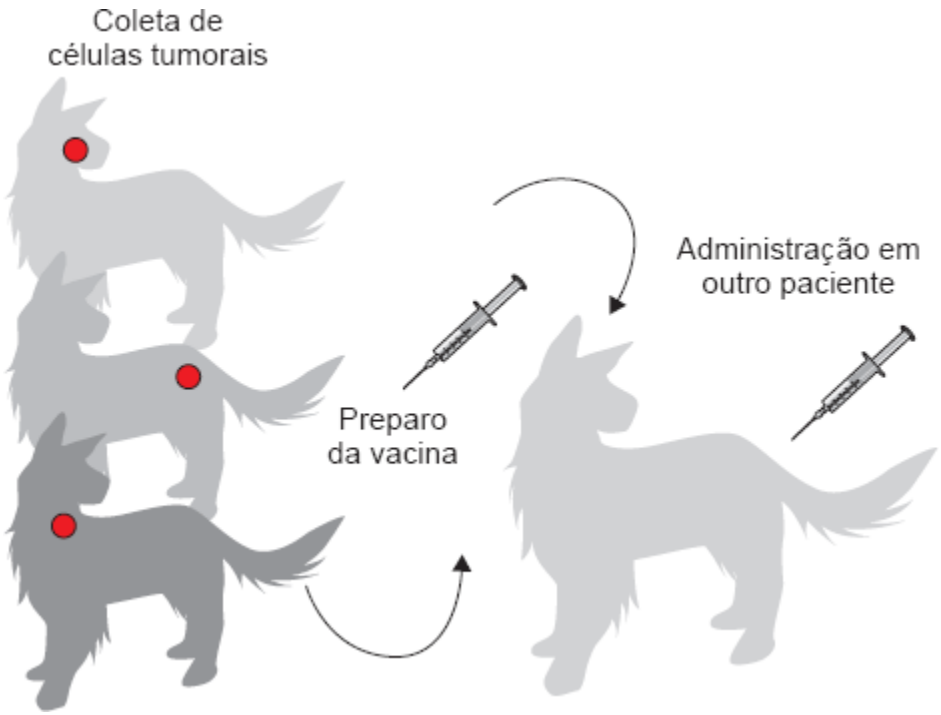


Figura 22.4 Vacinas de um *pool* de cães com melanoma, isto é, células heterólogas.

Desde 1990, essas vacinas vêm sendo utilizadas em pacientes humanos com melanoma cutâneo metastático, linfoma, câncer de próstata e carcinoma renal com até 20% de regressão tumoral.

Em grande estudo efetuado na medicina veterinária, foram utilizadas vacinas xenogênicas com DNA humano ligado a uma proteína tirosinase, as quais foram usadas em cães com melanoma oral. Os cães receberam a vacina após o tratamento local da doença por meio de cirurgia. Após receberem a vacina 2 vezes/semana por 4 semanas, notou-se que os cães apresentaram grande aumento na sobrevida em comparação apenas ao tratamento convencional.[38]

Existem vacinas que apresentam mais de um método para obtenção, isto é, utilizam a terapia gênica associada ao conjunto de células lisadas, como a vacina feita para melanoma canino com a proteína g100.[34]

Vacinas vetores virais

Utilizam-se os vetores virais em vacinas para poder expressar genes. Nas vacinas antitumorais com vetores virais, elas ajudaram a carrear genes com antígenos, imunoestimuladores de citocinas e moléculas para dentro da célula tumoral, promovendo, assim, resposta do paciente ante o câncer. Os vírus utilizados são atenuados, não causando efeitos patógenos ao paciente com câncer. A família Poxviridae é a mais utilizada como DNA viral, para imunoestimular o paciente com câncer.[39]

Vacinas de células dendríticas

As DC são os mais potentes antígenos presentes nas células, tendo papel fundamental na resposta imune primária.[40]

Vacinas com DC em humanos vêm demonstrando baixa toxicidade quando comparadas a quimioterapia e imunoterapia com IL-2 e IFN-alfa, sendo a resposta mais específica contra a célula tumoral, levando ganho à qualidade de vida. As DC podem ser pulsadas ou incluídas com peptídios tumorais, ácido ribonucleico (RNA, *ribonucleic acid*) ou DNA em antígenos tumorais conhecidos ou com células tumorais lisadas, com vetores virais ou não (lipossomos). A preparação das vacinas de DC necessita de intenso processo laboratorial e longo período para sua manipulação.[40]

As DC poderão ser originadas *in vitro* de células sanguíneas mononucleares periféricas ou da medula óssea, coletadas de um animal saudável. São utilizadas citocinas (GM-CSF, TNF) para promover a diferenciação das células sanguíneas em DC, nas culturas de células em estufa.[41,42] Elas permanecem durante 7 a 10 dias, quando já ocorre sua diferenciação, e haverá as DC. Logo após a obtenção dessas células DC, dependendo do tipo de vacina, elas serão pulsadas com extratos de linhagens tumorais ou transformadas com RNA tumoral do paciente, utilizando vetores virais.

Gyorffy *et al.* enfatizam a eficácia das vacinas com DC em cães com melanoma oral. As vacinas são aplicadas mensalmente, em um total de três aplicações. Anteriormente, os cães eram tratados com métodos conservadores (cirurgia e radioterapia), encontrando-se um longo tempo sem recidiva.[43]

Considerações finais

Nota-se que as vacinas antitumorais agem como coadjuvantes no tratamento do câncer primário, bem como em metástases, estabilizando a doença e melhorando a qualidade de vida. Essas vacinas não têm os efeitos tóxicos da quimioterapia, levando a uma melhor aceitação por veterinários e proprietários. O futuro da Oncologia será o tratamento celular e o tratamento com vacinas antitumorais; contudo, enquanto isso, ainda devem ser realizados mais estudos e pesquisas em busca de novas descobertas nessa área. Sabendo que o cão é o modelo experimental do homem em comportamento de tumores espontâneo, estudos na Veterinária ajudarão o tratamento de câncer nos homens.

Referências bibliográficas

1. FERREIRA, C. G.; ROCHA, J. C. *Oncologia Molecular*, São Paulo: Atheneu, p. 469, 2004.
2. BILLER, B. J.; DOW, S. Immunotherapy of cancer. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. *Small Animal Clinical Oncology*. 4. ed. St. Louis: Elsevier, p. 211-235, 2007.
3. KNAAP, D. W. Immunotherapy and biologic response modifiers. In: MORRISON, W. B. *Cancer in Dogs and Cats. Medical and Surgical Management*. Baltimore: Willians & Wikins, p. 453-468, 1998.
4. PANDOLI, D. Cancer vaccines. *Nat. Med.*, v. 4, p. 225, 1998.
5. SCHATZMAYR, H. G. New perspectives in viral vaccines. *Hist. Cienc. Saúde Manguinhos,* v. 10, p. 655-69, 2003.
6. CAO, X.; ZHANG, W; WANG, J. *et al*. Therapy of established tumor with a hybrid cellular vaccine generated by using granulocyte-macrophage colony-stimulating factor genetically modified dendritic cells. *Immunol.*, v. 97, p. 616-625, 1999.

7. ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H. General proprieties of immune response. In: ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; POBER, J. S. *Cellular and Molecular Immunology*. 5. ed. Philadelphia: WB Saunders, p. 3-15, 2000.
8. STUEHR, D. J.; NATHAN, C. F. Nitric oxide. A macrofage product responsible for cytostasis and respiratory inhibition in tumor target cells. *J. Exp. Med.*, v. 169, p. 1543-1555, 1989.
9. CROWE, N. Y.; SMYTH, M. J.; GODFREY, D. I. A critical role for natural killer T cells T cells in immunosurveillance and immunotherapy. *Nat. Immunol.*, v. 2, p. 293-2, 2002.
10. VIOLA, J. P. B.; TEIXEIRA, L. K.; WERNECK, M. B. Imunologia tumoral. In: FERREIRA, C. G.; ROCHA, J. C. *Oncologia Molecular.* São Paulo: Atheneu, cap. 10, 2004.
11. BURNET, F. M. The concept of immunological surveillance. *Prog. Exp. Tumor Res.,* v. 13, p. 1-27, 1970.
12. BARBUTO, J. A. M. Imunoterapias e vacinas. In: FERREIRA, C. G.; ROCHA, J. C. *Oncologia Molecular.* São Paulo: Atheneu, p. 427-435, 2004.
13. BOTELLA-ESTRADA, R.; DASI, F.; RAMOS, D. *et al*. Cytokine expression and dendritic cell density in melanoma sentinel nodes. *Melanoma Res.*, v. 15, p. 99-106, 2005.
14. CATCHOLE, B.; GOULD, S. M.; KELLETT-GREGORY, L. M. *et al*. Immunosupressive cytokines in the regional lymph node of a dog suffering from oral malignant melanoma. *J. Small Anim. Pract.*, v. 43, p. 464-467, 2002.
15. LUO,Y.;YAMADA, H.; CHEN, X. *et al*. Recombinant Mycobacterium bovis bacillus Calmette-Guerin (BCG) expressing mouse IL-18 augments TH2 immunity and macrophage cytotoxicity. *Clin. Exp. Immunol.*, v. 137, p. 24-34, 2004.
16. VAN DER MEIJDEN, A. P.; STEERENBERG, P. A.; DE JONG, W. H. *et al*. The effects of intravesical and intradermal application of a new BCG on the dog bladder. *Urol. Res.*, v. 14, p. 207-210, 1986.
17. RUTTEN, V. P.; MISDORP, W.; GAUTHIER, A. *et al*. Immunological aspects of mammary tumors in dogs and cats: a survey including own studies and pertinent literature. *Vet. Immunol. Immunopathol*., v. 26, p. 211-225, 1990.
18. KLEIN, W. R.; RUTTEN, V. P.; STEERENBERG, P. A. *et al*. The present status of BCG treatment in the veterinary practice. *In Vivo*, v. 5, p. 605-608, 1991.
19. PARODI, A. L.; MISDORP, W.; MIALOT, J. P. *et al*. Intratumoral BCG and Corynebacterium parvum therapy of canine mammary tumours before radical mastectomy. *Cancer Immunol. Immunother.*, v. 15, p. 172-177, 1983.
20. MUKARATIRWA S.; CHITANGA t.; CHIMATIRA T. *et al*. Combination therapy using intratumoral bacillus Calmette-Guerin (BCG) and vincristine in dogs with transmissible venereal tumours: therapeutic efficacy and histological changes. *J. S. Afric. Vet. Assoc.*, v. 80, p. 92-96, 2009.

21. LIPTON, A.; HARVEY, H. A.; BALCH, C. M. *et al*. Coryne-bacterium parvum versus bacile Calmette-Guerin adjuvant immunotherapy of stage II malignant melanoma. *J. Clin. Oncol.*, v. 9, p. 1151-1156, 1991.

22. MACEWEN, E. G.; PATNAIK, A. K.; HARVEY, H. J. *et al*. Canine oral melanoma: comparison of surgery *versus* surgery plus Corynebacterium parvum. *Cancer Invest.*, v. 4, p. 397- 402, 1986.

23. MEYERS, P. A.; SCHWURTZ, C. L.; KLEINERMAN, E. S. *et al*. Osteosarcoma: a randomized, prospective trial of the addition of ifosfamide and/or muramy tripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high-dose methotrexate. *J. Clin. Onc.*, v. 23, p. 25-29, 2005.

24. MACEWEN, E. G.; KURZMAN, I. D.; ROSENTHAL, R. C. *et al*. Therapy for osteosarcoma in dogs with intravenous injection of liposome-encapsulated muramyl triptide. *J. Natl. Cancer Inst.*, v. 81, p. 935-938, 1989.

25. MACEWEN, E. G.; KURZMAN, I. D.; VAIL, D. M. *et al*. Adjuvant therapy for melanoma in dogs: results of randomized clinical trials using surgery, liposome-encapsulated muramyl triptide, and granulocyte macrophage colony-stimulang factor. *Clin. Cancer Res.*, v. 5, p. 4249-4258, 1999.

26. KURZMAN, I. D.; MACEWEN, E. G.; ROSENTHAL, R. C. *et al*. Adjuvant therapy for osteosarcoma in dogs: results of randomized clinical trials using combined liposome-encapsulated muramyl triptide and cisplatin. *Clin. Cancer Res.*, v. 1, p. 1595-1601, 1995.

27. VAIL, D. M.; MACEWEN, E. G.; KURZMAN, I. D. *et al*. Liposome-encapsulated muramyl tripeptide phosphatidylethanolamine adjuvant immunotherapy for splenic hemangiosarcoma in dog: a randomized multi-institutional clinical trial. *Clin. Cancer Res.*, v. 1, p. 1165- 1170, 1995.

28. ATKINS, M. B. Immunotherapy and experimental approaches for metastatic melanoma. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, v. 12, p. 877-902, 1998.

29. HELFAND, S. C.; SOERGEL, S. A.; MACWILLIANS, P. S. *et al*. Clinical and immunological effects of human recombinant interleukin-2 given by repetitive weekly infusion to normal dogs. *Cancer Immunol. Immunother.*, v. 39, p. 84-92, 1994.

30. FUNK, J.; SCHMITZ, G.; FAILING, K. *et al*. Natural killer (NK) and lymphokine-actived killer (LAK) cell functions from healthy dogs and 29 dogs with a variety of spontaneous neoplasm. *Cancer Immunol. Immunother.*, v. 54, p. 87-92, 2005.

31. STERN, M.; HERMANN, R. Overview of monoclonal antibodies in cancer therapy: present and promise. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, v. 54, p. 11-29, 2005.

32. SLAMON, D. J.; LEYLAND-JONES, B.; SHAK, S. *et al*. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N. Engl. J. Med.*, v. 344, p. 783-792, 2001.

33. U'REN, L. W.; BILLER, B. J.; THAMM, D. H. *et al*. Evaluation of novel tumor vaccine in dogs with hemangiosarcoma. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 21, p. 113-120, 2007.

34. HOOGE, G. S.; BURKHOLDER, J. K.; CULP, J. *et al*. Development of human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor- transfected tumor cell vaccines for treatment of spontaneous canine cancer. *Hum. Gene Ther*., v. 9, p. 1851-1861, 1998.

35. ALEXANDER, A. N.; HUELSMEYR, M. K.; MITZEY, A. *et al*. Development of an allogenic whole-cell tumor vaccine expressing xenogenic gp100 and implementation in phase II clinical trial in canine patients with malignant melanoma. *Cancer Immunol. Immunother.,* v. 55, p. 433-442, 2006.

36. FELIZZOLA, C. R. *Proceedings of Veterinary Cancer Society*. Austin, TX, p. 54, 2008.

37. FELIZZOLA, C. R. *Proceedings of Mundial Congress*. VCS, Paris, France, p. 87, 2012.

38. EPPLE, L. M.; LYNNE, T.; CAVANAUGH, R. *et al.* Prolonged remission of advanced bronchoalveolar adenocarcinoma in a dog treated with autologous, tumour-derived chaperone-rich cell lysate (CRCL) vaccine. Disponível em: http://informahealthcare.com/hth.

39. LIAO, C. F.; GREGOR, P.; WOLCHOK, J. *et* al. Vaccination with human tyrosinase DNA induces antibody responses in dogs with advanced melanoma. *Cancer Immunity,* v. 6, p. 1-8, 2006.

40. SCHOLOM, J.; KANTOR, J.; ABRAMS, S. *et al*. Strategies for the development of recombinant vaccined for the immunotherapy of breast cancer. *Breast. Cancer Res. Treat,* v. 38, p. 27-39, 1996.

41. YOSHIDA, H.; MOMOI, Y.; TAGA, N. *et al*. Generation of canine dendritic cells from peripheral blood mononuclear cells. *J. Vet. Med. Sci.,* v. 65, p. 663-669, 2003.

42. IBISCH, C.; PRADAL, G.; BACH, J. M. *et al*. Functional canine dendritic cells can be generated *in vitro* from peripheral blood mononuclear cells and contains a cytoplasmic ultrastructural marker. *J. Immun. Meth.*, v. 298, p. 175-182, 2005.

43. GYORFFY, S.; RODRIGUEZ-LECOMPTE, J. C.; WOODS, J. P. *et al.* Bone narrow-derived dendritic cell vaccination of naturally occurring melanoma by using human gp 100 antigen. *J. Vet. Intern. Med.,* v. 19, p. 56-63, 2005.

Bibliografia

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H. Immunity to tumors. In: ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; POBER, J. S. *Cellular and Molecular Immunology*. 5. ed. Philadelphia: WB Saunders, p. 391-410, 2000.

FUCKS, E. J.; MATZINGER, P. Is cancer dangerous to the immune system. *Semin. Immunol.*, v. 8, p. 271-280, 1996.

OceanofPDF.com

23

Terapia Fotodinâmica em Veterinária

Martha Rocha, João Paulo Figueiró Longo, Carolina Madeira Lucci e Ricardo Bentes de Azevedo

Introdução

A terapia fotodinâmica (TFD) é uma modalidade terapêutica que envolve um fármaco, luz e oxigênio molecular. Este fármaco, chamado de fotossensibilizador (FS), só é ativado por luz, em determinada faixa de comprimento de onda. Essa ativação causa instabilidade ao FS que reage diretamente com oxigênio molecular ou, menos comumente, com outras biomoléculas presentes no meio, levando à formação de espécies reativas de oxigênio (ERO), como oxigênio singleto, íons peróxido, superóxido e radicais hidroxila, capazes de destruir todo o tecido onde a reação esteja ocorrendo.

Entre as vantagens da TFD, estão a seletividade – pois apenas onde a luz é aplicada o fármaco é ativado –, a possibilidade de se tratar múltiplas lesões simultaneamente, bem como fazer o mesmo tratamento repetidas vezes. Além disso, em aplicações tópicas (incluindo intratumoral) os efeitos colaterais são mínimos se comparados aos da maioria das modalidades terapêuticas para tratamento de tumores.

Já no início do século passado, Oscar Raab observou os efeitos citotóxicos do corante acridine em culturas do protozoário paramécio quando na presença de luz. Em 1903, o prêmio Nobel foi concedido ao Dr. Niels Finsen por seu trabalho com eosina e luz para o tratamento de *lupus vulgaris*. Em 1907, o termo *ação fotodinâmica* foi descrito pela primeira vez pelo pesquisador alemão Herman von Tappeiner, utilizando eosina no tratamento de tumores superficiais de pele. Esse mesmo autor descreveu posteriormente a diminuição do efeito fotodinâmico na ausência de oxigênio e a otimização da terapia em sua presença.

Os primeiros registros para tratamento de câncer utilizando TFD em humanos e em cachorros e gatos datam de 1970 e 1980, respectivamente. Desde então, milhares de seres humanos já foram tratados com TFD. No entanto, apesar dos bons resultados já descritos na literatura científica, principalmente para tumores sólidos superficiais, ainda é limitado o número de animais domésticos que receberam esse tipo de tratamento.

Apenas em 1993, foi aprovado nos EUA o primeiro fármaco para TFD, o Photofrin™, para o tratamento de tumores na bexiga e no esôfago. Nos anos seguintes, outros fotossensibilizadores foram aprovados nos diferentes mercados mundiais. No Brasil, estão aprovados para uso como fotossensibilizador o Levulan Kerastick™ e o Metvix™. Ambos têm como princípio ativo o fotossensibilizador cloridrato de aminolevulinato de metila e estão aprovados apenas para o tratamento de lesões dermatológicas.

Fotossensibilizadores

Dezenas de substâncias naturais e sintéticas já foram estudadas como potenciais fármacos FS na TFD. Classicamente, a literatura tem agrupado os fotossensibilizadores em três grandes gerações de fármacos. A primeira geração, desenvolvida nas décadas de 1970 e 1980, é representada pelos fármacos Photofrin™ e o ácido 5-aminolevulínico (ALA). A segunda geração, representada principalmente pelos derivados de clorinas e

ftalocianinas, foi desenvolvida nos anos 1990, tendo como principal vantagem sua excitação em comprimentos de onda mais longos, o que permite o tratamento de lesões mais profundas. A terceira geração de fármacos FS se refere à associação das moléculas fotossensíveis com outras moléculas, como anticorpos, ou carreadores, como nanoestruturas, que direcionam e concentram os fármacos FS especificamente nos tecidos tumorais. É importante ressaltar que essas gerações indicam o período cronológico de desenvolvimento, não refletindo exatamente a efetividade de cada fármaco.

Além da capacidade de geração de espécies reativas de oxigênio quando ativadas pela luz, outras características são apresentadas como fundamentais para caracterizar e qualificar esses medicamentos como fotossensibilizadores para a utilização na TFD:

- Ser preferencialmente absorvida pelas células tumorais
- Apresentar baixa toxicidade às células e tecidos não tumorais, com rápida metabolização, principalmente pela pele
- Ter solubilidade em fluidos biológicos
- Apresentar pico de excitação das moléculas na faixa de baixa absorção de luz pelos tecidos biológicos.

Uma preocupação importante em TFD é a fotossensibilização cutânea prolongada, que pode fazer com que o paciente tenha que ficar isolado no escuro por grande período. Um exemplo disso é o Photofrin™, um FS de primeira geração que pode causar fotossensibilidade cutânea por até 8 semanas pós-administração. Além disso, deve-se considerar que, para ser utilizado como fármaco FS, os medicamentos de escolha devem ter a capacidade de gerar ERO após a exposição à luz, e esta luz deve ser preferencialmente absorvida pelo FS e pouco absorvida pelos tecidos biológicos. Essa “janela” de absorção luminosa se refere à faixa do espectro eletromagnético em que a absorção de fótons pelas moléculas presentes nos

tecidos biológicos é diminuída e a absorção pelos fármacos FS deve ser preferencialmente máxima.

Por exemplo, na faixa do espectro de absorção entre 600 e 1.300 nm existe uma baixa absorção de luz pelos tecidos biológicos. Este intervalo de comprimentos de onda compreende a luz na região do vermelho visível e do infravermelho próximo. Portanto, é desejável que os FS utilizados na TFD tenham máxima absorção justamente no intervalo dentro dessa.

Vale também ressaltar que, dentro da janela biológica (entre 600 e 1.300 nm), quanto maior o comprimento de onda, mais profundamente a luz penetrará no tecido, o que pode ser importante em tratamento de lesões um pouco mais profundas. Ressalta-se que este é um limitador da TFD, que normalmente só funciona para tumores com profundidades máximas de 1,5 a 2 cm. Então, fotossensibilizadores ativados por comprimento de onda de 670 nm, como os de segunda geração, podem ser melhores do que um ativado por luz no comprimento de onda de 550 nm, por exemplo.

Existem vários FS sendo estudados que em geral atendem a essas condições. No entanto, a maioria dos fotossensibilizadores que apresentam excitação em comprimentos de ondas dentro da janela anteriormente citada é composta por hidrofóbicos e, portanto, tem baixa solubilidade nos tecidos biológicos. Para contrabalançar essa característica, hoje em dia já se usa colocar esses fotosensibilizadores em carreadores (principalmente nanoestruturados), que, além de permitir que o fármaco mantenha suas propriedades, muitas vezes facilita sua penetração no tecido e é mais facilmente capturado pelos tumores.

Fotossensibilizadores são aplicados tanto IV quanto topicamente. Na aplicação IV, cuidados devem ser tomados para evitar fotossensibilidade sistêmica quando o paciente for exposto à luz. Esse cuidado deve ser maior quando se trabalhar com os chamados fotossensibilizadores de primeira geração, já que podem demorar muitas horas, ou até mesmo semanas, para serem completamente metabolizados pelas células normais. Além disso,

alguns deles podem causar hepatotoxicidade em gatos, como é o caso do ALA. O uso tópico limita o tratamento em função da necessidade de difusão a regiões mais profundas do tumor. Nesses casos, o uso dos fotossensibilizadores em carreadores nanoestruturados, como nanoemulsões, pode facilitar essa difusão e o tratamento.

Fontes de luz

Para as aplicações clínicas, os dois sistemas de luz mais utilizados são as fontes de luz LED (*light emitted diode*) e a luz *laser* (*light amplification by stimulated emission of radiation*).

O *laser* é uma luz monocromática, ou seja, todos os fótons são emitidos em um mesmo comprimento de onda, por exemplo, 670 nm. Além disso, é uma luz colimada, o que significa que os fótons são emitidos em sentidos paralelos, e em teoria esse sentido inicial é mantido sem que haja dispersão do feixe de luz. Já a luz emitida pela fonte de luz LED não é monocromática como na luz *laser*, porém é contida em uma estreita faixa do espectro luminoso (digamos entre 650 e 690 nm).

Existem vários prós e contras em cada um dos sistemas citados, porém o mais importante é que seja utilizado um sistema que emita luz no comprimento de onda adequado para aquele determinado fotossensibilizador. Outra característica importante da fonte de luz é apresentar saída de energia em baixa potência (< 100 mW/cm^2), para que a própria luz não seja nociva ao tecido biológico. Muitos acreditam que até o momento o baixo índice de adesão da TFD em Veterinária se deve ao conceito de que os sistemas luminosos devem utilizar *laser*, e que estes sistemas são muito caros. Atualmente, já existem vários sistemas à base de LED e mesmo os *lasers* já apresentam preços bastante competitivos.

Um importante conceito a ser considerado em TFD é a dosimetria. Ela refere-se à quantificação da fluência e da potência de luz. Fluência é a dose de luz aplicada, e é expressa em joules por centímetro quadrado (J/cm^2). A

densidade de potência refere-se à taxa de entrega e é expressa em watts por centímetro quadrado (W/cm^2). Já o tempo de tratamento (em segundos) é calculado pela fórmula $T = J/cm^2 \div W/cm^2$. A quantidade de luz necessária é calculada pela fórmula: $P = A \times W/cm^2$, em que P é a potência em watts e A é a área da superfície a ser tratada. Fluência e densidade de potência influenciam enormemente o resultado da TFD. Alta potência pode resultar em aumento da temperatura, além de rapidamente exaurir o fotossensibilizador. Melhores resultados são obtidos com potências mais baixas, no entanto o tempo de tratamento pode ser muito longo, o que inviabiliza na prática o uso da TFD.

Mecanismos biológicos

Os radicais livres gerados após a fotoativação dos fármacos FS são os elementos centrais para a atividade antitumoral da TFD. Os eventos que se sucedem após a produção dessa cascata de espécies reativas culminam com a morte dos tecidos tumorais por diferentes mecanismos. Tradicionalmente, os mecanismos biológicos que promovem a morte dos tecidos tumorais foram agrupados em três grandes eventos (Figura 23.1), sendo eles:

- Efeitos citotóxicos diretos às células-alvo
- Morte tecidual decorrente da hipoxia gerada pela destruição de vasos tumorais
- Ativação do sistema imunitário contra os tecidos tumorais, formando uma vigilância imunológica contra as células neoplásicas tratadas.

Na realidade, todos esses eventos ocorrem de forma combinada para a atividade antitumoral da TFD, porém a modulação de alguns parâmetros do protocolo da aplicação da terapia pode favorecer a ocorrência de um desses três eventos.

Os eventos citotóxicos diretos estão relacionados com a ação das ERO diretamente sobre as células tumorais. Normalmente, eles estão relacionados com a fotoativação dos fármacos FS no interior dos compartimentos celulares, gerando uma grande desorganização intracelular que culmina na morte dessas células-alvo. A via de morte celular seguida à produção de ERO depende de alguns fatores, entre os principais estão as localizações intracelulares dos FS, que determinam quais organelas ou estruturas serão primeiro afetadas, e a intensidade de irradiação de luz. Esses fatores são determinantes para a ocorrência de apoptose e/ou necrose.

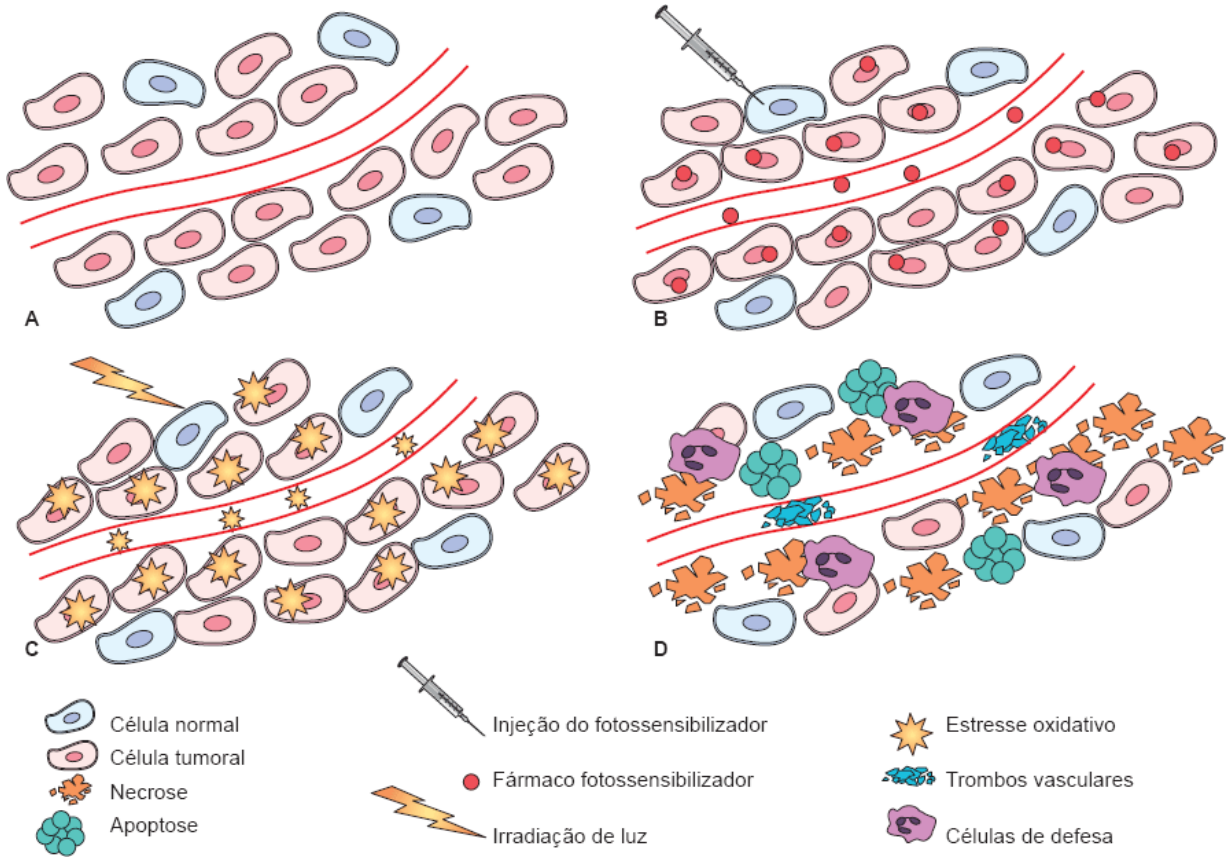


Figura 23.1 Esquema ilustrando os principais mecanismos de ação da TFD. **A** a **C**. Após a aplicação do fotossensibilizador, este poderá ser encontrado principalmente dentro das células e dos vasos. **D.** A aplicação da TFD poderá causar morte celular por necrose, apoptose ou ambos (efeitos citotóxicos diretos); danos aos vasos sanguíneos e linfáticos; e ativação do sistema de defesa.

A via de morte por necrose normalmente é descrita como um evento celular e tecidual passivo que ocorre em seguida a uma intensa produção de espécies reativas de oxigênio. Em geral, nessa via de morte, os mecanismos antioxidantes das células são incapazes de inativar as ERO produzidas, culminando com um extenso ataque oxidativo às estruturas celulares e uma inativação completa das vias bioquímicas. A necrose normalmente ocorre quando os FS normalmente se acumulam nas membranas celulares e nos lisossomos e a intensidade de irradiação de luz é alta, o que promove uma rápida e intensa produção de espécies reativas de oxigênio.

Por sua vez, a apoptose, ou morte celular programada, normalmente é relacionada com processos celulares ativos de desmonte celular após o ataque oxidativo promovido pela TFD. Normalmente essa via de morte celular está relacionada com um estresse oxidativo mais brando, pois sua ocorrência depende de algumas vias bioquímicas intactas. A ativação da via de morte celular por apoptose pode ser desencadeada por danos oxidativos irreversíveis ao DNA, que interrompem o ciclo celular e aumentam a expressão de sinais pró-apoptóticos que induzem a liberação do citocromo C pela mitocôndria, culminando com a ativação do processo de morte celular programada. Alternativamente, danos diretos às membranas mitocondriais decorrentes do acúmulo de FS nesses sítios podem promover a liberação do citocromo C para o citosol e consequente ativação do processo apoptótico por uma via alternativa.

O segundo evento descrito para a atividade antitumoral da TFD é a morte tecidual decorrente da hipoxia gerada pela destruição de vasos que irrigam o tumor. Esse mecanismo foi descrito por vários autores e normalmente ocorre quando se usam protocolos nos quais a irradiação com luz ocorre pouco tempo após a aplicação do fármaco FS. Nesses casos, normalmente há danos maiores às estruturas vasculares dos tumores do que às próprias células tumorais. Por sua vez, intervalos de tempo maiores entre

administração dos fármacos e a irradiação com luz normalmente estão relacionados com os danos citotóxicos diretos às células-alvo.

A distribuição dos fármacos FS ocorre pelas vias vasculares, passando pelo interstício do tecido tumoral, sendo finalmente absorvidas pelas células tumorais. Esse trajeto é facilitado pela maior permeabilidade vascular normalmente observada nos tecidos neoplásicos. O momento de ativação dos FS ao longo desse trajeto determinará o mecanismo biológico principal da atividade antitumoral. A fotoativação dos FS no interior do leito vascular promove danos e morte às células endoteliais, gerando trombos vasculares que reduzem significativamente o aporte sanguíneo às regiões tratadas com a TFD. Nesse tipo de protocolo, a destruição dos tecidos tumorais ocorre primordialmente por hipoxia decorrente da falta de aporte sanguíneo aos tecidos tumorais.

O terceiro efeito antitumoral relacionado com a TFD é a ativação do sistema imunológico contra as células tumorais remanescentes após a execução da terapia. A quimiotaxia de células inflamatórias ocorre após a morte tecidual, onde há grande liberação de conteúdo citoplasmático. Alguns estudos recentes demonstram que a morte celular induzida pela TFD leva à expressão de algumas proteínas relacionadas com o estresse celular, como as HSP (*heat shock proteins*), que atuam como imunoadjuvantes, potencializando a resposta imunológica e gerando um forte ataque das células de defesa do organismo às células tumorais remanescentes após a TFD. Estudo com camundongos mostrou que, quando tumor ectópico de língua foi tratado com TFD baseado no FS alumínio-cloro-fitalocianina, as metástases presentes nos lifonodos sentinelas ou desapareceram completamente, ou diminuíram drasticamente, sendo que a TFD não incidiu sobre esses linfonodos, o que levantou a hipótese de uma forte resposta imunitária, elicitada pela TFD.

Utilização da terapia fotodinâmica na Oncologia Veterinária

Os primeiros passos da avaliação do efeito da aplicação oncológica da TFD na Medicina Veterinária foram realizados na década de 1980 para o carcinoma de células escamosas, localizados e não metastáticos em gatos, utilizando-se porfirinas, um FS derivado da hematoporfirina. Os principais efeitos colaterais observados foram fotossensibilização tardia e eritema local.

TFD é mais adequado para tumores localizados e que não sofrem metástases facilmente. Por exemplo, vários autores reportam resultados bastante promissores para carcinoma de células escamosas (CCE), que é um dos mais estudados quando se utiliza TFD como tratamento.

TFD em 18 gatos com carcinoma de células escamosas, utilizando o FS tetrasulfonato fitalocianina de alumínio, mostrou êxito do tratamento em mais de 80% dos pacientes, e os efeitos colaterais restringiram-se à formação de edema e eritema local. Os mesmos achados foram descritos em outro estudo, após utilização da TFD com o mesmo fotossensibilizador, em 45 gatos que apresentavam carcinoma de células escamosas.

Estudo para tratamento de CCE em 55 gatos utilizando ácido 5-aminolevulínico (ALA) como FS obteve resposta parcial em 11%, e em 47 animais a resposta foi completa (85%), após um único tratamento. Destes, 51% tiveram recorrência em um tempo médio de 157 dias. A TFD foi repetida em 22 gatos e, após um seguimento médio de 1.146 dias, 45% permaneceram vivos e livres da doença.

Quando se utilizou TFD tendo o photochlor (*Pheophorbide-a-hexylether*-HPPH) como FS, obteve-se uma taxa de controle de pelo menos 1 ano em 61 gatos tratados. Além disso, em tumores menores que 1,5 cm a taxa de remissão completa foi de 100%. Nesse caso, uma única aplicação de PDT utilizando-se HPPH como FS foi equivalente ao tratamento com radioterapia.

Para tratamento de CCE oral em cachorros, de 11 animais tratados com TFD tendo HPPH como FS, oito foram considerados curados, e os resultados a longo prazo foram semelhantes aos obtidos com a remoção cirúrgica radical tradicional para a exérese do tumor, como hemimandibulectomia ou hemimaxilectomia, demonstrando resultados estéticos melhores.

Em estudos utilizando TFD para tratamento de neoplasias prostáticas em cachorros, os resultados são bastante variados, mas em geral pelo menos melhoraram a qualidade de vida. Em alguns estudos, aumentaram a sobrevida dos pacientes em vários meses.

Estudo em cães com neoplasia prostáticas utilizando a TFD com o FS etiopurpurina de estanho (SnEt2) e fonte de luz via transuretral e transperineal obteve uma redução do volume de mais de 60% das neoplasias. Outro estudo pré-clínico utilizando fotossensibilizador de segunda geração WST09 paládio bacteriopheophorbide (*Tookad*) foi utilizado em próstatas de cães como modelo animal para tratamento com TFD em neoplasias prostáticas. A terapia foi realizada em transcirúrgico com exposição e irradiação da próstata, colón e bexiga. Os resultados obtidos evidenciaram ausência de alterações uretrais ou danos na bexiga ou reto. Foi evidenciada necrose das neoplasias, demostrando efetividade do tratamento.

Outros tipos de tumores tratados com TFD incluem mastocitoma, fibrosarcoma, hamangiopericitoma e melanoma.

TFD também tem sido utilizada na prevenção de câncer para tratamento de lesões pré-malignas, como queratose actínica.

Preparo do paciente | Tratamento e pós-tratamento

Em todos os trabalhos analisados, é observado que a TFD aplicada em animais é realizada sob anestesia geral possivelmente em decorrência do desconforto causado durante a aplicação do fotossensibilizador quando realizada de maneira intratumoral e durante a aplicação do *laser* ou LED, evitando a movimentação do animal e o autotraumatismo.

Em alguns protocolos, a anestesia é induzida por aplicação intravenosa de buprenorfina (10,0 g/kg IV ou IM), midazolam (0,2 mg/kg IV). No protocolo utilizado pelos autores, os animais são pré-medicados com opioides, utiliza-se a morfina (0,3 a 0,5 mg/kg IM) ou o cloridrato de tramadol (2,5 mg/kg IV ou IM). Em ambos os casos, 10 min depois, os animais recebem uma dose indutora do anestésico geral não barbitúrico, o propofol (5 mg/kg) IV, ou em pacientes cardiopatas, etomidato (1 mg/kg), também IV. A manutenção é realizada com isofluorano em circuito valvular semifechado ou aberto (baraca – em casos onde o animal tenha menos que 10 kg). Saturação de oxigênio no sangue, batimento cardíaco e outros sinais devem ser monitorados continuamente. O paciente também deve receber hidratação intravenosa durante todo o procedimento. Após a TFD, anti-inflamatório e analgésicos devem ser administrados por tempo a critério do médico-veterinário.

A via e o tempo de aplicação dependerão do fármaco usado, tipo de tumor e tipo de luz (se LED ou *laser*). Já a região tratada desenvolverá uma crosta, que deve permanecer por várias semanas antes de cair. Ocorrerá reepitelização da pele, e o pelo demorará alguns meses para voltar ao normal.

Bibliografia

BEXFIELD N. H.; STELL A. J.; GEAR R. N. *et al.* Photodynamictherapy of superficial nasal planum squamous cell carcino-mas in cats: 55 cases. *J. Vet. Int. Med.*, v. 22, n. 6, p. 1385-1389, 2008.

BICALHO, L. S.; LONGO, J. P. F.; SIMIONI, A. R. *et al.* Photodynamic therapy leads to complete remission of tongue tumors and inhibits metastases to regional lymph nodes. *J. Biom. Nanot.*, v. 9,

p. 811-818, 2013.

BUCHHOLZ, J.; WALT, H. Veterinary photodynamic therapy: a review. *Photodiag. Photodyn. Therapy*, v. 10, p. 342-347, 2013.

LUCROY M. D. Photodynamic therapy for companion animals with cancer. *Vet. Clin. Small Anim.*, v. 32, p. 693-702, 2002.

STELL A. J.; DOENSON, K. Photodynamic therapy of feline superficial squamous cell carcinoma using topical 5-aminolaevulinic acid. *J. Small Anim. Pract.*, v. 42, p. 164-169, 2001.

XIAO, Z. ; DICKEY, D.; OWEN, R. J. *et al.* Interstitial photodynamic therapy of the canine prostate using intra-arterial administration of photosensitizer and computerized pulsed light delivery. *J. Urol.*, v. 178, p. 308-313, 2007.

OceanofPDF.com

24 Manejo da Dor no Paciente com Câncer

Juan Carlos Duque Moreno, Carlos Augusto Araújo Valadão e
Karina Veloso Braga Yazbek

Introdução

O alívio da dor nos pacientes oncológicos tem sido uma das prioridades da Organização Mundial da Saúde (OMS) nas últimas décadas, porém aproximadamente quatro milhões de pacientes humanos morrem por ano sem terem recebido tratamento adequado para as dores relacionadas com o câncer.

Talvez a dor seja o sintoma mais comum no câncer, por isso mais de dois terços dos pacientes são acometidos por dores graves, razão pela qual devem receber tratamento analgésico em algum momento durante o curso da doença. Nos estágios iniciais do câncer, 20 a 55% dos pacientes apresentam dor, já nos casos avançados essa porcentagem sobe para 55 a 95%, mas o mais alarmante é que aproximadamente 25% dos pacientes oncológicos morrem sentindo dores graves. Outro dado importante é que, no ser humano, 67% dos pacientes com metástases apresentam dor e em 37% desses pacientes a dor é um fator determinante na piora da qualidade de vida. Isso pode explicar o fato de a incurabilidade e o sofrimento

ocasionado pelo câncer serem os motivos de maior preocupação nos pacientes, inclusive mais do que a própria morte.

No campo da Medicina Veterinária, os avanços constantes em diversas áreas, como nutrição, clínica médica e cirúrgica, farmacologia e terapêutica, entre outras, permitiram um aumento expressivo na expectativa de vida dos animais de estimação. Uma vez que o câncer é uma das principais causas de morbilidade e mortalidade em cães e gatos idosos, é possível supor que a incidência dessa doença também tenha aumentado. As estatísticas sobre a ocorrência e intensidade da dor nos animais com câncer são escassas, entretanto um estudo realizado com cães com câncer mostrou que 83% dos animais apresentavam dor de intensidade moderada, de acordo com a opinião do proprietário.[1] Em face das semelhanças anatomofisiológicas das vias sensoriais e da carcinogênese entre as espécies, é muito provável que a incidência e a intensidade da dor sejam similares àquelas observadas nos pacientes humanos. Entretanto, deve-se ter muito cuidado para não adotar uma visão totalmente antropomórfica, pois, apesar dessas semelhanças, há diferenças significativas nos padrões comportamentais, emocionais e sociais entre o ser humano e os animais.

Importância do tratamento da dor

A dor oncológica não tratada causa alterações nos sistemas cardiovascular, imunológico, respiratório e gastrintestinal, ocasionando impacto negativo no tempo de sobrevida e na resposta ao tratamento, além de diminuir de forma importante a qualidade de vida dos pacientes. Diante desse quadro, o proprietário pode sentir culpa e impotência ao ver o sofrimento de seu animal e, muitas vezes, mostrar-se refratário à realização de procedimentos diagnósticos ou terapêuticos supondo que estaria prolongando o sofrimento do paciente. Em algumas ocasiões, quando a dor não é controlada efetivamente, sentimentos de culpa e desesperança podem induzir o

proprietário a decidir-se pela eutanásia, mesmo antes de tentar qualquer tratamento adicional.

Sabe-se que a dor produz efeitos sistêmicos negativos sobre a homeostase. A liberação de catecolaminas estimula o sistema simpático, aumentando o trabalho cardíaco e o consumo de oxigênio do miocárdio. Além disso, a elevação dos níveis de cortisol, em virtude do estresse neurogênico, retarda a reparação tecidual e deprime o sistema imune podendo aumentar a incidência de metástases. Page *et al*.[2], em importante estudo, correlacionaram a presença de analgesia e o desenvolvimento de metástases. Dois grupos de ratos com adenocarcinoma mamário foram submetidos à cirurgia – um grupo recebeu morfina e o outro não. Os animais que receberam morfina tiveram 70% menos metástases.

As concentrações aumentadas de glucagon e insulina induzem desvio metabólico aumentando a gliconeogênese, em razão do desequilíbrio entre eles e do excesso de catecolaminas circulantes. A despeito da ingestão adequada de alimentos, ocorrem aumento do catabolismo proteico e, por fim, inapetência e caquexia.

A estimulação simpática continuada desvia o fluxo sanguíneo do trato gastrintestinal, compromete a motilidade e afeta a irrigação da mucosa intestinal, o que pode ocasionar alterações na flora bacteriana, má absorção, distúrbios eletrolíticos e sepse. A ativação do eixo renina-angiotensina leva à retenção de líquidos, elevação da pressão arterial e diminuição da perfusão renal. Contudo, há ativação de mediadores químicos, entre eles, o fator de necrose tumoral, que altera a permeabilidade vascular, ativa a cascata da coagulação, induz a síntese e secreção de outras citocinas, prostanoides e de outros mediadores inflamatórios.

Diante desse cenário, o controle da dor oncológica deve começar no momento do diagnóstico e seguir até o óbito ou eutanásia do paciente. Para isso, o proprietário deve ser instruído quanto à importância da correta e

contínua administração dos analgésicos e da avaliação frequente pelo médico veterinário.

Dor e nocicepção

Atualmente, a Associação Internacional para o Estudo da Dor (International Association for the Study of Pain – IASP) define dor como “uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada à lesão tecidual real ou ao risco potencial de lesão”. Em virtude de seu caráter subjetivo torna-se ainda mais difícil a avaliação da dor nos animais, principalmente quando estão em ambientes desconhecidos por eles. Neles, a dor pode ser definida como a percepção de uma experiência sensitiva aversiva que induz uma resposta motora protetora que, geralmente, resulta em tentativa de fuga ou defesa.

No sistema nervoso, existem estruturas altamente especializadas encarregadas de transformar esses estímulos nocivos em impulsos nervosos, conduzi-los por vias específicas, regular sua intensidade, interpretá-los e associá-los com outras informações sensoriais, para, finalmente, expressar uma resposta. Essas estruturas são representadas pelas terminações (nociceptores) e axônios das fibras sensitivas periféricas, pelos neurônios medulares, pelos tratos da medula espinal e pelas regiões supraespinais de integração no tronco cerebral, no tálamo e no córtex cerebral.

Estrutural e funcionalmente, as vias nociceptivas não são muito diferentes entre os mamíferos, por isso a maioria das informações sobre a fisiologia da dor no homem foi obtida utilizando-se modelos animais.

Vias nociceptivas

A dor é um dos sinais clássicos do processo inflamatório e envolve a sensibilização dos nociceptores. A hipernocicepção é induzida pela ação final dos mediadores inflamatórios (prostaglandinas e aminas

simpaticomiméticas) nos respectivos receptores, localizados nos neurônios sensitivos primários, que disparam uma cascata intracelular de eventos responsáveis pela redução do limiar nociceptivo.

A nocicepção compreende a detecção dos estímulos nocivos e a consequente transmissão das informações aos centros de integração supraespinal. Quatro processos participam desde a origem até a percepção do estímulo doloroso: transdução, transmissão, modulação e integração.

Transdução

O processo de transdução implica, resumidamente, a transformação do estímulo nocivo em um potencial elétrico. Isso ocorre por meio da ativação de receptores ligados aos canais iônicos específicos para o sódio, cujo influxo produz o potencial de ação.

Os neurônios sensitivos primários (ou neurônios de primeira ordem) desempenham três funções: transdução dos estímulos sensitivos periféricos, condução dos potenciais de ação ao sistema nervoso central (SNC) e transmissão aos neurônios centrais. Nas membranas citoplasmáticas das terminações livres das fibras A-delta (Aδ) e C, existem canais de sódio voltagem-dependentes, cuja abertura deflagra os potenciais de ação. As fibras sensitivas que conduzem os impulsos nociceptivos da periferia para a medula espinal pertencem a neurônios do tipo bipolar. Por isso, apresentam um axônio periférico associado às terminações livres (nociceptores), corpos agrupados formando o gânglio da raiz dorsal e outro axônio ascendente, junto ao corno da raiz dorsal, onde pode fazer sinapses com neurônios secundários que compõem os tratos neuronais ascendentes ou com neurônios de segunda ordem (interneurônios).

Os nociceptores são terminações nervosas livres (não encapsuladas) especializadas na transformação de estímulos nocivos em impulsos nervosos. Eles fazem parte do axônio do neurônio primário (periférico) e inervam praticamente todos os tecidos. Constituem-se de estruturas

dinâmicas que podem mudar suas características sob influência do meio, segundo a necessidade de adaptação. São diferenciados segundo o tipo de estímulo que os ativa:

• Nociceptores mecânicos A-delta (Aδ), localizados em fibras mielinizadas finas, têm campo receptivo reduzido. Eles estão em toda a superfície cutânea e são chamados de receptores mecânicos de limiar elevado ou termomecânicos, conforme a resposta à temperatura, pressão ou a ambos. Responsáveis pela sensação dolorosa localizada (dor primária), em virtude de estímulos intensos e agudos
• Nociceptores polimodais C, assim denominados por serem ativados por estímulos cutâneos mecânicos, térmicos e químicos, sendo responsáveis pela sensação de ardor e queimação, percebida de forma tardia (dor secundária e dor inflamatória). Apresentam campo receptivo amplo e medeiam a resposta dolorosa difusa e prolongada. Os nociceptores viscerais, relativamente insensíveis aos estímulos reconhecidos na pele como nocivos, são responsivos ou sensíveis à torção, distensão e isquemia. Por terem campo receptivo amplo, eles podem ser ativados pela inflamação visceral.

As fibras Aδ são finas e mielinizadas e têm velocidade de condução do estímulo de 5 a 55 m/s, a mesma faixa de condução das fibras A-beta (β) que também conduzem estímulos mecânicos e térmicos. As fibras Aδ do tipo I distribuem-se na pele coberta e não coberta de pelo e têm alto limiar à estimulação térmica (acima de 49°C). Essas fibras respondem de forma constante e lenta aos estímulos prolongados e talvez sejam responsáveis pela dor contínua durante a aplicação do estímulo e pela hiperalgesia primária. As fibras finas Aδ do tipo II, em menor número em relação às do tipo I, de limiar de ativação térmico ao redor dos 43°C, de resposta e adaptação mais rápidas ao estímulo térmico gradativo, são, possivelmente, responsáveis pela dor primária.

As fibras C polimodais são finas, amielinizadas, conduzem a informação nociceptiva a uma velocidade entre 0,5 e 2 m/s e têm limiar de ativação térmica ao redor dos 43°C. São responsáveis pela dor lenta nos processos inflamatórios, isquêmicos e tumorais.

Tanto as fibras Aδ como as fibras C polimodais estão distribuídas nas áreas somática e visceral. No entanto, é importante notar que a qualidade da dor somática difere daquela da dor visceral. A primeira inicialmente é lancinante e bem localizada, para depois provocar uma sensação latejante ou de ardência. Já a dor visceral e a dor muscular profunda tendem a ser pouco localizadas, difusas e em queimação. Provavelmente, isso se deva ao número total de fibras e à proporção de fibras Aδ:C polimodais presentes em cada tecido, uma vez que essa proporção é de 1:10 nas vísceras e de 1:2 no tecido cutâneo. Adicionalmente, cada fibra visceral inerva uma área muito mais extensa do que a inervada por cada fibra somática, ocasionando sobreposição entre os campos receptivos. Essa poderia ser também a explicação do porquê lesões viscerais localizadas, como uma incisão ou uma punção, não são percebidas como dolorosas e somente lesões extensas que afetam áreas consideráveis de tecido, como as induzidas por distensão ou isquemia, podem provocar dor intensa.

Transmissão

As fibras aferentes nociceptivas Aδ e C polimodais viajam pelos nervos periféricos e adentram o corno dorsal da medula espinal pelo trato de Lissauer. O corno dorsal da medula é um centro de processamento de informações provenientes da periferia. Segundo a descrição de Rexed[3], a substância cinzenta da medula espinal está organizada em diferentes camadas formadas por neurônios diferenciados morfológica e funcionalmente. A maioria das fibras sensitivas termina na camada superficial do corno dorsal, constituída pela zona marginal (lâmina I) e pela

substância gelatinosa (lâmina II), embora algumas fibras Aδ possam projetar-se mais internamente para fazer sinapse na lâmina V.

Muitos dos neurônios localizados nas lâminas I, II, V e X estão relacionados com a transmissão e modulação de informação nociceptiva. Algumas das conexões entre os neurônios da lâmina I e os interneurônios da lâmina II podem ser excitatórias, enquanto outras podem ter atividade inibitória envolvendo o ácido gama-amino-butírico (Gaba) e peptídios opioides como a encefalina. Um grupo de neurônios da lâmina I, conhecidos como nociceptivos específicos, é exclusivamente excitado por estímulos provenientes das fibras nociceptivas Aδ e C. Outro grupo de neurônios, além dos impulsos nociceptivos das fibras Aδ e C, também recebe sinais dos receptores mecânicos de baixo limiar (não nociceptivos). Estes são denominados neurônios de faixa dinâmica ampla.

Os axônios dos neurônios provenientes das diferentes lâminas passam ao corno ventral contralateral e ascendem em direção ao tálamo, formando os tratos espinais. O trato espinotalâmico (formado por neurônios provenientes das lâminas I e V a VIII) tem o papel mais importante na transmissão da informação nociceptiva. No entanto, não pode deixar de ser mencionado que alguns neurônios, que formam parte dos tratos espinorreticular, espinomesencefálico e espinocervical, também podem conduzir estímulos nervosos nociceptivos e estão associados às respostas autonômicas e aos sistemas intrínsecos de controle da dor.

Os tratos espinomesencefálico e espinorreticular e as projeções mediais do trato espinotalâmico podem ser considerados componentes da via paleoespinotalâmica. Essa via se projeta para a substância cinzenta periaquedutal, hipotálamo, núcleos talâmicos mediais e intralaminares e sistema reticular e é responsável pelas respostas afetivas à dor como desconforto, mudanças de humor, reflexos autônomos e respostas endócrinas. Já as projeções laterais do trato espinotalâmico compõem a via neoespinotalâmica, responsável pela transmissão de impulsos mais rápidos

e discretos, espacialmente bem localizados e que ativam os reflexos supraespinais e corticais.

Modulação

Os corpos dos neurônios nociceptivos agrupados no gânglio da raiz dorsal têm projeções axônicas bifurcadas, sendo uma projetada para a periferia (terminações) e outra realizando sinapse medular nas camadas do corno da raiz dorsal, ponto de entrada do estímulo nociceptivo no SNC. Esse estímulo pode ser amplificado ou minimizado pela participação de interneurônios excitatórios ou inibitórios, antes mesmo de ser transmitido aos centros supraespinais. Assim, a informação que chega à medula espinal (corno dorsal) pode transitar por sinapses excitatórias nas quais a mediação química envolve aminoácidos excitatórios (glutamato e aspartato), peptídios (substância P e neurocinina A) e substratos do ácido araquidônico oriundos da ação das ciclo-oxigenases (como a PGE_2).

O glutamato, por exemplo, ativa os receptores pós-sinápticos para aminoácidos excitatórios do tipo ácido α-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propiônico (AMPA) e Kainato enquanto a substância P ativa os receptores pós-sinápticos AMPA e para neurocininas. O ácido araquidônico metabolizado pela ciclo-oxigenase produz PGE_2 que sensibiliza os interneurônios excitatórios, amplificando a resposta ao estímulo nociceptivo.

A exposição continuada ao estímulo, associada ao trauma ou lesão tecidual, como no caso de tumores, causa um aumento progressivo na atividade dos neurônios excitatórios (modulação excitatória) do corno da raiz dorsal, prolongando a duração do estímulo. Dessa maneira, ocorre redução do limiar de excitabilidade aumentando a responsividade e o campo de receptividade desses neurônios. Esse fenômeno foi denominado sensibilização central (SC) e se caracteriza, entre outros fatores, pelo aumento da percepção dolorosa a estímulos inócuos. A SC é mediada por

receptores para aminoácidos excitatórios do tipo N-metil-D-aspartato (NMDA), localizados no corno dorsal da medula espinal e parece estar relacionada com o aumento da ciclo-oxigenase, principalmente da ciclo-oxigenase-2 (COX-2) que, por meio da produção de PGE_2, contribui ampliando o estímulo nociceptivo. A prevenção da SC tem se mostrado efetiva somente com a administração preventiva de substâncias analgésicas e de bloqueadores da COX nos procedimentos cirúrgicos.

Por sua vez, a atividade dos neurônios do corno dorsal da medula espinal é fortemente influenciada por tratos espinais descendentes, originados de centros supraespinais, como a substância cinzenta periaquedutal mesencefálica e a substância cinzenta periventricular que são interconectadas e, junto com a área rostroventral do bulbo, se estimuladas, produzem analgesia profunda (modulação inibitória). Tais regiões estão relacionadas com vias descendentes opioidérgicas, noradrenégicas (receptores alfa-2) e serotoninégicas, que ativam interneurônios inibitórios no corno dorsal da medula espinal aumentando o limiar nociceptivo.

Integração

Os tratos que conduzem a informação nociceptiva avançam pela medula espinal até alcançarem a formação reticular e, posteriormente, os núcleos talâmicos caudoventral lateral e o medial, localizados no complexo ventrobasal. Outras regiões talâmicas, como o complexo basal e o núcleo intralaminar, também podem participar na transmissão e no processamento da informação nociceptiva. Provavelmente, essas estruturas estejam relacionadas com os aspectos motivacional e afetivo, estreitamente ligados à forma com a qual cada indivíduo percebe a dor e responde a ela.

As informações nociceptivas são distribuídas de forma seletiva, desde o tálamo até o córtex cerebral, local de processamento final e de integração. O córtex pré-frontal e o medial possivelmente sejam as áreas mais importantes no processamento da informação nociceptiva no homem. No

entanto, acredita-se que nos animais existam outras áreas cerebrais envolvidas. A maioria dos impulsos sensoriais termina na parte posterior à fissura central, denominada córtex somatossensorial, para onde fibras nervosas aferentes provenientes do tálamo se projetam. As regiões somatossensoriais I e II concentram a maioria dos corpos neuronais nociceptivos, locais onde a nocicepção passa a ser percebida como dor, após a integração nessa região do córtex cerebral.

Fisiopatologia da dor

Uma forma simples de entender a dor seria classificá-la como fisiológica ou mórbida (ou clínica). No primeiro grupo, a percepção da dor seria proporcional à magnitude do estímulo aplicado e estaria relacionada com os mecanismos de defesa que limitam o dano tecidual produzido por estímulos nocivos. Esse tipo de dor também poderia ser descrito como “dor protetora”. No segundo grupo, a percepção da dor estaria aumentada em relação aos estímulos nocivos, em virtude de alterações na sensibilidade ocasionadas por inflamação ou por lesões diretas no tecido nervoso, caracterizando os fenômenos de hipernocicepção.

Os nociceptores são ativados quando ocorre um estímulo físico ou químico transformando-o, imediatamente, em potencial elétrico. Todavia, sabe-se que a agressão tecidual pode, além da dor, causar lesão neuronal e celular induzindo a liberação de diversas substâncias, entre elas íons (H^+ e K^+), cininas (bradicininas, kalidina), citocinas (TNFμ, IL-1, IL-6, IL-8), prostanoides (PGE_2, PGI_2), lipo-oxigenases (leucotrienos), mediador central da resposta imune (NF-K B), peptídios (substância P, neurocinina A, CGRP), óxido nítrico (NO), histamina, serotonina, proteases, catecolaminas, glutamato e opioides endógenos. Deve-se ressaltar que essas substâncias medeiam a inflamação e a ativação de terminações simpáticas periféricas amplificando a resposta álgica. Por sua vez, sinalizam para que a migração celular ocorra com vista à defesa e reparação do dano tecidual. O

resultado desses inúmeros fatores inflamatórios, dependendo da proporção e duração, sobre os nociceptores periféricos, será a redução do limiar nociceptivo. Consequentemente, isso causará a ativação do nociceptor por estímulos inócuos (alodinia), aumento ou amplificação da resposta aos estímulos nociceptivos (hiperalgesia primária) e, ainda, espraiamento da sensação nociceptiva para tecidos adjacentes sadios (hiperalgesia secundária). Todavia, nos animais essas mudanças no limiar nociceptivo podem ser, de maneira geral, denominadas hipernocicepção.

Classificação da dor

Um fator crítico para a evolução do manejo e tratamento da dor tem sido a sua classificação segundo a etiologia, a evolução e a resposta aos tratamentos. Entre as diversas classificações da dor, podem-se adotar aguda ou crônica (mais de 3 meses ou persistente após a cura da lesão tecidual); nociceptiva (por estimulação nociva decorrente de traumas ou tumores); e neuropática (por lesões neuronais periféricas, centrais ou ambas). Contudo, também podem ser mistas, como as neuropáticas e nociceptivas (p. ex., no câncer, em que coexistem fenômenos de nocicepção e lesões nervosas primárias ou decorrentes da terapia oncológica). Certamente, a dor de origem inflamatória aguda deverá responder bem à administração de anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), enquanto a dor crônica, em virtude das alterações de sensibilidade periférica e central, poderá mostrarse refratária a esse tipo de tratamento ou até mesmo aos opioides. Mesmo assim, notou-se, ao longo da evolução terapêutica experimentada nos últimos anos na Medicina Veterinária, que muitos processos álgicos ainda carecem de diagnóstico precoce como elemento adjutório aos recursos terapêuticos. Nesse particular, entende-se que a terapia poderá ser mais eficaz ao se basear em uma abordagem terapêutica pautada no mecanismo, nas vias e nos mediadores envolvidos no processo mórbido, direcionando o tratamento para cada um dos segmentos envolvidos na mediação da dor.

Dor inflamatória

O processo inflamatório é um fenômeno dinâmico e multifatorial deflagrado por lesões teciduais ocasionadas pela exposição dos tecidos a agentes físicos, biológicos ou químicos. Normalmente, há indução da síntese das prostaglandinas em resposta a traumas e à liberação de outros mediadores químicos. O ácido araquidônico, oriundo da ação das fosfolipase A_2 sobre os fosfolípidos da membrana celular, sofre processo oxidativo por ação da prostaglandina-endoperóxido-sintetase, também conhecida como ciclo-oxigenase (COX), formando os endoperóxidos cíclicos PGG_2 e PGH, precursores das prostaciclinas, tromboxanas e prostaglandinas E e F. Contudo, pela ação das lipo-oxigenases, ocorre formação dos hidroperóxidos instáveis que se transformam em leucotrienos.

Existem duas isoformas de COX. A intrínseca ou constitutiva, ciclo-oxigenase-1 (COX-1), é responsável pela produção das prostaglandinas que preservam a homeostase tecidual no estômago, nos rins e nas plaquetas, atuando na citoproteção gástrica, na regulação do fluxo sanguíneo renal e na função plaquetária. A ciclo-oxigenase-2 (COX-2), a isoforma induzível, aparece principalmente com a inflamação. No entanto, no SNC, nos rins, no trato reprodutivo e no endotélio vascular, atua como constitutiva, sendo responsável pela manutenção da função tubular renal, pela perfusão renal durante a hipovolemia e pela reparação da mucosa gástrica e das fraturas.

A COX-2 também pode ser encontrada em neurônios da medula espinal e sua ativação foi associada à nocicepção aguda, enquanto o aumento de sua atividade foi relacionado com a hiperalgesia. Foi mostrado que os neurônios do SNC produzem prostanoides, prostaglandina (PGE_2) e prostaciclina (PGI_2), em resposta às lesões periféricas. A ativação dos receptores NMDA e AMPA depende da atividade da COX-2. Mais recentemente, foi identificada a ciclo-oxigenase 3 (COX-3), considerada uma variante da COX-1 com funções constitutivas no cérebro. A COX-3 parece estar

envolvida no mecanismo analgésico da dipirona e do paracetamol (ou acetaminofeno).

Os AINE podem ser classificados de acordo com a seletividade na inibição das duas isoformas de ciclo-oxigenase. Todos os AINE inibem a COX-2, tendo atividade anti-inflamatória e analgésica, porém os inibidores seletivos de COX-2, que preservam a produção de COX-1, apresentam efeitos gastrintestinais e renais secundários menores.

A contribuição das citocinas na gênese da dor inflamatória aguda já foi demonstrada, porém a participação delas na dor inflamatória crônica poderia ser explicada pelo aumento na sensibilidade do nociceptor, induzida por injeções intraplantares diárias (14 dias) de PGE_2 ou dopamina em ratos, que persiste por 30 dias. Injeções repetidas de IL-1β, IL-8 ou TNF-α também causam redução do limiar a estímulos mecânicos. O tratamento diário com indometacina (AINE) ou atenolol (betabloqueador) inibiu 50% da hiperalgesia persistente induzida por TNF-α, e a administração concomitante de indometacina e atenolol bloqueia todo o processo. Isso sugere que a liberação de eicosanoides e de aminas simpaticomiméticas está relacionada com a hiperalgesia persistente induzida por TNF-α. Dessa maneira, sabendo que a indução de prostanoides (PGE_2 e PGI_2) e a liberação de aminas simpaticomiméticas podem participar da sensibilização periférica ou central por lesão crônica ou por agressão continuada, deve-se atentar que os AINE serão importantes para o controle da dor inflamatória crônica, mas o uso de associações com outros fármacos deverá bloquear os outros fatores envolvidos no processo e minimizar os efeitos adversos dos AINE.

Dor neuropática

A dor neuropática é uma modalidade de dor crônica de difícil caracterização, em decorrência da variedade de apresentações que ela pode mostrar, da falta de cuidado na avaliação médica, da presença de um

componente de dor nociceptiva junto à dor neuropática ou, pelo contrário, quando das dores nociceptivas, da presença de um componente neuropático. Esse tipo de associação é de difícil diagnóstico no homem, e quase sempre compromete o resultado do tratamento.

As dores neuropáticas têm como características o aparecimento espontâneo (contínuo ou paroxístico), a reação exagerada e desproporcional aos estímulos térmicos ou mecânicos normalmente dolorosos (hiperalgesia e hiperpatia) e, também, a sensação dolorosa em decorrência de estímulos inócuos (alodinia). Para sua manifestação, é necessária a concomitância de eventos centrais e periféricos, com mecanismos fisiopatológicos semelhantes.

A dor neuropática resulta de mal funcionamento no sistema nervoso periférico ou central e, muitas vezes, é desencadeada por uma lesão, mas esta pode não envolver danos reais ao tecido nervoso. Os nervos podem ser infiltrados ou comprimidos por tumores, estrangulados por tecido cicatricial ou afetados porprocessos infecciosos. O desenvolvimento de hipernocicepção persistente, ou seja, sensação de dor ocasionada por estímulos inócuos como o simples toque, é uma característica comum na dor neuropática e pode persistir por meses ou anos após a recuperação clínica dos tecidos lesados.

As neuropatias (mononeuropatias simples e múltiplas e as polineuropatias) são geralmente associadas à disfunção sensorial ou motora, mas não é em todos os casos que a dor está presente. A dor neuropática tem caráter crônico e não responde muito bem ao tratamento com opioides, mas pode ser bem controlada com outros fármacos, como os anticonvulsivantes e antidepressivos. Em geral, a dor neuropática não é totalmente reversível, porém o tratamento adequado pode melhorar a maioria dos quadros.

Causas de dor

A dor oncológica pode ser agrupada em três categorias de acordo com sua etiologia:

1. Decorrente do envolvimento tumoral direto. Em mais de 60% dos pacientes com câncer, a invasão tumoral é a causa mais comum de dor, geralmente em decorrência de metástases, invasão tumoral óssea, compressão ou infiltração nervosa ou envolvimento extenso de vísceras ou outros tecidos moles.
2. Associada ao tratamento. Dor neuropática de longa duração pode ser ocasionada pelos procedimentos terapêuticos. Como exemplos, podem ser citados a dor fantasma advinda da amputação de membros, as neuropatias periféricas ocasionadas pela quimioterapia com compostos vinka-alcaloides e as fibroses, necroses e neoplasias produzidas pela radioterapia.
3. Não associada ao processo tumoral. Os pacientes podem apresentar outras doenças que ocasionam dor concomitantemente aos processos tumorais; um exemplo frequente em cães idosos é a dor crônica associada a processos degenerativos articulares.

A invasão tumoral é a causa direta de dor entre 62 e 78% dos pacientes humanos. Aproximadamente 19 a 25% dos pacientes apresentam dor relacionada com os procedimentos diagnósticos (biopsias ou punções) ou terapêuticos (cirurgia, quimioterapia ou radioterapia). Uma parcela menor, entre 3 e 10%, apresenta dor em virtude de doenças concomitantes não relacionadas com o câncer. Embora não existam estatísticas na Medicina Veterinária, os números provavelmente são muito similares aos observados no homem.

A dor no paciente com câncer também pode ser classificada como aguda ou crônica. A dor aguda pode estar presente por alguns momentos ou por até várias semanas. Nesse caso, podem ser observados alguns sinais subjetivos como vocalização, taquicardia, hipertensão e alterações comportamentais que denotam ansiedade. A dor aguda pode ser

autolimitante, responder bem aos analgésicos e à resolução da causa principal e, geralmente, está associada a infiltração tumoral direta, síndromes paraneoplásicas, cirurgia ou outros procedimentos diagnósticos ou terapêuticos.

A dor crônica é mais difícil de diagnosticar e de tratar. Nos seres humanos, a dor crônica é definida como aquela que persiste além do curso normal da doença, em geral por mais de 3 meses, e tem início indefinido. A intensidade dessa dor aumenta conforme a invasão tumoral e diminui nos períodos de regressão tumoral. Os sinais clássicos observados na dor aguda podem não estar presentes em razão da adaptação do sistema nervoso simpático. E, em seu lugar, podem ser observadas mudanças como ansiedade, depressão, anorexia e distúrbios do sono, entre outras alterações que diminuem a qualidade de vida.

Por sua vez, pacientes com dor crônica podem apresentar episódios transitórios de dor excruciante, mesmo na presença de terapia analgésica efetiva. Esses episódios costumam estar relacionados com a movimentação, ocasionam dor grave pouco responsiva à terapia analgésica de rotina e têm prognóstico desfavorável, pois geralmente estão associados à progressão da doença.

A intensidade da dor geralmente está diretamente relacionada com a magnitude do envolvimento metastático, no entanto pode haver diferenças de acordo com o tipo de tumor e a sua localização. Por exemplo, a dor oncológica grave é mais associada a tumores que causam destruição óssea e infiltração nervosa. Entretanto, a invasão tumoral de órgãos abdominais e pélvicos pode-se manifestar como episódios intensos de dor visceral, referida por pacientes humanos como constante, profunda, de localização imprecisa e, às vezes, irradiada para a parede torácica ou abdominal. Geralmente, a presença de dor visceral indica lesões intestinais obstrutivas crônicas. Os tumores podem crescer no lúmen das vísceras ocas ou no sistema de ductos nas vísceras parenquimatosas provocando obstrução. A

dor pode ser também ocasionada por isquemia ou por distensão da cápsula fibrosa de alguns órgãos, por ativação de nociceptores mecânicos ou pela infiltração do tecido nervoso.

As síndromes paraneoplásicas podem ser responsáveis por quadros de dor e desconforto no paciente com câncer, como no caso da osteopatia hipertrófica, da febre induzida por mediadores inflamatórios, da miopatia associada ao timoma, das neuromiopatias relacionadas com os carcinomas pulmonares e de diversas neuropatias associadas a outros tipos de tumor.

Muito seguramente, a dor neoplásica crônica é a mais comum nos pacientes humanos e veterinários, contudo é a menos diagnosticada. Frequentemente, observa-se que cães portadores de osteossarcoma apendicular de longa duração mostram-se caquéticos, em grande parte talvez em virtude da dor. A infiltração periosteal e dos nervos, a destruição óssea, as microfraturas e a produção de mediadores químicos pelo tumor causam dor aguda em pacientes com câncer ósseo e, ao persistirem, essas alterações conduzirão à sensibilização dos neurônios periféricos e centrais caracterizando as alterações próprias da dor crônica.

Em pacientes humanos com câncer ósseo, a intensidade da dor está diretamente relacionada com a magnitude da destruição óssea provocada pela atividade osteoclástica. Modelos experimentais em ratos mostraram que a hiperalgesia ocasionada por neoformações ósseas, induzidas pela implantação de células tumorais, está associada à hipertrofia dos astrócitos (aumento dos corpos celulares e incremento do número e extensão dos processos distais), à sensibilização dos neurônios aferentes primários e à reorganização da transmissão nervosa espinal, como sugerido pela expressão do peptídio opioide pró-hiperalgésico dinorfina em segmentos da medula espinal ipsilateral à destruição óssea tumoral.

Por esse motivo, foi hipotetizado que a inibição da reabsorção óssea mediada por osteoclastos poderia ser uma abordagem terapêutica para o tratamento desse tipo de dor oncológica. Essa hipótese pôde ser verificada

em um modelo experimental com a implantação de células osteolíticas de fibrossarcoma em ratos. Nesses animais, a proteína osteoprotegerina (OPG), por meio de sua interação com ligantes associados a osteoblastos, inibiu a reabsorção óssea pela interrupção do desenvolvimento e ativação dos osteoclastos eliminando a destruição óssea induzida pelo tumor, diminuindo os comportamentos de dor, prevenindo a reorganização neuroquímica na medula espinal, bloqueando o aparecimento dos neurônios reativos à dinorfina e evitando a hipertrofia dos astrócitos.

O crescimento tumoral ocasiona alterações celulares únicas diferentes das observadas nos casos de dor inflamatória ou neuropática. Embora os tumores malignos geralmente sejam massas anaplásicas com pouca inervação, a infiltração metastática prolongada de fibras nervosas periféricas e dos seus terminais provoca lesão nervosa por compressão ou isquemia induzindo dor grave.

A infiltração tumoral pode comprometer a integridade das fibras aferentes por provocar mudanças degenerativas, em razão da liberação crônica de neuropeptidase, e atividade espontânea das fibras aferentes primárias. A infiltração tumoral do tecido nervoso pode estimular a liberação de substâncias algogênicas que excitam e sensibilizam os nociceptores, porém é pouco claro se tais substâncias são liberadas pelo tumor ou pelo tecido circundante em resposta ao crescimento tumoral. Entre esses mediadores químicos, estão os eicosanoides, as aminas, a histamina, a serotonina, as purinas, os íons como potássio e hidrogênio, além de adenosina trifosfato (ATP). Também foi sugerido que o crescimento tumoral está associado a aumento dos níveis da endotelina I e do TNF-α, substâncias que contribuem para a liberação de outros mediadores químicos e para a sensibilização dos nociceptores.

Avaliação da dor oncológica

Por ser uma experiência individual, a dor é de difícil identificação e quantificação. Somente o homem, por meio da expressão verbal, tem a capacidade de manifestar diretamente como percebe essa sensação. Já nos animais, o reconhecimento da presença de dor é subjetivo e, muitas vezes, é mais fácil assumir que um animal está experimentando dor em determinada situação quando se sabe que um ser humano sob as mesmas condições sentiria.

As falhas no tratamento do paciente com câncer podem ser atribuídas principalmente a déficits na avaliação, uma vez que as medidas terapêuticas iniciais devem se basear no reconhecimento da etiologia e do tipo de dor. A avaliação da dor em animais é baseada em alterações fisiológicas e comportamentais, porém em pacientes com dor oncológica crônica devem ser consideradas as alterações comportamentais e a avaliação da qualidade de vida como métodos mais recomendados para avaliação da dor secundária ao câncer. De fato, foi demonstrado em 117 cães com câncer que as principais alterações comportamentais percebidas e relatadas pelos proprietários foram o aumento da carência e a redução da alegria, mobilidade, disposição para brincadeiras, apetite, curiosidade e interesse.

Massas abdominais podem exercer pressão sobre diversas estruturas como intestino, ureteres e uretra, podendo ocasionar náuseas, vômito, constipação intestinal, diarreia, ataxia e letargia. Outros exemplos são os tumores cerebrais que, além de poderem induzir mudanças comportamentais, ataxia e convulsões, são capazes de provocar dores de cabeça insuportáveis por aumento da pressão intracraniana. No paciente oncológico veterinário, essas manifestações são difíceis de interpretar e raramente são associadas à dor e tratadas.

As manifestações de dor podem diferir muito entre espécies e, ainda, entre indivíduos da mesma espécie. Por esse motivo, é muito importante conhecer os padrões de comportamento da espécie a ser avaliada e, quando possível, o comportamento normal do paciente antes que este apresentasse a

doença, sendo necessária, portanto, a colaboração do proprietário. O proprietário ou o cuidador do animal é de fundamental importância para a correta avaliação da dor e o consequente sucesso do tratamento analgésico.

Métodos de avaliação

Muitas ferramentas utilizadas em recém-nascidos e em crianças foram adaptadas e aproveitadas na Medicina Veterinária. Os métodos que ganharam mais popularidade foram as escalas visuais análogas, as escalas numéricas, as escalas simples descritivas (Figura 24.1) e as escalas multifatoriais. Todas foram adaptadas para uso em animais e mostraram diversos graus de precisão e confiabilidade.

Na escala visual análoga (EVA), traça-se uma linha de 100 mm, na qual um dos extremos é considerado “ausência de dor” e o outro “a pior dor imaginável”. O observador avalia o animal e depois faz uma marca na linha, de acordo com a intensidade da dor que acredita que o animal está experimentando. A distância desde o extremo de “ausência de dor” até a marca (em mm) é o escore de dor. A escala numérica (EN) segue o mesmo princípio, mas a linha traçada já apresenta os números, que geralmente vão de 0 a 10.

Na escala simples descritiva (ESD), são usadas quatro ou cinco expressões para descrever os possíveis graus de dor (p. ex., ausência de dor, dor leve, dor moderada ou dor grave), cada uma designada com um número que será o escore de dor registrado para o paciente.

As escalas multifatoriais (EMF) são formadas por várias ESD relacionadas com parâmetros subjetivos (como atitude, postura ou vocalização) e objetivos (como frequência cardíaca, frequência respiratória ou dilatação da pupila) nas quais a somatória final da avaliação das diferentes variáveis serve para determinar a intensidade da dor. Entre as escalas multifatoriais mais conhecidas, estão as descritas por Conzemius *et al*.[4], Hellyer e Gaynor[5] – Colorado State University Veterinary Teaching

Hospital Pain Score –, Firth e Haldane[6] – University of Melbourne Pain Scale (UMPS) – e Holton *et al.*[7] – Glasgow Scale.

As alterações comportamentais, como mudanças de personalidade, diminuição da qualidade do sono, redução do apetite, distúrbios posturais, vocalização, diminuição no nível de atividade e modificações na interação com membros da família ou outros animais, podem ser utilizadas como indicadores de dor crônica em animais de estimação. Nesse particular, em estudo recente foram avaliadas as principais alterações comportamentais e a presença e intensidade da dor em cães com neoplasias. Foi demonstrado que a colaboração do proprietário é essencial para a avaliação da dor no paciente com câncer e que os donos conseguem avaliar distúrbios comportamentais induzidos pela dor nos seus animais, em sua grande maioria (81,2%).

A qualidade de vida pode ser avaliada abordando pelo menos três aspectos importantes na vida do animal: o físico, o psicológico e o social. O desempenho físico é avaliado pela identificação de sintomas associados à doença e seu tratamento, como também pela habilidade do animal em realizar as atividades normais do cotidiano. Na avaliação psicológica, que também pode fornecer informações sobre a função cognitiva, podem ser identificados estados de distresse psicológico grave até a sensação positiva de bem-estar. O desempenho social se refere aos aspectos quali e quantitativos do relacionamento social, das interações e da integração social.

Por meio de uma escala de avaliação da qualidade de vida (ver Anexo no fim deste capítulo.), Yazbek e Fantoni[8] demonstraram que, similarmente ao que acontece no ser humano, a dor oncológica também afeta a qualidade de vida em cães, provocando mudanças no comportamento, no estado físico e no relacionamento com os proprietários. A escala é composta por 12 questões com quatro alternativas possíveis de resposta. Cada questão vale de 0 a 3, alcançando um total de 36 pontos. Zero é considerado a pior

qualidade de vida e 36 a melhor. As questões abrangem informações sobre comportamento, interação com o proprietário e avaliação da dor, apetite, cansaço, distúrbios do sono, problemas gástricos e intestinais, defecação e micção. Para validação, a escala foi submetida a proprietários veterinários e não veterinários (leigos) de cães saudáveis, cães com doenças dermatológicas e cães com câncer e dor. Cães com câncer e dor (moderada) apresentaram escore de qualidade de vida 20,7, os cães com doença dermatológica obtiveram escore 30,6 e os cães saudáveis 34,0, sendo a diferença entre os grupos estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Este resultado demonstra a baixa qualidade de vida de cães com dor oncológica moderada em comparação aos outros animais e enfatiza a importância da constante avaliação durante o tratamento. Essa abordagem é valiosa, pois, além de contribuir na identificação do problema, pode ser usada na avaliação da eficiência do tratamento, facilitando a interação e troca de informações entre o proprietário e o médico-veterinário e aumentando a possibilidade de identificar os efeitos adversos ou a ineficácia do protocolo terapêutico.

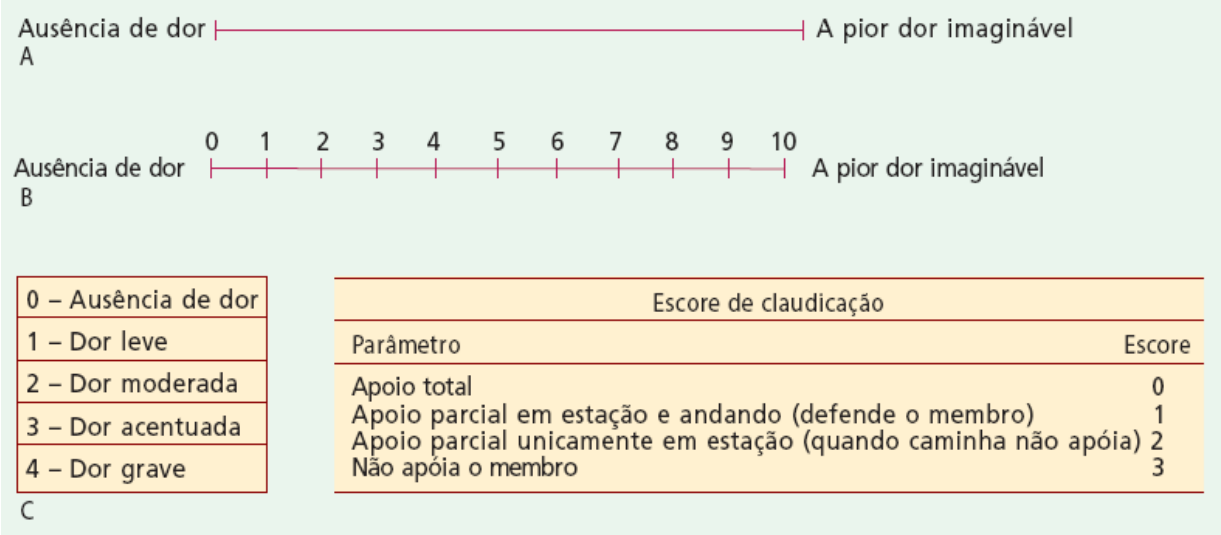


Figura 24.1 A. Escala visual análoga (EVA). B. Escala numérica. C. Escalas simples descritivas.

Tratamento

Para o tratamento da dor oncológica, é necessário desenvolver um plano de trabalho dirigido ao profissional e ao proprietário ou ao encarregado do animal. O principal objetivo talvez não seja o total alívio da dor, mas sim a restauração e a manutenção da qualidade de vida por meio do controle da causa ou pela alteração da percepção da dor por parte do paciente.

Existem vários recursos que podem ser usados para o tratamento da dor, entretanto as abordagens terapêuticas podem ser classificadas como farmacológicas e não farmacológicas. As farmacológicas envolvem o uso de quimioterápicos, analgésicos e outras substâncias que potencializem os efeitos desses medicamentos ou que mudem a percepção da dor. As abordagens não farmacológicas englobam técnicas comportamentais, radiação, cirurgia, neurocirurgia, condutas de enfermagem e todas as tentativas de promover conforto ao paciente e de avaliar a eficiência do tratamento. Em virtude da complexa natureza da dor oncológica, algumas vezes é necessária a associação de diversas técnicas para obter sucesso em seu controle.

Procedimentos mais complexos, como implantação de cateteres, neurocirurgias, bloqueios nervosos, entre outros, podem ser usados para o manejo da dor oncológica, porém até 85% dos pacientes humanos podem ser tratados adequadamente apenas com a abordagem farmacológica e isso não deve divergir muito no âmbito da Medicina Veterinária.

Alguns aspectos importantes a serem considerados são as vias de administração, a posologia e a dose dos analgésicos. As vias de administração mais usadas no paciente oncológico são: oral > subcutânea > transdérmica > retal > intravenosa > epidural. A via intramuscular dificilmente é usada, pois é pouco prática, aumenta o desconforto e as aplicações repetidas podem trazer complicações ao paciente.

Os medicamentos devem ser administrados com base em sua meia-vida plasmática, e não conforme “sejam necessários”. Isto é, os analgésicos

devem ser administrados pelo horário e não pela necessidade. Em termos gerais, são necessárias de quatro a cinco meias-vidas até que as concentrações plasmáticas de um medicamento alcancem o equilíbrio. Por essa razão, a eficiência do tratamento e sua possível modificação somente deveriam ser consideradas 2 ou 3 dias após o início.

As doses de um mesmo fármaco podem variar de forma importante entre pacientes em razão da alteração dos parâmetros farmacocinéticos ocasionada pela idade, pelo estado nutricional e pelo comprometimento das funções hepática e renal. Alguns medicamentos (principalmente os AINE) se ligam em grande proporção às proteínas plasmáticas, por isso devem ser criteriosamente empregados em pacientes debilitados e com hipoproteinemia.

A integridade da função renal é fundamental para a eliminação de analgésicos opioides e não opioides. Os opioides são eliminados principalmente pelos rins, por isso, nos casos de insuficiência ou comprometimento da função renal, as doses devem ser ajustadas individualmente. A função hepática é importante para a biotransformação intermediária da maioria dos analgésicos. Contudo, a insuficiência hepática não deveria ser um fator limitante para o uso de opioides; nesses casos, o paciente pode recebê-los, mas deve-se lembrar de que, muito provavelmente, o período de ação será prolongado.

A OMS desenvolveu um esquema terapêutico, com três degraus, baseado na intensidade da dor sofrida pelo paciente. No primeiro degrau, quando a dor é de pouca intensidade, inicia-se o tratamento com um analgésico não opioide, geralmente um AINE. No segundo, em casos de dor moderada, pode-se adicionar um opioide fraco ao protocolo e, no terceiro, na presença de dores graves, pode-se substituir o opioide fraco por um opioide potente (Figura 24.2).

Entretanto, a resposta ao tratamento também deve ser utilizada como parâmetro de avaliação. Por isso, quando em qualquer um dos três degraus

não se obtém o efeito desejado, deve-se tentar a associação com fármacos adjuvantes (antidepressivos, corticosteroides ou anticonvulsivantes, por exemplo). O tratamento deve ser mantido até que comece a ser ineficiente no controle da dor, caso em que as doses dos analgésicos, quando possível, podem ser aumentadas até observar sinais de toxicidade intoleráveis. Caso o tratamento não esteja sendo eficaz, passa-se ao degrau superior, mantendo o fármaco coadjuvante que tenha se mostrado eficiente.

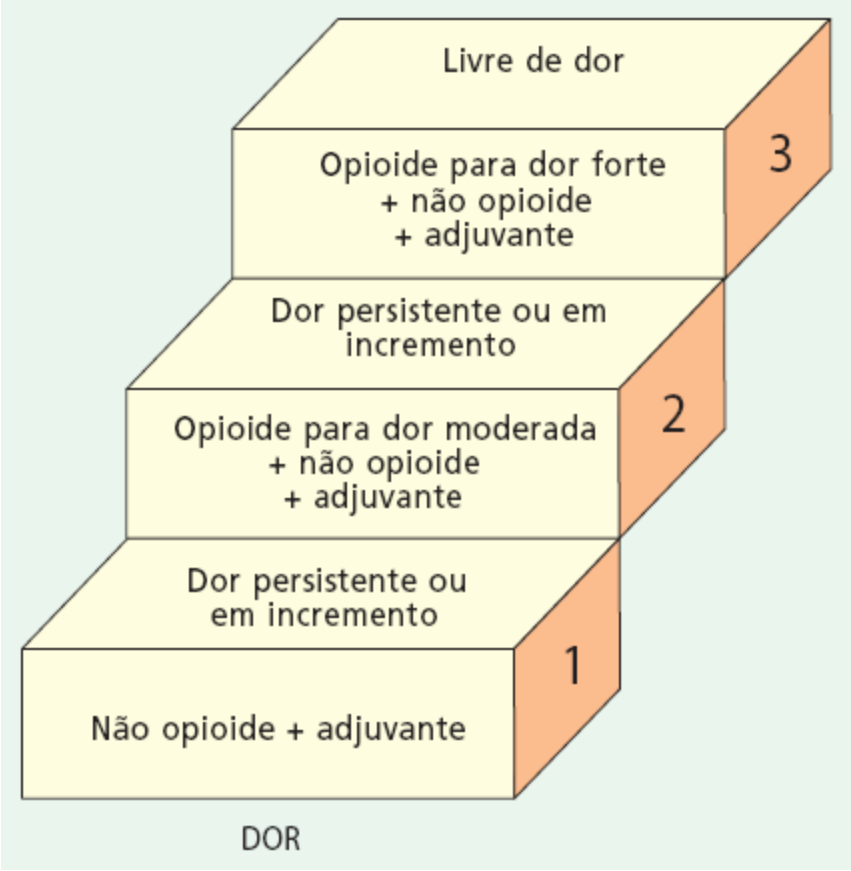


Figura 24.2 Escada analgésica para tratar a dor. Adaptada de World Health Organization, 1996.[9]

Em um quarto estágio, poderiam ser classificados os casos de dor persistente, mesmo após ter adotado corretamente as medidas terapêuticas nos degraus 1, 2 e 3. Nesses casos de dor incontrolável, pode-se pensar na

utilização de técnicas especiais, como a infusão epidural ou intratecal de opioides, a anestesia regional ou a neurocirurgia.

Terapia primária

Nos casos de dor causada por infiltração tumoral ou compressão, a remoção cirúrgica, a quimioterapia ou a radioterapia devem ser consideradas sempre que possível. O estadiamento do tumor deveria servir para determinar a extensão do envolvimento tumoral e, se possível, o prognóstico. Dar uma visão real do problema é de grande utilidade no momento de estabelecer os objetivos do tratamento, pois estes podem mudar de acordo com a condição do paciente, a expectativa de qualidade de vida, os custos e os anseios do proprietário.

A dor secundária pode ocorrer por infecção bacteriana e a consequente resposta inflamatória em tumores ulcerados. Contudo, muitos pacientes se encontram imunossuprimidos em virtude da atividade tumoral (linfossarcoma e outras neoplasias mieloproliferativas) ou por tratamento com agentes imuno e mielossupressores. Nesses casos, a remoção dos tumores e a terapia antibiótica, baseada na cultura e antibiograma, fazem-se necessárias.

Analgesia preventiva e multimodal

Todos os procedimentos cirúrgicos induzem lesões teciduais, em maior ou menor grau, que invariavelmente provocam a deflagração da resposta inflamatória. Ao considerar a fisiopatologia da dor e a cascata de eventos que terminam na sensibilização periférica e central, parece racional pensar que o momento em que os analgésicos são administrados pode ser um fator determinante na intensidade da dor pós-operatória e no sucesso ou dificuldade do tratamento.

De fato, com base no conceito de analgesia preemptiva, formulado originalmente por Crile em 1913[10], hoje em dia se sabe que a administração de opioides antes da indução da lesão aos tecidos reduz as alterações no

processamento da informação nociceptiva no sistema nervoso. Da mesma forma, a redução ou eliminação da resposta inflamatória pode diminuir os impulsos nociceptivos que agravam a sensibilização do SNC. Os benefícios da analgesia preventiva em animais têm sido comprovados em estudos experimentais e clínicos com opioides e com anti-inflamatórios não esteroidais. É importante ressaltar que o uso da analgesia preventiva facilita o tratamento da dor no período pós-operatório, aumentando os intervalos de administração e reduzindo as doses finais totais de analgésicos. Porém, não elimina completamente a dor nem torna desnecessário o uso de analgésicos no período pós-cirúrgico.

É claro que em muitos casos o conceito de analgesia preemptiva não pode ser aplicado, pois em animais que sofreram traumatismos por atropelamento ou naqueles com fraturas secundárias a neoplasias ósseas, por exemplo, a lesão tecidual já ocorreu e a dor, com suas consequências no SNC, já está estabelecida. Entretanto, a administração de analgésicos na maior brevidade possível ainda tem valor terapêutico, uma vez que, quanto mais tempo transcorre entre a ocorrência das lesões e o início do tratamento, maior será o grau de sensibilização do SNC e mais difícil será o manejo da dor.

Outro conceito importante é o da “terapia multimodal”. Como explicado anteriormente, na dor clínica participam mecanismos periféricos e centrais, além de diversas vias nervosas e neurotransmissores. Por esse motivo, é pouco provável que uma única classe de fármaco seja eficiente para aliviar completamente a dor, sendo necessária a utilização de substâncias com mecanismos de ação distintos e que atuem em diferentes pontos no sistema nociceptivo. Um exemplo clássico é a associação de opioides e AINE. Enquanto os opioides atuam centralmente, diminuindo a entrada de estímulos nociceptivos e alterando a percepção, os AINE atuam reduzindo a resposta inflamatória periférica e minimizando a produção e liberação de substâncias sensibilizantes na medula espinal. A associação de anestesia

locorregional potencializa a analgesia transoperatória e reduz ainda mais a hipersensibilidade.

O uso da terapia multimodal oferece outras vantagens, evitando a falta de cobertura por diferenças nos períodos de latência dos fármacos usados nos protocolos (normalmente, os opioides têm períodos de latência e de ação curtos, mas são longos nos AINE). Por sua vez, a associação de substâncias com mecanismo de ação diferente potencializa os efeitos e permite reduzir as doses totais, minimizando a possibilidade do aparecimento de efeitos indesejáveis (Tabela 24.1).

Anti-inflamatórios não esteroidais

Os AINE são comumente aceitos como úteis no tratamento do paciente com câncer, pois a secreção local de prostaglandinas é um dos mecanismos envolvidos na gênese da dor oncológica. A OMS recomenda seu uso como agentes únicos no tratamento da dor leve a moderada e em associação com os opioides para a dor moderada a grave. Além de serem comprovadamente eficientes no manejo da dor ocasionada por tumores ósseos, os AINE são úteis no manejo da dor causada pelo câncer somático e visceral e por aquela induzida pela infiltração de tecidos moles, artrite e procedimentos cirúrgicos.

O principal mecanismo de ação responsável pelos efeitos analgésico, anti-inflamatório e adversos dos AINE é a inibição da biossíntese das prostaglandinas inflamatórias, pela inibição das enzimas COX-1 e COX-2. A maioria inibe equipotentemente a COX-1 e COX-2, porém alguns apresentam ação predominantemente na COX-2 e outros fármacos mais recentes inibem seletivamente a COX-2 (coxibs). Ainda, reduzem a liberação de substância P, inibem a migração e a quimiotaxia de leucócitos, inibem a ativação de neutrófilos e a atividade da fosfolipase-C, interferem centralmente na atividade dos opioides, da serotonina e do óxido nítrico, entre outros mecanismos. Não causam tolerância e apresentam efeito “teto”

(acima de determinada dose, não existe acréscimo da ação analgésica, aumentando apenas os efeitos colaterais). Em cães e gatos com câncer, os AINE devem ser utilizados a longo prazo e, por isso, os que causem menor incidência de efeitos adversos devem ser os de escolha para esses pacientes.

Tabela 24.1 Principais fármacos utilizados isoladamente ou em associações para tratar a dor de origem neoplásica em cães e gatos. As doses e os regimes de administração foram selecionados com base na literatura científica e na experiência clínica dos autores.

AINE	Dose		Via
Meloxicam	Cães	0,2 mg/kg, no primeiro dia, depois 0,1 mg/kg, SID	IV, IM, SC, VO
	Gatos	0,05 mg/kg, SID	VO
Carprofeno	Cães	2,2 mg/kg, 2 vezes/dia, ou 4,4 mg/kg, SID	VO, SC
	Gatos	–	–
Vedaprofeno	Cães	0,5 mg/kg, SID	VO
	Gatos	–	–
Piroxicam	Cães	0,3 mg/kg, SID	VO
	Gatos	0,3 mg/kg, a cada 48 h	VO, mais utilizado no protocolo quimioterápico
Dipirona	Cães	25 a 35 mg/kg, 3 vezes/dia	VO, IM, IV, SC

	Gatos	25 mg/kg, 2 vezes/dia 3 dias depois: 12,5 mg/kg, SID	VO, IM, IV, SC
Cetoprofeno	Cães	1 a 2 mg/kg, SID	IV VO, 1 mg/kg, por até 5 dias SC, 2 mg/kg, por até 3 dias
	Gatos	1 a 2 mg/kg, SID	IV VO, 1 mg/kg, por até 5 dias SC, 2 mg/kg, por até 3 dias
Opioides	**Dose**		**Via**

Opioides	**Dose**		**Via**
Morfina	Cães	0,1 a 1 mg/kg, a cada 4 a 6 h	SC, IM, IV (lenta e diluída). Evitar em cães e gatos com mastocitoma
	Gatos	0,03 a 0,3 mg/kg, 3 ou 4 vezes/dia	SC, IM, IV (lenta e diluída)

Morfina epidural	Cães	0,07 a 0,1 mg/kg, a cada 24 h	Completar para um volume final de 0,13 a 0,26 mℓ/kg. Podem ocorrer prurido, retenção urinária e, raramente, depressão respiratória tardia
	Gatos	0,07 a 0,1 mg/kg, a cada 24 h	Completar para um volume final de 0,13 a 0,26 mℓ/kg. Podem ocorrer prurido, retenção urinária e, raramente, depressão respiratória tardia
Buprenorfina	Cães	5 a 20 µg/kg, 2 ou 3 vezes/dia	IV, IM, SC
	Gatos	5 a 20 µg/kg, 2 ou 3 vezes/dia	IV, IM, SC, sublingual
Butorfanol	Cães	0,2 a 0,6 mg/kg, a cada 2 a 4 h	IV, IM, SC
	Gatos	0,2 a 0,8 mg/kg, a cada 2 a 4 h	SC, IM
Meperidina	Cães	2 a 4 mg/kg, a cada 1 a 2 h	IM, SC. Evitar em cães e gatos com mastocitoma

	Gatos	3,5 a 10 mg/kg, a cada 30 a 120 min	IM, SC
Codeína	Cães	0,5 a 2 mg/kg, 2, 3 ou 4 vezes/dia	VO. Atualmente mais utilizado como antitussígeno; efeito analgésico questionável
	Gatos	0,5 a 2 mg/kg, 2, 3 ou 4 vezes/dia	VO
Tramadol	Cães	2 a 6 mg/kg, 2 ou 3 vezes/dia	IV, IM, VO
	Gatos	1 a 4 mg/kg, 2 ou 3 vezes/dia	IV, IM, VO
Metadona	Cães	0,1 a 0,3 mg/kg, a cada 8 h	IV, IM, SC
	Gatos	0,05 a 0,2 mg/kg, a cada 8 h	IV, IM, SC
Adesivos transdérmicos de fentanila	Cães	25, 50, 75, 100 µg/h	Produz analgesia após 12 a 24 h da aplicação. O efeito dura aproximadamente 72 h
	Gatos	25 µg/h	Produz analgesia após 12 a 24 h da aplicação. O efeito dura aproximadamente 72 h
Coadjuvantes	**Dose**		**Via**

Coadjuvantes	Dose		Via
Cetamina	Cães	0,2 a 1 mg/kg, bolus; depois 0,002 a 0,01 mg/kg/min na forma de infusão contínua	IV. Pode ser usada no perioperatório e para reverter a sensibilização central em casos de dor neuropática e crônica
	Gatos	0,2 a 1 mg/kg, bolus; depois 0,002 a 0,01 mg/kg/min na forma de infusão contínua	IV. Pode ser usada no perioperatório e para reverter a sensibilização central em casos de dor neuropática e crônica.
Amitriptilina	Cães	0,5 a 2 mg/kg, SID	VO. Pode ser usada por longos períodos
	Gatos	0,5 a 2 mg/kg, SID	VO. Pode ser usada por longos períodos
Gabapentina	Cães	5 a 15 mg/kg, 2 ou 3 vezes/dia	VO
	Gatos	2 a 10 mg/kg, 2 ou 3 vezes/dia	VO

IM = via intramuscular; IV = via intravenosa; SC = via subcutânea; SID = dose única diária VO = via oral.

Cães e gatos são mais suscetíveis aos efeitos adversos dos AINE, assim fármacos indicados para uso em humanos não devem ser considerados seguros para animais.

Os AINE são contraindicados em pacientes nefropatas, hepatopatas, trombocitopênicos, hipertensos arteriais, cardiopatas com insuficiência cardíaca congestiva, desidratados, hipotensos e que estejam sendo medicados com fármacos que possam causar nefrotoxicidade e disfunção plaquetária. Todos os pacientes com câncer que estiverem sendo medicados com AINE devem ser cuidadosamente monitorados em relação a sangramento gastrintestinal e nefrotoxicidade durante a quimioterapia.

Existem muitos anti-inflamatórios no mercado veterinário, porém apenas alguns são indicados para uso em dores crônicas por serem mais seguros a longo prazo. Luna *et al*.[11] avaliaram, durante 90 dias, os efeitos adversos gastrintestinais da administração de carprofeno, etodolaco, flunixino meglumine, cetoprofeno e meloxicam em cães. Os autores concluíram que o carprofeno causou menos efeitos adversos gastrintestinais após 90 dias de administração contínua quando comparado aos outros AINE. Já o meloxican causou a presença de sangue oculto nas fezes no 18º dia de tratamento. Na opinião dos autores, o carprofeno é mais seguro do que o meloxican para uso crônico em cães com câncer.

Observaram-se sérias alterações gastrintestinais, refletidas por sinais clínicos como vômito e diarreia e graves lesões macro e microscópicas ao exame *post mortem*, após o uso de meloxicam, durante 16 dias, nas doses de 1 e 2 mg/kg, em cães. O fato de esses autores terem usado doses 5 a 10 vezes maiores à dose terapêutica sugere um estreito índice terapêutico para essa substância. De fato, Forsyth *et al*.[12] observaram, por meio de endoscopia, a presença de lesões gastrintestinais moderadas em cães tratados com meloxicam, mesmo em doses terapêuticas (0,2 mg/kg).

Em contraste, Jones *et al*.[13] observaram que existe boa correlação entre a seletividade *in vitro* e *in vivo* para o meloxicam e para o ácido acetilsalicílico, em cães. Nessa pesquisa, o meloxicam preservou a atividade plaquetária e a proteção gástrica *in vivo*, enquanto o ácido acetilsalicílico inibiu ambas as funções.

Em outro estudo, foram relatadas complicações graves, como perfuração gastrintestinal e peritonite séptica, após o uso de meloxicam em cães. Os fatores apontados como possíveis desencadeadores da toxicidade foram a administração de produtos de uso não veterinário, o uso de doses acima das recomendadas e doenças gastrintestinais ocultas (enterite linfoplasmacítica ou enterite eosinofílica). É importante ressaltar que, ao fracionar os produtos de uso humano, a mucosa gástrica fica diretamente exposta ao princípio ativo, podendo ocorrer irritação. Contudo, é provável que a distribuição do princípio ativo não seja uniforme dentro do comprimido, podendo ocasionar subdosificação ou sobredosificação quando este é fracionado.

Perante as controvérsias, ainda são necessários estudos que ajudem a esclarecer de forma adequada os riscos do uso do meloxicam, principalmente ensaios *in vivo* e estudos clínicos controlados, nos quais possam ser observados os efeitos desse fármaco quando da administração de doses terapêuticas por tempo prolongado em cães portadores de câncer.

Em gatos, um consenso realizado em 2010 por Sparkes *et al.*[14] determinou uma dose de meloxicam para uso crônico em gatos baseada nos estudos de dor secundária à osteoartrose. A recomendação desse consenso permite manter por tempo prolongado a dose de 0,05 mg/kg VO, dose única diária, em gatos com dor crônica desde que os efeitos adversos sejam monitorados diariamente por manifestações clínicas e mensalmente por exames bioquímicos e hematológicos. Essa dose é muito eficaz e indicada para gatos com câncer que necessitem do uso a longo prazo de AINE. Pode-se associar o omeprazol na dose de 1,0 mg/kg VO diariamente a fim de prevenir gastrite.

O carprofeno apresenta baixo potencial tóxico após uma única administração. A administração de 5 mg/kg VO, durante 6 meses, foi bem tolerada e não houve evidência de toxicidade nem óbitos, em ratos. Nesse

particular, doses acima de 2 a 7 mg/kg até por 1 ano foram bem toleradas e não houve sinais de alterações histológicas em cães.

Segundo o fabricante, a taxa de possíveis reações adversas associadas a carprofeno é relativamente baixa, aproximadamente 0,18%, e os sinais mais frequentes de intolerância ao produto correspondem ao trato gastrintestinal e ao fígado, podendo ocorrer sem sinais clínicos prodrômicos.

Apesar de os efeitos adversos parecerem incomuns em cães tratados com carprofeno, estes podem ocorrer. Pacientes com alterações preexistentes (doença renal ou hepática subclínica) podem apresentar exacerbação dos sinais e descompensação do quadro clínico durante o tratamento com AINE.

As complicações mais frequentemente associadas ao uso do carprofeno incluem distúrbios gastrintestinais (como anorexia, vômito e diarreia), hepáticos e renais. Com menor frequência, foram relatados distúrbios neurológicos, comportamentais, hematológicos, dermatológicos e alérgicos. Nesses casos, os pacientes melhoraram com a interrupção da medicação ou após o tratamento da doença subjacente.

Os casos de alteração hepática associada ao carprofeno podem ser agrupados em cães com enzimas hepáticas aumentadas, com ou sem evidência de disfunção hepática (animais clinicamente normais nos quais a elevação das enzimas foi identificada em exames de rotina ou como parte do diagnóstico de outro problema) e cães com evidência de insuficiência hepática ou falha hepática. Nesse último grupo, os cachorros apresentam vômito, perda do apetite, icterícia e letargia. Adicionalmente, há evidência clinicopatológica de disfunção hepática, que pode incluir bilirrubina sérica elevada, testes de função hepática anormais e elevação das enzimas hepáticas. Lesões histopatológicas caracterizadas por necrose hepatocelular e colestase têm sido relatadas, entretanto essas descrições histopatológicas não são específicas e não há alterações patognomônicas que caracterizem a lesão hepática associada ao carprofeno.

Aproximadamente 25% dos casos de hepatopatia associada ao carprofeno ocorreram em cães da raça Labrador Retriever. Contudo, qualquer predisposição racial à hepatotoxicidade por carprofeno não pode se basear nesses dados por várias razões: o Labrador pode estar superestimado nesses relatos, pois é uma raça muito popular, além de ter predisposição a apresentar diversos problemas osteoarticulares e é comumente afetada por doença hepática crônica.

Alguns poucos casos de toxicidade renal também foram relatados. Necrose tubular aguda, caracterizada por células epiteliais no sedimento urinário e glicosúria, foi o achado mais consistente. Outras alterações renais, como glomerulonefrite, foram relatadas em um número pequeno de animais. A maioria dos cães com lesão renal associada ao carprofeno melhorou após a interrupção da medicação e respondeu ao tratamento de suporte. No entanto, alguns poucos tiveram desenlace fatal.

É importante salientar que indícios de insuficiência renal, como aumento do nitrogênio ureico (NUS) e da creatinina no sangue, comumente ocorrem depois que 75% ou mais do parênquima renal está comprometido. Por isso, alterações renais moderadas talvez não possam ser detectadas nos exames de rotina.

Desde que o carprofeno foi aprovado para uso em cães nos EUA, em 1997, a Food and Drug Administration tem recebido ao redor de 1.000 relatos de morte ou eutanásia e outros 7.000 casos de efeitos indesejáveis associados ao fármaco. O carprofeno é um dos poucos AINE disponíveis no mercado nacional para o tratamento da dor crônica. Por serem controversas as informações a respeito dos seus efeitos adversos, na terapia a longo prazo, também são necessários mais estudos clínicos controlados que contribuam para o esclarecimento das lacunas existentes.

O carprofeno pode ser administrado em cães na dose de 2,2 mg/kg a cada 12 h ou 4,4 mg/kg/dia.

O piroxicam tem como principal uso em cães ser coadjuvante no tratamento de tumores com importantes componentes inflamatórios, como o carcinoma maligno de bexiga ou o carcinoma mamário inflamatório. Em um modelo utilizando cães com câncer de bexiga, o piroxicam causou diminuição do volume dos tumores em 12 de 18 indivíduos, e esse efeito foi relacionado com a redução da apoptose e da concentração do fator de crescimento para fibroblastos na urina. Em outro estudo, foi observado que a dose máxima tolerada por cães com tumores de ocorrência natural foi de 1 mg/kg, a cada 48 h. Nesse mesmo estudo, observou-se remissão parcial dos tumores em oito cães (13% do total de animais), mas não houve nenhum caso de remissão total.

Em virtude da alta incidência de efeitos indesejáveis observados com esse fármaco, é recomendado o uso conjunto com protetores da mucosa gastrintestinal (ranitidina, omeprazol ou misoprostol).

A dipirona tem potente ação analgésica, é muito utilizada para o tratamento da dor aguda e está sendo amplamente utilizada em muitos países, por exemplo, na Espanha, para o tratamento da dor oncológica no ser humano. No Canadá e na Europa, a dipirona é liberada para uso em cães e gatos. Rodríguez *et al*.[15] demonstraram que dipirona na dose de 2 g a cada 8 h tem a mesma eficácia analgésica comparada a 10 mg de morfina a cada 4 h no paciente humano com câncer. No Brasil, a dipirona é muito utilizada no tratamento da dor aguda pós-operatória e como auxiliar na terapia analgésica em pacientes com câncer. Uma das grandes vantagens desse agente é o fato de causar pouquíssimos efeitos adversos renais ou gastrintestinais. É indicada para o tratamento da dor leve e como antipirético. A dose preconizada para cães é de 25 mg/kg a cada 6 a 8 h VO, IM ou IV. Porém, doses de até 40 mg/kg a cada 6 h por VO já foram utilizadas sem efeitos adversos em cães. Em gatos, o uso crônico é dificultado pela palatabilidade, entretanto recomenda-se o uso na dose de 12,5 mg/kg a cada 24 h em pacientes com dor crônica. Em estudo publicado

recentemente, demonstraram-se segurança e eficácia no controle da dor moderada a intensa e melhora da qualidade de vida com o uso da dipirona e do tramadol associados ou não a AINE em cães com câncer.[16]

O firocoxib exibe grande seletividade para a inibição da COX-2, sendo uma opção viável para uso por tempo prolongado. No entanto, também podem ocorrer reações adversas como vômito e diarreia ocasionalmente. Estudos recentes mostraram a eficiência e a baixa incidência de efeitos gastrintestinais (2,9%) com o uso do firocoxib em cães com doença articular degenerativa.

O AINE mais recentemente disponível no mercado nacional é o mavacoxibe, sendo indicado por até 6 meses para cães com degeneração articular. A molécula apresenta meia-vida longa e, por isso, o fármaco pode ser administrado apenas uma vez ao mês. Apesar da indicação em bula para cães com artrose e de ainda não existir informação sobre seu uso em pacientes oncológicos, pode ser uma opção para cães com câncer, principalmente neoplasias ósseas.

Opioides

Desde há mais de 2.000 anos, os opioides têm sido utilizados para promover analgesia. Os opioides agem em receptores específicos denominados mu (μ), kappa (κ) e delta (δ), mais recentemente reclassificados como receptores OP3(μ), OP2(κ) e OP1(δ).

A interação dos opioides com os receptores envolve três fatores: seletividade, atividade intrínseca e afinidade. As diversas substâncias desse grupo podem ser ativas em um ou mais receptores e sua seletividade pode ser útil para predizer seus efeitos farmacológicos. Dependendo de sua atividade intrínseca, os opioides podem ser classificados como agonistas puros, agonistas parciais, agonistas-antagonistas ou antagonistas.

O principal efeito farmacológico dos opioides é a analgesia. Os receptores opioides estão acoplados à enzima adenilato ciclase por meio de

proteínas guanina-trifosfato (GTP). Ao serem ativados, os receptores provocam inibição da adenilato ciclase, dos canais de Ca^{++} voltagem-dependentes (via proteína G), induzem hiperpolarização da membrana por incrementarem a condutância ao K^{+} (também via proteína G) e mobilizam Ca^{++} desde os estoques intracelulares (pela ativação da fosfolipase C). Os opioides bloqueiam a transmissão de estímulos nociceptivos para os centros supraespinais, em receptores pré e pós-sinápticos, localizados nas fibras sensitivas que chegam ao corno dorsal da medula espinal. Também agem nos centros superiores bloqueando a transmissão da informação nociceptiva, aumentando a atividade inibitória descendente (sistema catecolaminérgico) e mudando a percepção, por diminuírem o estresse psicológico associado à dor. Além disso, também têm atividade em receptores opioides periféricos que são expressos no local de inflamação.

A analgesia depende da afinidade e da atividade intrínseca do opioide. Esse efeito é mais previsível quando se usam agonistas μ-seletivos, como morfina, meperidina e fentanila, contudo todos os opioides apresentam atividade analgésica. Nem sempre é apropriado guiar-se pelas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas preconizadas. Em alguns casos, na escolha do opioide, da dose e dos intervalos de administração, devem considerar-se a espécie e a condição do paciente, bem como a qualidade e intensidade da dor.

Os efeitos comportamentais variam conforme a espécie. Em cães, ocorrem sedação e redução da atividade locomotora espontânea dose-dependente. Em pacientes com quadros de dor intensa, a sedação pode ser desejável, diferentemente do que se espera no controle da dor no pós-operatório. Por sua vez, na administração a longo prazo esse efeito pode influir negativamente na qualidade de vida. Os efeitos adversos são minimizados quando o incremento da dose é proporcional ao aumento da intensidade da dor e a progressão da doença.

O trabalho de Joel e Arndts[17] criou um estigma sobre o uso de opioides em felinos. A excitação e a mania observadas por esses autores certamente foram ocasionadas pelo uso de doses de morfina extremamente altas (20 mg/kg). Apesar de as doses clinicamente recomendadas em gatos não produzirem sedação, tampouco provocam excitação ou mania.

Os opioides, principalmente os agonistas μ, podem ocasionar depressão respiratória por diminuírem a resposta do SNC ao aumento nas concentrações de CO_2. Contudo, a resposta de estimulação respiratória desencadeada pela hipoxia permanece intacta. A frequência respiratória pode diminuir e o volume corrente permanece estável, mas, após o uso de doses altas, os cães podem tornar-se ofegantes. A depressão respiratória ocasionada pelos opioides parece não ter a mesma relevância que tem nos seres humanos, uma vez que os relatos em animais são muito raros.

Os efeitos dos opioides sobre o sistema cardiovascular podem ser variáveis de acordo com a espécie, o fármaco, a via de administração e a apresentação comercial. Os opioides puros, agonistas μ, podem ocasionar bradicardia e hipotensão leves mediadas centralmente, por interação com receptores localizados no tronco cerebral que causam diminuição do tônus simpático cardíaco. A hipotensão também foi associada à liberação de histamina após a administração por via intravenosa de morfina e, principalmente, de meperidina. Além da hipotensão, a injeção IV de morfina pode, raramente, induzir broncospasmo. Esses efeitos dependem diretamente da dose e da velocidade de aplicação. Doses clínicas de morfina, administradas lentamente, normalmente não ocasionam efeito adverso.

A interação com os receptores μ e κ pode ocasionar inibição do centro da tosse, daí que as propriedades antitussígenas de substâncias como codeína, butorfanol e morfina sejam amplamente conhecidas e usadas em pacientes com neoplasias torácicas, cardiopatas e com tosse.

A motilidade no trato gastrintestinal também pode ser alterada pelos opioides, em virtude do aumento no tônus da musculatura lisa e dos esfíncteres. Entretanto, o peristaltismo intestinal é reduzido e, a longo prazo, em casos raros, pode-se observar constipação intestinal. A morfina pode induzir vômito pela estimulação do quimiorreceptor da zona do gatilho em cães e gatos, enquanto a meperidina tem efeito espasmolítico decorrente de sua atividade anticolinérgica. Os efeitos gastrintestinais ocorrem mais frequentemente após a primeira injeção parenteral, sendo muito menos frequentes nas administrações subsequentes e quando é usada a VO.

Diferentemente do que ocorre no homem, a tolerância (diminuição da efetividade de um fármaco após administrações repetidas durante um período prolongado) e a dependência física (necessidade de continuar a administração de um fármaco, após exposição prévia, para evitar o aparecimento da síndrome de abstinência) são raramente relatadas em animais. Provavelmente, isso se deva ao fato de que em Medicina Veterinária essas substâncias são utilizadas por curtos períodos, sendo factível que com o uso crônico esses fenômenos também possam ser observados na rotina clínica em animais.

Depois da maioria dos procedimentos cirúrgicos, o tratamento com analgésicos é necessário pelo menos durante as seguintes 12 a 72 h, às vezes durante mais tempo dependendo do procedimento (p. ex., amputação, toracotomia ou pancreatite). Nesse sentido, os opioides agonistas puros são os fármacos mais efetivos no tratamento da dor pós-operatória a curto prazo.

Embora agonistas puros injetáveis como morfina, fentanila, sufentanila, alfentanila e remifentanila sejam mais efetivos, outros fármacos como butorfanol, buprenorfina, tramadol e os adesivos de fentanila também são usados na Medicina Veterinária.

Os opioides também são os fármacos mais eficientes no controle da dor oncológica. Mas, apesar de as propriedades farmacológicas dessas substâncias também se aplicarem aos pacientes com câncer, neles devem ser consideradas as condições e síndromes ocasionadas pela doença, que podem fazer necessário o uso de doses mais elevadas. Contudo, não se pode esquecer que a resposta pode variar entre espécies, entre indivíduos da mesma espécie, depende do estado de consciência, da intensidade, da qualidade da dor e da presença de alterações concomitantes.

Todos os agonistas puros se caracterizam por produzir analgesia dose-dependente, mas, infelizmente, efeitos indesejáveis, como náuseas, vômito, disforia, prurido, retenção urinária, bradicardia e depressão respiratória, também dependem da dose. Diferentemente dos cães sadios, é menos provável que esse tipo de efeitos ocorra em animais com quadros de dor.

Morfina

A morfina é o opioide de referência e o fármaco de escolha para o tratamento da dor grave. Diferentemente dos agonistas parciais e dos agonistas-antagonistas, não tem efeito teto, ou seja, o aumento da dose incrementa o efeito analgésico e os efeitos adversos.

Após a administração intramuscular, sua absorção é praticamente completa. É biotransformada principalmente no fígado, por isso, sua meia-vida e seu período de ação são maiores no gato do que no cão, 1,5 a 4 e 6,8 h e 60 min e 3 h, respectivamente. Uma explicação plausível é que a morfina, em virtude de seu caráter hidrofílico, permanece por mais tempo no líquido cerebroespinal do que no plasma. A administração intravenosa deve ser realizada de forma lenta, devido ao risco de liberação de histamina e, consequentemente, a ocorrência de hipotensão e broncospasmo.

Quando administrada pela via epidural, seu período de latência gira ao redor dos 60 a 90 min e a analgesia pode perdurar até por 24 h. A dose utilizada por esta via é 10 vezes menor à usada pela via parenteral (0,05 a

0,1 mg/kg), por isso o aparecimento de efeitos indesejáveis é menor. Diferentemente dos anestésicos locais, a morfina não compromete a função motora, sendo útil para fornecer analgesia pós-operatória por períodos prolongados. Efeitos como depressão respiratória, retenção urinária e prurido, comumente relatados em humanos, têm baixa incidência em animais.

A dor é uma importante complicação nos pacientes portadores de câncer avançado e uma das principais razões para o deterioro da qualidade de vida, por esse motivo o alívio da dor crônica ou recorrente é uma preocupação constante que requer a administração de analgésicos por longos períodos. Nesses casos, a VO apresenta vantagens consideráveis diante das outras vias.

Infelizmente, os poucos dados existentes sobre a administração de morfina VO apontam baixa biodisponibilidade em cães (entre 15 e 20%), muito provavelmente em virtude do efeito de primeira passagem pelo fígado. Considerando que a biodisponibilidade da morfina após a injeção intramuscular é 100%, poderia se pensar que as doses deveriam ser cinco vezes maiores quando se usa a VO.

Todavia, o metabólito morfina-6-glucoronide, que tem atividade intrínseca no homem, no rato e no camundongo, poderia também contribuir com o efeito analgésico da morfina oral em cães e gatos, podendo permitir a diminuição das doses decorrente do acúmulo dos metabólitos ativos durante tratamentos prolongados.

Apesar de alguns autores recomendarem o uso de morfina na forma de comprimidos de liberação lenta, existem evidências de que a biodisponibilidade após a administração da forma convencional e da forma de liberação lenta não difere. Tampouco parece que a formulação de liberação lenta permita aumentar os intervalos de administração preconizados para a formulação convencional, porém as concentrações

plasmáticas obtidas com a primeira são mais uniformes durante os primeiros 120 min, podendo conferir-lhe alguma vantagem clínica.

Por apresentar baixa biodisponibilidade VO, a morfina não é usada por essa via em cães. Deve ser utilizada pela via IM, IV e peridural para o controle da dor aguda pós-operatória em cães e gatos.

Meperidina

A meperidina é um opioide sintético, menos potente do que a morfina, com estrutura similar à da atropina. Apesar de ser agonista μ, não tem efeitos gastrintestinais adversos, porém pode provocar depressão do miocárdio por ação direta, principalmente quando administrada em doses altas. Apresenta períodos de latência e de ação muito curtos, por isso seu uso no controle da dor oncológica não é recomendado. Além disso, o uso crônico desse fármaco pode levar ao acúmulo de metabólitos com potencial irritante para o sistema nervoso (normeperidina). Da mesma forma que a morfina, pode induzir a liberação de histamina e, por isso, seu uso está contraindicado em cães e gatos com mastocitoma.

Metadona

A metadona apresenta bastante semelhança com a morfina, porém tem menor efeito sedativo, provoca vômito com menor frequência e pode ter efeito mais prolongado. Apesar de ser recomendada por alguns autores para uso oral em cães, dados experimentais mostram que, diferentemente do homem, por esta via sua meia-vida de eliminação é curta, sua biodisponibilidade é baixa e seu *clearance* plasmático é rápido no cão. Esse opioide sintético agonista μ, κ e δ aparentemente não produz metabólitos ativos, também parece inibir a recaptação de serotonina e de noradrenalina e foi demonstrado que pode atuar como inibidor não competitivo dos receptores NMDA. Talvez por isso, no homem, a metadona seja utilizada como opção eficiente na rotação de opioides quando do aparecimento de

resistência, principalmente nos casos de dor neuropática. Atualmente, tem sido muito utilizada em cães e gatos com dor grave de caráter neuropático e no período pós-operatório pelas vias IM e IV. Cães submetidos a cirurgias oncológicas extensas que cursam com dor de difícil controle no pós-operatório também podem se beneficiar do uso da metadona.

Fentanila

A fentanila é um potente agonista opioide total, que pela via IV, tem períodos de latência e de ação curtos (1 e 15,20 min, respectivamente), o que o exclui dos protocolos de tratamento a longo prazo. Atualmente, encontra-se disponível na forma de adesivos transdérmicos de liberação lenta e pode ser utilizado para o manejo da dor moderada a grave em cães e gatos, apesar de algumas restrições. Os adesivos são comercializados nas apresentações de 25, 50, 75 e 100 µg/h, permitindo manter a analgesia por períodos de até 3 dias. No entanto, a analgesia efetiva somente ocorre depois de aproximadamente 12 a 24 h da sua aplicação e a taxa de absorção pode mudar drasticamente entre indivíduos. Antes da aplicação, a região escolhida deve ser depilada, desinfetada e secada para garantir máxima aderência do adesivo, que deve ser fixado ao corpo do animal com uma bandagem elástica para garantir o máximo contato com a pele e evitar que caia com facilidade.

As taxas de liberação de fentanila podem variar com a temperatura ambiental, a temperatura, a permeabilidade e a espessura da pele, o grau de vasodilatação ou vasoconstrição no local de aplicação, a aderência do dispositivo, o estado de hidratação do paciente, a sudorese, o grupo étnico e a integridade do estrato córneo. Cães e gatos apresentam temperatura corpórea maior do que a do homem, por isso, teoricamente, a absorção de fentanila desde o adesivo ocorreria mais rapidamente. Em pacientes humanos, a incidência de depressão respiratória pode chegar a 4% e, uma vez que esta pode ser uma complicação fatal, os adesivos de fentanila não

são usados rotineiramente para o controle da dor pós-operatória, sendo seu uso limitado ao tratamento da dor oncológica e outras condições crônicas. Como mencionado, as concentrações plasmáticas podem variar entre aquelas que são ineficazes e as que podem provocar depressão respiratória e até mesmo óbito, por isso o uso do adesivo de fentanila deve ser criterioso e a comunicação entre o médico-veterinário e o proprietário precisa ser constante.

Buprenorfina

Embora se trate de um agonista parcial, tem alta afinidade pelos receptores μ. Sua associação ao receptor ocorre de forma lenta, ocasionando períodos de latência prolongados (30 a 60 min). A meia-vida de eliminação da buprenorfina é longa no cão (48 h) e seu período de ação é relativamente prolongado (8 h). Em doses baixas, produz analgesia, mas doses elevadas podem ser, teoricamente, menos efetivas, caracterizando o efeito teto, no qual o aumento da dose não intensifica o efeito farmacológico, pelo contrário, pode diminuir sua atividade. Na prática, talvez seja difícil atingir o efeito teto com as doses usadas clinicamente.

A buprenorfina deve ser administrada em intervalos de 6 a 8 h no cão e de 8 h no gato. Considerando seu longo período de latência, deve ser administrada pelo menos 45 min antes do momento em que se deseja a analgesia.

Por ser agonista parcial, pode induzir bradicardia e, em doses altas, ocasionar depressão respiratória. Em virtude de sua grande afinidade, a reversão com antagonistas puros pode ser ineficiente, sendo necessário o uso de suporte ventilatório e de analépticos.

Recentemente, foi observado que os dados farmacocinéticos obtidos após a administração de doses iguais de buprenorfina (0,01 mg/kg) são similares para as vias IV, IM e transmucosa (administrada diretamente na superfície

mucosa) no gato, sugerindo que esta última via pode ser de grande utilidade clínica nesta espécie.

Infelizmente, a buprenorfina não está mais disponível no mercado nacional há alguns anos.

Butorfanol

É um agonista do receptor κ e agonista parcial do receptor μ e, da mesma forma que a buprenorfina, também tem efeito teto. Aparentemente, é mais eficiente para o controle da dor visceral, tendo menor sucesso no alívio da dor somática. Apesar disso, seu efeito antitussígeno parece ser mais eficaz do que o analgésico em cães e gatos, sendo indicado unicamente para dor leve a moderada. Seu período de ação é curto e seu efeito sedativo é acentuado, podendo ser um fator de interferência na avaliação da efetividade da analgesia.

Tramadol

O tramadol é um agonista μ sintético de baixíssima potência. Seu efeito analgésico está relacionado com a inibição da recaptação das catecolaminas e com a modulação das vias serotoninérgicas e noradrenérgicas, relacionadas com a neuromodulação da informação nociceptiva. Não induz os efeitos adversos atribuídos aos opioides agonistas, porém pode levar a náuseas, vômito e diarreia ocasionalmente. Em felinos, pode provocar inquietação e excitação, e doses elevadas podem afetar a contratilidade miocárdica em cães. É biotransformado no fígado e eliminado pela urina.

Além de não produzir depressão respiratória, outra vantagem do tramadol é a existência da apresentação oral em gotas e comprimidos, o que facilita sua administração em animais de pequeno porte. O tramadol é recomendado para o controle de dor leve a moderada e pode ser usado por períodos prolongados no paciente oncológico.

Cetamina

A cetamina é um antagonista não competitivo dos receptores NMDA, que estão envolvidos no processo de sensibilização do SNC que ocorre após o trauma tecidual. Apesar de ter propriedades analgésicas em doses anestésicas (mediadas também pela ativação do sistema monoaminérgico inibitório descendente), seus efeitos anti-hiperalgésicos (mediados pelo antagonismo dos receptores NMDA) são observados com doses subanestésicas.

Os efeitos psicomiméticos limitam seu uso em doses altas, principalmente em cães, todavia doses reduzidas podem ser empregadas em protocolos de anestesia balanceada. Existem evidências de que a cetamina poderia ser útil na reversão de quadros de dor neuropática (p. ex., dor fantasma), na amenização de procedimentos dolorosos como a troca de bandagens em pacientes queimados e no manejo da tolerância durante o uso prolongado de opioides.

A cetamina pode reduzir a dor pós-operatória e a dose cumulativa de opioides necessária para controlar a dor no homem e, em virtude do uso de doses muito baixas, é pouco provável o desenvolvimento de efeitos cardiorrespiratórios. O uso intraoperatório de cetamina parece ter efeitos benéficos em procedimentos oncológicos, incluindo a amputação de membros. Nesses casos, pode-se administrar um bólus de 0,5 mg/kg IV, seguido de infusão contínua (10 μg/kg/min) antes e durante o estímulo cirúrgico. A taxa de infusão é diminuída nas seguintes 24 (2 μg/kg/min) e 48 (1 μg/kg/min) h.

Amantadina

A amantadina é um antiviral originalmente aprovado para o tratamento da influenza A no homem. Também tem sido utilizada para o tratamento da doença de Parkinson e para o alívio de sintomas extrapiramidais induzidos por fármacos. Recentemente, foram elucidados alguns aspectos do

mecanismo de inibição do receptor NMDA da amantadina que a diferenciam de outros antagonistas NMDA, como a cetamina. A amantadina não bloqueia o fluxo através dos canais abertos, mas estabiliza os canais quando estes estão ainda fechados. Essa propriedade farmacológica contribui para que seu perfil clínico seja bastante seguro.

A amantadina foi eficiente na redução da incidência de neuralgia pós-herpética em pacientes humanos com herpes-zóster, mas se mostrou ineficiente para o tratamento da dor neuropática pós-mastectomia. As diferenças poderiam ser atribuídas às doses usadas no segundo estudo, que foram relativamente baixas.

Lascelles *et al*.[18] empregaram a amantadina como coadjuvante no tratamento da dor crônica refratária aos AINE causada por osteoartrite em cães. Administrando 3 a 5 mg/kg VO, a cada 24 h, durante, no mínimo, 21 dias, os autores confirmaram melhoria da atividade física dos pacientes relacionada com analgesia mais eficiente.

A amantadina teria potencial uso em pacientes oncológicos com quadros de dor crônica com componente neuropático, principalmente neoplasias ósseas.

Antidepressivos tricíclicos

Os antidepressivos tricíclicos têm importante papel na analgesia de pacientes com dor crônica principalmente de origem neoplásica com componente neuropático, sendo a amitriptilina o antidepressivo mais utilizado nesses casos. Os fármacos desse grupo podem bloquear a recaptação de serotonina e de norepinefrina no SNC e também têm efeitos anti-histamínicos. A amitriptilina pode ser indicada na dose de 0,5 a 2 mg/kg VO a cada 24 h (a noite de preferência) para cães e gatos com dor crônica oncológica. Os principais efeitos adversos são boca seca (o animal bebe mais água), sedação nos primeiros 5 dias e aumento do apetite. Deve-

se aguardar pelo menos 21 dias para o aumento da dose e avaliação do benefício analgésico.

Gabapentina

A gabapentina no homem é um dos anticonvulsivantes mais estudados no controle da dor e vem sendo utilizada com sucesso no tratamento da neuralgia do trigêmio, esclerose múltipla, síndrome complexa de dor regional e dor neuropática em doentes com câncer. Em cães, a gabapentina pode ser administrada na dose inicial de 5 a 10 mg/kg a cada 8 h e em gatos de 3 a 10 mg/kg a cada 8 h sem apresentar efeitos adversos importantes. A dose deve ser titulada de acordo com a evolução clínica do animal.

Acupuntura

Existe evidência de que a acupuntura pode ser efetiva no controle da dor na região lombar, na dor dental aguda, na dor de cabeça recorrente e na prevenção de náuseas e vômito associados à quimioterapia, na gravidez ou no período pós-operatório, no homem.

Foi sugerido que a utilidade da acupuntura no manejo da dor se deve ao fato de que a manipulação das agulhas pode estimular a liberação de endorfinas e encefalinas, além disso é provável que essa técnica influencie a produção e a distribuição de diversos neurotransmissores e neuromoduladores.

Deve-se considerar que a acupuntura pode trazer outros benefícios como alívio da ansiedade e diminuição da tolerância aos tipos convencionais de tratamento, o qual seria muito desejável no paciente oncológico. No entanto, apesar de ter sido encontrada uma base biológica para a analgesia por meio da acupuntura em experimentos de laboratório, em uma revisão recente dos trabalhos mais relevantes na área concluiu-se que não há, ainda, material suficiente que permita afirmar a eficiência dessa técnica milenar no alívio da dor oncológica no homem.

Referências bibliográficas

1. YAZBEK, K. V. B.; FANTONI, D. T. Principais alterações comportamentais e intensidade da dor relatada por proprietários de cães com câncer. *Rev. Soc. Bras. Est. da Dor*, v. 4, p. 193, 2003.
2. PAGE, G. G.; McDONALD, J. S.; BEN-ELIYAHU, S. Pre-operative versus post-operative administration of morphine: impact of the neuroendocrine, behavioural, and metastatic-enhancing effects of surgery. *Brit. J. Anest.*, v. 81, p. 216-223, 1998.
3. REXED, B. A cytoarchitectonic atlas of the spinal cord in the cat. *J. Comp. Neurol.*, v. 100, p. 297, 1954.
4. CONZEMIUS, M. G.; HILL, C. M.; SAMMARCO, J. L. *et al*. Correlation between subjective and objective measures used to determine severity of postoperative pain in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 210, p. 1619-1622, 1997.
5. *HELLYER, P. W.; GAYNOR, J. S. Acute postsurgical pain in* dogs and cats. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.*, v. 20, p.140-153, *1998.*
6. FIRTH, A. M.; HALDANE, S. L. Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 214, p. 651-659, 1999.
7. HOLTON, L.; REID, J.; SCOTT, E. M. *et al*. Development of a behaviour-based scale to measure acute pain in dogs. *Vet. Rec.*, v. 148, p. 525-531, 2001.
8. YAZBEK, K. V. B, FANTONI, D. T. Validity of a health-related quality-of-life scale for dogs with signs of pain secondary to cancer. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 226, p. 1354-1358, 2005b.
9. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Cancer pain relief. With a guide to opioid availability. 2. ed. Geneva, 1996
10. CRILE, G.W. The kinetic theory of shock and its prevention through anoci-association (shockless operation). *Lancet*, v. 185, p. 7-16, 1913.
11. LUNA, S. P. L.; BASÍLIO, A. C.; STEAGALL, P. V. M. Evaluation of adverse effects of long-term oral administration of carprofeno, etodolac, flunixino meglumine, ketoprofen and meloxicam in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, v. 68, n. 3, p. 258-264, 2007.
12. FORSYTH, S. F.; GUILFORD, W. G.; HASLETT, S. J. *et al*. Endoscopy of the gastroduodenal mucosa after carprofeno, meloxicam and ketoprofen administration in dogs. *J. Small. Anim. Pract*., v. 39, p. 421-424, 1998.
13. JONES, C. J.; STREPPA, H. K.; HARMAN, B. G. *et al*. In vivo effects of meloxicam and aspirin in blood, gastric mucosal, and synovial fluid prostanoid synthesis in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, v. 63, p. 1527-1531, 2002.
14. SPARKERS, A. H.; HEIENE, R.; LASCELLES, D. X. *et al*. ISFM and AAFP consensus guidelines – long term use of NAIDS in cats, *J. Fel. Med. Surg.*, v. 12, p. 521-538, 2010.

15. RODRÍGUEZ, M.; BARUTELL, C.; RULL, M. *et al*. Efficacy and tolerance of oral dipyrone *versus* oral morphine for cancer pain. *Eur. J. Cancer*, v. 30, n. 5, p. 584-587, 1994.

16. FLOR, P. B.; YAZBEK, K. V. B.; IDA, K. *et al.* Tramadol plus metamizole combined or not with anti-inflammatory drugs is clinically effective for moderate to severe chronic pain treatment in cancer patients. *Vet. Anaesth. Analg.*, v. 10, p. 316-327, 2013.

17. JOEL, E.; ARNDTS, F. Beitrange zur pharmakologie der kerperstellung und der labyrinthreflexe. XIX. Mitteilung: Morphin. *Arch. Ges. Physio.*, p. 28-283, 1925.

18. LASCELLES, B. D. X.; CRIPPS, P. J.; JONES, A. *et al*. Efficacy and kinetics of carprofeno, administered preoperatively or postoperatively, for the prevention of pain in dogs undergoing ovarohysterectomy. *Vet. Surg.*, v. 27, p. 568-582, 1998.

Bibliografia

ALENCAR, M. M. A.; PINTO, M. T.; OLIVEIRA, D. M. *et* al. Margem de segurança do meloxicam em cães: efeitos deletérios nas células sanguíneas e trato gastrintestinal. *Cienc. Rural*, v. 33, p. 525-533, 2003.

BARNHART, M. D.; HUBBELL, J. A. E.; MUIR, W. W. *et al*. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and analgesic effects of morphine after rectal, intramuscular, and intravenous administration in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, v. 61, p. 24-28, 2000.

BARUTH, H.; BERGER, L.; BRADSHAW, D. *et al*. Carprofeno. In: RAINSFORD, KD. *Anti-inflammatory and antirrheumatic drugs*. *Vol II. Newer anti-inflammatory drugs*. Boca Raton: CRC Press, p. 32-47, 1986.

BEKOFF, M. Animal emotions: Exploring passionate natures. *Biosciences*, v. 50, p. 861-870, 2000.

BIEBUYCK, J. F. The metabolic response to stress: An overview and update. *Anesthesiology*, v. 73, p. 308-327, 1990.

BONICA, J. J. Câncer pain. In: BONICA, J.J. *The management of pain*. 2. ed. Philadelphia: Lea & Febiger. p. 401, 1990.

BROSE, W. G.; COUSINS, M. J. Subcutaneous lidocaine for treatment of neuropathic cancer pain. *Pain*, v. 45, p. 145-148, 1991.

BRUERA, E.; WALKER, P.; LAWLOR, P. Opioids in cancer pain. In: *Opioids in Pain Control. Basical and Clinical Effects*. Cambridge: Cambridge University Press, p. 309-335, 1999.

CAIN, D. M.; WACNIK, P. W.; SIMONE, D. A. Animal models of cancer pain may reveal novel approaches to palliative care. *Pain*, v. 91, p. 1-4, 2001.

CARVALHO, W. A.; LEMÔNICA, L. Mecanismos celulares e moleculares da dor inflamatória. Modulação periférica e avanços terapêuticos. *Ver. Bras. Anest*., v. 48, p. 137-158, 1998.

CHANDRASEKHARAN, N. V.; DAI, H.; ROOS, L. T. *et al*. COX-3, a cyclooxygenase-1 varian inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. EUA*, v. 99, p. 13926-13931, 2002.

CLEELAND, C. S.; GONIN, R.; HATFIELD, A. K. *et al*. Pain and its treatment in outpatints with metastatic cancer. *N. Engl. J. Med.*, v. 330, p. 592-596, 1994.

CUNHA, T. M.; VERRI Jr., W. A.; FERREIRA, S. H. *et al*. Q. Cytokines and the genesis of inflammatory nociception. In.: *9th World Congress Veterinary Anesthesia*, Santos, p. 105-110, 2006.

DINARELLO, C. Interleukin 1 and the pathogenesis of the acute phase protein. *N. Engl. J. Med.*, v. 311, p. 1413-1418, 1984.

DOHOO, S. Steady-state pharmacokinetics of oral sustained-release morphine sulphate in dogs. *J. Vet. Pharmacol. Therap*., v. 20, p. 129, 1997.

DRUMMOND, J. P.; MARQUEZ, J. O. *Dor neuropática: Fisiopatologia, Clínica e Terapêutica.* Curitiba: Editora Evidence, p. 220, 2005.

ENBERG, T. B.; BRAUN, L. D.; KUZMA, A. B. Gastrintestinal perforation in five dogs associated with the administration of meloxicam. *J. Vet. Emerg. Crit. Care*, v. 16, p. 34-43, 2006.

FINE, P. G.; ASHBURN, M.A. Functional neuroanatomy and nociception. In: ASHBURN, M. A.; RICE, L. J. *The management of pain*. Philadelphia: Churchill Livingstone, p. 1-16, 1998.

FLECKNELL, P. A. Animal pain – an introduction. In: FLECKNELL, P. A.; WATERMAN–PEARSON, A. *Pain management in Animal*. Philadelphia: W.B. Saunders, p. 1-7, 2000.

FOLEY, K. M. Advances in cancer pain. *Arch. Neurol.*, v. 56, p. 413-417, 1999.

FOLEY, K. M. Misconception and controversies regarding the use of opioids in cancer pain. *Anticancer Drugs*, v. 6, p. 4-13, 1995.

FOX, S. M.; CAMPBELL S. Update: two years (1997–1998) clinical experience with Rimadyl® (carprofeno). Pfizer Animal Health. Technical Bulletin, 1999.

GAYNOR, J. S. Pain management for the oncology patient. In: WITHROW, S. J.; MacEWEN, E. G. *Small Animal Clinical Oncology, Complications of Cancer and Its Treatment*. 3. ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences, p. 219-232, 2001.

GUYTON, A. C., HALL, J. E. *Tratado de fisiologia médica*. Philadelphia: Guanabara-Koogan, p. 890, 1996.

HAMILL, R. J. The physiologic and metabolic response to pain and stress. In: HAMILL, R. J.; ROWLINGSON, J. C. *Handbook of Critical Care Pain Management*. New York: McGraw-Hill, p. 39-53, 1994.

HANKS, G. W. Cancer pain and the importance of its control. *Anticancer Drugs*, v. 6, p. 14-17, 1995.

HARDIE, E. M. Reconhecimento do comportamento doloroso em animais. In: HELLEBREKERS, L. *Dor em animais*. Barueri: Manole, p. 49-68, 2002.

HARDIE, E. M.; KYLES, A. E. Pharmacological management of pain and infection in the surgical oncology patient. *Vet. Clin. N. Am. Sm. Anim. Prac.*, v. 25, p. 77-96, 1995.

HARDY, J. D.; WOLFF, H. G.; GOODELL, H. Experimental evidence on the nature of cutaneous hyperalgesia. *J. Clin. Inv*., v. 29, p. 115-140, 1950.

HELLEBREKERS, L. J. *Dor em animais*. Barueri: Manole, p. 172, 2002.

HOLTON, L.; SCOTT, E. M.; NOLAN, A. M. *et al*. Comparison of three methods used for assessment of pain in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 212, p. 61-66, 1998.

HONORE, P.; LUGER, N.; SABINO, M. *et al*. Osteoprotegerin blocks bone cancer-induced skeletal destruction, skeletal pain and pain-related neurochemcial reorganization of the spinal cord. *Nat. Med.*, v. 6, p. 521-528, 2000.

HONORE, P.; SCHWEI, M. J.; ROGERS, S. D. *et al*. Cellular and neurochemical remodeling of the spinal cord in bone cancer pain. *Prog. Brain Res.*, v. 129, p. 389-97, 2000.

HOPE, W. C.; WELTON, A. F. Comparison of nonsteroidal anti-inflammatory drugs as inhibitors of phospholipase A_2. *Fed. Proc. Am. Soc. Exp. Biol*., v. 42, p. 875, 1983.

JESSEL, M. T.; KELLY, D.;D. Pain and analgesia. In: KANDALL, E. R. *Handbook of physiology*. New York: McGraw-Hill. p. 335-399, 1977.

JONES, C. J.; BUDSBERG, S. C. Physiologic characteristics and clinical importance of the cyclooxygenase isoforms in dogs and cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 217, p. 721-729, 2000.

KAASALAINEN, V.; VAINIO, A.; ALI-MELKKILA, T. Developments in the treatment of cancer pain in Finland: the third nation-wide survey. *Pain*, v. 70, p. 175-183, 1997.

KITCHELL, R. L. Problems in definig pain and peripheral mechanisms of pain. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 191, p. 1195-1199, 1987.

KNAPP, D. W.; RICHARDSON, R. C.; BOTTOMS, G. D. *et al*. Phase I trial of piroxicam in 62 dogs bearing naturally occurring tumors. *Cancer Chemoth. Pharmacol.*, v. 29, p. 214-218, 1992.

KUKANICH, B.; LASCELLES, B. D. X.; PAPICH, M. G. Pharmacokinetics of morphine and plasma concentrations of morphine-6-glucuronide following morphine administration to dogs. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, v. 28, p. 371-376, 2005.

KUKANICH, B.; LASCELLES, B. D. X.; AMAN, A. M. *et al*. The effects of inhibiting cytochrome P450 3A, p-glycoprotein, and gastric acid secretion on the oral bioavailability of methadone in dogs. *J. Vet. Pharmacol. Therap*. v. 28, p. 461-466, 2005.

KYLES, A. E.; RUSLANDER, D. Chronic pain: osteoarthritis and cancer. *Sem. Vet. Med. Surg.*, v. 12, p. 122-132, 1997.

LASCELLES, B. D. X.; CRIPPS, P. J.; JONES, A. *et al*. Post-operative central hypersensitivity and pain: the pre-emptive value of pethidine for ovariohysterectomy. *Pain*, v. 73, p. 461-471, 1997.

LEE, H.; SCHMIDT, K. B.; ERNST, E. Acupuncture for the relief of cancer-related pain – a systematic review. *Eur. J. Pain.*, v. 9, p. 437-444, 2005.

LEMA, M. J.; ADLAKA, R. The assesment and etiology of pain in the câncer patient. In: ASHBURN, M. A.; RICE, L. J. *Management of pain*. Philadelphia: Churchill Livingstone, p. 447-455, 1998.

LESTER, P.; GAYNOR, J. S. Management of Cancer Pain. In: MATHEWS, K. Management of pain. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, v. 30, n. 4, p. 951-966, 2000.

LEVINE, J. D.; TAIWO, Y. Inflammatory pain. In: WALL P. D.; MELZACK R. *Textbook of pain*. Edinburgh: Churchill Livingstone, v. 3, p. 45-56, 1994.

LEWIS, T. Experiments relating to cutaneous hyperalgesia and its spread through somatic fibres. *Clin. Sci*., v. 2, p. 373-423, 1935.

LIVINGSTON, A.; CHAMBERS, P. The physiology of pain. In: FLECKNELL, P. A.; WATERMAN-PEARSON, A. E. *Pain management in animals*. Philadelphia: W.B. Saunders, p. 18-25, 2000.

MANTYH, P. W. Editorial: A mechanism based understanding of cancer pain. *Pain*, v. 96, p. 1-2, 2002.

MATHEWS, K. A. Non-steroidal anti-inflammatory analgesics: a review of current practice. *J. Vet. Emerg. Crit. Care*, v. 12, p. 89-97, 2002.

MATHEWS, K. A. Nosteroidal anti-inflamatory analgesics – Indications and contraindications for pain management in dogs and cats. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, Philadelphia, v. 30, n. 4, p. 783-804, 2000.

McCROY, C. R.; LINDAHL, G. E. Cyclooxygenase inhibition for postoperative analgesia. *Anesth. Analg.*, v. 95, p. 169-176, 2002.

MEHLER, W. The anatomy of the so-called “pain tract” in man: an analysis of the course and distribution of the ascending fibers of the fasciculus anterolateralis. In: FRENCH, J.; PORTER, R. *Basic Research in Paraplegia*. Springfield: Charles C. Thomas, p. 26, 1962.

MERSKEY, H., BOGDUK, N. *Classification of chronic pain:* Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. 2. ed. Seattle: IASP Press, 1994.

MOHAMMED, S. I.; BENNETT, P. F.; CRAIG, B. A. *et al*. Effects of the cyclooxygenase inhibitor, piroxicam, on tumor response, apoptosis, and angiogenesis in a canine model of human invasive urinary bladder cancer. *Cancer Res.*, v. 62, p. 356-358, 2002.

OLIVER, J. E.; LORENZ, M. D. *Hand book of veterinary neurology*. 3. ed. Philadelphia: Saunders, p. 537, 1997.

OSTER, M. W.; VIZEL, M.; TURGEON, L. R. Pain on terminal cancer patients. *Arch. Intern. Med.*, v. 138, p. 1801-1802, 1978.

OTERO, P. E. *Dor avaliação e tratamento em pequenos animais*. 1. ed. São Caetano do Sul: Interbook, 2004.

PELLEGRINO, F. C. Organização funcional do sistema nervoso. In: PELLEGRINO, F. C.; SURANITI, A.; GARIBALDI, L. *Síndromes Neurológicas em Cães e Gatos*. São Caetano do Sul: Interbook, p. 2-31, 2004.

PORTENOY, R. K.; HAGEN, N. A. Breakthrough pain: definition, prevalence, and characteristics. *Pain*, v. 41, p. 273-281, 1990.

PORTENOY, R. K.; LESAGE, P. Pain: management of cancer pain. *Lancet*, v. 353, p. 1695-1700, 1999.

POULSEN, N. B.; HORSTERMANN, D. Pharmacodynamic and pharmacokinetic aspects of the non-inflammatory non-steroidal agent meloxicam in dogs. *DTW Dtsch Tierazil Wochenschr*, v. 106, p. 94-100, 1999.

RAJA, N. S.; MEYER, R. A.; CAMPBELL, M. D. Peripheral mechanisms of somatic pain. *Anesthesiology*, v. 68, p. 571-590, 1988.

RICKETTS, A. P.; LUNDY, K. M.; SEBEL, S. B. Evaluation of selective inhibition of canine cyclooxygenase 1 and 2 by carprofeno and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am. J. Vet. Res*., v. 59, p. 1441-1445, 1998.

ROBERTSON, S. A.; TAYLOR, P. M.; SEAR, J.W. Systemic uptake of buprenorphine by cats after oral mucosal administration. *Vet. Rec.*, v. 152, p. 675-678, 2003.

ROBINSON, T. M.; KRUSE-ELLIOTT, K. T.; MARKEL, M. D. *et al*. A comparison of transdermal fentanyl *versus* epidural morphine for analgesia in dogs undergoing major orthopedic surgery. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v. 35, p. 95-100, 1999.

RODRÍGUEZ, M. J.; CONTRERAS, D.; GÁLVEZ, R. *et al*. Double-blind evaluation of short-term analgesic efficacy of orally administered dexketoprofen trometamol and ketorolac in bone cancer pain. *Pain*, v. 104, p. 103-110, 2003.

SEVELIUS, E.; JONSSON, L. H. Pathogenic aspects of chronic liver disease in the dog. In: KIRK, R. D.; BONAGURA, J. D. *Current Veterinarian Therapy XII*. Philadelphia: WB Saunders, p. 740-742, 1995.

SHAFFORD, H. L.; LASCELLES, B. D. X.; HALLYER, P. W. Preemptive analgesia: managing pain before it begins. *Vet. Med.*, v. 96, p. 478-491, 2001.

SLINGSBY, L. S.; WATERMAN-PEARSON, A. E. Comparison between meloxicam and carprofeno for postoperative analgesia after feline ovariohysterectomy. *J. Small. Anim. Pract*. v. 43, p. 286-289, 2002.

STREPPA, H. K., JONES, C. J., BUDSBERG, S. C. Cyclooxygenase selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in canine blood. *Am. J. Vet. Res*. v. 63, p. 91-94, 2002.

STRUB, K. M.; MULLER, R. K. M. Relation between ulcerogenic activity of various NSAIDs and their potency as inhibitors of prostaglandin systhesis *in vivo*. In: BRUNE, K.; BAGGIOLINI, M. *Arachidonic Acid Metabolism Inflammation and Thrombosis*. Basel: Birkhauser Verlag, p. 245, 1979.

STUBHAUG, A.; BREIVIK, H.; EIDE, P.K. *et al*. Mapping of punctuate hyperalgesia surrounding a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensibilisation to pain following surgery. *Acta Anaesth. Sacand*., v. 41, p. 1124-1132, 1997.

TEIXEIRA, M. J.; OKADA, M.; ESCAPOLAN, H. B. Anticonvulsivantes no tratamento da dor. In: TEIXEIRA, M. J. *Dor Manual para o Clínico*. São Paulo: Atheneu, p. 91-99, 2006.

WATLING, C. J.; PAYNE, R. Management strategies for pain in the cancer patient. In: ASHBURN, M. A., RACE, L. J. *Management of pain*. Philadelphia: Churchill Livingstone, p. 473-488, 1998.

WELSH, E. M.; GETTINBY, G.; NOLAN, A. M. Comparison of a visual analogue scale and a numerical rating scale for assessment of lameness, using sheep as a model. *Am. J. Vet. Res.*, v. 54, p. 976-983, 1993.

WELSH, E. M.; NOLAN, A. M.; REID, J. Beneficial effects of administering carprofeno before surgery in dogs. *Vet. Rec.*, v. 141, p. 251-253, 1997.

WHELTON, A.; HAMILTON, C. W. Renal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: LEWIS, A.J., FURST, D.E. *Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs*. New York: Marcel Dekker, p. 207-215, 1994.

WILLIS, W. D.; CHUNG, J. M. Central mechanisms of pain. *J. Am. Vet. Med. Assoc*. v. 191, n. 10, p. 1200-1202, 1987.

WOODFORDE, J. M.; FIELDING, J. R. Pain and cancer. In: WEISEMBERG, M. *Pain, Clinical and Experimental Perspectives*. St Louis: Mosby. p. 326, 1975.

WOOLF, C. J.; CHONG, M. S. Preemptive analgesia: treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth. Analg*., v. 77, p. 362-379, 1993.

YAMAMOTO, T.; SAKASHITA, Y. COX-2 inhibitor prevents the development of hyperalgesia induced by intrathecal NMDA or AMPA. *Neuroreport*, v. 9, p. 3869-3873, 1998.

Anexos

Exemplos de escalas multifatoriais

Tabela 1 Escala da dor: escore de pontuação.

Parâmentro	Escore	Critério
Vocalização	0	Sem vocalização
	1	Vocalização, responde quando chamado ou acariciado
	2	Vocalização, não responde quando chamado nem acariciado
Movimento	0	Nenhum
	1	Muda de posição frequentemente
	2	Debate-se na gaiola
Agitação	0	Dormindo ou calmo
	1	Agitação leve
	2	Agitação moderada
	3	Agitação forte – histérico
Frequência respiratória	0	Até 10% maior que o valor pré-operatório
	1	10 a 20% maior que o valor pré-operatório

	2	20 a 30% maior que o valor pré-operatório
	3	Acima de 30% maior que o valor pré-operatório
Frequência cardíaca	0	Até 10% maior que o valor pré-operatório
	1	10 a 20% maior que o valor pré-operatório
	2	20 a 30% maior que o valor pré-operatório
	3	Acima de 30% maior que o valor pré-operatório

Adaptada de Conzemius *et al.*, 1997.[4]

Tabela 2 Escala de dor da Universidade de Melbourne.

Critério	Escore
Dados fisiológicos	
Parâmetros fisiológicos dentro dos valores normais de referência	0
Pupilas dilatadas	2
Percentual de incremento da frequência cardíaca em relação ao	1

valor pré-operatório. Escolher só uma: • > 20%	
• > 50%	2
• > 100%	3
Percentual de incremento da frequência cardíaca em relação ao valor pré-operatório. Escolher só uma: • > 20%	1
• > 50%	2
• > 100%	3
Temperatura retal excedendo os valores de referência	1
Salivação	2
Resposta à palpação	
Escolher só uma:	
• Sem mudanças em relação à resposta antes do procedimento	0
• Protege/reage quando tocado	2
• Protege/reage antes de ser tocado	3

Atividade	
Escolher só uma:	
• Em repouso (dormindo).	0
• Semiconsciente	0
• Acordado	1
• Comendo	0
• Intranquilo (movimentando-se continuamente, levantando-se e deitando-se)	2
• Rolando, debatendo-se	3
Estado mental	
Submisso	0
Extremadamente amigável	1
Desconfiado – cauteloso	2
Agressivo	3
Postura	
Protegendo a área afetada (incluindo a posição fetal)	2

Decúbito lateral	0
Decúbito esternal	1
Sentado ou em estação, com a cabeça levantada	1
Em estação, com a cabeça abaixada	2
Movimentando-se	1
Postura anormal (p. ex., posição de rezar, dorso arqueado)	2
Vocalização (não inclui latidos de alerta). Escolha só uma:	
• Sem vocalização	0
• Vocaliza quando tocado	2
• Vocalização intermitente	2
• Vocalização contínua	3

Adaptada de Firth e Haldane, 1999.[6]

Escala para a avaliação da qualidade de vida em cães com dor secundária ao câncer

Este questionário foi elaborado para avaliar a qualidade de vida em cães portadores de câncer. A pontuação varia de 0 a 36 e quanto menor o valor obtido na somatória, pior é a qualidade de vida. Essa informação pode ser usada para determinar a conduta terapêutica ou a necessidade de ajustes no

tratamento. O questionário deve ser respondido pela pessoa que mais conhece os hábitos e o comportamento normal do paciente.

1. Você acha que a doença atrapalha a vida do seu animal?	**2. O seu animal continua fazendo as coisas que gosta (brincar, passear, etc.)?**
0. ( ) Muitíssimo	0. ( ) Nunca mais fez
1. ( ) Muito	1. ( ) Raramente
2. ( ) Um pouco	2. ( ) Frequentemente
3. ( ) Não	3. ( ) Normalmente
3. Como está o temperamento do seu animal?	**4. O seu animal manteve os hábitos de higiene (lamber-se, por exemplo)?**
0. ( ) Totalmente alterado	0. ( ) Não
1. ( ) Alguns episódios de alteração	1. ( ) Raramente
2. ( ) Mudou pouco	2. ( ) Menos que antes
3. ( ) Normal	3. ( ) Está normal
5. Você acha que o seu animal sente dor?	**6. O seu animal tem apetite?**
0. ( ) Sempre	0. ( ) Não
1. ( ) Frequentemente	1. ( ) Só come forçado/só o que gosta
2. ( ) Raramente	2. ( ) Pouco

3. ( ) Nunca	3. ( ) Normal
7. O seu animal se cansa facilmente?	**8. Como está o sono do seu animal?**
0. ( ) Sempre	0. ( ) Muito ruim
1. ( ) Frequentemente	1. ( ) Ruim
2. ( ) Raramente	2. ( ) Bom
3. ( ) Está normal	3. ( ) Normal
9. O seu animal tem vômitos?	**10. Como está o intestino do seu animal?**
0. ( ) Sempre	0. ( ) Péssimo/funciona com dificuldade
1. ( ) Frequentemente	1. ( ) Ruim
2. ( ) Raramente	2. ( ) Quase normal
3. ( ) Não	3. ( ) Normal
11. O seu animal é capaz de se posicionar sozinho para fazer xixi e cocô?	**12. Quanta atenção o animal está dando para a família?**
0. ( ) Nunca mais conseguiu	0. ( ) Está indiferente
1. ( ) Raramente consegue	1. ( ) Pouca atenção
2. ( ) Às vezes consegue	2. ( ) Aumentou muito (carência)

3. ( ) Consegue normalmente	3. ( ) Não mudou/está normal

Adaptada de Yazbek e Fantoni, 2005.[8]

OceanofPDF.com

25 Síndromes Paraneoplásicas em Cães e Gatos

Juan Mangieri*

Definição

O termo síndromes paraneoplásicas refere-se ao conjunto de sinais e sintomas desenvolvidos em locais distantes da lesão primária, causados por substâncias humorais produzidas pelo tumor ou pelas células normais estimuladas pelas células neoplásicas.

Essas substâncias podem ser classificadas em dois grupos principais:

- Eutópicas: a neoplasia produz uma substância normalmente sintetizada pelo tecido, porém em excesso. Constitui-se, então, uma *síndrome paraneoplásica falsa*
- Ectópicas: a neoplasia produz uma substancia similar à produzida pelo organismo ou induz a produção dessa substância nas células normais. Constitui-se, assim, uma *síndrome paraneoplásica verdadeira*.

As síndromes paraneoplásicas podem manifestar-se antes do que a própria neoplasia (desse modo, se detectadas, é possível que a curto prazo manifeste-se a neoplasia primária), durante a manifestação ou após seu

tratamento (indicando recorrência macroscópica iminente da neoplasia causal).

Síndrome anorexia-caquexia associada ao câncer

Essa síndrome apresenta uma prevalência entre 30 e 85% em medicina, já na medicina veterinária apresenta-se em 27% dos gatos e 4% dos cães afetados pelo câncer. A relevância da síndrome está no fato de que diminui a eficácia dos agentes quimioterápicos pela alteração farmacocinética, bem como a tolerância a esses fármacos, reduz a cicatrização e minimiza as reservas corporais desencadeando complicações que podem manifestar-se após alguns tratamentos.

Em 1932, Warren afirmou que o grau de caquexia de um paciente é inversamente proporcional ao tempo de sobrevida e sempre implica prognóstico desfavorável.

Em pacientes com câncer, a massa primária pode induzir a resposta inflamatória sistêmica e o catabolismo tecidual, produzindo alterações na musculatura esquelética e no metabolismo das proteínas, dos carboidratos e dos lipídios, com perda da regulação do equilíbrio apetite-saciedade. Evidenciam-se, assim, perda progressiva de massa e peso corporal, depósitos adiposos, diminuição do apetite, astenia (fadiga muscular e mental), anemia, náuseas e imunossupressão.

Esses sinais de anorexia-caquexia por câncer devem diferenciar-se da caquexia por inanição. No primeiro caso, produz-se simultaneamente o desarranjo do apetite, perda da reserva lipídica, proteica e falha energética. Enquanto na caquexia por inanição, primeiro há uma diminuição da ingesta, o que leva à perda das reservas lipídicas e proteicas, culminando em falha energética. Os pacientes com câncer, além de não alimentar-se, manifestam um estado catabólico geral.

Alterações na vontade de se alimentar

Existem quatro pontos importantes: diminuição do apetite, saciedade precoce, alteração do gosto e estado nauseento. A Figura 25.1 representa a função das interleucinas na diminuição do apetite no paciente com câncer.

O esquema enfatiza que a anorexia associada ao câncer desenvolve-se com a interação de uma resposta inflamatória sistêmica.

Alterações no metabolismo dos carboidratos

Os pacientes com anorexia-caquexia por câncer apresentam *baixa tolerância à glicose*, sendo esta uma das primeiras alterações nesses pacientes. Posteriormente, a caquexia é desenvolvida também, causada possivelmente pela diminuição da sensibilidade dos tecidos à insulina (principalmente nos tecidos adiposo, muscular e hepático) por um efeito pós-receptor induzido pela elevada concentração do fator de necrose tumoral-alfa (TNF-α). Além disso, ocorre *alteração na liberação de insulina*, possivelmente relacionada com o aumento da concentração sanguínea de interleucinas.

Os pacientes com síndrome de anorexia-caquexia por câncer apresentam *hiperinsulinemia* com *normo* ou *hiperglicemia*.

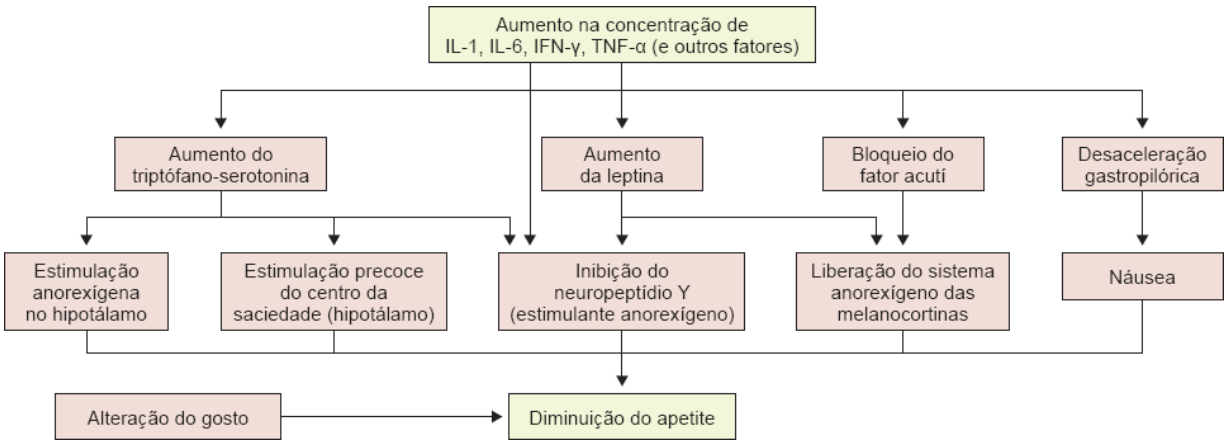


Figura 25.1 Representação esquemática de fisiologia da perda do apetite em pacientes com câncer. IL = interleucina; IFN-γ = interferon-gama; TNF-**a** = fator de necrose tumoral alfa.

Alterações no metabolismo dos lipídios

Em relação ao metabolismo lipídico, podem-se ressaltar alterações causadas pelas altas concentrações de citocinas (IL-1, IL-6, TNF-α e IFN-γ). A primeira delas é o aumento na produção do fator lipolítico e da leptina (ambos produzidos em grande quantidade pelos adipócitos sob efeito das citocinas mencionadas anteriormente). Isso gera um aumento da lipólise e maior concentração de colesterol e triglicerídios circulantes, evidenciando-se, assim, a segunda alteração. Por fim, essas citocinas também inibem a lipoproteína-lipase e a lecitina-colesterol-acetiltransferasa e, dessa forma, a elevada carga de triglicerídios não poderá ser eliminada, produzindose altas concentrações de colesterol associado a lipoproteínas de baixa densidade.

No balanço lipídico alterado, o aumento do estado catabólico é mais importante que a falha da síntese.

Alteração no metabolismo das proteínas

No paciente com câncer, essa alteração se caracteriza pelo estado catabólico (desdobramento) das proteínas estruturais do músculo esquelético e cardíaco. O TNF-α induz a célula neoplásica a produzir o fator proteolítico, que posteriormente ativará o sistema proteolítico da ubiquitina e “marcará” as proteínas estruturais do músculo estriado. Dessa forma, as proteínas são levadas à destruição pelo sistema enzimático. Nesse processo, o consumo de ATP é alto. Ainda, tem-se observado que as concentrações elevadas do TNF-α no paciente oncológico inibem a expressão do gene que codifica a síntese da albumina, conduzindo à hipoalbuminemia.

O estado catabólico proteico se traduz em equilíbrio proteico negativo que leva a:

- Perda de massa muscular, com consequente diminuição do peso corporal
- Diminuição da capacidade de resposta imune
- Alteração da função gastrintestinal
- Retraso na cicatrização.

Na presença do equilíbrio proteico negativo, o catabolismo é mais importante do que o anabolismo.

Alterações na absorção gastrintestinal

A concentração plasmática elevada do TNF-α e da IL-1 produz diminuição na absorção de lipídios e aminoácidos ao longo do trato gastrintestinal.

Falha energética

Nesses pacientes, existem várias causas pelas quais um desequilíbrio energético pode ocorrer: elevada necessidade de biotransformar ácido láctico e amônia no fígado (alto consumo de ATP) produzidos pelo tumor; alteração da membrana mitocondrial (alto nível de citocinas), o que produz falha na fosforilação do ADP e impede sua produção, gerando calor (termogênese); a termogênese aumenta a temperatura corporal e o gasto energético.

Apesar disso, a falha energética e o estado catabólico do paciente não parecem aumentar as necessidades energéticas totais em descanso, que podem até mesmo estar diminuídas. Isso poderia ser resposta à apresentação da *síndrome do doente crónico* não tireóideo (ou *doente eutireóideo*). Essa síndrome, porém, não é um quadro exclusivo do paciente com câncer e pode estar presente em qualquer animal que sofra de uma enfermidade crônica desgastante.

Nessa síndrome, a principal falha está na T3. Isso ocorre em virtude da diminuição da conversão de T4 para T3 por perda de efetividade da enzima 5-deiodinase periférica e também porque parte da T3 circulante é transformada em compostos sulfatados não ativos. Quando o quadro é avançado, também haverá queda na produção de T4 por diminuição da disponibilidade de matéria-prima por parte da tireoide. Também poderá ocorrer falha no transporte de T4 pelo fato de que IL-1, IL-6 e TNF-α diminuem a atividade da TBG pela T4, aumentando o valor da T4 livre.

Atualmente, afirma-se que a TSH não tem variação porque se trata de um "hipotireoidismo seletivo" em alguns órgãos (principalmente músculo). Contudo, no contexto global, o paciente é "eutireóideo".

Por esses motivos, a suplementação da T4 não é benéfica, já a da T3 até agora apresenta resultados conflitivos. Essas alterações parecem ser um mecanismo de defesa para diminuir a taxa metabólica e a gravidade do estado catabólico.

Achados físico-químicos

Os achados bioquímicos são:

- Aumento da concentração sérica de lactato
- Hiperinsulinemia com normo ou hiperglicemia (hipoglicemia em casos avançados)
- Aumento do colesterol e triglicerídios totais
- Proteínas séricas totais normais ou aumentadas com hipo-albuminemia
- T4 normal ou baixa
- Achados hematológicos compatíveis com anemia.

Os achados físicos são:

- Perda grave de peso
- Fadiga
- Perda progressiva de massa muscular corporal
- Perda progressiva dos depósitos adiposos.

Manejo nutricional

Os objetivos gerais são:

- Melhorar a capacidade funcional do paciente
- Aumentar a resposta terapêutica
- Diminuir a morbimortalidade perioperatória

- Melhorar a qualidade de vida do paciente.

É importante manter os requerimentos nutricionais e energéticos do paciente oncológico. O médico, portanto, não deve demorar ou duvidar na decisão de dar suporte nutricional, se assim for necessário.

Requerimentos energéticos

Pacientes com câncer não apresentam maior requerimento energético[1], embora alguns autores assegurem que deve ser aplicado um fator de 1,3 vez aos requerimentos energéticos em repouso.[2]

Para o cálculo dos requerimentos energéticos em repouso (RER) e de manutenção (REM), os autores recomendam as seguintes fórmulas:

$$RER = [(\text{peso corporal em kg}) \times 30 + 70]$$
$$REM = RER \times F$$

Sendo F um fator que dependerá da espécie, do estilo de vida e do estado reprodutivo do paciente, eis os seus valores para:

- Cães não castrados = 1,8
- Cães castrados = 1,6
- Gatos não castrados = 1,6
- Gatos castrados = 1,2
- Gatos obesos = 1,0.

Nos pacientes com síndrome anorexia-caquexia por câncer, não é suficiente aumentar o aporte energético e modificar a fonte de energia da dieta. Para buscar o equilíbrio metabólico-nutricional, é necessário romper o efeito catabólico que o paciente apresenta, garantir que o aporte energético da dieta é apropriado para o paciente e assegurar o correto aproveitamento dos nutrientes pelo organismo.

Características ideais do alimento oferecido

“O melhor alimento é aquele que o paciente quiser comer.”
Esse conceito é fundamental em relação à nutrição do paciente oncológico.

Em contexto geral, pode-se dizer que o alimento para o paciente com câncer deve cumprir com as seguintes características: os hidratos de carbono devem estar na quantidade mínima indispensável; a proteína deve ter alto valor biológico e alta biodisponibilidade contendo aminoácidos úteis para o paciente com câncer; os lipídios devem conter altos níveis de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa, pertencentes ao grupo ômega-3 e baixos níveis de ácidos graxos do grupo ômega-6, além de ser a principal fonte de energia.

Anulação do ciclo catabólico

Até agora, tem sido expresso que o quadro fisiopatológico da síndrome anorexia-caquexia por câncer deve-se, principalmente, à resposta inflamatória sistêmica e que as manifestações resultantes ocorrem principalmente por causa de uma sobre-expressão do estado catabólico, e não por falha do estado anabólico.

Para tentar anular esse ciclo fisiopatológico, a melhor alternativa é remover a causa primária, ou seja, a neoplasia. No entanto, em algumas ocasiões, o estado do paciente não permite alcançar este objetivo, sendo necessário manejar o estado nutricional do paciente antes de tentar o tratamento oncológico.

Farmacologicamente, pode-se tentar anular o ciclo catabólico mediante o uso de corticosteroides ou de anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) com ou sem a adição de ácido eicosapentaenoico (EPA).

Em pacientes anoréxicos é aconselhável utilizar corticosteroides, pois evitam a formação de interleucinas e atuam diretamente estimulando o apetite e diminuindo o estado nauseoso. O fármaco mais utilizado é o fosfato de betametasona (Corteroid®, Lab. Montpellier) 0,05 a 0,1 mg/kg VO ou IM a cada 8 a 12 h.

Em pacientes que mantêm apetência, os autores preferem o uso de AINE. Geralmente, em cães indica-se o firocoxib (Previcox® – Merial) 5 mg/kg/dia VO até a melhora do estado geral. Em gatos, a primeira escolha é o meloxicam 0,1 mg/kg/dia VO.

Alguns autores descrevem que a administração conjunta de EPA favorece a recuperação (ver suplementação com EPA mais adiante). Todavia, o paciente deve estar recebendo alimentação oral, pois sua formulação é em cápsulas.

Suplementos nutricionais

Anabólicos

O uso da *oxandrolona* ou *nandrolona* em pacientes com caquexia associada ao câncer produziu ganho de massa magra e melhorou o estado geral do paciente. Os autores recomendam *decanoato de nandrolona* (Deca-Durobolin®, Lab. Schering-Plough/Organon, 50 mg/mℓ) 1 a 3 mg/kg via IM a cada 1 a 2 semanas, até conseguir os resultados desejados. É importante que, quando esses esteroides anabólicos forem utilizados, o paciente receba uma adequada quantidade de calorias e aminoácidos.

Aminoácidos

De cadeia ramificada (valina, leucina e isoleucina)

Esses aminoácidos estimulam a formação de tecido muscular no paciente com câncer e diminuem a saciedade precoce e a anorexia, pela concorrência na barreira hematencefálica com o triptófano, por intermédio dos receptores serotoninérgicos hipotalâmicos, bloqueando assim os estímulos anorexígenos. O autor utiliza uma dose de 100 a 200 mg/kg/dia (dose que provoca efeito antiproteolítico). Deve-se considerar que os compostos comerciais têm diferentes concentrações (variam entre 1.000 e 5.000 mg

por comprimido) e até mesmo com proporções diferentes entre os três aminoácidos.

Glutamina

As células neoplásicas são grandes consumidoras de glutamina. Então, para manter os níveis sanguíneos desse aminoácido, o músculo cede glutamina ao sangue, levando à fraqueza muscular e até mesmo prostração em casos de extrema gravidade. O grande consumo de glutamina pelas células neoplásicas priva também os linfócitos e as células epiteliais intestinais desse aminoácido, alterando assim sua função.

Em pacientes com grave perda de massa muscular, extrema debilidade muscular e sensação de abandono, sugere-se a suplementação com glutamina 1 a 2 colheres de chá espalhada na comida por dia (aproximadamente, 5 a 10 g); os requerimentos teóricos são de 500 mg/kg/dia.

Ácidos graxos ômega-3

São ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa, a qual pertencem o *ácido eicosapentaenoico* (EPA) e o *ácido docosahexaenoico* (DHA).

Entre os diferentes benefícios do ômega-3, podem-se incluir:

- Diminuição dos níveis de IL-1 y TNF-a
- O EPA diminui a concentração do ácido 15-hidroxitetraenoico (15-HETES), reduzindo assim a proteólise muscular
- Combate à ação do fator mobilizador de lipídios (o fator lipolítico), por meio da inibição direta da adenilciclase e do fator indutor de proteólise
- Estímulo à mitogênese dos linfócitos
- Diminuição da concentração de ácido láctico no sangue
- Melhora da tolerância à glicose no paciente com câncer
- Favorecimento da função da barreira na mucosa gastrintestinal.

Atualmente, os autores utilizam doses de 1 a 3 g por dia divididos em 2 ou 3 refeições (Regulip® cápsulas 1.000 mg, Lab. Raffo), principalmente naqueles pacientes que evidenciam perda de peso corporal e do estado geral.

Suplementação nutricional via enteral

Os produtos a seguir têm sido usados pelos autores.

Convalescence®

Este produto úmido está disponível em lata nas seguintes versões: 400 g e 195 kcal ou 50 g e 220 kcal (este último deve ser dissolvido em 100 a 200 mℓ de água). É altamente palatável e bem aceito pelos pacientes. Se administrado por sonda (esofágica, gástrica), recomenda-se adicionar água na relação 2 a 3:1 e liquidificá-lo para que possa passar pela sonda.

Osmolite HN® (Lab. Abbott)

Excelente produto pelo seu rendimento e facilidade de administração por sonda esofágica, gástrica ou duodeno jejunal. É comercializado em frascos de 1.000 mℓ, deve ser conservado a 8 a 10°C e protegido da luz. Contém 1 kcal/mℓ e tem 244 mOsm/ℓ.

Ensure®Plus (Lab. Abbott)

Produto comercializado em frasco de 230 mℓ, pronto para uso, com o total de 1,48 kcal/mℓ, sendo hiperosmolar 500 a 600 mOsm/ℓ.

LKR Adultos (Lab. Nutricia-Bagó)

Produto em pó (lata com 325 g), sendo necessário misturar 50 g (medida contida em uma lata) com 180 mℓ de água, para uma concentração final de 23%, contendo assim 1 kcal/mℓ e 270 mOsm/ℓ.

Nutrisón 1.0 (Lab. Nutricia-Bagó)

Disponível em frasco com 1.000 mℓ com 1 kcal/mℓ, pronto para o uso, com 255 mOsm/ℓ.

A/D Hill´s Prescription Diet (Hill)

Ótima palatabilidade e, além dos constituintes básicos, contém BCAA e glutamina. Os autores obtiveram excelentes resultados com este produto. Para usá-lo, deve-se misturá-lo com 2 a 4 partes de água (a quantidade de água dependerá da via de administração – oral forçado ou voluntário, sondas esofágicas, gástricas etc.); usando 2 partes de água, é possível administrá-lo pela sonda F8. É iso-osmolar e contém 180 kcal/lata (1.150 kcal/kg de produto).

Administração de alimentos e suplementos

A ordem de preferência para que o paciente receba suas necessidades energéticas são:

- Procurar o consumo voluntário
- Estimulação farmacológica do apetite
- Alimentação enteral
- Alimentação parenteral.

O ideal é que o paciente sempre ingira o alimento por conta e vontade própria, já que é uma maneira fisiológica e não invasiva. Deve-se respeitar a ingestão oral voluntária em todos os casos em que o paciente ingira quantidades acima de 75% das necessidades energéticas de manutenção. É importante não forçar a ingestão oral em gatos que têm claras manifestações de náuseas. Porém, nem todos os pacientes terão ingestão voluntária adequada e, portanto, a intervenção profissional para facilitar e/ou promover a ingestão de alimento ou administrá-lo diretamente será requerida.

Estimulação farmacológica do apetite

Cipro-heptadina

É um antisserotoninérgico que causa bloqueio da via anorexígena no hipotálamo. Recomenda-se usar 2 a 4 mg VO 1 a 2 vezes/dia durante 7 dias (Apetil®; 10 a 20 gotas, 1 ou 2 vezes/dia).

Acetato de megestrol

Estimula a síntese do neuropeptídio Y (estimulante orexígeno hipotalâmico) e impede o efeito anorexígeno das interleucinas (IL-1, IL-6 y FNT-α) sobre o hipotálamo, embora não reverta por si mesmo a síndrome anorexia-caquexia por câncer e não tenha benefícios em tratamentos prolongados. É administrado em uma dose de 0,25 a 0,5 mg/kg a cada 24 h (Singestar®, Lab. Konig, comprimidos × 20 mg; ¼ comprimido para cada 10 kg) VO durante 4 dias e, em seguida, a cada 2 a 3 dias. Nos gatos, pode provocar hiperglicemia e alterações da mama e em cães, possivelmente hipertensão. É necessária especial precaução em pacientes que aumentem rapidamente de peso, decorrente da retenção de água e do depósito de tecido graxo, mas não por geração de massa magra.

Diazepam

Seu efeito é quase imediato, mas de curta duração; o gato deve ter à sua frente o recipiente com a ração. É utilizada a dose de 0,05 a 0,1 mg/kg IV. Tem maior efetividade em gatos do que em cães, e os resultados são mais efetivos com Valium® (Lab. Roche) do que com outras marcas.

Glicocorticoides

Esses agentes funcionam principalmente inibindo a síntese e/ou a liberação de citocinas pró-inflamatórias (especialmente do TNF-α e da IL-1) (ver Figura 25.1); além disso, eliminam o efeito nauseoso e estimulam a síntese

do neuropeptídio Y. Os autores utilizam fosfato de betametasona (Corteroid®, Lab. Montpellier; comprimidos de 0,6; 1,2 mg e gotas de 0,6 mg/mℓ = 20 gotas; injetável de 4 mg/mℓ) na dose de 0,05 a 0,1 mg/kg VO ou IM a cada 12 h durante 3 a 5 dias. Não é possível demonstrar que um corticosteroide é superior em relação à sua capacidade de estimular o apetite.

Metoclopramida

Diminui a anorexia por eliminação do estado nauseoso e diminui a saciedade precoce. Melhora a saída piloroduodenal. Este fármaco é administrado na dose de 0,2 mg/kg SC ou 0,5 mg/kg VO a cada 8 h (infusão contínua 2 mg/kg/24 h IV).

Alimentação enteral

Sempre que possível, manter o trato gastrintestinal trabalhando para conservar seu tropismo e função, além de diminuir o risco de translocação bacteriana.

As formas de alimentação enteral incluem:

- Oral voluntária/forçada
- Sonda nasoesofágica
- Sonda esofágica
- Gastrostomia por sonda de Foley
- Jejunostomia por sonda.

Sonda nasoesofágica

Os cães têm melhor tolerância à sonda nasal do que os gatos; também pelo tamanho do cão, geralmente podem ser usadas sondas de maior diâmetro, o que facilita a administração da formulação nutricional escolhida.

O extremo distal da sonda deve ficar na porção distal do esôfago torácico, sem ingressar no estômago. Para esse procedimento, o primeiro passo é medir o comprimento necessário da sonda para cada paciente. Com a cabeça e o pescoço em extensão, mede- se a distância entre a narina e a nona costela – e essa distância é marcada na sonda a ser colocada.

No meato nasal ventral, deposita-se anestésico local, já no extremo da sonda anestésico local, anestésico em gel. A sonda entra apoiada no assoalho da cavidade nasal, para assim ingressar no meato nasal ventral. Para facilitar essa etapa, pode exercer-se ligeira pressão sobre a face dorsal do plano nasal durante a inserção da sonda.

Já dentro da cavidade nasal, a sonda é impulsada suavemente. Se o paciente estiver consciente, fará movimentos de deglutição aproveitando-os na passagem da sonda para o esôfago. Com o paciente inconsciente ou anestesiado, deve-se observar a faringe e a laringe para garantir que a sonda não seja introduzida no lúmen da laringe. Estando a sonda no esôfago, deve ser inserida em forma caudal até alcançar a distância demarcada.

A bibliografia sugere utilizar sondas calibre F3-8 (1 a 3 mm). O autor frequentemente usa sonda nasogástrica K33 (equivalente a F6 ou de 2 mm de diâmetro) na maioria dos gatos e cães de pequeno porte; já em cães de maior tamanho, utiliza sonda nasogástrica K33-30 (equivalente a F6-F8 ou de 2 e 2,7 mm, respectivamente).

É importante que a sonda não ultrapasse o esfíncter esofágico inferior (principalmente no cão), já que é comum e nocivo o desenvolvimento de refluxo. A sonda pode ser posicionada por 3 a 7 dias. Na experiência do autor, essas sondas não são bem toleradas pelos pacientes principalmente depois de 1 a 2 dias de serem colocadas.

Sonda esofágica

Em um primeiro momento, é mensurado o cumprimento que deverá ter a sonda dentro do trato digestivo. Essa medida é equivalente a distância entre

o ponto de entrada no pescoço e a nona costela. O ponto de entrada situa-se na parede ventrolateral esquerda do pescoço, no setor caudal do terço cranial, caudal à asa do atlas e sempre dorsal à veia jugular externa e caudal ao setor da laringe.

É introduzida no esôfago VO uma pinça de ângulo reto ou pinça de Hallsted curva, de ramas longas, até atingir a região cervical mencionada. Nesse ponto, exerce-se pressão para que as pontas da pinça abram a parede esofágica e os tecidos moles adjacentes, e a pele é incidida com um bisturi até ser possível visualizar a ponta da pinça, que se abre e agarra o extremo da sonda para ser levada até a cavidade bucal. Em seguida, a ponta da sonda é dobrada e empurrada ao interior do esôfago e desliza-se de forma caudal até o ponto desejado.

Em gatos, é uma técnica muito usada após cirurgias de ablação maiores, principalmente quando se tem dúvida da rápida recuperação, assim como em procedimentos maiores da cavidade oral em ambas as espécies. A literatura sugere usar sondas com calibre até F14 (4,7 mm), porém alguns autores recomendem o uso de sondas F20 (6,7 mm). Em gatos e cães de pequeno porte, geralmente usa-se a sonda nasogástrica K30 (F8 = 2,7 mm), embora este diâmetro dificulte a passagem de alguns alimentos e se faça necessário processá-los mais. Porém, tem a vantagem de evitar o desconforto nos pacientes quando iniciam a alimentação voluntária e permite suplementar a ingestão voluntária quando o paciente não alcança a ingestão calórica mínima desejada. Geralmente, em cães de maior porte, o autor usa sondas de até 3,7 mm de diâmetro (F11). Esse tipo de sonda é utilizado por até 10 dias sem problema nenhum. Alguns autores mencionam que a permanência de sondas dentro do esôfago durante mais de 14 dias produz esofagite ulcerativa, principalmente na região de contato do extremo livre intraluminal.

Gastrostomia por sonda de Foley

Quando se utiliza a gastrostomia por sonda de Foley para alimentação, sua colocação é um procedimento rápido. O ponto de entrada abdominal é por meio de uma pequena laparatomia estrelada imediatamente caudal ao extremo flutuante da 12ª costela esquerda, exteriorizando o setor esquerdo do estômago e fixando a parede seromuscular deste órgão à parede abdominal mediante uma série de pontos de fixação. Logo depois, uma sutura em jarreta e uma inciso-punção central é realizada na parede do estômago, para a passagem da sovnda de Foley (F18 a F16 em cães e F14-F16 em gatos). Já na luz estomacal insufla-se o balão, ajusta-se a jarreta e tensa-se para fora a sonda de Foley. Para finalizar, fixam-se as paredes evertidas do estômago à pele e a sonda é fixada por uma sutura tipo bailarina.

Este procedimento é fácil, rápido e, em pacientes com comprometimento geral, pode ser feito com anestesia local. Infelizmente a manutenção da sonda em posição e os cuidados pós-operatórios são pobremente realizados quando o paciente não se encontra hospitalizado, existindo o risco de saída involuntária/prematura da sonda, além da infecção no trajeto mural até peritonite.

Jejunostomia por sonda

A sonda é passada através de um ponto do flanco direito ventral e já dentro do abdome existem duas técnicas a seguir. A mais utilizada é a criação de um túnel de submucosa de 1 a 2 cm através da serosa-muscular no borde antimesentérico do intestino delgado, deixando intacta a mucosa. Em seguida, uma pequena abertura de 2 mm é feita na mucosa no extremo aboral da incisão prévia, ingressando a sonda por este orifício até o lúmen intestinal. Nessa entrada, deve-se fazer uma jarreta, utilizando náilon monofilamento 4/0 ou 5/0. A seguir, é necessário suturar a muscular e serosa sobre a sonda (pontos simples separados com náilon 4/0), criando assim a tunelização e o ponto de emergência da sonda através da serosa que

se encontra no extremo oral da incisão original. Depois, deve-se fixar essa porção do intestino delgado à parede abdominal. A outra técnica é ingressar com trocar de grande diâmetro para o lúmen intestinal deslizando-o 8 a 10 cm cranialmente e, nesse ponto, incidir a parede do intestino em sentido inverso (de dentro para fora) tentando fazer o túnel no trajeto. Uma vez feito isso, passa-se a sonda por dentro do trocar até o lúmen intestinal e retira-se o trocar cuidando que o extremo livre da sonda fique dentro do lúmen. Realizam-se pontos simples separados com náilon monofilamento 4/0 ou 3/0 no ponto de entrada do trocar e uma sutura em jarreta em torno do ponto da entrada da sonda ao intestino. Em seguida, realiza-se um procedimento a fim de fixar a porção intestinal de entrada da sonda à parede abdominal.

Ao utilizar qualquer dessas técnicas, uma vez dentro do lúmen intestinal, a sonda é dirigida em aboral cerca de 20 a 30 cm. Rotineiramente, utiliza-se uma sonda nasogástrica K30 (F8 = 2,7 mm). Essa técnica é exigente e precisa de extremo cuidado ao introduzir a sonda. Normalmente, é empregada quando a laparotomia faz parte da intervenção cirúrgica primária e raramente é usada como foco principal do procedimento.

Em relação ao uso das sondas nasogástrica e esofágica, o volume estabelecido deve ser administrado lentamente (10 a 15 min). É importante que o paciente fique com o esôfago em posição de declive, com a porção caudal mais baixa que a cranial – essa posição deve ser mantida durante pelo menos 10 min após concluir a administração do alimento. O volume total diário pode ser dividido em 4 a 6 tomadas por dia, evitando refeições de mais de 15 mℓ/kg. Quando são utilizadas sondas gástricas ou intestinais, pode-se administrar o alimento em etapas (4 a 6 vezes/dia), mas em alguns casos é preferível fazer administrações lentas e prolongadas, com intervalos de 4 a 8 h iniciando com volumes de 1 a 2 mℓ/kg/hora e posteriormente aumentando de forma progressiva com rigoroso controle.

Quando se oferecem alimentos com alto conteúdo energético e/ou alta osmolaridade, principalmente em pacientes com falha energética grave, no primeiro dia deve-se administrar 30% do cálculo total do requerimento energético e aumentar progressivamente em 30 a 35% nos dias sucessivos (se não se apresentarem náuseas, vômitos ou diarreia) para, no 3º ou 4º dia, oferecer 100% do valor calculado. Se o paciente manifestar intolerância, é indicado descansar 8 a 12 h e voltar ao volume tolerado mantendo-o durante 24 h, para depois tentar novamente o aumento progressivo.

Antes e depois da administração do alimento, é preciso lavar a sonda com água morna em um volume equivalente ao dobro de sua capacidade. As fórmulas para nutrição enteral devem ser oferecidas à temperatura ambiente (a administração do produto frio pode causar diarreia e, se estiver quente, pode provocar efeitos secundários importantes). Na maioria dos casos, é necessário diluir com água (em relação 1:2-3 bem misturado). Quando se utilizam fórmulas comerciais enterais, elas não precisam ser filtradas antes de administrá-las. No entanto, quando se empregam alimentos comerciais secos que são processados até alcançar uma consistência líquida ou pastosa, é conveniente filtrá-los antes de ser administrados, para diminuir a possibilidade de obstrução da sonda.

Para consultar as formulações usadas para esse fim, ver a secção “Suplementação nutricional via enteral”, anteriormente descrita. É importante lembrar-se de que a alimentação enteral é contraindicada em: alterações hemodinâmicas (é importante que o paciente que está recebendo alimentação *enteral esteja corretamente hidratado*); hiperglicemia não controlada; íleo paralítico; hemorragia ativa no trato gastrintestinal; e insuficiên-cia multiorgânica.

Anemia e câncer

O paciente oncológico manifesta com alguma frequência anemia de gravidade variável, que às vezes pode comprometer as opções terapêuticas

que se pretendem utilizar. Suas causas são variáveis e requerem uma análise acurada para identificar qual é a principal no caso do paciente em tratamento.

A anemia em pacientes com câncer é associada à diminuição da qualidade de vida, da resposta e tolerância terapêuticas e à progressão da lesão neoplásica.

Entre os diversos tipos de anemia que um paciente com câncer pode apresentar, a anemia por doença crônica é uma verdadeira síndrome paraneoplásica, e a resposta inflamatória sistêmica revela-se novamente um papel importante na fisiopatologia da síndrome.

Anemia da doença crônica

Anemia da inflamação, síndrome anêmica associada a citocinas e anemia do câncer, os eventos fisiopatológicos associados incluem: sequestro do ferro, atividade insuficiente da eritropoetina e diminuição da vida média circulante do eritrócito.

Sequestro do ferro com bloqueio da reutilização

Na maioria dos pacientes com câncer, a anemia presente é similar à de tipo ferropênica. Geralmente, não ocorre em virtude da dieta ferropriva, mas, sim, por deficiente uso e sequestro do ferro pelos macrófagos, que fagocitam e retêm a lactoferrina e apoferritina (produtos que contêm ferro em grandes quantidades). O ferro fagocitado não pode ser reutilizado em razão de mecanismos ainda desconhecidos. Embora o TNF-α, a IL-6 e o INF-γ possam estar implicados, essas citocinas induzem o fígado a produzir hepcidina, que bloqueia a função da ferroporina-1 (bomba de efluxo), impedindo o transporte do ferro pela membrana celular dos macrófagos.

Atividade da eritropoetina ante-enfermidade crônica e inibição da formação de colônias eritróideas

O paciente com câncer apresenta ineficiência na atividade da eritropoetina (EPO) na formação de colônias eritrocitárias por causa da deficiência funcional de ferro, já que esse é um elemento necessário para essa atividade. A IL-1, a IL-6, o TNF-α, o IFN-γ e o fator de crescimento transformante beta induzem falha na síntese de mRNA para EPO, diminuindo sua produção. Além disso, as citocinas diminuem a afinidade dos receptores para EPO localizados sobre as células estromais da medula óssea (produtoras do fator estimulante de colônias eritrocitárias) e a capacidade de resposta das células mães eritróideas a estes fatores. Isso tudo faz com que se reduza a produção de eritrócitos nos pacientes com câncer.

Diminuição da vida média esperada dos eritrócitos circulantes

Com o aumento da concentração sérica de IL-1, diminui-se a vida média esperada dos eritrócitos circulantes, levando as células mais novas à hemólise seletiva dentro do sistema retículo endotelial.

■ Manejo

Suplementação com ferro, vitamina B12 e ácido fólico

O ferro é essencial para a ação da EPO. O melhor efeito logra-secom a administração parenteral (intramuscular) de 1 a 2 mg/kg IM a cada 24 a 48 h (Yectafer® ampolas por 100 mg). Geralmente, o autor suplementa ferro em pacientes com hemoglobina entre 9 e 11 g/dℓ, esperando um tempo prudente para avaliar os resultados.

Na maioria dos casos, o ferro é administrado junto com vitamina B12 e ácido fólico. A dose de vitamina B12 é de 250 a 1.000 μg IM a cada 5 a 7 dias por 4 semanas e do ácido fólico 0,5 a 2 mg IM a cada 24 a 48 h.

Normalmente, o autor usa Anemidox® com apresentação em sachê; a ampola I contém 15 mg de ácido fólico, enquanto a ampola II, 1 mg de vitamina B12 (e outras vitaminas do complexo B).

Suplementação com eritropoetina

Diante de quadros anêmicos com Hb de 8 a 10 g/dℓ e que dispõem de tempo para serem tratados em forma conservadora, previamente ao manejo definitivo da neoplasia causal, é possível usar EPO (EPOrH), já que em aproximadamente 40% dos pacientes é possível conseguir aumento de 2 g/dℓ na concentração de Hb, sendo este procedimento sugerido pela literatura. No entanto, é preciso considerar outros efeitos que estão relacionados com a aplicação da EPO.

Tem sido observado que o desenvolvimento de focos de isquemia dentro de uma massa neoplásica em crescimento pode levar à produção do fator induzível de hipoxia tipo-1, o que provoca a transcrição do gene que codifica o receptor para EPO. Dessa forma, a EPO (endógena ou exógena) atua sobre a célula neoplásica como agente mitogênico e antiapoptótico, estimulando a angiogênese dentro da neoplasia[3], favorecendo o crescimento do tumor, fato confirmado em neoplasias mamárias e câncer de cabeça e pescoço.[4] Na Medicina, foi encontrada maior taxa de mortalidade em pacientes com neoplasias expressando receptores para EPO e tratados com esse hormônio. Outro fator a ser considerado é a produção de anticorpos anti-EPOrH (50% em cães), com resposta cruzada à EPO endógena, conduzindo a uma aplasia eritrocitária.

O autor não aconselha o uso de EPOrH em cães com anemia.

Transfusão de sangue completa ou concentrado de eritrócitos

Quando a anemia é grave (hematócrito < 25% e/ou hemoglobina < 8 g/dℓ) e o paciente precisa de cirurgia urgente sem tempo para esperar resposta ao tratamento médico, o paciente deverá receber transfusão de sangue completa fresca ou concentrado de eritrócitos. Isso permitirá o tratamento cirúrgico rápido da massa causante da anemia.

O volume de sangue a ser utilizado na transfusão pode ser determinado pela clássica fórmula:

$$[C\ 2{,}2 \times \text{peso corporal em kg}) \times 40] \times \frac{\text{Hto desejado - Hto receptor}}{\text{Hto doador}}$$

No entanto, pode-se recorrer ao rápido cálculo de 10 mℓ/kg de sangue completa tendo em conta que, com um hematócrito doador de 40%, a cada 2,2 mℓ/kg o hematócrito receptor aumentará em 1%.

O sangue deve ser administrado em uma velocidade de infusão de 0,5 mℓ/kg/h junto com NaCl 0,9%.

Coagulação intravascular disseminada

Em pacientes com câncer, a coagulação intravascular disseminada (CID) pode ser causada pela formação de imunocomplexos originados a partir da grande liberação de antígenos tissulares à circulação, produto do múltiplo dano endotelial causado pelas altas concentrações de IL-1. Por sua vez, como ocorre com o hemangiossarcoma (HSA), a liberação de agentes pró-coagulantes tissulares desde as células neoplásicas – como tromboplastina, substância pró-coagulante do câncer e macrófagos ativados (pela IL-1) que podem produzir tromboplastina – também é um agente causal comum.

A CID apresenta-se em duas etapas. Na primeira, ocorre excessiva formação de fibrina e agregação plaquetária levando ao desenvolvimento de múltiplos microtrombos (*fase de hipercoagulabilidade*). Com o avanço do quadro, apresenta-se o consumo dos fatores de coagulação e das plaquetas junto com o aumento nos produtos de degradação da fibrina (inibidores da agregação plaquetária). Conduz-se, assim, à *fase hemorrágica* com sangramento multiorgânico difuso e necrose hemorrágica que pode culminar em insuficiência multiorgânica.

Os pacientes podem apresentar CID como uma síndrome aguda ou fulminante, ou no extremo oposto, podem evoluir para a fase de hipercoagulabilidade crônica ou CID silente.

Pacientes com câncer apresentam na maioria dos casos CID crônica silente com curso muito mais lento e hipercoagulabilidade latente sem

hemorragia espontânea. Muitos desses pacientes terão resultados laboratoriais compatíveis com CID em desenvolvimento, embora não manifestem quadros hemorrágicos espontâneos. De acordo com um estudo em pacientes com câncer, observou-se que pouco menos de um terço dos pacientes com resultados laboratoriais de CID apresentava hemorragia espontânea.

As neoplasias mais comuns associadas a desenvolvimento de CID incluem:

- Leucemia
- Hemangiossarcoma
- Carcinoma inflamatório/infiltrativo agudo de mama
- Carcinoma tireóideo.

Visto que a maioria desses pacientes demora muito para apresentar um quadro de hemorragia espontânea, apesar dessa tranquilidade aparente, o quadro se desenvolve de forma silente e é muito importante avaliá-los regularmente.

Essas avaliações incluem:

- Contagem plaquetária: é desejável que o paciente tenha um mínimo de oito plaquetas por campo de grande aumento ou contagem acima de 100.000/mm^3
- Tempo de sangramento da mucosa labial: somente realizá-lo quando a contagem das plaquetas estiver normal, o valor esperado é ≤ 4 min
- Antitrombina III: não é um teste que possa ser realizado rotineiramente; seu valor normal é uma atividade de 90 a 120%
- Produtos de degradação da fibrina: < 5 µg/dℓ
- Fibrinogênio: seu valor anormal é inferior a 100 mg/dℓ; no entanto, é controverso, já que autores asseguram que é um fator relevante e outros indicam que só será possível obter algum resultado frente a um quadro muito avançado

• *Dímero D*: não é um teste rotineiro para o autor, mas seu valor de corte é acima dos 250 µg/dℓ
• Tempo de tromboplastina parcial ativada: ≥ 16 s
• Tempo de protrombina: ≥ 6 s
• Hemograma que deixe em evidência anemia e presença de esquistocitos (indicativos de anemia microangiopática).

A maioria dos pacientes com CID silente apresenta trombocitopenia (90% dos casos), prolongação do tempo de tromboplastina parcial ativado (88% dos casos), fibrinogênio na faixa inferior ou diminuído (exceto nos quadros recentes que podem mostrar tendência ao valor normal ou superior 400 mg/d ℓ), presença de esquistocitos (consequência de anemia microangiopática em 76% dos casos) e anemia. A diminuição de fibrinogênio só é observada em casos muito avançados. Se existir a possibilidade de se avaliar a atividade da antitrombina III, este é o melhor teste indicativo quando a atividade resultante for inferior a 90%.

Na maioria dos pacientes pode ser evidente também aumento da atividade das enzimas hepáticas.

O desenvolvimento da fase hemorrágica é clinicamente evidenciado pela apresentação de petequeias e equimoses em superfícies mucosas e cutâneas, formação de hematomas sem explicação aparente e hematúria hemoglobinúria. É possível observar sangramento nos pontos de venopunção (geralmente é um sinal frequente que ocasiona a suspeita).

■ Manejo do paciente

Não há dúvida de que o melhor momento para tratar esses pacientes é quando apresentam o quadro silente. Esse conceito é tão significativo que é fundamental estar ciente dessa possibilidade em casos de alto risco e realizar os exames pertinentes na procura da doença.

Fase silente

Se houver evidência de CID silente prévio ao tratamento oncológico, principalmente se for cirúrgico, o autor utiliza:

- *Heparina*. Nos casos silentes, administrar uma dose inicial de 100 UI/kg IV e, em seguida, uma dose de 50 UI/kg SC a cada 8 h por 24 a 48 h. A dose de 50 a 75 UI/kg tem a vantagem de que não prolonga por si mesma o tempo de tromboplastina parcial ativada e, por conseguinte, este teste pode ser utilizado para monitorar o paciente
- Ácido acetilsalicílico (AAS). Administra-se a dose de 1 mg/kg VO a cada 12 h em cães. Em HSA, inicia-se no momento do diagnóstico e continua-se até 7 dias após cirurgia, se for indicada (com exceção para a conclusão da janela pericárdica nos HSA de átrio direito não ressecável, nos quais a administração é constante). Nas cadelas com carcinoma inflamatório agudo de mama, a administração de AAS é ao longo de todo o tratamento.

Fase hemorrágica

Administração de sangue fresco completa heparinizada. Esse sangue proporciona eritrócitos, fatores de coagulação, plaquetas e antitrombina III, a qual é necessária para a ação da heparina (diminuída no paciente com CID). Na bolsa de transfusão de 450 mℓ, agregam-se 100 UI de heparina/kg de peso e deixa-se em repouso à temperatura ambiente por 30 min antes da administração. Após a administração do sangue, mantém-se a heparinização a 50 UI/kg via SC a cada 8 h.

Fluidoterapia agressiva, para manter a estabilidade da mi-crocirculação.

É necessário sempre controlar a *oxigenação* do paciente, a ocorrência de *infecções* e evidências que possam sugerir *doen*ça tromboembólica (o autor observa isso com maior frequência na parte distal do antebraço, nos pulmões e no sistema nervoso central).

Síndrome de hiperviscosidade sanguínea ou hiperproteico globulínico

A hipergamaglobulinemia pode ser causada por doenças neoplásicas e não neoplásicas. Mieloma múltiplo, linfoma, leucemia e plasmocitoma são as neoplasias que, com maior frequência, estão associados a essa síndrome. Induzem maior produção de fracção de globulinas (em relação com a subunidade chamada proteína M) involucrando a IgA, IgM e/ou IgG; as duas primeiras são as que se associam com maior frequência à síndrome de hiperviscosidade, em virtude de seu peso molecular.

Essa síndrome pode causar:

- Alterações da retina:
  - Distensão venosa
  - Desprendimento de retina
  - Hemorragia
- Alterações hemodinâmico-vasculares:
  - Distensão vascular
  - Estases circulatórias
  - Insuficiência cardíaca congestiva; quando há alteração miocárdica valvular prévia, o aumento do volume plasmático pode provocá-la
- Alterações neurológicas:
  - Mudanças comportamentais
  - Letargo/estupor
  - Ataxia
  - Síndrome vestibular
  - Convulsões
  - Pressão cefálica contra objetos (dor de cabeça?)
- Alterações na coagulação:
  - Falha na agregação plaquetária (trombocitopenia é pouco frequente) e bloqueio do fator VIII. As alterações na coagulação conduzem à

manifestação de petequeias e equimoses na pele e gengiva e hemorragia retiniana, nasal (epistasse) e digestiva

• Hiperglobulinemia: geralmente, acima de 9 g/dℓ. É importante verificar a taxa de aumento por meio de proteinograma plasmático electroforético. Na maioria dos casos, estão aumentadas as globulinas beta e/ou gama. Note-se que existem várias causas não neoplásicas para o aumento das globulinas, incluindo erliquiose e microfilariose

• Hipoalbuminemia: decorre da perda renal causada por vasculopatia glomerular

• Proteinúria: presença de albumina. Nos casos de mieloma, pode ser pesquisada a proteína de Bence-Jones por eletroforese

• Formação de *pilhas de moeda* na avaliação do esfregaço sanguíneo, provavelmente em virtude do aumento das proteínas séricas

• Alterações da ecotextura do fígado e baço.

Manejo do paciente

O ideal é atacar a doença neoplásica que está causando a hiperviscosidade sanguínea. Quando o quadro for grave e o paciente não puder aguardar a resposta da lesão primária, pode-se realizar flebotomia evacuadora (20 mℓ/kg) associada à administração de solução de NaCl 0,9% (30 a 50 mℓ/kg), 1 vez/dia durante 1 a 3 dias consecutivos, dependendo da resposta do paciente.

Hipercalcemia relacionada com o câncer (hipercalcemia maligna)

A hipercalcemia em cães é causada principalmente por doença neoplásica, diagnosticada em 60 a 70% dos pacientes com hipercalcemia. Nos gatos, essa porcentagem é menor (inferior a 30%). A síndrome hipercalcêmica

humoral maligna (hipercalcemia humoral maligna ou hipercalcemia maligna) é a verdadeira hipercalcemia paraneoplásica.

Está associada a neoplasias produtoras do peptídio relacionado com o paratormônio (PTHrP). Este peptídio tem similitude de 70% na sequência de aminoácidos em relação a PTH, isto permite que em excesso atue sobre os receptores da PTH. Outra opção é quando a neoplasia induz a produção elevada de IL-1β (antes chamado fator ativador de osteoclastos), IL-6, TNF-α e o fator de crescimento-b1, citocinas que podem provocar sobre-expressão do mRNA para a PTHrP ou induzir produção de fatores indutores da osteogênese não relacionados com o PTHrP.

As neoplasias mais frequentemente envolvidas são:

- Linfoma, particularmente quando comprometido o timo ou os linfonodos mediastínicos (até em 40% desses pacientes); geralmente em virtude da secreção de PTHrP ou de fator ativador da reabsorção óssea mediado pela atividade estimulante da adenilatociclasa. Os linfomas, além disso, podem produzir hidroxicolecalciferol, que aumenta a absorção intestinal de cálcio
- Adenocarcinoma apócrino dos sacos anais ocorre em 80 a 90% dos casos, geralmente pela produção de PTHrP
- Mieloma múltiplo e neoplasias de mama. Essas neoplasias têm células que invadem o canal medular e liberam IL-1, TNF-α e a PG-E2, citocinas que estimulam a ação dos osteoclastos adjacentes
- Outras neoplasias que foram descritas como causantes dessa síndrome são carcinoma tireóideo, carcinoma broncogênico pulmonar, semioma, tumor de células de Leydig, carcinoma espinocelular, carcinoma de pâncreas, carcinoma nasal, carcinoma ovárico, carcinoma renal e carcinoma de próstata.

Quando a PTH é produzida em excesso ou apresentam-se altas concentrações de PTHrP, sua ação provoca:

• Aumento da atividade de osteoclastos, destruindo a matriz óssea, e liberação do cálcio no sangue
• Aumento da excreção renal de fósforo, levando à hipofosfatemia (embora ocorra hiperfosfatemia em casos avançados com insuficiência renal grave)
• Aumento da reabsorção renal de cálcio, o aumento do teor de cálcio no sangue (mecanismo mediado pelo cAMP)
• Diminuição da atividade dos osteoblastos
• Liberação desde o osso de fatores de crescimento (como o fator de crescimento transformante-beta) para favorecer o crescimento da neoplasia.

A hipercalcemia é definida como concentração > 12 mg/dℓ de cálcio sérico total corrigido. Embora a gravidade dessa doença possa ser classificada com base nos níveis séricos de cálcio em leve: 12 a 15 mg/dℓ, moderada: 15 a 18 mg/dℓ e grave: > 18 mg/dℓ, é importante interpretar o cálcio com seu valor ajustado.

A maioria das hipercalcemias acima de 15 mg/dℓ corresponde à síndrome paraneoplásica, principalmente quando associadas a leve hipofosfatemia.

As alterações gerais consequentes da hipercalcemia incluem:

• Renais:
  – Inibição da ATPase de membrana e alteração da sensibilidade tubular ao hormônio antidiurético, levando à polidipsia e poliúria
  – Vasoconstrição da arteríola glomerular aferente, com a consequente diminuição da filtração glomerular e do fluxo plasmático renal, levando à degeneração, necrose e calcificação do epitélio renal, quadro que culmina em insuficiência renal
  – Em ultrassonografia, esses rins podem revelar o sinal do halo, caracterizado por uma linha ecodensa na zona cortical profunda paralela à linha corticomedular.

- Sistema nervoso e músculo esquelético:
  - Causadas principalmente pela alteração na condução elétrica e a contração das fibrilas musculares, levando a constipação intestinal, fraqueza muscular, espasmos, convulsões, estupor, confusão e coma
- Sistema cardiovascular:
  - Alterações na condução elétrica do miocárdio provocando frequentemente bloqueios atrioventriculares e bradicardia
  - Apresenta-se vasoconstrição que leva à hipertensão
- Outros:
  - Também podem-se observar mineralização de tecidos moles, fraturas ósseas (por alteração estrutural), diminuição do apetite, vômitos e perda de peso.

Os sinais que se manifestam geralmente quando a concentração do cálcio está acima de 15 mg/dℓ são poliúria/polidipsia, letargia, diminuição do apetite e fraqueza; e quando maior que 18 mg/dℓ aumenta a prevalência de convulsões e arritmias cardíacas, sendo essa uma situação de emergência.

Tratamento da neoplasia causal

É a parte fundamental do manejo da hipercalcemia maligna. No entanto, nem sempre se espera a resposta ao tratamento da causa primária e muitas vezes não se pode tratar a neoplasia sem a correção primária da hipercalcemia. Nesses casos, devem ser considerados os seguintes protocolos.

Calciurese dependente do sódio

Corrige-se mediante a administração de NaCl 0,9% IV 100 a 150 mℓ/kg em 24 h. Nesse caso, deve-se ter cuidado com os animais cardiopatas. Esse procedimento aumenta a filtração glomerular e aumenta a calciurese dependente do sódio. A duração dessa ação calciurética é de 2 a 3 dias.

Furosemida

A furosemida é utilizada na dose de 1 a 4 mg/kg IV ou VO 2 a 3 vezes/dia; em pacientes bem hidratados. Inibe indiretamente a reabsorção de cálcio por inibição da bomba de Cl^-, na asa ascendente de Henle.

Prednisona

Quando os dois tratamentos iniciais forem ineficientes, pode-se adicionar à terapia prednisona (Cortipyrem B® – Lab. Gador) na dose de 0,5 mg/kg VO, 2 vezes/dia. Sua ação se dá pelo aumento da excreção renal de cálcio, pela diminuição da absorção intestinal de cálcio e pela diminuição da ação do fator ativador de osteoclastos.

Difosfonatos

Quando é necessário manter o nível do cálcio por longo período e sabe-se que a causa primária não poderá ser eliminada, podem-se utilizar os difosfonatos como agentes únicos ou junto com os tratamentos anteriores. Esse grupo de agentes liga a hidroxiapatita, interferindo na reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos.

Os difosfonatos disponíveis para uso no meio são:

- *Pamidronato*: 1,0 a 1,5 mg/kg em 150 mℓ de NaCl 0,9% IV em 2 h a cada 4 semanas (Aminomux®, Gador, frasco por 30 mg e 90 mg). Custo acessível. Seu efeito se manifesta em 2 a 6 dias e dura 4 semanas
- *Clordronato*: 20 a 25 mg/kg, infusão IV em 4 h, a cada 4 semanas
- *Zoledronato*: nesse caso, deve ser usada a dose de 0,25 mg/kg diluída em NaCl 0,9% e administrada por infusão IV em menos de 30 min. Está disponível como ácido zoledrônico, em frascos com 4 mg/m ℓ (Laboratórios Novartis e Richet). Apresenta maior eficácia que o pamidronato e tem ação mais prolongada, podendo se se manter por até 1 ano. O grande fator limitante é seu alto custo.

Hipoglicemia

A hipoglicemia é definida como concentração sanguínea de glicose abaixo de 70 mg/d ℓ . No entanto, sinais são observados com concentrações inferiores a 50 mg/d ℓ , dependendo do curso evolutivo da hipoglicemia (aguda *vs.* crônica; primeiro episódio ou episódios repetitivos).

Os mecanismos envolvidos podem incluir: excesso de utilização de glicose, alterações no metabolismo da glicose, secreção de peptídios símil-insulina (fatores de crescimento símil-insulina tipos I e II), inibição de hormônios contrarreguladores, alteração na sensibilidade dos receptores insulínicos e aumento da insulina unida à proteína M (mieloma múltiple). Não deve ser descartada a possibilidade de que a hipoglicemia secundária varie, agrave e prolongue a diminuição do apetite, embora esta não seja uma síndrome paraneoplásica.

Para diferenciar a hipoglicemia causada por insulinoma daquela produzida por uma síndrome paraneoplásica pode-se utilizar alguma das fórmulas apresentadas a seguir:

$$\left.\frac{\text{Insulina (}\mu\text{U/m }\ell\text{)}}{\text{Glicemia (mg/m}\ell\text{)}}\right\} \geq 0{,}3 \text{ sugere insulinoma}$$

$$\left.\frac{\text{Glicemia}}{\text{Insulina}}\right\} \leq 2{,}5 \text{ sugere insulinoma}$$

$$\left.\frac{\text{Insulina} \times 100}{\text{Glicemia - 30}}\right\} = \begin{array}{l} \leq 30 \text{ sugere neoplasia extrapancreática ou pancreática não beta, mas não descarta o insulinoma} \\ > 30 \text{ sugere insulinoma} \end{array}$$

O tumor mais frequentemente envolvido é o carcinoma hepatocelular. Os sinais clínicos observados incluem desorientação, fraqueza, paresia, reflexos anormais, ataxia, cegueira, convulsões, coma, tremores musculares, taquicardia e vômitos.

Tratamento

Eliminar a neoplasia causal

É o tratamento ideal, mas nem sempre pode ser realizado. Caso seja necessário corrigir a glicemia antes do tratamento definitivo ou como procedimento de emergência, a seguir serão descritas algumas alternativas.

Uso de soluções glicosadas

Usa-se combinação de NaCl 0,9% + glicose ao 5%; *não administrar bólus de glicose hipertônica*, porque provocam a liberação de insulina ou composto símil-insulina, levando à hipoglicemia posterior.

Prednisona

É utilizada a 0,25 a 1,0 mg/kg VO 2 vezes/DIA. Induz a gliconeogênese hepática e diminui a utilização periférica da glicose. É necessário que, junto com a administração desse fármaco, o paciente receba alimentação adequada.

Osteopatia hipertrófica (pulmonar, osteoartropatia pulmonar, acropaquia, enfermidade de Pierre-Marie)

É uma doença poliosteótica secundária caraterizada por desenvolvimento e neoproliferação óssea periosteal difusa nos ossos longos dos membros, acompanhada ou não por engrossamento da cápsula articular fibrosa. As regiões mais afetadas são antebraço distal, perna e região do metacarpo e metatarso; no entanto, em casos avançados, podem ser afetados todos os ossos dos membros, incluindo a escápula, pelve e até mesmo costelas. As lesões são bilaterais e simétricas.

Inicialmente produz-se deformação não edematosa e firme, o paciente pode manifestar dor à palpação-pressão profunda e pode estar associada à hipertermia. A lesão periosteal inicial é a metaplasia fibrocondroide e, em

seguida, desenvolve-se proliferação óssea periosteal. Com o avanço do quadro, o paciente começa a manifestar claudicação, que aumenta progressivamente. Ao exame radiológico, encontra-se uma lesão clássica de neoformação extraperióstica em paliçada, com espículas ósseas a 90º da superfície do osso, sem alteração da cortical.

Essas lesões, em 98% dos casos são secundárias a patologias intratorácicas ou das costelas; nos outros casos, apresentam-se com massas em órgãos abdominais, sendo a bexiga o órgão afetado com maior frequência. As lesões primárias podem ser neoplásicas ou não (abscessos, granulomas, atelectasia pulmonar, entre outras).

Há duas teorias sobre sua fisiopatologia. Na primeira delas, alguns acreditam que as massas liberam uma "toxina" que provoca irritação perióstica e capsular, observando-se infiltração por células redondas e, posteriormente, proliferação óssea. A outra teoria baseia-se no reflexo neurovascular, cuja via aferente seriam os nervos vago e/ou intercostais. Ao estimular esses nervos, produz-se uma alteração do fluxo sanguíneo perióstico, respondendo com a formação de tecido fibroso e, posteriormente, com espículas ósseas.

Manejo

Ablação da neoplasia causal

Os sinais clínicos diminuíram em 2 semanas, no entanto a claudicação e os sinais radiográficos levaram de 3 a 4 meses para ser controlados. Todavia, na maioria dos casos, os sinais radiográficos diminuem, mas não desaparecem. Infelizmente, esta não é a realidade na maioria dos casos tratados pelo autor.

Vagotomia

É um procedimento descrito na Medicina quando a neoplasia causal não é ressecável, no entanto não é um procedimento recomendado na Veterinária.

Prednisona

É administrada em doses de 1 a 2 mg/kg/dia VO; diminui os sinais, tirando a dor, diminuindo o edema dos membros e permitindo melhoria na marcha. A duração deste efeito é variável. Esse protocolo é utilizado pelo autor na maioria dos casos.

Outras síndromes paraneoplásicas

■ Síndromes associadas a células sanguíneas

Leucopenia

Em paciente com câncer, este achado pode decorrer em virtude de:

- Invasão tumoral na medula óssea (não é síndrome paraneo-plásica)
- Diminuição da vida média dos leucócitos circulantes
- Mielossupresão provocada por fatores liberados pelas células neoplásicas
- Mielossupresão induzida por agentes quimioterápicos (não é síndrome paraneoplásica).

Leucocitose

A causa provável estaria relacionada com a produção de citocinas estimulantes de colônias pelas células neoplásicas. A leucocitose neutrofílica foi descrita no linfoma, carcinoma renal, carcinoma de glândulas salivais e fibrossarcoma. Já o leucocitose eosinofílica foi descrita em adenocarcinoma de mama, mastocitoma e fibrossarcoma. Essa manifestação talvez seja mais comum do que se acredita.

Eritrocitose

As possíveis causas são:

- Produção direta de um fator eritropoético pela célula neoplásica

• Hiperprodução do fator eritropoético renal, induzida por hipoxia (fator induzido por hipoxia tipo 1) e liberação de citocinas pela neoplasia
• Alterações no metabolismo da eritropoetina
• Falha da regulação dos fatores induzidos por hipoxia decorrente da mutação de alguns genes supressores de tumores.

As neoplasias associadas a essa síndrome são carcinoma renal, tumores hepáticos, linfomas e tumor venéreo transmissível.

Trombocitopenia

É uma síndrome associada a neoplasias linfoproliferativas, neoplasias de grande porte e hemangiossarcoma. A trombocitopenia observada em neoplasias produtoras de estrógeno não é considerada uma síndrome paraneoplásica verdadeira.

A possível causa é a baixa produção plaquetária (por liberação de citocinas inibidoras de unidades formadoras de colônias). Outra opção poderia ser maior destruição e/ou utilização plaquetária, em virtude da microangiopatia com formação de agregados plaquetários no endotélio, alterado pela microcirculação da neoplasia (hemangiossarcoma) ou em virtude de uma reação imunomediada (linfoma e carcinoma inflamatório agudo de mama).

■ Produção ectópica de ACTH ou símil-ACTH

Em cães, só tem sido descrita em associação com neoplasias primárias de pulmão; também pode produzir-se com carcinoma brônquico, timoma, tumores de células beta pancreáticas e feocromocitomas.

O quadro desencadeado é similar ao observado na síndrome de Cushing.

Nesse caso, é imperativo o tratamento da doença primária. Quando o quadro for grave ou o tratamento primário não indicado, deverá ser avaliada a administração de cetoconazol.

Transtornos neurológicos

São pouco frequentes na Veterinária. Acredita-se que são causados por fenômenos imunomediados gerados por mecanismos desconhecidos.

Talvez o quadro mais descrito embora com pouca frequência seja a *polineuropatia* por demielinização e/ou degeneração axônico. Geralmente é secundária a neoplasias de pulmão, insulinoma, carcinomas pancreático, tireoideano ou prostático, melanoma, mastocitoma e hemangiossarcoma. Não deve ser confundida com a polineuropatia produzida por vincristina ou cisplatino.

Também tem sido descrita a *mielopatia necrosante ascendente* por degeneração espongiforme, desmielinização e degeneração axônico, secundária a carcinomas hepatocelulares.

Outro ponto a ser considerado é que 47% dos pacientes com timoma apresentam *miastenia gravis.*

Reação hepática inespecífica

É provável que esse quadro seja uma resposta a uma reação por indução enzimática causada pela célula neoplásica. Foi observada em neoplasias de mama (principalmente) e osteossarcoma, mas não se descarta sua apresentação em outros tipos de neoplasia.

As características da síndrome são:

- Aumento na concentração sérica de fosfatase alcalina (FAS). Quando a neoplasia é removida completamente, a concentração da FAS deve retornar à faixa normal no período de 90 a 120 dias
- Alterações ultrassonográficas hepáticas. Observa-se principalmente congestão venosa intra-hepática com aparência descrita como “comido pelas traças”. Essa imagem deve-se normalizar em 90 a 120 dias após remoção completa da massa. Também têm sido observados casos com lesões hepáticas múltiplas, mais o menos circulares, com distribuição difusa, caracterizadas por distúrbio misto no padrão ecográfico, que

necessariamente deve ser diferenciado de hepatite crônica e lesões metastáticas. No entanto, a única forma de se chegar ao diagnóstico definitivo é a biopsia. Não deve ser precipitado o diagnóstico de doença metastática hepática pelo fato de se observarem lesões difusas nesse órgão em associação com lesão neoplásica no paciente. Outro tipo de lesão observado corresponde a lesões hepáticas únicas, hipo ou anecoicas, com diagnóstico histológico de necrose; no entanto, não se sabe se são causadas por neoplasia ou se são uma patologia concorrente.

De qualquer forma, é importante enfatizar que por meio da ultrassonografia não devem ser realizados diagnósticos definitivos de metástase hepática, e as alterações hepáticas deverão ser definidas pela avaliação histológica.

Transtornos cutâneos

Os principais transtornos cutâneos estão demonstrados na Tabela 25.1.

Tabela 25.1 Síndromes paraneoplásicas cutâneas.

Síndrome paraneoplásica	Neoplasias associadas	Lesões
Alopecia	Gatos com carcinoma pancreático e metástase hepática, adenocarcinoma de ductos biliares e linfoma	Alopecia súbita com predomínio em abdome e membros adjacente aos coxins; com menor frequência em orelhas e zona periocular. Pelos removidos facilmente. Outros sinais incluem inapetência,

		letargia, perda de peso e claudicação
Dermatite esfoliativa	Timoma	Inicia-se na cabeça e se projeta até o abdome e os membros. As lesões iniciais correspondem a eritema leve e contínuo, como dermatite não pruriginosa, progressiva e descamativa
Hiperplasia dérmicacolagenosa-nodular(dermatofibrose nodular)	Pastores-alemães com neoplasias renais, liomioma uterino múltiplo ou carcinoma pancreático	Múltiplos nódulos na pele, com crescimento lento e consistência firme, localizados principalmente em membros, embora possam afetar outras partes do corpo, dependendo da ocasião Apresentam-se muito antes da doença primária
Eritema necrolíticomigratório	Glucagonomas e hepatopatias crônicas não oncológicas (não é uma síndrome paraneoplásica)	Lesões crostrosas com erosão ou ulceração em coxins, focinho, união mucocutânea e escroto, porém também pode ser observado na região lombossacra

Eritema multiforme cutâneo	Feocromocitoma Carcinoma pulmonar Mastocitoma	Eritema e erupção aguda na pele e/ou mucosas
Pênfigo vulgar/foliáceo	Linfoma Tumor de células de Sertoli Carcinoma de mama	Bolhas intraepidérmicas Erosões na pele e mucosa oral

Referências bibliográficas

1. OGILVIE, G.; WALTERS, L. M.; SALMAN, M. D. *et al*. Resting energy expenditure in dogs with nonhematopoietic malignancy before and after excision of tumors. *J. Vet. Res.*, v. 57, p. 1463-1467, 1996.
2. MAULDIN, G. Nutritional management of the cancer patient. In WITHROW, S.; VAIL, D. (eds.). *Withrow and MacEwen´s small animal clinical oncology*. 4. ed., 2007.
3. YASUDA, Y.; FUJITA, Y.; MASUDA, S. *et al*. Erythropoietin is involved in growth and angiogenesis in malignant tumors of female reproductive organs. *Carcinogenesis*, v. 23, p. 1797-1805, 2002.
4. SFACTERIA, A.; MAZZULLO, G.; BERTANI, C. *et al*. Erythropoietin receptor expression in canine mammary tumors: an immunohistochemical study. *Vet. Path.*, v. 42, p. 837-840, 2005.

Bibliografia

ALMAGRO, D. Hemostasia y cáncer. Disponível em: http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol21_2_05/hih01205.pdf. Acesso em: 21/09/2015.

ARGILÉS, J.; BUSQUETS, S.; MOORE-CARRASCO, R. *et al*. Fisiopatología de la caquexia neoplásica. *Nutr. Hosp.*, v. 21, p. 4-9, 2006.

ARGILÉS, J.; MOORE-CARRASCO, R.; BUSQUETS, S. *et al*. Catabolic mediators as targets for cancer cachexia. *Drug Disc. Today*, v. 15, p. 838-844,2003.

BAEZ, J.; MICHEL, K. E.; SORENMO, K. *et al*. The characterization of cancer cachexia in cats. *En. Proc. Am. Coll. Vet. Int. Med.*, p. 4, 2002.

BARACOS, V. Regulation of skeletal-muscle-protein turnover in cancer-associated cachexia. *Nutrition*, v. 16, p. 1015, 2000.

BARBER, M.; Mcmillan, D. C.; PRESTON, T. *et al*. Metabolic response to feeding in weight-losing pancreatic cancer patients and its modulation by a fish-enrichecid nutritional supplement. *Clinical Science*, v. 98, p. 389-399, 2000.

BERGMAN, P. Paraneoplastic syndromes. In: WITHROW, S.; VAIL, D. (eds.) *Withrow and MacEwen´s small animal clinical oncology*. 4. ed., 2004.

BING, C.; BAO, Y.; JENKINS, J. *et al*. Zinc-a2-glycoprotein, a lipid mobilizing factor, as expressed in adipocytes and is up-regulated in mice with cancer cachexia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, v. 100, p. 2500-2505, 2004.

BLAN, C. Erythropoietin in cancer: presumption of innocence? *Stem cells*, v. 25, p. 2094-2097, 2007.

BLANCO, R. V.; HERNÁNDEZ, A. A. A.; LINARES, J. C. M. *et al*. Presencia de inmunocomplejos circulantes y alteraciones en el sistema del complemento en pacientes con leucemia promielocítica y coagulación intravascular diseminada. *Rev. Cubana Hematol. Inmunol. Hemoter.*, v. 15, 1999.

CANGIANO, C.; LAVIANO, A.; MEGUID, M. M. *et* al. Effects of administration of oral branched-chain amino acids on anorexia and caloric intake in cancer patient. *J. Nat. Cancer Inst.*, v. 88, p. 550-552, 1996.

CHEW, D. *Hypercalcemia in dogs: approach to diagnosis and treatment*. Disponível em: http://www.vin.com/VINDBPub/SearchPB/Proceedings/PR05000/PR00156.htm. Acesso em: 21/09/2015.

COUTO, C. G. Coagulación intravascular diseminada en perros y gatos. *Med. Vet.*, p. 547-554, 1999.

DEWEY, A.; BAUGHAN, C.; DEAN, T. *et al*. Eicosapentaenoic (EPA, an omega-3 fatty acid from fish oil) for the treatment of cancer cachexia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 1, CD004597, 2007.

FEARON, K.; BARBER, M. D.; MOSES, A. G. *et al*. Double-blind placebo-controlled randomized study of eicosapentaaenoic acid diester in patients with cancer cachexia. *J. Clin. Onc.*, v. 24, p. 3401-3407, 2006.

FERRANDO, A.; STUART, C. A.; SHEFFIELD-MOORE, M. *et al*. Inactivity amplifies the catabolic response of skeletalmuscle to cortisol. *J. Clin. Endocr. Metab.*, v. 84, p. 3515-3521; 1999.

FORRESTER, S.; FALLIN, E. Diagnosis and managing the hypercalcemia of malignancy. *Vet. Med.*, v. 1, p. 26, 1992.

FOX, L. The paraneoplastic syndromes. In: BONAGURA, J. (ed.) *Kirk´s current veterinary therapy*, 1995.

GIORDANO, A.; CALVANI, M.; PETILLO, O. *et* al. Skeletal muscle metabolism in physiology and in cancer disease. *J. Cell Biochem.,* v. 90, p. 170-186, 2003.

GOMEZ, L. M. Síndrome del paciente eutiróideo enfermo. *Boletín de Escuela de Medicina*, v. 29, 2000.

HARDEE, M.; ARCASOY, M. O.; BLACKWELL, K. L. *et al*. Erythropoietin biology in cancer. *Clin. Cancer Res.,* v. 12, p. 332-339, 2006.

HARDEE, M.; RABBANI, Z. N.; ARCASOY, M. O. *et al*. Erythropoietin inhibits apoptosis in breast cancer cells via an Akt-dependent pathway without modulating *in vivo* chemosensitivity. *Mol. Cancer Therp.*, v. 5, p. 356-361, 2006.

HEADLY, S.; RIBEIRO, E. A.; SANTOS, G. J. V. G. *et* al. Canine hypertrophic osteopathy associated with extrathoracic lesions. *Ciencia Rural*, v. 35, p. 941, 2005.

HOLLER, J.; OZER, H. Hematopoietic therapy: hematopoietic growth factor. In: DEVITA, V. *Principles and practices of oncology*, cap. 52, 7. ed., 2004.

INVI, A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: are neuropeptides the key? *Cancer Res.*, v. 59, p. 4493, 1999.

INVI, A. Cancer anorexia-cacchexia syndrome: current issues in research and management. *Cancer J. Clin.,* v. 52, p. 72, 2002.

JIMENEZ, C.; GARAVITO, G. Hipercalcemia humoral maligna. *ver. Colomb. Cancerol.,* v. 9, p. 38, 2005.

LAVIANO, A.; MEGUID, M. M.; INUI, A. *et al*. Therapy insight: cancer anorexia-cachexia syndrome: when all you can eat is yourself. *Nat. Clin. Pract. Oncol.,* v. 2, p. 158-165, 2005.

LENEHAN, T.; FETTER, A. Hypertrophic osteopathy. In: NEWTON, C.; NUNAMAKER, D. (eds.) *Textbook of small animal orthopedics*, cap. 51, 1985.

LEYLAND-JONES, B. Breast cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly. *Lancet Oncology*, v. 4, p. 459, 2003.

LLOVERA, M.; GARCÍA-MARTÍNEZ, C.; AGELL, N. *et al*. TNF can directly induce the expression of ubiquitin dependent proteolytic system in rat soleus muscles. *Biochem. Buiphys. Res. Commun.,* v. 230, p. 238-241, 1997.

MICHEL, K.; SORENMO, K.; SHOFER, F. S. Evaluation of body condition and weight loss in dogs presented to a veterinary oncology service. *J. Vet. Int. Med.,* v. 18, p. 692-695, 2004.

NELSON, K.; WALSH, D.; HUSSEIN, M. *et al*. A phase II study of low-dose megestrol acetate using twice-daily dosing for anorexia in nonhormonally dependent cancer. *Am. J. Hosp. Palliat. Care*, v.19, 206, 2002.

NELSON, R. Hypercalcemia in dogs and cats: etiology and diagnostic approach. In: *Proc WSAVA* 27th meeting, 2002.

OGILVIE, G.; FETTMAN, M. J.; MALLINCKRODT, C. H. *et al*.: Effect of fish oil, arginine and doxorubicin chemotherapy on remission and survival time for dogs with lymphoma: a double-blind, randomized placebo-controlled study. *Cancer,* v. 88, p. 1916-1928; 2000.

OSTERBORG, A.; AAPRO, M.; CORNES, P. *et al.* Preclinical studies of erythropoietin proteins to correct cancer-related anemia. *Eur. J. Cancer,* v. 43, p. 510-519, 2007.

PABÓN, R. G.; LEIRIA, M. R., GIMENA, F. V. Coagulación intravascular diseminada: fisiopatología. En principios de urgencia, emergencia y cuidados críticos. Disponível em: http://tratado.uninet.edu/c0603i.html. Acesso em: 21/09/2015.

PAJONK, F.; WEIL, A.; SOMMER, A. *et al*. The erythropoietin-receptor pathway modulates survival of cancer cells. *Oncogene*, v. 23, p. 8987-8991, 2004.

RIZZO, J.; LICHTIN, A. E.; WOOLF, S. H. *et* al. Use of epoietin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *J. Clin. Oncol.,* v. 20, p. 4083-4107, 2002.

RUSSELL, S.; TISDALE, M. Effect of eicosapentaenoic acid (EPA) on expression of a lipid mobilizing factor in adipose tissue in cancer cachexia. *Prost, Leukotrienes and Essential Fatty Acids,* v. 72, p. 409, 2005.

SAVER, L.; DAUCHY, R. T.; BLASK, D. E. *et al*. Mechanism for the antitumor and anticachectic effects of n-3 fatty acids. *Cancer Res.,* v. 60, p. 5289-5295, 2000.

STEWART, A. Hypercalcemia associated with cancer. *N England J Med,* v. 352, p. 373, 2005.

TISDALE, M. Cancer anorexia and cachexia. *Nutrition,* v. 17, p. 438, 2001.

TOGNI, V.; OTA, C. C.; FOLADOR, A. *et al*. Cancer caquexia and tumor growth reduction in Walker 256 tumor-bearing rats supplemented with N-3 polyinsatured fatty acids for one generation. *Nutr. Cancer,* v. 46, p. 52, 2003.

WEISS, D.; KREHBIEL, J. D.; LUND, J. E. *et al*. Studies of the pathogenesis of anemia of inflammation: mechanism of impaired erythropoiesis. *Am. J. Vet. Res.,* v. 44, p. 1832-1832, 1983.

WYSOLMERSKI, J.; BROADUS, A.: Hypercalcemia of malignancy: the central role of parathyroid hormone-related protein. *Ann. Rev. Med.,* v. 45, p. 189, 1994.

YASUDA, Y.; FUJITA, Y.; MATSUO, T. *et al*. Erythropoietin regulates tumor growth of human malignancies. *Carcinogenesis*, v. 24,1021-1029, 2003.

YOSHIDA, S.; KAIBARA, A.; ISHIBASHI, N. *et al*. Glutamine supplementation in cancer patients. *Nutrition,* v. 17, p. 766-768, 2001.

1 Capítulo traduzido do espanhol por Ricardo Andres Ramirez Uscategui e Alfredo Calpa Oliva.

OceanofPDF.com

26 Neoplasias Cutâneas

Fabrizio Grandi e Mariana Cristina Hoeppner Rondelli

Estadiamento clínico das neoplasias cutâneas

O estadiamento clínico das neoplasias, em uma visão geral, objetiva auxiliar no estabelecimento do prognóstico e do tratamento. Para o estadiamento clínico da maioria das neoplasias cutâneas malignas, utiliza-se o método TNM, recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS):

- Tumor primário (T):
  - TX: tumor primário não pode ser avaliado
  - T0: não há evidência de tumor primário
  - Tis: carcinoma *in situ*
  - T1: tumor com 2 cm ou menos em sua maior dimensão
  - T2: tumor com mais de 2 cm e até 5 cm em sua maior dimensão
  - T3: tumor com mais de 5 cm em sua maior dimensão
  - T4: tumor que invade estruturas extradérmicas profundas, por exemplo, cartilagem, músculo esquelético ou osso
  - Nota: no caso de tumores múltiplos sincrônicos, o tumor com a maior categoria T é classificado e o número de tumores é indicado entre parênteses; por exemplo: T2(5)
- Linfonodos regionais (N):

  - NX: linfonodos regionais não podem ser avaliados
  - N0: ausência de metástase em linfonodos regionais
  - N1: metástase em linfonodos regionais
- Metástase a distância (M):
  - MX: presença de metástase a distância não pode ser avaliada
  - M0: ausência de metástase a distância
  - M1: metástase a distância.

Os linfomas e os mastocitomas (neoplasias descritas em outros capítulos) não seguem esse estadiamento, apresentando protocolos próprios. O método TNM baseia-se no tamanho do tumor, na existência de metástase para linfonodos regionais e de metástase a distância. O exame físico cuidadoso é suficiente para a categoria T, enquanto para a identificação das categorias N e M, associam-se os exames de imagem ao exame físico.

Marcadores prognósticos

As modalidades de tratamento dos pacientes com câncer de pele têm apresentado considerável avanço nas últimas décadas, impactando diretamente no aumento da sobrevida e na diminuição das taxas de metástase e recidiva tumorais. Entretanto, os efeitos adversos são ainda extremamente comuns, o que preconiza a constante melhoria e o desenvolvimento de biomarcadores capazes de identificar e categorizar os pacientes em grupos visando a direcionar o tratamento e a reduzir os efeitos tóxicos da terapia antineoplásica.

Um biomarcador pode ser definido como uma característica capaz de ser mensurada de forma objetiva e analisada como um indicador de processos biológicos normais, patogênicos, ou ainda respostas farmacológicas/farmacodinâmicas a intervenções terapêuticas. São exemplos o estadiamento tumoral, tipo histológico, perfil imuno-histoquímico, transcriptômico, proteômico e metabolômico.

Os biomarcadores são divididos quanto ao tipo, isto é, marcadores diagnósticos (p. ex., marcadores tumorais), prognósticos e preditivos. Ainda, em termos de significância clínica, os biomarcadores são classificados em três grupos, a saber: grupo 1, representado por marcadores com reconhecida validade e que se correlacionam à resposta clínica (p. ex., expressão de EGFR e HER2 humanos); grupo 2, representado por biomarcadores provavelmente válidos e que provavelmente possam predizer adequada resposta clínica ou efeitos adversos; grupo 3, representado por marcadores em processo de validação.

É importante considerar a diferença entre biomarcadores e fatores preditivos. Os biomarcadores são considerados fatores relacionados com o paciente e com o tumor que podem proporcionar informações a respeito da história natural da doença, como o tempo de sobrevida pós-cirúrgico, sem, no entanto, apresentar relação com o tratamento. Já os fatores preditivos representam fatores relacionados com o paciente e com o tumor que permitem ao oncologista analisar os efeitos clínicos da quimioterapia em relação à taxa de resposta e ao tempo de sobrevida.

Classificação geral

A pele é composta por camadas e estruturas diferentes, de modo que todas estão expostas aos riscos de transformação neoplásica. Assim, há a descrição, neste capítulo, dos tumores dos queratinócitos, que envolvem os carcinomas *in situ* (carcinoma bowenoide *in situ* e a ceratose actínica) e os carcinomas invasivos (carcinoma basocelular e carcinoma de células escamosas), os papilomas escamoso e viral, o acantoma infundibular ceratinizante (AIC) e a placa viral pigmentada canina e felina, os tumores melanocíticos (melanocitoma e melanoma), o pólipo fibroepitelial e tumores dos anexos cutâneos que acometem as glândulas sudoríparas (cistadenoma e cistadenocarcinoma apócrino, adenoma e adenocarcinoma apócrino secretório, adenoma e adenocarcinoma apócrino ductuolar e

carcinoma écrino), as glândulas sebáceas (adenoma e adenocarcinoma sebáceo, epitelioma sebáceo e carcinoma sebáceo epiteliomatoso), as glândulas ceruminosas e os folículos pilosos (pilomatricoma, tricofoliculoma, tricoepitelioma, tricoblastoma e tricolemoma benignos e malignos).

Tumores dos queratinócitos

Carcinomas *in situ*

Carcinoma bowenoide in situ (carcinoma de células escamosas multicêntrico in situ)

O carcinoma de células escamosas multicêntrico *in situ*, em cães e gatos, é denominado doença bowenoide ou carcinoma bowenoide *in situ* (BISC; Figura 26.1). A doença de Bowen foi inicialmente descrita em humanos em 1912 e, desde então, tem sido relatada em outras espécies. Porém, existem consideráveis diferenças entre a doença humana e a felina.

A doença de Bowen anogenital humana é causada por papilomavírus humanos (HPV) capazes de induzir carcinogênese cervical. Semelhantemente, têm se detectado de forma crescente variantes caninas e felinas de papilomavírus em lesões do tipo BISC em ambas as espécies. Curiosamente, alguns autores identificaram indícios de HPV nos BISC, na ceratoses actínicas e no carcinoma de células escamosas invasivo em felinos. Fatores imunossupressores atuam de forma significativa na progressão da doença em humanos. De forma análoga, acredita-se que infecções virais (i. e. FIV e FeLV) e tratamentos imunosupressivos (p. ex., ciclosporina e prednisona) podem contribuir para imunossupressão e carcinogênese viral em felinos e cães, respectivamente. As lesões não tratadas em pacientes humanos com doença de Bowen podem evoluir para carcinoma de células escamosas invasivo. De forma análoga,

aproximadamente 17% dos pacientes felinos com BISC também progridem para carcinoma espinocelular invasivo.



Figura 26.1 Cão da raça Cocker Spaniel acometido por carcinoma bowenoide *in situ*. Notam-se crostas, blefarite eroso-ulcerativa e piodemite secundária. Imagem cedida por Sofia Borin-Crivellenti.

O papel da radiação ultravioleta (UV) na transformação maligna é incerto; porém, acredita-se que os raios UV não desempenhem papel fundamental, visto que os BISC podem surgir de áreas hiperpigmentadas e com abundante manto piloso.

O carcinoma multicêntrico *in situ* é comum em gatos acima de 10 anos, mas raro em cães. Não há predisposição racial e sexual definida. Entretanto, alguns autores sugerem que raças felinas com manto piloso escasso ou ausente possam ser predispostas.

Sinais clínicos e comportamento biológico

As lesões são, em geral, em forma de placas crostosas ou verrucosas, solitárias ou múltiplas, podendo ser alopécicas e eritematosas. Ocorrem tanto em áreas pigmentadas quanto nas desprovidas de despigmentação. Pode haver prurido secundário a infecções fúngicas e bacterianas associadas. Afetam, preferencialmente, face, pescoço, membros torácicos e dígitos. É possível a progressão das lesões *in situ* para carcinoma de células escamosas invasivo.

Diagnóstico citopatológico

A literatura é escassa e não permite conclusões definitivas.

Diagnóstico histopatológico

O carcinoma boweinoide *in situ* pode ser dividido em histotipos irregulares não hiperceratóticos e verrucoso hiperceratótico. O BISC apresenta hiperplasia marcada da epiderme e infundíbulos foliculares, hiperceratose ortoceratótica e paraceratótica, hiperpigmentação epidérmica associadas à moderada/intensa displasia dos ceratinócitos. Ainda, pode-se observar apoptose de ceratinócitos, ceratinócitos multinucleados, baixa/moderada atividade mitótica, sinais dérmicos de exposição solar e efeito citopático viral (i. e. coilócitos e aumento no volume dos grânulos cerato-hialínicos). A principal característica, além da displasia, é a ausência de invasão da membrana basal (*in situ*). O principal diagnóstico diferencial é a ceratose actínica.

Em alguns casos, as características histopatológicas não são conclusivas na distinção entre as ceratoses actínicas e os carcinomas bowenoides *in situ*. A apresentação clínica e a análise imuno-histoquímica podem, então, ser elucidativas.

Marcadores diagnósticos e/ou prognósticos

A detecção imuno-histoquímica do papilomavírus (PV) e da proteína p53 pode auxiliar no diagnóstico diferencial entre BISC e ceratose actínica. A exposição à luz UV induz mutações no p53 e consequente acúmulo intracelular; em contrapartida, os papilomavírus são capazes de induzir a degradação do p53, impedindo sua detecção. Em um estudo, 100% dos casos de ceratose actínica foram negativos para PV; entretanto, a expressão de p53 e PV variou nos casos de BISC. Embora os resultados sejam interessantes, a presença ou ausência de marcação não é confirmatória para nenhuma das lesões. Reiterando, deve-se sempre considerar os sinais clínicos, microscópicos e imuno-histoquímicos em conjunto.

Estadiamento

O estadiamento segue o modelo TNM descrito inicialmente neste capítulo.

Tratamento

No caso das lesões solitárias, a exérese cirúrgica é recomendada, assim como a criocirurgia ou a remoção a *laser*. Porém, novas lesões podem se originar após o procedimento cirúrgico. Há relato de caso que respondeu satisfatoriamente à administração tópica de 5-fluoruracila, 2 a 3 vezes/semana, havendo redução e controle do surgimento de outras lesões. Ainda, pode-se utilizar a administração tópica de imiquimode creme 5%, a cada 24 a 48 h, de 2 a 3 semanas, como terapia imunomoduladora. Nos casos de tratamento tópico, recomenda-se o uso de colar elisabetano para evitar a ingestão do fármaco. Em gatos, a administração oral de 5 a 10 mg de acitretina/gato/dia pode ser efetiva.

Prognóstico

O prognóstico é reservado, pois novas lesões podem se desenvolver.

Ceratose actínica

A ceratose actínica é uma proliferação pré-maligna de ceratinócitos epidérmicos atípicos em cães e gatos expostos à luz solar (Figura 26.2). A exposição crônica e excessiva à luz ultravioleta, principalmente em áreas hipopigmentadas, não pigmentadas e/ou com escasso manto piloso, é a principal causa das ceratoses actínicas. A exposição prolongada gera danos diretos e indiretos ao DNA dos ceratinócitos epidérmicos que podem sofrer transformação maligna e progredir para o carcinoma de células escamosas invasivo. O gene supressor tumoral p53 é um dos principais alvos do dano solar. Sequências de DNA viral, isto é, papilomavírus, foram encontradas em ceratoses actínicas de cães e gatos.

A designação neoplasia intraepidérmica dos ceratinócitos tem sido sugerida por alguns autores. Em até 1% dos pacientes humanos não submetidas à fotoproteção, há evolução da lesão pré-maligna para o carcinoma de células escamosas. Em cães, é comum ser encontrada intensa displasia epidérmica contígua a zonas com carcinoma francamente invasivo.

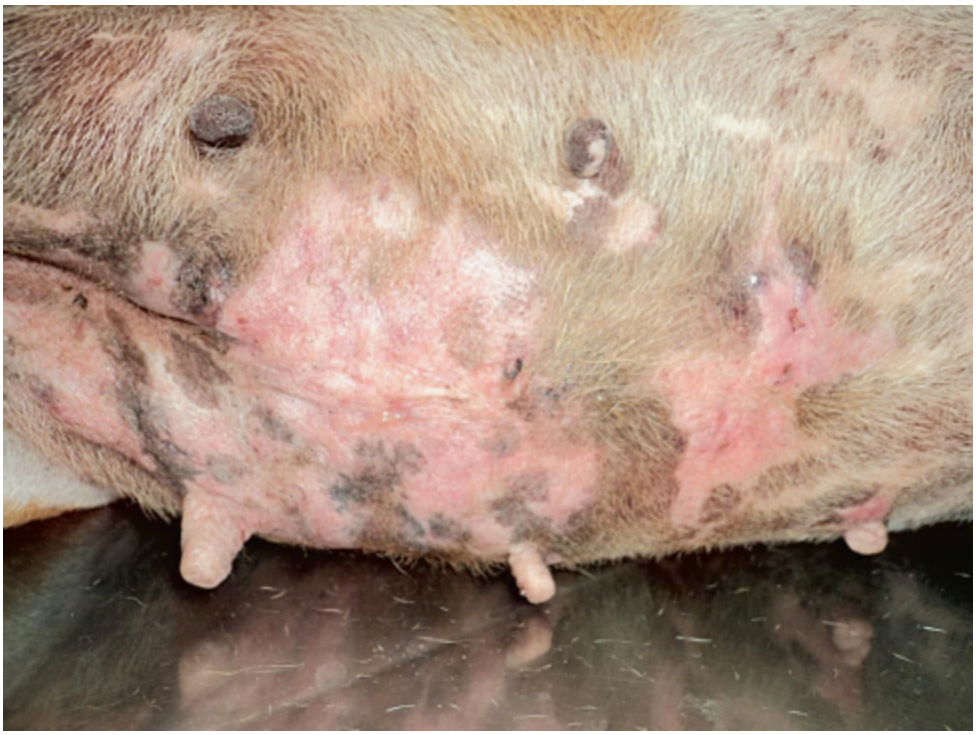


Figura 26.2 Abdome de cão da raça American Pitbull acometido por ceratose actínica. Notam-se hiperplasia cutânea, eritema intenso e pigmentação.

A ceratose actínica é mais frequente em cães das raças Dálmata, Whippet, Greyhound Italiano, American Staffordshire Terrier, Bull Terrier, Beagle, Basset Hounds e em gatos de pelo curto e branco. Além disso, pacientes idosos tendem a apresentar maior frequência.

Sinais clínicos e comportamento biológico

A incidência da ceratose actínica varia conforme a localização geográfica do ambiente em que o paciente vive, assim como o hábito de se expor demasiadamente à luz solar. Os autores têm observado na rotina clínica que a maioria dos cães de raças brancas, como o American Pitbull e o Bull Terrier, que são acometidos por ceratose actínica também é portadora sintomática de hipotireoidismo. Isso pode explicar a intensa necessidade que esses cães têm de buscar a luz solar, por conta da termofilia que costumam apresentar.

Manifesta-se com lesões únicas ou múltiplas. Nos gatos, são mais observadas na cabeça (pálpebras, pinas, plano nasal e focinho). Já as áreas acometidas nos cães são o plano nasal, o abdome, o tórax ventral, a porção medial dos membros pélvicos e, menos comumente, o dorso. Apresentam-se com eritema, descamação, pele ressecada, hipotricose ou alopecia e hiperceratose acentuada nas áreas afetadas.

Diagnóstico citopatológico

A citologia pode ser utilizada nos casos de ceratose actínica. Christensen *et al.*[1], utilizando amostras humanas obtidas por escarificação, demonstraram a presença de ceratinócitos displásicos com maior tendência à individualização. Entretanto, o padrão-ouro é a análise histopatológica.

Diagnóstico histopatológico

As ceratoses actínicas são caracterizadas por hiperplasia epidérmica com displasia e atipia dos ceratinócitos, hiperceratose, paraceratose, aumento do índice mitótico, inflamação dérmica, comedos actínicos, furunculose actínica, elastose e fibrose solar. O marco central é a ausência de invasão da membrana basal da epiderme pelos ceratinócitos atípicos. O principal diagnóstico diferencial, principalmente em felinos, é o BISC.

Marcadores diagnósticos e/ou prognósticos

A imunoexpressão de Ki-67 nas ceratoses actínicas carece de valor prognóstico e diagnóstico, além de não estar correlacionada com as taxas de recidiva, sobrevida e metástase em cães. Em humanos, o índice Ki-67 pode ser usado na diferenciação das ceratoses actínicas e carcinomas invasivos.

Inibidores da atividade das COX-2 têm sido utilizados para inibir o crescimento de lesões pré-cancerosas e malignas com relativo sucesso em cães. Outros estudos demonstraram ainda que a expressão de COX-2 não está relacionada com as taxas de recidiva, sobrevida e metástase em cães.

Alguns estudos sugerem que exista uma facilitação da resposta antitumoral local associada à expressão do MHC – classe II nos ceratinócitos epidérmicos das ceratoses actínicas felinas, em conjunção ao aporte inflamatório observado na maioria dos casos analisados.

A detecção imuno-histoquímica do papilomavírus (PV) e da proteína p53 pode auxiliar no diagnóstico diferencial entre BISC e ceratose actínica (ver item Carcinoma bowenoide *in situ*).

Estadiamento

Não se aplica.

Tratamento

Os autores recomendam considerar sempre a possibilidade de progressão das lesões para o carcinoma espinocelular quando se trata do tratamento da

ceratose actínica. Para tanto, recomenda-se retirar por completo o paciente da exposição solar, assim como vestir roupas e utilizar filtro solar com fator de proteção solar 30 ou superior, em base gel para o corpo e na forma de filtro labial para focinho e plano nasal, se possível, a cada 4 h. Sugere-se controlar a inflamação da pele por meio da administração de anti-inflamatórios não esteroidais, como o firocoxibe (5 mg/kg VO, a cada 24 h por até 3 meses), vitamina E 400 UI/20 kg de peso corporal VO, a cada 24 h e ômega 3 (óleo de peixe) (1 g/5 kg peso corporal VO, a cada 24 h). Preconiza-se a hidratação da pele com o uso de xampus contendo ureia de 4 a 6% em banhos semanais ou de sprays para uso diário à base de ureia a 3% e aloe vera a 2% e de ampolas contendo ceramidas (Allerderm Spot on® – Virbac) para uso semanal, após os banhos.

Recomenda-se a ressecção cirúrgica das lesões isoladas, assim como o emprego da fototerapia ou da criocirurgia nesses casos. Pode-se utilizar a isotretinoína (1 mg/kg VO a cada 24 h, com dose de manutenção de 0,5 mg/kg), ou a administração tópica de 5-fluoruracila ou do imiquimode creme 5%, 2 a 3 vezes/semana como opções de controle das lesões.

Prognóstico

O prognóstico é variável e depende do grau de diferenciação e do local das lesões. Deve-se sempre considerar a possibilidade de progressão do quadro para carcinoma espinocelular, que torna o prognóstico pior.

Perspectivas futuras

A expressão de COX-2, demonstrada em alguns estudos, abre perspectivas para ensaios clínicos adicionais envolvendo a utilização de inibidores de COX-2 no tratamento das ceratoses actínicas felinas e caninas, bem como na prevenção da transformação maligna de lesões pré-cancerosas.

Estudos adicionais relacionados com o índice Ki-67 são necessários, uma vez que os trabalhos em cães e gatos ainda são incipientes. Ademais, o

espaço amostral da maioria dos estudos é pequeno, o que demanda análises em larga escala, visando a conclusões válidas.

Carcinomas invasivos

Carcinoma basocelular

Atualmente, o carcinoma basocelular é definido como um tumor de baixo grau de malignidade originário da camada basal da epiderme interfolicular ou folicular (Figura 26.3). Em humanos, a exposição solar crônica, mutações gênicas e vias de sinalização específicas participam na carcinogênese; interessantemente, há relatos de coexistência de carcinomas basocelulares com lesões actínicas em cães e gatos. Nos felinos, suspeita-se que os papilomavírus participam da carcinogênese. Evidências crescentes indicam a participação ativa de células epiteliais com capacidade tronco na gênese tumoral dos carcinomas basocelulares.



Figura 26.3 Carcinoma basocelular em felino doméstico. Imagem cedida por Alexandre Pasternak.

Os carcinomas basocelulares são raros, representando menos de 0,3% e 1,25% dos tumores cutâneos em cães e gatos, respectivamente. Dados epidemiológicos mais antigos relatam taxas de incidência maiores, provavelmente por considerar outros tumores com predomínio de células basais, isto é, tricoblastomas e neoplasias apócrinas, na antiga classe dos tumores de células basais. Ocorrem com maior frequência em cães com 8 anos e gatos com 10 anos. As raças Siamês, Cocker Spaniels, Kerry Blue Terriers, Shetland Sheepdog, Husky Siberiano, Springer Spaniel Inglês e Poodle parecem ser predispostas.

Sinais clínicos e comportamento biológico

Os carcinomas de células basais, geralmente, apresentam-se como placas firmes ou nódulos umbilicados, que medem de milímetros a centímetros. Nos gatos, as lesões costumam ser multicêntricas. Observam-se alopecia, crostas e úlceras, e a pele pode parecer tingida de preto ou azul, em virtude do depósito de melanina no interior da neoplasia. Em gatos, as lesões estão mais distribuídas na face, incluindo focinho e orelhas, enquanto nos cães, são localizadas no tronco, especialmente em regiões de pele glabra.

Diagnóstico citopatológico

O potencial maligno dos tumores de células basais, incluindo o carcinoma basocelular, é de difícil definição citológica, uma vez que os critérios de malignidade nem sempre estão presentes. As células basais são monomórficas, pigmentadas ou não, redondas a alongadas, com núcleo em posição central ou basal, cromatina fina e um nucléolo distinto eventual. Em termos arquiteturais, podem arranjar-se em grupos coesos lineares ou de forma individualizada. Fibroblastos reativos, fibrócitos, melanócitos e células inflamatórias também podem ser observados. Os principais diagnósticos diferenciais incluem os pilomatricomas, tricoepiteliomas, carcinomas de células escamosas e o AIC, uma vez que todos podem apresentar considerável quantidade de células basais. Entretanto, a maioria dos tumores de células basais pode não apresentar tais células nas amostras.

Diagnóstico histopatológico

Os carcinomas basocelulares são divididos em padrão sólido, ceratinizante (ceratótico) e com predomínio de células claras.

Os carcinomas basocelulares sólidos localizam-se na derme, apresentam configuração em placa e continuidade com a epiderme. As células que os compõem são similares às células basais da epiderme e folículos pilosos. O pleomorfismo celular e atipia são mínimos, o que confere a esses tumores aspecto histológico pseudobenigno. O índice mitótico é de moderado a alto,

com eventuais figuras de mitose atípicas. As células da periferia tendem a organizar-se em paliçada. Ainda, podem-se observar zonas de diferenciação escamosa, centros de necrose e formação de fendas estromais artefatuais. Os diagnósticos diferenciais incluem os adenomas/carcinomas ductulares sólido-císticos, epiteliomas sebáceos, tricoblastomas e carcinoma sebáceos epiteliomatosos.

Os carcinomas basocelulares ceratinizantes são similares ao variante sólido, porém apresentam maior melanização e maior ceratinização nos padrões infundibular, tricolemal e matricial. Os diagnósticos diferenciais incluem os tricoepiteliomas benignos e malignos, pilomatricomas malignos e os carcinomas basoescamosos.

Os carcinomas basocelulares com predomínio de células claras são idênticos à variante sólida, porém as células basais apresentam citoplasma claro. Os diagnósticos diferenciais incluem melanomas de células balonosas, tricolemomas do tipo bulbar, carcinomas sebáceos sebocíticos, bem como qualquer outra neoplasia com predomínio de células claras.

Marcadores diagnósticos e prognósticos

Simeonov e Simeonova[2,3], estudando parâmetros morfométricos nucleares citológicos e histológicos, observaram que carcinomas basocelulares recorrentes apresentavam valores de área, perímetro e diâmetro nuclear superiores aos não recorrentes em cães e gatos. Ainda, diferentes histotipos apresentaram diferenças significativas em gatos, sugerindo que a morfometria nuclear teria valor preditivo em relação à taxa de crescimento tumoral e diferenciação histológica.

Os principais marcadores imuno-histoquímicos usados no diagnóstico diferencial dos carcinomas basocelulares (embora não existam marcadores específicos validados para esse tipo tumoral em cães e gatos) são:

- AE1/AE3
- CK8

- CK13
- CAM 5.2 (CK7/8)
- MITF-M
- Vimentina.

Os padrões de marcação de cada anticorpo são variáveis, isto é, tipo e percentual de células marcadas, grau de expressão e distribuição da marcação. Recomenda-se a consulta dos artigos na referência bibliográfica e outras fontes.

Estadiamento

O estadiamento clínico segue o modelo TNM.

Tratamento

A excisão cirúrgica com ampla margem é o tratamento de escolha, quando possível. A radioterapia e a criocirurgia podem auxiliar no tratamento quando a exérese neoplásica completa não for possível.

Prognóstico

O prognóstico é bom, porém, em alguns casos, pode haver lesões metastáticas.

Perspectivas futuras

As proteínas de membrana BerEP4 e antiapoptóticas *bcl-2*, úteis no diagnóstico dos carcinomas basocelulares em humanos, podem talvez apresentar também eficácia na identificação desse tipo tumoral em cães e gatos.

Carcinoma invasivo

Carcinoma de células escamosas (carcinoma espinocelular, carcinoma epidermoide)

O carcinoma de células escamosas (CCE) é uma neoplasia maligna comum em cães e gatos e que demonstra diferenciação em ceratinócitos (Figuras 26.4 a 26.6). O desenvolvimento do carcinoma de células escamosas está associado à exposição crônica à radiação UV em áreas geográficas com intensa exposição solar. Outras potenciais causas incluem a participação de papilomavírus oncogênicos, queimaduras, lesões não malignas prévias (i. e. cistos foliculares) e doenças de cunho inflamatório crônico (i. e. otite externa e lúpus eritematoso discoide). A categorização desses tumores em dois grupos distintos, ou seja, carcinomas de áreas corporais fotoexpostas ou fotoprotegidas (com abundante manto piloso e hiperpigmentação), pode ser importante em termos de causalidade, segundo alguns estudos.

A provável associação causal entre oncogênese viral e transformação maligna dos ceratinócitos é substanciada por: há progressão tumoral de carcinomas bowenoides *in situ* e placas epidérmicas pigmentadas positivos para PV em carcinomas espinocelulares; existe amplificação de genes associados aos PV em amostras de carcinomas de células escamosas; e há maior frequência de detecção de produtos de amplificação gênica de PV em tumores de áreas fotoprotegidas comparados àqueles de áreas fotoexpostas.

Mutações do gene supressor tumoral *p53* e a superexpressão da proteína p53, passíveis de detecção imuno-histoquímicas em cães e gatos, também podem participar no processo de carcinogênese. Além disso, doenças que causem despigmentação, isto é, pênfigo eritematoso, vitiligo e lúpus eritematoso discoide, podem predispor os pacientes a dano actínico e, consequentemente, ao desenvolvimento do carcinoma espinocelular.



Figura 26.4 Gato, sem raça definida, acometido por carcinoma espinocelular. Nota-se envolvimento das pálpebras, das orelhas e das narinas. Imagem cedida por Reinaldo J. G. Palacios Junior.



Figura 26.5 Abdome de cão da raça American Pitbull acometido por carcinoma espinocelular. Observam-se importantes áreas de ulceração. Imagem cedida por Reinaldo

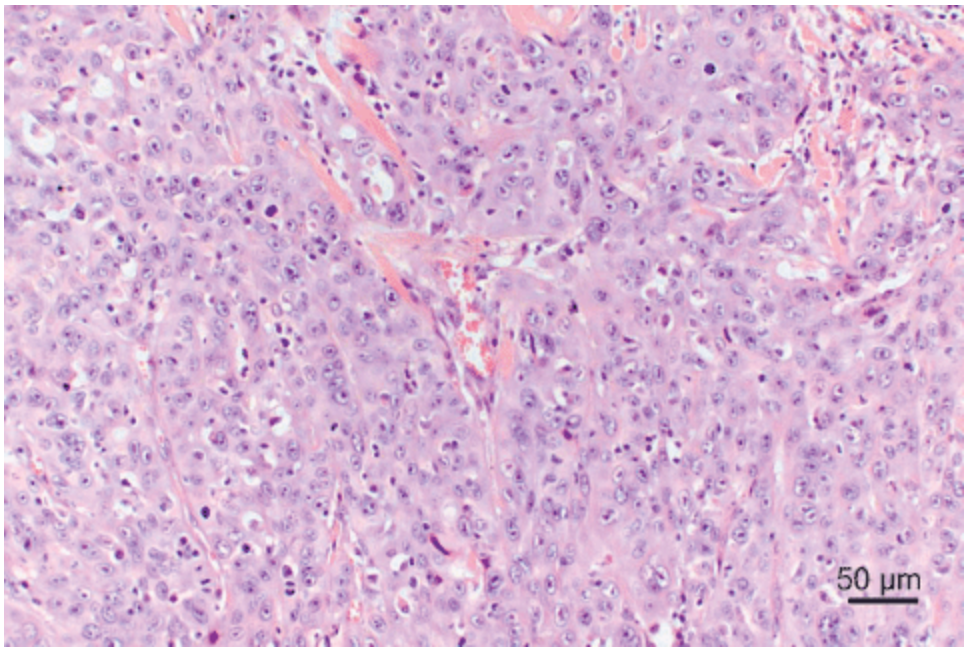


Figura 26.6 Carcinoma de células escamosas em cão. Hematoxilinaeosina, 200 ×. Imagem cedida por Leonardo Dourado Costa.

O carcinoma de células escamosas ocorre em cães idosos, de ambos os sexos, com maior incidência entre 6 e 10 anos. As raças Keeshond, Schnauzer, Basset Hound, Collie, Dálmata, Pitbull Terrier e Beagle estão sob maior risco. Cães de pelo curto e manto piloso ventral branco ou malhado também estão predispostos. Em gatos, não há predisposição sexual ou racial; entretanto, observa-se maior incidência em pacientes entre 9 e 14 anos de idade, aqueles com pelos faciais brancos ou pelagem branca.

Sinais clínicos e comportamento biológico

Assim como na ceratose actínica, a incidência do carcinoma de células escamosas depende da incidência solar regional, assim como do tempo de exposição ao sol dos cães e gatos predispostos. É importante salientar a possibilidade de os cães acometidos por essa neoplasia apresentarem hipotireoidismo, que deve ser investigado.

O padrão de distribuição de lesões é semelhante ao da ceratose actínica, sendo mais observado na face e nas pinas dos gatos; já nos cães, nas pálpebras, no plano nasal, no abdome, no tórax ventral e na parte medial dos membros pélvicos. Nesse caso, as lesões costumam se apresentar com eritema intenso, descamação, hipotricose ou alopecia, erosões ou ulcerações e hemorragia. Os tumores costumam ser altamente invasivos e localmente destrutivos, promovendo deformações anatômicas nas pinas e no focinho.

As metástases ocorrem com pouca frequência, sendo as regionais (para pele e linfonodos adjacentes) as mais esperadas, enquanto as metástases a distância, para outros linfonodos e pulmões, são incomuns.

Diagnóstico citopatológico

As características citomorfológicas dos carcinomas de células escamosas variam de acordo com o grau de diferenciação. Garma-Aviña[4] descreve de forma pormenorizada todas as características em amostras coradas com corantes do tipo Romanovsky e Papanicolaou. Aos interessados em se aprofundar no assunto, recomenda-se a leitura do artigo. A seguir, serão descritas apenas as características gerais.

Os carcinomas de células escamosas são representados por células escamosas intermediárias a superficiais bem diferenciadas típicas e/ou células com maior grau de anaplasia, variando de poligonais clássicas até em aspecto de girino. Os critérios de malignidade incluem assincronia de maturação nuclear e citoplasmática, anisocariose, anisocitose, anisonucleólises marcadas, pleomorfismo marcado. Algumas células podem apresentar vacúolos claros múltiplos intracitoplasmáticos em disposição perinuclear e emperipolese. Ainda, Grandi *et al.*[5] descreveram as características citológicas da variante acantolítica dos carcinomas de células escamosas.

Porém, não é recomendada a graduação dos carcinomas de células escamosas na citologia, por escassez de estudos de validação em Medicina

Veterinária.

Diagnóstico histopatológico

Os carcinomas de células escamosas podem ser graduados pelo sistema de Border (graus I a IV) ou simplesmente em tumores bem, moderadamente e pouco diferenciados. Existem trabalhos que utilizam ambos os sistemas em Medicina Veterinária, porém o sistema de Border é mais usado em humanos.

Os carcinomas bem e moderadamente diferenciados apresentam maturação dos ceratinócitos neoplásicos ordenada, isto é, ceratinócitos basais não ceratinizados na periferia e ceratinizados ao centro das estruturas epidérmicas neoplásicas, formação de pérolas córneas e índice mitótico variável. À medida que o grau de malignidade aumenta, há uma tendência a aumento do número de camadas de ceratinócitos basais, diminuição da quantidade de pérolas córneas, aumento do índice mitótico e anaplasia.

Os carcinomas pouco diferenciados apresentam as mesmas características de malignidade mencionadas anteriormente, porém mais acentuadas. Além disso, pode haver disceratose, individual ou em grupo. Os principais diagnósticos diferenciais incluem outros carcinomas anaplásicos. Variantes menos comuns incluem os carcinomas de células escamosas acantolítico/pseudoglandular, de células fusiformes, em anel de sinete e o verrucoso.

Marcadores diagnósticos e/ou prognósticos

O índice de proliferação medido pelo Ki-67 e o estágio clínico demonstraram correlação com o tempo de sobrevida livre de progressão em gatos com carcinomas de células escamosas do plano nasal submetidos à radioterapia. Em outro estudo, o índice Ki-67 e a área de marcação pelo AgNOR dos carcinomas espinocelulares e acantomas infundibulares

ceratinizantes demonstraram diferenças significativas, indicando que ambos os tumores constituem-se entidades clínicas distintas.

Pacientes felinos com carcinomas de células escamosas positivos para o receptor do EGFR na imuno-histoquímica demonstraram menor intervalo livre de doença e tempo de sobrevida, sugerindo que a expressão de EGFR apresente significância prognóstica negativa.

O padrão de imunoexpressão de proteínas do choque térmico (i. e. Hsp27, Hsp72 e Hsp73) não permitiu a diferenciação dos AIC e carcinomas espinocelulares.

Os principais marcadores imuno-histoquímicos usados no diagnóstico dos carcinomas de células escamosas de cães e gatos são:

- AE1/AE3
- CK5/6
- CK8
- CK13
- S-100
- CAM 5.2 (CK7/8)
- a-SMA
- MITF-M
- Vimentina.

Os padrões de marcação de cada anticorpo são variáveis, isto é, tipo e percentual de células marcadas, grau de expressão e distribuição da marcação. Recomenda-se a consulta dos artigos nas referências bibliográficas e outras fontes.

Estadiamento

O estadiamento clínico segue o modelo TNM.

Tratamento

As mesmas recomendações dadas para a ceratose actínica são úteis no controle da progressão do carcinoma espinocelular. Adicionam-se as modalidades de quimioterapia intralesional, utilizando-se a cisplatina, carboplatina (1,5 mg/cm^3, a cada 7 dias, até remissão), fototerapia, criocirurgia e eletroquimioterapia, de acordo com o tamanho, a localização e a progressão das lesões. Um exemplo de protocolo é a administração de bleomicina intralesional (1 UI/cm^3 de tumor, associada à administração de pulsos elétricos (eletroquimioterapia). A quimioterapia sistêmica pode ser realizada, embora seus resultados isoladamente não sejam animadores. Pode-se empregar a carboplatina (250 a 300 mg/m^2, a cada 21 dias, de 4 a 6 sessões) ou a doxorrubicina (30 mg/m^2 a cada 21 dias, de 4 a 6 sessões).

Prognóstico

O prognóstico depende da localização e do grau de diferenciação do carcinoma espinocelular, considerado ruim nos casos em que as narinas estão envolvidas, e reservado quando o abdome é acometido, por exemplo.

Perspectivas futuras

A atuação dos papilomavírus na oncogênese dos carcinomas de células escamosas humanos pode ser detectada indiretamente por imuno-histoquímica. O vírus induz alterações na expressão das proteínas pRB, p53 e p16. Semelhantemente, existem alterações em amostras de BISC, placa viral e carcinoma espinocelular de felinos. Nesse contexto, são importantes a confirmação da participação viral na oncogênese e a validação dos resultados encontrados quanto à imunoexpressão dessa e de outras proteínas, visando à prevenção (i. e. vacinação) e ao diagnóstico diferencial entre BISC (provável origem viral) e anti-inflamatório não esteroides ceratose actínica.

A expressão de COX-2 tem sido demonstrada em carcinomas de células escamosas e implicada em sua oncogênese. A inibição de COX-2 por anti-

inflamatórios não esteroidais (AINE) tem demonstrado resultados satisfatórios em termos de remissão parcial em humanos. De forma análoga, estudos demonstraram forte expressão de COX-2 em carcinomas espinocelulares de cães. Fármacos inibidores da atividade COX-2 apresentam uso potencial; entretanto, é necessário verificar a real eficácia no tratamento neste tipo de distúrbio neoplásico.

A densidade microvascular intratumoral (DMI) é uma medida quantitativa da extensão da angiogênese tumoral e está correlacionada com agressividade, baixa sobrevida, maior incidência de metástases e, portanto, pior prognóstico. Em cães, a DMI é proporcional ao grau histológico, o que sugere que sua quantificação possa fornecer critérios adicionais relacionados com o grau de malignidade e de taxa de crescimento tumoral.

Diferenças na expressão de β-catenina de membrana em tumores malignos e benignos epidérmicos e foliculares em cães, incluindo os carcinomas de células escamosas, sugerem que possa haver correlação entre a aquisição do fenótipo maligno, a infiltração tumoral e a metástase.

Em humanos e cães, estudos propõem que a survivina constitua-se um importante marcador diagnóstico na avaliação do prognóstico e fator preditivo da resposta ou resistência à quimioterapia. Entretanto, análises de correlação entre a expressão do marcador, fatores prognósticos e seguimento clínico são necessárias.

Papilomas escamoso e viral

Os papilomas são neoplasias benignas originárias do epitélio escamoso que podem apresentar etiologia viral e não viral.

Os papilomas não virais ou escamosos são incomuns em cães e raros em gatos, e não apresentam efeitos citopáticos virais. Acredita-se que tenham etiologia traumática e não se conhece predisposição sexual ou racial.

Os papilomas virais são causados em sua grande maioria por papilomavírus, que são vírus de DNA não envelopados, transmitidos por

contato direto ou indireto, e que apresentam intenso epiteliotrofismo por células epiteliais escamosas cutâneas e das mucosas (Figura 26.7). Diversos subtipos já foram descritos; entretanto, novas variantes têm sido constantemente identificadas por técnicas moleculares. É importante destacar que alguns papilomas podem progredir para carcinomas de células escamosas.

As síndromes clínicas, descritas a seguir, são classificadas de acordo com a distribuição anatômica das lesões, os aspectos histológicos e imuno-histoquímicos, a amplificação de produtos gênicos por reação em cadeia pela polimerase (PCR) e resultados de hibridação *in situ* (FISH/CISH).

Os papilomas cutâneos ocorrem ocasionalmente em cães idosos, comumente em machos das raças Cocker Spaniel e Kerry Blue Terriers. Há participação de papilomavírus oncogênicos. Em gatos, ocorre em pacientes adultos, sem predisposição anatômica, sexual ou racial.

Os papilomas cutâneos invertidos ocorrem em cães de 3 meses a 8 anos de idade, sem predisposição sexual. As raças Whippet, Bernese, Setter Irlandês , Beagle, Dogue Alemão, Cocker Spaniel e Kerry Blue Terrier são predispostas. Há participação de papilomavírus oncogênicos e são raros em gatos.

Os papilomas cutâneos papulares pigmentados múltiplos ou papilomatose pigmentada invertida (subtipo de Le Net) foram relatados em um Boxer com 6 anos de idade após terapia sistêmica com glicocorticosteroides.



Figura 26.7 Cavidade oral de cão acometido por papilomatose oral. Imagem cedida por Igor L. S. Senhorello.

As placas pigmentadas múltiplas são relatadas em Schnauzer miniatura, Shar Pei e Pug entre 2 e 4 anos de idade. Há participação ativa de papilomavírus oncogênicos.

Os papilomas múltiplos são descritos nos coxins digitais de cães, comumente em dois ou mais. Não há etiologia viral comprovada.

Em gatos, a síndrome dos papilomas virais múltiplos ocorre em pacientes de meia-idade a idosos, sem predisposição racial ou sexual definida.

Sinais clínicos e comportamento biológico

Os papilomas escamosos são delicados e se apresentam em massas pedunculares que lembram franjas. São menores que os papilomas virais,

que, por sua vez, lembram verrugas e são mais observados na face, nas pálpebras, nas regiões distais dos membros e na conjuntiva.

Com relação aos papilomas virais, ocorrem mais comumente no cão e com menos frequência nos gatos. Podem ser únicos ou múltiplos, de aspecto séssil ou pedunculado. O envolvimento de múltiplas lesões, por sua vez, denomina-se papilomatose cutânea. Pode ocorrer hiperceratose abundante nas lesões, o que as torna parecidas com cornos cutâneos. Acometem face, com destaque para o envolvimento mucocutâneo, orelhas e extremidade dos membros. Outras lesões isoladas podem estar distribuídas ao longo do dorso. Papilomas caninos podem persistir por 4 a 6 meses na cavidade oral e de 6 a 12 meses na pele, antes de sua regressão.

Diagnóstico citopatológico

De forma geral, o exame citopatológico *per se* não é conclusivo. As amostras são caracterizadas por predomínio de ceratinócitos maduros nucleados e anucleados maduros típicos.

Diagnóstico histopatológico

Os papilomas escamosos são caracterizados por hiperplasia epidérmica papiliforme (papiloma exofítico) ou em placa (*verruca plana*) e hiperceratose ortoceratótica que repousa sobre cernes digitiformes colagenosos. Não há evidências de efeito citopático viral, importante na diferenciação dos papilomas virais. Outro diagnóstico diferencial são os pólipos fibroepiteliais.

Os papilomas virais apresentam morfologia similar aos escamosos. Entretanto, há evidências de efeito citopático viral tais como gigantismo dos grânulos cerato-hialínicos, coilocitose, palidez citoplasmática e corpúsculos de inclusão intranucleares. Outros diagnósticos diferenciais incluem os ceratomas de coxim digital e cornos cutâneos felinos.

O papiloma invertido apresenta-se em formato de taça, com cerne central de queratina ou paraceratose. Nessa variante, a epiderme hiperplásica projeta-se na direção da derme. O principal diagnóstico diferencial é o AIC.

O papiloma viral múltiplo felino apresenta hiperplasia epidérmica e infundibular em placa, hipermelanose, hiperceratose ortoceratósica, degeneração balonosa e grânulos de cerato-hialina anormais. Inclusões virais intracitoplasmáticas e intranucleares são comuns.

Marcadores diagnósticos e prognósticos

A imuno-histoquímica, a hibridação *in situ* e a amplificação de produtos gênicos pela PCR para papilomavírus são indicadas na diferenciação entre papilomas escamosos e virais.

Estadiamento

Não se aplica.

Tratamento

A remoção cirúrgica pode ser curativa para lesões únicas persistentes, devendo-se tomar cuidado com o manejo do tecido, a fim de evitar contaminação do sítio cirúrgico com partículas virais. A criocirurgia e a ablação a *laser* também podem ser utilizadas, sendo que, geralmente, há necessidade de repetição do procedimento.

Antimetabólicos podem ser administrados, com a intenção de inibir a síntese de DNA viral, tal como a aplicação tópica de 5-fluoruracila 0,5% a cada 24 h, por 5 dias e depois, a cada 7 dias por 4 a 6 semanas (para cães). Há relatos de sucesso do uso tópico do creme à base de imiquimode 5%, a cada 24 a 48 h, até a regressão das lesões em cães.

Para os casos de papiloma canino inverso e da placa pigmentada canina, há relatos de que o uso de retinoide oral (acitretina 0,5 a 1 mg/kg/dia) foi benéfico no controle das lesões. Ainda, a administração de 1,5 a 2 milhões

de unidades de interferona alfa-2A/m^2 SC, 3 vezes/semana, de 4 a 8 semanas, persistindo por 2 semanas após a remissão clínica, tem efeitos satisfatórios no controle da papilomatose viral oral e cutânea de cães e gatos.

Muitos casos de papilomatose viral respondem bem ao tratamento com clorobutanol, 1 mℓ/10 kg (500 mg/mℓ) SC, a cada 3 dias, 3 aplicações, podendo-se repetir após 30 dias. Nota-se, em alguns casos, que a remissão das lesões pode ocorrer em até 2 meses após a primeira administração.

Nos EUA, há a opção da vacina contra o papilomavírus oral canino (COPV, *canine oral papillomavirus vaccine*), produzida no Georgetown University Medical Center, que parece ser uma promessa para os casos refratários a outros tratamentos. Entretanto, já foram descritos casos de neoplasias cutâneas no local de aplicação da vacina, como papiloma escamoso, epitelioma basocelular e carcinoma de células escamosas.

Prognóstico

O prognóstico é bom, especialmente quando a regressão espontânea ocorre. É possível que haja a progressão das lesões para carcinoma de células escamosas, a partir da placa pigmentada canina, da papilomatose viral múltipla felina, da papilomatose oral e ocular.

■ Acantoma infundibular ceratinizante

O AIC é um tumor escamoso benigno incomum, originário dos ceratinócitos do infundíbulo folicular. A etiologia é desconhecida. Alguns autores acreditam que os papilomavírus caninos possam exercer alguma influência; entretanto, a detecção por imuno-histoquímica tem sido consistentemente negativa. Em humanos, há considerável discussão quanto a origem. Alguns dermatopatologistas acreditam que o AIC é uma entidade clínica distinta do carcinoma espinocelular, enquanto outros, uma lesão

proliferativa inicial que progride para o carcinoma de células escamosas típico.

O AIC representa de 1,4 a 2,3% de todas as neoplasias cutâneas em cães. A incidência etária varia de 5 a 7 anos de idade, dependendo dos dados epidemiológicos considerados. Há predisposição das raças Norwegian Elkhound, Lhasa Apso, Pastor-alemão, Old English Sheepdog, Pequinês e Yorkshire Terrier. Com exceção das duas últimas, as demais podem apresentar lesões múltiplas.

Sinais clínicos e comportamento biológico

O AIC se manifesta em forma de pequenos nódulos únicos ou múltiplos, podendo-se observar aproximadamente 50 nódulos em um paciente. Apresentam-se com hipotricose ou alopecia e têm um poro central dilatado que se abre diretamente na superfície cutânea e, por meio de compressão a partir deste poro, pode-se obter material ceratinoso cinza ou marrom. Os poros maiores podem conter um tampão de queratina, semelhante a um corno cutâneo. Os nódulos mais profundos, localizados na derme e no tecido subcutâneo, não apresentam poros. São mais dispostos na região dorsal do pescoço, no dorso e na cauda, embora possam estar disseminados.

Diagnóstico citopatológico

A citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) pode ser utilizada na triagem dos AIC. As amostras de AIC apresentam ceratinócitos anucleados, cristais de colesterol e, ocasionalmente, macrófagos ativados e neutrófilos. Entretanto, o exame citológico não é capaz de diferenciar entre os AIC, cistos de folículo piloso e neoplasias foliculares. A biopsia e o exame histopatológico são altamente recomendados.

Diagnóstico histopatológico

O acantoma infundibular ceratinizante é representado por um nódulo dérmico circunscrito, orientado ao redor de um cisto central, revestido por epitélio escamoso da região infundíbuloístmica que queratiniza em padrões específicos, isto é, laminar e amorfo. A porção superior do tumor assume forma de C e, frequentemente, comunica-se com a superfície da epiderme. Não há atipia celular. Alguns tumores podem emitir trabéculas periféricas e apresentar múltiplos cistos córneos satélites. O estroma é composto por poucas células mesenquimais e matriz extracelular de mucopolissacarídios. Metaplasia condroide e reação inflamatória piogranulomatosa secundária podem ser observadas.

Os diagnósticos diferenciais incluem os carcinomas de células escamosas bem diferenciados, tricoepiteliomas, pilomatricomas, tricolemomas, cistos de inclusão epidérmicos e papilomas virais invertidos.

Marcadores diagnósticos e/ou prognósticos

Comparando-se o índice Ki-67 e a área de marcação pelo AgNOR dos AIC e carcinomas espinocelulares, estudos demonstraram diferenças significativas no índice de proliferação, indicando que ambos os tumores constituam-se entidades clínicas distintas.

O padrão de imunoexpressão de proteínas do choque térmico (i. e. Hsp27, Hsp72 e Hsp73) não permitiu a diferenciação dos AIC e carcinomas espinocelulares.

Estadiamento

Não se aplica.

Tratamento

A excisão cirúrgica é recomendada e curativa, nos casos em que o número de lesões é reduzido. No caso de lesões múltiplas, há sugestões na literatura de tratamento com acitretina (0,5 a 2 mg/kg/dia) ou isotretinoína (1 a 3

mg/kg/dia) VO, com resultados efetivos em cães, em meses de tratamento. Em geral, o tratamento vitalício é necessário para manter a remissão dos sinais clínicos. Não ocasionam metástase.

Prognóstico

O prognóstico é bom nos casos em que há poucos nódulos. Já nos casos de múltiplos nódulos, é considerado de reservado a bom.

Perspectivas futuras

Diferenças na expressão de β-catenina em tumores malignos e benignos epidérmicos e foliculares em cães, incluindo o AIC, sugerem que possa haver correlação entre a aquisição do fenótipo maligno, infiltração tumoral e metástase.

■ Placas virais pigmentadas felinas e caninas

As placas virais pigmentadas felinas e caninas são caracterizadas por proliferação epidérmica benigna induzida por papilomavírus. A condição em gatos e cães apresenta similaridades com a epidermodisplasia verruciforme e *verruga plana* humanas, respectivamente. Em cães da raça Pug, parece existir um componente hereditário autossômico dominante. As placas virais podem sofrer transformação maligna em alguns casos, originando carcinomas de células escamosas *in situ*, invasivos, Bowenoides e basocelulares. Imunossupressão secundária ao hiperadrenocorticismo, hipoglobulinemia e hipotireoidismo são fatores contributivos.

As placas virais pigmentadas são incomuns a raras em cães e gatos. A faixa etária pode variar de 7 meses a 15 anos em gatos; entretanto, a maioria dos pacientes é adulta. Os cães acometidos são, na maioria das vezes, adultos jovens. As raças Pug, Schnauzer miniatura, Boston Terrier e Bulldogue Francês apresentam risco maior.

Sinais clínicos e comportamento biológico

A placa pigmentada viral pode estar associada a eventos imunossupressores, a exemplo do que ocorre em cães com hipercortisolismo e hipotireoidismo, ou submetidos a tratamentos imunossupressores com glicocorticosteroides ou ciclosporina.

As placas se desenvolvem progressivamente por um período e, depois, tornam-se estáveis. Apresentam-se como placas múltiplas ou, ocasionalmente, únicas, fortemente pigmentadas nos cães, podendo ser despigmentadas nos gatos, com formato ovoide e diâmetro inferior a 1 cm. São descamativas, irregulares e levemente papiladas nos cães. Nos gatos, não costumam formar papilas. Ocorrem com mais frequência no abdome, na lateral do tórax e nas porções proximais dos membros dos cães, e em qualquer região nos gatos.

Diagnóstico citopatológico

Não há referência específica descrevendo os achados citopatológicos das placas virais felinas e caninas.

Diagnóstico histopatológico

As placas pigmentadas caninas e felinas são representadas por hiperplasia epidérmica em padrão festonado, hiperceratose, melanose epidérmica, coilócitos, hipergranulose e gigantismo de grânulos cerato-hialinos. A maturação dos ceratinócitos é normal e não há atipia ou displasia. Os diagnósticos diferenciais incluem os lentigos, o hamartoma linear epidérmico e os dermatopatias inflamatórias (em felinos).

Marcadores diagnósticos e prognósticos

A identificação dos papilomavírus por imuno-histoquímica, hibridação *in situ* ou PCR pode ser útil nos casos em que não há indícios de efeito citopático viral.

Estadiamento

Não se aplica.

Tratamento

A remoção cirúrgica assim como a criocirurgia e a ablação a *laser* são indicadas quando possível, uma vez que geralmente as lesões são múltiplas. Há relatos de sucesso acerca do uso de retinoide VO (acitretina 0,5 a 1 mg/kg/dia) no controle das lesões em cães.

Prognóstico

O prognóstico é considerado bom, tornando-se reservado nos casos de lesões múltiplas. A ocorrência de metástase é desconhecida, mas acredita-se na possibilidade de progressão das lesões e na diferenciação para carcinoma de células escamosas, o que torna o prognóstico de reservado a ruim.

■ Neoplasias melanocíticas

As neoplasias melanocíticas em cães e gatos são divididas em benignas, sendo denominadas melanocitomas e malignas, isto é, melanomas (Figuras 26.8 a 26.12). O termo *nevus*, sinônimo de XPTO, é pouco utilizado em Medicina Veterinária.



Figura 26.8 Exemplo de tumor melanocítico maligno (melanoma) oral em cão da raça Cocker Spaniel. Imagem cedida por Reinaldo J. G. Palacios Junior.



Figura 26.9 Exemplo de tumor melanocítico maligno (melanoma) perianal metastático em cão. Imagem cedida por Reinaldo J. G. Palacios Junior.

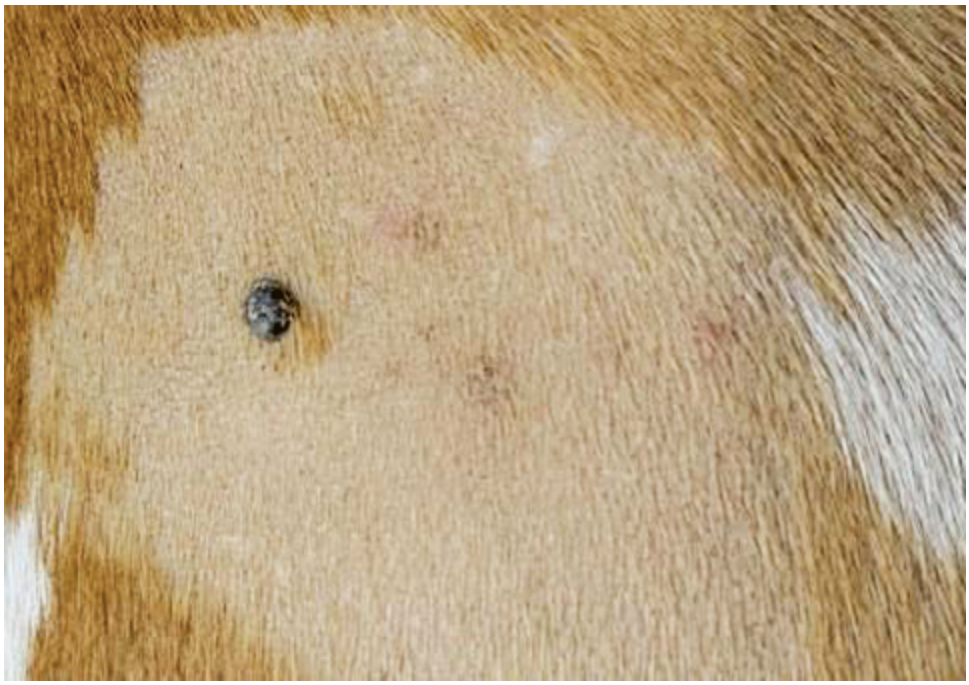


Figura 26.10 Melanocitoma nodular em cão. Imagem cedida por Alexandre Pasternak.

Os melanomas originam-se da transformação maligna dos melanócitos epidérmicos e foliculares. Em humanos, a incidência de melanomas cutâneos tem aumentado nos últimos 30 anos, tendo como principal causa a fotoexposição aos raios UV. A radiação solar parece não estar envolvida na carcinogênese e na progressão dos melanomas em cães segundo estudos mais recentes.

A patogênese dos melanomas não é completamente compreendida; trabalhos recentes têm demonstrado a participação de genes supressores tumores, proto-oncogenes e vias de sinalização intracelulares na transformação maligna dos melanócitos.

A liberação da β-catenina dos complexos E-caderina/β-catenina com consequente atuação no núcleo celular resulta provavelmente em proliferação celular induzida por fatores de transcrição específicos, segundo resultados obtidos por imuno-histoquímica em melanomas cutâneos de cães. Ainda, alterações na expressão gênica e proteica de p53, p21 (*waf-1*), p16 (*ink-4a*), Rb e PTEN contribuem na gênese dos melanomas.

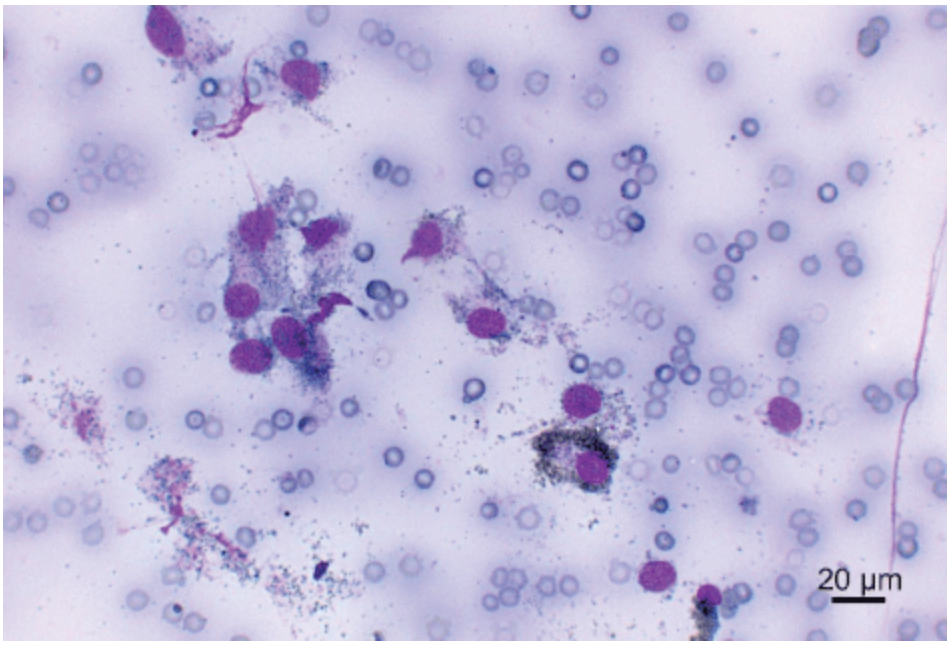


Figura 26.11 Melanoma dérmico misto pigmentado em cão. Giemsa, 400 ×. Imagem cedida por Leonardo Dourado Costa.

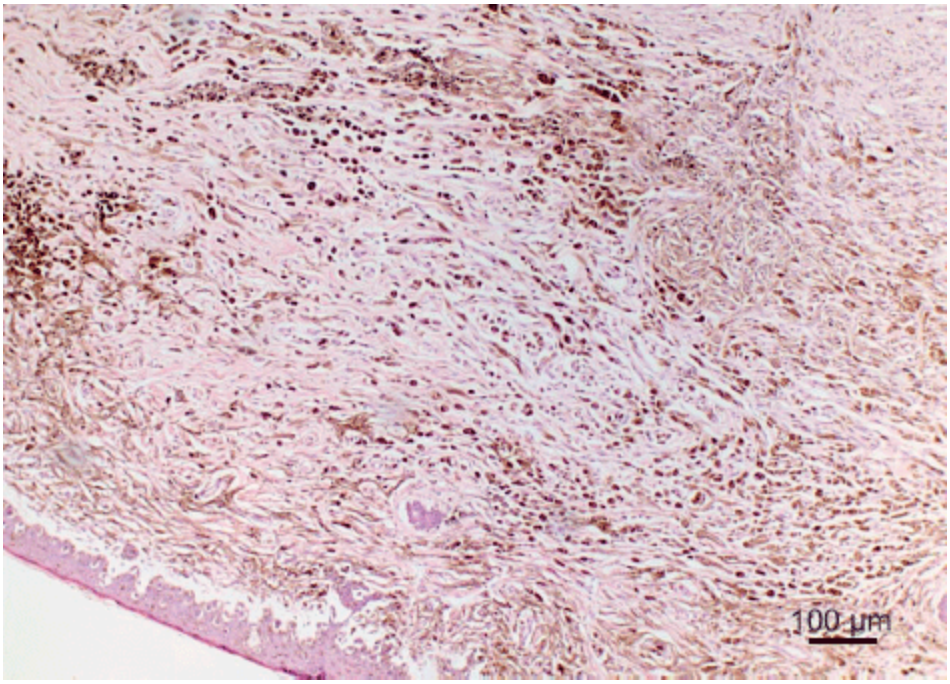


Figura 26.12 Melanocitoma fusiforme dérmico em cão. Hematoxilina-eoxina, 100 ×. Imagem cedida por Leonardo Dourado Costa.

Comumente, os genes *HRAS*, *GNA11*, *BRAF*, *KIT*, *GNAQ*, *CDK4*, *NRAS* e *PTEN* apresentam mutações somáticas em diferentes subtipos de melanomas humanos. Gillard *et al.*[6] detectaram variantes somáticas com possível efeito danoso às proteínas codificadas em apenas dois genes caninos, isto é *NRAS* e *PTEN*.

Os tumores melanocíticos em cães representam de 9 a 20% de todas as neoplasias cutâneas, sendo 7% malignos e 3 a 4% benignos. Em gatos, os melanocitomas representam 0,6 a 1,3% dos casos de tumores cutâneos.

Dados epidemiológicos publicados recentemente por Gillard *et al.*[6], utilizando como referência uma base de dados com 1.033 tumores melanocíticos cutâneos em cães, descreveram percentuais de 43% de melanomas e 57% de melanocitomas. Os cães das raças Cocker Spaniel, Scottish Terrier, Boston Terrier, Airedale Terrier, Schnauzer, Doberman, Pincher, Vizlas, Golden Retriever, Setter Irlândes, Chow-chow, Boxer, e gatos de pelagem negra ou cinza são predispostos aos tumores de origem melanocítica.

Os melanomas são mais comuns em cães entre 9 e 11 anos e gatos entre 8 e 12 anos. Não há predisposição sexual para ambas as espécies. Os melanocitomas, por sua vez, têm sua maior incidência em cães entre 5 e 11 anos de idade, e gatos entre 4 e 13 anos. A média de idade para ambas as espécies é de 9 anos. As fêmeas da espécie felina são mais acometidas em relação aos machos.

Sinais clínicos e comportamento biológico

Em geral, o melanocitoma é uma massa única, bem delimitada, firme, de coloração marrom ou preta, alopécica, semelhante a uma verruga ou pedunculada, de 0,5 a 10 cm de diâmetro, ou na forma de placa. É possível também observar ulceração. As lesões frequentemente ocorrem nas transições mucocutâneas, na face, incluindo as pálpebras e a cavidade oral, e nos dígitos. Em humanos, as transformações malignas provenientes de

tumores melanocíticos benignos ocorrem em pequena porcentagem. Embora não tenha sido documentado em animais, tal fenômeno pode ocorrer ocasionalmente, segundo alguns autores.

Os melanomas podem apresentar de alguns milímetros a 10 cm de diâmetro, com diâmetro de 1 a 3 cm. A maioria dos tumores é séssil, porém também podem ser polipoides ou em placas. Podem variar de coloração cinza, marrom ou preta, dependendo da quantidade de melanina produzida, da presença de atividade juncional e da hiperpigmentação da epiderme sobrejacente. As lesões maiores, frequentemente, são ulceradas. Nos cães, as lesões são comumente localizadas na cabeça, especialmente nas pálpebras e nos lábios, nos membros, inclusive na matriz ungueal, e menos frequentemente no tronco. Já nos gatos, são descritas lesões na cabeça, no tórax e na cauda.

Alguns autores correlacionam positivamente o tamanho dos tumores com o comportamento biológico agressivo, assim como o índice de proliferação e a fração de crescimento. Metástases para os linfonodos regionais e pulmões ocorrem em aproximadamente 13% dos casos. Em cães, os melanomas de matriz ungueal podem apresentar incidência de metástase de 58% e uma taxa de sobrevida de até 2 anos. Há descrições de que 65% dos melanomas submetidos à excisão cirúrgica recidivam e/ou desenvolvem metástase.

Diagnóstico citológico

O diagnóstico citopatológico dos tumores melanocíticos é sim-ples nos casos em que há pigmentação melânica evidente. Entretanto, deve-se atentar que inúmeros outros tumores não melanocíticos podem apresentar pigmentação melânica e que alguns melanomas e melanocitomas podem apresentar melanização escassa ou ausente, dificultando a diferenciação com tumores de morfologia similar.

As variantes citomorfológicas das neoplasias melanocíticas englobam células epitelioides, redondas e fusiformes, em proporções variadas. Smith *et al.*[7] descrevem de forma pormenorizada os detalhes citomorfológicos dos tipos celulares. Aos leitores interessados, recomenda-se a consulta às referências bibliográficas.

Os critérios citológicos passíveis de utilização na diferenciação incluem anisocariose, anisocitose, macronucleolise, figuras de mitose atípicas, nucléolos atípicos e pleomorfismo marcado. O índice mitótico não é um critério validado em amostras citopatológicas; entretanto, pode e deve ser utilizado como coadjuvante. É importante destacar que alguns melanomas podem mimetizar os melanocitomas; portanto, o diagnóstico histopatológico é imprescindível antes de qualquer conduta clínico-cirúrgica.

As neoplasias melanocíticas com morfologia redonda devem ser diferenciadas de neoplasias histiocíticas benignas e malignas, plasmocitomas, linfomas e mastocitomas pouco diferenciados; com morfologia fusiforme, devem ser diferenciadas de lesões reparativas, tecido de granulação, fibrose ativa, sarcomas em geral e hemangiopericitomas; e, por fim, com morfologia epitelioide, de tumores epiteliais pigmentados, principalmente carcinomas.

Diagnóstico histopatológico

O diagnóstico histopatológico das lesões melanocíticas em cães e gatos nem sempre é fácil, principalmente nos casos nos quais não há melanização evidente. Além disso, os melanomas e melanocitomas apresentam enorme variabilidade morfológica.

Ambos são classificados quanto a localização, pigmentação e morfologia celular. Aqueles localizados na epiderme e derme são denominados compostos; os restritos à interface dermoepidérmica são denominados juncionais; e, por fim, podem ser restritos à derme sem acometimento da

epiderme. O termo pagetoide refere-se a infiltração de melanócitos neoplásicos individuais ou em agregados intraepidérmicos.

A quantidade de pigmento melânico intracitoplasmático nosmelanócitos neoplásicos é altamente variável, desde tumores não pigmentados (amelânicos) até marcadamente pigmentados (melânicos).

De forma geral, os melanomas são neoplasias pouco circunscritas e assimétricas, ao contrário dos melanocitomas, que tendem a ser simétricos. Ambos podem apresentar ulceração, com áreas de necrose e incontinência pigmentar e estroma com predomínio de colágeno. Intensa desmoplasia e metaplasia condroide e/ou óssea podem ser observadas nos melanomas. A maioria dos melanomas e melanocitomas é representada por mais de um tipo morfológico, sendo, portanto, denominada mistos.

Smith *et al.*[7] descrevem de forma pormenorizada os detalhes morfológicos dos tipos celulares encontrados nos melanomas e melanocitomas, a saber: epitelioide, fusiforme, mistos, dendrítico, de células claras (balonosas), de células ganglionares e de células gigantes multinucleadas. Aos leitores interessados, recomenda-se a consulta às referências bibliográficas.

Os critérios de malignidade usados na diferenciação dos tumores melanocíticos benignos e malignos em cães incluem índice mitótico, macrocariose, anisocariose, pleomorfismo nuclear, hipercromasia, agregação anormal da cromatina, atipia nuclear, um ou mais nucléolos distintos, figuras de mitose atípicas e invasão linfática evascular sanguínea; em gatos, pode-se citar atipia nuclear, atividade mitótica e tipo morfológico celular.

Os diagnósticos diferenciais dos melanomas e melanocitomas incluem os tumores de células basais e carcinomas basocelulares pigmentados, tricoblastomas, tricoepiteliomas, pilomatricomas, neoplasias sebáceas e apócrinas, lentigo *simplex*, displasia dos melanócitos dos tetos e o *nevus* epidérmico pigmentado.

Recentemente, em estudo comparativo, os tumores melanocíticos de cães foram classificados de acordo com as diretrizes humanas em melanoma tipo nevocitoide, melanoma tipo animal, melanoma tipo pleomórfico, melanoma tipo composto e melanoma tipo espalhamento superficial. Entretanto, estudos de validação utilizando esse sistema de classificação para cães são necessários.

Marcadores diagnósticos e prognósticos

A definição do diagnóstico é um problema frequente, principalmente quando consideramos as neoplasias melanocíticas não pigmentadas e a enorme variação morfológica apresentada. Os principais marcadores imuno-histoquímicos usados no diagnóstico dos melanomas de cães e gatos são:

- PNL2
- Melan-A
- TRP-1
- TRP-2
- HMB-45
- MiTF
- S-100
- Tirosinase
- Vimentina.

Os padrões de marcação de cada anticorpo são variáveis, isto é, tipo e percentual de células marcadas, grau de expressão e distribuição da marcação. Recomenda-se a consulta aos artigos nas referências bibliográficas e outras fontes.

Atualmente, não existem critérios prognósticos universalmente aceitos para as neoplasias melanocíticas em cães. Acredita-se que o comportamento biológico variável, a ausência de população de referência, os critérios

classificatórios, as modalidades uniformes de terapia e os seguimento clínico completo interfiram de modo impactante em estudos e conclusões acerca dos fatores prognósticos.

Os fatores prognósticos recomendados pelo Comitê Americano para o Estadiamento dos Melanomas em humanos incluem as variáveis: espessura de Breslow, ulceração, nível invasão de Clark, número de linfonodos com metástase, invasão intralinfática, local de metástase a distância, localização anatômica, índice mitótico, linfócitos infiltrantes intratumorais, idade, fase de crescimento (radial ou vertical), entre outros. Embora validados para uso em humanos, alguns desses critérios têm sido utilizados para cães, como o nível de Clark e a espessura de Breslow.

A literatura veterinária acerca dos fatores prognósticos é ampla, muitas vezes apresentando divergências em seus resultados e conclusões. Entretanto, Smedley *et* al.[8], em uma excelente revisão, delinearam e analisaram todos os fatores prognósticos publicados e, consensualmente, elencaram os principais parâmetros com base na validade estatística dos estudos:

- Prognóstico: Metástase a distância, localização, atipia nuclear, índice mitótico e Ki-67, grau de pigmentação, ulceração, nível de invasão/infiltração, invasão linfática
- Não prognóstico: raça, sexo, idade, peso corpóreo, morfologia celular, plemorfismo celular, células neoplásicas intraepidermais, expressão de Melan A, vimentina, S100 e NSE
- Possivelmente prognóstico: tamanho, necrose, inflamação, ploidia
- Variavelmente prognóstico: benigno *versus* maligno.

Aos profissionais interessados nos valores de *cut-off* é altamente recomendada a consulta às referências bibliográficas.

O receptor para a quinase C 1 ativada (Rack-1) e o *c-kit* demonstraram diferentes padrões de imunoexpressão em melanocitomas e melanomas

caninos, sugerindo que ambos possam ser utilizados no diagnóstico diferencial. Curiosamente, em outro estudo, a imunoexpressão da metaloproteinase 9 (MMP-9) foi superior nos melanomas em relação aos melanocitomas cutâneos.

Pires *et* al.[9], comparando a imunoexpressão de COX-2 em melanomas e melanocitomas cutâneos, observaram que os primeiros detinham maiores níveis de expressão em relação aos últimos, sugerindo que o COX-2 possa representar um potencial biomarcador prognóstico.

Grandi *et* al.[10], por sua vez, estudando a imunoexpressão de S100A4 em melanomas caninos, detectaram diversos graus de expressão em diferentes histotipos, sugerindo que a proteína possa ter importância diagnóstica e prognóstica.

Estadiamento

O estadiamento clínico do melanoma segue a classificação clínica TNM para o melanoma cutâneo:

- Tumor primário (T)
  - A extensão do tumor é classificada após a exérese
- Linfonodos regionais (N)
  - NX: linfonodos regionais não podem ser avaliados
  - N0: ausência de metástase em linfonodos regionais
  - N1: metástase em um linfonodo regional
  - N1a: somente metástase microscópica (clinicamente oculta)
  - N1b: metástase macroscópica (clinicamente aparente)
  - N2: metástase em dois ou três linfonodos regionais ou metástase regional intralinfática
  - N2a: somente metástase nodal microscópica
  - N2b: metástase nodal macroscópica
  - N2c: metástase em trânsito ou metástase satélite sem metástase nodal regional

  - N3: metástase em quatro ou mais linfonodos regionais, ou linfonodos regionais metastáticos confluentes, ou metástase satélite ou em trânsito com metástase em linfonodo(s) regional(is)
  - Nota: metástase satélite são ninhos ou nódulos tumorais (macro ou microscópicas) distanciado até 2 cm do tumor primário. A metástase em trânsito acomete a pele ou o tecido subcutâneo com distância maior que 2 cm do tumor primário, mas sem ultrapassar os linfonodos regionais
- Metástase a distância (M)
  - MX: presença de metástase a distância não pode ser avaliada
  - M0: ausência de metástase a distância
  - M1: metástase a distância
  - M1a: pele, tecido subcutâneo ou linfonodo(s), além dos linfonodos regionais
  - M1b: pulmão
  - M1c: outras localizações ou qualquer localização com desidrogenase láctea (LDH) sérica elevada.

Tratamento

A opção terapêutica de escolha é a remoção cirúrgica radical, respeitando as margens cirúrgicas, pois o melanocitoma não pode ser diferenciado clinicamente do melanoma. Caso a remoção cirúrgica total não seja possível, as opções adjuvantes de tratamento são a radioterapia, a hipertermia local, a cisplatina intralesional e a terapia fotodinâmica.

Alguns autores observaram que a taxa de cura após a excisão cirúrgica completa do melanoma foi de 35%. Mesmo apresentando resultados não tão impressionantes, a remoção cirúrgica com margens limpas constitui a opção terapêutica para a maioria dos casos. Recomenda-se a quimioterapia antineoplásica no pós-operatório, principalmente nos casos em que as lesões localizam-se na extremidade dos membros ou na cavidade oral, a fim

de diminuir a taxa de recidiva ou de metástase. Pode-se utilizar a cisplatina (50 a 70 mg/m^2 IV, a cada 21 dias, de 4 a 6 sessões) ou a carboplatina (250 a 300 mg/m^2 IV, a cada 21 dias, de 4 a 6 sessões). Nos EUA, há a opção da imunoterapia para os casos de melanoma oral em estágios avançados, que consiste em uma vacina com DNA ortólogo (Oncept®, Merial), que advém de diferentes espécies, atuante sobre a tirosinase, uma glicoproteína melanossomal necessária para a síntese de melanina e que é muito expressa nos melanomas. Os cães recebem 4 aplicações a cada 2 semanas e um reforço em 6 meses, o que torna o tratamento extremamente dispendioso.

Prognóstico

O prognóstico do melanocitoma é considerado bom, em virtudade de seu comportamento benigno. Entretanto, deve-se considerar a possibilidade de progressão e diferenciação para o melanoma. Já o prognóstico do melanoma é ruim, em razão das altas taxas de recidiva e de desenvolvimento de metástase.

Perspectivas futuras

Recentemente, Gillard *et al.*[6], comparando tumores melanocíticos caninos e humanos, encontraram aspectos clínicos, morfológicos e genéticos semelhantes entre ambas as espécies, demonstrando que as variantes caninas representam tipos raros em humanos, muitas delas de ocorrência infantojuvenil. Estudos comparativos permitirão aprofundar o entendimento de doenças raras em humanos.

■ Tumores fibroepiteliais

Pólipo/placa fibroepitelial

Os pólipos/placas fibroepiteliais são lesões hiperplásicas relativamente comuns em cães e no homem (Figuras 26.13 e 26.14). Ademais, podem ocorrer em gatos, embora com menor frequência. Em dois estudos

nacionais, o pólipo fibroepitelial representou 0,1 e 0,4% de todos os tumores cutâneos analisados. A etiologia é desconhecida; entretanto, acredita-se que o trauma constante e as piodermites profundas possam estar relacionados com a origem. Não há predisposição sexual. Porém, raças de porte grande e gigante aparentam predileção. Os pacientes acometidos são de meia-idade a idosos.

Sinais clínicos e comportamento biológico

As lesões caracterizam-se por massas únicas ou múltiplas, polipoides ou filiformes, pequenas (menores que 1 cm), que, quando reunidas, formam placas. Ocorrem espessamento da epiderme, alopecia e hiperpigmentação. Pode haver ulceração das lesões, induzida por autotraumatismo ou por fricção. Geralmente, as lesões são observadas no tronco, mas podem ocorrer nos pontos de pressão, membros e esterno.



Figura 26.13 Pólipo fibroepitelial em cão. Imagem cedida por Alexandre Pasternak.



Figura 26.14 Pólipo fibroepitelial em cão. Hematoxilina-eosina, 10 ×. Imagem cedida por Leonardo Dourado Costa.

Diagnóstico citopatológico

A CAAF não é elucidativa nos pólipos fibroepiteliais, uma vez que sua composição colagenosa ou fibrovascular predominante impede a esfoliação celular adequada.

Diagnóstico histopatológico

A análise histopatológica é o método diagnóstico de eleição. Os pólipos fibroepiteliais são representados por um cerne de fibras colágenas maduras, similar à derme normal, porém com aumento variável na quantidade de vasos sanguíneos e ausência de anexos cutâneos. A epiderme que recobre o pólipo apresenta hiperplasia digitiforme, hiperceratose e melanização. Alguns pólipos podem ainda apresentar erosões e ulcerações, acompanhadas de inflamação do cerne do pólipo.

O diagnóstico clínico e histopatológico é simples e direto na maioria dos casos. Entretanto, pólipos com alta vascularização precisam ser

diferenciados de fibromas polipoides, hemangiomas e linfangiomas.

Marcadores diagnósticos e/ou prognósticos

Não se aplica.

Estadiamento

Não se aplica.

Tratamento

A remoção cirúrgica dos pólipos ou placas é recomendada por ser curativa.

Prognóstico

O prognóstico é excelente.

Tumores dos anexos cutâneos

Neoplasias das glândulas sudoríparas apócrinas e écrinas

As glândulas sudoríparas em cães e gatos são divididas em apócrinas e écrinas (merócrinas). As glândulas apócrinas apresentam morfologia tubular espiralada e representam a maioria das glândulas sudoríparas em cães e gatos. Normalmente, abrem-se no infundíbulo folicular, sendo denominadas também glândulas epitriquiais. As glândulas écrinas ou atriquiais (merócrinas) estão localizadas exclusivamente na derme profunda e no subcutâneo dos coxins (órgãos digitopressores). Ambas são compostas por unidades secretória e ductal.

As neoplasias de glândulas sudoríparas, segundo estudos, são responsáveis por 2% e 3,6% de todos os tumores cutâneos em cães e gatos, respectivamente (Figura 26.15).



Figura 26.15 Cão, sem raça definida, acometido por carcinoma apócrino. Nota-se extensa área de ulceração. Imagem cedida por Paulo C. Jark.

O cistadenoma apócrino (sinonímia: hidradenoma de glândula sudorípara, hidrocistoma apócrino) é uma neoplasia benigna das glândulas sudoríparas, incomum em cães e rara em gatos (Figura 26.16). Pacientes das raças Great Pyrenees, Chow-chow, Malamutes, Old English Sheepdog e Persa apresentam predisposição. Alguns autores suspeitam de base hereditária em gatos das raças Himalaia e Persa. A maioria dos pacientes são de meia-idade a idosos.

O adenoma secretório apócrino (sinonímia: adenoma de glândula sudorípara, adenoma de glândula sudorípara epitriquial) é uma neoplasia benigna relatada em cães e gatos, originária da porção secretória da glândula, representando 1,7% de todos tumores cutâneos em cães e até 2,9% dos casos em felinos. As raças Great Pyrenees, Chow-chow,

Malamutes e Old English Sheepdogs são predispostas. Entretanto, não há predisposição racial em felinos. Gatos entre 11 e 12 anos e cães com 9 anos apresentam maior prevalência.

O adenoma ductular apócrino (sinonímia: adenoma ductular de glândula sudorípara, adenoma basaloide de glândula sudorípara, hidradenoma nodular) é uma neoplasia benigna originária da porção ductular das glândulas sudoríparas. Habitualmente, é dividido em clássico e variante sólido-cística. Em cães, ocorrem com uma frequência de 0,3% dos tumores cutâneos e em gatos, 14%. A taxa de incidência por faixa etária é similar à dos adenomas secretórios apócrinos. Não há predisposição racial em gatos. Já os cães das raças Pitbull, Old English Sheepdog e English Springer Spaniel apresentam marcada predisposição.

Os adenocarcinomas secretórios apócrinos (sinonímia: adenocarcinoma de glândula sudorípara, adenocarcinoma epitriquial) são neoplasias malignas incomuns, representando de 0,6 a 2,2% dos tumores cutâneos em cães e de 2,5 a 3,6% em gatos. Acometem com frequência pacientes idosos. As raças Coonhounds, Norwegian Elkhounds e Siamês apresentam predisposição.

Alguns trabalhos relatam prevalência de 0,6 a 0,7% para os adenomas e 0,7 a 4,4% para os adenocarcinomas apócrinos em cães. Entretanto, não há subclassificação dentro da categoria.



Figura 26.16 Cistadenoma apócrino nodular em cão. Imagem cedida por Alexandre Pasternak.

Sinais clínicos e comportamento biológico

Em cães, os cistadenomas apócrinos se manifestam como nódulos únicos, de 1 a 4 cm de diâmetro, podendo ser maiores. Nos gatos, costumam ser menores que 1 cm. A derme sobrejacente se apresenta atrófica e há alopecia. Em poucos casos, observa-se ulceração. Um tom de azul pode ser visto na superfície da pele e pequenos cistadenomas podem conter uma secreção clara ou amarronzada, de aspecto gelatinoso. Acomete mais cabeça, pescoço e a região dorsal do tronco. Já foram descritos múltiplos cistadenomas nas pálpebras e nos condutos auditivos de gatos das raças Persa e Himalaia.

Os adenomas apócrinos secretórios são nódulos dérmicos circunscritos, firmes ou flutuantes, geralmente únicos. São nódulos pequenos, que não ultrapassam 4 cm de diâmetro. A derme sobrejacente mostra-se alopécica e

a ulceração das lesões é comum. As lesões ocorrem, em cães, na cabeça, no pescoço e na região dorsal; já em gatos, na região da cabeça.

Os adenomas apócrinos ductulares, por sua vez, apresentam-se como massas pequenas únicas, circunscritas, multinodulares e localizadas no tecido subcutâneo profundo. Pode ocorrer alopecia, porém a ulceração é infrequente e a distribuição é observada no tronco, nos membros e na cabeça dos cães, e na cabeça e no pescoço dos gatos.

Já os adenocarcinomas apócrinos secretórios se manifestam como nódulos solitários, circunscritos, com diâmetro de até 10 cm em cães e 3 cm em gatos, podem ser flutuantes ou firmes em virtude da presença de tecido cartilaginoso ou ósseo. Pode haver alopecia e ulceração. Em cães, a maioria dos adenocarcinomas apócrinos acomete os membros. Já nos gatos, na cabeça (especialmente lábio inferior e queixo), no abdome e nos membros.

Diagnóstico citopatológico

A literatura é escassa e controversa no que se refere às características citopatológicas dos tumores de glândulas sudoríparas em cães e gatos.

Em geral, as amostras apresentam células arredondadas agrupadas ou isoladas, núcleos excêntricos e citoplasma pálido. Em um relato de adenocarcinoma apócrino em cão, os autores descrevem grupos de células epiteliais dispostas em ácinos, com anisocitose e vacuolização citoplasmática e nucléolos evidentes. Entretanto, a falta de detalhamento dos achados impede uma conclusão definitiva com base somente nos achados citopatológicos. Portanto, recomenda-se ao patologista restringir-se ao diagnóstico da categoria Neoplasia de anexo cutâneo.

Diagnóstico histopatológico

A diferenciação entre neoplasias apócrinas benignas e malignas não é simples, principalmente naquelas de baixo grau de malignidade.

O cistadenoma apócrino geralmente está localizado na derme, é circunscrito e composto por uma ou mais estruturas císticas de tamanhos variados. Alguns cistos podem apresentar projeções papilíferas intracísticas. Pode haver também fibroplasia estromal associada a processo inflamatório composto por macrófagos, neutrófilos e plasmócitos. O índice mitótico e a atipia celular são mínimos. Os diagnósticos diferenciais incluem cistos apócrinos e cistadenocarcinomas de baixo grau de malignidade.

O adenoma apócrino secretório é classificado em simples e misto/complexo. O histotipo simples é caracterizado por arranjo tubular, papilífero e/ou acinar. As células componentes não apresentam atipia e o índice mitótico é baixo. Nota-se com frequência decapitação apócrina, característica do componente secretor apócrino. O adenoma apócrino complexo/misto, além dos componentes descritos anteriormente, tem áreas com diferenciação mixoide/condroide/osteoide sem atipia entremeadas. Os diagnósticos diferenciais incluem os tumores mamários mistos benignos naqueles tumores com localização ventral e o adenocarcinoma apócrino de baixo grau de malignidade. Curiosamente, há relatos de variantes compostas exclusivamente por células claras.

O adenoma ductular apócrino localiza-se habitualmente na derme profunda e hipoderme e é caracterizado por células epiteliais dispostas em fileiras duplas e ausência de decapitação apócrina. O índice mitótico é baixo e não há atipia. A dupla fileira da variante sólido cística é composta por células poroides e cuticulares e pode apresentar alongamento (*spindling*) das células epiteliais. Os diagnósticos diferenciais incluem adenomas mamários basaloides naqueles tumores com localização ventral, algumas variantes dos tricoblastomas, tricoepiteliomas e adenocarcinomas ductulares apócrinos de baixo grau de malignidade. Curiosamente, há relatos de adenomas ductais com metaplasia sebácea.

As contrapartes malignas, isto é, cistadenocarcinoma apócrino, adenocarcinoma apócrino simples, adenocarcinoma apócrino complexo

(misto), carcinossarcoma apócrino e o adenocarcinoma ductular apócrino, apresentam critérios de malignidade adicionais incluindo pleomorfismo, índice mitótico elevado, figuras de mitose atípicas, invasão estromal e/ou linfática e/ou capsular. Nos tumores com localização ventral, deve-se considerar entre os diagnósticos diferenciais os carcinossarcomas mamários, carcinoma anaplásicos, carcinomas complexos e carcinomas em tumores mistos.

Marcadores diagnósticos e/ou prognósticos

Os principais marcadores imuno-histoquímicos usados no diagnóstico das neoplasias apócrinas de cães e gatos são:

- AE1/AE3
- CAM 5.2 (CK7/8)
- MNF116
- LP34
- CK5/6
- CK8
- CK18
- CK13
- CK14
- p63
- a-SMA.

Os padrões de marcação de cada anticorpo são variáveis, isto é, tipo e percentual de células marcadas, grau de expressão e distribuição da marcação. Recomenda-se a consulta aos artigos nas referências bibliográficas e outras fontes.

Simeonov e Simeonova[11], estudando parâmetros morfométricos nucleares em amostras citológicas, observaram que adenomas e carcinomas apócrinos apresentavam diferenças significativas nos valores de área, perímetro e

diâmetro nuclear, sugerindo que a morfometria nuclear poderia ser utilizada no diagnóstico diferencial entre a variante benigna e a maligna.

Estadiamento

O estadiamento clínico dos carcinomas que acometem as glândulas sudoríparas é feito pelo método TNM.

Tratamento

O tratamento de escolha é a remoção cirúrgica total. No caso dos adenomas, pode-se optar pelo monitoramento clínico.

Prognóstico

O prognóstico difere quanto ao grau de diferenciação celular, de modo que os adenomas apresentam prognóstico bom, pois a remoção cirúrgica como monoterapia é curativa. Entretanto, o prognóstico para os adenocarcinomas é variável, em virtude da possibilidade de recidiva após a cirurgia e ocorrência de metástase a distância em até 20% dos casos.

Perspectivas futuras

Diferenças na expressão de β-catenina em tumores malignos e benignos epidérmicos e foliculares em cães, incluindo os tumores apócrinos, sugerem que possa haver correlação entre a aquisição do fenótipo maligno, infiltração tumoral e metástase.

Carcinoma écrino

Os carcinomas écrinos (sinonímia: carcinoma de glândulas sudoríparas atriquiais) são raros em cães e gatos e restritos aos coxins digitais. Não há predisposições racial ou sexual determinadas, em parte devido à escassez de casos relatados. Em humanos, os carcinomas écrinos podem estar

associados a síndromes familiais, heteroploidias específicas detectadas por FISH e mutações no gene *p53*. Desconhecem-se as causas em cães e gatos.

Sinais clínicos e comportamento biológico

As lesões se apresentam como um aumento de volume solitário e pouco definido do coxim plantar, podendo acometer dígitos ea porção distal dos membros. Ocorrem ulceração e lise óssea na região metacarpiana ou falangiana, observadas na avaliação radiográfica da região afetada. Apresentam comportamento agressivo, ocorre recidiva local e/ou metástase para linfonodos regionais, tecido subcutâneo do membro acometido, pulmões e ossos.

Diagnóstico citopatológico

Não há descrição citopatológica pormenorizada desse tipo tumoral em cães e gatos. Em humanos, as amostras são caracterizadas por grupos glandulares de células epiteliais pleomórficas, figuras de mitose atípicas, áreas de necrose e matriz extracelular.

Diagnóstico histopatológico

Os carcinomas écrinos são tumores infiltrativos que comprometem com frequência a derme, o subcutâneo e os ossos associados às falanges. As células, atípicas e pleomórficas, dispõem-se em túbulos, ácinos, papilas ou, ainda, arranjo cribiforme. É comum a presença de grupos isolados de células intralinfáticos (i. e. êmbolos neoplásicos) na derme e na hipoderme dos coxins. Os diagnósticos diferenciais incluem os adenocarcinomas apócrinos, a variante acantolítica do carcinoma espinocelular e o adenocarcinoma metastático pulmonar em gatos.

Marcadores diagnósticos e/ou prognósticos

A imuno-histoquímica pode ser utilizada para diferenciar os carcinomas écrinos e carcinomas de células escamosas. Já a distinção entre écrinos, apócrinos e adenocarcinomas metastáticos pulmonares é mais difícil.

Os principais marcadores imuno-histoquímicos usados no diagnóstico do carcinoma écrino de cães e gatos são:

- CAM 5.2 (CK7/8)
- CK13.

Os padrões de marcação de cada anticorpo são variáveis, isto é, tipo e percentual de células marcadas, grau de expressão e distribuição da marcação. Recomenda-se a consulta aos artigos nas referências bibliográficas e outras fontes.

Estadiamento

O estadiamento clínico do carcinoma écrino é feito pelo método TNM.

Tratamento

As opções terapêuticas incluem a remoção cirúrgica, a criocirurgia ou a eletrocirurgia, com posterior monitoramento clínico. Em casos descritos em humanos, a radioterapia e/ou a quimioterapia são associadas no pós-operatório.

Prognóstico

O prognóstico é considerado reservado, em virtude da possibilidade de recidiva local e metástase regional ou a distância.

Tumores sebáceos neoplásicos e não neoplásicos

As glândulas sebáceas são glândulas exócrinas cutâneas do tipo holócrino, que produzem e secretam um material oleoso, denominado sebo, que lubrifica e protege a pele e o manto piloso. As glândulas de Meibomius são

glândulas sebáceas presentes na placa tarsal palpebral, responsáveis por produzir uma camada lipídica sobre o filme lacrimal.

A hiperplasia sebácea nodular (HSN) ou hiperplasia sebácea senil é considerada uma proliferação não neoplásica de grupos de sebócitos, representando, respectivamente, 23 e 11% de todas as lesões cutâneas não neoplásicas em cães e gatos idosos. Alguns estudos relatam 2,5% de todos os tumores. Os cães das raças Cocker Spaniel, Beagle, Dachshund e Schnauzer miniatura aparentam predisposição.

Os adenomas sebáceos são neoplasias benignas originárias das glândulas sebáceas e/ou seus ductos correspondendo entre 3 e 21% de todos os tumores de pele em cães e de 3 a 4% em gatos considerados dados epidemiológicos de estudos nacionais e internacionais. Não há predisposição pelo sexo, ocorrendo com maior frequência em pacientes com 10 anos de idade ou mais. As raças Persa, Cocker Spaniel, Husky Siberiano, Poodle miniatura, Samoieda, Beagle e Dachshund apresentam predisposição. O adenoma de Meibomius é a designação utilizada para neoplasias originárias das glândulas de Meibomius.

Os epiteliomas sebáceos ou basaliomas são tumores de malignidade incerta, compostos predominantemente por células basais das glândulas sebáceas. Na maioria dos casos, são considerados benignos. Entretanto, raros epiteliomas apresentam invasão linfática ou metástase nodal. Acometem pacientes de meia-idade a idosos, prevalecendo em 37% dos tumores sebáceos em cães e raramente em gatos. Alguns estudos relatam prevalência de 1,1% dos tumores cutâneos em cães. As raças com maior prevalência incluem cães Shi Tzu, Lhasa Apso, Malamute, Husky Siberiano e Setter Irlandês. O epitelioma de Meibomius é a designação utilizada para neoplasias originárias das glândulas de Meibomius.

Aproximadamente 81% dos epiteliomas e 54% dos adenomas sebáceos analisados em um estudo em cães apresentaram áreas de hiperplasia sebácea periférica e transição para os padrões epiteliomatoso e

adenomatoso, o que sugere que a HSN é uma lesão precursora das demais nesta espécie.

Os carcinomas sebáceos são neoplasias malignas raras, representando 0,7 e 0,9% de todas as neoplasias sebáceas em cães e gatos, respectivamente. Há maior prevalência em pacientes com idade entre 9 e 12 anos. As raças Cocker Spaniel, Cavalier King Charles Spaniel, Terrier Escocês e Husk Siberiano aparentam predisposição. O carcinoma de Meibomius é a designação utilizada para neoplasias de glândulas de Meibomius.

Sinais clínicos e comportamento biológico

A hiperplasia nodular sebácea (Figura 26.17) se caracteriza por lesões nodulares, firmes, branco-amareladas, alopécicas, com formato papilar e diâmetro menor que 5 mm. Algumas lesões podem ser em forma de placas e, em geral, têm aspecto engordurado, liso e brilhante, que auxilia na diferenciação clínica de papilomas, apesar de seu formato verrucoso. Acometem com mais frequência a região dorsal da cabeça, as orelhas, a face e os membros.

Os adenomas sebáceos (Figura 26.18 a 26.20) se apresentam como nódulos únicos ou múltiplos, em formato de papiloma, com menos de 1 cm de diâmetro. Há alopecia e pode ocorrer ulceração. Podem ter coloração variada, desde branco-amarelada até preta ou marrom, em virtude da presença de melanina. Frequentemente, localizam-se na cabeça, mas podem estar dispostos por todo o corpo.

Os epiteliomas sebáceos (Figura 26.21) são massas nodulares firmes, únicas ou múltiplas, espongiformes ou em placa, podendo ter até mesmo centímetros de diâmetro, com possível ulceração. Localizam-se corriqueiramente na cabeça (incluindo as pálpebras e as orelhas) e no dorso. Têm bastante melanina, o que os confunde macroscopicamente com tumores melanocíticos. Podem ser localmente agressivos e recidivar após a

exérese cirúrgica, assim como pode ocorrer metástase para o linfonodo regional.



Figura 26.17 Hiperplasia nodular sebácea em cão. Imagem cedida por Alexandre Pasternak.

Os carcinomas sebáceos se manifestam como massas nodulares únicas, firmes, com até 7,5 cm de diâmetro, com alopecia e ulceração frequentes. Tanto em cães quanto em gatos, a localização mais frequente dos carcinomas sebáceos é na cabeça, embora a região das pálpebras não seja descrita como um local de preferência. Podem ser localmente agressivos, porém os relatos de metástase a distância são escassos. Pode ocorrer, ainda, recidiva local pós-cirúrgica.

Diagnóstico citopatológico

A CAAF é útil na definição do grupo denominado *tumores sebáceos*, considerando a palavra tumores no *lato sensu*, isto é, lesões cutâneas neoplásicas e não neoplásicas (p. ex., hiperplasia nodular sebácea). De forma geral, as células que compõem esse grupo são representadas por

sebócitos diferenciados e células basais sem sinais de atipia. Em alguns casos, observa-se reação inflamatória supurativa, xantogranulomatosa ou piogranulomatosa, em decorrência de ruptura de ductos císticos ou incitação de reação inflamatória secundária ao extravasamento de queratina e/ou sebo na derme.

As HSN e os adenomas sebáceos apresentam predomínio de sebócitos diferenciados e raras células basais de reserva.

Os epiteliomas sebáceos apresentam predomínio de grupos de células basais de reserva e sebócitos diferenciados com localização central ou excêntrica. Ainda, nos tumores melanizados, pode haver grânulos de melanina no citoplasma basocelular.

Os carcinomas sebáceos apresentam sebócitos maduros diferenciados, células com grau intermediário de lipidização e células de reserva em proporções diferentes, com maior grau de atipia celular.

Diagnóstico histopatológico

A hiperplasia sebácea nodular é representada pela hiperplasia simétrica dos lóbulos sebáceos e preservação da arquitetura folículo-sebácea. Os lóbulos sebáceos são compostos por células basais periféricas e sebócitos centrais maduros e diferenciados. Alguns ductos podem apresentar ectasia marcada. Em machos, pode ocorrer metaplasia hepatoide. Os diagnósticos diferenciais incluem os adenomas sebáceos e os *nevus* sebáceos.



Figura 26.18 Exemplo de adenoma de glândulas sebáceas, localizado em região escapular de cão da raça Samoieda.

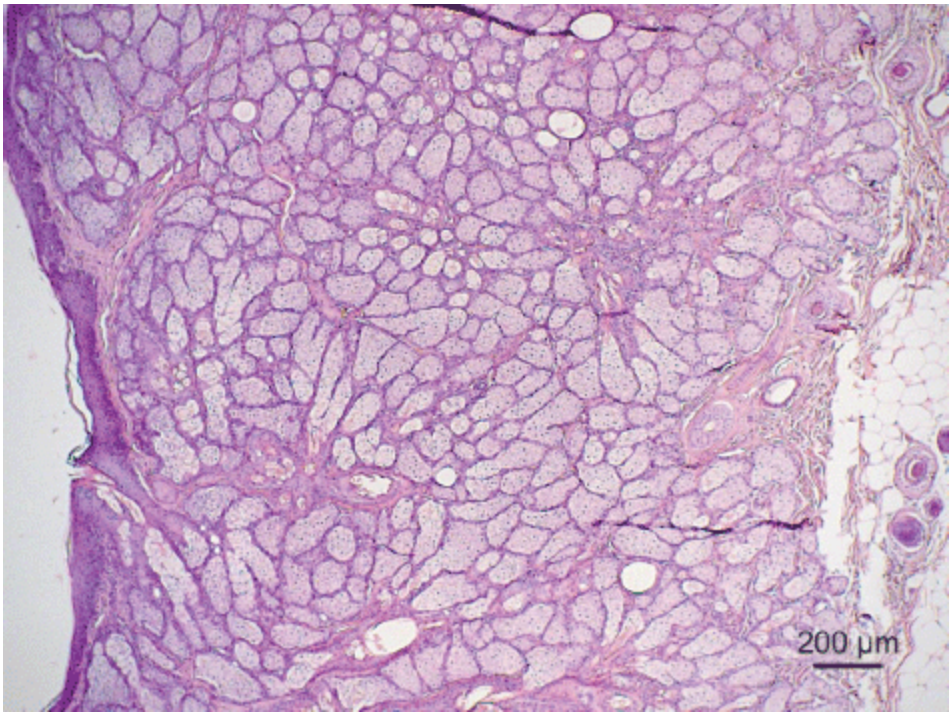


Figura 26.19 Adenoma sebáceo simples em cão. Hematoxilina-eosina, 50 ×. Imagem cedida por Leonardo Dourado Costa.

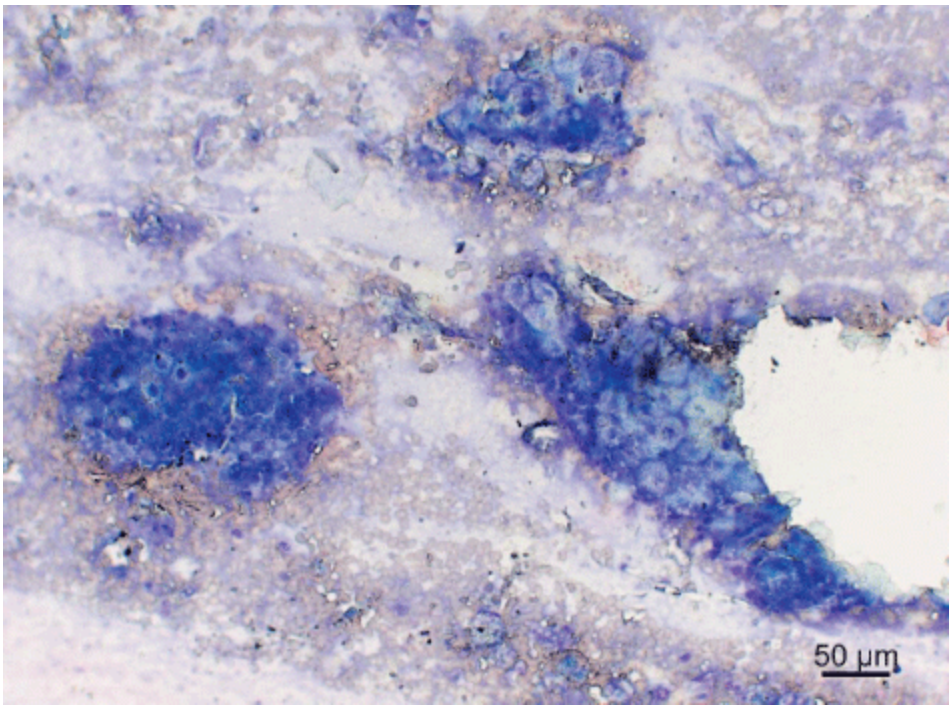


Figura 26.20 Adenoma/hiperplasia sebácea em cão. Giemsa, 200 ×. Imagem cedida por Leonardo Dourado Costa.

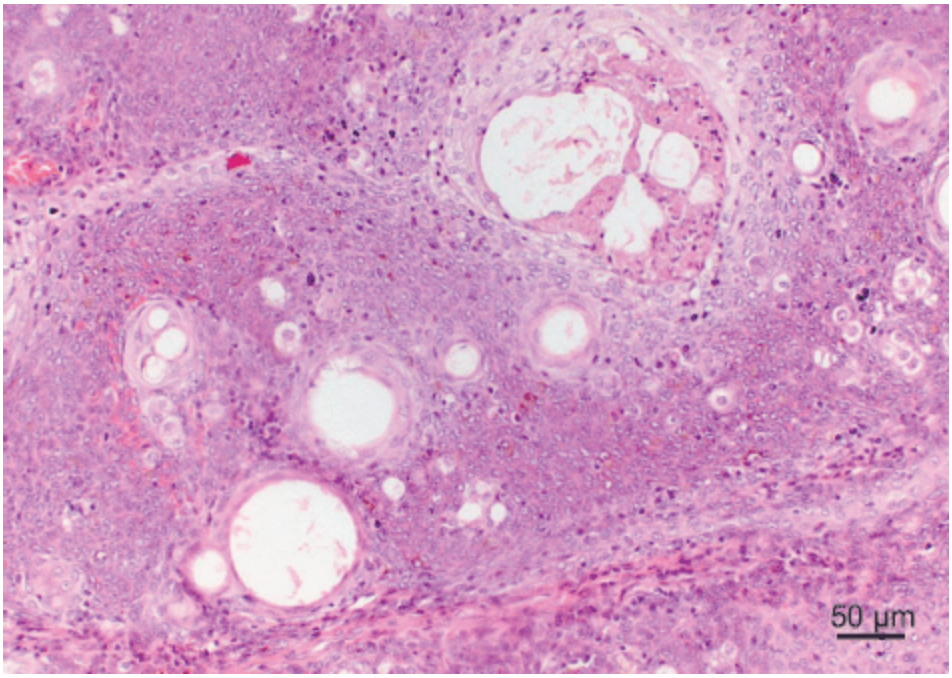


Figura 26.21 Epitelioma sebáceo em cão. Hematoxilina-eosina, 200 ×. Imagem cedida por Leonardo Dourado Costa.

Os adenomas sebáceos de Meibomius são classificados em simples ou compostos, dependendo da quantidade relativa de estruturas lobulares e ductais. Os adenomas sebáceos simples são caracterizados pelo predomínio de sebócitos diferenciados maduros e quantidade normal de ductos, frequentemente císticos. O índice mitótico é baixo e restrito às células de reserva basais. Podem ocorrer melanização, metaplasia hepatoide e reação inflamatória xantogranulomatosa. Os adenomas sebáceos compostos, por sua vez, são caracterizados por quantidades variáveis de lóbulos e ductos; células basais, sebócitos com diferenciação intermediária e ductos císticos são mais frequentes. Os epiteliomas de Meibomius tendem a apresentar maior melanização. A atividade mitótica é discreta a moderada e restrita às células basais. Os diagnósticos diferenciais incluem as HSN e os epiteliomas sebáceos.

Nos epiteliomas sebáceos, há predomínio de células basais de reserva dispostas em grupos irregulares com menos de 10% de sebócitos maduros. As margens dos epiteliomas podem ser circunscritas ou infiltrativas. Não há organização em paliçada das células periféricas. O índice mitótico varia de moderado a alto e pode ocorrer diferenciação sebo-apócrina. Os epiteliomas de Meibomius apresentam alta tendência de melanização. Os diagnósticos diferenciais incluem os adenomas sebáceos e os carcinomas sebáceos epiteliomatosos.

Os carcinomas sebáceos são classificados em sebocíticos e epiteliomatosos. Os carcinomas sebáceos sebocíticos são tumores nodulares que geralmente infiltram o subcutâneo e as estruturas vizinhas. As células apresentam atipia considerável e ausência de maturação ordenada centrípeta das células basaloides até sebócitos maduros diferenciados. O índice mitótico é moderado a alto, com figuras de mitose atípicas frequentes. A presença de células gigantes lipidizadas bizarras, células com características sebo-apócrinas e hepatoide podem ser observadas. Os diagnósticos diferenciais daqueles tumores menos diferenciados incluem o carcinoma

basocelular e carcinoma espinocelular com alta quantidade de glicogênio citoplasmático, lipossarcomas e carcinomas anaplásicos. Nos carcinomas sebáceos epiteliomatosos, há o predomínio de células basais de reserva atípicas, estruturas ductais pequenas, infiltração dos tecidos vizinhos e invasão linfática – vascular em alguns casos. Focos de diferenciação sebácea podem ser observados, à semelhança dos epiteliomas sebáceos. O índice mitótico é alto e podem ocorrer mitoses em sebócitos diferenciados, ao contrário do observado na HSN, nos adenomas e epiteliomas sebáceos. Os principais diagnósticos diferenciais incluem o epitelioma sebáceo e o carcinoma basocelular sólido.

Marcadores diagnósticos e/ou prognósticos

A imunofenotipagem pode auxiliar na diferenciação de tumores sebáceos anaplásicos, carcinomas basocelulares e carcinomas espinocelulares. Em humanos, a maioria dos carcinomas sebáceos apresenta imunomarcação para AE1 (CK 10, 14, 15, 16 e 19), LP34 (CK 1, 5, 6, 8, 10, 14 e 18), CK8 e CK19; e são negativos para CK1 e CK13. Outros marcadores, como EMA, CA15-3, AR, Ber-EP4, ADP e CA19-9, também podem ser utilizados.

Os principais marcadores imuno-histoquímicos usados no diagnóstico dos tumores sebáceos de cães e gatos são:

- 34βE2 (CK 1, 5, 10 e 11)
- MNF116
- LP34
- AE1/AE3
- CK10
- CAM 5.2 (CK7/8).

Os padrões de marcação de cada anticorpo são variáveis, isto é, tipo e percentual de células marcadas, grau de expressão e distribuição da

marcação. Recomenda-se a consulta aos artigos nas referências bibliográficas e outras fontes.

Estadiamento

Os carcinomas sebáceos seguem o modelo TNM para o estadiamento clínico.

Tratamento

Nos casos dos adenomas, pode-se optar pelo acompanhamento clínico. Entretanto, a remoção cirúrgica, assim como a ablação a *laser* e a criocirurgia, e método curativo nos casos de neoplasias sebáceas benignas. A exérese cirúrgica também é recomendada nos casos de adenocarcinoma de glândulas sebáceas.

Em cães com múltiplos nódulos de hiperplasia/adenoma sebáceos, o tratamento sistêmico com isotretinoína (1 a 2 mg/kg VO/24 h) pode favorecer a regressão das lesões, sendo os efeitos satisfatórios observados em aproximadamente 45 dias de tratamento. A vitamina A (8.000 a 10.000 UI/10 kg/dia) pode ser uma alternativa, porém menos efetiva. Pode-se optar também pelo tratamento com emulsões à base de ciclosporina, com o objetivo de controlar a inflamação e prevenir a ulceração das lesões (para um cão de 10 kg, diluir 2 cápsulas de ciclosporina 100 mg em 50 mℓ de óleo mineral e aplicar sobre as lesões ou até mesmo pelo corpo do animal, exceto nas áreas próximas aos olhos e à boca. Aguardar 30 min e utilizar um xampu comercial para seborreia oleosa a fim de auxiliar na remoção do produto. Recomendam-se aplicações semanais até a melhora clínica).

Prognóstico

O prognóstico para os adenomas e para a hiperplasia sebácea nodular é bom. Já para os epiteliomas sebáceos e os carcinomas sebáceos, torna-se

reservado, em virtude das possibilidades de recidiva pós-cirúrgica, assim como de metástase para linfonodos regionais.

Perspectivas futuras

Os receptores de estrógenos (ER) e progesterona (PR) apresentam diferenças significativas entre as glândulas sebáceas normais e os tumores sebáceos humanos. Semelhantemente, diferentes padrões de expressão de ER e PR foram detectados em glândulas sebáceas normais e tumores sebáceos caninos.

A redução/ausência de expressão de β-catenina de membrana em tumores sebáceos de cães é importante na aquisição do fenótipo maligno e pode apresentar papel nas metástases e infiltração tumorais. Semelhantemente, a survivina tem demonstrado ser um potencial marcador de malignidade em tumores sebáceos de cães.

Diferenças na expressão de β-catenina em tumores malignos e benignos epidérmicos e foliculares em cães, incluindo os tumores sebáceos, sugerem que possa haver correlação entre a aquisição do fenótipo maligno, infiltração tumoral e metástase.

O conhecimento dos padrões de expressão dos marcadores descritos anteriormente, embora incipientes, nas diferentes fases da progressão tumoral e transformação maligna pode, no futuro, apresentar valor diagnóstico e prognóstico nos distúrbios neoplásicos e não neoplásicos sebáceos.

■ Neoplasias de glândulas ceruminosas

As glândulas ceruminosas são glândulas apócrinas modificadas localizadas no canal auditivo externo de cães e gatos. Os tumores das glândulas ceruminosas são mais comuns em gatos, mas podem ocorrer também em cães. Comumente, são divididos em adenomas e adenocarcinomas das glândulas ceruminosas.

Estudos de incidência e prevalência desses tumores em cães e gatos são escassos. Os adenomas ceruminosos representaram 12% (n = 33) e 37,5% (n = 8) de todos os tumores benignos do canal auditivo externo de cães e gatos, respectivamente. Em relação ao total de tumores malignos do mesmo sítio anatômico, os adenocarcinomas ceruminosos representaram 47,91% (n = 48) e 39,28% (n = 56) dos tumores em cães e gatos, respectivamente.

A média de idade dos cães e gatos com adenomas ceruminosos é de 7 e 10 anos, respectivamente. As raças Poodle, Shi Tzu, Cocker Spaniel e Pastor-alemão são predispostas. Porém, não há predisposição sexual.

Os adenocarcinomas são mais comuns em gatos, com picos de incidência entre 7 e 13 anos de idade. Em cães, ocorrem com maior frequência entre 9 e 11 anos. Pacientes felinos das raças domésticas de pelo curto e cães da raça Cocker Spaniel são predispostos. Estudos relatam que o risco de desenvolvimento de adenocarcinomas é maior nas raças Cocker Spaniel e Pastor-alemão.

Entre as potenciais causas, o processo inflamatório crônico parece exercer ação sobre a carcinogênese, uma vez que, curiosamente, pacientes com histórico de otite crônica externa aparentam maior incidência.

Sinais clínicos e comportamento biológico

Os sinais clínicos envolvem graus variados de meneios cefálicos, assim como de prurido ótico, otorreia, odor necrótico e hemorragia. É comum a ocorrência de otite externa bacteriana e/ou fúngica secundária. Manifestam-se como nódulos bem circunscritos, menores de 1 cm de diâmetro, de coloração rosa ou branca, ulcerativos, hemorrágicos e com infecção bacteriana secundária. Costumam causar muito desconforto quando há a progressão das lesões.

Diagnóstico citopatológico

O diagnóstico citopatológico das neoplasias do conduto auditivo externo apresenta considerável acurácia e concordância histopatológica. De forma geral, os achados podem ser categorizados em dois grupos: adenoma/hiperplasia de glândulas ceruminosas e adenocarcinomas ceruminosos.

Os adenomas/hiperplasias são representados por granulação azul-negra de fundo e células epiteliais poligonais dispostas em mosaico. Sinais de displasia (i. e. anisocitose, anisocariose etc.) são comuns nessa categoria. Sessenta e três por cento dos casos, isto é, 7 casos de um total de 11, foram corretamente classificados como adenomas/hiperplasias no exame citológico.

Os adenocarcinomas de glândula ceruminosa também são representados por células epiteliais poligonais, dispostas em mosaico, granulação azul-negra de fundo e displasia. Entretanto, outros arranjos tridimensionais (i. e. papilífero, tubular e acinar), atipia celular moderada a marcada, células multinucleadas, amoldamento nuclear e figuras de mitose são mais frequentes. Algumas amostras podem conter apenas células epiteliais marcadamente anaplásicas e individualizadas. Oitenta e cinco por cento dos casos, isto é, 6 casos de um total de 7, foram corretamente classificados como adenocarcinomas no exame citológico.

Apesar dos resultados descritos anteriormente, é importante lembrar que alguns adenocarcinomas bem diferenciados podem mimetizar adenomas no exame citopatológico. Portanto, após a triagem citológica, recomenda-se a análise histopatológica visando a identificar sinais de invasão da cartilagem auricular, vasos linfáticos, além de outros critérios.

Diagnóstico histopatológico

Os aspectos histopatológicos dos adenomas e adenocarcinomas ceruminosos são similares aos tumores de glândulas apócrinas. Entretanto, as células epiteliais demonstram acúmulo de material globular marrom

intracitoplasmático e na luz glandular. Critérios como pleomorfismo, invasão dos tecidos adjacentes e lâmina própria auxiliam na diferenciação dos tumores benignos e malignos. Quando há proliferação de mioepitélio e/ou diferenciação condroide/osteoide, ambas as categorias podem ser denominadas adenomas/carcinoma complexos ou mistos.

Marcadores diagnósticos e prognósticos

Não aplicável.

Estadiamento

Não se aplica.

Tratamento

O tratamento ideal é a excisão cirúrgica por meio da ressecção lateral do canal auditivo ou da ablação do conduto auditivo. Os melhores resultados são observados quando se faz a ablação do conduto auditivo associada à osteotomia lateral da bula timpânica. A recidiva descrita nos casos de ressecção lateral do canal auditivo é de até 70%. Faz-se necessário o tratamento das otites externas secundárias ao processo, de acordo com o agente envolvido.

Prognóstico

O prognóstico é reservado para os adenomas e ruim para os adenocarcinomas de glândulas ceruminosas, em virtude do quadro clínico associado e das consequências das manobras cirúrgicas terapêuticas. Os adenocarcinomas de glândulas ceruminosas são infiltrativos e destrutivos para os tecidos adjacentes e podem promover metástase para os linfonodos mandibulares e para a glândula parótida.

■ Neoplasias dos folículos pilosos

As neoplasias de folículos pilosos (Figura 26.22) em cães correspondem de 5 a 10% de todos os tumores cutâneos e 1% em gatos. Os principais tumores foliculares incluem os tricofoliculomas (Figura 26.23), pilomatricomas, tricolemomas, tricoepiteliomas (Figura 26.24) e tricoblastomas benignos e malignos. Geralmente, quando não há referência à malignidade, subentende-se que a neoplasia folicular é benigna.

O tricofoliculoma é considerado uma variante do hamartoma folicular, podendo também ser classificado como uma neoplasia folicular extremamente bem diferenciada. Os tricofoliculomas apresentam diferenciação intermediária entre os *nevus* folicular e os tricoepiteliomas. Os tricofoliculomas são raros em cães e gatos e não há predisposição racial, sexual ou anatômica descrita. Embora se desconheça a etiologia, acredita-se que os tricofoliculomas humanos resultem da diferenciação abortiva de células pluripotentes cutâneas.

Os tricoepiteliomas são tumores que se originam de ceratinócitos capazes de diferenciação em três segmentos foliculares, isto é, infundíbulo, istmo e segmento inferior. Em humanos, as causas estão relacionadas com a síndrome hereditária e não hereditária. Alguns estudos sugerem que mutações no oncogene *CTNNB1* ou em moléculas relacionadas em cães e humanos possam estimular a proliferação celular pelo acúmulo de β-catenina citoplasmática e translocação nuclear. Os tricoepiteliomas ocorrem em cães e gatos com idades superiores a 5 anos e representam cerca de 0,4 a 4% de todos os tumores cutâneos em cães e 0,3 a 0,8% em gatos. Entretanto, há estudos que citam incidência de até 9% em cães e 4,5% em gatos. Não há predisposição sexual. Os pacientes das raças Persa, Golden Retriever, Basset Hound, Pastor-alemão, Cocker Spaniels, Setter Irlandês, Springer Spaniel Inglês, Schnauzer miniatura e Poodle Standard são predispostos. Os tricoepiteliomas múltiplos ocorrem com mais frequência no Basset Hound. Os tricoepiteliomas malignos são raros e, portanto, não há dados de prevalência segundo raça, sexo e idade.

Os tricolemomas são tumores benignos raros em cães e gatos e se originam dos ceratinócitos da bainha folicular radicular externa. A causa é desconhecida. Em humanos, são descritos na síndrome de Cowden como resultado de mutações do gene *PTEN*. Alguns autores postulam que alguns papilomavírus humanos podem participar na oncogênese. Os tricolemomas podem ser divididos em dois tipos: tricolemoma bulbar, que ocorre em 0,05 a 0,2% dos cães e os pacientes apresentam média de idade de 10 anos, sem aparente predisposição racial; e tricolemoma ístmico, incomum em ambas as espécies e, aparentemente, não há predisposições racial, sexual ou etária.

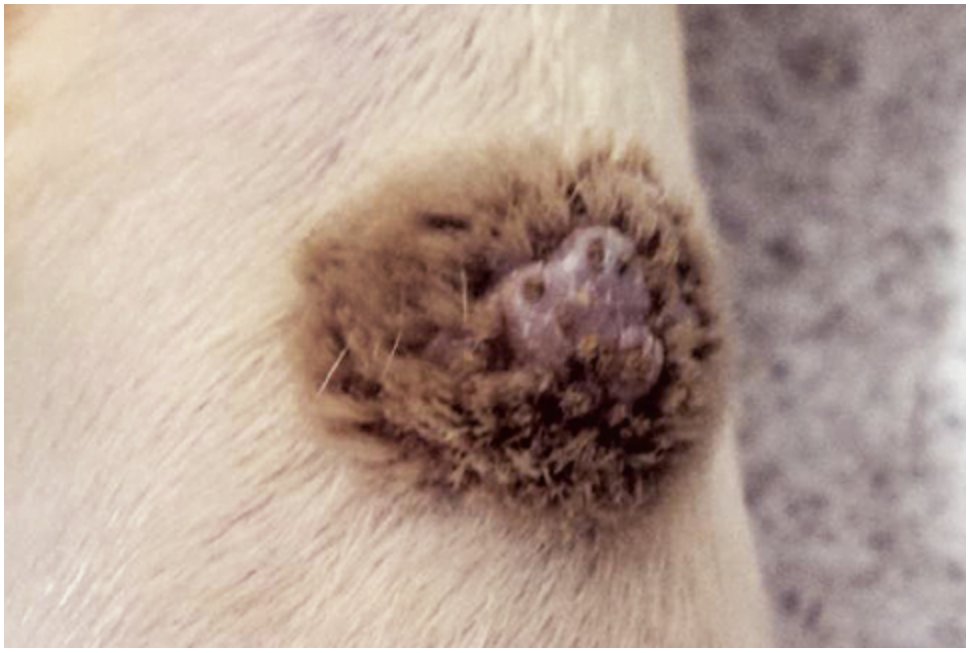


Figura 26.22 Exemplo de neoplasia de folículos pilosos em porção distal do membro pélvico de um cão. Imagem cedida por Reinaldo J. G. Palacios Junior.

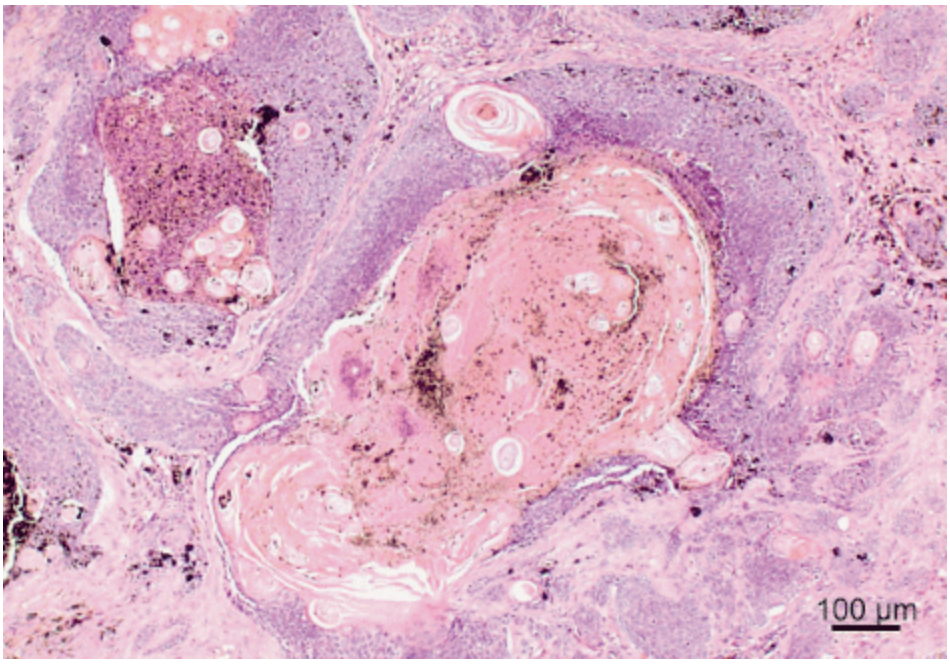


Figura 26.23 Pilomatricoma em cão. Hematoxilina-eosina, 100 ×. Imagem cedida por Leonardo Dourado Costa.

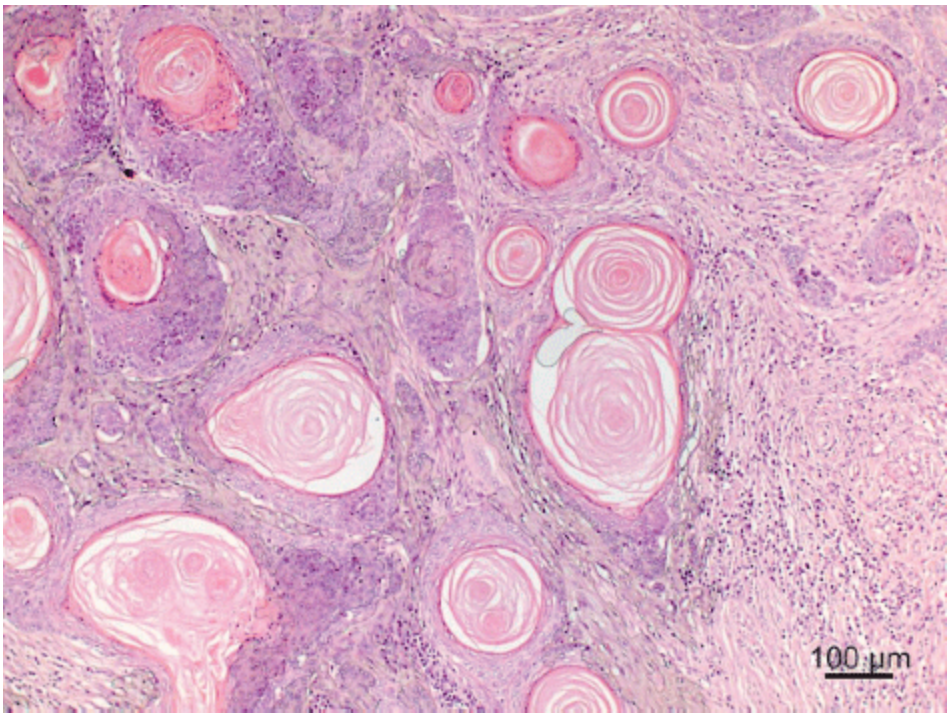


Figura 26.24 Tricoepitelioma em cão. Hematoxilina-eosina, 100 ×. Imagem cedida por Leonardo Dourado Costa.

Os pilomatricomas (sinonímia: pilomatrixoma e epitelioma calcificado de Malherbe) são neoplasias benignas que representam 1% dos tumores cutâneos em cães e casos raros em gatos. Os pilomatricomas são originários das células germinativas da matriz pilosa folicular e ocorrem em pacientes com mais de 5 anos de idade. Não há predisposição sexual. As raças Poodle, Bichon Frise, Schnauzer, Basset Hound, Old English Sheepdog e Kerry Blue Terrier apresentam predisposição. Alguns autores sugerem que o crescimento piloso contínuo e, portanto, o alto índice mitótico nas células germinativas contribua para uma frequência maior desse tipo tumoral nessas raças. A proteína p27 exerce efeitos inibitórios na proliferação celular. Acredita-se que a expressão reduzida de p27 observada nos pilomatricomas caninos atue em sua gênese. Os pilomatricomas malignos são raros e, portanto, não se conhecem as prevalências quanto a idade, sexo e raça.

Os tricoblastomas são tumores benignos originários das células do epitélio tricoblástico/germinativo primitivo que detém propriedades tronco. Curiosamente, os níveis de p27 elevados e PCNA reduzidos indicam baixo potencial replicativo. Em cães, os tricoblastomas apresentam dados de incidência de 3,7 a 12% e 2,6% dependendo do estudo; em gatos, 2% dos casos. Não há predisposições sexual e racial descritas.

Sinais clínicos e comportamento biológico

O tricofoliculoma é caracterizado por nódulos solitários, em forma de cúpula, que podem apresentar uma depressão ou abertura central que contém pelo ou material sebáceo.

O pilomatricoma se apresenta como uma massa subcutânea ou dérmica firme, na forma de placa, bem delimitada, alopécica e, algumas vezes, ulcerada ou calcificada. Pode, ainda, ser cística ou pigmentada, com tamanho que varia de 1 a 10 cm. São mais frequentemente observadas no tronco e nas porções proximais dos membros.

O tricoepitelioma é uma neoplasia multilobulada, solitária na maioria das vezes e múltipla em cães da raça Basset Hound, alopécica, firme, de coloração branca a acinzentada. Pode ocorrer ulceração. São tumores pequenos, de 1 mm a 2 cm, e mais observados no tronco e nos membros em cães, e na cabeça, na cauda e nos membros em gatos.

O tricoblastoma se manifesta com tamanho de 1 a 2 cm e assemelha-se a um nódulo único alopécico, firme, podendo se observar ulceração, mais comumente localizado na cabeça (principalmente na base da orelha) e no pescoço, em cães, e na metade cranial do tronco, em gatos.

O tricolemoma se apresenta com tamanho de até 7 cm, é circunscrito, firme e sua ocorrência na cabeça e no pescoço é comum. A epiderme adjacente pode estar espessada.

As neoformações do folículo piloso não costumam ser infiltrativas, embora possa haver recidivas locais pós-cirúrgicas, assim como metástase para linfonodos regionais ou a distância, relacionadas com os exemplares de tumores malignos.

Diagnóstico citopatológico

O exame citopatológico pode ser utilizado na triagem dos tumores foliculares. Entretanto, há considerável sobreposição entre as características microscópicas observadas nessa categoria e em outras. Portanto, o diagnóstico histopatológico é essencial.

Os pilomatricomas são caracterizados por células matriciais “fantasmas”, ceratinócitos basais típicos individualizados ou em grupos e material amorfo queratinizado. Os pilomatricomas malignos exibem maior atipia, células binucleadas, figuras de mitose e metástase nodal caracterizada por células marcadamente atípicas. Os diagnósticos diferenciais incluem tricoblastomas, tricoepiteliomas, cistos matriciais e híbridos e neoplasias de células basais.

Os tricoblastomas são caracterizados, em sua maioria, por grupos de células epiteliais basais e/ou células epiteliais fusiformes/alongadas (tricoblastomas trabeculares ou de células fusiformes). Os diagnósticos diferenciais incluem outros tumores com predomínio de células basaloides e, no caso do histotipo trabecular/fusiforme, tumores mesenquimais fusocelulares benignos e sarcomas de baixo grau de malignidade.

As demais neoplasias não apresentam descrições claras e conclusivas na literatura.

Diagnóstico histopatológico

O conhecimento da estrutura histológica dos folículos pilosos e das alterações morfológicas durante o ciclo folicular é essencial para compreensão e classificação das neoplasias foliculares. Os estudos de Souza *et al.*[12] e Müntener *et al.*[13] apresentam descrições pormenorizadas da estrutura e do ciclo folicular em cães gatos.

Os tricofoliculomas são caracterizados por folículos primários e secundários em padrão arboriforme com hastes pilosas típicas e glândulas sebáceas em quantidade variável. Apesar de neoplásico, apresentam grau extremo de similaridade às unidades folículo-sebáceas normais. Os principais diagnósticos diferenciais são os hamartomas fibroanexiais.

Os tricoepiteliomas são representados, em linhas gerais, por ilhas e múltiplos cistos primários e secundários compostos predominantemente por epitélio basaloide que apresenta aspecto em paliçada na periferia. Áreas com diferenciação infundibular e ístmica podem estar presentes. Os cistos são preenchidos por ceratina matricial, tricolemal ou infundibular em quantidades variáveis. Os diagnósticos diferenciais incluem os pilomatricomas, carcinoma basocelular ceratinizante e AIC. Os tricoepiteliomas malignos tendem a exibir mitoses atípicas, invasão linfática e maior pleomorfismo celular. Os diagnósticos diferenciais incluem

tricoepiteliomas benignos inflamados, pilomatricoma maligno e carcinoma basocelular.

Os tricolemomas são divididos na variante bulbar e do tipo ístmico e são caracterizados de forma geral por nódulos dérmicos circunscritos compostos por células epiteliais poliédricas claras dispostas em lóbulos (bulbar) e trabéculas com diferenciação tricolemal (ístmico). Os diagnósticos diferenciais incluem os tricoblastomas trabeculares, AIC, carcinoma basocelular e algumas variantes dos tricoblastomas.

Os pilomatricomas são caracterizados por múltiplos cistos revestidos por células basais da matriz folicular. Os cistos são preenchidos por ceratina do tipo matricial. Pode ocorrer metaplasia óssea. Curiosamente, há ainda relatos de matricomas/pilomatricomas melanocíticos em cães e no homem. Os diagnósticos diferenciais incluem os cistos matriciais simples e proliferativos, pilomatricomas pigmentados e tricoepiteliomas com predomínio de células basais. Os pilomatricomas malignos tendem a exibir mitoses atípicas, invasão linfática, áreas similares a carcinoma de células escamosas, bordas infiltrativas e maior pleomorfismo celular. Os diagnósticos diferenciais incluem o tricoepitelioma maligno, pilomatricoma benigno e carcinoma basocelular ceratinizante.

Os tricoblastomas são divididos em trabeculares, tipo fita, com diferenciação em bainha radicular folicular externa, de células fusiformes, granulares e tipo células claras. Apesar de serem todos compostos por células basais pequenas, podem assumir distintos padrões e características de acordo com a variante considerada, a saber: colunas radiantes por vezes em paliçada; aspecto medusoide; estroma fibromucinoso com corpúsculos mesenquimais papilíferos foliculares; alongamento das células epiteliais; células epiteliais diferenciadas semelhantes àquelas da bainha radicular folicular externa (i. e. glicogenadas ou com diferenciação ístmica); predomínio de células vacuolizadas e/ou com granulação citoplasmática; e, ainda, abundante estroma com células fusiformes positivas para o

imunomarcador nestina. Os diagnósticos diferenciais incluem tricolemomas bulbares e ístmicos, carcinomas basocelulares e os adenomas ductulares apócrinos.

Marcadores diagnósticos e prognósticos

As células-tronco/iniciadoras tumorais exercem papel fundamental na gênese de tumores humanos e têm sido estudadas amplamente em neoplasias cutâneas, principalmente de cães. Brachelente *et al.*[14] não encontraram correlação entre a expressão dos marcadores CK15 e nestina em tumores foliculares e critérios histológicos, como o histotipo tumoral, o fenótipo maligno e infiltrado inflamatório.

Alguns tricoblastomas, incluindo as variantes fusiformes, precisam ser diferenciados de outras neoplasias com morfologia similar. Os principais marcadores imuno-histoquímicos usados no diagnóstico diferencial são:

- 34βE2 (CK 1, 5, 10 e 11)
- CK14
- CK5/6
- AE1
- LP34
- Vimentina
- CK13
- CK8
- CK18.

Os padrões de marcação de cada anticorpo são variáveis, isto é, tipo e percentual de células marcadas, grau de expressão e distribuição da marcação. Recomenda-se a consulta aos artigos nas referências bibliográficas e outras fontes.

Estadiamento

Não se aplica.

Tratamento

Para os tumores benignos do folículo piloso, pode-se optar pelo acompanhamento clínico, apenas. Entretanto, a remoção cirúrgica é curativa nesses casos. A intervenção cirúrgica também é indicada nos casos de neoplasia maligna, entretanto pode haver recidiva local pós-cirúrgica, especialmente nos casos de tricoepiteliomas malignos.

Prognóstico

O prognóstico é excelente nos casos de tumores benignos e de bom a reservado nos malignos, uma vez que podem ocorrer recidivas locais pós-cirúrgicas, assim como metástases para linfonodos regionais e até mesmo a distância, a exemplo de relatos de metástases ósseas e neurológicas centrais associadas ao pilomatricoma maligno.

Perspectivas futuras

A expressão de marcadores de células-tronco em tumores foliculares de cães tem apresentado resultados promissores, indicando a participação ativa de células iniciadoras tumorais na carcinogênese folicular. Obviamente, maiores estudos são necessários em sua comprovação.

Referências bibliográficas

1. CHRISTENSEN, E.; BOFIN, A.; GUDMUNDSDÓTTIR, I. *et al.* Cytological diagnosis of basal cell carcinoma and actinic keratosis, using Papanicolaou and May-Grünwald-Giemsa stained cutaneous tissue smear. *CytoPathol.*, p. 316-322, 2008.
2. SIMEONOV, R. S.; SIMEONOVA, G. P. Comp. morphometric analysis of recurrent and nonrecurrent canine basal cell carcinomas: a preliminary report. *Vet. Clin. Pathol.*, p. 96-98, 2010.
3. SIMEONOV, R.; SIMEONOVA, G. Nucleomorphometric analysis of feline basal cell carcinomas. *Res. Vet. Sci.*, p. 440-443, 2008.

4. GARMA-AVIÑA, A. The cytology of squamous cell carcinomas in domestic animals. *J. Vet. Diagn. Invest.,* v. 6, p. 238-246, 1994.

5. GRANDI, F.; MONTEIRO, L. N.; FERNANDES, T. R. *et al*. What's your diagnosis: acantholitic squamous cell carcinoma. *Vet. Clin. Pathol*., v. 40, p. 101-102, 2011.

6. GILLARD, M.; CADIEU, E.; BRITO, C. *et al*. Naturally occurring melanomas in dogs as models for non-UV pathways of human melanomas. *Pigm. Cell Melan.* Res., v. 27, p. 90-102, 2014.

7. SMITH, R. H.; GOLDSCHMIDT, M. H.; MCMANUS, P.M. A Comp. review of melanocytic neoplasms. *Vet. Pathol.,* v. 39, p. 651-678, 2002.

8. SMEDLEY, R. C.; LAMOUREUX, J.; SLEDGE, D. G. *et al*. Immunohistochemical diagnosis of canine oral amelanotic melanocytic neoplasms. *Vet. Pathol.,* v. 48, p. 32-40, 2011.

9. PIRES, I.; GARCIA, A.; PRADA, J. *et al*. COX-1 and COX-2 expression in canine cutaneous, oral and ocular melanocytic tumours. *J. Comp. Pathol*., v. 143, p. 142-9, 2010.

10. GRANDI, F.; ROCHA, R. M.; MIOT, H. A. *et al.* Immunoexpression of S100A4 in canine skin melanomas and correlation with histopathological parameters. *Vet. Quarterly,* v. 34, p. 1-7, 2014.

11. SIMEONOV, R. S.; SIMEONOVA, G. P. Use of quantitative analysis as a method for differentiation between canine cutaneous apocrine adenomas and apocrine carcinomas on cytological smears. *J. Vet. Med*., v. 54, p. 542-4, 2007.

12. SOUZA, T. M.; FIGHERA, R.A.; KOMMERS, G. D. *et al*. Aspectos histológicos da pele de cães e gatos como ferramenta para dermatopatologia. *Pesq. Vet. Bras*., v. 29, p. 177-90, 2009.

13. MÜNTENER, T.; DOHERR, M.G.; GUSCETTI, F. *et al.* The canine hair cycle – a guide for the assessment of morphological and immunohistochemical criteria. *Vet. Dermatol*., v. 22, p. 383-95, 2011.

14. BRACHELENTE, C.; PORCELLATO, I.; SFORNA, M. *et al*. The contribution of stem cells to epidermal and hair follicle tumours in the dog. *Vet. Dermatol*., v. 24, p. 188-194, 2013.

Bibliografia

ABRAMO, F.; PRATESI, F.; CANTILE, C. *et al*. Survey of canine and feline follicular tumours and tumour-like lesions in central Italy. *J. Small Anim. Pract*., v. 40, p. 479-481, 1999.

ALBANESE, F.; ABRAMO, F.; CAPORALI, C. *et al*. Clinical outcome and cyclo-oxygenase-2 expression in five dogs with solar dermatitis/actinic keratosis treated with firocoxib. *Vet. Dermatol*., v. 24, p. 606-612, 2013.

ALMEIDA, E. M. P.; PICHÉ, C.; SIROIS, J. *et al*. Expression of cyclo-oxygenase-2 in naturally occurring squamous cell carcinomas in dogs. *J. Histochem.Ccytochem*., p. 867-875, 2001.

BAER, K. E.; HELTON, K. Multicentric squamous cell carcinoma in situ resembling Bowen's disease in cats. *Vet. Pathol.*, p. 535-543, 1993.

BARDAGÍ, M.; FONDEVILA, D.; FERRER, L. Immunohistochemical detection of COX-2 in feline and canine actinic keratoses and cutaneous squamous cell Carcinoma. *J. Comp. Pathol*., p. 11-17, 2012.

BELLEI, M. H. M.; NEVES, D. S.; GAVA, A. *et al*. Prevalência de neoplasias cutâneas diagnosticadas em caninos no estado de Santa Catarina, Brasil, no período entre 1998 e 2002. *Rev. Cienc. Agrovet.*, p. 73-79, 2006.

BONGIOVANNI, L.; COLOMBI, I.; FORTUNATO, C. *et al*. Survivin expression in canine epidermis and in canine and human cutaneous squamous cell carcinomas. *Vet. Dermatol*., p. 369-376, 2009.

BONGIOVANNI, L.; MALATESTA, D.; BRACHELENTE, C. *et al*. β-catenin in canine skin: immunohistochemical pattern of expression in normal skin and cutaneous epithelial tumours. *J. Comp. Pathol*., p. 138-147, 2011.

BREGMAN, C. L.; HIRTH, R. S.; SUNDBERG, J. P. *et al*. Cutaneous neoplasms in dogs associated with canine oral papillomavirus vaccine. *Vet. Pathol*., p. 477-487, 1987.

CALLAN, M. B.; PREZIOSI, D.; MAULDIN, E. Multiple papillomavirus-associated epidermal hamartomas and squamous cell carcinomas in situ in a dog following chronic treatment with prednisone and cyclosporine. *Vet. Dermatol*., p. 338-45, 2005.

CAMPAGNE, C.; JULÉ, S.; ALLEAUME, C. *et al*. Canine melanoma diagnosis: RACK1 as a potential biological marker. *Vet. Pathol*., p. 1083-1090, 2013.

CHOI, C. M.; LEW, B. L.; SIM, W. Y. Multiple trichofolliculomas on unusual sites: a case report and review of the literature. *Int. J. Dermatol*., p. 87-89, 2013.

COWELL, R. L.; VALENCIANO, A. C. *Diagnostic cytology and hematology of the dog and cat*. 4. ed. Elsevier, 2014.

DE LORENZI, D.; BONFANTI, U.; MASSERDOTTI, C. *et al*. Fine-needle biopsy of external ear canal masses in the cat: cytologic results and histologic correlations in 27 cases. *Vet. Clin.Pathol*., p. 100-105, 2005.

DEVANAND, B.; VADIRAJ, P. Fine needle aspiration cytology of eccrine skin adnexal tumors. *J. Cytol. Histol*., p. 2-7, 2011.

DOCAMPO, M. J.; CABRERA, J.; RABANAL, R. M. *et al*. Expression of matrix metalloproteinase-2 and -9 and membrane-type 1 matrix metalloproteinase in melanocytic tumors of dogs and canine melanoma cell lines. *Am. J. Vet. Res*., p. 1087-1096, 2011.

EMANUELLI, M. P.; BOHN, A. A. What´s your diagnosis? Dermal mass in a dog. *Vet. Clin. Pathol*., p. 285-286, 2014.

FAVROT, C.; WELLE, M.; HEIMANN, M. *et al*. Clinical, histologic, and immunohistochemical analyses of feline squamous cell carcinoma in situ. *Vet. Pathol*., p. 25-33, 2009.

GAAG, I. V. The Pathol. of the external ear canal in dogs and cats. *Vet. Quarterly,* p. 307-317, 1986.

GINEL, P. J.; LUCENA, R.; MILLÁN, Y. *et* al. Expression of oestrogen and progesterone receptors in canine sebaceous gland tumours. *Vet. Dermatol*.. p. 297-302, 2010.

GOMES, J.; QUEIROGA, F. L.; PRADA, J. *et al*. Study of c-kit immunoexpression in canine cutaneous melanocytic tumors. *Melanoma Res*., p. 195-201, 2012.

GRANDI, F.; BESERRA, H. E. O.; COSTA, L. D. *Citopatologia Veterinária Diagnóstica*. 1. ed. Editora MedVet, 2014.

GROSS, T. L.; IHRKE, P. J.; WALDER, E. J. *et al*. *Doenças da pele do cão e do gato: diagnóstico clínico e histopatológico*. 2. ed. Roca, 2009

GROSS, T. L.; IHRKE, P. J.; WALDER, E. J. *et al*. Melanocytic tumors. In: *Skin diseases of the dog and cat: clinical and histopathologic diagnosis*. 2. ed. Iowa: Wiley-Backwell, p. 813-825, 2005.

HERRAÉZ, P.; RODRÍGUEZ, F.; RAMÍREZ, Z. *et al*. Multiple primary digital apocrine sweat gland carcinosarcoma in a cat. *Vet. Record,* p. 356-358, 2005.

JACKSON, K.; BOGER, L.; GOLDSCHMIDT, M. *et al*. Malignant pilomatricoma in a soft-coated Wheaten Terrier. *Vet. Clin. Pathol.,* p. 236-240, 2010.

JASIK, A.; KOZACZYNSKI, W.; REICHERT, M. Canine skin tumors with adnexal differentiation: histoPathol. and immunohistochemistry. *Bulletin Vet. Instit. Pulawy*, p. 277-283, 2009.

JOHNSON, M. C.; THOMAS, J.; BARTON, C. *et al*. Popliteal lymph node aspirate from a dog with a maxillary mass. *Vet. Clin. Pathol.,* p. 13-15, 2000.

KALAHER, K. M.; ANDERSON, W. I.; SCOTT, D. W. Neoplasms of the apocrine sweat glands in 44 dogs and 10 cats. *Vet. Record*, p. 400-403, 1990.

KATO, K.; UCHIDA, K.; NIBE, K. *et al*. Immunohistochemical studies on cytokeratin 8 and 18 expressions in canine cutaneous adnexus and their tumors. J. Vet. Med. Sci., p. 233-239, 2007.

KOENIG, A.; BIANCO, S. R.; FOSMIRE, S. *et al*. Expression and significance of p53, rb, p21/waf-1, p16/ink-4, and PTEN tumor suppressors in canine melanoma. *Vet. Pathol.,* p. 458-472, 2002.

LE NET, J. L.; ORTH, G. SUNDBERG, J. P. *et al*. Multiple pigmented cutaneous papules associated with a novel canine papillomavirus in an immunosuppressed dog. *Vet. Pathol*., p. 8-14, 1997.

LEONHARDT, F. D.; ZANONI, A.; PONCE, F. *et al*. Eccrine sweat gland carcinoma. *Rev. Bras. Otorrinolaring.*, p. 286, 2007.

LONDON, C. A.; DUBILZEIG, R. R.; VAIL, D. M. *et al*. Evaluation of dogs and cats with tumors of the ear canal: 145 cases (1978-1992). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, p. 1413–8, 1996 .

MAIOLINO, P.; PAPPARELLA, S.; RESTUCCI, B. *et al*. Angiogenesis in squamous cell carcinomas of canine skin: An immunohistochemical and quantitative analysis. *J. Comp. Pathol.,*

p. 117-121, 2001.

MASSERDOTTI, C.; UBBIALI, F. A. Fine needle aspiration cytology of pilomatricoma in three dogs. *Vet. Clin. Pathol.,* p. 22-55, 2002.

MEDLEAU, L.; HNILICA, K. *Small animal dermatology*. 2. ed. Elsevier, p. 512, 2006.

MEIRELLES, A. E. W.; OLIVEIRA, E. C.; RODRIGUES, B. A. *et al*. Prevalência de neoplasmas cutâneos em cães da região metropolitana de porto alegre, RS: 1017 casos (2002-2007). *Pesq. Vet. Bras*., p. 968-973, 2010 .

MICHISHITA, M.; YASUI, J.; NAKAHIRA, R. *et al*. Apocrine sweat gland ductal adenoma with sebaceous differentiation. *Case Rep. Vet. Med*., p. 1-4, 2013.

MINESHIGE, T.; YASUNO, K.; SUGAHARA, G. *et al*. Trichoblastoma with abundant plump stromal cells in a dog. *J. Vet. Med. Sci.,* p. 735-739, 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, Instituto Nacional de Câncer. TNM: classificação de tumores malignos. União Internacional Contra o Câncer. 6. ed. 2004.

MONTEROS, A. E.; AGUIRRE-SANCELEDONIO, M.; RAMÍREZ, G. A. *et al*. Signet ring squamous cell carcinoma in a dog. *Vet. Record*, p. 90-92, 2003.

MUNDAY, J. S.; ABERDEIN, D. Loss of retinoblastoma protein, but not p53, is associated with the presence of papillomaviral DNA in feline viral plaques, bowenoid in situ carcinomas, and squamous cell carcinomas. *Vet. Pathol.*, p. 538-545, 2012.

MUNDAY, J. S.; FRENCH, A. F.; PETERS-KENNEDY, J. *et al*. Increased p16CDKN2A protein within feline cutaneous viral plaques, bowenoid in situ carcinomas, and a subset of invasive squamous cell carcinomas. *Vet. Pathol.*, p. 460-465, 2011.

MUNDAY, J. S. Papillomaviruses in felids. *Vet. J.*, p. 340-347, 2014.

NIBE, K.; UCHIDA, K.; ITOH, T. *et al*. A case of canine apocrine sweat gland adenoma, clear cell variant. *Vet. Pathol.*, p. 215-218, 2005.

O'NEILL, S. H.; NEWKIRK, K. M.; ANIS, E. A. *et al*. Detection of human papillomavirus DNA in feline premalignant and invasive squamous cell carcinoma. *Vet. Dermatol.*, p. 68-74, 2011.

PAGNOCELLI, M.; MARTINS, D. B.; FRANÇA, R. T. *et al*. Fine needle aspiration cytology of the canine apocrine sweat gland carcinoma. *Comp. Clin. Pathol.*, p. 627-629, 2012.

PÉREZ, J.; DAY, M. J.; MARTÍN, M. P. *et al*. Immunohistochemical study of the inflammatory infiltrate associated with feline cutaneous squamous cell carcinomas and precancerous lesions (actinic keratosis). *Vet. Immunol. Immunopathol.*, p. 33-46, 1999.

PILARSKI, R.; BURT, R.; KOHLMAN, W. *et al*. Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. *J. Nat. Cancer Inst.,* p. 1607-1616, 2013.

POGGIANI, S. D. S. C.; HATAYDE, M. R.; AMORIM, R. L; *et al*. Expression of cyclooxygenase-2 and Ki-67 in actinic keratosis and cutaneous squamous cell carcinoma. *Open J. Vet. Med*., p. 41-47, 2012.

RAMOS-VARA, J. A.; MILLER, M. A.; JOHNSON, G. C. *et al*. Melan A and S100 protein immunohistochemistry in feline melanomas: 48 cases. *Vet. Pathol.*, p. 127-132, 2002.

RAMOS-VARA, J. A.; MILLER, M. A. Immunohistochemical identification of canine melanocytic neoplasms with antibodies to melanocytic antigen PNL2 and tyrosinase: comparison with melan A. *Vet. Pathol.*, p. 443-450, 2011.

ROMANUCCI, M.; BONGIOVANNI, L.; MARRUCHELLA, G. *et al*. Heat shock proteins expression in canine intracutaneous cornifying epithelioma and squamous cell carcinoma. *Vet. Dermatol.*, p. 108-116, 2005.

RONDELLI, M. C. H. Dermatologia. In: *Casos de Rotina em Medicina Veterinária de Pequenos Animais*. São Paulo: MedVet Editora, p. 17-65, 2012.

SABATTINI, S.; MARCONATO, L.; ZOFF, A. *et* al. Epidermal growth factor receptor expression is predictive of poor prognosis in feline cutaneous squamous cell carcinoma. *J. Fel. Med. Surg.*, p. 760-768, 2010.

SAIJO, N. Critical comments for roles of biomarkers in the diagnosis and treatment of cancer. *Cancer Treat. Reviews*, p. 63-67, 2012.

SAITO, S.; SUZUKI, K.; SHIBUYA, H. *et al*. Melanocytic matricoma in a dog. *Vet. Pathol.*, p. 499-502, 2005.

SALDA, L. D.; PREZIOSI, R.; MAZZONI, M. *et al*. Cell proliferation patterns in canine infundibular keratinizing acanthoma and well differentiated squamous cell carcinoma of the skin. *Eur. J. Histochem*., p. 165-172, 2002.

SARIDOMICHELAKIS, M. N.; DAY, M. J.; APOSTOLIDIS, K. N. *et al*. Basal cell carcinoma in a dog with chronic solar dermatitis. *J. Small Anim. Pract*., p. 108-111, 2013.

SCOTT, D. W.; MILLER, W. H.; GRIFFIN, C. G. *Muller & Kirk's Small Animal Dermatology*. 6. ed. Saunders, p.1528, 2001.

SILVEIRA, L. M. G.; CUNHA, F. M.; MARZANO, T. F.; CALDERANO, F. F.; BONAMIN, L. V. Estudo crítico de neoplasias cutâneas em cães. *Rev. Inst. Cienc. Saúde*, p. 169-173, 2006.

SIMKO, E.; WILCOCK, B. P.; YAGER, J. A. A retrospective study of 44 canine apocrine sweat gland adenocarcinomas. *Can. Vet. J., La revue veterinaire canadienne*, p. 38-42, 2003.

SMEDLEY, R. C.; SPANGLER, W. L.; ESPLIN, D. G. *et al*. Prognostic markers for canine melanocytic neoplasms: a review of the literature and goals for future investigation. *Vet. Pathol.*, p. 54-72, 2011.

SOUZA, T. M.; FUGHERA, R. A.; IRIGOYEN, L. F. *et al*. Estudo retrospectivo de 761 tumores cutâneos em cães. Ciência Rural, p. 555-560, 2006.

STIERMAN, S.; CHEN, S.; NUOVO, G. *et al*. Detection of Human Papillomavirus infection in trichilemmomas and verrucae using in situ hybridization. *J. Cutan. Pathol.*, p. 75-80, 2010.

STOCKHAUS, C.; TESKE, E.; RUDOLPH, R. *et al*. Assessment of cytological criteria for diagnosing basal cell tumors in the dog and cat. *J. Small Anim. Pract*., p. 582-586, 2001.

TAVASOLI, A.; GOLSHAHI, H.; RAD, M. N. *et al*. Occurrence of trichoepithelioma in a cat: histopathologic and immunohistochemical study. *Asian Pac. J. Trop. Biomed*., p. 413-415, 2013.

THÉON, A. P.; MADEWELL, B. R.; SHEARN, V. I. *et al*. Prognostic factors associated with radiotherapy of squamous cell carcinoma of the nasal plane in cats. *J. Am.Vet. Med. Assoc*., p. 991-996, 1995.

WITHROW, S.; VAIL, D.; PAGE, R. *Small Animal Clinical Oncology*. 5 ed. Saunders.. p. 768, 2012

ZAUGG, N.; NESPECA, G.; HAUSER, B. *et al*. Detection of novel papillomaviruses in canine mucosal, cutaneous and in situ squamous cell carcinomas. *Vet. Dermatol.*, p. 290-298, 2005.

OceanofPDF.com

27 Neoplasias Oculares

Fabiano Montiani-Ferreira, Gabrielle Adad Fornazari, Eduardo Perlmann e Christiane Montenegro Coimbra Moura

Introdução

Nas ciências médicas, a oftalmologia comparada é o estudo das doenças oftálmicas que ocorrem nos seres humanos por comparação com as doenças que ocorrem nos animais. Na medicina veterinária, a oftalmologia comparada também pode significar o inverso, ou seja, o estudo das doenças oftálmicas que ocorrem nos animais por meio do estudo das doenças que surgem nos seres humanos. Desde o lançamento da primeira edição deste livro-texto, várias transformações ocorreram nesta área. Atualmente, a oftalmologia comparada passa por uma boa fase, sendo uma ciência interdisciplinar cuja importância vem aumentando no Brasil. As publicações com autoria de pesquisadores nacionais vêm aumentando gradualmente nas principais revistas mundiais. Além disso, a presença de pesquisadores brasileiros nos principais eventos internacionais da área também vem se intensificando sobremaneira. Na prática clínica e cirúrgica, os diagnósticos e os tratamentos, tanto medicamentosos quanto cirúrgicos, também estão gradativamente mais precisos e eficazes em nosso país. A descrição clínica das alterações patológicas do bulbo ocular dos animais e dos seres humanos assemelha-se muito à descrição que um patologista

ocular faria durante a análise microscópica (histológica) dos tecidos oculares. Essa forte associação entre prática clínica e patologia ocular possivelmente só ocorre nessa especialidade médica e faz com que o treinamento em patologia ocular seja parte integrante do treinamento do oftalmologista veterinário, permitindo criar, em um passado relativamente recente, a área vibrante e emergente da patologia ocular comparada.[1] A patologia ocular comparada, portanto, é uma área muito especializada e, por esse motivo, requer profissionais treinados para reconhecer nuances como pequenas alterações pigmentares e opacificações que, por vezes, não são muito significativas em outros órgãos.[2] Na área específica de patologia ocular comparada, hoje um brasileiro, Dr. Leandro Teixeira, coordena o Comparative Ocular Pathology Laboratory of Wisconsin (COPLOW), centro considerado referência mundial, também conhecido como Laboratório do Dr. Dubielzig, o qual agora está aposentado, mas ainda ativo, na Universidade de Wisconsin-Madison, EUA. Tal fato certamente é motivo de orgulho para todos os que militam nessa área no Brasil. Todos esses fatores citados juntos compuseram um ciclo virtuoso para o progresso contínuo observado tanto na oftalmologia comparada como nas áreas de patologia ocular e especificamente oncologia ocular comparada.

Segundo Wilcock B., na oncologia oftálmica destacam-se alguns princípios básicos que merecem ser considerados:[2]

• A maioria das neoplasias desenvolve-se após agressão inicial a uma célula replicativa; consequentemente, há um padrão de reação que pode se tornar uma massa neoplásica se houver a persistência do estímulo. De modo geral, a ordem progressiva de alterações celulares é a seguinte: hiperplasia → displasia → neoplasia. Talvez os melhores exemplos oculares sejam aqueles que ocorrem após lesão traumática, como no caso do sarcoma pós-traumático ocular dos gatos; ou após indução pela luz solar, como no caso de carcinoma de células escamosas e/ou hemangioma/hemangiossarcoma

• A tradicional classificação dicotômica de neoplasia benigna ou maligna é biologicamente inválida. Do mesmo modo que as pessoas não podem ser classificadas como absolutamente bonitas ou feias por todos, as neoplasias também não podem ser completamente benignas (seguras) ou invariavelmente malignas (oferecendo risco de morte). O rótulo benigno ou maligno, na verdade, ilustra dois extremos de um amplo universo biológico. A maioria dos tumores se enquadra em diferentes pontos desse universo. Todavia, por se tratar de uma maneira clássica de agrupar as principais características invasivas e, principalmente, metastáticas de neoplasias, esses dois termos ainda serão didaticamente empregados neste capítulo.

Cabe ainda destacar que algumas neoplasias oculares são invariavelmente benignas sem depender de sua aparência histológica (p. ex., neoplasias do epitélio do corpo ciliar), ao passo que outras se comportam da maneira maligna clássica, mesmo que não sejam altamente anaplásicas em termos de histologia (p. ex., melanomas da conjuntiva). Vale lembrar que, no caso das neoplasias do epitélio iridociliar, com frequência a aparência do tecido neoplásico faz com que o patologista opte pelo diagnóstico de adenocarcinoma. Todavia, como já citado, independentemente da aparência histológica (p. ex., invasão de estruturas vizinhas), as metástases dessas neoplasias são raras. Como na biologia e na medicina não se deve dizer *nunca*, uma saída inteligente e segura para o patologista é o emprego da denominação adenoma/adenocarcinoma iridociliar. Essa neoplasia do epitélio iridociliar serve como excelente exemplo da ineficiência da classificação dicotômica simplista das neoplasias em malignas ou benignas. Em quaisquer circunstâncias, seus efeitos sobre a função ocular e visão podem ser drásticos.[3,4]

A aparência clínica da neoplasia ocular, assim, varia de modo considerável dependendo do tecido envolvido. As neoplasias dos anexos oculares são relativamente mais comuns. As neoplasias de órbita, por sua vez, são mais incomuns, em particular as primárias. Já os tumores

intraoculares também são relativamente incomuns nos animais domésticos e raramente são diagnosticados por generalistas. Diante desses fatores, de modo geral as neoplasias oculares não são comumente diagnosticadas quando todas as manifestações de câncer em pequenos animais são consideradas em grupo. Em um estudo retrospectivo de Werner *et al.*[3], em que se analisou a casuística de neoplasias do Serviço de Patologia do Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná no período de abril de 1974 a março de 1996, observou-se que, das 970 neoplasias diagnosticadas em animais de diferentes espécies, 54 (5,56%) localizavam-se no bulbo ocular ou em seus anexos.[3] Para os oftalmologistas veterinários, no entanto, o bulbo ocular é, com certeza, um local onde se pode diagnosticar comumente uma grande variedade de neoplasias primárias e secundárias (metastáticas) até mesmo com certa frequência, pois exames de diagnóstico por imagem, como a ultrassonografia oftálmica modo A e B, são realizados com muita frequência por esses profissionais. Clinicamente, na presença de neoplasias intraoculares pode-se observar grande variedade de sinais no tecido primariamente afetado ou nas estruturas vizinhas, como aparecimento de estruturas de coloração díspar, opacidade dos meios oculares, desconforto e mudança na forma da pupila ou do bulbo ocular. Geralmente, são esses os motivos que fazem os proprietários levarem o paciente ao médico-veterinário. Desse modo, a neoplasia intraocular mimetiza ou incita doenças inflamatórias oculares, causando sinais clínicos típicos de doença intraocular, como quebra da barreira hematoaquosa, causando efeito Tyndall (dispersão coloidal ou *flare*), hifema (sangue na câmara anterior) e até mesmo glaucoma secundário. Em geral, tais achados são observados em animais com problemas oculares crônicos causados por neoplasia. Esses mesmos pacientes podem apresentar, ainda, lesões como opacidade de córnea, em geral secundária à edema de córnea, e até buftalmia, naqueles com glaucoma crônico. Tais opacidades dos meios

oculares prejudicam de modo substancial a avaliação das estruturas intraoculares com a lâmpada de fenda e/ou o oftalmoscópio.[4]

As neoplasias oculares primárias surgem das pálpebras, dos anexos oculares, do nervo óptico, ou das túnicas que compõem o próprio bulbo do olho. Essas neoplasias, quando acometem as estruturas bulbares, originam-se de qualquer uma das três camadas teciduais que compõem o olho, mas apenas as neoplasias de melanócitos da úvea e os tumores neuroectodérmicos apresentam maior frequência. A maioria dos tumores intraoculares é de natureza benigna em termos de aparência histológica ou potencial metastático, mas podem ser localmente invasivos e em um espaço confinado com estruturas tão delicadas e organizadas, como as do bulbo do olho e órbita, e produzir distorção tissular significativa com consequente perda de função (visão) total ou parcial, opacidade dos meios oculares e/ou glaucoma.

Os tumores primários do olho como um todo (incluindo os anexos oculares) mais comuns em cães e gatos são: carcinoma espinocelular (principalmente em gatos), epitelioma e adenoma tarsal (principalmente em cães), melanocitoma/melanoma da úvea e adenoma ciliar. As neoplasias oculares metastáticas são, de modo geral, publicadas com pouca frequência na literatura médica veterinária, mas começam a ser mais diagnosticadas nos serviços de histopatologia ocular aliados a um serviço de oftalmologia veterinária, com frequência presentes em algumas universidades no Brasil e no exterior. Os tumores metastáticos mais comuns no bulbo ocular dos cães são o adenocarcinoma mamário e o melanoma oral maligno. No Brasil, curiosamente, condrossarcomas metastáticos ocorrem também com alguma frequência.[5-7] Nos gatos, os tumores metastáticos mais comuns são o adenocarcinoma pulmonar e o adenocarcinoma mamário. O principal diferencial histológico para o diagnóstico desses tumores é o tumor epitelial iridociliar primário. Além desses, há linfoma ocular, neoplasia infiltrativa que frequentemente acomete os olhos de cães e gatos.

Os vasos sanguíneos da úvea são vias comuns de metástases. Nesses casos, a oclusão vascular somada à inflamação em resposta ao antígeno tumoral, ou da necrose do tumor ou ainda do tecido danificado, podem causar doença intraocular significativa. Apenas um exame oftálmico completo pode identificar o tecido de origem do tumor e sua extensão, assim estabelecendo um plano de tratamento e, posteriormente, um prognóstico. Uma série de neoplasias já foi descrita acometendo o bulbo ocular e seus anexos. Frequentemente, as neoplasias apresentam comportamentos distintos quando localizadas em diferentes estruturas oculares. Por esse motivo, é fundamental um exame oftálmico detalhado para identificar a origem da lesão.

A seguir, serão discutidos alguns aspectos das neoplasias oculares de diagnóstico mais comum em pequenos animais.

Neoplasias da órbita

As neoplasias da órbita são pouco comuns, em geral ocorrendo em animais idosos (média de idade de 9,5 anos) e em sua maioria, são tumores primários (60 a 70% dos casos) e malignos (80 a 90% dos casos) com mau prognóstico. Essas neoplasias podem estar primariamente dentro da órbita, surgir por extensão das estruturas adjacentes ou por via hematógena. Em um estudo retrospectivo na Universidade de Auburn, de 16.655 casos admitidos em um período de 16 anos, 530 tiveram diagnóstico de neoplasia e, destes, apenas 21 eram de localização orbital e somente três eram primários.[8] As massas orbitárias retrobulbares produzem, em geral, desvio ou protrusão do bulbo, causando ceratoconjuntivite por exposição. As estruturas orbitárias que podem dar origem a neoplasias são músculos, gordura, vasos sanguíneos, nervo óptico e ossos que compõem a órbita. Entre os tumores orbitais primários encontrados em cães, os sarcomas são muito mais prevalentes que os tumores epiteliais e se caracterizam por serem formados por células alongadas e localmente infiltrativas. As

metástases são raras, mas seu crescimento infiltrativo nesse espaço restrito compromete inúmeras estruturas vizinhas e com frequência resulta na eutanásia do paciente. Uma neoplasia que se comporta de modo distinto é o osteoma multilobular, que surge dos ossos da órbita e tem morfologia e comportamento idênticos aos que surgem em outros locais do crânio canino. A maioria das neoplasias epiteliais primárias da órbita canina é de adenocarcinomas lacrimais, localmente invasivos e que apresentam recorrência após ressecção, mas não causam metástases a curto prazo. Existem, ainda, tumores que infiltram a órbita a partir de tumores próximos.[4,9] Além desses, é possível diagnosticar neoplasias benignas de origem lacrimal ou salivar, denominadas adenomas orbitais lobulares.[10]

Os crescimentos tumorais orbitários devem ser diferenciados de condições inflamatórias como abscessos ou celulites orbitárias[4] e de lesões dos ossos da órbita. Clinicamente, os tumores orbitários de localização retrobulbar caracterizam-se por serem, em geral, unilaterais e com evolução progressiva. Em muitos desses casos, os pacientes não sentem dor e podem apresentar exoftalmia, diminuição da retropulsão, estrabismo e protrusão da terceira pálpebra (Figura 27.1), observando-se em algumas dessas vezes uma dificuldade na movimentação do bulbo ocular. Nos casos em que a massa neoplásica retrobulbar causa compressão ou estiramento do nervo óptico, pode haver comprometimento aferente do reflexo pupilar com possibilidade de comprometimento visual e alterações estruturais do próprio nervo óptico (p. ex., papiledema) que potencialmente se observam durante a fundoscopia de rotina. Quando a neoplasia origina-se no nervo óptico (p. ex., o meningioma), o animal apresentará cegueira do olho acometido. De modo alternativo, quando a localização da neoplasia se dá em uma porção mais cranial da órbita, pode ocorrer enoftalmia (afundamento do bulbo ocular na órbita). Muitas vezes, essas neoplasias orbitárias são bastante agressivas. Nesses casos, pode haver completa destruição do assoalho ósseo da órbita, como nos casos de fibrossarcomas (Figura 27.2) e

neurofibrossarcomas.[11] Outras neoplasias orbitárias causam cegueira de modo direto ou indireto, e as complicações oculares mais frequentes são ceratite por exposição, aumento moderado da pressão intraocular, uveíte ou descolamento de retina.[12-14]

O diagnóstico é realizado por meio dos achados clínicos e de exames complementares como ultrassonografia ocular modo A e modo B, radiografia, tomografia e/ou ressonância magnética. A radiografia do crânio é importante para descartar envolvimento ósseo. Já o diagnóstico citológico por biopsia aspirativa por agulha fina (BAAF) pode ser realizado sob anestesia geral e com auxílio de exames de imagem, porém é importante ter cuidado para não causar perfuração da esclera ou danificar o nervo óptico.



Figura 27.1 Cão, sem raça definida, 8 anos, que apresenta massa neoplásica retrobulbar (adenocarcinoma lacrimal), provocando exoftalmia, estrabismo e protrusão da membrana nictitante no olho esquerdo. Imagem cedida por Laboco-UFPR.

O tratamento, na maioria dos casos, é a exenteração. A recidiva orbitária é uma complicação comum. Outras opções cirúrgicas, como a orbitotomia e a orbitectomia, podem ser realizadas na tentativa de preservar o bulbo ocular. A quimioterapia é recomendada em casos de linfomas retrobulbares.

Carcinoma espinocelular

O carcinoma espinocelular, ou carcinoma de células escamosas, surge do epitélio conjuntival do limbo, da conjuntiva bulbar, da terceira pálpebra, ou da epiderme das pálpebras, ocorrendo com maior frequência no gato (Figura 27.3) e em outras espécies (bovina, equina) do que no cão. O fato de ser uma neoplasia rara em cães é sem dúvida peculiar e, até o momento, sem explicações científicas definitivas. Essa neoplasia epidérmica pode ser multifocal e apresentar aspecto macroscópico similar ao de um papiloma (exofítico) ou, ainda, erosiva, com destruição do tecido orbital e/ou penetração variável nos tecidos do bulbo do olho. O carcinoma espinocelular ocorre com frequência em conjunto com inflamação crônica da margem palpebral e da conjuntiva. Em gatos, o carcinoma espinocelular ocular afeta com maior frequência a pele da face, a margem palpebral ou a conjuntiva palpebral. Gatos brancos ou gatos com pelagem de qualquer coloração, mas com manchas brancas na região palpebral, são particularmente suscetíveis – pelo fato de essa área ser despigmentada. O carcinoma espinocelular nesses animais pode ocorrer de modo simultâneo ou sequencial, na margem das pálpebras, no pavilhão auricular, no nariz e nos lábios. As lesões iniciais se assemelham à necrose epitelial induzida pela radiação solar ou podem até mesmo ser ulceradas e inflamadas em um grau que mascara clinicamente as características neoplásicas e atrasam o início de um potencial protocolo terapêutico apropriado. O crescimento da neoplasia não segue uma regra específica, mas tende a ser circunferencial ao redor da margem palpebral, resultando por vezes em fissura da pálpebra quando envolvida por uma massa tumoral grande. O aspecto avermelhado, úmido, ulcerado e crostoso é característico e de observação muito comum na clínica (Figura 27.3). As metástases podem ocorrer para linfonodos regionais, mas em geral só ocorrem na doença avançada.[4] Em cães, o carcinoma espinocelular dificilmente acomete o bulbo do olho. Todavia, existem raros casos já relatados[15,16], inclusive uma citação de um caso

brasileiro no qual a neoplasia acometeu a superfície da córnea de um cão da raça Buldogue (Figura 27.4).[17]



Figura 27.2 **A** e **B**. Gato, sem raça definida, 6,5 anos, que apresenta crescimento neoplásico orbitário erosivo e infiltrativo (fibrossarcoma com alto grau de indiferenciação), provocando a completa destruição de assoalho ósseo da órbita, margem palpebral,

conjuntiva palpebral e bulbar, do lado esquerdo. O respectivo bulbo ocular esquerdo, curiosamente, ainda se encontrava no fundo desta órbita, em condições histológicas relativamente boas, mas em uma localização anormal ao extremo (mais ventral e interna) e sem as inserções dos músculos extraoculares no momento da fotografia. Imagem cedida por Laboco-UFPR.

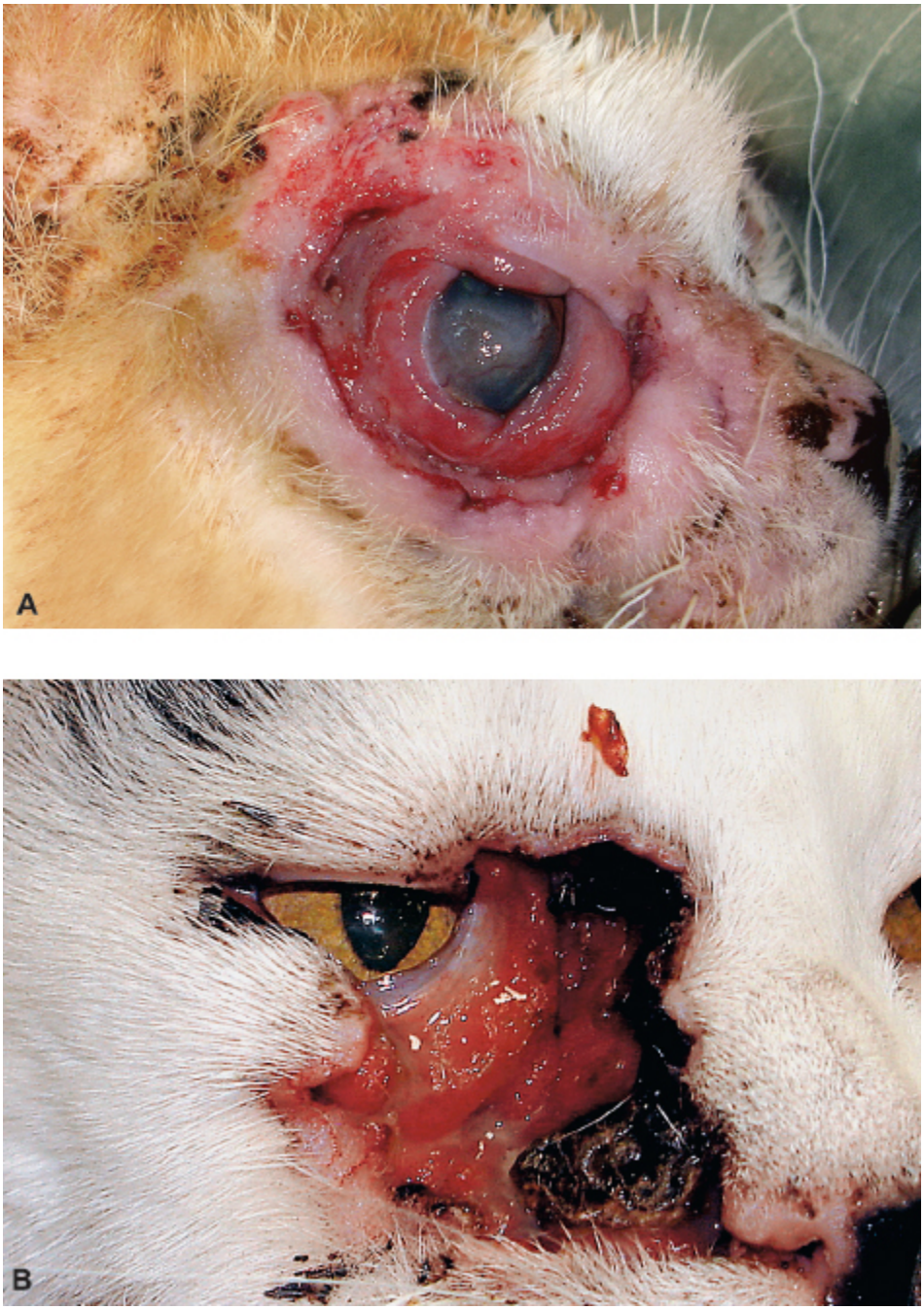


Figura 27.3 Diferentes graus de gravidade do carcinoma espinocelular (carcinoma de células escamosas) em gatos. **A**. Gato, 11 anos, sem raça definida, com lesão

ulcerativa/erosiva que foi diagnosticada como carcinoma de células escamosas invasivo acometendo a pálpebra superior e inferior. É possível notar como a córnea apresenta alterações secundárias à perda da proteção palpebral, como ulceração, edema e vascularização. **B**. Gata, sem raça definida, 5 anos de idade, com lesão neoplásica ulcerativa/erosiva e infiltrativa extremamente grave, incluindo as margens palpebrais inferior e superior, que comprometeu também o tecido conjuntival e a membrana nictitante do bulbo ocular direito.

Epiteliomas e adenomas sebáceos palpebrais

Duas neoplasias comumente diagnosticadas nas pálpebras de cães são o adenoma (Figura 27.5 A) e o epitelioma sebáceos (Fi-gura 27.5 C). Ambas são benignas, como a maior parte das neoplasias palpebrais nos cães, e de origem epitelial, porém com diferenciações celulares marcantes. Por se tratar de proliferações nodulares na margem palpebral, elas podem causar obstrução dos ductos das glândulas sebáceas tarsais, o que pode levar ao hordéolo ou calázio, dificultar o fechamento das pálpebras ou ainda entrar em contato com a córnea, causando ceratites e até mesmo úlceras de córnea. Diante disso, é indicada sua remoção. A exérese cirúrgica, quando feita de forma adequada, é corretiva.

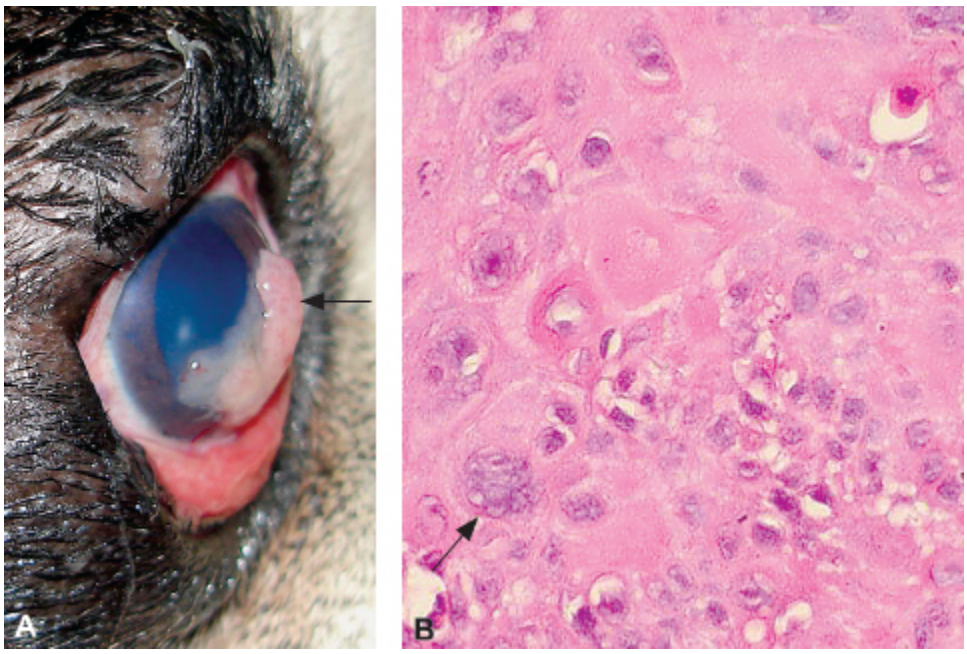


Figura 27.4 Carcinoma espinocelular na superfície da córnea de um cão da raça Bulldogue, 6 anos de idade, que também apresenta entrópio e ceratoconjuntivite seca. **A**. É possível observar a massa tecidual elevada (seta) de coloração rósea, com alguns pontos avermelhados discretos, localizada na região central/ventromedial da córnea direita do paciente. Imagem cedida por Laboco-UFPR. **B**. Fotomicrografia da massa corneana do mesmo paciente. É possível verificar a presença de proliferação difusa das células do epitélio da córnea com alto grau de atipia celular, nucléolos evidentes e anisocariose. Algumas células demonstram relação núcleo/citoplasma extremamente elevada. Em algumas áreas, é possível identificar desmossomos entre as células atípicas (seta). Diagnóstico: carcinoma espinocelular. Magnificação: 400 ×. Coloração de hematoxilina-eosina. Imagem cedida por Laboco-UFPR e Werner & Werner Patologia Animal Ltda.

Macroscopicamente, o adenoma e o epitelioma são semelhantes, e sua diferenciação é feita por meio do exame histopatológico. Histologicamente, ambos se apresentam como proliferações nodulares de células de origem epitelial que atingem a derme, podendo estar ou não revestidos por cápsula fibrosa. Porém, no adenoma é possível observar a presença de tecido glandular sebáceo bem diferenciado (Figura 27.5 B), enquanto o epitelioma exibe em maior quantidade células basais pouco diferenciadas (Figura 27.5 D), com áreas de diferenciação e maturação sebáceas. Outra característica histológica é a presença de pigmento, a qual é comum no epitelioma e incomum no adenoma. Infiltrados inflamatórios também podem ser observados concomitantes a essas neoplasias.

A literatura estadunidense[4,18,19] cita maior prevalência de adenomas do que de epiteliomas palpebrais em cães, o que diverge com o que é visto no Brasil. Tal diferença foi observada inicialmente em um estudo de 40 casos[20] e, depois, em um estudo desenvolvido no LABOCO-UFPR. Tal fato também foi observado no Laboratório Werner & Werner, Curitiba-PR. Um levantamento realizado somando-se a casuística desses dois estabelecimentos revelou o diagnóstico de 234 casos dessas neoplasias nas pálpebras de cães durante o período de 7 anos, dos quais 186 (79,5%) eram epiteliomas sebáceos, 44 (18,8%) adenomas sebáceos e quatro (1,7%) casos em que as duas proliferações celulares estavam presentes no mesmo fragmento tecidual (Tabela 27.1).

Analisando estatisticamente o total de casos dessa amostra brasileira por meio do Teste Qui Quadrado, percebeu-se que os epiteliomas sebáceos ocorrem significativamente em maior número ($P < 0,05$) do que adenomas sebáceos na pálpebra de cães na casuística dos autores.

A média de idade dos animais desse estudo foi de 9,4 anos, e as dez raças mais acometidas foram Poodle (29 casos), Cocker Spaniel Inglês (28), sem raça definida (28), Labrador Retriever (23), Shih Tzu (15), Lhasa Apso (15), Rottweiler (10), Boxer (9), Golden Retriever (10) e Schnauzer (8).

Na população estudada, quanto às chances de ocorrer epiteliomas ou adenomas sebáceos não houve predileção nem sexual, nem em relação ao lado acometido. Nesse levantamento recente, a prevalência sexual de animais afetados foi exatamente 50% machos e 50% fêmeas, enquanto 51% encontravam-se no lado direito e 49% no esquerdo. Entretanto, 66,2% dos nódulos estavam presentes na pálpebra superior, enquanto 33,8% acometeram a pálpebra inferior. Esse desequilíbrio talvez ocorra em virtude da maior quantidade de glândulas sebáceas presentes na pálpebra superior em relação à inferior.

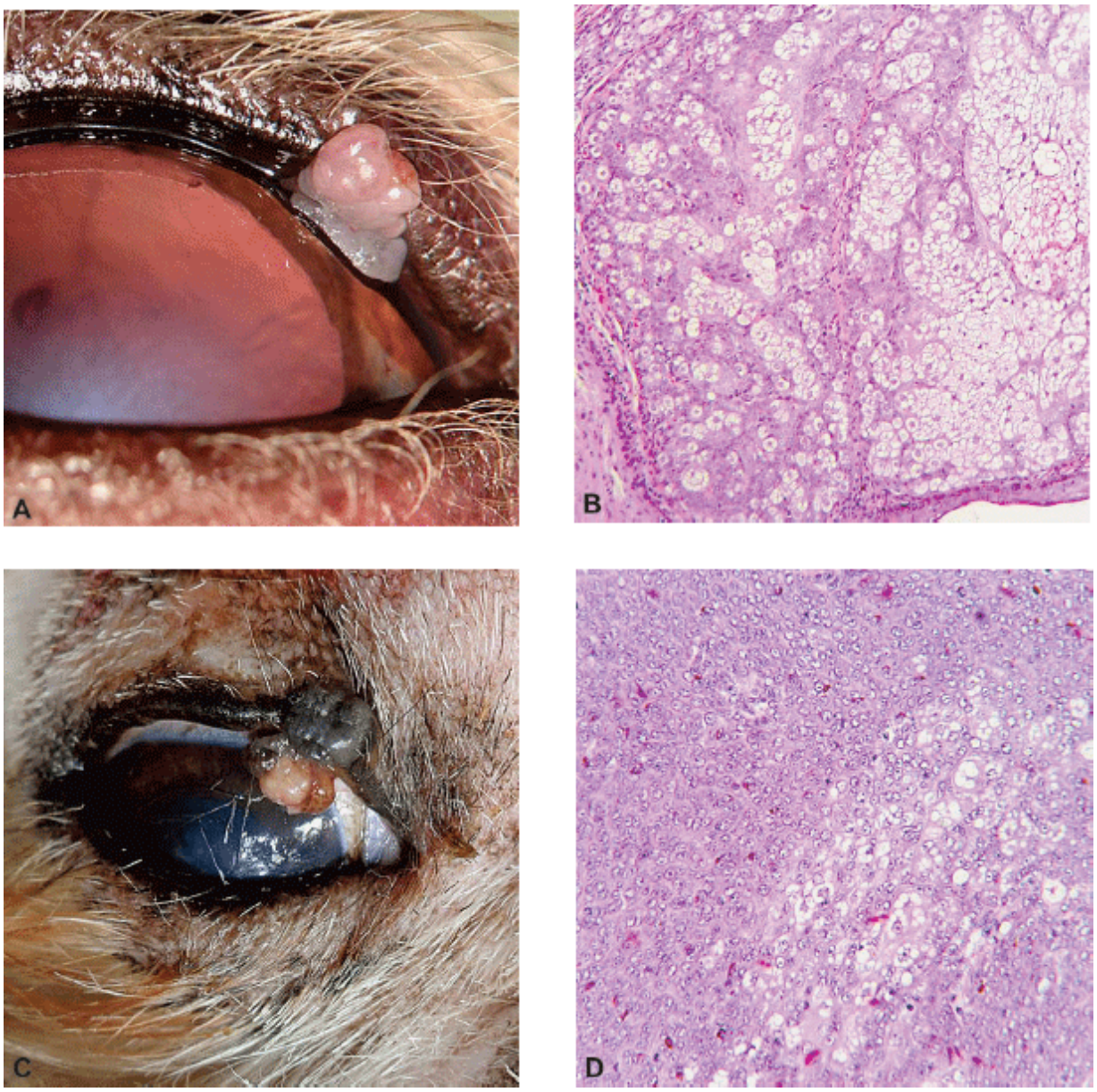


Figura 27.5 **A**. Imagem macroscópica de um adenoma sebáceo na pálpebra superior do olho esquerdo de uma cadela da raça Poodle com 10 anos. **B**. Fotomicrografia de um adenoma sebáceo evidenciando a diferenciação e maturação sebácea (HE, 200 ×). **C**. Imagem macroscópica de um epitelioma sebáceo na pálpebra superior do olho direito em um cão da raça Shih Tzu, com 11 anos. **D**. Fotomicrografia de um epitelioma sebáceo pigmentado. É possível perceber a proliferação neoplásica nodular composta por células epiteliais basaloides, área de diferenciação sebácea e a presença de pigmento (HE, 200 ×). Imagens cedidas por Laboco-UFPR.

Tabela 27.1 Prevalência de epitelioma sebáceo, adenoma sebáceo e epitelioma e adenoma sebáceos no mesmo fragmento nas pálpebras de cães.

Características	Quantidade	Porcentagem	% total
Epitelioma sebáceo			
Sem demais alterações	46	24,73	19,7
Pigmentado	114	61,29	48,7
Inflamado	13	6,99	5,6
Pigmentado e inflamado	13	6,99	5,6
Total	186	100	79,5
Adenoma sebáceo			
Sem demais alterações	33	75	14,1
Pigmentado	4	9,1	1,7
Inflamado	6	13,6	2,6
Pigmentado e inflamado	1	2,3	0,4
Total	44	100	18,8

Epitelioma e adenoma			
Sem demais alterações	4	100	1,7
Pigmentado	0	0	0
Inflamado	0	0	0
Pigmentado e inflamado	0	0	0
Total	4	100	1,7

Outras neoplasias palpebrais

Em menor frequência, neoplasias malignas como o adenocarcinoma e mastocitoma podem acometer a pálpebra do cão. O mastocitoma certamente não é uma neoplasia comum de ser encontrada no bulbo ocular ou mesmo nos anexos oculares de cães e gatos, segundo a experiência dos autores. Todavia, foi possível observar ocasionalmente o comprometimento da pele das pálpebras em cães com um ou múltiplos mastocitomas, tipicamente de grau II.

Tratamento das neoplasias palpebrais

De modo geral, o tratamento das neoplasias palpebrais em cães e gatos consiste na remoção cirúrgica. A escolha da técnica apropriada para cada caso é importante, levando-se sempre em consideração a localização, extensão e profundidade do tumor. Deve-se, quando possível, realizar a excisão com margens cirúrgicas amplas e preferencialmente limpas (do ponto de vista histológico) para evitar recidivas. Para as neoplasias muito

extensas, criocirurgia, radioterapia e eletroquimioterapia podem ser utilizadas como opções.

Neoplasias de conjuntiva e terceira pálpebra

Uma grande variedade de neoplasias que afetam a conjuntiva e/ou os tecidos anexos conjuntivais de animais domésticos já foi relatada na literatura. O hemangioma e o hemangiossarcoma ocorrem em qualquer lugar da conjuntiva, encontrando-se com maior frequência na terceira pálpebra ou na conjuntiva bulbar próxima ao limbo de cães. Nos gatos, a terceira pálpebra também parece ser o local preferencial para a manifestação dessa neoplasia e o bulbo esquerdo curiosamente parece ser mais acometido que o direito[21] (Figura 27.6 B e C). Macroscopicamente, essas neoplasias lembram os tumores vasculares de outros tecidos e seu comportamento é o mesmo de outros hemangiomas. Uma excelente revisão sobre esse tipo de neoplasia em gatos[21] foi realizada pelo grupo de Pirie *et al.* e outra em cães.[22] As variações malignas são mais raras nos cães e nos gatos do que em seres humanos. Um caso curioso de coexistência de um carcinoma espinocelular e hemangioma na superfície ocular de um gato foi recentemente relatado.[23] Ao que tudo indica, a radiação ultravioleta tem papel importante como fator desencadeante das neoplasias vasculares.[21] Nos cães, as neoplasias vasculares se apresentam, em geral, inicialmente como lesões pequenas e vermelhas na conjuntiva bulbar (Figura 27.6 A) ou na conjuntiva da terceira pálpebra, mais comumente, próximas à margem superior. A ressecção cirúrgica dessas lesões com margens limpas costuma ser curativa. Existem, no entanto, hemangiossarcomas de comportamento muito mais agressivo. Essas neoplasias mais agressivas podem invadir de modo profundo os demais tecidos oculares, além da própria conjuntiva, expandindo-se sobre a córnea e invadindo a esclera (Figura 27.6 B) e/ou apenas, mais raramente, sobre a superfície da córnea (Figura 27.6 C). Nesses últimos casos, a excisão radical da conjuntiva, da esclera e de parte

da córnea ou até mesmo a enucleação, dependendo da profundidade da invasão, pode ser opção para um protocolo terapêutico bem-sucedido. Os cães que apresentam essas neoplasias de origem vascular têm tipicamente entre 8 e 13 anos de idade. A média de idade para a apresentação desse tumor em cães é de 8,5 anos. Nos gatos, a média de idade é de 10,6 anos.[21,22] Histologicamente, os hemangiomas se caracterizam por acúmulos localizados de células endoteliais morfologicamente normais, criando inúmeros espaços cavernosos (vasos), sem musculatura lisa ou pericito circundando-os. Já os hemangiossarcomas são localmente invasivos com elevadíssima celularidade, hipercromasia, anisocariose e figuras mitóticas[22] (Figura 27.6 D).

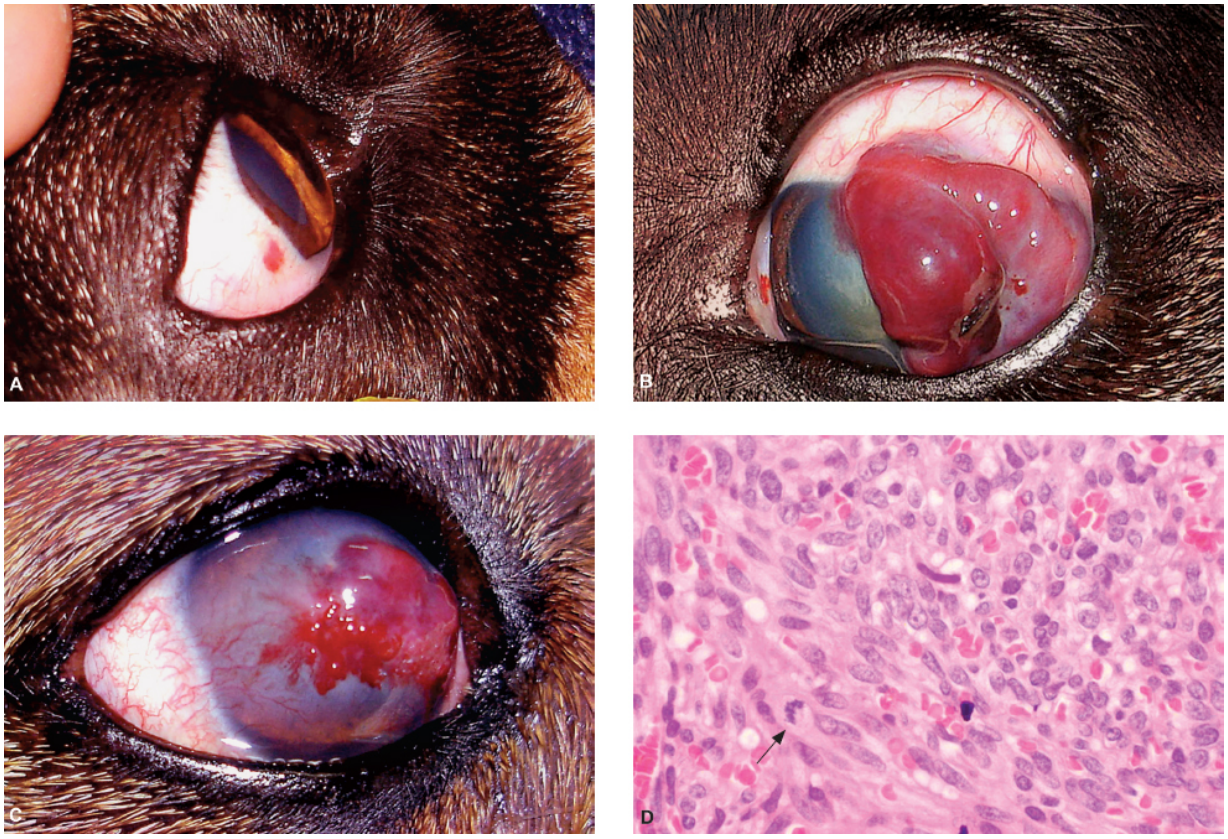


Figura 27.6 Hemangiossarcoma em cães. **A**. Lesão inicial do hemangiossarcoma, na forma típica de pequena mancha vermelha na conjuntiva bulbar, próxima ao limbo, no olho direito de um cão, sem raça definida, de 8 anos de idade. **B**. Hemangiossarcoma corneoconjuntival expandindo-se principalmente sobre a córnea e invadindo a esclera

dorsotemporal no olho esquerdo (olho contralateral ao de A). **C**. Hemangiossarcoma corneano em um cão, sem raça definida, 5 anos. Imagens cedidas por Laboco-UFPR. **D**. Fotomicrografia da massa corneana do mesmo paciente das Figuras A e B. É possível notar a presença de proliferação difusa das células endoteliais com alto grau de atipia nuclear, anisocitose e anisocariose. Algumas células demonstram relação núcleo/citoplasma elevada e percebe-se uma figura mitótica (seta). Observa-se a formação de espaços vasculares preenchidos por hemácias. Diagnóstico: hemangiossarcoma. Magnificação: 400 ×. Coloração HE. Imagem cedida por Laboco-UFPR e Werner & Werner Patologia Animal Ltda.

Adicionalmente, há também relatos de mastocitomas acometendo a conjuntiva, incluindo a terceira pálpebra de gatos.[3,16]

As neoplasias melanocíticas conjuntivais são relativamente mais incomuns. Os poucos casos já relatados não permitem generalizações sobre o comportamento, mas ao que tudo indica se apresentam bem agressivos (alto grau de malignidade), sendo, portanto, também chamados de melanomas malignos. Ocorrem mais em cães idosos (maiores de 10 anos de idade) e têm como local de predileção a superfície bulbar da terceira pálpebra. Os melanocitomas da pele externa dos lábios (assim como os palpebrais externos) são em geral benignos, ao passo que aqueles da membrana mucosa interna do lábio e os da conjuntiva (palpebral, bulbar e da terceira pálpebra) são geralmente melanomas mais malignos. Histologicamente, as neoplasias melanocíticas malignas da conjuntiva podem aparecer como massas tumorais bem pigmentadas, compostas por melanócitos grandes e com pouca anisocariose ou atividade mitótica, mas com frequência se apresentam pobremente melanocíticos (pouca melanina) e com marcada anisocariose e figuras mitóticas numerosas, o que pode confundir o diagnóstico com outros tipos de neoplasias. A correlação direta entre o índice mitótico e a probabilidade de recorrência local ou metástase não é clara.[24] Tanto a recorrência local como a expansão após a excisão são frequentes. Já foram, inclusive, relatadas metástases pulmonares[4] e invasão do sistema linfático[24] relacionadas com essa neoplasia.

Os gatos raramente apresentam melanomas ou melanocitomas palpebrais ou conjuntivais. Os poucos melanomas conjun-tivais relatados mostraram-se histológica e biologicamente muito malignos.

O adenocarcinoma da glândula lacrimal da terceira pálpebra é raro, ocorrendo de modo esporádico como um aumento de volume nodular em cães muito velhos (média de idade de 11,5 anos). Essa doença neoplásica deve ser sempre considerada quando há aparência clínica de prolapso e hipertrofia da glândula lacrimal da terceira pálpebra em cães (Figura 27.7). Os adenocarcinomas da glândula lacrimal da terceira pálpebra são localmente infiltrativos. Há recorrência após tentativa de ressecção, mas são em geral tratados com sucesso por meio da remoção completa da terceira pálpebra. Apenas nos casos crônicos e negligenciados ocorrem metástases pulmonares após uma expansão local. Animais acometidos geralmente têm 8 anos de idade ou mais. Histologicamente, em geral, tais tumores têm características de carcinomas tubulares com metaplasia escamosa abundantes. Não devem ser confundidos com a proeminência da glândula, que ocorre com o prolapso da glândula da terceira pálpebra, mais comumente encontrada em animais jovens, ou com a adenite linfocítica intersticial.[4] Outra doença neoplásica na terceira pálpebra que pode ser confundida com o prolapso e hipertrofia da glândula lacrimal em cães é o plasmocitoma.[25]

Neoplasias corneanas e do limbo

As neoplasias corneanas em pequenos animais são, em sua grande maioria, extensão de tumores originados na conjuntiva, como o hemangioma/hemangiossarcoma, e no limbo, como o melanocitoma. Por sua natureza avascular, raramente a córnea é acometida por uma neoplasia primária, sendo a mais relatada na córnea o carcinoma de células escamosas, como o caso[17] citado anteriormente (ver Figura 27.4). Geralmente, essa condição está associada a irritações crônicas da superfície

ocular, como ceratoconjuntivite seca, entrópio, prolapso e hipertrofia da glândula da terceira pálpebra ou eversão da cartilagem da terceira pálpebra. Curiosamente neoplasias vasculares também primárias já foram relatadas na córnea do cão e gato.[18]

Outra curiosidade é o fato de que tanto as neoplasias melanocíticas da túnica fibrosa do bulbo ocular como as ceratites crônicas pigmentares crônicas (*pannus* ou pano) localizadas no limbo esclerótico, em particular no canto temporal (lateral), ocorrem com maior incidência em cães da raça Pastor-alemão.[26] O denominado melanoma ou melanocitoma epibulbar (ou limbal) é também uma neoplasia quase sempre benigna, tanto histologicamente quanto em comportamento, sendo normalmente encontrada no limbo. A neoplasia cresce como protuberância nodular e/ou esférica, podendo ou não haver expansão nodular para a úvea ou para a câmara anterior. Muito embora o melanocitoma seja benigno, essa neoplasia pode ser algumas vezes localmente agressiva e também destrutiva para o bulbo do olho. O diagnóstico diferencial inclui proliferações não tumorais, alterações granulomatosas, outras neoplasias do limbo, estafilomas esclerais (Figura 27.8 A), extensões externas de melanomas intraoculares e prolapsos de íris. A gonioscopia é recomendada para excluir a possibilidade de neoplasia intraocular.[27]

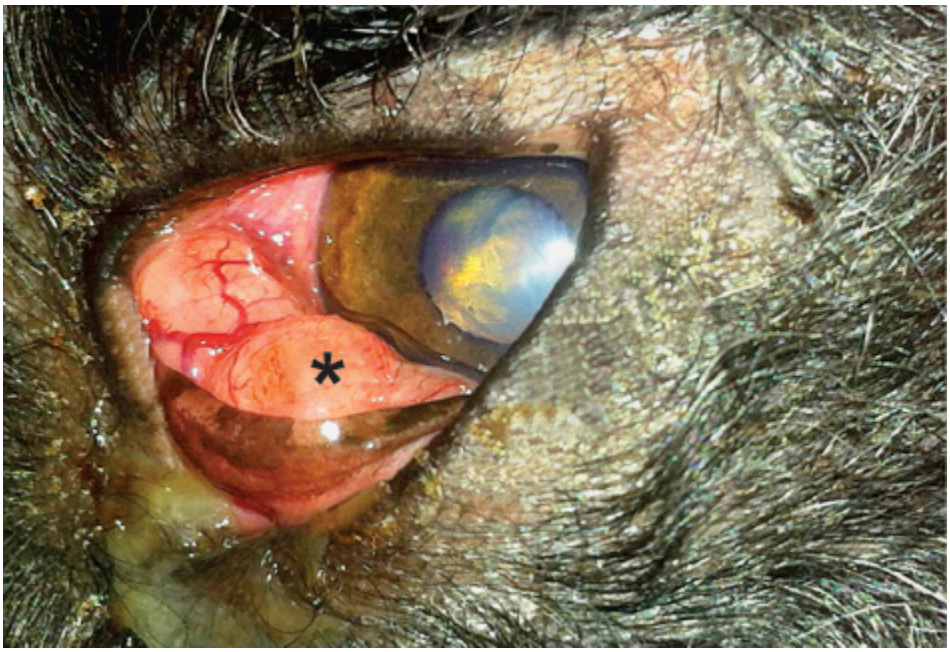


Figura 27.7 Cão da raça Cocker Spaniel Inglês, 13 anos de idade. É possível perceber a existência de uma massa tecidual na glândula da terceira pálpebra (asterisco preto). Além disso, pode-se verificar o aumento de volume localizado na face interna da terceira pálpebra (prega semilunar da conjuntiva). Após exame histopatológico da massa excisada, confirmou-se o diagnóstico de adenocarcinoma da glândula da terceira pálpebra. Imagem cedida por Aline Adriana Bolzan.

Nos gatos, os melanomas do limbo, que têm aparência idêntica à dos cães, são vistos ocasionalmente e em sua maioria considerados benignos, bem circunscritos e de crescimento lento.[28]

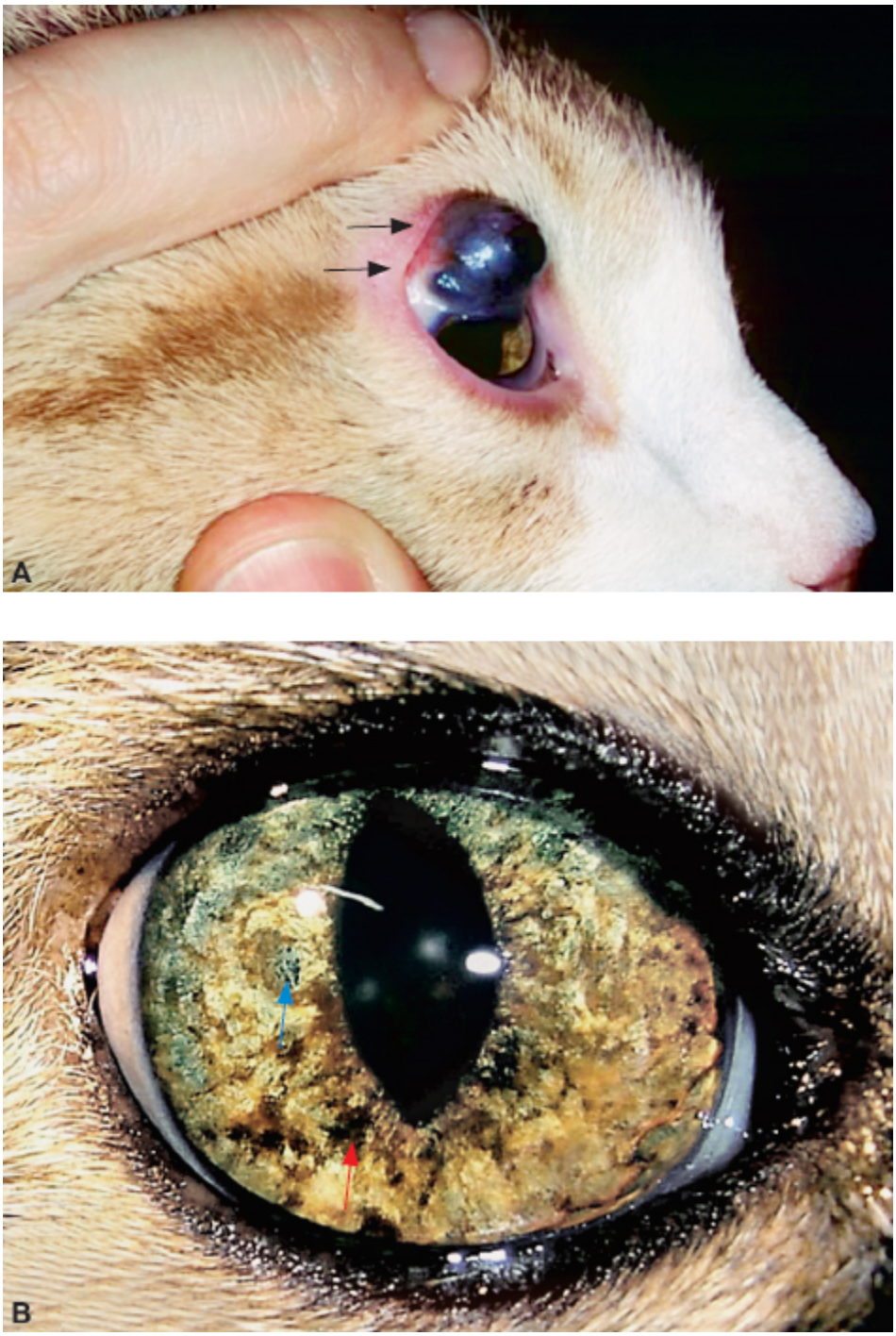


Figura 27.8 **A**. Estafiloma escleral dorsal (setas) em um gato. Importante diagnóstico diferencial do melanocitoma epibulbar. **B**. Alterações de coloração de íris não neoplásica típica da senilidade na íris de uma gata, sem raça definida, 12 anos. Observam-se manchas escuras (seta vermelha) e atrofia na face anterior da íris (seta azul). Imagens cedidas por Laboco-UFPR.

Tratamento das neoplasias conjuntivais, de terceira pálpebra, da córnea e do limbo

O tratamento das neoplasias corneanas/epibulbares de modo geral consiste na excisão cirúrgica, preferencialmente com o auxílio de microscópico cirúrgico. A excisão cirúrgica combinada com crioterapia adjuvante aparenta ser a forma de tratamento mais efetiva para melanomas conjuntivais e de terceira pálpebra.[29] É importante nesses casos realizar avaliação pré-operatória na busca por doença metastática (linfonodos regionais, cavidades abdominal e torácica). Os melanomas epibulbares de crescimento progressivo podem ser controlados por meio de corneoesclerectomia parcial ou total. Quando a esclerectomia for parcial, pode-se efetuar enxerto conjuntival para a correção de falhas de continuidade, e, no caso de corneoesclerectomia total, há a possibilidade de reparação por meio de enxertos corneoesclerais homólogos[30], de terceira pálpebra[31] ou mesmo sintéticos.[32] Outras terapias relatadas também incluem crioterapia, fotoablação por *laser* e irradiação-β.[24,33]

Principais neoplasias intraoculares

As neoplasias intraoculares têm origem na túnica vascular (íris, corpo ciliar ou coroide) ou na túnica nervosa (retina), e são importantes diagnósticos diferenciais quando o animal apresenta glaucoma, uveíte e hemorragia intraocular.[34]

Neoplasias melanocíticas

Os crescimentos tumorais de origem melanocítica são as neoplasias intraoculares primárias mais comuns em cães e gatos.[19,34,35] De modo geral, em pequenos animais, a prevalência e o comportamento dos vários tipos de melanomas oculares diferem marcadamente, de modo que generalizações e, principalmente, comparações com a doença em seres humanos devem ser

evitadas. As neoplasias melanocíticas dos bulbos oculares eanexos, em pequenos animais, foram divididas por Wilcock e Peiffer em duas categorias com base em suas características histopatológicas: melanocitomas (benignos) e melanomas (malignos).[36] Tem sido utilizado desde então o termo melanocitoma para descrever o melanoma da úvea ou do limbo com características benignas, pela sugestão de malignidade do termo melanoma propriamente dito. Neste capítulo, será empregada tal classificação. Os tumores benignos são, portanto, definidos como melanocitomas e, quase sempre, compõem-se por dois tipos celulares em diferentes proporções: o primeiro é uma célula grande, redonda e muito pigmentada; e o segundo tipo é uma célula alongada ou estrelada. As figuras mitóticas são raras ou ausentes em ambos os tipos.

O *nevus* da íris, também conhecido apenas como pintas, é clinicamente insignificante, mas pode ocorrer em cães como pontos pigmentados não progressivos. O diagnóstico definitivo pode ser ocasionalmente dado com o apoio de citologia aspirativa por agulha fina. Caso ocorra um diagnóstico inapropriado de melanoma, este pode causar uma enucleação ou exenteração prematura e, obviamente, desnecessária. Histologicamente, os *nevus* são lesões bem circunscritas de melanócitos não neoplásicos.

O melanocitoma da úvea anterior de cães é a neoplasia intraocular mais comum desta espécie. Tal neoplasia não está relacionada com os melanomas oculares epitelioides de seres humanos, seja topograficamente, histologicamente, seja em comportamento. Os diagnósticos clínicos e histopatológicos não são um problema, muito embora devam ser diferenciados de outras possíveis manchas escuras localizadas na úvea, como o próprio *nevus*, os cistos de íris (Figura 27.9 A) na câmara anterior e a *heterocromia iridis* (Figura 27.9 B), mas oferecer um prognóstico acurado para a neoplasia é mais complexo. Os melanocitomas do bulbo ocorrem em várias localizações, mas a mais comum é a úvea, em particular na íris (Figura 27.9 C) e no corpo ciliar. Em cães, a maioria das neoplasias

melanocíticas de íris (Figura 27.9 D), corpo ciliar e até mesmo as de coroide tem comportamento biológico pouco agressivo, ao contrário do melanoma difuso de íris dos gatos e do melanoma da cavidade oral, neoplasias extremamente malignas e com alto potencial metastático.[19] Todavia, todas as neoplasias melanocíticas da úvea dos cães, benignas ou malignas, têm alto potencial para causar grandes complicações locais por serem invasivas ou por proporcionarem alterações intraoculares. Tais neoplasias podem certamente provocar danos em estruturas oculares adjacentes, por vezes invadindo a esclera e a órbita. Quando tal fato ocorre, há elevação significativa das chances de acontecerem metástases.[37-39] Como exemplo de alteração histopatológica intraocular observada nesses casos, cita-se a formação de uma membrana fibrovascular pré-iridiana (MFVPI), constatada clinicamente por *rubeosis iridis*, que nessas neoplasias pode causar o desenvolvimento de outras doenças intraoculares, como o glaucoma.

Os critérios histológicos de anaplasia são discutíveis para distinguir os tumores benignos dos malignos e o índice mitótico contra intuitivamente pode muitas vezes não ser um excelente indicador. A pigmentação entre os melanomas é variável e formas amelanóticas ou pobremente melânicas podem ocorrer (Figura 27.10 A e B). Esse tipo de neoplasia com menos pigmentos apresenta, em geral, comportamento mais maligno e é localmente agressivo. Ocasionalmente, esses crescimentos tumorais invadem de modo difuso a úvea anterior e, mais raramente, a coroide[36], sendo que alguns deles causam metástases.[40] Mesmo entre alguns dos melanomas intraoculares mais malignos constatados em cães, a metástase sistêmica tem sido pouco relatada. Isso está em completo contraste com o melanoma oral maligno de cães, que quase sempre produz metástases. Em um estudo retrospectivo de 244 casos de neoplasias oculares melanocíticas, 56 eram melanomas (23%), 188 melanocitomas (77%) e a maioria derivou da úvea anterior para ambos os tipos (95% e 75%, respectivamente). Uma

análise de sobrevivência desses animais demonstrou diferença significativa entre o grupo-controle e o grupo de indivíduos apresentando melanoma, mas não houve diferença significativa quando o grupo-controle foi comparado ao grupo com melanocitomas, sugerindo menor sobrevivência para o último.[41] Cabe aqui ressaltar que a propedêutica principal para odiagnóstico de neoplasia intraocular é a oftalmoscopia indireta e a ultrassonografia, sendo esta última de grande valia nos casos em que há opacidade dos meios oculares que impossibilite a oftalmoscopia, além de o exame ultrassonográfico possibilitar a análise de estruturas extraoculares ou retrobulbares.[2,4,36] O diagnóstico diferencial inclui proliferações não tumorais, cistos, alterações granulomatosas, metástases de neoplasias extraoculares e prolapsos de íris.[2,4,36]



Figura 27.9 **A** e **B**. Entidades clínicas com aparência de manchas escuras na úvea que devem ser diferenciadas das neoplasias melanocíticas. **C** e **D**. Neoplasias melanocíticas da úvea anterior. **A**. Cisto de íris que se soltou da face posterior da íris e fixou-se ventralmente

na face anterior da íris, aproximadamente na posição de 5 h, na câmara anterior. **B**. Heterocromia *iridis*. Extensa pigmentação marrom em localização dorsotemporal de uma íris azulada, uma variação normal de pigmentação da úvea anterior. **C**. Melanocitoma na face anterior da íris, visível entre 4 e 5 h, em um cão com 9 anos, da raça Boxer. Imagens cedidas por Laboco-UFPR. **D**. Cão, sem raça definida, 12 anos . É possível verificar a presença de massa tecidual pigmentada no aspecto temporal da íris (asterisco branco). Nesta foto, é possível perceber a alteração da pupila em decorrência do tumor. O exame histopatológico realizado após procedimento de enucleação revelou tratar-se de um melanoma.

Quando há invasão da esclera perilimbal, os melanomas de úvea podem simular um melanoma epibulbar, sendo importante diferenciá-los, já que pode haver diferenças quanto ao prognóstico e tratamento.[38] A eficácia de controle metastático por meio da enucleação não foi comprovada. Esse fato, aliado à baixa porcentagem de ocorrência de metástase em casos de melanoma de úvea anterior[36], torna a técnica de enucleação um tanto quanto controversa para bulbos oculares normotensos, sem inflamação[24] e sem o acometimento da esclera e da órbita. Iridectomia setorial éuma opção cirúrgica quando há acometimento da úvea anterior.[24] Outras técnicas consideradas seguras e efetivas para massas pigmentadas e isoladas na íris consistem na aplicação de *laser* Nd-YAG, não invasivo[42] e fotocoagulação a *laser* de diodo.[43]

Por volta de 80% das neoplasias melanocíticas oculares são coroidais em seres humanos, mas são raras em cães. Nos seres humanos, de modo diverso ao que ocorre em cães, o melanoma primário da coroide tem potencial metastático alto.[29] Existem, porém, relatos de melanoma canino coroidal com ocorrência de metástase.[44] Os tumores melanocíticos da coroide em cães se apresentam com características mais comuns aos *nevus* coroidais e melanocitomas em seres humanos.[36,37] Em decorrência de sua localização posterior, as neoplasias de coroide geralmente são diagnosticadas apenas após o aparecimento de enfermidades oculares associadas, como deslocamento de retina, desenvolvimento da MFVPI ou hemorragias intraoculares.[24] Essas neoplasias da coroide se apresentam em

sua maioria em cães a partir de 8 anos de idade, sendo que não há predisposição racial bem definida. As neoplasias da coroide são mais comumente relatadas como alterações secundárias à extensão da neoplasia proveniente da úvea anterior e ainda são relativamente pouco descritas.[34,38,45] Segundo o que tem sido relatado, os cães da raça Beagle parecem estar sob maior risco quanto ao desenvolvimento de neoplasias melanocíticas de coroide, ao passo que algumas raças altamente pigmentadas, como Pastor-alemão e Boxer, apresentam maior incidência na úvea anterior.[29,34,45] Pode-se dizer que as raças Labrador Retriever, Golden Retriever, Schnauzer e Cocker Spaniel são mais predispostas ao desenvolvimento de neoplasias melanocíticas.[46] Já se relataram neoplasias melanocíticas uveais em Labrador Retriever, diagnosticadas quando o animal tinha de 1 a 2 anos de idade.[47] Nas neoplasias melanocíticas benignas de coroide, as figuras mitóticas são praticamente ausentes, em contrapartida às de comportamento maligno, que são bem mais comuns. As figuras mitóticas podem ser usadas para diferenciar histologicamente o melanocitoma do melanoma, mas não têm valia prognóstica.[19] Novamente, a classificação benigna ou maligna para essas neoplasias é certamente passível de muitos debates. Mesmo uma neoplasia dita benigna pode trazer consequências muito deletérias para o bulbo ocular. Por exemplo, o glaucoma secundário decorrente da oclusão do ângulo ciliar é visto comumente em neoplasias melanocíticas consideradas benignas ou malignas, uma vez que ambas apresentam natureza expansiva.[18] No caso das neoplasias melanocíticas coroidais, a expansão neoplásica resulta em descolamento de retina (Figura 27.10 C) localizado ou generalizado e infiltração neoplásica na retina ou no nervo óptico adjacente.[4] Clinicamente, não é possível diferenciar o melanoma do melanocitoma.

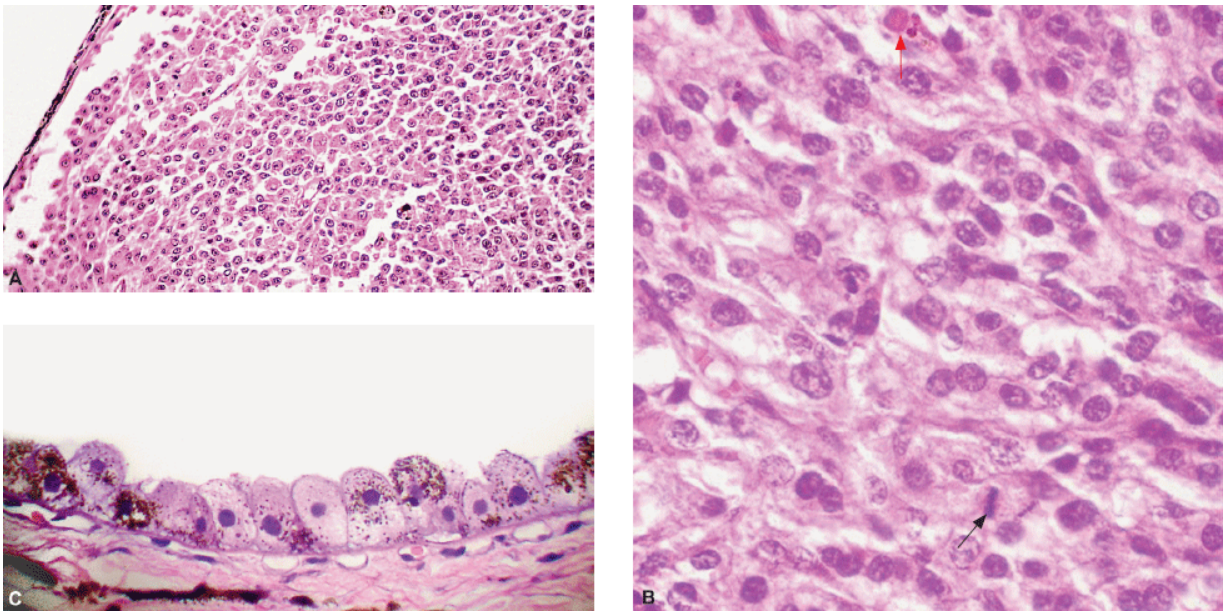


Figura 27.10 Aspecto histopatológico das neoplasias melanocíticas. **A**. Melanoma (maligno) da íris. Observam-se células neoplásicas pleomórficas contendo grânulos de melanina em seu citoplasma e nucléolos evidentes. **B**. Melanoma (ainda mais maligno) da úvea anterior. Observa-se proliferação de células pleomórficas, esféricas ou alongadas que exibem núcleo grande oval e citoplasma moderadamente abundante e, algumas vezes, vacuolar. Nessa amostra, reconhece-se uma discreta produção de pigmento melânico em apenas algumas células neoplásicas (seta vermelha). Nela, há anisocariose, anisocitose e atipia nuclear. Figuras mitóticas são observadas com frequência (seta preta), algumas delas atípicas. C. Um achado histológico frequente nas neoplasias intraoculares, em particular nas melanocíticas, é o descolamento de retina. Para saber se o descolamento de retina ocorreu no processamento histológico (artefato) ou se antes da enucleação/exenteração, observa-se hipertrofia do epitélio pigmentado da retina, dando aparência de lápide (tombstone). Se a alteração (efeito lápide) existir, o descolamento de retina ocorre em decorrência da doença (pré-processamento histológico). Magnificação: A = 200 ×; B = 400 ×; C = 1.000 ×. Coloração HE. Imagem cedida por Laboco-UFRP.

Os crescimentos tumorais de origem melanocítica são as neoplasias primárias intraoculares mais comuns nos gatos. Não há predisposição clara conhecida de raça ou sexo e, em geral, a ocorrência de melanoma é maior em gatos idosos. Algumas mudanças pigmentares em íris, incluindo um foco pigmentado localizado, são notadas com frequência anteriormente ao desenvolvimento do crescimento tumoral melanocítico. Cabe lembrar também que podem ocorrer alterações melanocíticas com a senilidade em

gatos, fazendo com que manchas não neoplásicas se tornem visíveis (ver Figura 27.8 B). Nesses casos, em geral há atrofia concomitante de íris (ver Figura 27.8 B). A uveíte crônica também pode estar associada a uma forma benigna de aumento de pigmentação da úvea. A diferenciação entre condições não neoplásicas pode ser complicada, porém é de extrema importância. O tumor melanocítico ocular mais comum em gatos é conhecido como melanoma difuso da íris, porque tende a se expandir difusamente no estroma da íris, com subsequente invasão de corpo ciliar e esclera. O melanoma difuso da íris dos gatos parece começar como uma alteração de pigmentação da íris. Essas mudanças de pigmentação podem ocorrer anos antes da neoplasia realmente se manifestar. Quando essas lesões pigmentadas se expandem, tornam-se nodulares ou distorcem o perfil da íris e da pupila. Nesse caso, a neoplasia já substituiu o foco pigmentado. Histologicamente, nos estádios precoces da transformação neoplásica, as células neoplásicas raramente mostram anaplasia citológica. Em estádios mais avançados da doença, o melanoma difuso da íris é caracterizado por três perfis celulares distintos:

- A célula tumoral mais comum é redonda, pleomórfica, com quantidade variável de pigmentação citoplasmática
- As células alongadas compõem o segundo tipo mais comum
- As células em forma de balão são vistas de modo esporádico.

Os crescimentos tumorais podem ser compostos por um tipo celular apenas, ou por uma mistura dos três. Não existe relação prognóstica com o tipo de célula neoplásica.[4] O melanoma difuso da íris dos gatos é uma doença maligna, embora seu início e progressão sejam lentos. Os gatos que sofreram enucleação ou exenteração quando a doença já está avançada (Figura 27.11 A) ainda têm risco de metástases sistêmicas para fígado (Figura 27.11 E), pulmões[48] (Figura 27.11 D) e rins. Há relatos de que a taxa de metástase varia de 55 a 66% ou mais.[49] Aqueles em que o

melanoma difuso foi removido de modo precoce no processo da doença (pigmentação anormal da íris) não apresentam, em geral, risco de desenvolvimento de doença sistêmica. Quando há suspeita ou diagnóstico de melanoma ocular, é necessária a realização de exame físico completo, exame citológico de linfonodos para pesquisa de metástase (Figura 27.11 C), perfil bioquímico e técnicas de imagem. Por meio de técnicas de imagem, pode-se avaliar tórax e abdome do animal, a fim de detectar se há presença de metástases. A presença de doença metastática pode trazer informações importantes para direcionar a melhor forma de tratamento a ser adotada.[50]

O crescimento tumoral progride de forma lenta, inicialmente como alteração pigmentar assimétrica da íris, para depois causar irregularidades da íris e, inevitavelmente, para glaucoma antes mesmo de se espalhar para o corpo ciliar, a esclera e o segmento posterior do bulbo. O ideal é que a enucleação se realize antes do desenvolvimento do glaucoma clínico. Há controvérsias em relação ao melhor tratamento. Considerando a taxa metastática do melanoma difuso de íris em gatos e o longo período que se leva normalmente para demonstrar doença metastática, a enucleação precoce foi proposta pela literatura. Alguns autores consideram que a enucleação seria o tratamento de escolha para gatos mesmo quando não há evidências de metástases[50], enquanto outros consideram que, idealmente, a enucleação deve ser adiada até o início dos sinais de invasão para outras estruturas oculares, glaucoma secundário ou metástases. Porém, detectar o momento preciso em que tais fatores podem vir a ocorrer raramente é possível.[49] O tratamento de escolha pode variar, dependendo da idade do paciente, taxa de crescimento tumoral e presença de outras doenças concomitantes. A carboplatina e a doxorrubicina não têm sido avaliadas para o tratamento de melanoma ocular, porém há estudos que demonstram que esses fármacos aparentam ter eficácia no tratamento de melanoma em outros locais em felinos.[50]

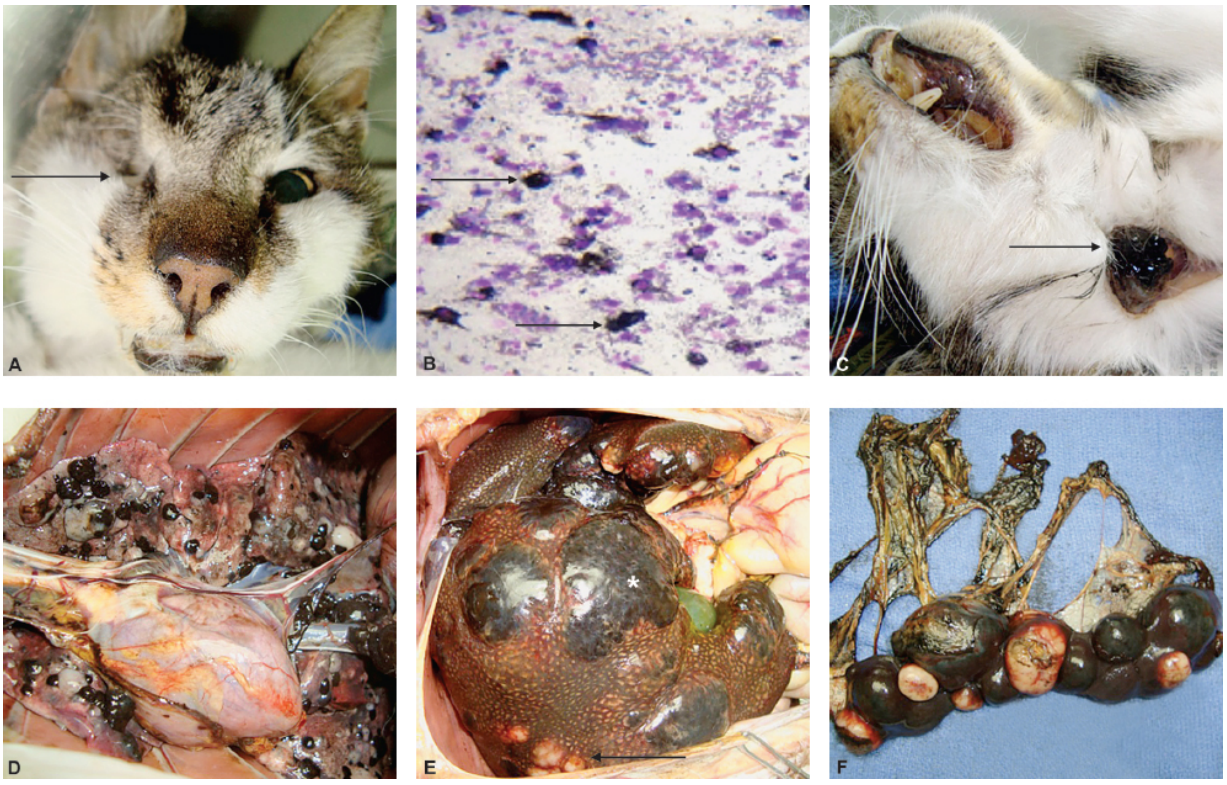


Figura 27.11 Gato, sem raça definida, 10 anos. Após histórico de trauma e ruptura da túnica fibrosa do bulbo ocular direito, o animal foi submetido à exenteração **A**. O exame histopatológico revelou tratar-se de um melanoma difuso de íris. **B.** Após esta constatação, realizou-se análise citológica do linfonodo submandibular cuja amostra fora colhida por meio de biopsia aspirativa com agulha fina. No exame, verificou-se a presença de células redondas isoladas com pigmento negro intracitoplasmático em quantidade variável e se constatou doença metastática – melanócitos neoplásicos (setas pretas; panótico, 400 ×). Dois meses após a enucleação e 7 meses após o aparecimento dos sinais iniciais da doença ocular, o paciente veio a óbito. **C**. Durante a necropsia, observou-se que o linfonodo submandibular direito apresentava-se enegrecido, com consistência macia, em conformidade com o que o exame citológico sugeria. **D**. Revelou-se doença metastática também nos pulmões. Havia nódulos de coloração clara e escura, com distribuição difusa neste órgão. **E**. O fígado estava congesto e apresentava nódulos de coloração esbranquiçada (seta preta) e áreas enegrecidas difusas (asterisco branco). **F**. O tamanho do baço estava maior, com alteração de coloração e forma, apresentando múltiplos nódulos e massas, de coloração esbranquiçada e outras de coloração enegrecida, com consistência firme.

Outras neoplasias uveais primárias

Além das já citadas neoplasias melanocíticas, o adenoma e o adenocarcinoma são outras neoplasias primárias que ocorrem com alguma frequência na junção corpo ciliar/epitélio ciliar da úvea anterior. Como a úvea se origina da crista neural e o neuroepitélio da íris da neuroectoderma do embrião, os tumores do epitélio da íris (adenoma e adenocarcinoma) serão discutidos a seguir.

Neoplasias do neurectoderma ocular

As neoplasias coletivamente denominadas neoplasias da neuroectoderma ocular são adenoma/carcinoma do epitélio ciliar maduro, meduloepitelioma e retinoblastoma da neuroectoderma embriogênica. A prevalência dessas neoplasias intraoculares é apenas menor do que a do melanoma da úvea anterior, embora esta seja talvez subestimada por serem comumente adenomas pequenos e pouco expansivos e por não causarem, por vezes, sinais clínicos. Os adenomas ciliares são os mais comuns desse grupo e a segunda neoplasia intraocular primária mais usual em cães e gatos. Esses crescimentos tumorais são relativamente comuns em cães, mas um pouco mais raros em gatos. Nos cães, essa neoplasia é habitual nas raças Golden Retriever e Labrador Retriever.[51,52] Clinicamente, apresentam-se como massas róseas, marrom-escuras ou pretas, e em muitos casos são visíveis através da pupila na câmara posterior (Figura 27.12). Deve-se suspeitar de neoplasias epiteliais (adenoma/adenocarcinoma) iridociliares nos casos de glaucoma ou hemorragias intraoculares em que o meio está opaco e a observação direta do tumor é impossível. Nesses casos, imagens ultrassonográficas podem ajudar muito a delinear a massa na câmara posterior. No entanto, deve-se tomar o cuidado de se avaliar histologicamente todo o bulbo do olho antes de descartar tumores iridociliares pequenos. O glaucoma é uma complicação frequente, em parte pelo fato de esses tumores estarem associados à formação de MFVPI, a qual pode causar sinéquia anterior periférica ou membranas neovasculares ou

fibrovasculares, que obstruem o ângulo iridocorneano. As neoplasias do corpo ciliar induzem tal neovascularização com maior frequência do que qualquer outra doença ocular. A hialose asteroide (Figura 27.13 A) é outra condição associada à frequência desses tumores. Histologicamente, essas neoplasias são adenomas bem diferenciados papilares ou tubulares, que surgem do epitélio ciliar pigmentado ou não. A maioria se origina da *pars plicata*, mas, ocasionalmente, a histologia aponta como origem o epitélio posterior da íris. As células tumorais lembram o epitélio ciliar maduro e em geral têm pouco estroma associado. As neoplasias com pouca organização papilar ou tubular, ou com crescimento localmente invasivo (Figura 27.13 B), são tradicionalmente chamadas carcinomas ciliares. Nessas neoplasias, as metástases são muito raras. A diferenciação de neoplasia primária para carcinomas metastáticos pode ser um problema. A presença de epitélio pigmentado, membranas basais positivas para ácido periódico de Schiff (PAS, *periodic acid Schiff*), secreção de ácido hialurônico e coloração imunocitoquímica positiva para vimentina ou proteína S-100 podem ser marcadores úteis na diferenciação.[51-53]

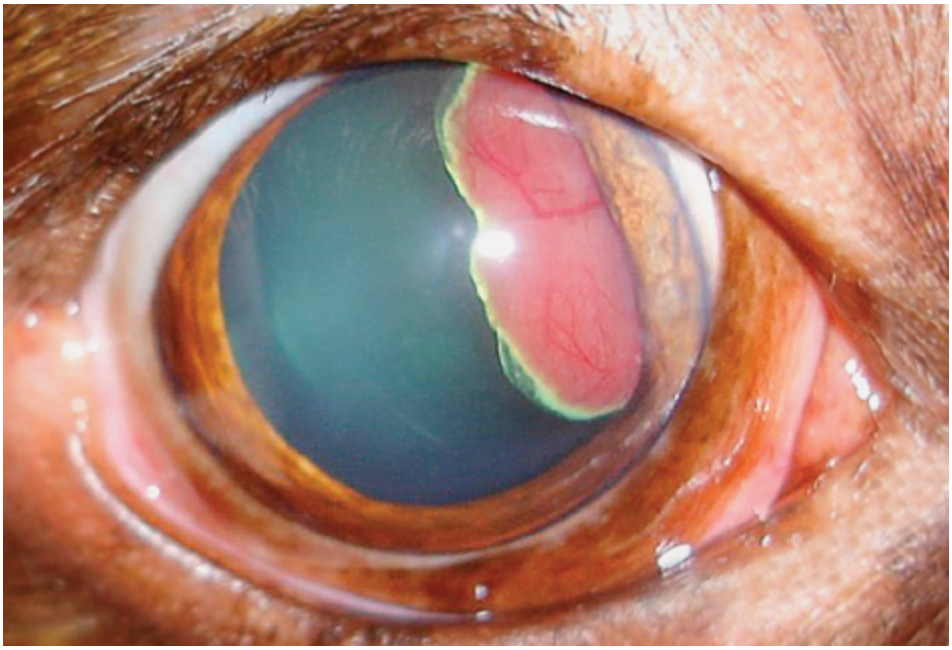
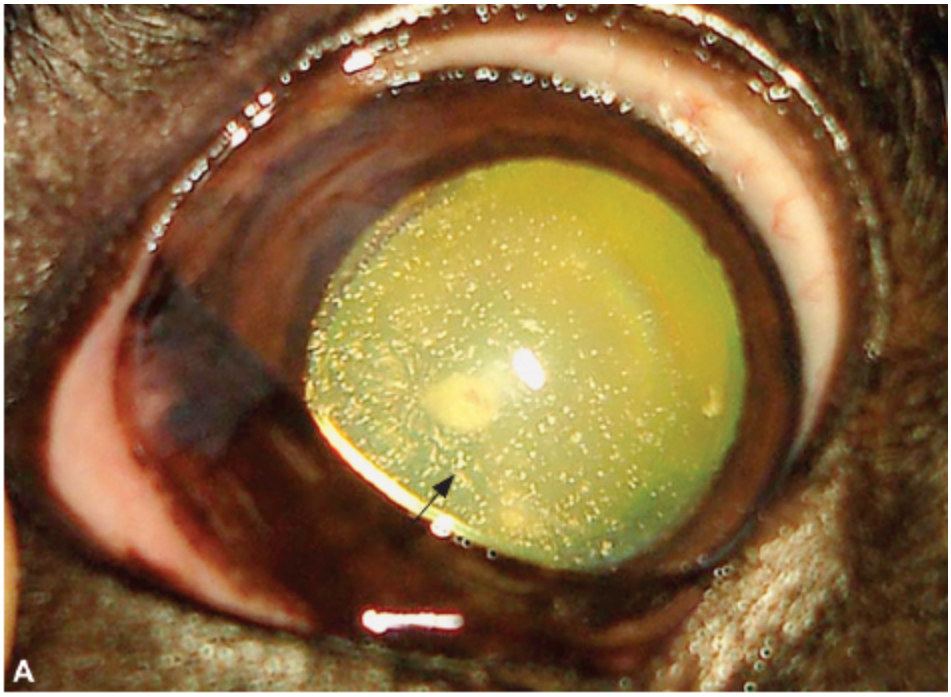


Figura 27.12 Cão, Labrador, 9 anos, apresentando massa rósea e bem delimitada no corpo ciliar, visível logo atrás da íris entre 1 e 4 h. Após a enucleação, o exame histopatológico demonstrou tratar-se de um adenoma de corpo ciliar. Imagem gentilmente cedida por Aline Adriana Bolzan.



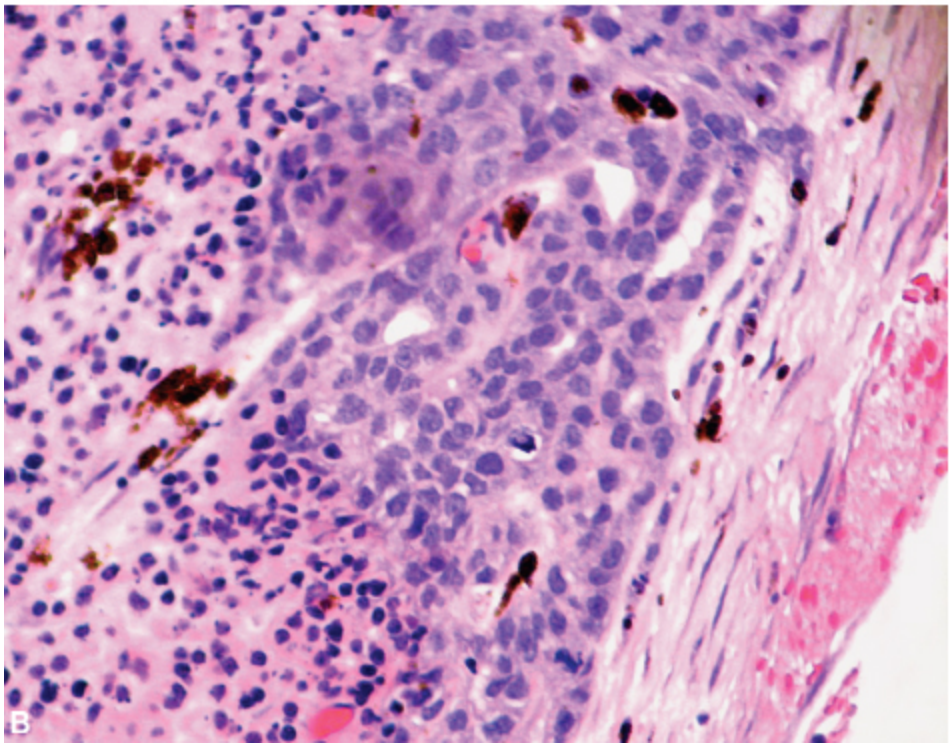


Figura 27.13 Cão da raça Cocker Spaniel, 10 anos. **A**. É possível observar a presença de hialose asteroide (seta) que apareceu como primeiro sinal clínico de uma massa neoplásica localizada atrás da íris. Imagem cedida por Laboco-UFPR. **B.** Outro caso de uma amostra (bulbo ocular enucleado) de um cão com 8 anos, em que o exame histopatológico ocular revelou proliferação em cordas de células epiteliais discretamente diferenciadas que se estendem até o aspecto mais interno da esclera e córnea, formando estrutura glandular irregular. Embora haja indícios de potencial invasivo, metástases dessa neoplasia são raríssimas. Diagnóstico: adenoma/adenocarcinoma iridociliar. Magnificação: A = 200 ×. Coloração HE.

Os meduloepiteliomas e os retinoblastomas surgem da neuroectoderma primitiva e são vistos primariamente em animais jovens. Em seres humanos, o retinoblastoma é a segunda neoplasia mais comum da infância, ao passo que os meduloepiteliomas são raros em crianças. Esse último, no entanto, é muito comum em cavalos, sendo provavelmente o tumor primário intraocular mais habitual nessa espécie. A neoplasia pode se originar da porção embriogênica da neuroectoderma e pode mostrar diferenciação para qualquer derivativo neuroectodérmico: retina, epitélio ciliar, vítreo ou neuroglia. Clinicamente, os meduloepiteliomas são reconhecidos pela presença de uma massa vista pela margem pupilar ou que se infiltra na câmara anterior. Algumas neoplasias do fundo como essas podem ser reconhecidas como uma reflexão branca posterior ao cristalino (leucocoria) durante o exame oftálmico ou por acidente mediante a análise retroativa de fotografias da face (do mesmo modo que pode acontecer com fotos de crianças). Na fundoscopia, as protrusões tubulares distintas são vistas algumas vezes se estendendo a partir da massa original ou flutuando livremente. Na histopatologia, o aspecto histológico típico é de uma rede frouxa de cordas ramificadas, com pequenos neuroblastos basofílicos que lembram os da retina embriogênica. São células pequenas, primitivas, pobremente diferenciadas, de estelares a arredondadas, sendo o achado histológico característico a formação de rosetas, caracterizadas pela agregação de células neoplásicas que forma uma estrutura tubular definida (rosetas de Flexner-Wintersteiner). As figuras mitóticas são em geral

numerosas. Embora existam alguns relatos, o retinoblastoma é considerado muito raro nos animais, em particular nos cães, mas pode ser diferenciado de meduloepiteliomas pela imuno-histoquímica. Em um caso relatado de retinoblastoma em cães, encontraram-seno tumor áreas fotorreceptoras de retina e diferenciação glial. Um grupo multi-institucional relatou a ocorrência de retinoblastoma em uma lhama (*Llama glama*).[54] Algumas neoplasias contêm focos de cartilagem, músculo esquelético ou tecido cerebral e são classificadas como meduloepiteliomas teratoides. O aparecimento de metástases distantes de meduloepiteliomas nos cães é raro, mas pode ocorrer.[4]

Schwannomas de cães de olhos azuis

Os schwannomas na íris, antigamente batizados de *neoplasias de células alongadas dos cães de olhos azuis*, apresentam-se como massas nodulares não pigmentadas da úvea anterior. A estrutura da íris e do corpo ciliar é distorcida em decorrência da presença de uma massa sólida composta por células alongadas pleomórficas mostrando uma complexa interdigitação com colágeno estromal. Algumas características citológicas sugerem que esses tumores tenham origem em nervos periféricos. Curiosamente, todos os tumores desse tipo já relatados se apresentaram em animais com olhos azuis. Já foi relatado, inclusive, em um cão sem raça definida no Brasil [55]. Os cães da raça Husky Siberiano são os mais afetados, mas muitas outras raças também podem ser acometidas.[4] A enucleação é curativa, porém há um relato de metástase.[56]

Sarcoma pós-traumático felino

Essa síndrome neoplásica parece ser única em gatos. Como o nome já implica, olhos submetidos à trauma, em especial a lesões penetrantes, estão propensos a desenvolver sarcomas pleomórficos de células alongadas fusiformes, que destroem o bulbo ocular felino e têm risco substancial de

metástases. O intervalo entre a agressão e o aparecimento do tumor varia de 5 meses a 11 anos. O risco de desenvolvimento da neoplasia nos olhos após a lesão é desconhecido. Um dado interessante é que a grande maioria dos olhos que desenvolvem sarcoma póstraumático encontrava-se já cega por algum tempo e/ou com *phthisis bulbi*. Tal fato é usado com frequência como argumento para a recomendação da enucleação de olhos cegos em gatos.

Em quase todos os casos relatados, o olho sofreu perfuração de cristalino, provocando a especulação de que esses tumores representam uma transformação maligna da fibroplasia perilenticular e metaplasia epitelial, que caracteriza a uveíte facoclástica em todas as espécies. Clinicamente, é relevante para cirurgiões oftalmologistas o desenvolvimento de sarcomas em olhos de gatos que receberam implantes protéticos, provavelmente enfrentados pelo olho ainda como outra forma de trauma. Uveítes crônicas, glaucomas crônicos e cirurgias de catarata já foram relacionados com o aparecimento do sarcoma intraocular em gatos.

As neoplasias são em geral reconhecidas como uma mudança na forma ou na cor do olho que tipicamente já se apresentava cego. O sarcoma pós-traumático tem um padrão de distribuição característico dentro do bulbo ocular. A neoplasia varia de fibrossarcoma e osteossarcoma até um tumor de células gigantes, variando dentro de um mesmo olho, inclusive. A menos que o tumor seja detectado em fases avançadas, essas neoplasias aparecem em geral distribuídas de modo circunferencial no bulbo, próximas à úvea anterior e/ou se estendendo via plexo venoso esclerótico ou até o nervo óptico. Tais neoplasias podem envolver a órbita, ou ainda, dependendo de sua invasividade, estender-se até o cérebro. Em muitos casos, todo o bulbo do olho está preenchido com tecido sólido opaco, embora a neoplasia possa estar limitada apenas à periferia.

A maioria dos casos é apresentada em fase avançada da doença. As metástases são frequentes e parecem ocorrer em cerca de 60% dos casos.[4]

Neoplasias da retina e do nervo óptico

As neoplasias de retina são raras nos animais domésticos e costumam aparecer na área central da retina perto ou contínua ao nervo óptico.[19] Quando acomete o nervo óptico, causa cegueira. As neoplasias já descritas incluem astrocitomas e tumores da neuroectoderma primitiva extendendo-se para a retina do corpo ciliar.[18]

Embora o nervo óptico e a retina adjacente possam desenvolver todas as neoplasias do sistema nervoso central (exceto aquelas de tecido tipo epêndima, que não estão presentes no olho), exemplos documentados são, de fato, escassos. A maioria é apresentada como casos individuais relatados anteriormente à era dos marcadores imunoistoquímicos, que permitiriam uma classificação mais precisa.

Alguns crescimentos tumorais neuroepiteliais primitivos do nervo óptico são ocasionalmente vistos em cães jovens e cavalos. Tais massas são compostas por “ninhos”, cordas e estruturas tipo rosetas, formadas por células neuroblásticas hipercromáticas com índice mitótico muito elevado. Uma expansão muito rápida pela órbita e pelo cérebro ocorre em cães afetados.

Os meningiomas orbitais em cães são neoplasias raras, mas únicas, ocorrendo por invasão das meninges do nervo óptico até os tecidos conjuntivos da órbita. Esses tumores se caracterizam por massas aderidas à porção posterior do bulbo, expandindo-se de modo circular no nervo óptico conforme este se aproxima do cérebro. Embora o nervo propriamente sofra leve compressão, sua invasão não é proeminente. Já a invasão dos tecidos adiposo e muscular é extensa e as células neoplásicas tendem a se agregar em grupos (*clusters*) invasivos. Esse tumor é facilmente confundido com carcinomas primários ou metastáticos.

Os astrocitomas do nervo óptico e da retina já foram documentados em cães e em gatos como neoplasias esporádicas e muito raras. A aparência morfológica e histológica é similar aos astrocitomas encontrados no sistema

nervoso central.[4] O tratamento das neoplasias de nervo óptico é a exenteração.

Linfoma ocular

Embora o linfoma não seja considerado um tumor primário clássico quando ocorre no bulbo ocular ou em estruturas adjacentes, é um tumor ocular relativamente comum em cães e gatos e pode ter várias manifestações clínicas.[4] Dessas, a mais frequente é a infiltração difusa ou parcial na úvea (Figura 27.14 A), com presença de sinéquias posteriores ou hipópio linfocítico, como parte do linfoma generalizado. Pode ainda ocorrer na forma de doença conjuntival secundária ao disseminada (Figura 27.14 B e C). Todavia, casos primários de linfoma ocular conjuntival de células B foram recentemente relatados, inclusive no Brasil.[57] O acometimento das estruturas oculares no linfoma multicêntrico, em cães e gatos, é relativamente comum e, muitas vezes, os sinais oculares aparecem antes dos sistêmicos. O linfoma pode acometer pálpebras, córnea, úvea, conjuntiva, terceira pálpebra e tecidos orbitários.[18] Os achados mais frequentes são aqueles secundários a uveítes, como hifema, hipópio, *flare*, *iris bombé* e *rubeosis iridis*. O glaucoma secundário é uma complicação comum do linfoma ocular. O grau de inflamação é variável e, em algumas vezes, é possível visibilizar uma massa uveal no exame oftálmico. Outras alterações do linfoma ocular incluem quemose conjuntival e aumento de volume da terceira pálpebra. Geralmente, os sinais são bilaterais, podendo ser unilateral em alguns casos. Quando o linfoma acomete a região retrobulbar, o olho apresenta exoftalmia com diminuição da retropulsão.

O linfoma intravascular é uma rara condição no qual os linfócitos neoplásicos estão localizados apenas no lúmem dos vasos sanguíneos. Os achados mais frequentes são intensa uveíte, descolamento de retina e glaucoma secundário.[18] Apenas com o exame histopatológico do bulbo ocular é possível chegar ao diagnóstico.

Sarcoma histiocítico

O sarcoma histiocítico é uma neoplasia sistêmica, assim como o linfoma, e o acometimento ocular pode ser a primeira manifestação da doença. Geralmente, essa manifestação é unilateral e raças como Rottweiler, Labrador Retriever e Golden Retriever são predispostas. O envolvimento ocular geralmente é episcleral ou orbitário, mas pode acometer a úvea também. A expectativa de vida após o diagnóstico é baixa.[18]

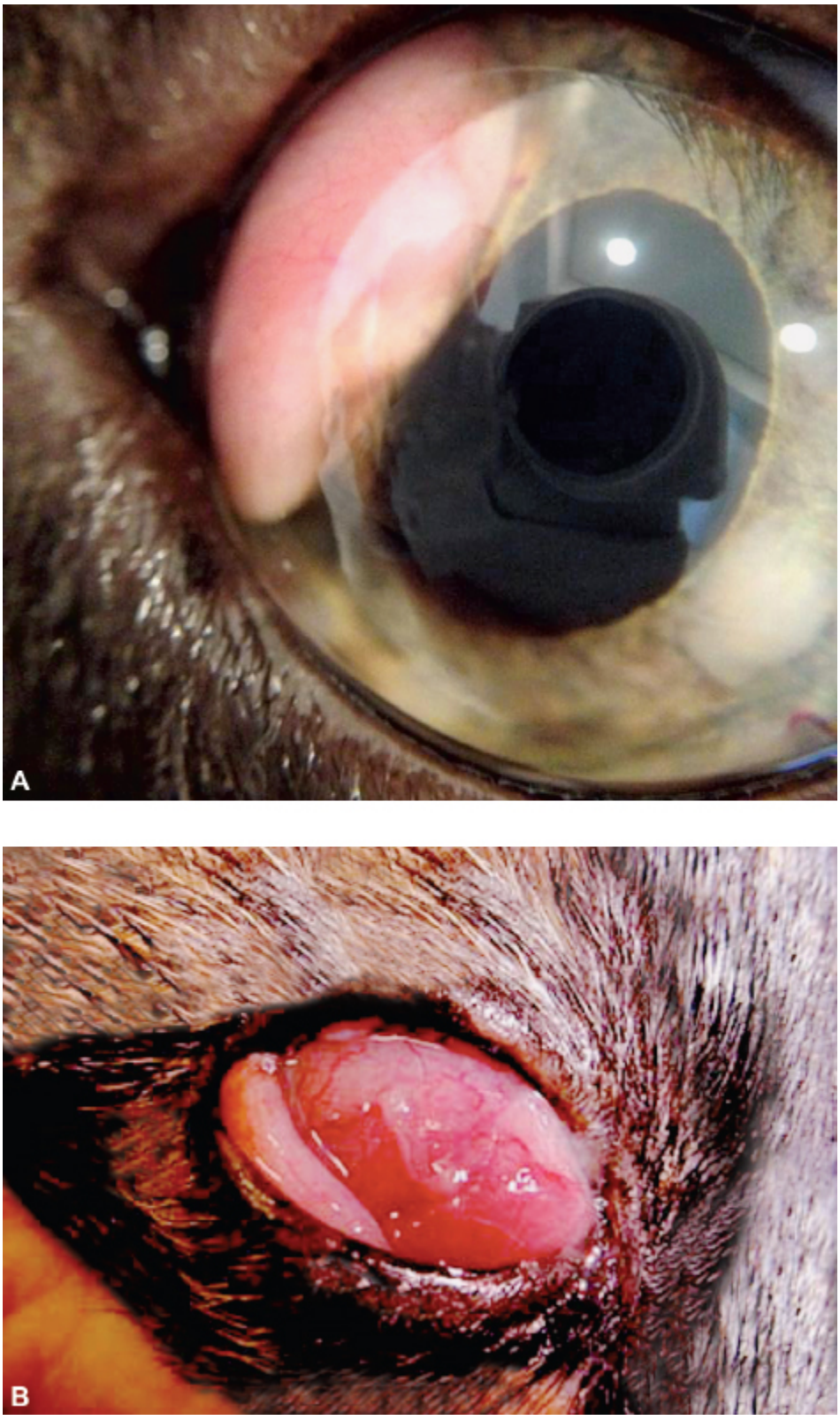


Figura 27.14 Algumas formas de apresentação do linfoma ocular em pequenos animais. **A**. Gato, sem raça definida, 8 anos, apresentando massa esbranquiçada/rósea entre 7 e 11 h.

O exame histopatológico após a realização de enucleação revelou tratar-se de linfoma. **B**. Linfoma conjuntival bilateral em gato positivo para leucemia viral felina.

Outras neoplasias oculares de raro diagnóstico

Osteossarcoma intraocular primário de cães

Muito ocasionalmente, observam-se osteossarcomas intraoculares primários nos cães. A massa neoplásica do osteossarcoma é tipicamente composta por células mesenquimais produtoras de osteoide caracteristicamente localizada na úvea.[58] As neoplasias já relatadas não estavam relacionadas com ruptura de cristalino, trauma ou deposição de osteoide metastático. Até a presente data, poucos casos foram relatados.

Plasmocitoma extramedular intraocular

Michau *et al*. relataram um caso de proliferação neoplásica intraocular de plasmócitos acometendo principalmente a íris de um gato com 8 anos.[59] O respectivo linfonodo mandibular também apresentava a mesma população de células.

Considerações finais

As neoplasias oculares representam uma crescente preocupação na Oftalmologia Veterinária. Para estabelecer um diagnóstico preciso dessas doenças oculares, é de grande importância a participação de um profissional treinado e com experiência em patologia ocular veterinária. Nesta área, tanto o oftalmologista como o patologista veterinário podem se beneficiar muito quando trabalham em conjunto. Um exame clínico minucioso aliado aos procedimentos de diagnóstico avançado além do emprego de radiografia, ultrassonografia, tomografia computadorizada ou ressonância magnética são imprescindíveis para determinar natureza, origem, localização e extensão da neoplasia ocular, facilitando o trabalho daquele

responsável pelo exame histopatológico. Além de um profundo conhecimento do comportamento das diferentes doenças neoplásicas do olho, acredita-se que o principal instrumento para o diagnóstico e também para a sugestão de um prognóstico nos casos de neoplasias do bulbo do olho seja definitivamente a patologia ocular veterinária, uma subespecialidade fascinante com inúmeras possibilidades de estudo, havendo certamente vasto material de característica singular a ser estudado no Brasil. O conhecimento dos dados estatísticos e da prevalência dos tumores relacionados com o bulbo do olho, considerando-se espécie animal, idade, localização e extensão, é útil e ajuda a chegar a uma melhor conclusão quanto ao diagnóstico e ao prognóstico. O diagnóstico precoce é decisivo para a condução clínica ou cirúrgica de cada caso de neoplasia ocular e sucesso terapêutico. Este texto atualizado e expandido cumprirá o papel de trazer muitos desses dados ao clínico de pequenos animais especializado em Oftalmologia ou Oncologia Veterinária. Algumas das informações apresentadas aqui podem contribuir para a realização de um tratamento mais eficaz e um prognóstico mais preciso de neoplasias oculares.

Referências bibliográficas

1. PEIFFER JR., R. L.; WILCOCK, B. P.; DUBIELZIG, R. R. *et al*. Fundamentals of veterinary ophthalmic pathology. In: GELATT, K. N. *Veterinary Ophthalmology*. 3. ed. Philadelphia: Lippincott, 1999. p. 151-182.
2. WILCOCK, B. P. General pathology of the eye. In: SLATTER, D. *Fundamentals of Veterinary Ophthalmology*. 3. ed. Philadelphia: Saunders, p. 68-84, 2001.
3. WERNER, P. R.; CHIQUITO, M.; PACHALY, J. R. *et al*. Neoplasias oculares diagnosticadas em animais do sul do Paraná, Brasil. *Arq. Cienc. Vet. Zool. UNIPAR*, v. 1, n. 1, 1998.
4. WILCOCK, B. P. The eye and ear. In: JUBB, K. V. F.; KENNEDY, P. C.; PALMER, N. C. (eds.). *Pathology of Domestic Animals*. 4. ed. San Diego: California *Academic Press, 1993. p. 441-529.*
5. RODRIGUES, E. F. J.; RIBEIRO, A. P.; PERLMANN, E. *et al*. Metastatic intraocular chondrosarcoma in a dog. *Vet. Ophthalmol.*, v. 12, n. 4, p. 254-258, 2009.

6. PERLMANN, E.; MORALES, A.; GÓES, A. C. A. *et al*. Primary intraocular chondrosarcoma in a dog. *Arq. Bras. Med. Vet. Zoot.*, v. 65, n. 6, p. 1657-1659, 2013.
7. BIONDI, F.; FRIESEN, R.; WERNER, J. *et al*. Condrossarcoma intraocular em um cão – relato de caso. *Clin. Vet.*, v. 93, p. 46-50, 2011.
8. GILGER, B. C.; MCLAUGHLIN, S. A. Orbital neoplasms in cats: 21 cases (1974 – 1990). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 201, n. 7, p. 1083-1086, 1992.
9. ATTALI-SOUSSAY, K.; JEGOU, J. P.; CLERC, B. *Retrobulbar tumors in dogs and cats:* 25 cases. *Vet. Ophthalmol.*, v. 4, n. 1, p. 19-27, 2001.
10. HEADRICK, J. F.; BENTLEY, E.; DUBIELZIG, R. R. Canine lobular orbital adenoma: a report of 15 cases with distinctive features. *Vet. Ophthalmol.*, v. 7, n. 1, p. 47-51, 2004.
11. ANDREW, S. E. Orbital neurofibrosarcoma in a dog. *Vet. Ophthalmol.*, v. 2, n. 3, p. 141-145, 1999.
12. HIRAI, T.; MUBARAK, M.; KIMURA, T. *et al*. Apocrine gland tumor of the eyelid in a dog. *Vet. Pathol.*, v. 34, n. 3, p. 232-234, 1997.
13. HENDRIX, D.V. H.; GELATT, K. N. Diagnosis, treatment and outcome of orbital neoplasia in dog: a retrospective study of 44 cases. *J. Small Anim. Pract.*, v. 41, p. 105-108, 2000.
14. DESOUZA, A. L. G.; WOUK, A. F. P. F.; MONTIANI-FERREIRA, F. Neoplasias dos anexos oculares em cães e gatos. *Clin. Vet.*, v. 54, p. 48-54, 2005.
15. WARD, D. A.; LATIMER, K. S.; *A*SKREN, R. M. Squamous cell carcinoma of the corneoscleral limbus in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 200, n. 10, p. 1503-1506, 1992.
16. BERNAYS, M. E.; FLEMMING, D.; PEIFFER JR., R. L. Primary corneal papilloma and squamous cell carcinoma associated with pigmentary keratitis in four dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 214, n. 2, p. 204, 215-217, 1999.
17. MONTIANI-FERREIRA, F.; KIUPEL, M.; MUZOLON, P. *et al*. Corneal squamous cell carcinoma in a dog: a case report. *Vet. Ophthalmol.*, v. 11, n. 4, p. 269-272, 2008.
18. DUBIELZIG, R. R.; KETRING, K. L.; MCLELLAN, G. J. *et al*. *Veterinary Ocular Pathology: a comparative review*. 1. ed. London: Saunders Elsevier, 2010. p. 472
19. DUBIELZIG, R. R. Tumors of the eye. In: MEUTEN, D. J. *Tumors in Domestic Animals*. 4. ed. Iowa: Iowa State Press, p. 739-754, 2002.
20. OLBERTZ, L.; DEA, R. C.; SOUZA, A. L. G. *et al*. Estudo retrospectivo de 40 epiteliomas e adenomas das glândulas sebáceas tarsais nos anexos oculares de cães da cidade de Curitiba, Paraná. *Medvep Rev.*, v. 10, p. 338-341, 2013.
21. PIRIE, C. G.; DUBIELZIG, R. R. Feline conjunctival hemangioma and hemangiosarcoma: a retrospective evaluation of eight cases (1993- 2004). *Vet. Ophthalmol.*, v. 9, n. 4, p. 227-231, 2006.

22. PIRIE, C. G.; KNOLLINGER, A. M.; THOMAS, C. B. *et al*. Canine conjunctival hemangioma and hemangiosarcoma: a retrospective evaluation of 108 cases (1989-2004). *Vet. Ophthalmol.*, v. 9, n. 4, p. 215-226, 2006.

23. PERLMANN, E.; DA SILVA, E. G.; GUEDES, P. M. *et al*. Coexisting squamous cell carcinoma and hemangioma on the ocular surface of a cat. *Vet. Ophthalmol.*, v. 13, n. 1, p. 63-66, 2010.

24. WILLIS, A. M.; WILKIE, D. A. Ocular Oncology. *Clin. Techn. Small Anim. Pract.*, v. 16, n. 1, p. 77-85, 2001.

25. PERLMANN E.; DAGLI M. L.; MARTINS, M. C. *et al*. Extramedullary plasmacytoma of the third eyelid gland in a dog. *Vet. Ophthalmol.*, v. 12, n. 2, p. 102-105, 2009.

26. GIULIANO, E. A.; CHAPPELL, R.; FISCHER, B. *et al*. A matched observational study of canine survival with primary intraocular melanocytic neoplasia. *Vet. Ophthalmol.*, v. 2, n. 3, p. 185, 1999.

27. WHITLEY, R. D.; GILGER, B. C. Diseases of canine cornea and sclera. In: GELATT, K. N. *Veterinary Ophthalmology*, 3.ed. Baltimore: Lippincott Willians & Wilkins, p. 635-673, 1999.

28. KANAI, K.; KANEMAKI, N.; MATSUO, S. *et al*. Excision of a feline limbal melanoma and use of nictitans cartilage to repair the resulting corneoscleral defect. *Vet. Ophthalmol.*, v. 9, n. 4, p. 255-258, 2006.

29. COLLINS, B. K.; COLLIER, L. L.; MILLER, M. A. *et al*. Biologic behaviour and histologic characteristics of canine conjunctival melanoma. *Progress Vet. Comp. Ophthalmol.*, v. 3, n. 4, p. 135-140, 1993.

30. MARTIN, C. L. Canine epibulbar melanomas and their management. *J. Am. Hosp. Assoc.*, v. 17, n. 1, p. 83-90, 1981.

31. BLOGG, J. R.; DUTTON, A. G.; STANLEY, R. G. Use of third eyelid grafts to repair full-thickness defects in the cornea and sclera. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v. 25, n. 5, p. 505-512, 1989.

32. WILKIE, D. A.; WOLF, E. D. Treatment of epibulbar melanocytoma in a dog, using full-thickness eyewall resection and synthetic graft. *J Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v. 198, n. 6, p. 1019-1022, 1991.

33. DITERS, R.W.; DUBELZIG, R. R.; AGUIRRE, G. D. *et al*. Primary ocular melanoma in dogs. *Vet. Pathol.*, v. 20, n. 4, p. 379-395, 1983.

34. COLLINS, B. K.; MOORE, C. P. Diseases and surgery of the canine anterior uvea. In: GELATT, K. N. *Veterinary Ophthalmology*. 3. ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, p. 755-795, 1999.

35. SCHOSTER, J. V.; DUBIELZIG, R. R.; SULLIVAN, L. Choroidal melanoma in a dog. *J Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 203, p. 89-91, 1993.

36. WILCOCK, B. P.; PEIFFER JR., R. L. Morphology and behavior of primary ocular melanomas in 91 dogs. *Vet. Pathol.*, v. 23, p. 418-424, 1986.

37. DUBIELZIG, R. R.; AGUIRRE, G. D.; GROSS, S. L. *et al*. Choroidal melanomas in dogs. *Vet. Pathol.*, v. 22, n. 6, p. 582-585, 1985.

38. COLLINS, B. K.; MOORE, C. P. Fundamentals of veterinary ophthalmic pathology. In: GELATT, K. N. *Veterinary Ophthalmology*. 3. ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, p. 355-425, 1999.

39. SLATTER, D. Uvea. In: SLATTER, D. *Fundamentals of Veterinary Ophthalmology*. 3. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, p. 314-349, 2001.

40. MINAMI, T.; PATNAIK, A. K. Malignant anterior uveal melanoma with diffuse metastasis in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 201, n. 12, p. 1894-1896, 1992.

41. GIULIANO, E. A.; CHAPPELL, R.; FISCHER, B. *et al*. A matched observational study of canine survival with primary intraocular melanocytic neoplasia. *Vet. Ophthalmol.*, v. 2, n. 3, p. 185-190, 1999.

42. NASISSE, M. P.; DAVIDSON, M. G.; OLIVERO, D. K. *et al*. Neodymium: YAG *laser* treatment of primary canine intraocular tumors. *Progress Vet. Comp. Ophthalmol.*, v. 3, n. 4, p. 152-157, 1993.

43. COOK, C. S.; WILKIE, D. A. Treatment of presumed iris melanoma in dogs by diode *laser* photocoagulation: 23 cases. *Vet. Ophthalmol.*, v. 2, n. 4, p. 217-225, 1999.

44. HYMAN, J. A.; KOCH, S. A.; WILCOCK, B. P. Canine choroidal melanoma with metastases. *Vet. Ophthalmol.*, v. 5, n. 2, p. 113-117, 2002.

45. MIDURI, F.; DI LECCE, R.; LUPPI, A. Le neoplasie oculari del cane e del gatto: revisione bibliografica ed esperienze d'istituto. Disponível em: http://www.unipr.it/arpa/facvet/annali/1999/miduri/miduri.htm.

46. GIULIANO, E.; CHAPPELL, R.; HOGGE, G. *et al*. Canine ocular melanocytic tumors: clinical profile and survival in 224 cases (1988-1998). *Proceed. Scient. Meeting Am. College Vet. Ophthalmol.*, v. 29, p. 2941, 1998.

47. COOK, C.; LANNON, A. Inherited melanoma in Labrador Retriever dogs. *Proceed. Scient. Meeting Am. College Vet. Ophthalmol.*, v. 28, p. 106, 1997.

48. KALISHMAN, J. B.; CHAPPELL, R.; FLOOD, L. A. *et al*. A matched observational study of survival in cats with enucleation due to diffuse iris melanoma. *Vet. Ophthalmol.*, v.1, n.1, p. 25-29, 1998.

49. MILLER, P. E.; DUBIELZIG, R. R. Ocular tumors. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 4. ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, p. 532-545, 2007.

50. OGILVIE, G. K.; MOORE, A. S. *Feline oncology: a comprehensive guide to compassionate care*. Veterinary Learning Systems, 2001. 503 p.

51. MARTIN, C. L. *Ophthalmic disease in veterinary medicine*. 2. ed. London: Manson, 2009. p. 512.

52. DUBIELZIG, R. R.; STEINBERG, H.; GARVIN, H. *et al*. Iridociliary epithelial tumors in 100 dogs and 17 cats: a morphological study. *Vet. Ophthalmol.*, v. 1, n. 4, p. 223-231, 1998.

53. SATO, T.; YAMAMOTO, A.; SHIBUYA, H. *et al*. Intraocular peripheral nerve sheath tumor in a dog. *Vet. Ophthalmol.*, v. 8, n. 4, p. 283-286, 2005.

54. FUGARO, M. N.; KIUPEL, M.; MONTIANI-FERREIRA, F. *et al*. Retinoblastoma in the eye of a llama (Llama glama). *Vet. Ophthalmol.*, v. 8, n. 4, p. 287-290, 2005.

55. OLBERTZ, L.; LANGOHR, I.; WERNER, J. *et al*. Anterior uveal spindle cell tumor in a blue-eyed mixed-breed dog. *Vet. Ophthalmol.*, v. 16, n. 1, p. 135-140, 2013.

56. DUKE, F. D.; BRUDENALL, D. K.; SCOTT, E. M. *et al*. Metastatic uveal schwannoma of blue-eyed dogs. *Vet. Ophthalmol.*, v. 16, n.1, p. 141-144, 2013.

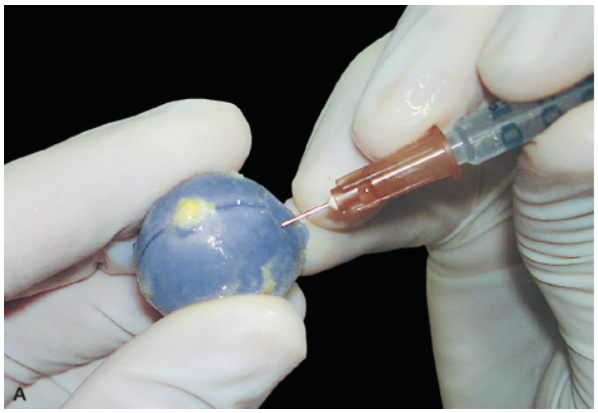
57. OLBERTZ L.; LIMA, L.; LANGOHR, I. *et al*. Supposed primary conjunctival lymphoma in a dog. *Vet. Ophthalmol.*, v. 16, n. 1, p. 100-104, 2013.

58. HEATH, S.; RANKIN, A. J.; DUBIELZIG, R. R. Primary ocular osteosarcoma in a dog. *Vet. Ophthalmol.*, v. 6, n. 1, p. 85- 87, 2003.

59. MICHAU, T. M.; PROULX, D. R.; RUSHTON, S. D. *et al*. Intraocular extramedullary plasmacytoma in a cat. *Vet. Ophthalmol.*, v. 6, n. 2, p. 177-181, 2003.

Anexos

Guia para fixação, corte e preparação histológica para análise de bulbos oculares de pequenos animais: procedimento particularmente útil no estudo de neoplasias intraoculares.



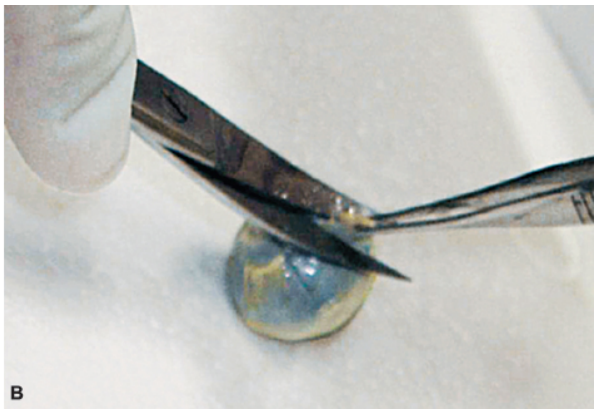


Figura 27.15 **A**. Logo após a enucleação, quando a intenção é estudar a retina, recomenda-se a injeção intravítrea de cerca de 0,3 mℓ de fixador (formol a 10%) no corpo vítreo, por meio de uma agulha 24 G e seringa de insulina. O melhor ponto de inserção da agulha é sobre a artéria ciliar longa, no aspecto temporal (lateral) do bulbo do olho, atravessando a esclera, pois essa porção será removida nos passos seguintes da preparação. Quando não há intenção de se estudar histologicamente a retina, não é necessária a injeção intravítrea. Vários fixadores mais modernos podem ser encontrados no comércio. Alguns deles são recomendados para estudos de microscopia eletrônica, como o glutaraldeído. Muitas formulações e concentrações podem ser preparadas para a melhor fixação de uma estrutura particular do bulbo (p. ex., a retina). Todavia, por promover uma fixação rápida, a utilização de formol a 10% é considerada adequada para a grande maioria das estruturas oculares e procedimentos rotineiramente empregados em um laboratório de patologia ocular veterinária, inclusive para a imuno-histoquímica. A injeção vítrea de fixador, entretanto, é imprescindível para que ocorra adequada fixação das túnicas internas do bulbo ocular, pois tais estruturas começam a sofrer autólise muito rapidamente (minutos) após a enucleação, ou morte do animal, e também a enrugar e sofrer separação umas das outras se enrijecerem apenas de fora para dentro. **B**. *Trimming* do bulbo ocular. A remoção dos músculos extraoculares e da gordura retrobulbar, por meio de uma tesoura e pinça dente-de-rato, é muito importante para que posteriormente ocorram maior penetração e difusão do fixador em todas as túnicas oculares. O *trimming* não deve ser realizado quando se suspeita de neoplasias retrobulbares ou extensão de tumores intraoculares para fora do bulbo. Em seguida, o globo é fixado por inteiro, ainda sem cortes, em um recipiente. A relação ideal entre o volume do fixador e o volume da amostra (bulbo) é de 20:1. Nesta etapa, pode ser enviado pelo correio para laboratório especializado em histopatologia ocular.

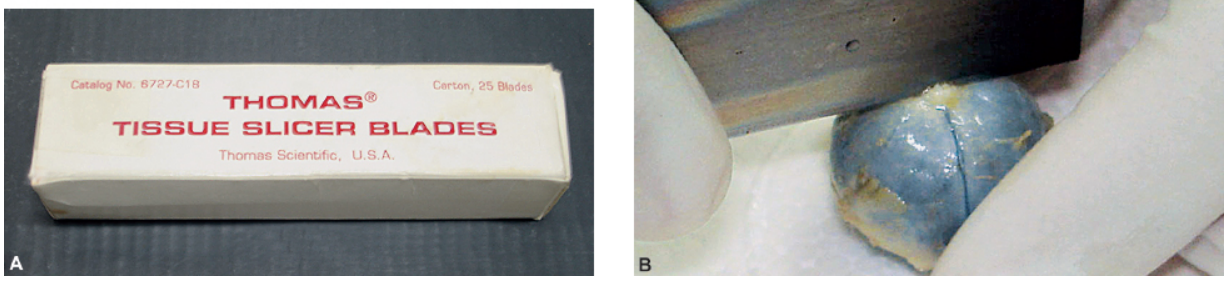


Figura 27.16 Após a fixação, o bulbo ocular deve ser cortado ao meio. **A**. As lâminas para fatiar tecidos da marca Thomas Scientific®, EUA, são as melhores nessa etapa. Como alternativa, podem-se empregar lâminas de estilete ou de barbear. **B**. O bulbo deve ser posicionado com a córnea voltada para baixo, de preferência em cima de uma lâmina de isopor. É possível notar que a porção afiada, o fio, da lâmina é então colocada sobre o nervo óptico em sentido perpendicular aos dois vasos sanguíneos facilmente visíveis,

cursando de modo caudorrostral na esclera de maneira bilateral (artérias ciliares posteriores longas). A lâmina metálica procede então gentilmente ao corte, em um só sentido, por sobre o nervo óptico. Em seguida, corta-se a maior parte do bulbo com leve pressão manual. Não se deve mover a lâmina para a frente e para trás nessa etapa. Utiliza-se leve pressão constante em um único sentido. Pouco antes de a lâmina chegar ao limbo, há maior resistência ao corte. Isso se deve ao encontro da lâmina com o cristalino, que se torna muito rígido quando fixado. Nessa ocasião, o preparador do material histológico deve segurar a lâmina com as duas mãos e exercer maior pressão de corte para baixo. Quando ocorrer a passagem da lâmina pelo cristalino, toda a câmara anterior será automaticamente cortada, na sequência, pois oferece menor resistência.

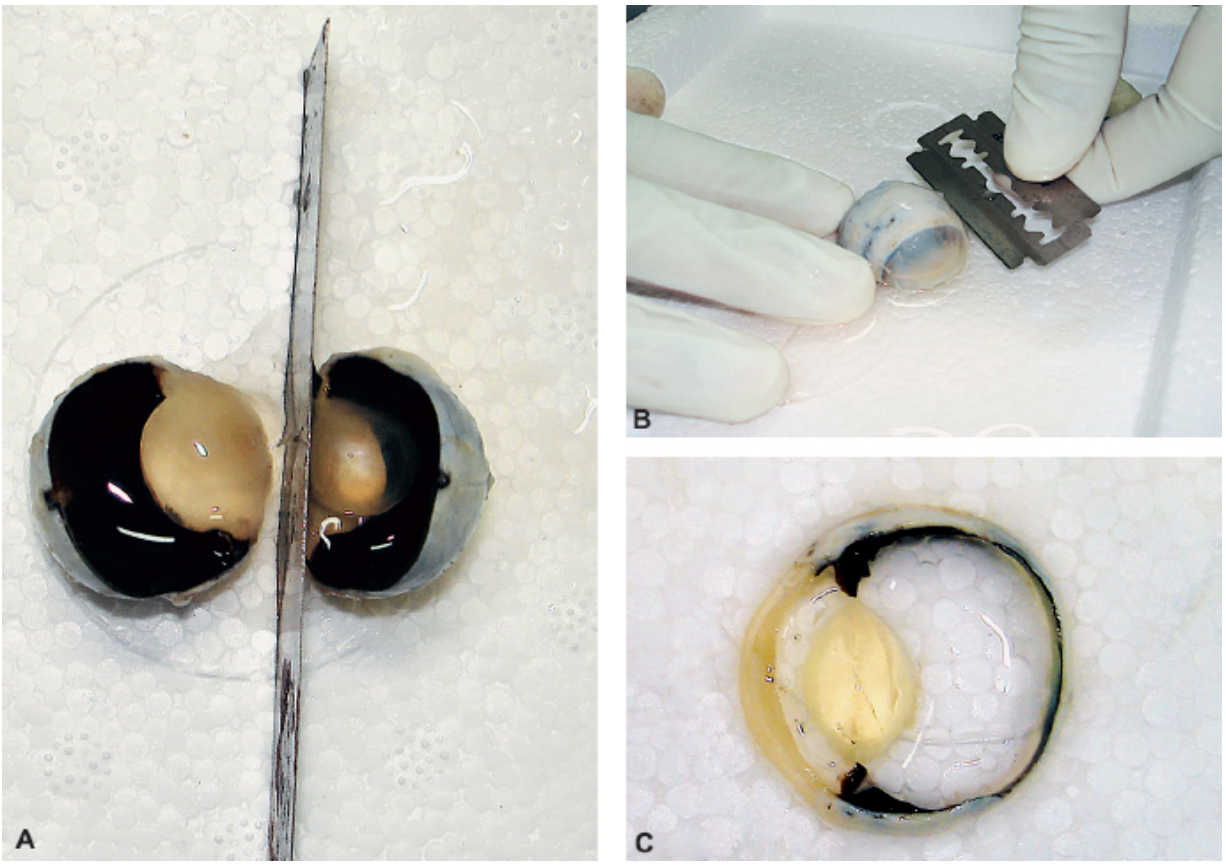


Figura 27.17 **A**. Com o bulbo do olho cortado ao meio, passa-se então à etapa seguinte: a criação das janelas laterais, que servirão para a passagem do material de inclusão (em geral, a parafina). A não realização dessas janelas não permite a passagem adequada da parafina entre o tecido, por dentro do bulbo, e a aderência do material de inclusão, criando sérios artefatos e podendo até mesmo fazer com que ocorra colapso, ou “desabamento”, de toda a estrutura do bulbo na inclusão. **B**. Com as duas metades voltadas para o isopor, utiliza-se, de preferência, uma lâmina de barbear para a criação das duas janelas laterais. As regiões a serem cortadas correspondem exatamente aos dois polos (ou calotas) das

duas metades do bulbo do olho. Nessa etapa, é importante que o bulbo esteja bem fixado e ligeiramente mais rígido que o normal. **C**. Após os cortes, restarão apenas dois tomos utilizáveis para cada bulbo, todos contendo as túnicas e os tecidos intraoculares.

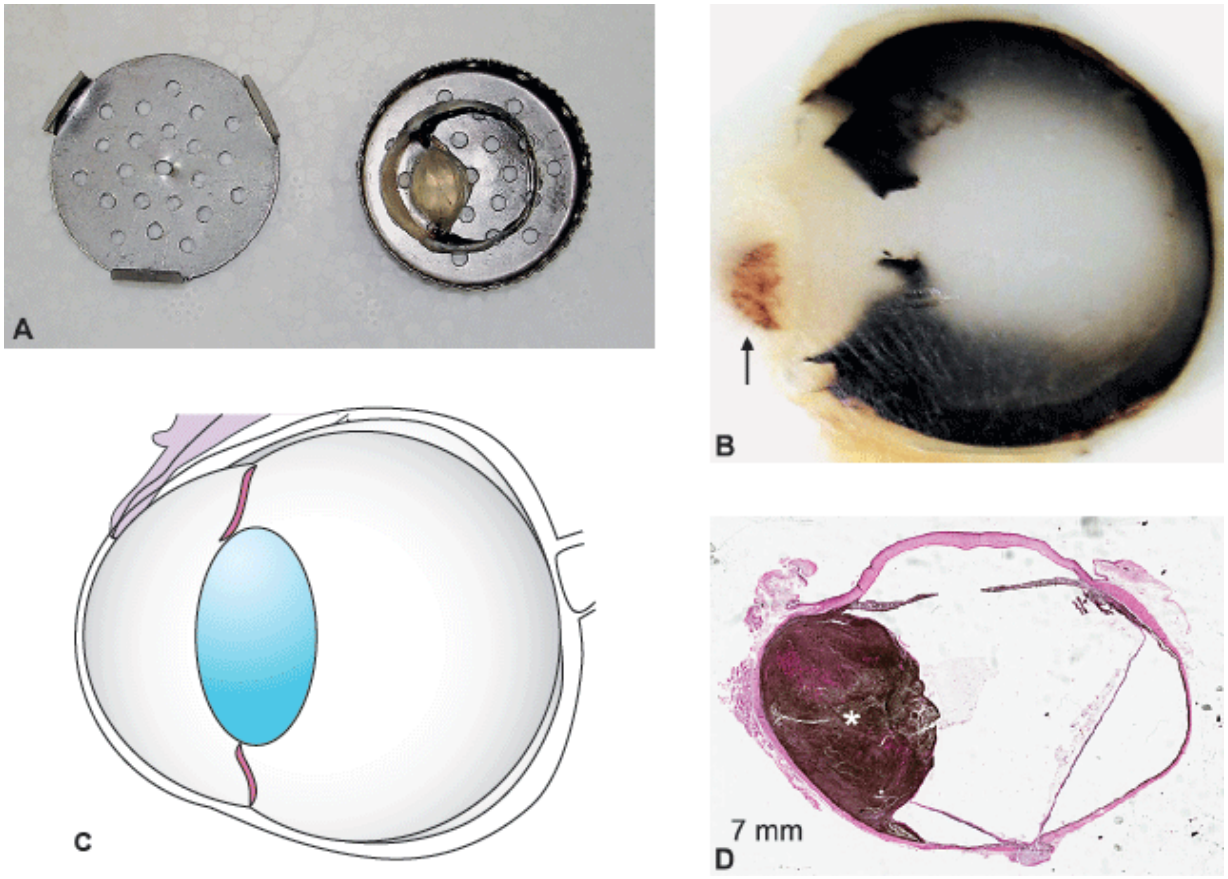


Figura 27.18 **A**. Na sequência, esses tomos, hemissecções ou fatias, do bulbo ocular podem ser colocados nos cassetes (metálicos ou plásticos) com a devida identificação para seguir para o processamento histotécnico. **B**. Exemplo de tomo do bulbo ocular, após passar por procedimento histotécnico, inclusão em parafina e montagem do bloco, pronto para ser cortado em fatias de 5 micrômetros por um micrótomo. Nota-se a presença de massa tecidual na região da córnea (seta). Mesmo caso da Figura 27.4. **C**. Fotomicrografia em baixa magnificação representativa de uma lâmina de vidro para microscopia óptica já pronta, contendo tomo de bulbo ocular de um cão sem qualquer alteração, devidamente corado com HE. **D**. Fotomicrografia em baixa magnificação de uma lâmina de vidro do bulbo ocular de um cão da raça Cocker Spaniel Inglês, com 8 anos. Corte histológico corado com H&E mostrando a presença de melanocitoma de corpo ciliar com extensão para a coroide. Coloração HE. Barra: 7 mm.

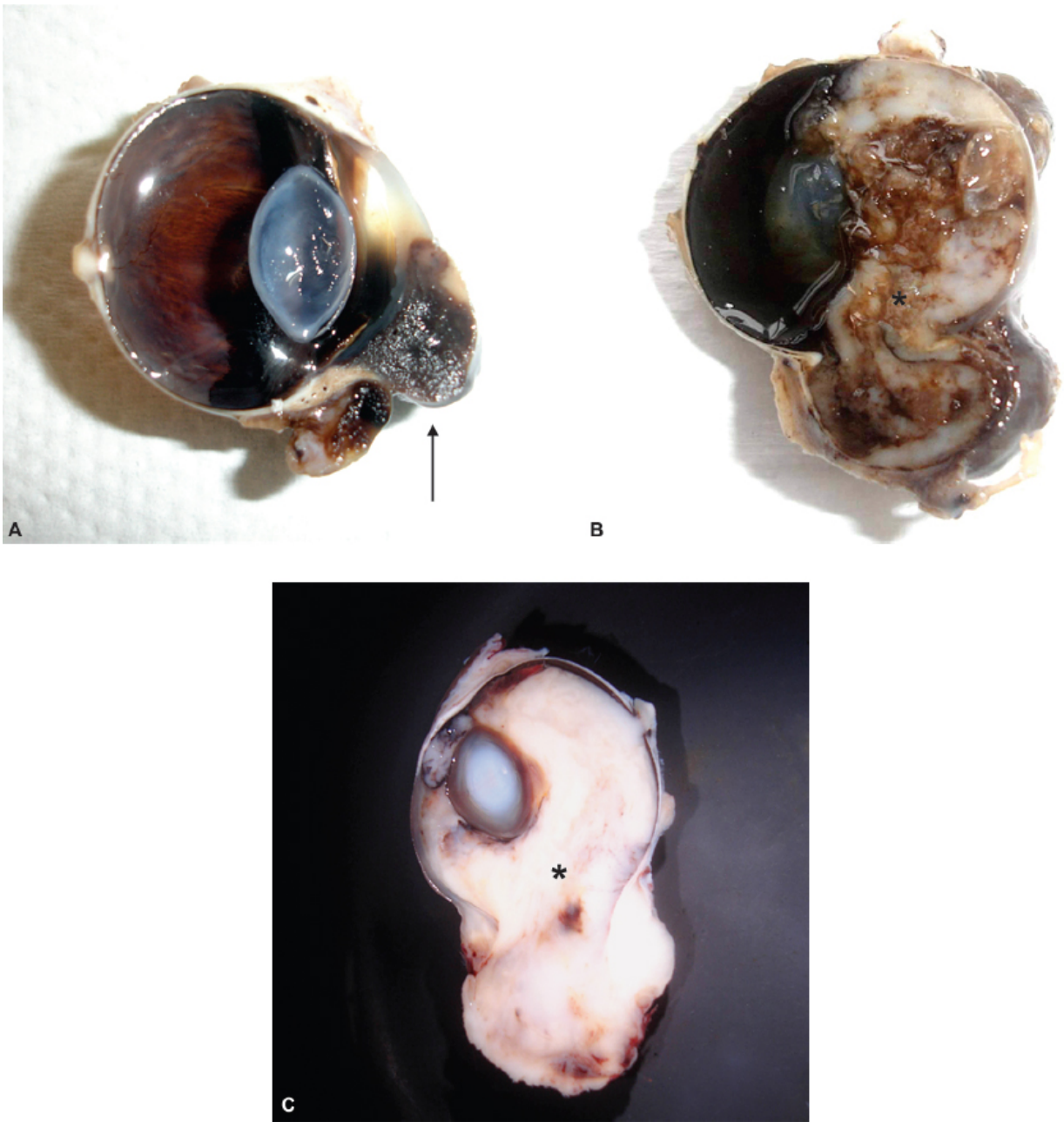


Figura 27.19 Casos de neoplasia ocular após a hemissecção do bulbo ocular em seu eixo anteroposterior, empregando a técnica de corte descrita anteriormente. **A**. Cão, Boxer, 9 anos. Corte macroscópico de bulbo ocular acometido por hemangioma. Pode-se observar a massa tumoral na conjuntiva, invadindo profundamente a córnea (seta preta). Nota-se que não há invasão intraocular, fato comum nesse tipo de neoplasia. **B**. Cão, Labrador, 13 anos. Corte macroscópico de bulbo ocular. Existência de massa tumoral (asterisco preto) ocupando toda câmara anterior com extensão extraocular. A análise histopatológica revelou tratar-se de um melanoma. **C**. Cadela, Pequinês, 17 anos de idade. No corte macroscópico, pode-se verificar massa tumoral ocupando todo o espaço intraocular

(asterisco preto), com extensão extraocular, referente à metástase de um adenocarcinoma mamário.

OceanofPDF.com

28 Neoplasias da Cavidade Oral

Nei Luis Pippi e Cristiano Gomes

Incidência

A cavidade oral é o quarto local mais comum de ocorrência de neoplasias em cães e gatos, representando 6% de todos os tumores em cães e 3% em gatos. Geralmente, são malignos, sendo o melanoma, o fibrossarcoma e o carcinoma de células escamosas os mais comuns. As neoplasias orais benignas mais frequentes em cães são o fibroma odontogênico periférico, o ameloblastoma acantomatoso e o papiloma. Em menor frequência, ocorrem os carcinomas e os melanomas de língua e amígdala e o granuloma eosinofílico.

O carcinoma de células escamosas é o tumor oral mais comum em felinos, seguido pelo fibrossarcoma. Outras neoplasias que podem ocorrer na cavidade oral são osteossarcoma, condrossarcoma, sarcoma anaplásico, osteocondrossarcoma multilobular, carcinoma intraósseo, mixossarcoma, hemangiossarcoma, linfoma, mastocitoma e tumor venéreo transmissível. A maior prevalência é em animais idosos, variando entre 7 e 12 anos de idade, havendo também predisposição para as raças Cocker Spaniel, Golden

Retriever, Boxer, Pastor-alemão, Weimaraner, Chow-chow e Poodle. Os cães machos chegam a ser duas vezes mais acometidos do que fêmeas.

Com exceção da papilomatose causada pelo vírus do papiloma e o tumor venéreo transmissível, que podem ser transmitidos de animal para animal, os outros tipos citados não têm ainda agente etiológico específico.

Nos cães, o local de predileção dos carcinomas é na mandíbula rostral, dos fibrossarcomas é nos palatos duro e mole e dos melanomas é na mucosa bucal. Nos gatos, o carcinoma de células escamosas ocorre mais na mandíbula ou maxila e na língua e os fibrossarcomas na gengiva.

Comportamento natural

Melanoma maligno

Esses tumores tendem a ocorrer sobretudo em animais de pequeno porte, acometendo especialmente as raças Cocker Spaniel, Poodle, Chow-chow e Golden Retriever. Machos parecem ser mais predispostos, e a idade média de ocorrência é de 11,4 anos de idade. Podem acometer felinos, porém são raros nessa espécie.

Em geral, essa neoplasia apresenta uma cor escura (Figura 28.1), entretanto, em um terço dos casos, pode não conter melanina e não apresentar essa característica. Esse tipo de melanoma é chamado de melanoma amelanótico e muitas vezes pode ser difícil a sua classificação histopatológica na diferenciação de sarcomas anaplásicos ou indiferenciados, sendo necessário o uso de técnicas de imuno-histoquímica para a sua confirmação. A Figura 28.2 apresenta um melanoma amelanótico na maxila de um cão.

É um tumor altamente agressivo, com metástases frequentes para os linfonodos regionais e para os pulmões, em mais de 80% dos casos, dependendo da localização, do tamanho e do estágio clínico.

Carcinoma de células escamosas

É o tumor mais comum em gatos e o segundo em cães. Alguns fatores de risco foram relatados em felinos, como o uso de coleiras antipulgas, alta ingestão de alimentos enlatados, especialmente de atum em conserva e exposição a fumaça de cigarro na casa dos proprietários. Invasão óssea é frequente e normalmente grave e extensa, sobretudo em gatos. A Figura 28.3 mostra um felino com um carcinoma de células escamosas na região labial que se estende para a maxila.



Figura 28.1 Canino, sem raça definida, macho com um melanoma maligno na maxila.

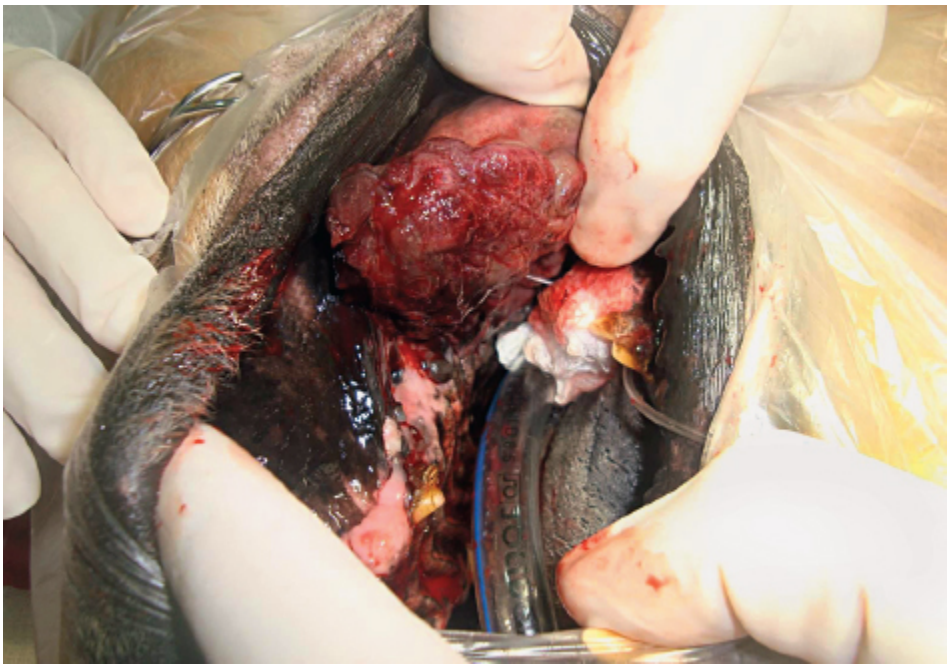


Figura 28.2 Canino, Chow-chow, macho com um melanoma amelanótico na maxila.

Foi descrita a ocorrência de hipercalcemia em dois felinos com carcinoma de células escamosas oral. Já as taxas de metástases dependem da localização do tumor, por exemplo, na forma não tonsilar é de aproximadamente 20%, com tumores na região rostral apresentando baixa taxa de metástases e na região caudal da língua e na tonsila com um alto potencial metastático. O carcinoma tonsilar tem incidência dez vezes maior em cães que vivem na zona urbana que na rural, possivelmente em razão de agentes poluentes ambientais.

Fibrossarcoma

É o segundo mais comum em gatos e o terceiro em cães. Em cães, normalmente acomete animais de grande porte como Golden Retriever e Labrador Retriever, com média de 7,3 a 8,6 anos de idade. Os machos parecem ser mais predispostos.

Esses tumores podem apresentar uma característica histológica benigna, porém seu comportamento biológico é bastante agressivo. Por isso, é conhecido como tumor “histologicamente de baixo grau, mas

biologicamente de alto grau". A Figura 28.4 mostra um cão com um fibrossarcoma na região rostral da mandíbula.

São tumores localmente agressivos, porém as taxas de metástases para os pulmões e nos linfonodos regionais são de menos de 30% nos cães. O tratamento, portanto, deve ser bastante agressivo, principalmente naqueles que já são recidivas ou cujo tumor apresenta um crescimento rápido ou invade o osso.

Osteossarcoma

O osteossarcoma no esqueleto axial representa 25% de todos os osteossarcomas. Destes, aproximadamente 25% acometem o osso mandibular ou maxilar. O prognóstico é melhor que os osteossarcomas no esqueleto apendicular, com um menor índice metastático.

Epulides

São tumores relativamente comuns em cães e raros em gatos e definidos como uma proliferação gengival benigna do ligamento periodontal semelhantes à hiperplasia gengival. Há três tipos desses tumores: fibromatoso, ossificante e acantomatoso. Entretanto, essa nomenclatura é confusa e variável, então hoje o épulis acantomatoso é chamado de ameloblastoma acantomatoso; já épulis ossificante e o épulis fibromatoso são denominados fibroma odontogênico periférico.

O fibroma odontogênico periférico são massas firmes com crescimento lento que recobrem o epitélio intacto localizado principalmente na região rostral da maxila (Figura 28.5). Acometem cães entre 8 e 9 anos e raramente envolvem o osso. O ameloblastoma acantomatoso, por sua vez, é um tumor benigno, porém localmente agressivo e que, com frequência, invade o osso da mandíbula ou da maxila (Figura 28.6). Localiza-se sobretudo na região rostral da mandíbula e não metastatiza.

Sinais clínicos

A principal queixa dos proprietários dos animais com neoplasia oral é o aumento de volume na boca, entretanto, quando estiver localizada na região mais caudal, esse sintoma pode não ser observado. Em contrapartida, o animal apresenta halitose, perda de peso, aumento da salivação, sangramento oral, epistaxe, disfagia, deformidade facial (Figura 28.7), exoftalmia, obstrução nasal e perda de dentes, dor ao abrir a boca e aumento de linfonodos cervicais.

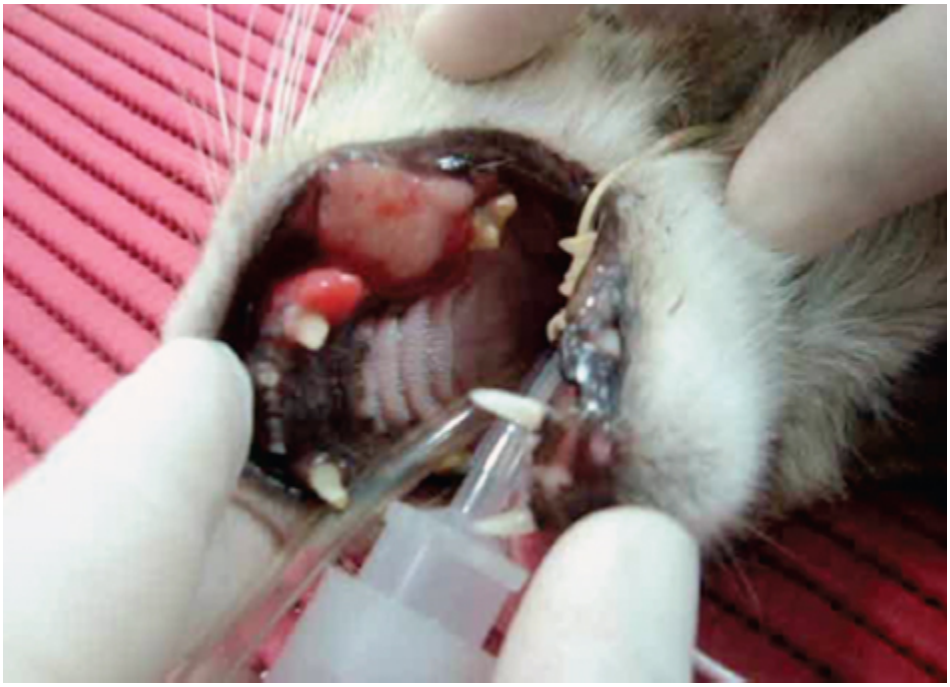


Figura 28.3 Felino, sem raça definida, fêmea com um carcinoma de células escamosas no lábio e na maxila.



Figura 28.4 Canino, sem raça definida, macho com um fibrossarcoma na região rostral da mandíbula.

A fim de se obter melhor avaliação do paciente, o animal deve ser anestesiado e também pode ser submetido à realização de exames complementares como radiografias e biopsia da região afetada.

Diagnóstico

Sempre que o diagnóstico é feito de maneira precoce, propicia-se um melhor tratamento. Devem-se levar em consideração a apresentação e os sintomas, assim como criteriosa palpação dos linfonodos regionais. O hemograma e as análises bioquímicas, além de radiografias torácicas e ecografia abdominal, auxiliam na verificação do estado geral do animal e da presença de metástases.



Figura 28.5 Canino, sem raça definida, macho com fibroma odontogênico periférico na região rostral da maxila.

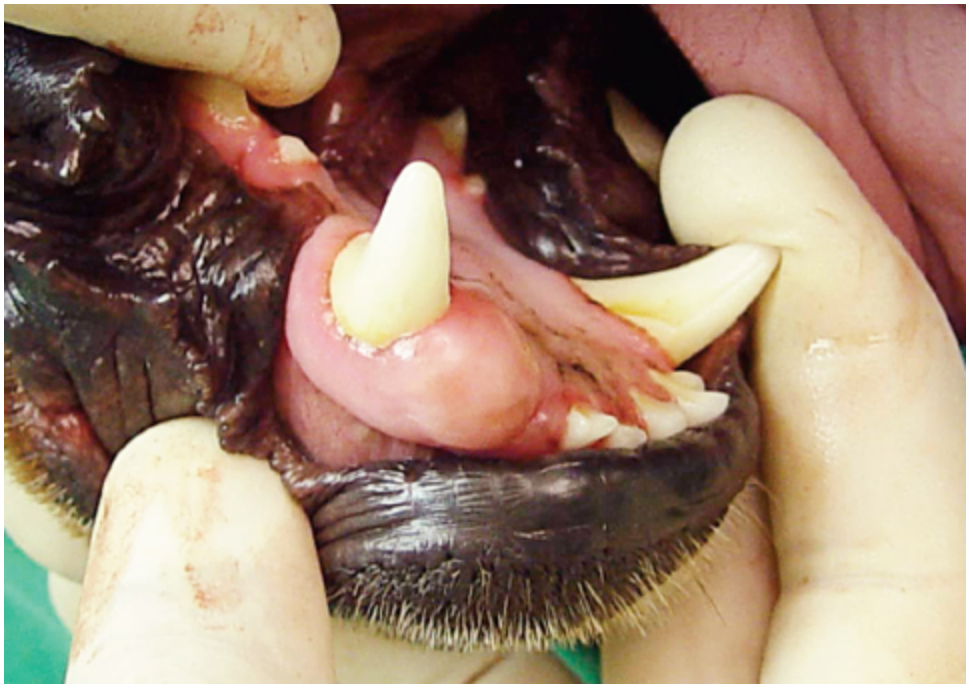


Figura 28.6 Canino, Labrador, macho com ameloblastoma acantomatoso na região rostral da mandíbula.

As radiografias da mandíbula ou da maxila servem para averiguar a existência e a extensão da destruição óssea causada pelo tumor. Devem-se obter imagens em pelo menos três projeções com a boca aberta: oblíqua lateral direita, oblíqua lateral esquerda (Figura 28.8) e ventrodorsal ou dorsoventral (Figura 28.9), evitando-se a sobreposição das estruturas ósseas da região. A lise óssea não estará radiograficamente evidente até que 40% ou mais do córtex esteja destruído, portanto radiografias aparentemente normais não excluem invasão óssea.

Em alguns casos, especialmente nos animais com comprometimento da maxila, a tomografia computadorizada (Figura 28.10) e a ressonância magnética são mais precisas na avaliação da extensão tumoral local, em que o tumor pode envolver também a cavidade nasal, a faringe ou a órbita.

Os linfonodos podem estar assimétricos e aumentados de volume, todavia essa avaliação não é confiável quando a intenção é observar se há envolvimento metastático. Em um estudo com cães com melanoma oral, verificou-se que 40% apresentavam linfonodos normais e 49% linfonodos com metástase. Portanto, os linfonodos palpáveis (mandibular, parotídeo e o retrofaríngeo medial – quando aumentado) devem ser submetidos à citologia aspirativa, a fim de identificar a presença de metástases, porém esse exame apresenta um valor limitado na identificação da neoplasia oral.



Figura 28.7 Canino, sem raça definida, macho com um aumento de volume na região da maxila em decorrência da presença de um melanoma maligno.

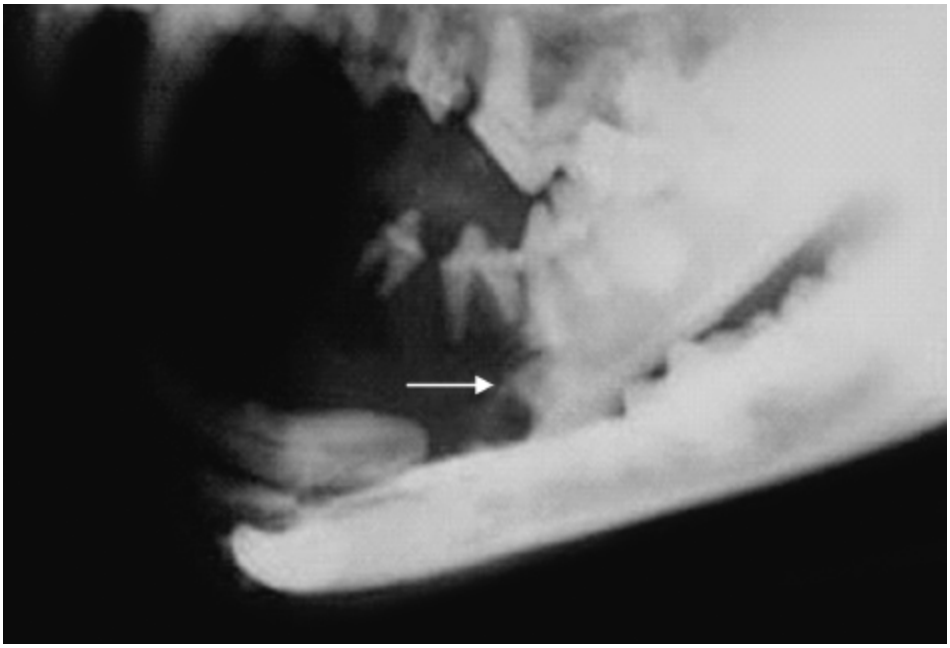


Figura 28.8 Radiografia obliquada para verificar a extensão da lise óssea (seta) da mandíbula causada por um melanoma maligno.

Assim, o diagnóstico definitivo é baseado no resultado da biopsia, a qual pode ser realizada no momento da consulta. A biopsia propriamente dita pode ser incisional ou excisional, dependendo do caso e da localização. Se for biopsia incisional, é necessária uma amostra envolvendo tecido sadio, margem e meio do tumor (Figura 28.11), sem se esquecer de remover o local dessa incisão, por ocasião da exérese definitiva do tumor. A reação inflamatória e a necrose concomitante podem atrapalhar o resultado a ser obtido.



Figura 28.9 Radiografia ventrodorsal da maxila, com retração da mandíbula para evitar a sobreposição e permitir uma melhor imagem da lise óssea causada por um fibrossarcoma na maxila de um cão.

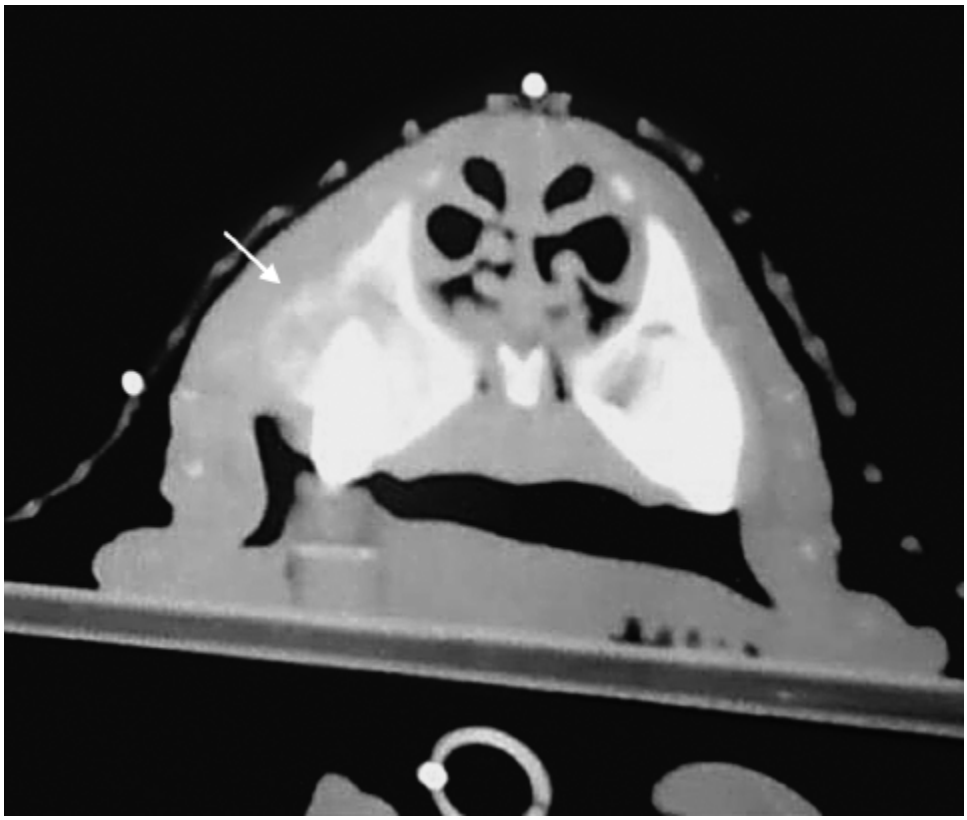


Figura 28.10 Tomografia computadorizada mostrando um fibrossarcoma na maxila de um cão (seta). A imagem permite uma avaliação muito mais precisa da extensão da neoplasia que o exame radiográfico.

Estadiamento

Os tumores orais são classificados (Tabela 28.1) em:

- Tumor primário (T):
  - Tis: tumor *in situ*
  - T1: tumor menor que 2 cm de diâmetro na maior dimensão
  - T1a: sem evidência de invasão óssea
  - T1b: com evidência de invasão óssea
  - T2: tumor entre 2 e 4 cm de diâmetro na maior dimensão
  - T2a: sem evidência de invasão óssea
  - T2b: com evidência de invasão óssea
  - T3: tumor maior que 4 cm

  - T3a: sem evidência de invasão óssea
  - T3b: com evidência de invasão óssea
- Linfonodos regionais (N):
  - N0: sem metástases nos linfonodos regionais
  - N1: linfonodo ipisilateral móvel
  - N1a: sem evidência de metástase no linfonodo
  - N1b: com evidência de metástase no linfonodo
  - N2: linfonodo contralateral móvel
  - N2a: sem evidência de metástase no linfonodo
  - N2b: com evidência de metástase no linfonodo
  - N3: linfonodo fixo
- Metástase distante (M):
  - M0: sem metástases distantes
  - M1: com metástases distantes.

Tratamento

O tratamento pode ser feito por meio de cirurgia, quimioterapia, radioterapia ou uma combinação desses procedimentos. A cirurgia é a principal modalidade terapêutica, sendo necessária a remoção de todo o tumor, com boa margem de segurança.



Figura 28.11 Canino, Labrador, fêmea após realização de uma biopsia incisional para o diagnóstico de um ameloblastoma acantomatoso.

Tabela 28.1 Estadiamento clínico dos tumores de cavidade oral.

Estádio	Tumor	Linfonodo	Metástase
I	T1	N0, N1a, N2a	M0
II	T2	N0, N1a, N2a	M0
III	T3	N0, N1a, N2a	M0
	Qualquer T	N1b	M0
IV	Qualquer T	N2b, N3	M0

	Qualquer T	Qualquer N	M1

T = tumor; N = linfonodo; M = metástase.

Com exceção do fibroma odontogênico periférico, todos os outros tipos tumorais apresentam algum grau de envolvimento ósseo, com necessidade de inclusão da margem óssea no procedimento cirúrgico.

Quando o tumor acometer a língua ou a tonsila, a glossectomia e a tonsilectomia, respectivamente, devem ser realizadas.

Cirurgia

As principais técnicas para a remoção desses tumores são a mandibulectomia e a maxilectomia. Esses procedimentos têm sido bem descritos pela literatura, pois permitem um bom controle local do tumor e são bem tolerados pelos cães. Em neoplasias benignas pequenas, uma ressecção da mandíbula em que o córtex ventral é preservado pode ser realizada sem perder totalmente a continuidade mandibular. A Figura 28.12 apresenta um cão com um ameloblastoma acantomatoso de aproximadamente 2 cm de diâmetro, o qual foi tratado com ressecção *en bloc* da maxila. Porém, essa técnica só deve ser realizada em pequenos tumores benignos, removendo-se uma porção do osso. Deve-se, portanto, ter um cuidado especial em não deixar parte da raiz dentária após a osteotomia.

Com tumores mais agressivos como o melanoma maligno, fibrossarcoma e o carcinoma de células escamosas, deve-se realizar uma margem de segurança de mais de 2 cm em virtude das altas taxas de recorrência local. Para a osteotomia, pode-se utilizar uma serra oscilatória, um motor de baixa rotação com uma ponteira pequena no formato de cone (Figura 28.13) ou a serra de Gigli. O osteotomo deve ser utilizado somente para a separação das sínfises mandibulares.

Em animais, o defeito criado após a mandibulectomia e a maxilectomia é fechado com tecidos moles com fio absorvível sintético monofilamentar de preferência em dois planos. Geralmente, nenhuma reconstrução é realizada. A literatura apresenta raros relatos de reconstruções mandibulares em cães. As Figuras 28.14 a 28.16 apresentam um cão, Labrador, macho submetido à mandibulectomia rostral unilateral e com posterior reconstrução mandibular com placa de titânio e enxerto da crista ilíaca.

A mandibulectomia pode ser:

- Rostral unilateral: indicada para lesões confinadas na porção rostral de uma hemimandíbula, sem passar para o lado oposto pela linha média
- Rostral bilateral: indicada para lesão bilateral rostral que cruza a sínfise, aplicada no nível do primeiro ou do segundo pré-molar, podendo a língua, em alguns casos, ficar longa demais

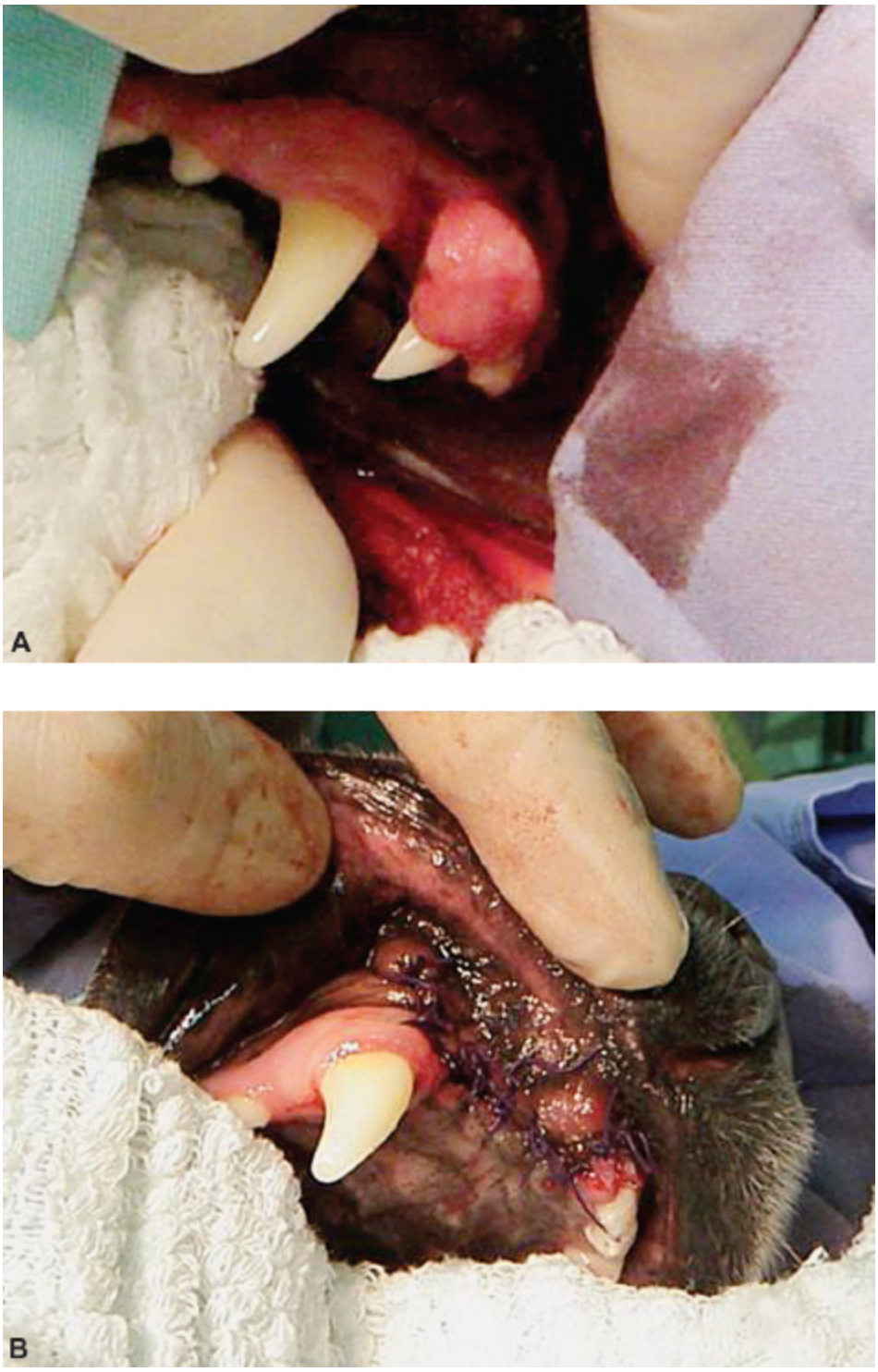


Figura 28.12 **A**. Canino, Labrador, macho com um ameloblastoma acantomatoso na região rostral da maxila. **B**. Após a ressecção *en bloc* da parte rostral da maxila. Foi removida uma porção óssea, porém sem promover a descontinuidade da maxila.

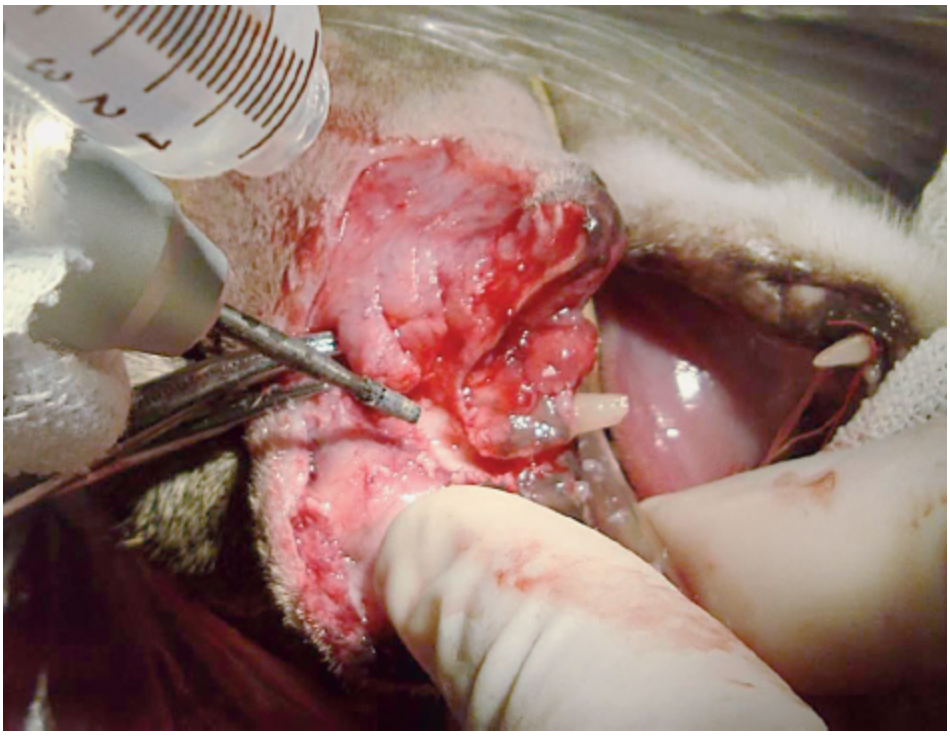


Figura 28.13 Osteotomia com um motor de baixa rotação com uma ponteira pequena em formato cônico diamentada em um felino, sem raça definida, fêmea com carcinoma de células escamosas.

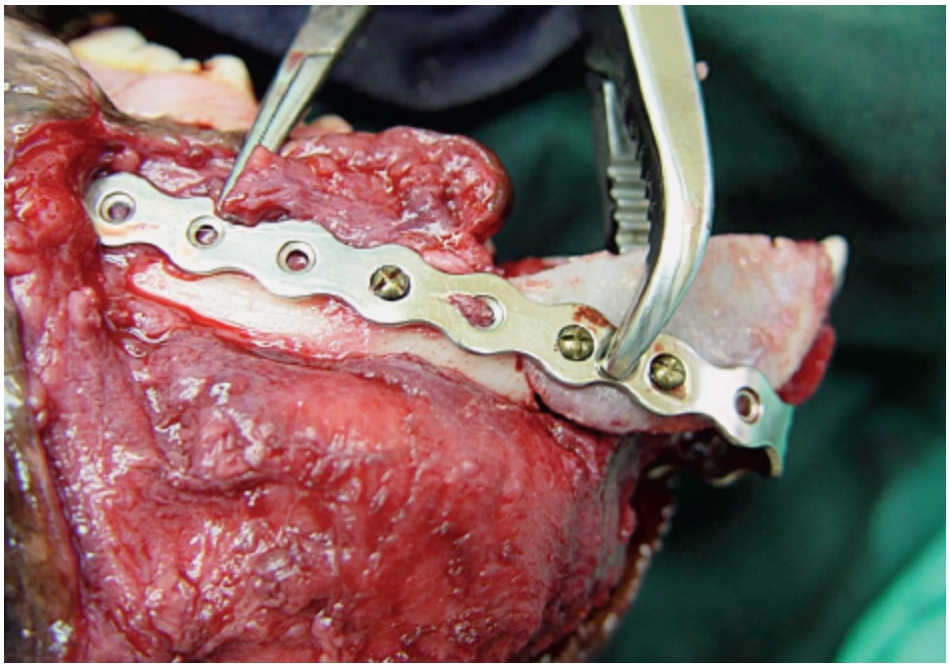


Figura 28.14 Reconstrução mandibular após mandibulectomia rostral unilateral em um canino, Labrador, macho com ameloblastoma acantomatoso.



Figura 28.15 Estabilização dos corpos mandibulares após a mandibulectomia rostral unilateral em virtude de um ameloblastoma acantomatoso em um canino, Labrador, macho com placa de titânio e enxerto da crista ilíaca.



Figura 28.16 Aparência cosmética de um canino, Labrador, macho após a reconstrução mandibular com placa de titânio e enxerto de crista ilíaca decorrente da remoção de um ameloblastoma acantomatoso.

• No ramo vertical: indicada para tumores confinados ao ramo vertical. Envolve a remoção da articulação temporomandibular, com resultado cosmético e funcional muito bom
• Unilateral total: indicada para tumores extensos envolvendo o ramo lateral com invasão do canal medular ou para tumores muito agressivos, resultando em função relativamente boa, sempre que uma queiloplastia lateral for feita para conter a língua e a saliva
• Lateral segmentar: indicada para tumores em fase inicial, que não tenham atingido o canal medular. Não é indicada para tumores com alta malignidade.

A maxilectomia pode ser:

• Rostral unilateral: indicada para lesões confinadas em um lado do palato duro, na região rostral
• Rostral bilateral: indicada para lesões bilaterais na porção rostral
• Lateral: indicada para lesões na porção média da maxila
• Bilateral: indicada para lesões em ambos os lados da região palatina.

Em um trabalho realizado por Fox *et al.*[1], foi constatado que 85% dos proprietários ficaram satisfeitos com esse procedimento, sendo os índices de satisfação diretamente proporcionais ao tempo de sobrevida dos pacientes. Todos relataram que a aparência cosmética ficou aceitável após o crescimento dos pelos.

O uso de sonda enteral para alimentação normalmente não é necessário, porém, em felinos, ela pode ser colocada, especialmente após mandibulectomias.

São esperados edema da pele e da mucosa após a cirurgia, que devem diminuir gradativamente dentro de 2 a 3 dias. Uma alternativa para minimizar esses efeitos é o uso de gelo no pós-operatório imediato na região. Uma vez que a cavidade oral é bastante contaminada, a principal complicação é a infecção. Se a área do reparo sofrer uma forte tensão, não

estiver recebendo o suprimento sanguíneo adequado ou o tecido na área cirúrgica ficar gravemente traumatizado, é esperada a deiscência parcial de sutura dentro de 3 a 5 dias (Figura 28.17). Quando isso ocorrer, deve-se reavivar as bordas resuturar, especialmente na deiscência da maxilectomia, na qual ocorre a comunicação entre a cavidade nasal e a cavidade oral.

Quando a técnica cirúrgica for de mandibulectomia unilateral rostral ou mandibulectomia bilateral, é esperada protusão da língua lateralmente, sobretudo quando há a falta do dente canino, além de sialorreia (Figura 28.18).

A cirurgia pode resultar em uma maloclusão significativa, e, apesar de não demonstrarem sinais clínicos, os animais podem apresentar uma degeneração da articulação do osso temporomandibular. Essa maloclusão pode ser grave (Figura 28.19), ao ponto de impedir os cães de fecharem a boca, em razão dos dentes caninos não estarem corretamente alinhados. É possível que ocorra também dificuldade de preensão dos alimentos especialmente após mandibulectomia bilateral rostral, caudal ao segundo dente pré-molar. Por isso, é recomendado aos proprietários que forneçam somente alimento pastoso aos cães e que estes sejam impedidos de mastigar objetos duros durante 1 mês. Os cães ainda podem desenvolver úlceras no palato duro após mandibulectomia total. Os caninos causam traumatismos que podem ser bastante graves, sendo necessário, muitas vezes, realizar sua extração.



Figura 28.17 Deiscência de pontos após a maxilectomia caudal para a ressecção de um osteossarcoma.



Figura 28.18 Canino, Yorkshire, macho após mandibulectomia bilateral rostral apresentando protrusão da língua e sialorreia.



Figura 28.19 Canino, Labrador, fêmea apresentando maloclusão após mandibulectomia caudal.

Quando a mandibulectomia ou maxilectomia envolve prémolares e/ou molares, é esperado que haja um déficit na limpeza oral que ocorre durante a mastigação normal, havendo então um acúmulo excessivo de cálculos e placas dentárias nos dentes do lado oposto. É indicado, então, um tratamento periodontal regular nesses casos.

A criocirurgia pode ser indicada em lesões menores que 2 cm com mínimo envolvimento ósseo. Seu uso em lesões maiores pode acarretar fraturas ósseas ou fístulas oronasais.

Radioterapia

É uma modalidade que pode ser utilizada para o controle local dos tumores orais, paliativamente ou com intensão de cura ou, ainda, como uma terapia adjuvante à cirurgia em tumores não completamente excisados.

O melanoma maligno, o carcinoma de células escamosas canino e alguns tumores benignos como o ameloblastoma acantomatoso são responsivos à

radiação, embora o tratamento de escolha ainda seja a cirurgia em virtude do risco de osteonecrose com a radioterapia. O fibrossarcoma e o carcinoma de células escamosas felino são considerados radiorresistentes, porém podem se beneficiar de uma terapia em conjunto com a cirurgia.

Quimioterapia

A quimioterapia é indicada em casos de tumores altamente metastáticos, como o melanoma maligno e o carcinoma de células escamosas tonsilar, porém a quimiossensibilidade é baixa.

O uso combinado de piroxicam com cisplatina ou carboplatina parece ter algum efeito contra o carcinoma de células escamosas em cães. No tratamento do melanoma maligno, as platinas também apresentaram os melhores resultados, embora modestos.

Pode-se utilizar também o metotrexato ou a combinação de ciclofosfamida e doxorrubicina, porém seus resultados ainda são inconclusivos.

Prognóstico

Em geral, os resultados obtidos são excelentes para tumores benignos, bons para carcinomas de células escamosas, regulares para fibrossarcomas e osteossarcomas e desfavoráveis para o melanoma. O melanoma apresenta prognóstico favorável, por volta de 25% dos casos, com sobrevida de 1 ano, com a variável prognóstica relativa ao tamanho do tumor. Melanomas menores que 2 cm em diâmetro têm melhor prognóstico do que os maiores que 2 cm. A recorrência local é mais difícil de ser tratada. Idade, sexo, grau de pigmentação, aparência e localização não têm influência prognóstica nos melanomas. A Tabela 28.2 demonstra o prognóstico dos principais tumores orais em cães após a realização de mandibulectomia. Já a Tabela 28.3 apresenta o prognóstico dos principais tumores orais em cães após a maxilectomia. Os carcinomas de células escamosas de localização na língua

ou amígdala são altamente metastáticos, com grande recorrência local ou regional.

O controle local do carcinoma de células escamosas em felino é muito pobre, tanto com cirurgia como com radiação, apresentando uma sobrevida média de 45 dias com taxa de sobrevida após 1 ano em menos de 10%.

Tabela 28.2 Prognóstico dos principais tumores orais em cães após a realização de mandibulectomia.

Tipo tumoral	Recorrência local (%)	Tempo médio de sobrevida (meses)	Taxa de sobrevida após 1 ano (semanas)
Melanoma maligno	0 a 40	7 a 17	21
Carcinoma de células escamosas	0 a 23	9 a 26	80 a 91
Fibrossarcoma	31 a 60	11 a 12	23 a 50
Osteossarcoma	15 a 44	6 a 18	35 a 71
Ameloblastoma acantomatoso	0 a 3	> 28 a 64	98 a 100

Tabela 28.3 Prognóstico dos principais tumores orais em cães após a realização de maxilectomia.

Tipo tumoral	Recorrência local (%)	Tempo médio de sobrevida (meses)	Taxa de sobrevida após 1 ano (semanas)

Melanoma maligno	21 a 48	5 a 10	27
Carcinoma de células escamosas	29 a 50	19	57
Fibrossarcoma	33 a 57	10 a 12	21 a 50
Osteossarcoma	27 a 100	4 a 10	17 a 27
Ameloblastoma acantomatoso	0 a 11	> 26 a 30	72 a 100

Perspectivas futuras

Imunoterapia

O melanoma maligno é um tumor altamente imunogênico. O uso de imunoterapia e agentes modificadores da resposta biológica tem emergido nos últimos anos no tratamento adjuvante desse tumor. Há, inclusive, uma vacina de DNA com tirosina humana disponível comercialmente nos EUA, porém o uso dessas modalidades terapêuticas ainda gera resultados inconsistentes.

Referência bibliográfica

1. FOX, L. E.; GEOGHEGAN, S. L.; DAVIS, L. H. *et al*. Owner satisfaction with parcial mandibulectomy or maxilectomy for treatment of oral tumors in 27 dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc*., v. 33, p. 25-31, 1997.

Bibliografia

BAR-AM, Y.; VERSTRAETE, F. J. M. Elastic training for the prevention of mandibular drift following mandibulectomy in dogs: 18 cases (2005-2008). *Vet. Surg.*, v. 39, p. 574-580, 2010.

BEBCHUK, T. N.; DEGNER, D.A.; WALSHAW, R. *et al*. Evaluation of a free vascularized medial tibial bone graft in dogs. *Vet. Surg.*, v. 29, p. 128-144, 2000.

BECK, E. R.; WITHROW, S. J.; MCCHESHEY, A. E. Canine tongue tumors: a retrospective review of 57 cases. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v. 22, p. 525-532, 1986.

BERG, J. Principles of oncologic orofacial surgery. *Clin. Techniq. Small Anim. Pract*., v. 13, n. 1, p. 38-41, 1998.

BERGMAN, P. J. Canine Oral Melanoma. *Clin. Techniq. Small Anim. Pract*., v. 22, p. 55-60, 2007.

BOUDRIEAU, R. J.; MITCHELL, S. M.; SEEHERMAN, H. Mandibular reconstruction of a partial hemimandibulectomy in a dog with severe maloclusion. *Vet. Surg*., v. 33, p. 119-130, 2004.

BRACKER, K. E.; TROUT, N. J. Use of a free cortical ulnar autograft following en bloc resection of a mandibular tumor. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v. 36, p. 76-79, 2000.

BRADNEY, I. W.; HOBSON, H. P.; STROMBERG, P. C. Rostral mandibulectomy combined with intermandibular bone graft in treatment of oral neoplasia. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v. 23, p. 611-615, 1986.

COTTER, S. M. Oral pharyngeal neoplasms in the cat. *J. Small Anim. Pract*., v. 17, p. 917-920, 1981.

FELIZZOLA, C. R.; STOPIGLIA, A. J.; ARAÚJO, N. S. Oral tumors in dogs. Clinical aspects esfoliative citology and histopathology. *Ciência Rural*, v. 29, n. 3 p. 499-506, 1999.

FOX, L. E.; GEOGHEGAN, S. L.; DAVIS, L. H. *et al*. Owner satisfaction with parcial mandibulectomy or maxilectomy for treatment of oral tumors in 27 dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc*., v. 33, p. 25-31, 1997.

GILLETTE, E. L.; MCCHESNEY, S. L., DEWHIRST, M. W. Response of canine oral carcinomas to heat and radiation. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys*., v. 13, p. 1861-1867, 1987.

GOMES, C.; ELIZEIRE, M. B.; CONTESINI, E. A. *et al*. Mandibular reconstruction after mandibulectomy for treatment of oral tumor: case report. *Vet. Comp. Oncol*., v. 7, n. 1, p. 85-86, 2009.

HARVEY, C. E. Radical resection of maxillary and mandibular lesions. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, v. 16, p. 983-993, 1986.

HEDLUND, C. S. Cirurgia do sistema digestório. In: FOSSUM, T. W. *Cirurgia de Pequenos Animais*. São Paulo: Roca, p. 222-405, 2002.

KOSOVSKY, J.; MATTHIESEN, D. T.; MARRETA, S. M. *et al*. Results of partial mandibulectomy for the treatment of oral tumors in 142 dogs. *Vet. Surg.*, v. 20, n. 6, p. 397-401, 1991.

LEWIS, J. R.; BOUDRIEAU, R. J.; REITER, A. M. *et al*. Mandibular reconstruction after gunshot trauma in a dog by use of recombinant human bone morphogenetic protein-2. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 233, p. 1598-1604, 2008.

LIPTAK, J. M.; LASCELLES, D. X. Oral tumors. In: KUDNING, S. T.; SEGUIN, B. *Veterinary Surgical Oncology*. Chichester: Wiley-Blackwell, p. 119-178, 2012.

LIPTAK, J. M.; WITHROW, S. J. Cancer of the gastrintestinal tract. In: WITRHOW, S. J. & VAIL, D. M. *Small Animal Clinical Oncology*. 5. ed. Philadelphia: W. B. Saunders, p. 381-398, 2013.

MACMILLAN, R.; WITHROW, S. J.; GILLETTE, E. L. Surgery and regional irradiation for treatment of canine tonsillar squamous cell carcinoma. Retrospective review of eight cases. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v. 18, p. 311-314, 1982.

MARRETTA, S. M. Maxillofacial surgery. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract*., v. 28, n. 5, p. 1285-1296, 1998.

MORRIS, J.; DOBSON, J. Head and neck. In: *Small Animal Oncology*. Oxford: Blackwell Science, p. 94-124, 2001.

NORRIS, A. M.; WITHROW, S. J.; DUBIELZIG, R. R. Oral disease in the dog and cat. In: HARVEY, C. E. *Veterinary Dentistry*. Philadelphia: WB Saunders, p. 123-139, 1985.

OGILVIE, G. K.; MOORE, A. S. *Managing the Veterinary Cancer Patient. A Practice Manual*. Treton: Veterinary Leaning Systems, 1995. 580 p.

PENWICK, R. C.; NUNAMAKER, D. M. Rostral mandibulectomy: treatment for oral neoplasia in dog and cat. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v. 23, p. 19-25, 1987.

RODRÍGUEZ-QUEIRÓS, J.; MUNIZ, J. I. T.; COLLADO, J. *et al*. Neoplasias orais em pequenos animais, cirurgia maxilofacial I. In: ROMAN, F. S. *Atlas de Odontologia de Pequenos Animais*. São Paulo: Manole, p. 143-164, 1999.

SALISBURY, E. K. Maxilectomia e mandibulectomia. In: SLATTER, D. *Manual de Cirurgia de Pequenos Animais*. 2.ed. São Paulo: W. B. Saunders, p. 636-645, 1998.

SCHWARZ, P. D.; WITHROW, S. J. Mandibular and maxillary resection as a treatment of oral cancer: long term followup and survival. In: *VIII ANNUAL CONF. VET. CANCER SOC.*, 1988. Estes Park, Colorado. Proceedings of VIII Annual Conf. Vet. Cancer Soc., p. 6, 1988.

SCHWARZ, P. D.; WITHROW, S. J.; CURTIS, C. R. *et al*. Mandibular resection as a treatment for oral cancer in 81 dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v. 27, p. 601-610, 1991.

SPECTOR, D. I.; KEATING J. H.; BOUDRIEAU, R. J. Immediate mandibular reconstruction of a 5 cm defect using rhBMP-2 after partial mandibulectomy in a dog. *Vet. Surg.*, v. 36, n. 8, p. 752-759, 2007.

STRONG, E. B.; RUBINSTEIN, B.; PAHLAVAN, N. *et al*. Mandibular reconstruction with an alloplastic bone tray in dogs. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, v. 129, p. 417-426, 2003.

THRALL, D. E. Orthovoltage radiotherapy of acanthomatous epulides in 39 dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc*., v. 184, p. 826-829, 1984.

UMPHLET, R. C.; JOHNSON, A. L.; EURELL, J. C. *et al*. The effect of partial rostral hemimandibulectomy on mandibular mobility and temporomandibular joint morphology in the dog. *Vet. Surg.*, v. 17, n. 4, p. 186-193, 1988.

VERSTRAETE, F. J. M. Mandibulectomy and maxillectomy. veterinary. *Clin. North Am. Small Anim. Pract*., v. 35 p. 1009-1039, 2005.

WALLACE, J.; MATTHIESEN, D. T.; PATNAIK, A. K. Hemimaxillectomy for the treatment of oral tumors in 69 dogs. *Vet. Surg*., v. 21, n. 5, p. 337-341, 1992.

WERNER, P. R.; CHIQUITO, M.; PACHALY, J. R. Estudo retrospectivo das neoplasias da cavidade oral diagnosticadas entre 1974 e 1995 pelo Serviço de Patologia do Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil. *Rev. Bras. Cienc. Vet*., v.4, n. 2, p. 55-61, 1997

WHITE, R. A. S. Tumours of the oropharynx. In: DOBSON, J. M.; LASCELLES, B. D. *BSAVA Canine and Feline Oncology*. Gloucester: BSAVA, p. 206-213, 2003.

WHITE, R. A. S.; GORMAN, N. T.; WATKINS, S. B. *et al*. The surgical management of bone-involved oral tumours in the dog. *J. Small Anim. Pract.*, v. 26, p. 693-708, 1985.

WHITROW, S. J.; HOLMBERG, D. L. Mandibulectomy in the treatment of oral cancer. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v. 19, p. 273-286, 1983.

WITHROW, S. J.; NELSON, A. W.; MANLEY, P. A. *et al*. Premaxillectomy in the dog. *J. Am. Anim. Hop. Assoc.*, v. 21, p. 49-55, 1985.

YEH, L. S.; HOU, S. M. Repair of a mandibular defect with a free vascularized coccygeal vertebra transfer in a dog. *Vet. Surg.*, v. 23, p. 281-285, 1994.

OceanofPDF.com

29 Tumores do Trato Digestório

Renata Afonso Sobral e Andrigo Barboza De Nardi

Introdução

Em comparação ao que ocorre na espécie humana, as neoplasias do sistema digestório que acometem cães e gatos, excetuando-se as neoplasias linfoproliferativas, não são de ocorrência comum. Os fatores de risco para a doença, tão estudados em Medicina Humana, não são tão claros nas espécies de companhia.

Como em qualquer condição neoplásica, o ideal seria que o diagnóstico fosse realizado precocemente, porém os sinais iniciais são confundidos com quadros inespecíficos de gastrites e enterites.

A abordagem cirúrgica é a mais indicada na grande maioria dos casos. O uso de agentes antineoplásicos tem sua importância principalmente no tratamento de tumores linfoproliferativos (não abordados neste capítulo), mas também pode ser uma opção como terapia adjuvante ou paliativa. Mais recentemente, o uso de terapias a alvos moleculares parece promissor em situações mais específicas.

O prognóstico para os tumores do trato digestório está diretamente associado ao tipo histológico e ao estadiamento da doença no paciente.

Neoplasias do esôfago

Incidência

O câncer de esôfago em cães e gatos é de ocorrência rara. Representa menos de 0,5% de todos os tumores nessas espécies e não parece relacionado com a predisposição sexual ou racial.

Em humanos, os principais fatores de risco são o alcoolismo e o tabagismo (para lesões no segmento superior esofágico) e o esôfago de Barrett, caracterizado por transformação metaplásica da mucosa do segmento inferior do esôfago, na junção gastresofágica. Isso ocorre como consequência da ação crônica do refluxo de suco gástrico sobre esse epitélio que pode evoluir para um epitélio adenocarcinomatoso.

O maior fator de risco para os tumores esofágicos em cães está relacionado com as áreas endêmicas do nematódeo *Spirocerca lupi* que parasita o cão e, com menos frequência, outros carnívoros. A forma adulta do verme é encontrada no interior de nódulos na parede do esôfago torácico onde a fêmea deposita ovos embrionados que, transportados por meio das fezes, são ingeridos por hospedeiros intermediários (besouros); a ingestão desses besouros por outros carnívoros completa o ciclo da infecção.

As formas larvares ingeridas penetram a mucosa gástrica do hospedeiro definitivo, migram através das paredes das artérias gástricas e fixam-se na parede do esôfago formando nódulos (granulomas), os quais são considerados lesões pré-neoplásicas de sarcomas (Figura 29.1).

Dessa forma, a utilização de agentes anti-helmínticos profiláticos é recomendada em cães que vivem em áreas endêmicas. Existem relatos na literatura sobre a eficácia do tratamento dos nódulos, ainda não neoplásico, com formulações à base de ivermectina.

Comportamento natural

Os tipos histológicos benignos de lesões neoplásicas do esôfago, como liomiomas e plasmocitomas têm prognóstico favorável. As neoplasias

malignas de esôfago apresentam comportamento invasivo e metastático, principalmente para os linfonodos regionais (cervical superficial e mediastinal). Os tipos malignos mais citados na literatura são carcinomas, adenocarcinomas, liomiossarcomas, fibrossarcomas e osteossarcomas, esses dois últimos em geral associados à parasitose por *Spirocerca lupi*.

A carcinogênese decorrente do parasitismo por *Spirocerca lupi* ainda não está bem elucidada. A hipótese para o início de um processo neoplásico ocorre pela intensa reação inflamatória que pode levar à proliferação celular descontrolada e à transformação maligna das células da parede esofágica, especialmente dos fibroblastos, semelhante ao que ocorre em sítios de aplicações de vacinas e medicamentos em felinos.



Figura 29.1 Nódulo de *Spirocerca lupi* em segmento esofágico de cão. Imagem cedida por Franz Naoki Yoshitoshi.

Produtos excretados ou secretados a partir do parasito também podem contribuir para a formação do tumor durante a colonização deste na parede esofágica. Os parasitos liberam fator de crescimento ósseo que pode ser

responsável pela ocorrência de lesões de espondiloses em vértebras torácicas caudais, bem como pelas lesões de osteopatia hipertrófica pulmonar, observadas em alguns casos.

A osteopatia hipertrófica apresenta-se como um aumento de volume em porção mais distal do esqueleto apendicular, principalmente em membros torácicos. É uma condição paraneoplásica que se manifesta como uma periostite proliferativa dolorosa. A condição é acompanhada de alterações hematológicas e bioquímicas, como altos valores da enzima fosfatase alcalina.

Diagnóstico

Sinais de disfagia, com ou sem evidência de obstrução do trato digestório superior, podem ser sugestivos de massas luminais ou murais no segmento esofágico. O exame radiográfico simples auxilia na identificação de dilatação ou acúmulo de gás na região da lesão ou, ainda, na identificação de nódulos ou massas que possam causar obstrução. O exame radiográfico contrastado pode fornecer imagens que delimitam o contorno das lesões.

Outros exames de imagens como ultrassonografia ou ainda tomografia computadorizada também podem ser ferramentas diagnósticas particularmente úteis.

O exame endoscópico é considerado, ao mesmo tempo, um método diagnóstico, pela possibilidade de coleta de biopsia, e de exploração para planejamento cirúrgico dos segmentos cervical e torácico (Figura 29.2).

A confirmação da natureza neoplásica da lesão é feita por meio da análise anatomopatológica e, nos casos de tumores indiferenciados ou de lesões metastáticas, a imuno-histoquímica deve ser considerada.

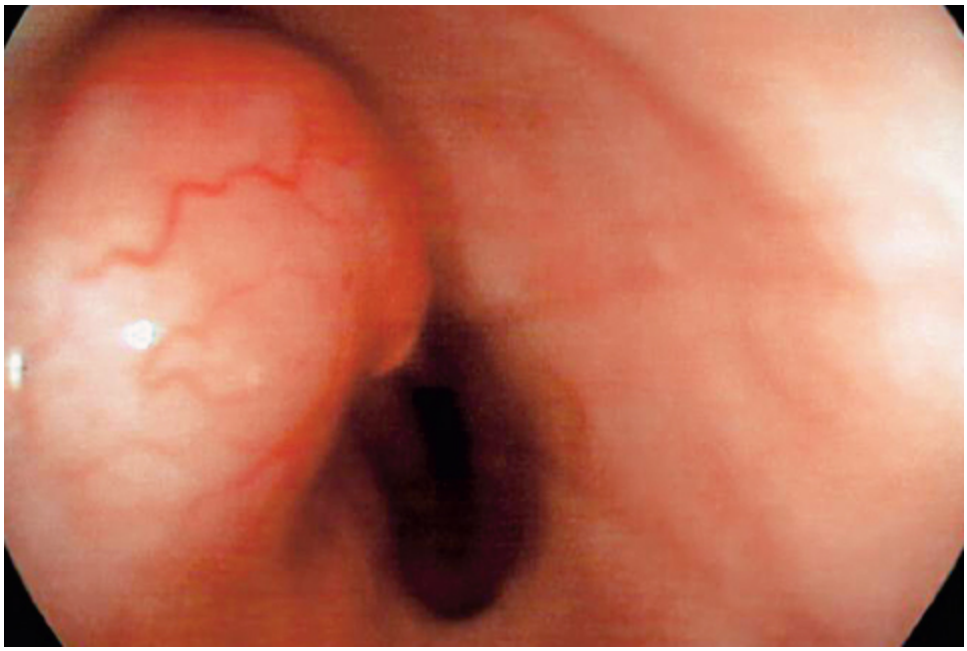


Figura 29.2 Nodulação vascularizada em parede de segmento esofágico torácico ao exame endoscópico. Imagem compatível com parasitismo por *Spirocerca lupi* em canino, macho, sem raça definida. Imagem cedida por Franz Naoki Yoshitoshi.

Estadiamento

O estadiamento clínico das neoplasias esofágicas em cães e gatos está descrito a seguir:

- Tumor primário (T):
  - T0: sem evidência de tumor
  - T1: tumor confinado ao esôfago
  - T2: tumor que invade estruturas vizinhas
  - Linfonodos regionais: cervical superficial e profundo, mediastinal (N):
  - N0: sem evidência de envolvimento dos linfonodos
  - N1: linfonodos regionais comprometidos
- Metástases a distância (M):
  - M0: sem evidência de metástases a distância
  - M1: metástases a distância confirmadas.

Tratamento

Lesões delimitadas e com possibilidade de remoção completa devem ser tratadas por cirurgia. As complicações mais comuns relacionadas com esse procedimento são: deiscência dos pontos, vazamentos de conteúdo alimentar para a cavidade torácica e estenose esofágica.

Deve-se considerar uma particularidade que o esôfago é desprovido de serosa e que a deposição de fibrina e a cicatrização da ferida cirúrgica dessa víscera possam ser mais lentas. Ainda, movimentação do sítio cirúrgico pela passagem de conteúdo alimentar não digerido misto à saliva, além de tensão na região da sutura, pode contribuir para vazamentos no sítio de sutura. Os pacientes submetidos à esofagectomia devem permanecer com sonda alimentar (via faringostomia ou gastrostomia) durante o período de cerca de 7 a 10 dias.

A quimioterapia antineoplásica pode ser considerada tratamento adjuvante à cirurgia de tumores com alto potencial metastático. Os agentes quimioterápicos indicados são: doxorrubicina, epirrubicina, mitoxantrona, em associação ou não com platinados ou ainda com alquilantes. Um estudo retrospectivo de 17 cães diagnosticados com espirocercose associada a sarcomas esofágicos (osteossarcomas, fibrossarcomas e sarcomas pouco diferenciados) confirmou aumento na sobrevida média dos animais que receberam doxorrubicina como agente quimioterápico. Cinco animais (29%) apresentaram sobrevida média de 267 dias.

Prognóstico

Pacientes submetidos ao tratamento de lesões benignas totalmente ressecadas apresentam bom prognóstico. Porém, doença inoperável ou com evidência de lesões metastáticas é considerada de prognóstico desfavorável.

Neoplasias do estômago

Incidência

Os tumores gástricos são mais comuns que os esofágicos, mas ainda raros em cães e gatos quando comparados à espécie humana; dados de literatura indicam incidência menor do que 1%. A idade média ao diagnóstico é em torno dos 9 aos 10 anos de idade e sua etiologia é desconhecida. Cães da raça Pastor-belga parecem ter predisposição às neoplasias gástricas em relação a outras raças.

Em contrapartida, em pacientes humanos, o câncer de estômago é considerado um dos tipos mais comuns em todo o mundo; no Brasil, aparece em terceiro lugar em incidência entre homens e em quinto entre as mulheres. A doença no ser humano é considerada de etiologia multifatorial e influenciada pelo meio ambiente, por variações geográficas e também por hábitos ou estilo de vida.

No ser humano, as infecções pelo bacilo gram-negativo *Helicobacter pylori*, que coloniza cronicamente a mucosa do estômago, estão relacionadas com a ocorrência do câncer gástrico. A infecção induz uma gastrite crônica que pode evoluir para gastrite atrófica, metaplasia, displasia e, finalmente, adenocarcinoma gástrico.

O consumo de alimentos salgados e ricos em compostos nitrosos, associado à baixa ingestão de frutas frescas e vegetais, aumenta o risco de câncer gástrico em humanos. Além disso, gastrites crônicas por *Helicobacter pylori* favorecem o crescimento de bactérias que catalisam a produção de compostos carcinogênicos nitrogenados e inibem a secreção gástrica do ácido ascórbico, importante agente na eliminação dos compostos nitrogenados e também de radicais livres.

A colonização da mucosa gástrica de cães por *Helicobacter pylori* já foi descrita em estudos de carcinogênese em diferentes modelos animais. Observaram-se resultados favoráveis após esquema de vacinação experimental na prevenção de infecção por *Helicobacter pylori* em cães.

Adenocarcinomas gástricos foram estudados a partir da ingestão experimental de compostos carcinogênicos, como N-metil-N-nitro-N-nitrosoguanidina (MNNG) ou N-etil-N-nitro-N-nitrosoguanidina (ENNG). A administração de altas doses de ácido fólico em cães é considerada quimiopreventiva da carcinogênese induzida pelo carcinógeno ENNG.

As neoplasias gástricas mais comuns são as de origem epitelial, especialmente representadas pelos carcinomas e adenocarcinomas que correspondem a cerca de 60 a 70% dos casos. Outros tipos menos frequentes são os tumores de musculatura lisa (liomioma e liomiossarcoma) que, histologicamente, são muito semelhantes aos tumores estromais gastrintestinais, conhecidos como tumores estromais gastrintestinais (*gastrintestinal stromal tumors* – GIST).

Mastocitomas, plasmocitomas e sarcomas histiocíticos também são condições neoplásicas que acometem a parede gástrica de cães (Figura 29.3).

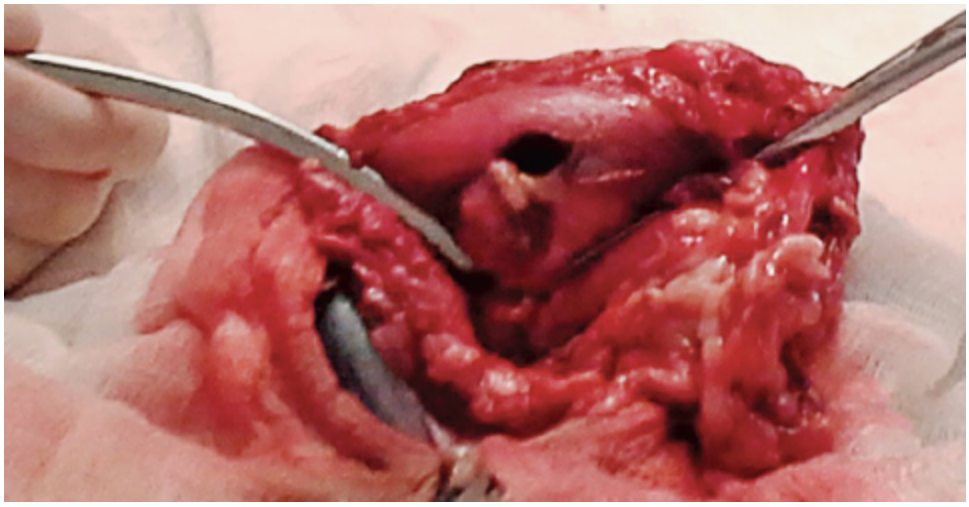


Figura 29.3 Transcirúrgico de laparotomia exploratória de neoplasia de parede gástrica com perfuração e peritonite em cão, Pinscher, macho, 14 anos. A análise anatomopatológica do tumor confirmou um mastocitoma de alto grau.

Em felinos, o tipo histológico mais comumente diagnosticado é o linfoma alimentar. Cães também podem ser acometidos por linfomas alimentares,

porém a incidência neles é muito menos frequente do que no gato.

Comportamento natural

Os adenocarcinomas gástricos originam-se do epitélio glandular e, em geral, assumem crescimento difuso e infiltrativo, podendo disseminar metástases por via intramural ou pelos linfáticos da submucosa. Os sítios mais frequentes para metástases são os linfonodos regionais (esplênico, pancreático-duodenal e hepático), o fígado, o duodeno, o omento, o pâncreas, o baço e o pulmão.

As formações mesenquimais, dependendo de sua agressividade, tendem a assumir padrão de crescimento mais delimitado. Já as complicações inerentes ao crescimento de sarcomas em geral são relacionadas com a estenose e a obstrução, parciais ou totais.

Apresentação clínica

As lesões de adenocarcinoma gástrico podem formar massas ou pólipos, únicos ou múltiplos, projetados a partir da mucosa. As lesões são mais frequentemente vistas na região da pequena curvatura e no antro pilórico, enquanto lesões de musculatura lisa são mais comumente encontradas próximas à junção gastresofágica.

Os liomiomas ou liomiossarcomas apresentam-se na forma de nódulos ou placas que podem ser evidenciados em exames de imagem como um espessamento ou como aumento de volume da parede gástrica, mais frequentemente na superfície serosa, normalmente sem ulceração dessa superfície.

O principal sinal da doença é a ocorrência de vômitos crônicos, observada em cerca de 95% dos casos, e, em situações de ulceração gástrica, hematêmese e melena. Outros sinais associados são anorexia, perda de peso, dor abdominal e ptialismo. Pacientes com sangramento secundário à ulceração gástrica podem evoluir para quadros de anemia por

deficiência de ferro com variados grau de regeneração, dependendo do período que este paciente apresenta perda de sangue.

Diagnóstico

Os exames de imagens mais indicados no diagnóstico das neoplasias gástricas são as radiografias, preferencialmente as contrastadas, a ultrassonografia, a endoscopia e a tomografia computadorizada.

O exame radiográfico contrastado, o gastrograma, evidencia os defeitos de preenchimento da cavidade gástrica e delimita o contorno de pólipos ou massas, além de alterações na superfície das dobras normais da mucosa. Por meio do exame contrastado, também é possível avaliar o tempo de esvaziamento e a motilidade gástrica.

O exame ultrassonográfico é um método útil na avaliação da espessura da parede gástrica e seu padrão de estratificação. É o exame inicialmente indicado no rastreamento dos linfonodos regionais e demais vísceras abdominais na pesquisa de metástases. A ultrassonografia ainda pode ser usada como guia para a coleta de citologia aspirativa com agulha fina de lesões gástricas, como também de linfonodos e outras áreas sugestivas de metástases.

O exame endoscópico permite avaliação direta de lesões presentes no epitélio gástrico e também da extensão da lesão (Figura 29.4). Durante o exame, é possível ainda realizar a coleta de biopsia superficial (cerca de 2 a 4 mm em profundidade), porém biopsias mais profundas que representem as camadas subjacentes à submucosa não são alcançadas com o instrumental da endoscopia.

A tomografia computadorizada é de extremo auxílio na avaliação de massas e formações que emergem tanto de epitélio como das camadas estruturais da parede gástrica. De forma semelhante ao exame ultrassonográfico, é possível identificar se há fluxo vascular nas lesões (por meio de contraste) ou, ainda, se há comprometimento de estruturas

vizinhas. A tomografia também é um exame que pode guiar a coleta de amostras de citologia por aspiração ou também de biopsia por coleta percutânea, procedimentos estes facilitados pelo fato de o paciente permanecer anestesiado e imóvel.

Morfologicamente, os carcinomas gástricos são classificados como tubulares (ou padrão intestinal) e difusos. Os tubulares exibem células neoplásicas coesas capazes de formar estruturas glandulares assemelhando-se a túbulos, papilas, ácinos ou ainda formas mais sólidas. Nos tipos difusos, as células neoplásicas não estão agregadas entre si e, talvez, em razão desse fenótipo, sejam mais agressivas na produção de lesões pouco delimitadas que infiltram as camadas do epitélio tornando-o mais espesso.

Estadiamento

O estadiamento clínico das neoplasias gástricas em cães e gatos está descrito a seguir:

- Tumor primário (T):
  - T0: sem evidência de tumor
  - T1: tumor que não invade a serosa
  - T2: tumor que invade a serosa
  - T3: tumor que invade estruturas vizinhas
  - Linfonodos regionais: linfonodos esplênico, pancreático-duodenal e hepático (N):
- N0: sem evidência de envolvimento em linfonodos
  - N1: linfonodos regionais comprometidos
  - N2: evidência de linfonodos a distância comprometidos
- Metástase a distância (M):
- M0: sem evidência de metástases a distância
  - M1: metástase a distância confirmada/detectada.



Figura 29.4 Formação de carcinoma gástrico em cão, Poodle, macho, 13 anos, verificado em exame endoscópico. Imagem cedida por Franz Naoki Yoshitoshi.

Tratamento

A cirurgia é considerada a principal modalidade terapêutica nos tumores gástricos de cães e gatos. O tratamento cirúrgico deve compreender a remoção do tumor primário, com margens cirúrgicas adequadas, além da citologia ou biopsia dos linfonodos regionais para adequado estadiamento.

A literatura veterinária pouco informa sobre a utilização de agentes antineoplásicos no tratamento das neoplasias gástricas, com exceção dos linfomas alimentares para os quais a quimioterapia é considerada tratamento de eleição.

Os agentes quimioterápicos utilizados no tratamento dos carcinomas gástricos em humanos e, potencialmente em pacientes veterinários, incluem fluoruracila, ácido folínico, etoposídeo, mitomicina, metotrexato e cisplatina. O uso de quimioterapia associada a inibidores de crescimento

epidermal (EGFR), como o trastuzumabe, é indicado em pacientes humanos com doença avançada com positividade imuno-histoquímica para o receptor desse fator. Em casos de disseminação metastática carcinomatosa peritoneal, existe indicação de quimioterapia intraperitoneal.

O EGFR foi descrito no processo de carcinogênese de carcinomas gástricos em cães. Um estudo retrospectivo avaliou a marcação imuno-histoquímica de tumores gástricos epiteliais e confirmou uma maior porcentagem de tumores EGFR positivos no tipo histológico intestinal (80%) em comparação ao tipo difuso (11%), sugerindo possibilidades terapêuticas mais direcionadas.

Para os casos indicados como tratamento paliativo, os objetivos devem ser o controle e o alívio dos vômitos. O uso de antieméticos (metoclopramida, ondansetrona), antagonistas dos receptores H2 (cimetidina, ranitidina), inibidores da bomba de prótons (omeprazol) e inibidor da substância P (citrato de maropitan) pode oferecer conforto durante o período de sobrevida.

Pacientes em tratamento paliativo em geral evoluem para quadros de desnutrição e emaciação. O suporte nutricional deve ser considerado pelo uso de sonda alimentar, por exemplo, via jejunostomia.

Prognóstico

O prognóstico é considerado favorável quando tumores pequenos e bem diferenciados são totalmente ressecados. Os pacientes com doença avançada apresentam prognóstico desfavorável e devem receber, além de terapia paliativa, suporte nutricional adequado.

Neoplasias dos intestinos

Incidência

As neoplasias que acometem os segmentos intestinais de cães ou gatos, excetuando-se os linfomas, são de baixa ocorrência e correspondem a cerca de menos de 10% de todas as neoplasias malignas.

Os animais mais velhos são mais frequentemente acometidos, embora formações polipoides possam ser observadas em cães de meia-idade. Um estudo retrospectivo com 46 casos de neoplasia maligna colônica em gatos identificou que a idade média do diagnóstico foi de 12,5 anos.

Os segmentos intestinais que correspondem ao jejuno, íleo e ceco são considerados de maior prevalência para adenocarcinoma, liomiossarcoma e linfomas, já as formas polipoides adenomatosas e carcinomatosas são os tipos mais comuns encontrados em cólon e reto.

Alguns relatos da literatura indicam maior incidência entre machos de algumas raças caninas, como Boxer, Collie, Poodle, West Highland White Terrier, Pastor-alemão e Dobermann, enquanto gatos da raça Siamês parecem apresentar maior incidência em relação às outras raças.

Um estudo retrospectivo em 1.129 amostras de tumores intestinais em felinos confirmou a incidência da neoplasia em cerca de 0,4% entre os outros tumores que acometem a espécie. O intestino delgado é o local mais prevalente de aparecimento da lesão e os tipos histológicos mais frequentes são o linfoma e o adenocarcinoma.

Desconhece-se a etiologia das neoplasias intestinais em cães e gatos. Porém, supõe-se que algumas substâncias possam atuar como carcinógenos, por exemplo: as micotoxinas provenientes de alimentos contaminados; plantas tóxicas, como a tanino, proveniente de samambaias; radiação; hidrocarbonetos policíclicos; compostos nitrogenados; herbicidas; e aminas aromáticas.

Comportamento natural

Os adenocarcinomas intestinais originam-se das células epiteliais das criptas intestinais e podem formar lesões nodulares, únicas ou múltiplas, em

forma de placas, com superfície ulcerada, com ou sem infiltração mural e que pode evoluir para estenose anular consequente à fibrose da parede. As lesões de adenocarcinoma no reto tendem a ser polipoides.

Os sítios mais comuns para a ocorrência de metástases incluem os linfonodos regionais (duodenal, mesentérico e colônico) e o fígado. Infiltração transcolônica e metástases distantes para pulmão, baço, ossos, útero, ovários, testículos e rins também já foram relatadas.

Entre os tumores mesenquimais intestinais mais comuns, estão os liomiomas e os liomiossarcomas, estes ocorrem com maior frequência no intestino grosso. Os tumores estromais gastrintestinais (GIST) em intestinos podem se apresentar de forma muito semelhante aos tumores de musculatura lisa.

Sinais clínicos

Os sinais clínicos exibidos pelos pacientes são variáveis e inespecíficos de doença crônica gastrintestinal. Nos casos de tumores localizados no intestino delgado, o animal pode apresentar vômito, anorexia, dor abdominal, perda de peso, melena e diarreia.

Nos casos em que os tumores situam-se em porções mais distais do intestino, os sinais clínicos mais comuns são hematoquezia, disquezia, tenesmo e, em alguns casos, prolapso retal.

A infiltração difusa da mucosa intestinal como nos casos de linfoma, tende a causar sinais agudos e pode levar à síndrome de má absorção, perda de peso, hipoproteinemia ou diarreia intermitente pela alteração da motilidade intestinal. O comprometimento de linfonodos mesentéricos pode resultar em obstrução de drenagem linfática e linfangiectasia.

Diagnóstico

Massas abdominais suspeitas durante a palpação devem ser avaliadas por meio de exames de imagens (radiografia com contraste, ultrassonografia ou tomografia computadorizada). O exame endoscópico pode ser

extremamente útil, porém sua indicação restringe-se às explorações do duodeno/jejuno, cólon e reto (Figura 29.5).

A exploração cirúrgica normalmente é feita após planejamento por meio de exames de imagens.

As técnicas de enterectomias e enteroanastomoses devem compreender margem cirúrgica adequada, bem como a remoção de linfonodos mesentéricos aumentados (Figura 29.6). Para um estadiamento adequado, os linfonodos próximos devem ser aspirados ou biopsiados para análise com o foco de lesão primária.

Lesões situadas em porções distal do cólon ou em reto podem ser acessadas cirurgicamente por eversão transanal. Nos casos de lesões retais são possíveis a ressecção do segmento comprometido e a anastomose do intestino remanescente diretamente ao esfíncter anal[1], porém, ao utilizar essa técnica, não se pode avaliar nem coletar amostras dos linfonodos regionais. Para remoção em bloco de segmentos colorretais, o acesso deve ser combinado à laparotomia.

Na impossibilidade de remoção cirúrgica total do tumor, a prioridade é eliminar obstruções que comprometam o trânsito de conteúdo fecal. A técnica de colostomia, amplamente aplicada na Medicina Humana nos casos de ressecções extensas de cólon, não é descrita na literatura veterinária como procedimento terapêutico; os relatos restringem-se à aplicação experimental.

A técnica de colostomia retocutânea temporária em cão foi descrita, com sucesso, por um serviço privado nos EUA como parte do tratamento de um sarcoma perineal que causava grave disquezia. O relato traz detalhes sobre a realização do procedimento, bem como cuidados no manuseio e na limpeza da fístula cirúrgica.

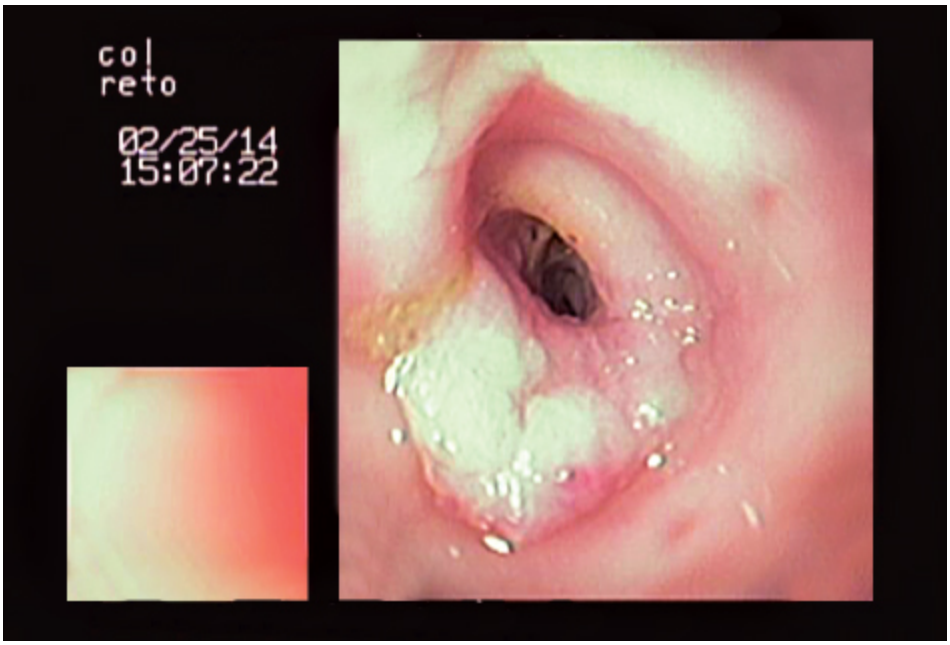


Figura 29.5 Exame endoscópico de segmento colorretal que evidencia proliferação intraluminal que causa obstrução parcial a 8,5 cm de orifício anal em paciente felina, sem raça definida, fêmea, 10 anos. A análise anatomopatológica confirmou carcinoma intestinal moderadamente diferenciado. Imagem cedida por Franz Naoki Yoshitoshi.

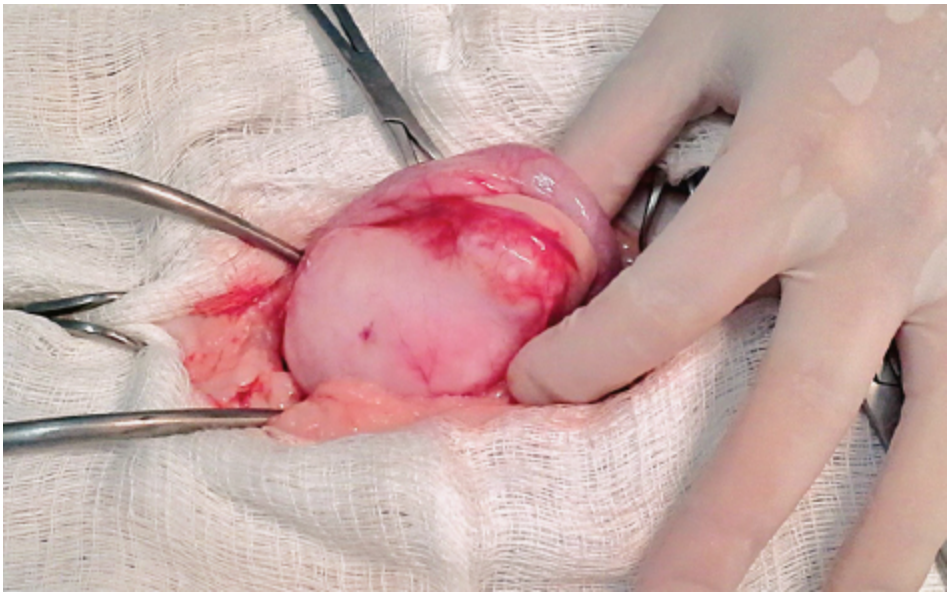


Figura 29.6 Transcirúrgico de laparotomia para enterectomia de carcinoma em cólon da paciente da Figura 29.5 na qual se observa importante aumento de volume de linfonodo metastático.

Estadiamento

O estadiamento clínico das neoplasias intestinais em cães e gatos está descrito a seguir:

- Tumor primário (T):
  - T0: sem evidência de tumor
  - T1: tumor que não invade a serosa
  - T2: tumor que invade a serosa
  - T3: tumor que invade estruturas vizinhas
  - Linfonodos regionais: mesentéricos, celíacos, cólicos e retais (N):
- N0: sem evidência de envolvimento linfonodal
  - N1: linfonodos regionais comprometidos
  - N2: evidência de linfonodos a distância comprometidos
  - Metástase a distância (M):
- M0: sem evidência de metástases a distância
  - M1: metástase a distância confirmada.

Semelhantemente às demais neoplasias do trato digestório, o tratamento quimioterápico dos tumores intestinais, excetuando-se os linfomas, não é descrito na literatura veterinária como efetivos. Os protocolos terapêuticos mais utilizados em Medicina Humana são baseados em 5-fluoruracila e leucovorin, associados ou não a agentes platinados ou ao irinotecano. Mais recentemente, a combinação do inibidor de fator de crescimento vascular (bavacizumab) à quimioterapia convencional tem resultado em respostas clínicas objetivas em pacientes com câncer colorretal avançado.

Em Medicina Veterinária, a eficácia da quimioterapia adjuvante no aumento da sobrevida ou no controle de doença avançada ainda não está confirmada. Para isso são necessários estudos e acompanhamento clínico de pacientes tratados e não tratados.

Versões de protocolos humanos, adaptados aos pacientes veterinários, como associação de 5-fluoruracila e ácido folínico, podem ser uma opção

para tumores epiteliais diagnosticados em estádio avançado. As formas mesenquimais podem ser tratadas com protocolos à base de doxorrubicina e alquilantes ou carboplatina.

Prognóstico

É considerado favorável o prognóstico para lesões benignas ou tumores bem diferenciados e totalmente ressecados cirurgicamente e sem evidência de doença metastática.

Pacientes com doença avançada devem receber tratamento paliativo adequado tendo em vista suporte nutricional, redução de sangramento pelo tumor, controle da dor e desconforto, além da autonomia do paciente para a evacuação.

Neoplasias do pâncreas exócrino

Os tumores que acometem o pâncreas são raros em cães (< 0,5% dentre todas as neoplasias no cão) e ainda mais raros em gatos. A maioria emerge do pâncreas exócrino e, em geral, exibe comportamento marcadamente maligno. Metástase a estruturas próximas como fígado e linfonodos pode ocorrer precocemente por disseminação intracavitária.

Incidência e etiologia

A incidência da doença é maior em cães mais velhos com certa tendência entre as fêmeas. As raças descritas na literatura como de maior risco são Airedale Terrier, Boxer, Labrador Retriever e Cocker Spaniel.

A etiologia permanece desconhecida, porém alguns estudos sugerem uma origem embrionária estimulada por fatores de crescimento.

Comportamento natural

As formas benignas, menos comuns, em geral são representadas por nódulos pequenos e únicos, circundados por cápsula fibrosa.

Histologicamente, a diferenciação entre lesões hiperplásicas e adenomatosas pode ser difícil.

As formas mais comuns são os adenocarcinomas pancreáticos de origem ductal ou acinar. Em cães, parece haver uma tendência para que as lesões ocorram na porção medial do pâncreas enquanto em gatos o comprometimento difuso parece ser mais comum. Áreas de necrose, calcificação e hemorragia são rotineiras (Figura 29.7). Metástases difusas, locais ou a distância podem ocorrer até mesmo por implantação de colônias celulares em peritônio, mesentério, órgãos gastrintestinais adjacentes, pulmões e fígado e, com menor ocorrência, em baço, rim e diafragma. O rápido crescimento do tumor primário e sua disseminação metastática precoce combinados aos efeitos proteolíticos das células que o compõem resultam em uma apresentação clínica agressiva associada à dor e desconforto abdominal.

Sinais clínicos e diagnóstico

Pacientes acometidos por esse tipo de neoplasia podem exibir sinais inespecíficos de pancreatite. A evidência de perda de peso associada à distensão abdominal por efusão peritoneal deve ser investigada.

A ultrassonografia abdominal pode sugerir o foco primário da neoplasia, além de auxiliar na coleta, por aspiração com agulha fina, de estruturas suspeitas de comprometimento metastático. Em geral, o diagnóstico somente é concluído por meio da exploração cirúrgica. O exame de tomografia computadorizada é importante no planejamento cirúrgico ou na constatação de condição inoperável do paciente.

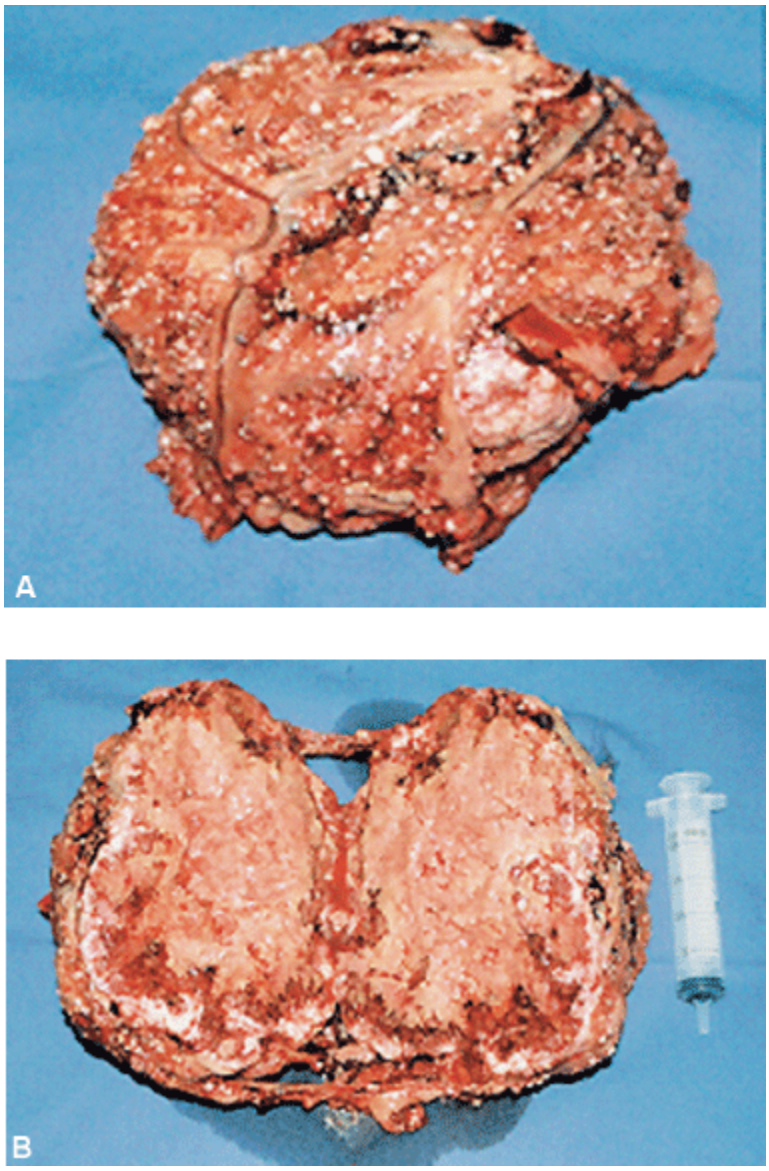


Figura 29.7 Adenocarcinoma pancreático acinar em cão da raça Labrador, fêmea intacta, 4 anos, em seu aspecto macroscópico intacto (**A**) e após secção medial, em escala com uma seringa de 20 mℓ (**B**). São evidenciadas irregularidade de formação, áreas de calcificação, hemorragia e necrose.

Estadiamento

O estadiamento clínico das neoplasias do pâncreas exócrino em cães e gatos está descrito a seguir:

- Tumor primário (T):
  - T0: sem evidência de tumor

  - T1: tumor presente
- Linfonodos regionais (N):
  - N0: sem comprometimento de linfonodos regionais (pancre-ático-duodenais)
  - N1: linfonodo regional acometido
  - N2: linfonodo a distância acometido
- Metástase a distância (M):
  - M0: sem evidência de metástases a distância
  - M1: metástase a distância detectadas.

Semelhantemente às demais neoplasias do trato digestório, o tratamento quimioterápico dos tumores intestinais, excetuando-se os linfomas, não é descrito na literatura veterinária como efetivos. Os protocolos terapêuticos mais utilizados em Medicina Humana são baseados em 5-fluoruracila e leucovorin, associados ou não a agentes platinados ou ao irinotecano. Mais recentemente, a combinação do inibidor de fator de crescimento vascular (bavacizumab) à quimioterapia convencional tem resultado em respostas clínicas objetivas em pacientes com câncer colorretal avançado.

Em Medicina Veterinária, a eficácia da quimioterapia adjuvante no aumento da sobrevida ou no controle de doença avançada ainda não está confirmada. Para isso são necessários estudos e acompanhamento clínico de pacientes tratados e não tratados.

Versões de protocolos humanos, adaptados aos pacientes veterinários, como associação de 5-fluoruracila e ácido folínico, podem ser uma opção para tumores epiteliais diagnosticados em estádio avançado. As formas mesenquimais podem ser tratadas com protocolos à base de doxorrubicina e alquilantes ou carboplatina.

Tratamento

Em Medicina Humana, a exérese cirúrgica é o único tratamento eficaz para os casos de carcinomas pancreáticos e o sucesso está relacionado com a

presença ou não de metástases.

A pancreatectomia total ou pancreatoduodenectomia (procedimento de Whipple) em cães tem sido descrita na literatura médica mais como uma técnica experimental em estudos de digestibilidade do que como terapêutica sem, contudo, comprovar melhores resultados em relação às técnicas menos ablativas.

A gastrojejunostomia promove a comunicação direta do estômago ao jejuno e pode ser considerada um procedimento paliativo nas obstruções biliares que o tumor primário ou metastático possa ocasionar.

O tratamento quimioterápico tem pouco valor nas malignidades do pâncreas exócrino de pacientes veterinários. Deve ser considerada também a resistência inata do órgão aos agentes antineoplásicos, além da natureza agressiva da doença que, em geral, por ser diagnosticada tardiamente, diminui possibilidade de resposta satisfatória.

Em humanos, há confirmação de que a quimioterapia adjuvante aumenta a sobrevida dos pacientes tratados em relação aos não tratados. O agente mais utilizado é a gencitabina, que pode ser associada ou não à radioterapia intraoperatória.

Prognóstico

O prognóstico dos tumores pancreáticos exócrinos é considerado desfavorável. Não existem relatos de sobrevida de 1 ano em pacientes veterinários após o diagnóstico.

Tumores estromais gastrintestinas

Os GIST são tumores que emergem da parede do trato digestório, porém não são considerados nem tumores mesenquimais nem tumores linfoides. Microscopicamente, são muito semelhantes aos tumores de musculatura lisa, porém uma análise mais cuidadosa confirma que são neoplasias que exibem celularidade com características de musculatura lisa, células

neurais, miofibroblastos, células mesenquimais indiferenciadas e células de Cajal. Acredita-se que as células de Cajal, as quais atuam como marca-passo coordenando a contração dos intestinos, sejam uma das mais importantes no processo de carcinogênese dos GIST.

As informações da literatura sobre GIST em cães indicam que as lesões aparecem com mais frequência no intestino (cerca de 75%) e no estômago (cerca de 20%).

A maioria dos GIST demonstra expressão da proteína Kit, codificada pelo gene *c-kit*, que atua como um receptor de tirosinoquinase em processos de diferenciação, proliferação e migração celular em vários tipos celulares, incluindo as células de Cajal. Semelhantemente ao que ocorre em mastocitomas em cães, foram identificadas mutações no éxon 11 do gene *c-kit* em GIST diagnosticados tanto em pessoas como em cães. A marcação imuno-histoquímica positiva para Kit é indicada para a diferenciação entre os GIST de musculatura lisa do trato digestório.

Em humanos, o prognóstico é dependente da apresentação do estadiamento do paciente. Pequenos nódulos em serosa, incidentalmente diagnosticados e tratados, em geral têm curso benigno. A ocorrência de metástases peritoniais e hepáticas implica sobrevida mais curta. Os GIST diagnosticados em cães e gatos também podem apresentar um curso benigno, porém cerca de 30% evoluem para metástases.

A sintomatologia observada em cães e gatos com GIST não difere dos demais tumores gastrintestinais, como vômito, inapetência, melena, hematoquezia, perda de peso e hematêmese. O tratamento é baseado em cirurgia, como abordado para os tumores mesenquimais.

Em humanos, a primeira etapa de tratamento dos GIST é a cirurgia radical, porém cerca de 40 a 50% dos casos desenvolvem recidiva ou metástases. Os tratamentos quimioterápicos convencionais não são efetivos em casos avançados, porém a introdução dos inibidores de tirosinoquinase

em casos inoperáveis e metastáticos da doença revolucionou o tratamento desses pacientes.

Poucos são os relatos sobre pacientes veterinários submetidos a tratamentos. Um estudo, porém, confirmou que a média de sobrevida de 17 cães tratados por cirurgia foi de 37,4 meses, comparada com 7,8 meses para tumores malignos de musculatura lisa e 2,9 meses para carcinomas indiferenciados.

Em Medicina Veterinária, não há relatos na literatura sobre o uso de quimioterápicos ou, ainda, dos inibidores de tirosinoquinase em casos de GIST, porém os autores consideram que esses fármacos sejam promissores nesses casos.

Neoplasias neuroendócrinas do trato digestório

As neoplasias neuroendócrinas, também conhecidas como carcinoides, foram inicialmente definidas como originárias de células do neuroectoderma, tecido embrionário que emerge da crista neural. Mais recentemente, essas células foram consideradas originárias do endoderma e que, quando associadas às células epiteliais, fazem parte do sistema endócrino difuso.

O sistema endócrino difuso é formado por células neuroendócrinas dispersas e presentes em vários tecidos, especialmente no trato respiratório, em toda a mucosa do trato digestório e nos ductos pancreáticos e biliares.

Esse sistema é composto por células secretórias de diferentes tipos de peptídios e hormônios, como gastrina, secretina, serotonina, glucagon, somatostatina, entre outros. A ação dessas substâncias pode ser direcionada localmente (mecanismo parácrino) ou a tecidos e órgãos distantes, alcançados por meio da corrente circulatória (mecanismo endócrino).

Morfologicamente, as células neuroendócrinas têm grânulos secretórios característicos que podem ser identificados com marcadores à base de prata. A marcação imuno-histoquímica pode expressar proteínas específicas como

sinaptofisina, citoqueratina, somatostatina, serotonina e, principalmente, cromogranina e NSE (*neuron specific enolase*). Os painéis imuno-histoquímicos para tumores do trato digestório são:[2]

- Tumores epiteliais × mesenquimais de esôfago, estômago e intestinos: vimentina; AE1AE3; CK7; CK20; 1A4; Desmina; S100; CD57
- Tumores neuroendócrinos × pâncreas exócrino: AE1AE3; vimentina; cromogranina; SNF; NSE; ac–insulina
- GIST (*gastrintestinal stromal tumors*): AE1AE3; 1A4; S100; Desmina; C-kit; HHF35.

As lesões dos tumores carcinoides em trato digestório apresentam semelhanças com os carcinomas e podem ocorrer tanto no intestino delgado como no grosso; frequentemente, ocasionam metástases para o fígado. O comportamento biológico, em geral agressivo, nem sempre favorece a remoção cirúrgica do tumor e o prognóstico tende a ser desfavorável pela ocorrência rápida de disseminação metastática para linfonodos, peritônio, vísceras abdominais e pulmões. A eficácia da quimioterapia e da radioterapia ainda não é bem conhecida.

Spugnini *et al*.[3] relatam o caso de um cão submetido à ressecção cirúrgica completa de um carcinoide em jejuno que, após receber quimioterapia adjuvante à base de carboplatina foi acompanhado por 18 meses, sem evidência de complicações ou recidiva.

Referências bibliográficas

1. DANOVA, N. A.; ROBLES-EMANUELLI, J. C.; BJORLING, D. E. Surgical excision of primary canine rectal tumors by an anal approach in twenty-three dogs. *Vet Surg.* v.35, p. 337, 2006.
2. SUEIRO, F. A. R.; ALESSI, A. C.; CHAGAS, C. A. *et al*. Immunohistochemistry in diagnostic veterinary pathology: a critical review. *J. Bras. Patol. Med. Laborat.*, v. 41, n. 4, p. 263-270, 2005.

3. SPUGNINI, E. P.; GARGIULO, E.; ASSIN, R. *et al*. Adjuvant carboplatina for the treatment of intestinal carcinoid in a dog. *In vivo*, v. 22, p. 759, 2008.

Bibliografia

BAILEY, W. S. Spirocerca lupi: a continuing inquiry. *J. Parasitol*., v. 58, n. 1, p. 3-22, 1972.

BAUDIN, E.; GIGLIOTTI, A.; DUCREUX, M. *et al*. Neuron-specific enolase and chromogranin A as markers of neuroendocrine tumors. *Br. J. Cancer*, v. 78, p. 1102, 1998.

BECK, C.; SLOCOMBE, R. F.; O'NEILL, T. *et al*. The use of ultrasound in investigation of gastric carcinoma in a dog. *Aust. Vet. J*., v. 79, p. 332-334, 2001.

BECK, J. A.; SIMPSON, D. S. Surgical treatment of gastric leiomyoma in a dog. *Aust. Vet. J*., v. 77, p. 161-163, 1999.

BENNETT, P. F.; HAHN, K. A.; TOAL, R. L. *et al*. Ultrasonographic and cytopathological diagnosis of exocrine pancreatic carcinoma in the dog and cat. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc*., v. 37. p. 466-473, 2001.

BERGMAN P. J. Canine hepatic neuroendocrine carcinoma: an immunohistochemical and electron microscopic study. *Vet. Pathol*., v. 42, p. 140, 2005.

BIRCHARD, S. J.; COUTO, C. G.; JOHNSON, S. Nonlymphoid intestinal neoplasia in 32 dogs and 14 cats. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc*., v. 22, p. 533-537, 1986.

BRODEY, R. S.; THOMSON, R. G.; SAYER, P. D. *et al*. Spirocerca lupi infection in dogs in Kenya. *Vet. Parasitol*., v. 3, p. 49-59, 1977.

CORNELIUS, L. M. Laboratory diagnoisis of acute pancreatitis and pancreatic adenocarcinoma. *Vet. Clin. North Am.*, v. 6, p. 671-678, 1976.

CREW, K.; NEUGUT, A. I. Epidemiology of gastric cancer. *World J. Gastroenterol*., v. 12, p. 354-362, 2006.

DE MEESTER, T. R. Clinical biology of the Barret's metaplasia, dysplasia to carcinoma sequence. *Surg. Oncol*., v. 16, p. 91-102, 2001.

DEMETRIOU, J. L.; WELSH, E. M. J. Rectal prolapse of an ileocaecal neoplasm associated with intussusception in a cat. *Fel. Med. Surg*., v. 1, n. 4, p. 253-256, 1999.

FANT, P.; CALDIN, M.; FURLANELLO, T. *et al*. Primary gastric histiocytic sarcoma in a dog – a case report. *J. Vet. Med. A*., v. 51, p. 358-362, 2004.

FONSECA, E. J.; DO AMARANTE E. E. V. G.; ABBOUD, L. C. S. *et al*. Fatal esophageal fibrosarcoma associated to parasitism by spirurid nematode Spirocerca lupi in a dog: a case report. *J. Parasit. Dis.*, v. 36, n. 2, p. 273-276, 2012.

FROST, D.; LASOTA, J.; MIETTINEN, M. Gastrintestinal stromal tumors and leiomyomas in the dog: a histopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 50 cases. *Vet. Pathol*., v. 40, p. 42, 2003.

GUALTIERI, M.; MONZEGLIO, M. G.; SCANZIANI, F. Gastric neoplasia. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, v. 29, p. 415, 1999.

HAPPONEN, I.; LINDEN, J.; SAARI, S. *et al*. Detection and effects of helicobacters in healthy dogs and in dogs with signs of gastritis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 213, p. 1767, 1998.

HURWITZ, H.; FEHRENBACHER, L.; NOVOTNY, W. *et al*. Bevacizumabe plus Irinotecan, Fluoruracila, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. *N. Engl. J. Med.*, v. 350, p. 2335, 2004.

KOK, D. J.; WILLIAMS, E. J.; SCHENKER, R. *et al*. The use of milbemycin oxime in a prophylactic anthelmintic programme to protect puppies, raised in an endemic area, against infection with Spirocerca lupi. *Vet. Parasitol.*, v. 15, p. 277, 2010.

KOSOVSKY, J. G.; MATTHIESEN, D. T.; PATNAIK, A. K. Small intestinal adenocarcinoma in cats: 32 cases. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 192, p. 233, 1988.

KUMAGAI, K.; UCHIDA, K.; MIYAMOTO, T. *et al*. Three cases of canine gastrintestinal stromal tumors with multiple differentiations and c-kit-expression. *J. Vet. Med. Sci.*, v. 65, p. 1119, 2003.

KURIHARA, M. Inducement of canine gastric cancer by N-ethyl-N’-nitro-N-nitrosoguanidine (ENNG). *Gastric Cancer*, v. 1, p. 95, 1998.

LAMB, C. R.; GRIERSO, J. Ultrasonographic appearance of primary gastric neoplasia in 21 dogs. *J. Small Anim. Pract*., v. 40, 211, 1999.

LAVY, E.; HARRUS, S.; MAZAKI-TOVI, M. *et al*. Spirocerca lupi in dogs: prophylatic effect os doramectina. *Res. Vet. Sci*., v. 75, p. 217, 2003

LE SUEUR, C.; BOUR, S.; SCHAPER, R. Efficacy of a combination of imidacloprid 10% moxidectin 2.5% spot-on (Advocate® for dogs) in the preventionof canine spirocercosis (Spirocerca lupi). *Parasitol. Res*., v. 107, p. 1463, 2010.

LOBETTI, R. G. Survey of the incidence, diagnosis, clinical manifestations and treatment of Spirocerca lupi in South Africa. *J. S. Afr. Vet. Assoc*., v. 71, p. 43, 2000.

MATHIOS. E. M.; RALLIS, T.; KOUTINAS, F. A. *et al*. Clinical signs and clinicopathologic abnormalities in dogs with clinical spirocercosis: 39 cases (1996–2004) *J. Am. Vet. Med. Association.*, v. 228A, p. 1063, 2006.

MAZAKI-TOVI, M.; BANETH, G.; AROCH I. *et al*. Canine spirocercosis: clinical, diagnostic, pathologic, and epidemiologic characteristics. *Vet. Pathol*., v. 107, p. 235, 2002.

MELÉNDEZ, R. D.; SUÁREZ-PELLÍN, C. Spirocerca lupi and dogs: the role of nematodes in carcinogenesis. *TRENDS in Parasitology*, v. 17, 2001.

MINKUS, G.; JUTTING, U.; AUBELE, M. *et al*. Canine neuroendocrine tumors of the pancreas: a study using image analysis techniques for the discrimination of metastatic *versus* nonmetastatic tumors. *Vet. Path.*, v. 34, p. 138, 1997.

MORELLO, E.; MARTANO, M.; SQUASSINO, C. *et al*. Transanal pull-through rectal amputation for treatment of colorectal carcinoma in 11 dogs. *Vet. Surg.*, v. 37, p. 420, 2008.

MORRIS, J.; DOBSON, J. Gastrintestinal tract. In: MORRIS, J.; DOBSON, J. *Small Animal Oncology.* Osford: Blackwell Science, p. 125-143, 2001.

MORRISON, W. B. Nonlymphomatous cancers of the esophagus, stomach, and intestines. In: MORRISON, W. B. *Cancer in Dogs and Cats Medical and Surgical Management*. 2. ed. Jackson: New Media, p. 527-533, 2002.

OKANISHI, H.; MATSUMOTO. J.; AOKI. H. *et al*. Successful resolution of esophageal granulomas in a dog infected with Spirocerca lupi. J. *Vet. Med. Sci.*, v. 75, p. 1629, 2013.

OWEN, L. N. *TNM Classification of Tumors in Domestic Animals.* Geneve: WHO, 1980.

PATNAIK, A. K.; HURVITZ, A. I.; JOHNSON, G. F. Canine intestinal adenocarcinoma and carcinoid. *Vet. Pathol*., v. 17, p. 149, 1980.

PATNAIK, A. K.; HURVITZ, A. I.; LEIBERMAN, P. H. Canine hepatic neoplasms: a clinicopathologic study. *Vet. Pathol*., v. 17, p. 553,1980.

PATNAIK, A. K.; LIEBERMAN, P. H.; HURVITZ, A. I. *et al*. Canine hepatic carcinoids. *Vet. Pathol*., v. 18, p. 445, 1981

PATNAIK, A. K.; LIU, S. K.; JOHNSON, G. F. Feline intestinal adenocarcinoma: a clinicopathological study of 22 cats. *Vet. Pathol.*, v. 13, p. 1-10, 1976.

PHILLIPS, B. S. Tumors of the intestinal tract. In: WITRHOW, S. J.; MACEWEN, E. G. *Small Animal Clinical Oncology.* 5. ed. Philadelphia: Saunders, p. 412, 2013.

PRATER, M. R.; FLATLAND, B.; NEWMAN, S. J. *et al*. Diffuse annular fusiform adenocarcinoma in a dog. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v. 36, n. 2, p. 169, 2000.

RANEN, E.; DANK, G.; LAVY, E. *et al*. Oesophageal sarcomas in dogs: histological and clinical evaluation. *Vet. J.*, v. 178, p. 78-84, 2008.

RANEN, E.; LAVY, E.; AIZENBERG, I. *et al*. Spirocercosis-associated esophageal sarcomas in dogs a retrospective study of 17 cases (1997-2003). *Vet. Parasitol.*, v. 119, p. 209, 2004.

RANEN, E.; SHAMIR, M. H.; SHAHA, R. *et al*. Partial esophagectomy with single layer closure for treatment of esophageal sarcomas in 5 dogs. *Vet. Surg.*, v. 38, p. 428, 2004.

RIDGEWAY, R. L.; SUTER, P. F. Clinical and radiographic signs in primary and metastatic esophageal neoplasms of the dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 174, p. 700, 1979.

RISSETTO, K.; VILLAMIL, J. A.; SELTING, K. A. *et al*. Recent trends in feline intestinal neoplasia: an epidemiologic study of 1,129 cases in the veterinary medical database from 1964 to

2004. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc*., v. 47, p. 28, 2011.

ROSSI, G.; RUGGIERO, P.; PEPPOLONI, S. *et al*. Therapeutic vaccination against Helicobacter pylori in beagle dog experimental model: safety, immunogenicity, and efficacy. *Infect. Immun.*, v. 72, p. 3252, 2004.

RUIZ, F. S.; ALESSI, A. C.; CHAGAS, C. A. *et al*. Immunohistochemistry in diagnostic veterinary pathology: a critical review. Imuno-histoquímica na patologia veterinária diagnóstica: uma revisão crítica. *J. Bras. Patol. Med. Lab*., v. 41, p. 263, 2005.

RUSSELL" K. N.; MEHLER, S. J.; SKORUPSKI, K. A. *et al*. Clinical and immunohistochemical differentiation of gastrintestinal stromal tumors from leiomyosarcomas in dogs: 42 cases (1990-2003). *J. Am. Vet. Med. Assoc*., v. 230, p. 1329, 2007.

SANTOS, A. S. O.; SILVEIRA, L. S.; LEMOS, L. S. *et al*. Aneurismas aórticos pela espirocercose canina em Brasília (relato de caso). *Ver. Bras. Saúde Prod. Anim.*, v. 5, p. 25, 2004.

SCANZIANI, E.; GIUSTI, A. M.; GUALTIERI, M. *et al*. Gastric carcinoma in the Belgian shepherd dog. *J. Small Anim. Pract*., v. 32, p. 465, 1991.

SHARPE, A.; CANNON, M. J.; LUCKE, V. M. *et al*. Intestinal haemangiosarcoma in the cat: clinical and pathological features of four cases. *J. Small Anim. Pract*., v. 41, n. 9, p. 411, Sep. 2000.

SLAWIENSKI, M. J.; MAULDIN, G. E.; MAULDIN, G. N. *et al*. Malignant colonic neoplasia in cats: 46 cases (1990-1996). *J. Am. Vet. Med. Assoc*., v. 211, n. 7, p. 878, 1997.

SWANN, H. M.; HOLT, D. E. Canine gastric adenocarcinoma and leiomyosarcoma: a retrospective study of 21 cases (1986-1999) and literature review. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v. 38, p. 157-164, 2002.

SYKES, G. P.; COOPERV, B. J. Canine intestinal carcinoids. *Vet. Pathol*., v. 19, p. 120, 1982.

TAKIGUCHI, M.; YASUDA, J.; HASHIMOTO, A. *et al*. Esophagel/gastric adenocarcinoma in dog. *J. Anim. Hosp. Assoc*., v. 33, p. 42, 1997.

TURK, M. A. M.; GALLINA, A. M.; RUSSEL, T. S. Non-hemopoietic gastrintestinal neoplasia in cats. *Vet. Pathol.*, v. 18, p. 614, 1981.

VALERIUS, K. D.; POWERS, B. E.; MCPHERRON, M. A. *et al*. Adenomatous polyps and carcinoma in situ of the canine colon and rectum: 34 cases (1982-1994) *J. Am. Anim. Hosp. Assoc*., v. 33, p. 156,1997.

VAN DER MERWE, L. L.; KIRBERGER, R. M.; CLIFT, S. *et al*. Spirocerca lupi infection in the dog: a review. *Vet. J*., v. 176, p. 294, 2008.

WHITE, R. A. S. Tumors of the intestines. In: DOBSON, J. M.; LASCELLES, B. D. X. *BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology*. 2. ed. Quedgeley: British *Small Animal Veterinary Association*, p. 229-233, 2003.

WIKSE, T. S.; JÖRUNDSSON, E.; NØDTVEDT3, A. *et al*. Breed predisposition to canine gastric carcinoma – a study based on the Norwegian canine cancer register**.** *Acta Vet. Scand.*, v. 55, 2013.

WILLARD, M. D. Alimentary neoplasia in geriatric dogs and cats. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract*., v. 42, p. 693, 2012.

WITHROW, S. J. Esophageal cancer. In: WITHROW, S. J.; MACEWEN, E. G. (eds.). *Small Animal Clinical Oncology*, 5. ed. Philadelphia: Saunders, p. 399-400, 2013.

WITHROW, S. J. Exocrine cancer of the Pancreas. In: WITHROW, S. J.; MACEWEN, E. G. (eds.). *Small Animal Clinical Oncology*. 5. ed. Philadelphia: Saunders, p. 401-402, 2013.

WITHROW, S. J. Gastric cancer. In: WITHROW, S. J.; MACEWEN, E. G. (eds.). *Small Animal Clinical Oncology.* 3. ed. Philadelphia: Saunders, p. 402-404, 2013.

XIAO, S. D.; MENG, X. J.; SHI, Y. *et al*. Interventional study of high dose folic acid in gastric carcinogenesis in beagles. *Gut*, v. 50, p. 50, 2006.

ZDENKOWSKI, N.; CHEN, N. S.; VAN DER WESTHUIZEN, A. *et al*. Curative strategies for liver metastases from colorectal cancer: a review. *Oncologist*., v. 17, p. 201, 2012.

OceanofPDF.com

30 Neoplasias Perianais

Sabrina Marin Rodigheri, Carlos Roberto Daleck e Andrigo Barboza De Nardi

Introdução

A região perianal é constituída por variados grupos celulares e glandulares que podem originar diferentes tipos de neoplasias. Os principais tumores que acometem a região perianal são provenientes de glândulas sebáceas e sudoríparas características da região. As neoplasias de origem sebácea desenvolvem-se a partir das glândulas perianais e são denominadas adenoma e adenocarcinoma perianal. As neoplasias de origem sudorípara são provenientes das glândulas apócrinas localizadas no interior dossacos anais e são denominadas adenoma e adenocarcinoma dos sacos anais. Tumor venéreo transmissível, lipoma, mastocitoma (Figura 30.1), carcinoma de células escamosas, melanoma, linfoma (Figura 30.2) e sarcomas de tecidos moles também podem se desenvolver na região perianal de cães e gatos.

Neoplasias das glândulas perianais

Incidência e etiologia

As neoplasias das glândulas perianais são também denominadas neoplasias das glândulas circum-anais ou neoplasias das glândulas hepatoides. Esses tumores são extremamente comuns em cães, porém não são reconhecidos em gatos, uma vez que essa espécie não apresenta glândulas com morfologia semelhante na região perianal.

Os adenomas perianais (adenomas hepatoides) constituem de 58 a 96% dos tumores perianais caninos e representam a terceira neoplasia de maior incidência em machos. Prevalecem em cães com idade entre 8 e 13 anos, das raças Cocker Spaniel, Beagle, Husky Siberiano, Lhasa Apso, Shih-tzu, Bulldog e Samoieda. Os adenocarcinomas perianais (adenocarcinomas hepatoides) são menos frequentes que os adenomas, representando de 3 a 17% de todas as neoplasias perianais. Prevalecem em cães machos, com idade média de 8 a 12 anos, das raças Pastor-alemão, Husky Siberiano, Shih-tzu, Samoieda e Malamute do Alaska.

A etiologia das neoplasias perianais é desconhecida, mas acredita-se que o desenvolvimento e a progressão dos tumores sejamhormônio-dependentes, sendo o seu crescimento estimulado por hormônios androgênicos e inibido por hormônios estrogênicos. Adicionalmente, acredita-se que os tumores testiculares intersticiais podem predispor o desenvolvimento de neoplasias perianais em decorrência da maior concentração de andrógenos circulantes. Relatos demonstram que um em cada três cães com tumores hepatoides apresentam neoplasias testiculares concomitantes (Figura 30.3).



Figura 30.1 Apresentação clínica de mastocitoma perianal em cão da raça Rottweiler.



Figura 30.2 Apresentação clínica de linfoma perianal em cão sem raça definida.

Os tumores perianais são infrequentes em fêmeas e a maior incidência da neoplasia é observada em animais submetidos a ovariossalpingo-histerectomia. Nas fêmeas castradas, os baixos níveis de estrógeno não

suprimem o crescimento tumoral influenciado pela testosterona secretada pelas glândulas adrenais. O desenvolvimento de neoplasias perianais em animais castrados também pode sinalizar hiperfunção adrenocortical. Pesquisadores relataram um caso de adenoma perianal em fêmea da espécie canina, castrada, portadora de hiperadrenocorticismo hipófise-dependente que apresentava elevadas concentrações séricas de cortisol e testosterona.

Comportamento natural

As glândulas perianais são denominadas glândulas hepatoides por apresentarem morfologia semelhante aos hepatócitos. São glândulas sebáceas modificadas, encontradas somente em canídeos e bovinos, que se localizam preferencialmente ao redor do ânus e da base da cauda, mas também podem ser observadas na superfície dorsolateral dos membros pélvicos, no prepúcio e na linha média ventral e dorsal.

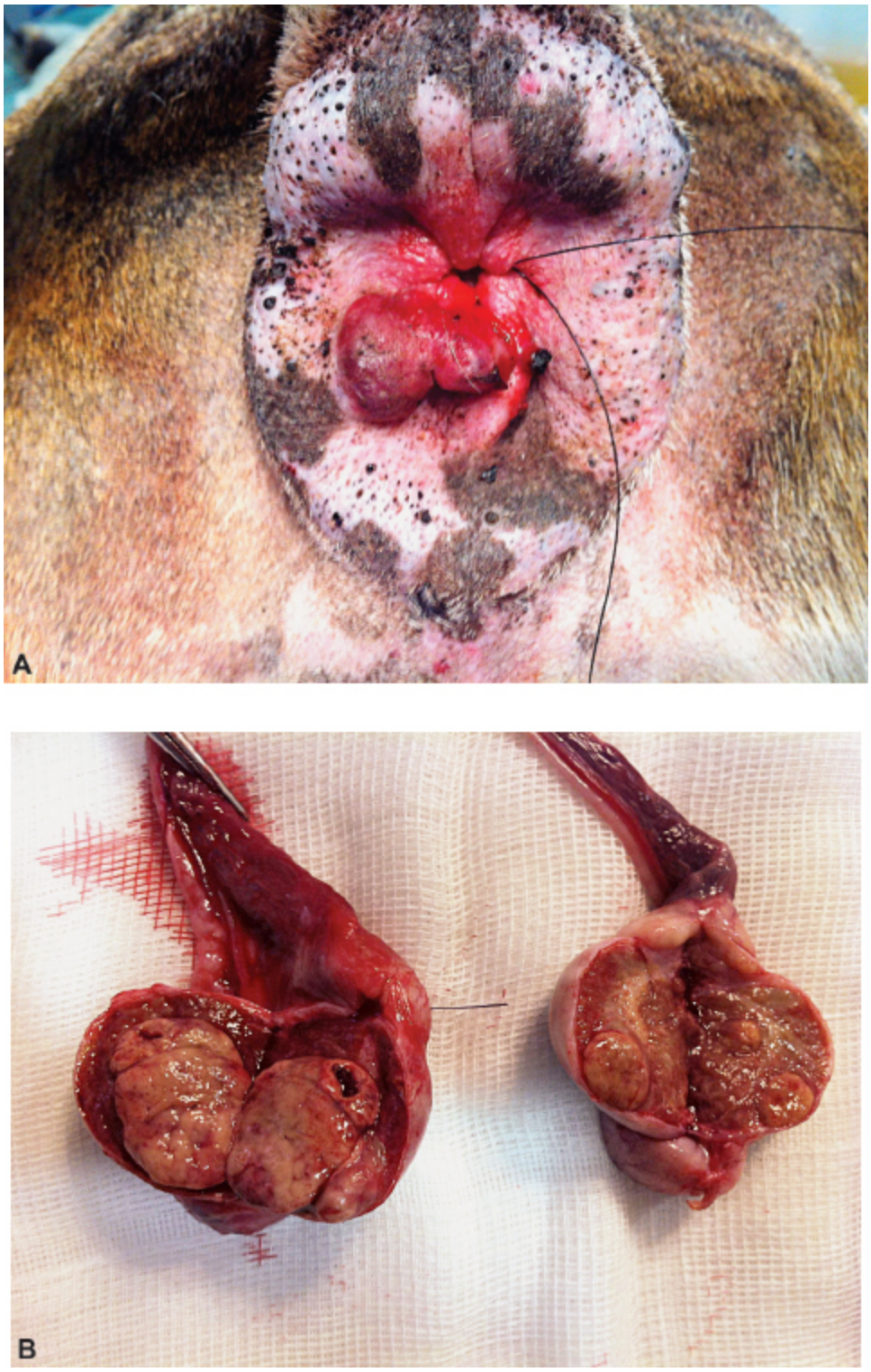


Figura 30.3 **A**. Aspecto macroscópico de adenoma hepatoide em cão, macho, não castrado. **B**. É possível observar a presença de neoplasia testicular bilateral no mesmo animal (leydigocitoma).

Em filhotes, as glândulas perianais são praticamente imperceptíveis, mas desenvolvem-se durante a vida do animal até sua senilidade, quando normalmente tornam-se hiperplásicas ou sofrem transformações neoplásicas. Tanto as glândulas perianais normais como as hiperplásicas ou as neoplásicas têm receptores para estrógeno e testosterona. Os andrógenos são responsáveis pelo desenvolvimento glandular e os estrógenos modulam a ação androgênica.

A maior prevalência do adenoma hepatoide em cães machos inteiros e a regressão tumoral após orquiectomia sustentam a hipótese de que essa neoplasia seja hormônio-dependente. Entretanto, a ausência de regressão dos adenocarcinomas após a castração faz com que sua etiopatogenia permaneça controversa. Pesquisadores sugerem que os andrógenos atuam como promotores da proliferação glandular, participando somente do evento de iniciação, em um modelo de carcinogênese em múltiplas etapas.

O adenoma hepatoide apresenta curso clínico benigno, com crescimento lento e pouco invasivo, embora possa acometer toda a circunferência anal. Diferentes autores têm agrupado os epiteliomas das glândulas perianais junto aos adenomas hepatoides, entretanto a Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica os adenomas e os epiteliomas em categorias diferentes. Alguns pesquisadores definem os epiteliomas hepatoides como neoplasias de baixo grau de malignidade. Os adenocarcinomas são neoplasias invasivas localmente e acompanham índice de metástases de 10 a 30%. Estas são comumente observadas em linfonodos sublombares, ilíacos, hipogástricos e sacrais, e menos frequentemente em fígado, baço, rins e pulmões.

Sinais clínicos

Os adenomas perianais frequentemente apresentam-se como nódulos de crescimento lento, indolores, com tempo de evolução de meses a anos. Esses nódulos podem ser isolados, múltiplos ou difusos (semelhante à

hiperplasia generalizada dos tecidos perianais; Figura 30.4). Com frequência, apresentam abrangência epidermodermal, base não aderida a estruturas adjacentes, formato arredondado, exofítico, bem delimitado e diâmetro de 0,5 a 3 cm. A superfície cutânea pode apresentar-se íntegra ou ulcerada, dependendo do tamanho da neoplasia. A maioria dos tumores envolve a pele da região anal desprovida de pelos, embora possam se desenvolver no dorso, nos membros pélvicos, na cauda, no prepúcio e no escroto (Figura 30.5). Os animais acometidos por adenomas perianais podem ser assintomáticos ou manifestar sinais de desconforto na região perianal (alterações comportamentais, lambedura excessiva ou prurido). Disquezia e sangramento são raramente observados.



Figura 30.4 Apresentação clínica de adenoma hepatoide em cão. Múltiplos nódulos, de consistência firme, envolvendo a circunferên-cia anal.

Os adenocarcinomas perianais bem diferenciados podem apresentar-se de forma semelhante aos adenomas hepatoides. Entretanto, os adenocarcinomas pouco diferenciados revelam crescimento acelerado,

formato irregular, consistência firme, superfície ulcerada e base aderida aos tecidos adjacentes (Figura 30.6). Alguns estudos revelam que 30% dos adenocarcinomas manifestam-se como nódulos perianais múltiplos ou aumento de volume difuso da região circum-anal. Infecção secundária, exsudação hemorrágica, hematoquezia e disquezia são sinais clínicos comumente associados a essa neoplasia. Podem-se observar emaciação, inapetência, tosse, dispneia e obstrução colorretal na presença de doença metastática.



Figura 30.5 Neoplasia perianal em cão, macho, não castrado, da raça Husky Siberiano. **A**. Adenoma hepatoide localizado na região dorsal do ânus. **B**. Adenoma hepatoide localizado na cauda do mesmo animal.

Diagnóstico

Durante a anamnese e a avaliação do histórico do paciente, os principais fatores que auxiliam no diagnóstico das neoplasias das glândulas perianais são o sexo (machos não castrados), a idade (8 a 13 anos), a raça (Cocker Spaniel, Husky Siberiano, Beagle, Lhasa Apso, Shih-tzu, Bulldogue e Samoieda) e os sinais clínicos manifestados pelos pacientes.

A inspeção e a palpação criteriosa da região perianal possibilitam a identificação de tumores perianais e a avaliação da extensão e profundidade das lesões, objetivando determinar as possibilidades de ressecção cirúrgica e os riscos de complicações pós-operatórias. A palpação retal e a palpação abdominal são imprescindíveis para a identificação de metástases em linfonodos sublombares e ilíacos. A inspeção e a palpação dos testículos devem ser realizadas para a detecção de tumores testiculares concomitantes.

A avaliação citológica dos tumores diferencia os processos inflamatórios dos neoplásicos e possibilita o diagnóstico diferencial entre as neoplasias hepatoides e outras neoplasias localizadas na região perianal, especialmente mastocitoma, lipoma e tumor venéreo transmissível. A citologia aspirativa não permite o diagnóstico preciso de adenoma ou adenocarcinoma perianal.

A avaliação histopatológica é imprescindível para confirmar o diagnóstico dos tumores das glândulas perianais, podendo ser realizada mediante biopsia incisional ou excisional. Além disso, possibilita a determinação do grau de malignidade tumoral, parâmetro fundamental para o estabelecimento do prognóstico do paciente. É importante ressaltar que, algumas vezes, a avaliação histopatológica das neoplasias hepatoides pode gerar interpretações discordantes entre patologistas, podendo ser necessária a utilização de técnicas imuno-histoquímicas para definir o diagnóstico.



Figura 30.6 Apresentação clínica de adenocarcinoma hepatoide em cão. Tumor de consistência firme, com manifestação difusa e superfície ulcerada.

A expressão do antígeno Ki-67 é comumente utilizada para determinar o índice de proliferação celular das neoplasias e estabelecer um prognóstico mais preciso ao paciente. Pesquisadores demonstraram elevado índice de proliferação celular em carcinomas em comparação a epiteliomas e adenomas hepatoides. Este estudo estabeleceu que a imunomarcação do Ki-67 pode auxiliar na classificação morfológica das neoplasias de glândulas perianais, possibilitando o diagnóstico de neoplasias mais complexas. Os resultados do estudo sugerem que o maior índice de proliferação celular está relacionado com a agressividade das células neoplásicas, parâmetro que deve ser considerado para a obtenção do diagnóstico e o estabelecimento do melhor protocolo terapêutico.

A realização de exames complementares proporciona o estadiamento clínico da neoplasia, fornecendo informações sobre a extensão da doença. A radiografia torácica possibilita verificar a existência de metástases pulmonares, e a ultrassonografia abdominal viabiliza a identificação de metástases hepáticas, esplênicas e em linfonodos intrapélvicos. Tomografia computadorizada e ressonância magnética, por sua vez, possibilitam maior precisão na identificação de metástases pulmonares, em linfonodos intrapélvicos e vísceras abdominais. Exames laboratoriais, incluindo hemograma, urinálise e perfil bioquímico sérico, determinam as condições clínicas gerais do paciente.

O diagnóstico diferencial dos tumores das glândulas perianais inclui neoplasias dos sacos anais, neoplasias cutâneas, hiperplasia glandular, hérnia perineal e fístulas perianais.

Estadiamento

O estadiamento dos tumores das glândulas perianais baseia-se no sistema TNM (tumor, linfonodo e metástases), estabelecido pela OMS para neoplasias cutâneas:

- Tumor (T):
  - T1: menor que 3 cm
  - T2: entre 3 e 5 cm
  - T3: maior que 5 cm
  - Linfonodos (N):
- N0: linfonodos regionais normais
  - N1: linfonodo ipsilateral envolvido
  - N2: linfonodo contralateral envolvido
  - N3: linfonodos envolvidos e aderidos a estruturas adjacentes
  - Metástases a distância (M):
- M0: não detectáveis
  - M1: detectáveis

– MX: não é possível determinar.

Estabelecer o estadiamento auxilia na definição do prognóstico e na conduta terapêutica mais efetiva para as neoplasias perianais.

Tratamento

A excisão cirúrgica é considerada a terapia de escolha para as neoplasias hepatoides, pois possibilita a completa extirpação tumoral. Entretanto, procedimentos cirúrgicos na região perianal devem ser planejados e realizados com cautela, em decorrência das possíveis complicações pós-operatórias. Em razão da localização das neoplasias perianais, os riscos de lesões ao esfíncter anal externo e aos nervos pudendo e retal caudal são elevados, podendo ocasionar incontinência fecal temporária ou permanente. Além disso, remoções teciduais nessa região podem gerar fibrose cicatricial e consequente estenose anal. Outras complicações associadas às cirurgias de tumores perianais incluem infecção bacteriana secundária, deiscência de sutura e prolapso retal.

Como os adenomas hepatoides são hormônio-dependentes, agrande maioria apresenta remissão completa alguns meses após a orquiectomia, com baixos índices de recidiva. Dessa forma, adenomas perianais isolados e assintomáticos em machos não precisam ser removidos cirurgicamente, sendo indicada somente a orquiectomia. Nódulos grandes e múltiplos também devem ser tratados somente com orquiectomia, uma vez que a regressão tumoral obtida após alguns meses possibilita posterior excisão cirúrgica com mínimas complicações pós-operatórias.

A excisão cirúrgica é indicada para adenomas perianais em fêmeas e em machos que apresentam nódulos ulcerados que promovem sangramento contínuo e infecção bacteriana secundária, pois reduz a qualidade de vida dos pacientes (Figura 30.7).

A criocirurgia e a utilização de *laser* de dióxido de carbono representam modalidades terapêuticas efetivas e com mínimas complicações pós-

operatórias para adenomas hepatoides menores que 2 cm de diâmetro.

Devem-se remover adenocarcinomas perianais com margens de segurança para minimizar recidivas pós-operatórias. O benefício da orquiectomia no tratamento dessas neoplasias não foi comprovado.

A extirpação dos adenocarcinomas perianais pode ser associada à utilização de flapes de avanço com o objetivo de reduzir os riscos de estenose anal pós-operatória (Figura 30.8). A remoção de até 50% do esfíncter anal externo é aceitável, pois acompanha incontinência fecal transitória. Tumores múltiplos, circundando a região anal, necessitam de ressecção cirúrgica em 360° associada à anoplastia. Essa técnica cirúrgica pode acompanhar índices elevados de incontinência fecal permanente.

Ressecções cirúrgicas de tumores recidivantes apresentam resultados inferiores aos obtidos com a primeira cirurgia. Dessa forma, cirurgias mais agressivas devem ser encorajadas no primeiro tempo cirúrgico. Laparotomia exploratória e linfadenectomia devem ser consideradas em pacientes com metástases em linfonodos intrapélvicos, especialmente na presença de obstrução do canal pélvico (Figura 30.9).

Acredita-se que o controle dos adenocarcinomas perianais possa ser mais efetivo quando são associadas modalidades terapêuticas adjuvantes à excisão cirúrgica. A radioterapia é indicada no período pré-operatório, com o objetivo de regressão tumoral, ou no pós-operatório, visando à prevenção de recidivas locais.

Existem poucos estudos sobre o uso de agentes citostáticos no tratamento do adenocarcinoma hepatoide em cães. Protocolos com doxorrubicina, mitoxantrona, cisplatina, carboplatina, dactinomicina, 5-fluoruracil ou clorambucila já foram descritos, entretanto sua eficácia não foi adequadamente comprovada.

A eletroquimioterapia é uma modalidade terapêutica antitumoral que utiliza agentes antineoplásicos hidrofílicos associados à administração regional de pulsos elétricos breves e de alta intensidade. O objetivo dos

pulsos elétricos é a criação de poros transitórios na membrana celular que maximizem a concentração intracelular dos fármacos antineoplásicos, favorecendo seu efeito citotóxico. Em estudo preliminar, pesquisadores utilizaram eletroquimioterapia com cisplatina ou bleomicina em 26 cães com neoplasias perianais de diferentes diâmetros, obtendo 41% de remissão completa, 41% de remissão parcial, 16% de doença estável e 2% de doença progressiva. Os autores do estudo concluíram que essa modalidade terapêutica é efetiva para o tratamento de tumores perianais em cães, podendo ser utilizada como terapia única ou adjuvante à excisão cirúrgica.



Figura 30.7 Adenoma hepatoide em cão, macho, não castrado, da raça Boxer. **A**. Apresentação clínica do tumor no período pré-operatório. É possível verificar a hiperplasia da região circum-anal e o nódulo perianal de aspecto hemorrágico. **B**. Aspecto da região perianal após a ressecção cirúrgica do tumor e orquiectomia.

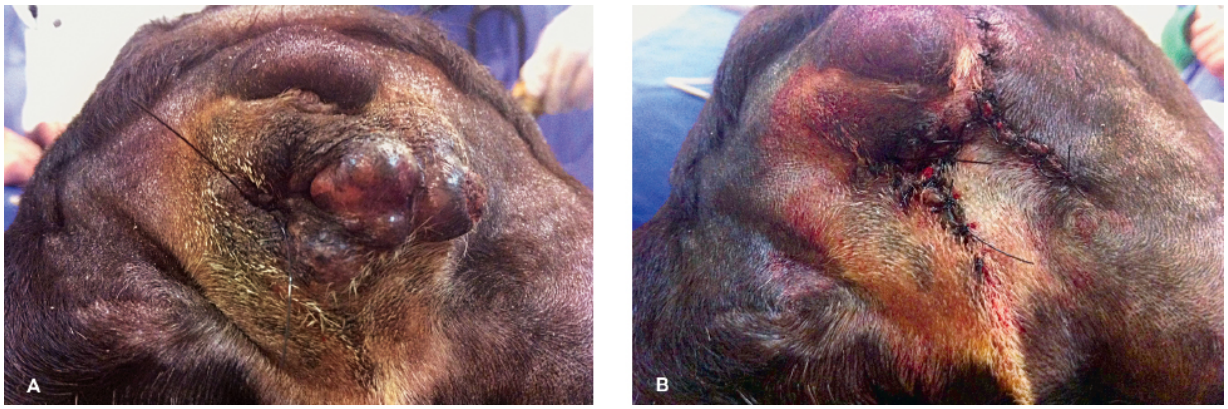


Figura 30.8 Adenocarcinoma hepatoide em cão, macho, não castrado, da raça Pinscher. **A**. Apresentação clínica do tumor no período pré-operatório. Observar o formato irregular do tumor e o envolvimento de 50% do esfíncter anal externo. **B**. Aspecto pós-operatório do flape de avanço unipediculado criado para a oclusão do defeito que surgiu após a ressecção tumoral.

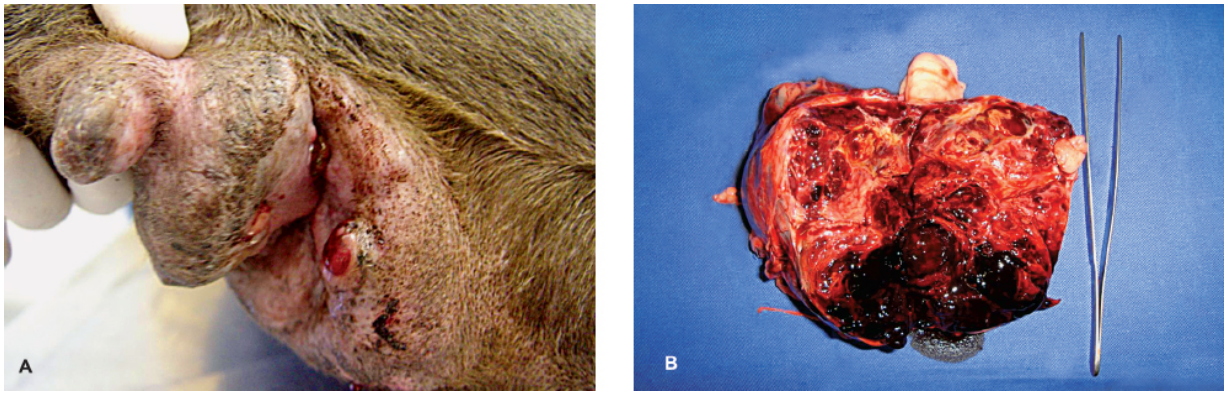


Figura 30.9 Adenocarcinoma hepatoide em cão, macho, não castrado, da raça Mastin Napolitano, com metástase em linfonodo ilíaco. **A**. Tumor de consistência firme, com pequenas áreas de ulceração cutânea, envolvendo toda a circunferência anal. **B**. Aspecto macroscópico do linfonodo ilíaco metastático após a ressecção cirúrgica.

Em outra pesquisa, constatou-se remissão tumoral completa em 10 cães com adenocarcinoma perianal submetidos a protocolo eletroquimioterápico utilizando sulfato de bleomicina, por via intralesional, na dose de 1 U/cm^3 de tumor. Não foram constatados sinais de recidiva local ou metástases a distância em nenhum dos animais após 12 meses de avaliação.

A eletroquimioterapia aplicada em tumores perianais com diâmetro superior a 5 cm pode acompanhar maiores índices de complicações,

incluindo necrose, eritema e edema local. Complicações sistêmicas não são relatadas com essa modalidade terapêutica.

A administração de estrógenos (dietilestilbestrol) já foi preconizada para o tratamento das neoplasias perianais, porém, atualmente, é contraindicada em decorrência do elevado potencial mielossupressor desses hormônios.

Prognóstico

Os adenomas hepatoides têm bom prognóstico, uma vez que se observa 90% de cura quando realizada orquiectomia isolada ou excisão cirúrgica dos tumores associada à orquiectomia. Alguns nódulos apresentam remissão completa 2 a 3 meses após orquiectomia.

Os adenocarcinomas hepatoides dificilmente são curados em razão do elevado índice de recidivas locais ocasionadas por pequenas margens de segurança durante a remoção cirúrgica. O estadiamento tumoral representa um importante fator prognóstico para os adenocarcinomas hepatoides. Mais de 70% dos tumores com tamanho inferior a 5 cm de diâmetro (T2N0 M0 ou T1N0 M0) acompanham tempo médio de sobrevida de 2 anos após a ressecção cirúrgica. Os índices de recidiva local e metástases em linfonodos no momento do diagnóstico são maiores em tumores com mais de 5 cm de diâmetro. A presença de metástases no momento do diagnóstico acompanha menor tempo de sobrevida (média de 7 meses).

Neoplasias dos sacos anais

Incidência e etiologia

As neoplasias dos sacos anais originam-se de glândulas apócrinas existentes no interior dos sacos anais e são denominadas adenomas e adenocarcinomas dos sacos anais. Os adenomas são extremamente raros na Medicina Veterinária, porém os adenocarcinomas correspondem a 2% de todas as neoplasias cutâneas e 17% das neoplasias perianais caninas. Em gatos, os

adenocarcinomas dos sacos anais são raros, representando menos de 1% das neoplasias cutâneas.

Os tumores dos sacos anais prevalecem em cães adultos a idosos, com idade média de 7 a 12 anos, principalmente das raças Dachshund, Cocker Spaniel e Pastor-alemão. Estudos anteriores relatavam maior predisposição para o desenvolvimento do adenocarcinoma dos sacos anais em fêmeas, porém relatos recentes sugeriram não haver predileção sexual estatisticamente significativa. Aparentemente, essa neoplasia não é hormônio-dependente, porém sua etiologia ainda não foi elucidada.

Comportamento natural

Os sacos anais de cães e gatos são estruturas pareadas localizadas na superfície ventrolateral direita e esquerda da região anal, entre o esfíncter anal interno e externo. São circundados por epitélio escamoso estratificado ceratinizado e inúmeras glândulas sebáceas. A superfície interna dos sacos anais é constituída por numerosas glândulas apócrinas, as quais originam as neoplasias dos sacos anais.

O adenocarcinoma dos sacos anais é uma neoplasia maligna localmente invasiva e altamente metastática. Estudos demonstram que 46 a 96% dos tumores malignos de glândulas apócrinas acompanham metástases em linfonodos regionais no momento do diagnóstico. As metástases ocorrem por via linfática para os linfonodos sublombares, sacrais e ilíacos, em decorrência da elevada vascularização linfática presente na submucosa dos sacos anais. Metástases distantes em geral envolvem vértebras lombares, baço, fígado e pulmões. É importante salientar que as metástases geralmente acompanham tumores primários de pequeno diâmetro, promovendo sinais clínicos mais relevantes que a própria neoplasia primária. Quando a neoplasia manifesta apenas sinais clínicos de doença metastática, caracteriza-se como doença oculta.

Outra característica importante do adenocarcinoma dos sacos anais é que 30 a 50% dos cães afetados apresentam hipercalcemia paraneoplásica. A fisiopatologia dessa síndrome envolve a produção tumoral de citocinas e fatores de crescimento que promovem aumento das concentrações séricas de cálcio. Uma proteína relacionada com o paratormônio (PTH-rP, *parathormone-related protein*) é o principal fator humoral envolvido na patogênese da hipercalcemia paraneoplásica, porém sabe-se que a interleucina-1 e o fator de necrose tumoral podem apresentar sinergismo com o PTH-rP.

Sinais clínicos

O adenocarcinoma dos sacos anais manifesta-se como um tumor perianal discreto, com 0,5 a 1 cm de diâmetro, localizado na superfície ventrolateral do ânus, perceptível somente à palpação retal ou inspeção das glândulas adanais. Embora seja uma neoplasia aparentemente pequena, de abrangência intradérmica ou subcutânea, apresenta caráter infiltrativo e crescimento direcionado às estruturas internas. É frequente o envolvimento glandular unilateral, mas a neoplasia pode ocorrer em ambos os sacos anais em 10% dos pacientes. Alguns casos caracterizam-se pela presença de massas tumorais perianais semelhantes às neoplasias hepatoides, sendo difícil a diferenciação macroscópica. A ulceração cutânea é infrequente nas neoplasias dos sacos anais.

A ocorrência de disquezia e constipação intestinal decorre da compressão do reto pelo tecido neoplásico, sendo essas as principais queixas referidas pelos proprietários durante a anamnese. A neoplasia dos sacos anais dificilmente é perceptível ao proprietário, diferentemente do observado nas neoplasias hepatoides.

Cães com adenocarcinoma dos sacos anais frequentemente apresentam sinais sistêmicos decorrentes de hipercalcemia paraneoplásica, incluindo anorexia, poliúria, polidipsia, vômito, ataxia, bradicardia e fraqueza

muscular. Além disso, são comuns sinais clínicos decorrentes de doença metastática no momento do diagnóstico. Podem-se observar ataxia, dor em coluna lombar, paresia ou paralisia de membros pélvicos em animais com metástases em linfonodos sublombares e vértebras lombares, bem como emagrecimento progressivo, inapetência, tosse, dispneia, vômito e icterícia em pacientes com metástase pulmonar e/ou hepática.

Diagnóstico

A palpação cuidadosa dos sacos anais possibilita a identificação de tumores de difícil visibilidade e a determinação da extensão da neoplasia. A palpação retal é importante para a detecção de metástases em linfonodos sublombares.

A citologia aspirativa com agulha fina auxilia no diagnóstico da neoplasia, entretanto a confirmação deve ser realizada mediante avaliação histopatológica.

A realização de exames complementares proporciona o estadiamento clínico da neoplasia, fornecendo informações sobre a extensão da doença. A radiografia torácica possibilita verificar a existência de metástases pulmonares, e a ultrassonografia abdominal viabiliza a identificação de metástases hepáticas, esplênicas e em linfonodos intrapélvicos. Tomografia computadorizada e ressonância magnética possibilitam maior precisão na identificação de metástases pulmonares, em linfonodos intrapélvicos e vísceras abdominais. Radiografia ou tomografia computadorizada são indicadas para a identificação de metástases em vértebras lombares.

Exames laboratoriais, incluindo hemograma, urinálise e perfil bioquímico sérico, determinam as condições clínicas gerais do paciente. A mensuração dos níveis de cálcio ionizado deve ser efetuada em todos os pacientes com adenocarcinoma dos sacos anais com o objetivo de investigar a ocorrência de hipercalce-mia paraneoplásica.

O diagnóstico diferencial dos tumores dos sacos anais inclui neoplasias hepatoides, neoplasias cutâneas, saculite anal e hérnia perineal.

Estadiamento

O estadiamento dos pacientes com adenocarcinoma dos sacos anais deve ser realizado em virtude da natureza invasiva e altamente metastática da neoplasia. Não existe nenhum esquema proposto para classificar o estádio clínico das neoplasias dos sacos anais. A classificação TNM empregada para neoplasias cutâneas e tumores das glândulas perianais não deve ser utilizada para as neoplasias dos sacos anais, principalmente pelo fato de tumores com 0,5 cm de diâmetro frequentemente já estarem acompanhados por metástases em linfonodos.

O estadiamento dos tumores dos sacos anais deve se basear em exame físico minucioso, palpação retal, exames laboratoriais, radiografias torácicas e lombares, ultrassonografia abdominal e citologia dos linfonodos regionais suspeitos de envolvimento neoplásico.

Tratamento

O tratamento dos adenocarcinomas dos sacos anais baseia-se na excisão cirúrgica do tumor mediante a técnica de saculectomia anal (Figura 30.10), podendo ser complementado com terapêuticas adjuvantes, como quimioterapia antineoplásica e radioterapia, em virtude da natureza invasiva e metastática da neoplasia.

Como as metástases para linfonodos regionais ocorrem em 50% dos casos, a linfadenectomia tem sido indicada em pacientes com adenocarcinoma dos sacos anais. Pesquisadores referiram maior tempo de sobrevida em pacientes com metástases em linfonodos ilíacos submetidos à linfadenectomia, com mínimas complicações cirúrgicas associadas a esse procedimento.

A radioterapia tem promovido bons resultados na regressão tumoral pré-operatória e na prevenção de recidivas locais pós-operatórias, sendo

também indicada como tratamento paliativo de tumores inoperáveis.

Existem poucos estudos sobre o uso de agentes citostáticos no tratamento do adenocarcinoma dos sacos anais em cães e gatos. Protocolos utilizando doxorrubicina, cisplatina, epirrubicina, actinomicina D, gencitabina e clorambucila já foram relatados, entretanto, sem comprovação de sua eficácia terapêutica.Pesquisadores referiram tempo livre de doença de 287 dias e tempo médio de sobrevida de 956 dias em cães com adenocarcinoma dos sacos anais tratados com cirurgia, radioterapia e quimioterapia antineoplásica pós-operatória com mitoxantrona (5 mg/m^2 IV, a cada 21 dias, durante cinco sessões).

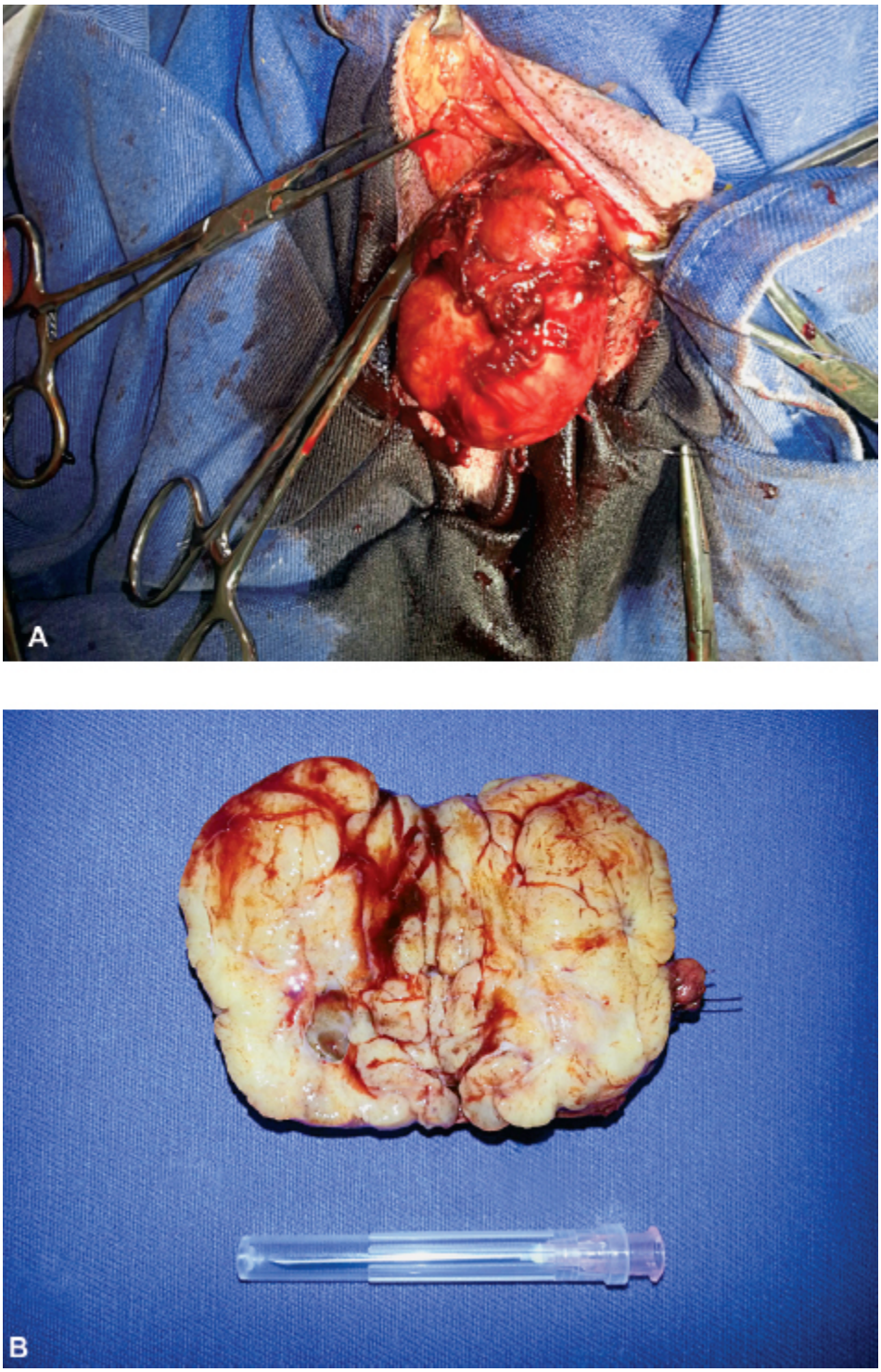


Figura 30.10 **A**. Ressecção cirúrgica de adenocarcinoma dos sacos anais em cão. **B**. Aspecto macroscópico do tumor após a ressecção cirúrgica.

Em estudo recente, avaliou-se a eficácia da quimioterapia adjuvante com carboplatina no tratamento do adenocarcinoma dos sacos anais em cães, não

sendo constatada diferença significativa entre o tempo médio de progressão da doença e sobrevida média de cães submetidos somente à cirurgia e cães submetidos à cirurgia e quimioterapia antineoplásica pós-operatória.

Animais com sinais clínicos decorrentes de hipercalcemia paraneoplásica necessitam de terapia específica objetivando a prevenção de complicações clínicas graves, como insuficiência renal e arritmias cardíacas. Para pacientes com sinais clínicos de hipercalcemia, deve-se instituir fluidoterapia com soluções de cloreto de sódio (NaCl) 0,9% para promover calciurese, sendo a administração de prednisona oral (1 a 2 mg/kg, a cada 12 h) uma alternativa, a fim de aumentar a excreção renal, reduzir a absorção intestinal e inibir a reabsorção óssea de cálcio. O tratamento definitivo da hipercalcemia paraneoplásica é obtido após a remoção tumoral. Recomendam-se mensurações periódicas dos níveis séricos de cálcio após a exérese cirúrgica da neoplasia, uma vez que as síndromes paraneoplásicas podem anteceder as recidivas tumorais, funcionando como marcadores prognósticos e sinalizadores precoces de recidiva.

Prognóstico

Em razão do comportamento invasivo e do elevado índice metastático, o prognóstico dos pacientes com adenocarcinoma dos sacos anais é considerado ruim, porém o tempo de sobrevida dos pacientes afetados pode variar conforme o estadiamento tumoral e as modalidades terapêuticas instituídas.

O diâmetro tumoral é considerado fator prognóstico dos adenocarcinomas dos sacos anais. Pesquisadores relataram tempo médio de sobrevida de 292 dias em cães com tumores maiores que 2 cm de diâmetro comparado a 584 dias, em cães com tumores menores que 2 cm. Evidências de metástases no momento do diagnóstico estão associadas a tempos de sobrevida mais curtos, quando comparados a tempos de sobrevida de cães com tumores invasivos localmente sem sinais de metástases. Cães

normocalcêmicos apresentam sobrevida média de 12 meses e hipercalcêmicos, de 6 meses.

A excisão cirúrgica dos adenocarcinomas dos sacos anais, acompanhada ou não por terapias adjuvantes, promove maior tempo de sobrevida quando comparada a outras modalidades terapêuticas. A instituição de terapias adjuvantes aparentemente promove maior controle das recidivas locais e menores índices metastáticos.

Perspectivas futuras

Apesar de as neoplasias perianais serem relativamente frequentes em animais de companhia, ainda sabe-se pouco sobre sua etiologia, métodos de diagnóstico e modalidades terapêuticas. Dessa forma, os tumores perianais possibilitam um amplo e diversificado campo de pesquisas.

As neoplasias malignas localizadas na região perianal dificilmente podem ser removidas com margens de segurança, perfazendo índices de recidiva local extremamente altos quando não são instituídas modalidades terapêuticas adjuvantes contra o desenvolvimento e a progressão tumoral. Dessa forma, são fundamentais novas pesquisas sobre o tratamento das neoplasias perianais para garantir maior índice de sobrevida aos pacientes.

Em estudo recente, avaliou-se a resposta terapêutica do fosfato de toceranibe em tumores sólidos, sendo constatada resposta clínica favorável em 28 dos 32 cães com adenocarcinoma dos sacos anais (remissão parcial do tumor em 8 animais e doença estável em 20 cães).

A administração metronômica de clorambucila, na dose de 4 mg/m^2, a cada 24 h, acompanhou doença estável em dois animais e doença progressiva em um cão com adenocarcinoma dos sacos anais, garantindo um tempo de sobrevida de 35, 30 e 3 semanas, respectivamente.

Bibliografia

ANDERSON, C. L.; MACKAY, C. S.; ROBERTS, G. D. *et al*. Comparison of abdominal ultrasound and magnetic resonance imaging for detection of abdominal lymphadenopathy in dogs with metastatic apocrine gland adenocarcinoma of the anal sac. *Vet. Comp. Oncol.*, v. 13, p. 98-105, 2013.

BATAMUZI, E. K.; BITTEGEKO, S. B. Anal and perianal transmissible venereal tumor in a bitch. *Vet. Recor.*, v. 129, p. 556, 1991.

BERTAZZOLO, W.; COMAZZI, S.; ROCCABIANCA, P. *et al*. Hypercalcemia associated with a retroperitoneal apocrine gland adenocarcinoma in a dog. *J. Small Anim. Pract.*, v. 44, p. 221- 224, 2003.

BRISSON, B. A.; WHITESIDE, D. P.; HOLMBERG, D. L. Metastatic anal sac adenocarcinoma in a dog presenting for acute paralysis. *Canadian Vet. J.*, v. 45, n. 8, p. 678-681, 2004.

CULP, W. T. N.; CAVANAUGH, R. P. CALFEE III, E. F. *et al*. Alimentary tract. In: KUDNIG, S. T.; SEGUIN, B. *Vet. Surg. Oncol*. 1 ed. Iwoa: Wiley-Blackwell, 2012, cap. 7, p. 179-271.

DOW, S. W.; OLSON, P. N.; ROSYCHUK, R. A. *et al*. Perianal adenomas and hypertestosteronemia in a spayed bitch with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J. American Vet. Med. Assoc.*, v. 192, n. 10, p. 1439-1441, 1988.

EMMS, S. G. Anal sac tumors of the dog and their response to cytoreductive surgery and chemotherapy. *Australian Vet. J.*, v. 83, n. 6, p. 340-343, 2005.

ESPLIN, D. G.; WILSON, S. R.; HULLINGER, G. A. Squamous cell carcinoma of the anal sac in five dogs. *Vet. Pathol.*, v. 40, n. 3, p. 332-334, 2003.

GOLDSCHMIDT, M. H.; HENDRICK, M. J. Tumors of the skin and soft tissues. In: MEUTEN, D. J. *Tumors in domestic animals.* 4 ed. Iowa: Iowa State Press, 2002, cap. 2, p. 68-76.

GOLDSCHMIDT, M. H.; SHOFER, F. S. Anal sac gland tumors. In: *Skin tumors of the dog & dat*. New York: Pergamon, 1992, cap. 12, p. 103-108.

GOLDSCHMIDT, M. H.; SHOFER, F. S. Hepatoid gland tumors. In: *Skin tumors of the dog & cat*. New York: Pergamon, 1992, cap. 8, p. 66-74.

HAYES, H. M.; WILSON, G. P. Hormone-dependent neoplasms of the canine perianal gland. *Cancer Res.*, v. 37, p. 2068-2071, 1977.

HEDLUND, C. S.; FOSSUM, T. W. Surgery of the digestive system. In: FOSSUM, T. W. *Small Anim. Surg*. Missouri: Mosby Elsevier, 2007, cap. 19, p. 339-572.

HIGGINBOTHAM, M. L. Perianal and anal sac tumors. In: HENRY, C. J.; HIGGINBOTHAM, M. L. *Cancer Man. Small Anim. Pract*. 1 ed. Missouri: Saunders Elsevier, 2010, cap. 23, p. 330-332.

HOBSON, H. P.; BROWN, M. R.; ROGERS, K. S. Surgery of metastatic anal sac adenocarcinoma in five dogs. *Vet. Surg.*, v. 35, p. 267-270, 2006.

KIM, D. Y.; MAULDIN, G. E.; HOSGOOD, G. *et al*. Perianal malignant melanoma in a dog. *J. Vet. Int. Med.*, v. 19, n. 4, p. 610-612, 2005.

LEACH, T. N.; CHILDRESS, M. O.; GREENE, S. N. *et al*. Prospective trial of metronomic chlorambucil chemotherapy in dogs with naturally occurring cancer. *Vet. Comp. Onc.*, v. 10, n. 2, p. 102-112, 2011.

LONDON, C.; MATHIE, T.; STINGLE, N. *et al*. Preliminary evidence for biologic activity of toceranib phosphate (Palladia®) in solid tumours. *Vet. Comp. Oncol.*, v. 10, n. 3, p. 194-205, 2012.

MCGAVIN, M. D.; FISHBURN, F. Perianal adenoma of apocrine origin in a dog. *J. American Vet. Med. Assoc.*, v. 166, n. 4, p. 388-389, 1975.

MELLANBY, R. J.; FOALE, R.; FRIEND, E. *et al*. Anal sac adenocarcinoma in a siamese cat. *J. Feline Med. Surg.*, v. 4, n. 4, p. 205-207, 2002.

MEUTEN, D. J.; COOPER, B. J.; CAPEN, C. C. *et al*. Hypercalcemia associated with an adenocarcinoma derived from the apocrine glands of the anal sac. *Vet. Pathol.*, v. 18, p. 454-471, 1981.

NORTH, S.; BANKS, T. Tumours of the gastrintestinal tract and associated structures. In: NORTH, S.; BANKS, T. *Introduction to small animal oncology*. 1. ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009, cap. 15, p. 128-143.

OGILVIE, G. K.; MOORE, A. S. Gastrintestinal tumors. In: *Managing the veterinary cancer patient: a practice manual*. New Jersey: Veterinary Learning Systems, 1996, p. 349-359.

PEREIRA, R. S.; SCHWEIGERT, A.; MELO, G. D. *et al*. Ki-67 labeling in canine perianal glands neoplasms: a novel approach for immunohistological diagnostic and prognostic. *Vet. Res.*, v. 9, n. 83, 2013.

PISANI, G.; MILLANTA, F.; LORENZI, D. *et al*. Androgen receptor expression in normal, hyperplastic and neoplastic hepatoid glands in the dog. *J. Vet. Med. Sci.*, v. 81, n. 2, p. 231- 236, 2006.

POLTON, G. A.; BREARLEY, M. I. Clinical stage, therapy, and prognosis in canine anal sac gland carcinoma. *J. Vet. Int. Med*., v. 21, p. 274-280, 2007.

POLTON, G. Examining the risk of anal sac gland carcinoma in cocker spaniels. *J. Small Anim. Pract.*, v. 4, p. 557, 2006.

SHELLEY, B. A. Use of carbon dioxide *laser* for perianal and rectal sugery. *Vet. Clin. North America – Small Anim. Pract.*, v. 32, n. 3, p. 621-637, 2002.

SILVEIRA, L. M. G.; BRUNNER, C. H. M.; CUNHA, F. M. *et* al. Eletroquimioterapia em adenocarcinoma perianal canino. *J. Health Sci. Inst.*, v. 29, n. 2, p. 136-18, 2011.

SIMEONOVA, G.; SIMEONOV, R. Correlation between tumour diameter and presence of metastases to the regional lymph nodes in spontaneous canine hepatoid adenocarcinomas. *Trakia J. Sci.*, v.6, n. 1, p. 54-56, 2008.

THOMAS, R. C.; FOX, L. E. Tumors of the skin and subcutis. In: MORRISON, W. *Cancer in dogs and cats – medical and surgical management*. 2. ed. Wyoming: Teton Newmedia, 2002, p. 469-488.

TOZON, N.; KODRE, V.; SERSA, G. *et* al. Efective treatment of perianal tumors in dogs with electrochemotherapy. *Anticancer Res.*, v. 25, n. 2, p. 839-845, 2005.

TUREK, M. M.; FORREST, L. J.; ADAMS, W. M. *et al*. Postoperative radiotherapy and mitoxantrone for anal sac adenocarcinoma in the dog: 15 cases (1991-2001). *Vet. Comp. Oncol.*, v. 1, n. 2, p. 94, 2003.

TUREK, M. M.; WITHROW, S. J. Perianal tumors. In: WITHROW, S. J.; MACEWEN, E. G. *Small animal clinical oncology*. 4. ed. St. Louis: Elsevier, 2013, cap. 23, p. 422-431.

UENO, H.; KADOSAWA, T.; ISOMURA, H. *et al*. Perianal rhabdomyosarcoma in a dog. *J. Small Anim. Pract.*, v. 43, p. 217-220, 2002.

WILLIAMS, L. E.; GLIATTO, J. M.; DODGE, R. K. *et al*. Carcinoma of the apocrine glands of the anal sac in dogs: 113 cases (1985-1995). *J. American Vet. Med. Assoc.*, v. 223, n. 6, p. 825-831, 2003.

WILSON, G. P.; HAYES, H. M. Castration for treatment of perianal gland neoplasms in the dog. *J. American Vet. Med. Assoc.*, v. 174, n. 12, p. 1301-1303, 1979.

WOUDA, R. M.; BORREGO, J.; KEULER, N. S. *et al*. Evaluation of adjuvant carboplatin chemotherapy in the management of surgically excised anal sac apocrine gland adenocarcinoma in dogs. *Vet. Comp. Oncol.*, 2013.

OceanofPDF.com

31 Neoplasias Hepáticas

Erika Maria Terra, Talita Mariana Morata Raposo Ferreira e Lucas Rodrigues

Incidência

As neoplasias hepáticas e biliares primárias são raras em cães e gatos, representando cerca de 2,6 e 5,5% de todos os tumores nessas espécies, respectivamente. Normalmente, esses tumores acometem animais idosos, com idade superior a 10 anos para os cães e 12 anos para os gatos. Ao contrário dos cães, nos quais a maioria das neoplasias hepatobiliares é maligna, por volta de 65% das neoplasias hepáticas primárias dos gatos são benignas. Existem algumas predileções raciais para cada tipo de neoplasia hepática primária, que serão apresentadas quando forem, neste capítulo, individualmente discutidas.

Entre as neoplasias primárias, estão as de origem epitelial (carcinomas), de origem neuroendócrina e também as de origem mesenquimal (sarcomas). Outras neoplasias hepáticas raramente relatadas incluem hepatoblastoma, plasmocitoma e osteossarcoma em cães, e sarcoma, plasmocitoma e mielolipoma em gatos. No entanto, as neoplasias metastáticas, disseminadas e localmente infiltrativas, incluindo carcinomas e mastocitomas metastáticos, melanoma, linfoma, hemangiossarcoma e sarcoma

histiocítico, também podem acometer o parênquima hepático, sendo inclusive as mais comumente observadas.

Etiologia

A etiologia das neoplasias hepáticas em cães e gatos não foi estabelecida com precisão, mas estudos experimentais demonstraram sua ocorrência em consequência da exposição a diversas formas de radiação e produtos químicos.

Comportamento natural

Os tumores hepáticos dos animais dividem-se basicamente em quatro categorias: neoplasias hepatocelulares, de ductos biliares, tumores neuroendócrinos (carcinoides) e sarcomas.

As neoplasias hepatocelulares são representadas pelo adenoma hepatocelular (hepatoma), pelo carcinoma hepatocelular e pelo hepatoblastoma. Os carcinomas hepatocelulares caninos representam mais de 50% de todos os tumores hepáticos primários na espécie e, em geral, acometem o lado esquerdo do órgão, mais especificamente o lobo lateral esquerdo. Ao que tudo indica, os cães da raça Schnauzer Miniatura são mais afetados. Embora comum em cães com idade superior a 10 anos, existe relato da ocorrência em um cão da raça Chihuahua com 2 anos de idade. Em gatos, essa é a segunda neoplasia hepática primária mais comum, sendo que os machos apresentam mais predisposição. Tradicionalmente, esses tumores podem ser classificados como maciços, nodulares ou difusos e cerca de 50% dos carcinomas hepatocelulares se apresentam como uma massa solitária que acomete todo o lobo hepático, o que caracteriza a forma maciça.

Já a forma nodular do carcinoma hepatocelular é evidenciada pela presença de diversos nódulos envolvendo mais de um lobo hepático e

representa cerca de 16 a 29% dos casos, sendo a forma disseminada caracterizada pelo envolvimento difuso do fígado e deve representar o estágio final da doença com nódulos multifocais ou coalescentes em todos os lobos hepáticos. Além disso, a forma disseminada é responsável por cerca de 10% de todos os casos de carcinomas hepatocelulares em cães.

Essas duas últimas manifestações têm taxas de metástase mais elevadas quando comparadas à forma maciça e acredita-se que a completa excisão cirúrgica do lobo acometido seja responsável pela menor disseminação metastática do carcinoma hepatocelular maciço. Os sítios mais comuns de metástase para o carcinoma hepatocelular são linfonodos regionais, o peritônio e os pulmões. Além desses, podem ser observados focos de metástase no coração, nos rins, nas glândulas adrenais, no pâncreas, nos intestinos, no baço e na vesícula urinária.

Os hepatomas são bem menos comuns que os carcinomas hepatocelulares e em geral são descobertos de modo acidental. Os hepatoblastomas são neoplasias oriundas de células-tronco primordiais hepáticas e extremamente raros em cães e gatos.

As neoplasias dos ductos biliares subdividem-se em adenomas e carcinomas de ductos biliares. Os adenomas são incomuns nos cães, porém correspondem a quase 50% de todas as neoplasias biliares dos gatos e podem também ser denominados cistadenomas hepatobiliares em virtude da aparência cística. Em humanos, é comum ocorrer a transformação neoplásica. Nos felinos, algumas alterações anaplásicas já foram observadas nos adenomas biliares.

O carcinoma de ductos biliares é o tumor hepatobiliar mais frequente entre os gatos e o segundo mais comum entre os cães, com predisposição racial para a raça Labrador Retriever. Os carcinomas de ductos biliares podem ser de origem intra-hepática, extra-hepática ou da vesícula biliar. Em gatos, a distribuição desses tipos é mais uniforme, enquanto os de origem intra-hepática são mais comuns nos cães. Os carcinomas de ductos biliares

com origem na vesícula biliar são raros em ambas as espécies, representando menos de 5% dos diagnósticos.

Similarmente ao carcinoma hepatocelular, essa neoplasia costuma acometer o lobo hepático esquerdo e, em aproximadamente 50% dos casos, apresenta-se como uma única massa, caracterizando a forma maciça. Resultados de necropsia revelam que essas neoplasias tendem a apresentar um fenótipo agressivo, com potencial de disseminação para os lobos hepáticos adjacentes, para os linfonodos regionais e também para outros sítios distantes, como pulmões, coração, baço, glândulas adrenais, pâncreas, rins e medula espinal. Por se tratar de tumores agressivos, as metástases e a carcinomatose são comuns em 67 a 80% dos gatos acometidos e em aproximadamente 80% dos cães.

Os tumores neuroendócrinos, ou carcinoides, são neoplasias hepáticas primárias raramente encontradas em cães e gatos. Essas neoplasias se originam das células da neuroectoderme e são diferenciadas dos carcinomas pela coloração com prata. Em geral, são de ocorrência intra-hepática, porém há descrição de surgimento na vesícula biliar e, além disso, esses tumores tendem a ocorrer em pacientes com idades mais precoces que as demais neoplasias hepáticas primárias. Mais de 50% desses tumores é representada pela forma difusa, seguida por 33% de ocorrência da forma nodular e não há relatos da ocorrência da morfologia maciça entre os carcinomas hepáticos neuroendócrinos. Esses tumores têm comportamento agressivo e, normalmente, no momento do diagnóstico as metástases já estão presentes, sendo os locais mais comuns para sua ocorrência os já citados para os carcinomas biliares.

Os sarcomas hepáticos primários e não hematopoéticos são incomuns em cães e gatos e correspondem a menos de 15% desses tumores em cães, espécie na qual os machos aparentemente apresentam elevada predisposição, porém não há predileção racial. Normalmente, os sarcomas hepáticos primários são representados pelos leiomiossarcomas,

hemangiossarcomas, fibrossarcomas e sarcomas histiocíticos. O fígado é um sítio metastático comum para o hemangiossarcoma e apenas 4 a 6% destes são de ocorrência primária em cães. As neoplasias benignas de origem mesenquimal são de rara ocorrência no parênquima hepático de ambas as espécies.

Com relação ao aspecto morfológico, 36% dos sarcomas hepáticos primários correspondem à forma maciça e 64% se apresentam sob a forma nodular, entretanto não há descrição da ocorrência difusa para esses tumores. Os sarcomas hepáticos apresentam comportamento agressivo e as metástases para o baço e pulmões ocorrem em 86 a 100% dos casos e podem estar presentes já no momento do diagnóstico.

Mielolipomas são neoplasias benignas com origem no parênquima hepático descritas em gatos. Esse tumor é composto por tecido adiposo bem diferenciado entremeado a elementos hematopoéticos que podem ser únicos ou multifocais. Em virtude do seu comportamento benigno, esses tumores apresentam bom prognóstico após ressecção cirúrgica.

Sinais clínicos

As neoplasias hepatobiliares são sintomáticas em aproximadamente 75% dos cães e 50% dos gatos. No entanto, os sinais clínicos normalmente são vagos e inespecíficos, e estão principalmente relacionados com os tumores malignos. As manifestações clínicas mais comumente observadas são anorexia, inapetência, letargia, perda de peso, vômito, polidpsia, poliúria e ascite. Outros sinais como fraqueza, ataxia e convulsões podem ocorrer em decorrência de hipoglicemia e encefalopatia hepática paraneoplásicas ou por metástases no sistema nervoso, porém em menor frequência. A sintomatologia clínica das neoplasias hepatobiliares raramente permite diferenciar um tumor primário de tumores metastáticos e de doenças hepatobiliares não neoplásicas.

No exame físico, em 50 a 75% dos casos é detectada organomegalia cranial e/ou presença de massa abdominal cranial palpável. A avaliação dos tumores hepatobiliares pela palpação abdominal pode ser dificultosa em casos de tumores hepáticos com massas nodulares e difusas que não estão relacionados com hepatomegalia ou quando o fígado estiver em localização cranial e profunda aos arcos costais. A icterícia raramente é observada, sendo mais comum em cães com carcinomas de ductos biliares extra-hepáticos e tumores neuroendócrinos difusos. Há relato na literatura da ocorrência de hemoperitônio em dois cães em decorrência da ruptura de um carcinoma hepatocelular maciço.

Diagnóstico

Os exames hematológicos e bioquímicos séricos podem indicar alterações compatíveis apenas com doença hepática (Tabela 31.1). Cães com tumores hepáticos podem apresentar anemia, leucocitose e trombocitose. A anemia normalmente é discreta e arregenerativa e acredita-se que seja decorrente de doença crônica. A leucocitose possivelmente está associada à inflamação e necrose por grandes massas hepáticas, enquanto a trombocitose, com valores superiores a $500 \times 10^3/\mu\ell$, já foi descrita por estar associada em 50% dos cães com carcinoma hepatocelular maciço. Tempo de coagulação prolongado e anormalidades em fatores de coagulação também já foram descritos em cães com tumores hepatobiliares. Hemangiossarcomas hepáticos primários ou metastáticos frequentemente estão associados à anemia normocítica normocrômica e trombocitopenia.

Tabela 31.1 Anormalidades hematológicas e bioquímicas em cães e gatos com tumores hepáticos.

Parâmetro	Cães (%)	Gatos (%)

Leucocitose	54 a 73	–
Anemia	27 a 51	–
Hipoalbuminemia	52 a 83	–
↑ Fosfatase alcalina	61 a 100	10 a 64
↑ Alanina aminotransferase	44 a 75	10 a 78
↑ Aspartato aminotransferase	56 a 100	15 a 78
↑ Gamaglutamiltransferase	39	78
↑ Bilirrubina total	18 a 33	33 a 78
↑ Ácidos biliares séricos	50 a 75	67

As neoplasias hepatobiliares normalmente estão associadas a elevação de enzimas hepáticas, provavelmente pelo aumento da atividade enzimática frente a um dano hepatocelular ou por estase biliar. Apesar de as alterações das enzimas hepáticas não estarem correlacionadas com o grau de acometimento pela neoplasia, o tipo de enzima alterada pode sugerir o tipo tumoral e ajudar a diferenciar tumores primários de tumores metastáticos em cães. Assim, o aumento de alanina aminotransferase (ALT) e da fosfatase alcalina (FA) normalmente estão associados a tumores hepáticos primários, enquanto a elevação dos níveis séricos de aspartato aminotransferase (AST) e de bilirrubina estão principalmente relacionadas com metástases hepáticas. Um estudo sugeriu que a razão de AST pela ALT menor que 1 está fortemente relacionada com carcinomas hepatocelulares

ou carcinomas de ductos biliares, enquanto, se a razão for superior a 1, é mais provável que seja um tumor neuroendócrino ou um sarcoma.

Outras alterações no perfil bioquímico sérico que podem ser observadas em cães com tumores hepáticos são hipoglicemia, em decorrência de síndrome paraneoplásica, hipoalbuminemia, hiperglobulinemia e aumento de ácidos biliares pré e pós-prandial em 50 a 75% dos casos, porém esta é uma alteração inespecífica.

Em gatos, os tumores hepatobiliares frequentemente estão associados ao aumento dos níveis séricos de ALT, AST e bilirrubina total, apresentando aumentos mais significativos em tumores malignos. Azotemia é outra alteração bioquímica bastante comum e pode ser a única alteração encontrada nos felinos.

Os exames de imagem, por sua vez, permitem determinar a localização de massas, verificação de metástases, estabelecimento do estadiamento clínico e o planejamento do tratamento dos tumores hepatobiliares em cães e gatos.

As radiografias abdominais podem revelar massa de tumor hepático maciço no abdome cranial direito, com desvio caudal e lateral do estômago para a esquerda. Exame radiográfico de tórax, em três projeções, também é indicado para pesquisa de metástases pulmonares, embora estas raramente são detectadas no momento do diagnóstico da neoplasia hepática.

O exame ultrassonográfico abdominal permite uma melhor avaliação dos tumores hepáticos, sendo importante para determinar o diagnóstico e localizar a massa, caracterizar morfologicamente o tumor (maciço, nodular e difuso) e, no caso dos felinos, para identificar se o tumor é cístico ou não. A avaliação ultrassonográfica também é importante para determinar o volume hepático, presença de lesões focais, avaliação das estruturas adjacentes, como a vesícula biliar e a veia cava caudal e a presença de ascite, permitindo ainda definir os locais para se realizar a biopsia hepática.

A avaliação da vascularização dos tumores hepáticos pode ser realizada pelo *doppler*.

A tomografia computadorizada e a ressonância magnética contrastada são mais sensíveis para detecção de lesões hepáticas pequenas e para avaliação das estruturas adjacentes a massa. Em humanos, essas técnicas também são utilizadas para diferenciação entre lesões hepáticas benignas e malignas.

A citologia aspirativa com agulha fina (CAAF) e a biopsia hepática guiada pelo ultrassom são técnicas minimamente invasivas que podem auxiliar no diagnóstico dos tumores hepáticos, principalmente nos casos de suspeita de linfoma e mastocitoma hepáticos e na diferenciação de lipidose hepática e hepatite supurativa. As biopsias hepáticas podem ser obtidas com agulhas de biopsias de 14 a 16 G. Hemorragias discretas a moderadas podem ocorrer em aproximadamente 5% dos casos, como principal complicação dessas técnicas, sendo importante a avaliação prévia do perfil de coagulação, embora um sangramento mínimo de aproximadamente 2 mℓ sempre poderá ocorrer, mesmo em animais normais.

A confirmação do diagnóstico de tumor hepático pode ser obtida em até 60% dos casos pela CAAF e em até 90% pela biopsia hepática. Segundo alguns autores, a eficácia do diagnóstico pode ser aumentada pela avaliação imunocitoquímica do marcador de proliferação celular Ki-67, a partir da citologia aspirativa, uma vez que foi verificado que amostras tumorais apresentaram um percentual de 50% de células positivas para este marcador contra ausência de marcação ou marcação de poucas células nas enfermidades hepáticas não neoplásicas.

Abdominocentese com análise citológica do fluido abdominal pode ser realizada em animais com ascite, podendo ser identificada, em alguns casos, a presença de células neoplásicas, especialmente em animais com doença avançada.

A laparoscopia e a laparotomia exploratória são técnicas mais invasivas que permitem a realização da biopsia hepática e do estadiamento dos tumores hepáticos em cães e gatos, permitindo, assim, a obtenção de amostras para posterior diagnóstico histopatológico (Figuras 31.1 a 31.3). As amostras devem ser coletadas de áreas normais e com lesão, com o intuito de compará-la; além disso, devem ter, sempre que possível, no mínimo entre 1 e 2 cm de profundidade (1 cm^2) e adequada representatividade, sobretudo nas biopsias incisionais, uma vez que há possibilidade de se obter apenas tecido reativo perilesional ou necrose tecidual, o que impossibilita o diagnóstico definitivo.

Nos casos de tumores hepáticos maciços solitários, a ressecção cirúrgica pode ser realizada sem a avaliação citológica prévia, obtendo-se assim tanto o diagnóstico quanto o tratamento em um único procedimento.

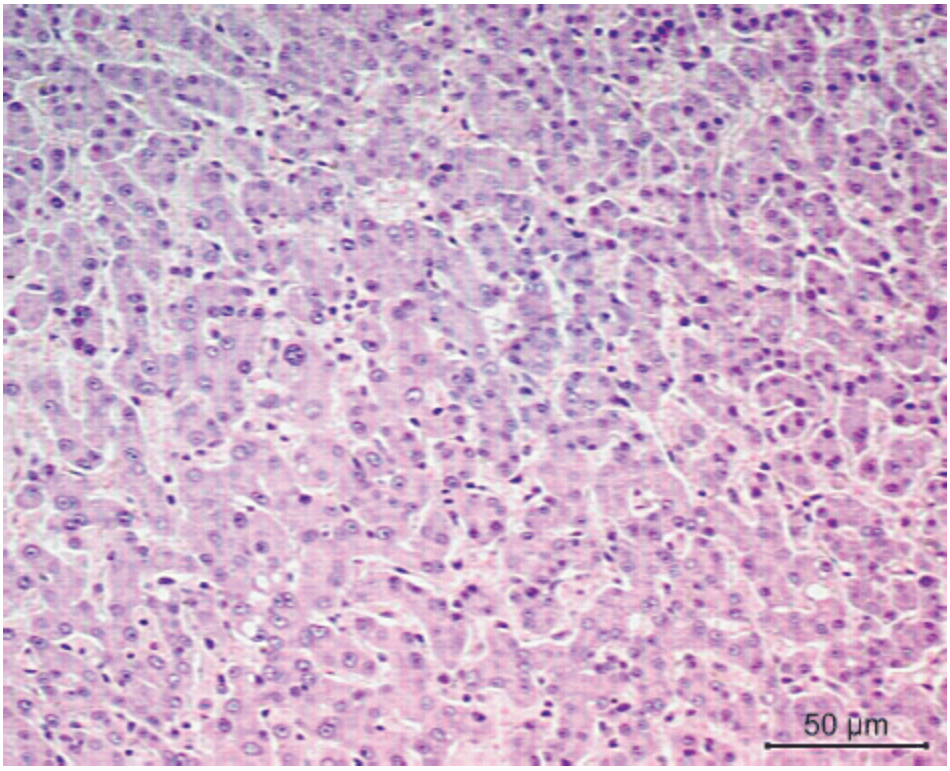


Figura 31.1 Fotomicrografia de carcinoma hepatocelular em cão. Hematoxilina-eosina. Aumento de 200 ×. Imagem cedida por FMVZ, Serviço de Patologia Veterinária, UNESP, Botucatu, SP.

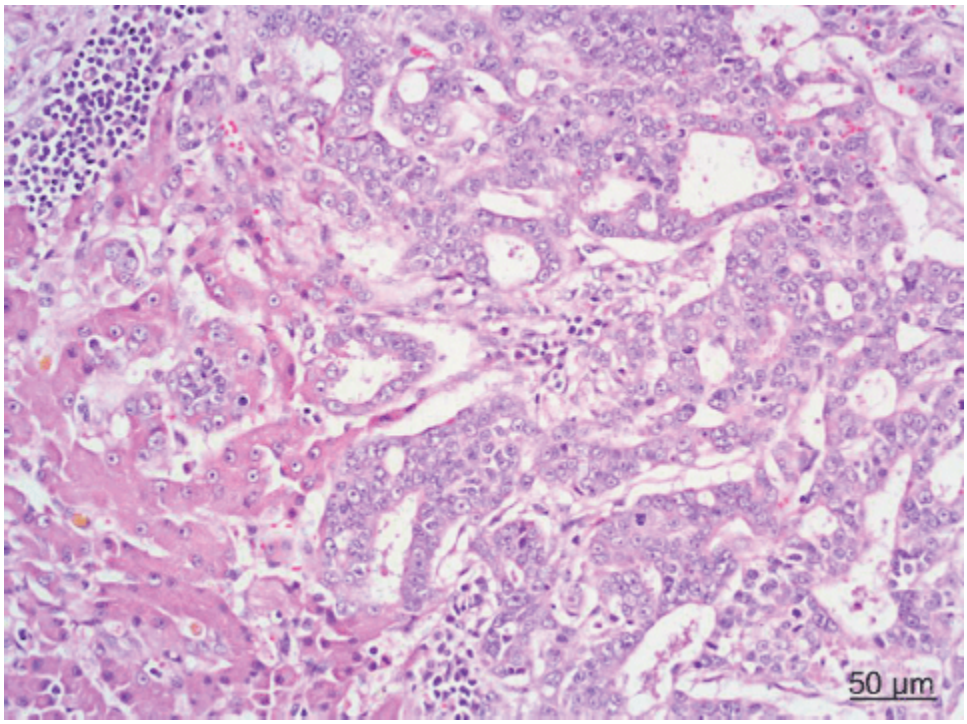


Figura 31.2 Fotomicrografia de colangiocarcinoma em gato. Hematoxilina-eosina. Aumento de 200 ×. Imagem cedida por FMVZ, Serviço de Patologia Veterinária, UNESP, Botucatu, SP.

A hiperplasia nodular é uma lesão benigna, com aspecto focal presente, geralmente em cães com idade superior a 8 anos, e deve ser diferenciada de neoplasias malignas. A hiperplasia nodular é formada por hepatócitos vacuolizados, podendo comprimir o tecido normal adjacente, porém sem significado clínico. O exame ultrassonográfico e o aspecto macroscópico muitas vezes não permitem diferenciar a hiperplasia nodular das metástases hepáticas. Técnicas de exame ultrassonográfico contrastado e a ressonância magnética aumentam as possibilidades da diferenciação de tumores malignos dos benignos, no entanto esses métodos ainda são pouco acessíveis na rotina clínica veterinária. Assim, o diagnóstico deve ser baseado na história clínica do animal, no exame físico e de imagem e pelas avaliações cito/histopatológicas.

Tratamento

As neoplasias hepáticas podem receber diferentes abordagens terapêuticas baseadas no tipo histológico, no padrão de disseminação tumoral e na presença de metástase regional ou a distância. Formações primárias e secundárias acometem o fígado e devem ser bem estabelecidas antes de se traçar o plano de tratamento. O objetivo, as vantagens e desvantagens de cada opção terapêutica, com foco na qualidade de vida do paciente, devem ser determinados e discutidos com o proprietário.

Os carcinomas hepatocelulares são as neoplasias primárias mais comuns nos cães e podem aparecer com padrões diferentes de infiltração hepática, que precisarão ser determinados antes da escolha do tratamento. De forma geral, os tumores maciços e nodulares, concentrados em um único lobo hepático, devem ser tratados cirurgicamente.

A lobectomia parcial, completa e a hepatectomia parcial são as técnicas cirúrgicas utilizadas na excisão das neoplasias hepáticas e são escolhidas baseadas na localização e dimensão dos nódulos. Na lobectomia parcial, a separação do parênquima hepático não acontece na região do hilo, e a cápsula hepática deve ser excisada com uma lâmina de bisturi, removendo a área acometida e uma parte do tecido normal. O parênquima pode ser separado com a ponta romba de um cabo de bisturi ou com os dedos do cirurgião. Os pequenos vasos do parênquima hepático devem ser ocluídos com eletrocautério, e os vasos com mais de 2 mm devem ser ligados ou ocluídos com a ajuda de grampo vascular. Certifique-se de que ao final da lobectomia parcial não haja nenhum sangramento do parênquima hepático. Após a cirurgia, as aderências omentais ocorrem naturalmente, e por isso não há necessidade de suturar o omento sobre o fígado exposto. O grampeador toracoabdominal pode ser utilizado na lobectomia parcial, mas antes de usar o grampeador, deve-se fazer uma ligadura circular ou uma compressão digital para diminuir a espessura do lobo hepático e facilitar sua colocação, bem como fazer uma incisão da cápsula hepática em sua

superfície convexa; somente utilizar o grampeador para esmagar o parênquima hepático e liberar os grampos.

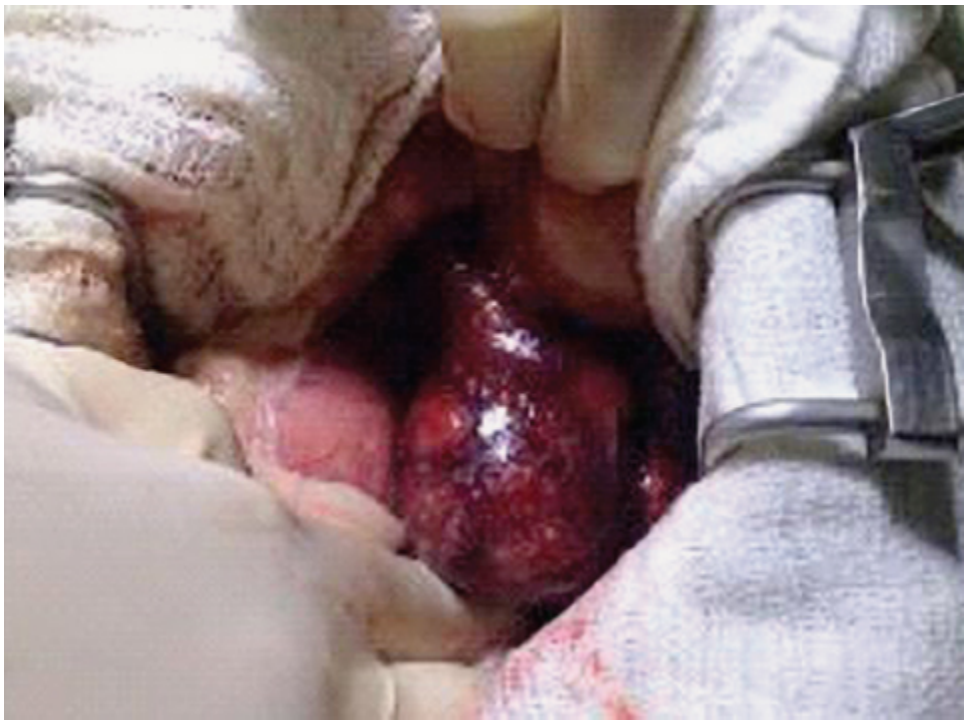


Figura 31.3 Laparotomia exploratória para realização de biopsia de um cão com carcinoma hepatocelular nodular. Imagem cedida por CAVET – Centro Avançado de Veterinária, Ribeirão Preto, SP.

Na lobectomia completa, a aplicação de uma ligadura próxima ao hilo deve ser realizada após o esmagamento do parênquima. Os lobos hepáticos esquerdos podem ser removidos com ligadura circular do hilo, enquanto para a remoção dos lobos centrais ou direito é necessário dissecar o parênquima separando a veia cava caudal. Os grampeadores cirúrgicos também podem ser utilizados e, nesse caso, dispensam o isolamento dos vasos lobares e ductos hepáticos. Os grampeadores hepáticos tornam a técnica cirúrgica mais rápida, simples e com menor chance de inflamação no local da excisão.

A hepatectomia parcial pode ser utilizada quando um ou mais lobos hepáticos precisam ser removidos em virtude da disseminação neoplásica e

consiste na combinação das técnicas de lobectomia parcial e total. A remoção de 70% do fígado é bem tolerada nos cães, porém, quando há perda de grande parte do tecido hepático, o paciente pode apresentar instabilidade hemodinâmica, diminuição de fluxo na veia porta e aumento da pressão portal.

A hemorragia é uma complicação comum nos pacientes que são submetidos à lobectomia. O risco de hemorragia, portanto, deve ser avaliado para cada paciente antes do procedimento cirúrgico, realizando-se a avaliação dos fatores de coagulação antes de qualquer cirurgia hepática, a fim de possibilitar que medidas preventivas possam ser instituídas. Um estudo identificou a necessidade de transfusão sanguínea em 4,4% dos pacientes submetidos à biopsia hepática. Outro estudo identificou que 4,8% dos pacientes com carcinoma hepatocelular submetidos à lobectomia parcial ou total vieram a óbito durante o transcirúrgico em decorrência de hemorragia. Essa hemorragia foi classificada como intensa em 7,1% dos casos, moderada e leve em 2,4% e 14,3% dos pacientes, respectivamente. O fígado é o órgão responsável pela produção de fatores de coagulação e pela ativação dos fatores dependentes da vitamina K, como os fatores II, VII, IX e X. As alterações nos níveis dos fatores de coagulação foram descritas em 57% dos cães e 85% dos gatos com hepatopatias. Os animais que serão submetidos à lobectomia devem realizar o teste do tempo de protrombina (TP) e o tempo de ativação parcial da tromboplastina (TTPA). Os pacientes com aumento do TP e TTPA podem ser tratados 24 h antes da cirurgia com vitamina K1. Quando a cirurgia é realizada em caráter emergencial, a administração de plasma fresco congelado será fundamental para repor rapidamente os fatores de coagulação não sintetizados ou ativados pelo paciente.

O risco de hemorragia também está associado à localização das formações neoplásicas. Quanto mais próximas as formações tumorais estiverem dos principais vasos que fazem a irrigação hepática, maior o risco

de laceração vascular e hemorragia. A vascularização do fígado deriva da veia portal que forma os ramos vasculares. Esses vasos, por sua vez, têm paredes extremamente delicadas e apresentam contato íntimo com o tecido hepático. Além disso, o lobo hepático lateral e medial direito estão aderidos a um segmento da veia cava caudal, e qualquer dissecação nessa região deve ser extremamente cuidadosa.

A indicação da quimioterapia nos pacientes que não têm possibilidade cirúrgica ou como terapia adjuvante para o carcinoma hepatocelular ainda não está bem definida, pois a eficácia dos agentes antineoplásicos para esse tipo tumoral ainda não foi determinada. Um estudo mostrou que a utilização da gencitabina na dose 350 a 400 mg/m^2 semanalmente durante 5 semanas não trouxe benefício aos pacientes após a cirurgia, apesar de causar mínimos efeitos colaterais como vômito, anorexia e diarreia. Pacientes que receberam a gencitabina como terapia adjuvante não tiveram uma sobrevida maior daqueles tratados apenas com a cirurgia. Em outro estudo, a mitoxantrona foi utilizada na dose de 2,5 a 5 mg/m^2 a cada 21 dias, em quatro cães com carcinoma hepatocelular, e apenas um apresentou remissão parcial das formações.

O tratamento do adenoma de ducto biliar também é cirúrgico, pois na maioria das vezes esse tipo tumoral é único e localizado favorecendo sua excisão. A cirurgia promove a resolução da sintomatologia clínica e, na maioria das vezes, não há recidiva local. Já os carcinomas de ducto biliar são mais comuns nos cães e têm comportamento mais agressivo com alto potencial metastático em linfonodos regionais e pulmões, ocorrendo em 60 a 88% dos cães e 80% dos gatos. Quando se apresentam localizados e sem metástase distante, o tratamento pode ser cirúrgico, porém a sobrevida dos pacientes após a lobectomia é curta, sendo menor que 6 meses após a excisão na maior parte dos animais. A eficácia dos agentes antineoplásicos para o tratamento do carcinoma de ducto biliar ainda não foi identificada.

Os tumores hepáticos neuroendócrinos são raros e geralmente apresentam uma morfologia difusa acometendo quase todo o parênquima hepático. Dessa forma, a cirurgia não é recomendada, além disso a eficácia dos agentes antineoplásicos também não foi determinada em cães e gatos. A combinação de 5-fluoruracila, doxorrubicina e estreptozotocina é responsável por 39% de remissão parcial e total dos tumores neuroendócrinos nos humanos. A estreptozotocina é combinada com os outros agentes antineoplásicos para que a dose possa ser reduzida e consequentemente diminuir a toxicidade hematológica e renal. Dois casos de neoplasia neuroendócrina restrita a vesícula biliar foram relatados em cães. Os animais tiveram uma sobrevida de 8 e 10 meses após realização de colecistectomia, sendo que nenhuma terapia adjuvante foi associada.

Os sarcomas hepáticos primários, como hemangiossarcoma, leiomiossarcoma, fibrossarcoma, osteosarcoma e condrossarcoma, já foram descritos no fígado de cães, mas são raros nos gatos. Geralmente, têm comportamento agressivo, apresentam padrão difuso de infiltração e metástase a distância, impedindo a remoção cirúrgica. Como terapia paliativa, alguns agentes antineoplásicos rotineiramente utilizados para o tratamento dos sarcomas, como a doxorrubicina e a ifosfamida, também podem ser indicados para o sarcoma hepático primário.

O linfoma pode acometer o fígado de cães e gatos na forma multicêntrica e alimentar. Cerca de 20 a 24% dos felinos com linfoma de pequenas células apresentaram infiltração hepática e puderam ser tratados com prednisona e clorambucila. Os linfomas linfoblásticos de cães e gatos respondem melhor quando é utilizada a associação de doxorrubicina, vincristina, ciclofosfamida e prednisona. Um estudo mostrou que, de 18 cães com linfoma hepático primário tratados com poliquimioterapia utilizando a doxorrubicina como base, apenas 8 tiveram remissão completa com duração da remissão de 120 dias. A sobrevida média foi de 63 dias, sendo inferior à resposta do linfoma multicêntrico e alimentar. Antes de

iniciar o tratamento e escolher os agentes antineoplásicos que serão utilizados, é altamente recomendado que seja realizada a avaliação da função hepática, pois alguns fármacos apresentam biotransformação e eliminação hepática e podem ter uma maior toxicidade nos pacientes que apresentam uma disfunção nesse órgão.

Da mesma forma, o sarcoma histiocítico pode acometer o fígado e outros órgãos de forma difusa e metastática, sendo a cirurgia, na maioria das vezes, não indicada. A lomustina é uma opção terapêutica, e sua eficácia já foi determinada em um estudo ao ser utilizada na dose de 90 mg/m^2 a cada 4 semanas, causando a remissão parcial ou total em 29% dos casos.

O fígado também pode ser acometido por metástase de mastocitoma, que, na maioria das vezes, é extremamente agressivo, tendo um prognóstico reservado e uma sobrevida média de 43 dias, mesmo com a utilização de protocolos quimioterápicos. A vimblastina e a lomustina são frequentemente utilizadas, bem como os inibidores de tirosinoquinase, como toceranibe e masitinibe.

Prognóstico

De forma geral, o prognóstico dos carcinomas hepatocelulares que se manifestam de forma localizada é bom e, após a lobectomia, a taxa de recorrência local é de 0 a 13%. Metástases pulmonares foram relatadas em até 37% dos casos, embora estudos recentes não identifiquem metástases a distância durante todo o acompanhamento de pacientes, que vieram a óbito por outros motivos. Um dos principais fatores prognósticos do carcinoma hepatocelular está associado à possibilidade cirúrgica da formação tumoral, que é diretamente ligada à localização e ao padrão de infiltração neoplásica. Tumores envolvendo o lobo lateral direito e processo caudado do lobo caudado apresentam pior prognóstico associados a maior risco cirúrgico em virtude da proximidade da veia cava caudal. Pacientes que se recuperam da cirurgia apresentam o mesmo prognóstico independentemente da

localização tumoral. Além disso, altos níveis de ALT e AST estão associados a um pior prognóstico, indicando injúria hepatocelular secundária ao tamanho tumoral e a maior agressividade biológica do tumor.

Os pacientes que apresentam o carcinoma hepatocelular na forma nodular e difusa, em que a cirurgia não é possível, apresentam prognóstico reservado. A eficácia do tratamento utilizando agentes antineoplásicos, como descrito anteriormente, ainda não está bem determinada. A baixa sensibilidade tumoral aos agentes antineoplásicos está associada à atividade de detoxificação dos hepatócitos e alta expressão da glicoproteína P, responsável pelo efluxo dos compostos antineoplásicos e resistência a múltiplas drogas.

A possibilidade cirúrgica também é um fator prognóstico determinante nos pacientes com adenoma de ducto biliar, pois não há relatos de recorrência local ou transformação maligna após a excisão. Por sua vez, os animais com carcinoma de ducto biliar frequentemente apresentam recidivas e metástases distantes, e a sobrevida média desses pacientes é de 6 meses.

O prognóstico é ruim para cães e gatos com neoplasia hepática neuroendócrina decorrente da presença de metástases em linfonodo regional, peritônio e pulmões em 93% dos casos.

Perspectivas futuras

A maior disponibilidade de recursos diagnósticos como a ressonância magnética e a tomografia computadorizada por emissão de pósitrons na Medicina Veterinária favorecerão a intervenção precoce e melhor indicação do procedimento cirúrgico das neoplasias hepáticas. Além disso, novos contrastes utilizados na ressonância magnética como o Gd-EOB-DTPA (EOB-Primovist) têm aumentado a acurácia da avaliação e demarcação das neoplasias hepáticas, permitindo detectar pequenos nódulos e favorecendo o planejamento cirúrgico.

Poucos benefícios dos agentes antineoplásicos são esperados no tratamento das neoplasias hepáticas primária em cães e gatos, da mesma forma que a resposta é insatisfatória no tratamento dos tumores hepáticos nos humanos. Por sua vez, o uso do inibidor de tirosinoquinase sorafenibe tem mostrado efeitos apoptóticos e de inibição da proliferação celular no tratamento do carcinoma hepatocelular nos humanos e potencialmente poderá beneficiar cães e gatos.

A quimioembolização arterial transcateter (*transcatheter arterial chemoembolization* – TACE) é uma técnica que consiste na obstrução da artéria que nutre o tumor pela infusão intra-arterial de um agente antineoplásico junto de material embolizante. Atualmente, essa técnica é indicada no tratamento paliativo em pacientes humanos com vários focos tumorais e pode ser uma alternativa para controlar os tumores hepáticos nos animais.

Bibliografia

ADLER, R.; WILSON, D. W. Biliary cystadenoma of cats. *Vet. Pathol*., v. 32, p. 415-419, 1995.

AROHNSON, M. G.; DUBIEL, B.; ROBERTS, B. *et al*.: Prognosis for acute nontraumatic hemoperitoneum in the dog: a retrospective analysis of 60 cases (2003-2006*). J. Am. Anim. Hosp. Assoc*., v. 45, n. 2, p. 72-77, 2009.

BALKMAN, C. Hepatobiliary neoplasia in dogs and cats. *Vet. Clin. Small Anim*., v. 39, p. 617-625, 2009.

CHIKATA, S.; NAKAMURA, S.; KATAYAMA, R. *et al*. Primary chondrosarcoma in the liver of a dog. *Vet. Path*., v. 43, p. 1033-1036, 2006.

COYLE, K. A.; STEINBERG, H. Characterization of lymphocytes in canine gastrintestinal lymphoma. *Vet. Pathol*., v. 41, p. 141-146, 2004.

CRUICKSHANK, A. H.; SPARSHOTT, S. M. Malignancy in natural and experimental hepatic cysts: experiments with aflatoxin in rats and the malignant transformation of cysts in human livers. *J. Pathol*., v. 104, p. 185-190, 1971.

CULP, W. T. N.; DROBATZ, K. J.; GLASSMAN, M. M. *et al*. Feline visceral hemangiosarcoma. *J. Vet. Intern. Med*., v. 22, p. 148-52, 2008.

DANK, G.; RASSNICK, K. M.; KRISTAL, O. *et al*. Clinical characteristics, treatment, and outcome of dogs with presumed primary hepatic lymphoma: 18 cases (1992-2008). *J. Am. Vet. Med. Assoc*., v. 239, p. 966-971, 2011.

ELPINER, A. K.; BRODSKY, E. M.; HAZZAH, T. N. *et al*. Single-agent gemcitabine chemotherapy in dogs with hepatocellular carcinomas. *Vet. Comp. Oncol*., v. 9, p. 260-268, 2011.

FRANK, J. D.; REIMER, S. B.; KASS, P. H. *et al*. Clinical outcomes of 30 cases (1997-2004) of canine gastrintestinal lymphoma. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc*., v. 43, p. 313-321, 2007.

FRENCH, R. A.; SEITZ, S. E.; VALLI, V. E. O. Primary epitheliotropic alimentary T-cell lymphoma with hepatic involvement in a dog. *Vet. Pathol*., v. 33, p. 349-352, 1996.

FRY, M. M.; VERNAU, W.; PESAVENTO, P. A. *et al*. Hepatosplenic lymphoma in a dog. *Vet. Pathol*., v. 40, p. 556-562, 2003.

HANSEN, A. E.; MCEVOY, F.; ENGELHOLM, S. A. *et al*. FDG PET/CT imaging in canine cancer patients. *Vet. Radiol. Ultrasound*., v. 2, p. 201-206, 2011.

IKEDE, B. O.; DOWNEY, R. S. Multiple hepatic myelolipomas in a cat. *Can. Vet. J*., v. 13, n. 7, p. 160-163, 1972.

ISHAK, K. G.; WILLIS, G. W.; CUMMINS, S. D. *et al*. Biliary cystadenoma and cystadenocarcinoma. Report of 14 cases and review of the literature. *Cancer*, v. 39, p. 322-338, 1977.

ISOTANI, M.; ISHIDA, N.; TOMINAGA, M. *et al*. Effect of tyrosine kinase inhibition by Imatinib Mesylate on mast cell tumors in dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 22, p. 985-988, 2008.

JERAJ, K.; YANO, B.; OSBORNE, C. A. *et al*. Primary hepatic osteosarcoma in a dog. *J. Am. Vet. Med*. Assoc., v. 179, p. 1000-1003, 1981.

KEATING, G. M.; SANTORO, A. Sorafenib: a review of its use in advanced hepatocellular carcinoma. *Drugs*, v. 69, p. 223-240, 2009.

KISELOW, M. A.; RASSNICK, K. M.; MCDONOUGH, S. P. *et al*. Outcome of cats with low-grade lymphocytic lymphoma: 41 cases (1995-2005). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 232, p. 405-410, 2008.

KOSOVSKY, J. E.; MANFRA-MARRETTA, S.; MATTHIESEN, D. T. *et al*. Results of partial hepatectomy in 18 dogs with hepatocellular carcinoma. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v. 25, p. 203-206, 1989.

KOUVARAKI, M. A.; AJANI, J. A.; HOFF, P. *et al*. Fluoruracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J. Clin. Oncol*., p. 22, p. 4762-4771, 2004.

LAWRENCE, H. J.; ERB, H. N.; HARVEY, H. J. Nonlymphomatous hepatobiliary masses in cats: 41 cases (1972 to 1991). *Vet. Surg*., v. 23, p. 365-368, 1994.

LIPTAK, J. M. Hepatobiliary tumors. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. (eds.) *Small animal clinical oncology*. 4. ed. St Louis: Saunders, p. 483-491, 2007.

LIPTAK, J. M.; DERNELL, W. S.; MONNET, E. *et al*. Massive hepatocellular carcinoma in dogs: 48 cases (1992-2002). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 225, p. 1225-1230, 2004.

LISCIANDRO, S. C.; HOHENHAUS, A.; BROOKS, M. Coagulation abnormalities in 22 cats with naturally occurring liver disease. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 12, p. 71-75, 1998.

MARCONATO, L.; BETTINI, G.; GIACOBONI, C. *et al*. Clinicopathological features and outcome for dogs with mast cell tumors and bone marrow involvement. *J. Vet. Intern. Med*., v. 22, p. 1001-1007, 2008.

MAY, L. R.; MEHLER, S. J. Complications of hepatic surgery in companion animals. *Vet. Clin. Small Anim*., v. 41, p. 935-948, 2011.

McCLARAN, J. K.; BUOTE, N. J. Complications and need for conversion to laparotomy in small animals. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract*., v. 39, p. 941-951, 2009.

McDONALD, R. K.; HELMAN, R. G. Hepatic mesenchymoma in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc*., v. 188, p. 1052-1053, 1986.

MOERTEL, C. G.; HANLEY, J. A. Combination chemotherapy trials in metastatic carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome. *Cancer Clin. Trials*, v. 2, p. 327-334, 1979.

MOERTEL, C. G.; HANLEY, J. A.; JOHNSON, L. A. Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluoruracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med*., v. 303, p. 1189-1194, 1980.

MORRELL, C. N.; VOLK, M. V.; MANKOWSKI, J. L. A carcinoid tumor in the gall bladder of a dog. *Vet. Path.*, v. 39, p. 756-758, 2002.

NEUMANN, S.; KAUP, F. J. Usefulness of Ki-67 proliferation marker in the cytologic identification of liver tumors in dogs. *Vet. Clin. Pathol.*, v. 34, p. 132-136, 2005.

OGILVIE, G. K.; OBRADOVICH, J. E.; ELMSLIE, R. E. *et al*. Efficacy of mitoxantrone against various neoplasms in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc*., v. 198, p. 1618-1621, 1991.

PATNAIK, A. K. A morphological and immunocytochemical study of hepatic neoplasms in cats. *Vet. Pathol*., v. 29, p. 405-415, 1992.

PATNAIK, A. K.; HURVITZ, A. I.; LIEBERMAN, P. H. Canine hepatic neoplasms: a clinicopathologic study. *Vet. Pathol.*, v. 17, p. 553-564, 1980.

PATNAIK, A. K.; LIU, S. K.; HURVITZ, A. I. *et al*. Nonhematopoietic neoplasms in cats. *J. Natl. Cancer Inst.*, v. 54, p. 855-860, 1975.

PATNAIK, A. K.; NEWMAN, S. J.; SCASE, T. *et al*. Canine hepatic neuroendocrine carcinoma: an immunohistochemical and electron microscopic study. *Vet. Pathol*., v. 42, p. 140-146, 2005.

PRINS, M.; SCHELLENS, C. J.; VAN LEEUWEN, M. W. *et al*. Coagulation disorders in dogs with hepatic disease. *Vet. J.*, v. 185, p. 163-168, 2010.

RASSNICK, K. M.; MOORE, A. S.; RUSSELL, D. S. *et al*. Phase II, open-label trial of single-agent CCNU in dogs with previously untreated histiocytic sarcoma. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 24, p. 1528-1531, 2010.

RASSNICK, K. M.; FRIMBERGER, A. E.; WOOD, C. A. *et al*. Evaluation of ifosfamide for treatment of various canine neoplasms. *J. Vet. Intern*. *Med.*, v. 14, p. 271-276, 2000.

RASSNICK, K. M.; MOORE, A. S.; WILLIAMS, L. E. *et al*. Treatment of canine mast cell tumors with CCNU (Lomustine). *J. Vet. Intern. Med*., v. 13, p. 601-6005, 1999.

THAMM, D. H.; MAULDIN, E. A.; VAIL, D. M. Prednisone and vinblastine chemotherapy for canine mast cell tumor: 41 cases (1992-1997). *J. Vet. Intern. Med*., v. 13, p. 491-497, 1999.

TRIGO, F. J.; THOMPSON, H.; BREEZE, R. G. *et al*. The pathology of liver tumors in the dog. *J. Comp. Pathol*., v. 92, p. 21-39, 1982.

TROUT, N. J. Surgical treatment of hepatobiliary cystadenomas in cats. Semin. *Vet. Med. Surg. Small Anim.*, v. 12, p. 51-53, 1997.

TROUT, N. J.; BERG, R. J.; MCMILLAN, M. C. *et al*. Surgical treatment of hepatobiliary cystadenomas in cats: five cases (1988-1993). *J. Am. Vet. Med. Assoc*., v. 206, p. 505-507, 1995.

VAIL, D. M.; YOUNG, K. M. Hematopoietic tumors. In: WITHROW & MACEWEN'S. *Small animal clinical oncology*. 4. ed. St. Louis (MO): Saunders; 2007.

WEISSE, C.; CLIFFORD, C. A.; HOLT, D. *et al*. Percutaneous arterial embolization and chemoembolization for treatment of benign and malignant tumors in three dogs and a goat. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 10, p. 1430-1436, 2002.

WILLARD, M. D.; DUNSTAN, R. W.; FAULKNER, J. Neuroendocrine carcinoma of the gall bladder in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc*., v. 192, p. 926-928, 1988.

YONETOMI, D.; KADOSAWA, T.; MIYOSHI, K. *et al*. Contrast agent Gd-EOB-DTPA (EOB•Primovist®) for low-field magnetic resonance imaging of canine focal liver lesions. *Vet. Radiol*. *Ultrasound.*, v. 53, p. 371-380, 2012.

OceanofPDF.com

32 Neoplasias de Tireoide em Cães e Gatos

Andrigo Barboza De Nardi e Adamas Tassinari Bonfada

Introdução

As glândulas tireoides são estruturas alongadas, fixas na superfície externa da porção proximal da traqueia. Em cães e gatos, a glândula tireoide é composta de dois lobos distintos adjacentes ao quarto e oitavo anéis traqueais. Além disso, é composta por estruturas chamadas folículos tireoideanos, que produzem os hormônios tiroxina (T4) (tetraiodotironina) e triiodotironina (T3). A regulação da secreção tireoideana é feita principalmente pelo hormônio tireotrófico produzido pela hipófise anterior ou hormônio estimulador da tireoide (TSH).

Entre as células dos folículos, existem pequenos nichos de células chamadas parafoliculares ou células C, responsáveis pela síntese de calcitonina, que agem na regulação do teor de cálcio sanguíneo, reduzindo a calcemia.

As neoplasias de tireoide podem ser classificadas como carcinomas ou adenomas. Os carcinomas são foliculares, compactos, papilares ou mistos. Os adenomas, por sua vez, são classificados como folicular ou papilar. Com

uma menor frequência, os carcinomas podem ter origem a partir de células parafoliculares (carcinoma tireóideo medular ou carcinoma de células C).

Adenoma e adenocarcinoma das células foliculares

Incidência e etiologia

As neoplasias de tireoide ocorrem tanto em gatos como em cães, porém a característica biológica e patológica desses tumores difere entre essas espécies.

Os tumores de tireoide constituem 1 a 4% de todas as neoplasias nos cães. Os carcinomas tireóideos caninos são mais comuns que os adenomas. Em um estudo com 545 cães, observou-se que 90% dos tumores de tireoide foram carcinoma ou adenocarcinomas e cerca de 9,3% foram adenomas. As neoplasias de tireoides são mais comuns em cães de raças médias a grandes. Uma maior incidência é observada em cães das raças Boxer, Beagle, Golden Retriever e Husky Siberiano. Em gatos, não há raça predisposta, porém animais das raças Siamês e Himalaia são menos afetados. A idade média do diagnóstico é entre 9 e 11 anos em cães; já em gatos, raramente animais com menos de 8 anos de idade apresentam adenomas. Aparentemente, não há predisposição sexual. Também não há predisposição para o lado afetado, porém em 60% dos animais há envolvimento bilateral da doença. Há poucos relatos do carcinoma medular ou de células C em cães, sendo o primeiro relato em três cães da mesma família, mestiços e com predominância da raça Malamute do Alaska.

Em gatos, houve um aumento dramático na incidência de neoplasias de tireoide e outras lesões proliferativas focais que resultam em hipertireoidismo. Desde a década de 1970 e até hoje, o hipertireoidismo é uma das duas doenças endócrinas mais comuns em gatos adultos (o diabetes melito é a outra endocrinopatia comum da espécie). A razão para o aparente

aumento da incidência é incerta, mas sabe-se que antes de 1980 o hipertireoidismo clínico não era diagnosticado frequentemente em gatos. No entanto, em gatos foi relatada alta expressão do oncogene c-ras nos adenomas de tireoide. Nenhuma expressão desse oncogene foi observada em tecido tireoidiano normal. Alguns casos dessa neoplasia foram relatados após tratamento com radioterapia.

A interação do TSH pela pituitária regula tanto a produção dos hormônios da tireoide quanto a proliferação de suas células. A interação do TSH com os receptores na superfície das células da tireoide ativa proteínas-G, que medeia a via de transdução sinalizada pela adenosina monofosfato cíclico (cAMP). Já foi demonstrado em gatos com hipertireoidismo que alguns componentes do sistema *receptores para TSH – proteína G e cAMP* podem estar alterados – aumentados ou diminuídos – e, por vezes, até mesmo com mutações nos receptores para TSH, mutações nas proteínas-G ou, ainda, nas proteínas-G inibitórias.

Comportamento natural

Ao contrário dos tumores não invasivos e relativamente pequenos associados ao hipertireoidismo em gatos, a maior parte dos tumores tireóideos clinicamente detectados nos cães é formada por carcinomas grandes, não funcionais (não produzem sinais de hipertireoidismo) e invasivos. Cerca de 90% dos tumores tireóideos caninos são malignos; a invasão local de tecidos adjacentes (esôfago, traqueia, musculatura, nervos e vasos) é comum (Figura 32.1), assim como a presença de metástases a distância.

Os adenomas são tumores móveis, pequenos, pouco invasivos localmente e quase sempre não produzem sinais clínicos de hipo ou hipertireoidismo. O hipotireoidismo pode ser uma consequência da destruição do tecido tireóideo provocada pelo desenvolvimento da neoplasia.



Figura 32.1 Neoplasia de tireoide de aproximadamente 14 cm de diâmetro localizada na região ventral esquerda do pescoço de um cão da raça Cocker Spaniel, com 12 anos.

As metástases estão presentes em um grande número de casos e ocorrem principalmente nos linfonodos satélites, nos pulmões, no fígado e nas vértebras cervicais. Cerca de 30 a 40% dos pacientes apresentam metástases no momento do diagnóstico e até 80% desenvolverão metástases.

Com frequência, as neoplasias tireoidianas em gatos são benignas e funcionais, com sinais clínicos associados ao hipertireoidismo. Apenas 3 a 5% dos gatos com hipertireoidismo apresentam carcinoma de tireoide, no entanto esses tumores frequentemente são invasivos e altamente metastáticos. Em cerca de 70 a 90% dos casos, os dois lados da tireoide estão afetados. Uma causa comum de hipertireoidismo em gatos é a hiperplasia multinodular das células foliculares, sendo que o diagnóstico diferencial deverá ser feito com os processos neoplásicos. Adenomas são encontrados em gatos com idade entre 12 e 15 anos, já os carcinomas são

encontrados principalmente em gatos adultos e idosos, enquanto a hiperplasia multinodular pode ocorrer em qualquer idade.

Tecido tireóideo ectópico pode estar presente na maioria dos cães e gatos. Esse parênquima tireóideo acessório é principalmente encontrado na região cervical, mas também pode estar localizado no mediastino cranial, na porção torácica da aorta descendente, intracardíaca e há até mesmo um relato com tecido ectópico de tireoide na base da língua. O carcinoma ou adenoma pode originar-se do tecido tireóideo ectópico tanto em cães quanto em gatos. É importante observar isso especialmente em gatos, quando for firmado o diagnóstico clínico e laboratorial de hipertireoidismo e os lobos da tireoide encontraram-se macroscopicamente normais durante a avaliação pré-operatória. Nesses casos, toda a região cervical e torácica deve ser examinada. Em muitos casos, o tecido neoplásico ectópico encontra-se na entrada do tórax.

Os tumores que surgem nos resquícios císticos dos ductos tireoglossais são raramente descritos em cães. São geralmente bem circunscritos, flutuantes e móveis. Pela avaliação histopatológica, são geralmente carcinomas bem diferenciados.

Sinais clínicos

Os sinais clínicos mais comuns encontrados em cães são alterações respiratórias e disfagia em virtude da compressão da neoplasia sobre a traqueia e/ou esôfago respectivamente (Figura 32.2). Outras anormalidades respiratórias podem ser resultado das metástases pulmonares. Há também relatos de disfonia, paralisia laríngea, síndrome de Horner e edema facial.

Em cães, apenas 15% de adenomas – contra pelo menos 60% de carcinomas tireóideos – são detectados clinicamente por palpação de uma massa firme no pescoço ou evidência de estresse respiratório. As neoplasias malignas são frequentemente fixas por infiltração local das estruturas adjacentes, enquanto os adenomas são livremente móveis sob a pele. Os

linfonodos submandibulares e retrofaríngeos podem estar aumentados em virtude da obstrução linfática causada pelo tumor ou pela ocorrência de metástases nessas estruturas.

Embora a maioria dos cães com tumores de células foliculares seja eutireóideo, alguns tumores secretam hormônio tireóideo (T_3 ou T_4) em quantidades suficientes para produzir sinais clínicos moderados de hipertireoidismo (6 a 15% dos casos). A poliúria é o sinal clínico mais consistente em cães hipertireóideos com tumores funcionais, mas outros sinais clínicos frequentes incluem perda de peso associada a aumento do apetite, polidipsia, fraqueza muscular, fadiga, intolerância ao calor e estresse.

Houve um caso em que um cão com adenocarcinoma funcional de tireoide apresentou insuficiência de mitral, obtendo melhora dessa alteração após a excisão cirúrgica do tumor. Raramente, cães com carcinoma tireóideo bilateral têm destruição de ambos os lobos tireóideos, levando à evidência clínica de hipotireoidismo com hipercolesterolemia e lipidose corneal.

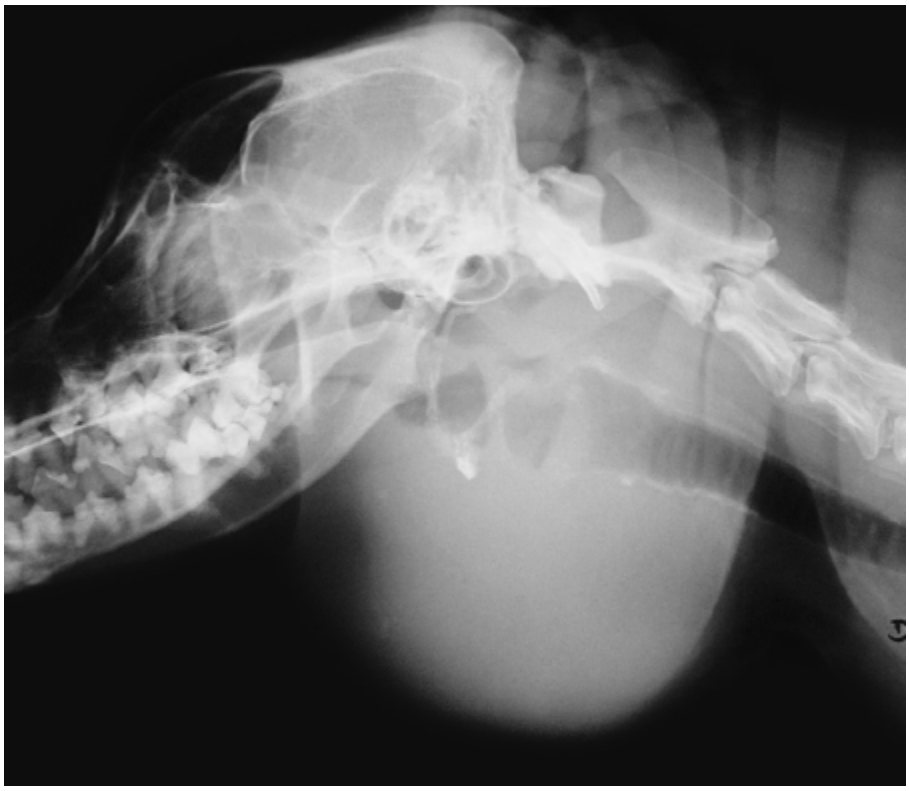


Figura 32.2 Imagem radiográfica da região cervical de um cão da raça Cocker Spaniel revelando aumento de opacidade de tecidos moles com redução de área da oro e nasofaringe.

Em gatos, os sinais clínicos geralmente compatíveis com o hipertireoidismo felino podem estar presentes tanto em casos de adenoma como carcinoma. O sinal mais comumente encontrado é a perda de peso, apesar do aumento de apetite. Poliúria e polidipsia são relatadas em alguns casos, assim como aumento na frequência de defecação e presença de um volume maior de fezes. Em alguns gatos, os pelos ficam feios e quebradiços. Um sinal comum é a taquicardia acompanhada por batimentos prematuros com ou sem sopro sistólico, bem como alterações na eletrocardiografia e cardiomegalia, porém a insuficiência congestiva é incomum. Tais alterações são normalizadas após o tratamento para o hipertireoidismo.

Diagnóstico

Gatos com hipertireoidismo geralmente têm aumento de tiroxina (T_4) e triiodotironina (T_3) séricos, atingindo de 3 até 34 mg/dℓ de T_4 sérico (normal 1,5 a 5) e 179 a 470 mg/dℓ de T_3 (normal 60 a 200 mg/dℓ), apenas em cerca de 10% dos casos; os valores permanecem normais. As transaminases hepáticas (ALT e AST) podem estar moderadamente aumentadas. Normalmente, a fosfatase alcalina sérica também está aumentada em gatos hipertireóideos. Alguns animais dessa espécie podem, inclusive, apresentar problemas com a homeostasia do cálcio em virtude da hiperplasia paratireóidea.

Em gatos, a mensuração de T_4 plasmático basal é a prova mais utilizada. Nos casos iniciais, podem-se encontrar concentrações normais de T_4. Para confirmar o diagnóstico, é necessário mensurar os níveis de T_4 livre por meio de testes de supressão de T_3 ou da estimulação com TSH.

A mensuração dos níveis de T_4 em cães torna-se importante se os sinais clínicos sugerirem hipertireoidismo. O T_4 e o T_3 séricos em cães com hipertireoidismo clínico estão apenas moderadamente elevados (5 a 7 mg/dℓ e 300 a 400 mg/dℓ, respectivamente), se comparados aos gatos hipertireóideos. Em geral, a probabilidade de se desenvolver hipertireoidismo clínico em animais com tumores de tireoide depende da capacidade da célula de sintetizar hormônios (p. ex., tumores bem diferenciados que formam folículos apresentam maior capacidade de produzir hormônios do que aqueles pobremente diferenciados), bem como do grau de elevação na circulação dos níveis de T_3 e T_4. Estes, por sua vez dependerão da taxa de secreção dos hormônios pelo tumor e da taxa de degradação desses hormônios.

Os cães apresentam um mecanismo excretório enterro-hepático mais eficiente do que os gatos, que têm uma pobre habilidade de conjugar compostos fenólicos (como o T_4) com o ácido glicurônico e de excretar o tiroxina-glicuronídio na bile. A capacidade de conjugação do T_3 com sulfatos também é limitada, sendo facilmente sobrecarregada.

Em cães, as neoplasias de tireoide dever ter como diagnóstico diferencial os abscessos, as metástases de carcinoma de células escamosas, as sialoadenopatias, o linfoma, o tumor do corpo da carótida e o hemangiossarcoma. O diagnóstico diferencial pode ser feito geralmente por meio da punção biopsia aspirativa, porém este procedimento pode resultar em hemorragias significativas e aspirados de má qualidade. A confirmação do diagnóstico pode ser dada por biopsia incisional ou excisional da neoplasia e avaliação histopatológica. Com exceção da citologia e da biopsia, qualquer outro exame tem função limitada para determinar se a neoplasia é maligna ou benigna, tanto em cães quanto em gatos.

As radiografias torácicas são importantes para identificar se há metástases pulmonares ou tumores no tecido tireoidiano ectópico. A tomografia computadorizada e a ultrassonografia são importantes para serem avaliados o tamanho do tumor e a invasão tecidual. Esses resultados auxiliam na definição das margens cirúrgicas e no planejamento da radioterapia.

A localização do tecido tireoidiano neoplásico determina o tipo e a extensão da terapia. Aproximadamente 70 a 80% dos gatos apresentam envolvimento lobular bilateral, no entanto, no exame físico, apenas um dos lóbulos está aumentado. Dessa forma, a cintigrafia com pertecnetato marcado com tecnécio é indicada para avaliar a extensão anatômica do tecido tireoidiano neoplásico, assim como a identificação de lesões não detectáveis em outros exames (inclusive nos casos em que os valores hormonais estão nos limites normais e há suspeita de neoplasia de tireoide).

Ocasionalmente, os tumores de tireoide ocorrem em combinação com tecido tireoidiano ectópico funcional, no entanto, raramente os gatos apresentam esse tecido sem a presença de tumores de tireoide.

Estadiamento

O estadiamento clínico para as neoplasias de tireoide em cães proposto por Owen[1], em 1980, está disposto a seguir. Na Tabela 32.1 é possível verificar o estádio de evolução das neoplasias em cães.

- Tumor primário (T):
  - T0: sem evidência de tumor
  - T1: tumor menor que 2 cm de diâmetro
    - T1a: móvel
    - T2b: fixo
  - T2: tumor com 2 a 5 cm de diâmetro
    - T2a: móvel
    - T2b: fixo
  - T3: tumor maior que 5 cm de diâmetro
    - T3a: móvel
    - T3b: fixo
- Linfonodos regionais (N):
  - N0: sem evidências de metástases em linfonodos regionais
  - N1: presença de metástases em linfonodo ipsilateral
    - N1a: móvel
    - N1b: fixo
  - N2: presença de metástases em linfonodos bilaterais
    - N2a: móvel
    - N2b: fixo
    - Metástases a distância (M):
  - M0: sem evidências de metástases a distância
  - M1: presença de metástases a distância.

Tratamento

O tratamento da neoplasia tireóidea em cães nem sempre é curativo, em parte por causa da natureza altamente maligna de algumas dessas neoplasias. A excisão cirúrgica geralmente é curativa. O sucesso do

tratamento cirúrgico desses tumores nos cães depende da avaliação histopatológica e do diagnóstico precoce, de preferência anterior à ocorrência de metástases ou invasão de estruturas adjacentes no pescoço. A maioria dos tumores tireóideos felinos é benigna (adenomas funcionais).

Tabela 32.1 Estádio de evolução das neoplasias de tireoide em cães.

Estádio	Tumor	Linfonodos regionais	Mestástase a distância
I	T1a e T1b	N0 (-)	M0
		N1a (-)	
		N2a (-)	
II	T0	N1 (+)	M0
	T1a e T1b	N1 (+)	
	T2a e T2b	N0 (+) ou N1a (+)	
III	Qualquer T3	Qualquer N	M0
	Qualquer T	Qualquer Nb	
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Adaptada de Owen L, 1980.[1]

Cães

A excisão cirúrgica dos adenomas de tireóideos é o tratamento de escolha. Em geral, os tumores benignos estão bem encapsulados e são removidos com facilidade. A remoção cirúrgica dos carcinomas é difícil em virtude da natureza invasiva e vascularidade acentuada, mas deve ser considerada quando as metástases não forem diagnosticadas.

Em um terço de todos os casos, as duas tireoides estão envolvidas, o que dificulta a obtenção de margens de segurança adequadas. Outras estruturas da região cervical podem estar comprometidas pelo tumor, como a laringe, a traqueia, o esôfago, os músculos, os vasos e os nervos cervicais. Nesses casos, deve-se avaliar a mobilidade do tumor e estimar a quantidade de invasão tecidual. Em casos com muita invasão, a cirurgia não é indicada. A grande vascularização da glândula pode facilmente levar a quadros de hemorragias e coagulopatias locais transoperatórias. Por isso, a colocação de uma sonda gástrica ajuda a identificar as estruturas durante o transoperatório.

Semanas antes do procedimento cirúrgico, a quimioterapia ou a radioterapia com cobalto pode ser realizada como terapia citorredutora. Os pacientes com tumores funcionais devem ser estabilizados pela administração de fármacos antitireoidianos para minimizar os riscos da cirurgia.

Quando possível, durante o transoperatório, deve-se identificar e preservar pelo menos uma das paratireoides. Deve-se identificar e remover os linfonodos cervicais, pois eles podem estar comprometidos por metástases (Figuras 32.3 e 32.4).

As complicações mais importantes da tireoidectomia são a recidiva tumoral e o hipoparatireoidismo secundário em virtude das lesões causadas às glândulas paratireoides. Durante o transoperatório, caso ocorra a remoção das tireoides e paratireoides bilateralmente, deve-se iniciar suplementação de vitamina D, cálcio e hormônio tireóideos no pós-

operatório. Outras complicações pós-cirúrgicas da tireoidectomia são síndrome de Horner, megaesôfago e paralisia da laringe.

Tratamento adicional deverá ser considerado para todos os cães com carcinoma de tireóideo, independentemente do sucesso cirúrgico. Nos tumores malignos de tireoide, é sempre indicada a quimioterapia adjuvante com o objetivo de evitar a ocorrência de recidivas e promover a destruição das micrometástases, aumentando assim a sobrevida dos pacientes.

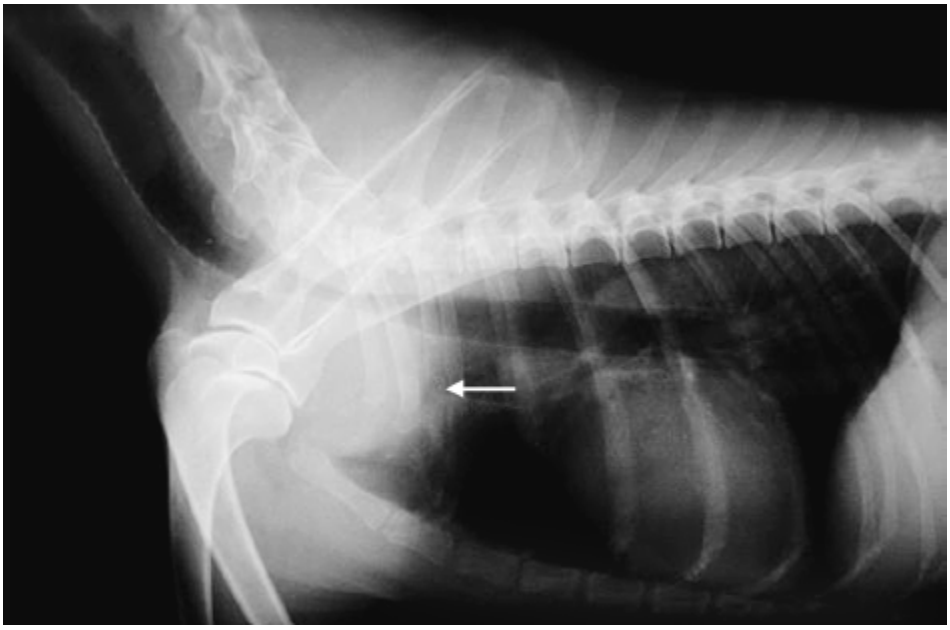


Figura 32.3 Imagem radiográfica da região cervical de uma cadela da raça Poodle sugerindo a presença de metástase de carcinoma folicular de tireoide em linfonodo cervical caudal profundo (seta), provocando estreitamento de traqueia e esôfago.

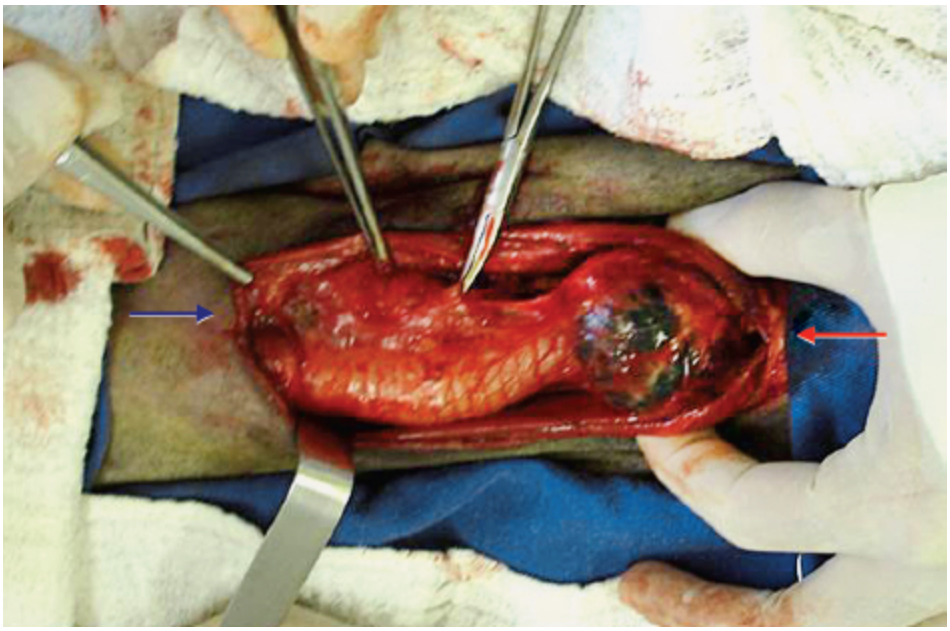


Figura 32.4 Imagem do transoperatório de uma cadela da raça Poodle, com 12 anos, revelando a presença de carcinoma folicular de tireoide (seta azul). A seta vermelha indica a presença de metástases no linfonodo cervical caudal profundo.

A doxorrubicina é o agente quimioterápico antineoplásico mais eficaz para o tratamento de carcinoma tireóideo nos cães, mas a resposta varia de animal para animal. Entre as possibilidades de protocolos quimioterápicos que podem ser indicados, é possível citar a associação de doxorrubicina (30 mg/m^2 IV, a cada 21 dias, em um total de 4 a 6 sessões) e ciclofosfamida (250 mg/m^2 VO, a cada 21 dias, em um total de 4 a 6 sessões). Na maioria dos casos, a doxorrubicina evita o crescimento do tumor ou até mesmo diminui a massa tumoral, mas dificilmente promove a remissão completa dele. A cisplatina, o mitoxantrone ou a actinomicina-D também podem ser utilizados no tratamento desses tumores. Em alguns protocolos, há relatos do uso de inibidores da tirosinoquinase em tratamentos metronômicos cujos efeitos são variados.

Gatos

A tireoidectomia também é o tratamento de eleição para os adenomas benignos em gatos com hipertireoidismo, quando não for possível empregar

a terapia com iodo radioativo (I^{131}).

O tratamento de hipertireoidismo felino inclui a administração de fármacos antitireoidianos, como o metimazole, durante um longo período, ou remoção cirúrgica das glândulas afetadas. A escolha do tratamento depende da idade do animal e da condição clínica do paciente.

A administração de fármacos antitireóideos pode causar remissão do tumor, no entanto os sinais clínicos podem aparecer novamente quando o tratamento for interrompido.

A triagem terapêutica com aumento gradual das doses de metimazole é recomendada para determinar a ocorrência de doença renal oculta. A hipersecreção de hormônios da tireoide resulta em aumento da taxa de filtração glomerular. Dessa forma, a inibição de sua secreção pode desmascarar uma insuficiência renal.

O metimazole bloqueia a síntese de hormônios da tireoide e deve ser usado antes de qualquer terapia definitiva. Esse medicamento deve ser administrado na dose de 2,5 mg VO, 2 vezes/dia, durante 14 dias; posteriormente, 2,5 mg VO, 3 vezes/dia, durante 14 dias, e 5 mg VO, 2 vezes/dia, durante 30 dias. Deve ser acompanhado da avaliação de T_4 e perfil bioquímico em intervalos de 15 dias. Caso a doença renal seja leve ou moderada, o tratamento cirúrgico pode ser indicado. Outra possibilidade é manter o tratamento do hipertireoidismo com metimazole. Em muitos casos, os gatos toleram a administração contínua de metimazole por longos períodos sem apresentar efeitos colaterais e, quando estes ocorrem, há ainda a opção de administrar a medicação via transdérmica (veículo à base de organogel com lecitina plurônica). É importante salientar que, embora essa modalidade de tratamento reduza de forma eficaz os níveis de T_3 e de T_4, eles não têm efeito antitumoral nem efeito citotóxico contra as células foliculares da tireoide.

As anormalidades metabólicas e cardiovasculares associadas ao hipertireoidismo tornam a aplicação de anestesia arriscada. A

cardiomiopatia hipertrófica geralmente requer tratamento com bloqueadores beta-adrenérgicos, como o propranolol ou o atenolol, antes do tratamento médico ou cirúrgico.

Já se descreveram abordagens intracapsulares e extracapsulares modificadas para a tireoidectomia em gatos. Essas técnicas preservam as glândulas paratireoides externas na tentativa de evitar complicações associadas ao hipoparatireoidismo.

Podem ocorrer hipocalcemia, hipotireoidismo e recorrência de hipertireoidismo associados à tireoidectomia. A hipocalcemia resultante do hipoparatireoidismo pode ser permanente ou temporária. No pós-operatório, a hipocalcemia pode ser evitada com controle regular da concentração de cálcio plasmático. Níveis menores que 1,8 mmol/ℓ de cálcio devem ser suplementados com carbonato de cálcio (50 mg/kg/dia) e di-hidrotaquisterol (0,01 mg/kg/dia). A hipocalcemia torna-se permanente caso se removam as quatro glândulas paratireoides.

A recorrência do hipertireoidismo pode ser resultado da hipertrofia do tecido tireóideo que não foi removido durante o transoperatório ou de alteração no tecido tireóideo ectópico. A azotemia ou a insuficiência renal pode ser uma sequela após o controle do hipertireoidismo.

Em um estudo recente, houve controle dos níveis hormonais da tireoide apenas com uso exclusivo de rações comerciais específicas sem adição de iodo, tanto em animais que já estavam em tratamento, que faziam a suspensão da medicação antitireoide, quanto em animais recém-diagnosticados. Em ambos os grupos, houve recidiva dos níveis hormonais após 4 semanas de tratamento.

Prognóstico

O prognóstico de cães com carcinoma tireóideo depende do estadiamento clínico da neoplasia. Outro fator prognóstico importante é o pleomorfismo celular e o índice mitótico da neoplasia (Figura 32.5). Pacientes com

tumores extensos ou metastáticos têm prognóstico reservado, geralmente com poucos meses de sobrevida. A média de sobrevida de tumores invasivos após a ressecção cirúrgica é de 7 a 8 meses. A expectativa de sobrevida de carcinomas não invasivos e com tamanho menor do que 5 cm no momento da cirurgia é de 20 a 36 meses.

O prognóstico para adenomas de tireoide em gatos é muito bom após o tratamento cirúrgico ou com I^{131}.

Perspectivas futuras

A teleterapia deve ser considerada tratamento adjuvante em casos de carcinomas invasivos. Em um estudo recente, 25 cães com carcinomas irressecáveis foram tratados com 48 Grays, durante 4 semanas, em dias alternados. Os resultados mostraram que a radiação é um tratamento viável para carcinomas de tireoide invasivos. Os efeitos colaterais podem incluir laringite, esofagite, disfonia e hipotireoidismo. A teleterapia também confere bons resultados quando empregada como terapia adjuvante após a ressecção cirúrgica.

A maior parte dos carcinomas tireóideos, em especial os hiperfuncionais que resultam em hipertireoidismo, retém a capacidade de concentrar o I^{131}. Portanto, pode-se esperar uma resposta favorável no tratamento desses tumores com doses de I^{131}. A terapia com I^{131} é a terapia de eleição em casos de adenomas de tireoide em felinos. É um tratamento não invasivo que destrói seletivamente o tecido tireoidiano hiperfuncional, porém se preservam o tecido tireoidiano normal e as glândulas paratireoides.

O I^{131} é usado para tratar gatos com carcinomas, no entanto altas doses são necessárias para a ablação efetiva do tumor. É indicado, inclusive, como terapia adjuvante após a remoção cirúrgica do tumor e pode ser empregado em cães com neoplasias de tireoide. Os resultados desse tratamento em cães são pouco relatados. Enquanto gatos respondem extremamente bem a doses

mais baixas de I^{131}, doses altas (de 50 a 150 milicuries) são necessárias em cães com carcinoma tireóideo.

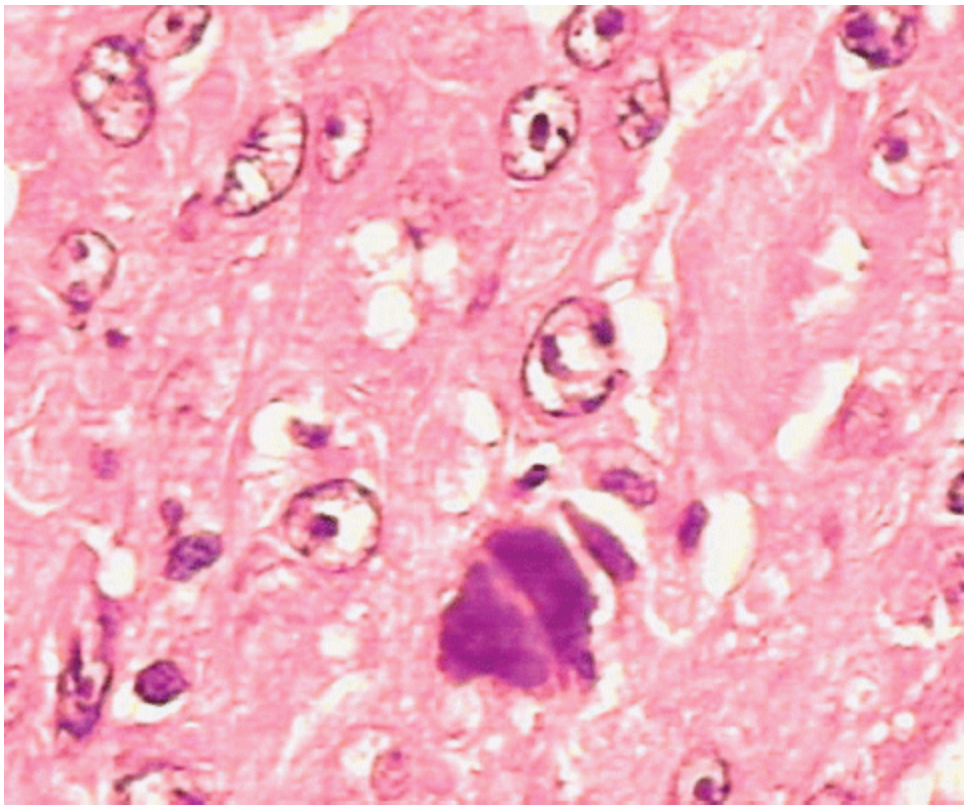


Figura 32.5 Fotomicrografia de carcinoma folicular de tireoide em cão revelando a presença de alto índice mitótico com frequentes mitoses atípicas e infiltração angiolinfática intratumoral.

Tumores das células C (parafoliculares)

Esses tumores tireóideos são encontrados com maior frequência em animais de fazenda e não são comuns em cães e gatos. Em humanos, os tumores de células C referem-se de 6 a 10% dos tumores de tireoide. O carcinoma medular (células C) em humanos é o único tipo de tumor tireóideo com base genética e parece ser transmitido por um gene autossômico recessivo em algumas famílias. Esses tumores em humanos frequentemente se desenvolvem em pacientes com neoplasia endócrina múltipla (NEM), que

consiste em carcinoma medular da tireoide, feocromocitoma e menos comumente hiperparatireoidismo.

O carcinoma de células C foi relatado em um cão que também tinha feocromocitoma e hiperplasia das células principais da paratireoide. Os níveis de calcitonina estavam elevados 10 vezes acima do normal, mas o cão apresentava hipercalcemia (12,9 mg/dℓ) em virtude da hiperplasia paratireióidea e do aumento moderado de PTH sérico. Em um estudo com 33 cães com carcinoma de tireoide, 36% dos tumores tinham origem nas células C, e 64% eram derivados de células foliculares.

Bovinos e humanos afetados apresentaram osteosclerose com espondilite anquilosante deformante, fraturas vertebrais e osteoartrose degenerativa resultando em claudicação. Não existem estudos que comprovem a relação entre a secreção aumentada de calcitonina e as lesões ósseas. O cálcio sérico geralmente encontra-se dentro dos limites normais.

Um cão com carcinoma medular bilateral apresentou hipocalcemia (5 a 6 mg/dℓ) que retornou ao normal após excisão cirúrgica do tumor. Houve recorrência da hipocalcemia com o reaparecimento do carcinoma de células C nos linfonodos regionais.

Os carcinomas de células C crescem lentamente, são grandes e causam aumento de volume cervical e compressão de estruturas adjacentes. Frequentemente ocorrem ver metástases para os linfonodos cervicais e invadem os tecidos adjacentes, podendo atingir pulmões. Em animais, geralmente são circunscritos e ressecáveis, em contraste com os adenocarcinomas de células foliculares. O tratamento sempre consiste na remoção cirúrgica do tumor.

Referência bibliográfica

1. OWEN, L. N. Endocrine glands. In: _____. *TNM classification in domestic animals.* Geneva: World Health Organization, p. 51, 1980.

Bibliografia

ALMES, K. M.; HEANEY, A. M.; ANDREWS, G. A. Intracardiac ectopic thyroid carcinosarcoma in a dog. *Vet. Pathol.* v. 45, p. 500-504, 2008.

BENJAMIN, S. A.; STEPHENS, L. C.; HAMILTON, B. F. *et al*. Associations between lymphocytic thyroiditis, hypothyroidism, and thyroid neoplasia in beagles. *Vet. Pathol.*, v. 33, p. 486-94, 1996.

BEZZOLA, P. Thyroid carcinoma and hyperthyroidism in a dog. *Can. Vet. J.*, v. 43, p. 125-126, 2002.

BIRCHARD, S. J. Thyroidectomy and parathyroidectomy in the dog and cat. *Probl. Vet. Med.*, v. 3, p. 277-289, 1991.

BIRCHARD, S. J. Thyroidectomy in the Cat. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.*, v. 21, p. 29-33, 2006.

BOLAND, L. A.; MURRAY, J. K.; BOVENS, C. P. V. *et al*. A survey of owners' perceptions and experiences of radioiodine treatment of feline hyperthyroidism in the UK. *J. Feline Med. Surg.*, v. 14, p. 1-8, 2014.

BORETTI, F. S.; SIEBER-RUCKSTUHL, N. S.; GERBER, B. *et al*. Thyroid enlargement and its relationship to clinicopathological parameters and T4 status in suspected hyperthyroid cats. *J. Feline Med. Surg.*, v. 11, p. 286-292, 2009.

BORETTI, F. S.; SIEBER-RUCKSTUH, N. S.; SCHÄFER, S. *et al*. Transdermal application of methimazole in hyperthyroid cats: a long-term follow-up study. *J. Feline Med. Surg.*, v.16, n. 3, p. 453-459, 2014.

BRACHA, S.; CARON, I.; HOLMBERG, D. L. *et al*. Ectopic thyroid carcinoma causing right ventricular outflow tract obstruction in a dog. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v. 45, p. 138-141, 2009.

BREARLEY, M. J. Radiation therapy for unresectable thyroid carcinomas. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 217, n. 4, p. 466-7, 2000.

BREARLEY, M. J.; HAYES, A. M.; MURPHY, S. Hypofractionated radiation therapy for invasive thyroid carcinoma in dogs: a retrospective analysis of survival. *J. Small Anim. Pract.*, v. 40, p. 206-210, 1999.

CANEY, S. M. A. An online survey to determine owner experiences and opinions on the management of their hyperthyroid cats using oral antithyroid medications. *J. Feline Med. Surg.*, v. 15, p. 494-502, 2013.

CAPEN, C. C. Tumors of the endocrine glands. In: MEUTEN, D. J. *Tumors in Domestic Animals*. 4. ed. Ames: Iowa State Press, p. 605-96, 2002.

CARVER, J. R.; KAPATKIN, A.; PATNAIK, A. K. A comparison of medullary thyroid carcinoma and thyroid adenocarcinoma in dogs: a retrospective study of 38 cases. *Vet. Surg*, v. 24, p. 315-9, 1995.

CONSTANTINO-CASAS, P.; RODRIGUEZ-MARTINEZ, H. A.; DIAZ-CEBALLOS, M. E. G. A case report and review: the gross, histological and immunohistochemical characteristics of a carcinoma of ectopic thyroid in a dog. *Br. Vet. J.*, v. 152, p. 669-672, 1996.

DAMINET, S.; KOOISTRA, H. S.; FRACASSI, F. *et al*. Best practice for the pharmacological management of hyperthyroid cats with antithyroid drugs. *J. Small An. Pract.*, v. 55, p. 4-13, 2014.

DE NARDI, A. B.; RODASKI, S.; SOUSA, R. S. *et al*. Prevalência de neoplasias e modalidades de tratamentos em cães, atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná. *Arch. Vet. Sci.*, v. 7, p. 15-26, 2002.

DE NARDI, A. B.; RODASKI, S.; SOUSA, R. S. *et al*. Studies correlating frequency of sex, breed, age and histological classification of cancer in dogs. *Arch. Vet. Sci.*, v. 6, p. 24-26, 2001.

DI PALMA, S.; LOMBARD, C.; KAPPELER, A. *et al*. Intracardiac ectopic thyroid adenoma in a dog. *Vet. Rec.*, v. 167, p. 709-710, 2010.

FINEMAN, L. S.; HAMILTON, T. A.; DE GORTARI, A. *et al*. Cisplatina chemotherapy for treatment of thyroid carcinoma in dogs: 13 cases. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v. 34, p. 109-112, 1998.

FLANDERS, J. A. Surgical therapy of the thyroid. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, v. 24, p. 607-621, 1994.

FOSSUN, T. W. Cirurgia do sistema endócrino. In: FOSSUN, T. W.; HEDLUND, C. S.; HULSE, D. A. *et al*. *Cirurgia de pequenos animais*. São Paulo: Roca, p. 476-90, 2001.

FRENAIS, R.; ROSENBERG, D.; BURGAUD, S. *et al*. Clinical efficacy and safety of a once-daily formulation of carbimazol in cats with hyperthyroidism. *J. Small Anim. Pract.*, v. 50, p. 510-515, 2009.

GIULIANO, A.; GRANT, J.; BENOIT, J. Thyroid carcino-sarcoma in a dog. *J. South African Vet. Assoc.*, v. 84, n. 1, p. 1-5, 2013.

GOLDSTEIN, R. E.; LONG, C.; SWIFT, N. C. *et al*. Percutaneous ethanol injection for treatment of unilateral hyperplastic thyroid nodules in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 218, p. 1298-302, 2001.

GRUBOR, B.; HAYNES, J. S. Thyroid carcinosarcoma in a dog. *Vet. Pathol.*, v. 42, p. 84-87, 2005.

GUPTILL, L.; SCOTT-MONCRIEFF, C. R.; JANOVITZ, E. B. *et al*. Response to high-dose radioactive iodine administration in cats with thyroid carcinoma that had previously undergone surgery. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 207, p. 1055-1058, 1995.

HARMELIN, A.; NYSKA, A.; AROCH, I. *et al*. Canine medullary thyroid carcinoma with unusual distant metastases. *J. Vet. Diagn. Invest.*, v. 5, p. 284-288, 1993.

HARVEY, A. M.; HIBBERT, A.; BARRETT, E. L. *et al*. Scintigraphic findings in 120 hyperthyroid cats. *J. Feline Med. Surg.*, v. 11, p. 96-106, 2009.

HIBBERT, A.; GRUFFYDD-JONES, T.; BARRETT, E. L. *et al*. Feline thyroid carcinoma: diagnosis and response to high-dose radioactive iodine treatment. *J. Feline Med. Surg.*, v. 11, p. 116-124, 2009.

HIGGS, P.; MURRAY, J. K.; HIBBERT, A. Medical management and monitoring of the hyperthyroid cat: a survey of UK general practitioners. *J. Feline Med. Surg.*, v. 14, p. 1-8, 2014.

HOFMEISTER, E.; KIPPENES, H.; MEALEY, K. L. *et al*. Functional cystic thyroid adenoma in a cat. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 219, p. 190-193, 2001.

ITOH, T.; KOJIMOTO, A.; NIBE, K. *et al*. Functional thyroid gland adenoma in a dog treated with surgical excision alone. *J. Vet. Med. Sci.*, v. 69, p. 61-63, 2007.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. Glândulas endócrinas. In:____. *Histologia Básica*. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 331-354, 1995.

KEMPPAINEN, R. J.; CLARK, T. P. Etiopathogenesis of canine hypothyroidism. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, v. 24, p. 467-476, 1994.

KENT, M. S.; GRIFFEY, S. M.; VERSTRAETE, F. J. *et al*. Computer-assisted image analysis of neovascularization in thyroid neoplasms from dogs. *Am. J. Vet. Res.*, v. 63, p. 363-9, 2002.

KLEIN, M. K.; POWERS, B. E.; WITHROW, S. J. *et al*. Treatment of thyroid carcinoma in dogs by surgical resection alone: 20 cases (1981-1989). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 206, p. 1007-1009, 1995.

KOOIJ, M. M.; BECVAROVÁ, I.; MEYER, H. P. *et al*. Effects of an iodine-restricted food on client-owned cats with hyperthyroidism. *J. Feline Med. Surg.*, v. 6, p. 491-498, 2014.

LAWRENCE, D.; THOMPSON, J.; LAYTON, A. W. *et al*. Hyperthyroidism associated with a thyroid adenoma in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 199, p. 81-83, 1991.

LEAV, I.; SCHILLER, A. L.; RIJNBERK, A. *et al*. Adenomas and carcinomas of the canine and feline thyroid. *Am. J. Pathol.*, v. 83, n. 1, p. 61-122, 1976.

LEBLANC, B.; PARODI, A. L.; LAGADIC, M. *et al*. Immunocytochemistry of canine thyroid tumors. *Vet. Pathol.*, v. 28, p. 370-380, 1991.

LEE J. J.; LARSSON C.; LUI, W. O. *et al*. A dog pedigree with familial medullary thyroid cancer. *Int. J. Oncol.*, v. 29, p. 1173–1182, 2006.

LIPTAK, J. M. Canine thyroid carcinoma. *Clin. Tech. Small. Anim. Pract.*, v. 22, p. 75-81, 2007.

LURYE, J. C.; BEHREND, E. N. Endocrine tumors. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, v. 31, p. 1083-1110, 2001.

MALIK, R.; CHARLTON, V. Cats with hyperthyroidism. *J. Feline Med. Surg.*, v. 4, p. 127-128, 2002.

MALLERY, K. F.; POLLARD, R. E.; NELSON, R. W. *et al*. Percutaneous ultrasound-guided radiofrequency heat ablation for treatment of hyperthyroidism in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v.

223, p. 1602-1607, 2003.

MARKS, S. L.; KOBLIK, P. D.; HORNOF, W. J. *et al*. 99mTc-pertechnetate imaging of thyroid tumors in dogs: 29 cases (1980-1992). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 204, p. 756-760, 1994.

MELIAN, C.; MORALES, M.; ESPINOSA DE LOS MONTEROS, A. *et al*. Horner's syndrome associated with a functional thyroid carcinoma in a dog. *J. Small Anim. Pract.*, v. 37, p. 591-593, 1996.

MENAUT, P.; CONNOLLY D. J.; VOLK, A. *et al*. Circulating natriuretic peptide concentrations in hyperthyroid cats. *J. Small An. Pract.*, v. 53, p. 673-678, 2012.

MERRYMAN, J. I.; BUCKLES, E. L.; BOWERS, G. *et al*. Overexpression of c-Ras in hyperplasia and adenomas of the feline thyroid gland: an immunohistochemical analysis of 34 cases. *Vet. Pathol.*, v. 36, p. 117-124, 1999.

MOORIS, J.; DOBSON, J. Sistema endocrine. In:____. *Oncologia em pequeño animales*. Buenos Aires: Inter-Medica, p. 183-190, 2002.

NAAN, E. C.; KIRPENSTEIJN, J.; KOOISTRA, H. S. *et al*. Results of thyroidectomy in 101 cats with hyperthyroidism. *Vet. Surg.*, v. 35, p. 287-293, 2006.

PACK, L.; ROBERTS, R. E.; DAWSON, S. D. *et al*. Definitive radiation therapy for infiltrative thyroid carcinoma in dogs. *Vet. Radiol. Ultrasound*, v. 42, p. 471-474, 2001.

PAGE, R. L. Tumors of the endrocrine system. In: WITHROW, S. J.; MACEWEN, E. G. *Small Animal Clinical Oncology.* 3. ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, p. 423-433, 2001.

PATNAIK, A. K.; LIEBERMAN, P. H. Gross, histologic, cytochemical, and immunocytochemical study of medullary thyroid carcinoma in sixteen dogs. *Vet. Pathol*., v. 28, p. 223-233, 1991.

PATNAIK, A. K.; PETERSON, M. E.; HIDGON, A. Ectopic lingual thyroid tissue in a cat. *J. Feline Med. Surg.*, v. 2, p. 143-146, 2000.

PETERSON, M. Hyperthyroidism in cats: what's causing this epidemic of thyroid disease and can we prevent it? *J. Feline Med. Surg.*, v. 14, p. 804-818, 2012.

PETERSON, M. E. Hipertireoidismo. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. *Tratado de Medicina Interna Veterinária: Doenças do Cão e do Gato, V.* 2. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 1475-1495, 2004.

PETERSON, M. E. More than just T4. Diagnostic testing for hyperthyroidism in cats. *J. Feline Med. Surg.*, v. 15, p. 765-777, 2013.

PETERSON, M. E.; KEENE, B.; FERGUSON, D. C. *et al*. Electrocardiographic findings in 45 cats with hyperthyroidism. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 180, p. 934-937, 1982.

PHILLIPS, D. E.; RADLINSKY, M. G.; FISCHER, J. R. *et al*. Cystic thyroid and parathyroid lesions in cats. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v. 39, p. 349-354, 2003.

RAMOS-VARA, J. A.; MILLER, M. A.; JOHNSON, G. C. *et al*. Immunohistochemical detection of thyroid transcription factor-1, thyroglobulin, and calcitonina in canine normal, hyperplastic, and neoplastic thyroid gland. *Vet. Pathol.*, v. 39, p. 480-487, 2002.

RODASKI, S.; DE NARDI, A. B. *Quimioterapia antineoplásica em cães e gatos*. Curitiba: Editora Maio, p. 307, 2004.

ROTH, D. R., PERENTES, E. Ectopic thyroid tissue in the periaortic area, cardiac cavity and aortic valve in a Beagle dog: a case report. *Exp. Toxicol. Pathol.*, v. 64, n. 3, p. 243-245, 2012.

SCARLETT, J. M. Epidemiology of thyroid diseases of dogs and cats. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, v. 24, p. 477-486, 1994.

SILVA, M. C. V.; DALECK, C. R.; CALAZANS, S. G. *et* al. Carcinoma folicular infiltrativo da tireoide e paratireoide em cão. In: V Conferência Sul-Americana de Medicina Veterinária, 2005, Rio de Janeiro. *Revista da Universidade Rural – Série Ciências da Vida*. Seropédica, RJ: EDUR, v. 25, p. 297-298, 2005.

SLENSKY, K. A; VOLK, S. W.; SCHWARZ, T. *et al*. Acute severe hemorrhage secondary to arterial invasion in a dog with thyroid carcinoma. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 223, p. 649-653, 2003.

TAEYMANS, O.; DENNIS, R.; SAUNDERS, J. H. Magnetic resonance imaging of the normal canine thyroid gland. *Vet. Radiol. Ultrasound.*, v. 49, p. 238-242, 2008.

TAEYMANS, O.; PEREMANS K.; SAUNDERS J. H. Thyroid imaging in the dog: current status and future directions. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 21, p. 673-684, 2007.

THEON, A. P.; MARKS, S. L.; FELDMAN, E. S. *et al*. Prognostic factors and patterns of treatment failure in dogs with unresectable differentiated thyroid carcinomas treated with megavoltage irradiation. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 216, p. 1775-1779, 2000.

TURREL, J. M.; FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W. *et al*. Thyroid carcinoma causing hyperthyroidism in cats: 14 cases (1981-1986). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 193, p. 359-364, 1988.

TURREL, J. M.; MCENTEE, M. C.; BURKE, B. P. *et al*. Sodium iodide I 131 treatment of dogs with nonresectable thyroid tumors: 39 cases (1990-2003). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 229, p. 542-548, 2006.

WAKELING, J.; MOORE, K.; ELLIOTT, J. *et al*. Diagnosis of hyperthyroidism in cats with mild chronic kidney disease. *J. Small Anim. Pract.*, v. 49, p. 287-294, 2008.

WISNER, E. R.; NYLAND, T. G. Ultrasonography of the thyroid and parathyroid glands. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, v. 28, p. 973-991, 1998.

WORTH, A. J.; ZUBER, R. M.; HOCKING, M. Radioiodide (131I) therapy for the treatment of canine thyroid carcinoma. *Aust. Vet. J.*, v. 83, p. 208-214, 2005.

WUCHERER, K. L.; WILKE V. J. Thyroid cancer in dogs: an update based on 638 cases (1995-2005). *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v. 46, p. 249-254, 2010.

OceanofPDF.com

33 Neoplasias da Paratireoide

Andrigo Barboza De Nardi e Ana Lúcia de Carvalho Rosa Pascoli

Introdução

Duas glândulas paratireoides estão associadas a cada um dos dois lobos tireóideos. As glândulas paratireoides externas estão fora da cápsula da glândula tireoide e, com mais frequência, encontram-se em seu polo cranial. As glândulas paratireoides internas encontram-se dentro da cápsula da glândula tireoide, na porção caudal e medial de cada lobo. O parênquima das paratireoides é formado pelas células principais e pelas células oxífilas.

As células principais são secretoras do paratormônio (PTH), que estimula a atividade osteoclástica, regulando a degradação do tecido ósseo e, portanto, o nível de íons de cálcio e fosfato no plasma sanguíneo. As paratireoides não são controladas pelo eixo hipotálamo-hipófise e o que regula a secreção do paratormônio é a concentração sérica de cálcio.

As neoplasias da paratireoide em cães e gatos podem ser adenomas ou adenocarcinomas, estes mais raros que os adenomas. Alguns tumores paratireoides solitários são histologicamente classificados como hiperplasias, em razão da dificuldade de diferenciação com as alterações neoplásicas.

Incidência e etiologia

As neoplasias da paratireoide são incomuns em cães e raras em gatos. Ocorrem, em geral, em cães com idade entre 8 e 11 anos e não há predisposição em relação ao sexo. Os gatos com esse tipo de tumor apresentam idade avançada (em média 13 anos) e não se verificou a existência de uma predileção racial.

A etiologia dessa neoplasia em cães e gatos ainda não foi definida. Já a predisposição racial tem sido relatada em cães Keeshonds em que a doença parece seguir um gene autossômico dominante, embora o gene afetado ainda não tenha sido identificado nessa raça. Outras raças que apresentam maior risco para o desenvolvimento dessa neoplasia incluem Pastor-alemão, Poodle e os Retrievers.

Comportamento natural

As neoplasias da paratireoide têm origem a partir das células secretoras de PTH, que levam à hipercalcemia decorrente do hiperparatiroidismo primário. A glândula afetada torna-se firme, grande e nodular. As paratireoides internas sofrem alterações similares e comumente são visíveis pela porção ventral ou dorsal do parênquima tireóideo. As glândulas não afetadas têm dimensões normais ou são ligeiramente menores em razão da supressão decorrente das elevadas concentrações de PTH.

Em aproximadamente 90% dos cães e gatos, as neoplasias da paratireoide envolvem apenas uma das glândulas. Em um estudo com 72 cães, apenas cinco animais com hiperparatireoidismo apresentavam múltiplas glândulas envolvidas e somente um tinha alteração neoplásica nas quatro glândulas.

Os adenomas de paratireoide ectópicos são incomuns, mas podem estar presentes no mediastino cranial ou próximo à base do coração.

Sinais clínicos

A neoplasia da paratireoide classicamente se apresenta com hipercalcemia marcada, níveis aumentados de PTH e massa cervical. A hipercalcemia é o resultado de efeitos diretos do PTH sobre os ossos e os rins (os órgãos mais afetados), o que causa efeitos indiretos no intestino, mediados pela vitamina D.

Os sinais clínicos associados às neoplasias paratireoides funcionais (hiperparatireoidismo primário) estão relacionados com a hipercalcemia e hipofosfatemia causada pela secreção excessiva de PTH. A elevação dos níveis circulantes de PTH resulta no aumento da liberação de cálcio e fósforo pelos ossos, maior absorção renal de cálcio, aumento da excreção de fósforo pelos rins e maior absorção de cálcio e fósforo pelos intestinos.

As alterações provocadas pelo hiperparatireoidismo primário (hipercalcemia persistente) mais comuns são poliúria, polidipsia, letargia, inapetência e astenia. Os sinais clínicos descritos com menor frequência são episódios de vômito, constipação intestinal, fraturas patológicas, deformidade facial, nefro e urolitíase associadas a infecções do sistema urinário. Não é incomum alguns proprietários não detectarem quaisquer sinais clínicos em cães ou gatos afetados, e a hipercalcemia ser diagnosticada durante um exame de rotina ou na investigação de um problema relacionado.

Os adenomas paratireoides apresentam-se como pequenos nódulos localizados na porção ventral do pescoço, raramente palpáveis, que não seriam percebidos se não fossem os sinais clínicos de hiperparatireoidismo.

Diagnóstico

O hiperparatireoidismo primário deve ser considerado em cães e gatos idosos com história de fraturas múltiplas associadas à desmineralização óssea generalizada e formação de cálculos urinários, mas com função urinária normal. Geralmente, é diagnosticado após detecção de hipercalcemia em um perfil de bioquímica sérica, como um achado

acidental ou ao investigar alguma afecção, como urolitíase de oxalato de cálcio, poliúria, polidipsia ou fraqueza. A presença de hipercalcemia deve ser verificada por intermédio da medição do cálcio sérico ionizado.

O teste laboratorial mais prático para ajudar no estabelecimento de um diagnóstico de hiperparatireoidismo primário é a quantificação de cálcio e fósforo sérico total e dos níveis circulantes de PTH. A elevação da concentração de PTH associada à hipercalcemia confirma o diagnóstico de hiperparatireoidismo e sugere a presença de neoplasia ou hiperplasia da paratireoide. No entanto, a elevação da concentração de PTH pode também estar presente no hiperparatireoidismo secundário renal ou nutricional. É importante notar que o PTH está frequentemente normal em pacientes com hiperparatireoidismo, sendo relatado em 73% dos casos, porém, se os valores estiverem normais e a concentração de cálcio estiver elevada, esses sinais podem ser indicativos de neoplasia da paratireoide.

Embora outros achados laboratoriais possam ser variáveis, a hipercalcemia (maior que 12 mg/d ℓ) é um achado consistente, pois é resultado da liberação acelerada do cálcio do osso. Cães avaliados com hiperparatireoidismo primário frequentemente têm aumento acentuado de cálcio sérico (13 a 20 mg/dℓ ou mais).

O nível de fósforo sérico pode estar baixo (4 mg/d ℓ) por causa da inibição da reabsorção tubular renal de fósforo pelo excesso dePTH. A fosfatase alcalina sérica pode estar aumentada em decorrência do aumento da atividade osteoblástica. A excreção renal de cálcio e fósforo aumentada predispõe a formação de nefrocalcinose e urolitíase (principalmente oxalato de cálcio em gatos).

A hipercalcemia é o achado mais importante em gatos com essa afecção. Em cães, a hipercalcemia pode também estar associada ao hipoadrenocorticismo. Em gatos, a insuficiência renal crônica e a presença de outras neoplasias são as principais doenças de diagnóstico diferencial.

O hiperparatireoidismo primário em cães e gatos é geralmente associado à progressão lenta da hipercalcemia, e a elevação de cálcio por si só raramente requer tratamento de emergência. Porém, a hipercalcemia é um fator de risco para a insuficiência renal.

Mecanismos incluem alteração da permeabilidade capilar glomerular, diminuição do fluxo sanguíneo renal e mineralização dos rins. O risco de mineralização se torna maior quando o produto de cálcio *versus* fósforo ultrapassa 70. A diminuição do fósforo ocorre frequentemente em pacientes com hiperparatireoidismo, o que diminui também o risco de mineralização renal. Na verdade, parece que a insuficiência renal raramente ocorre em cães com hiperparatireoidismo primário. Em um estudo com cães, verificou-se que o nitrogênio urêico sanguíneo (BUN) e a creatinina sérica foram significativamente mais baixos em 210 cães com hiperparatireoidismo primário, em comparação com 200 cães controle. Além disso, 95% dos cães com hiperparatireoidismo tinham BUN e creatinina sérica dentro ou abaixo da zona de referência. Isso pode ser, em parte, o resultado da diabetes insípida nefrogênica secundária que causou poliúria e polidipsia nes-ses pacientes.

Em animais com hipercalcemia, devem-se realizar radiografias torácicas e abdominais, ultrassonografia abdominal, perfil sanguíneo e punção aspirativa com agulha dos linfonodos para identificar outras neoplasias possíveis, como linfossarcoma e adenocarcinoma de glândulas apócrinas, entre outras que causam aumento da concentração sérica de cálcio.

A ultrassonografia da região do pescoço é comumente utilizada no diagnóstico de hiperparatireoidismo em cães e gatos, sendo particularmente útil antes da cirurgia ou de outro procedimento a fim de se detectar, na paratireoide, massa(s) com 3 mm ou mais de diâmetro. As características ultrassonográficas normais da glândula paratireoide no cão já foram descritas. Nódulos maiores que 4 mm são com frequência adenomas ou carcinomas primários da paratireoide e menores que 4 mm estão em geral

associados a hiperplasias. Cintigrafia da paratireoide e amostragem venosa seletiva para determinar as concentrações locais de paratormônio não parecem ser úteis na localização de tecido da paratireoide hiperplásica ou neoplásica.

O diagnóstico definitivo pode ser obtido por biopsia excisional da glândula afetada e avaliação histopatológica. Histologicamente, diferenciar um carcinoma de um adenoma de paratireoide pode ser difícil. Um adenoma da paratireoide apresenta células bem diferenciadas e nenhuma invasão de tecidos adjacentes ou capsular enquanto os carcinomas tendem a incorporar a glândula toda, são invasivos, apresentam um maior índice mitótico, além de um maior pleomorfismo celular.

É importante lembrar que a palpação repetida de um adenoma funcionante da paratireoide pode resultar em trombose da artéria paratireoide, causando necrose isquêmica difusa da glândula, que pode resultar no desenvolvimento de tetania hipocalcêmica progressiva semelhante à que se desenvolve após a ressecção cirúrgica de uma neoplasia funcionante da paratireoide.

Estadiamento

Até o momento, ainda não se definiu o estadiamento clínico das neoplasias da paratireoide.

Tratamento

A terapia definitiva do hiperparatiroidismo primário requer a remoção da(s) glândula(s) hiperfuncionante(s) por intermédio da paratireoidectomia, mais comumente realizada com cirurgia tanto em cães quanto em gatos. No entanto, a ablação percutânea com etanol e a ablação percutânea com calor (radioablação), ambas guiadas pelo ultrassom, também são indicadas no tratamento de cães. As últimas técnicas podem não ser tão amplamente

realizadas quanto a cirurgia, porém, comparando-as retrospectivamente, as três tiveram bom resultado, sendo que a paratireoidectomia cirúrgica teve a maior taxa de sucesso e menor índice de complicações.

Caso haja envolvimento da glândula paratireoide externa, pode-se removê-la sem a excisão da glândula tireoide. No entanto, a remoção da glândula paratireoide interna requer uma tireoidectomia. As glândulas paratireoides externas podem ser excisadas por meio de dissecção, realizada entre a glândula paratireoide e a cápsula da tireoide. Caso exista qualquer dúvida acerca da excisão integral da glândula ou quanto a proceder à excisão da glândula paratireoide interna, é indicada a tireoidectomia parcial ou unilateral. A tireoidectomia parcial é realizada mediante a transecção da glândula tireoide, de modo que a paratireoide anormal seja removida com o parênquima tireóideo circunjacente. Caso tenha sido efetuada a tireoidectomia parcial, é importante que se preserve o aporte sanguíneo para a parte restante da glândula tireoide, pois com frequência a artéria tireóidea caudal está ausente em cães.

Os adenomas da paratireoide são estruturas sólidas, esbranquiçadas e firmes, de 4 a 20 mm de diâmetro. Se o tumor não for encontrado em qualquer paratireoide, deve-se explorar a região junto à traqueia até a base do pescoço e o mediastino cranial, pois a neoplasia pode ter origem no tecido paratireóideo ectópico.

A ultrassonografia do pescoço é fortemente recomendada antes da cirurgia, e o cirurgião deve avaliar cuidadosamente todas as glândulas paratireoides, pois aproximadamente 10% dos pacientes têm massas em mais de uma glândula. Até três das quatro glândulas podem ser removidas sem risco permanente de hipoparatireoidismo. Em pacientes com envolvimento das quatro glândulas, é importante assegurar que a hiperplasia não seja secundária. Se houver suspeita de que o hiperparatiroidismo seja primário, é recomendado que se remova toda a paratireoide a fim de se controlar a hipercalcemia, porém, nesse caso, será

necessário terapia suplementar ao longo da vida. Na Medicina Humana, paratireoidectomia total pode ser seguida por autotransplante de uma das glândulas ou pode ser acompanhada de criopreservação de tecido da paratireoide. Porém, essas abordagens não têm sido exploradas na Medicina Veterinária.

No pré-operatório, a hipercalcemia pode ser tratada por meio de fluidoterapia associada à administração de furosemida. Na anestesia, deve ser evitado o uso de agentes anestésicos que induzam as arritmias.

Fisiologicamente, a resposta a longo prazo do aumento da secreção de PTH pelo tumor paratireóideo é a atrofia das glândulas normais. A remoção cirúrgica da neoplasia resulta no rápido declínio das concentrações de PTH circulante e no declínio das concentrações de cálcio sérico. Em geral, essas alterações se manifestam entre o 1º e o 7º dia de pós-operatório. As concentrações de cálcio sérico devem, portanto, ser verificadas até o 7º dia de pós-operatório e o paciente monitorado quanto à presença de tremores musculares, excitação e tetania, se as concentrações de cálcio estiverem em queda.

A hipocalcemia deve ser tratada, se o cálcio ionizado diminuir abaixo de 0,8 a 0,9 mmol/ℓ e o cálcio total, abaixo de 8 a 9 mg/dℓ, ou o paciente tiver sinais de tetania. Por via intravenosa, os sais de cálcio são utilizados em terapia aguda para hipocalcemia, devendo-se evitar a administração subcutânea. A vitamina D e o cálcio VO são usados para tratamento subagudo e crônico. O calcitriol (1,25-di-hidroxivitamina D_3) é recomendado para a suplementação da vitamina D em virtude de seu início de ação rápida e uma meia-vida curta, facilitando o ajuste de dose e reduzindo o risco de hipercalcemia. A terapia com calcitriol pode ser iniciada até 24 h antes da cirurgia ou da ablação da paratireoide se o risco de hipocalcemia for elevado. Isso permite que o medicamento atinja níveis terapêuticos de forma mais rápida, mas não necessaria-mente previna o desenvolvimento de hipocalcemia.

Ao ajustar a dose de calcitriol, o objetivo é manter o cálcio um pouco abaixo da faixa normal de referência. Isso reduz o risco de hipercalcemia e proporciona o estímulo para a recuperação da função das glândulas paratireoides normais restantes. Uma vez que o cálcio sérico esteja estável durante pelo menos 1 a 2 semanas, a dose de calcitriol pode ser gradualmente reduzida, com monitoramento cuidadoso. O tempo de retorno da função paratireoide normal é imprevisível e, portanto, devem ser realizadas consultas frequentes para avaliar os níveis de cálcio do paciente por várias semanas a meses após o tratamento do hiperparatireoidismo.

Tanto a radioterapia quanto a quimioterapia antineoplásica não têm sido usadas para tratar as neoplasias da paratireoide. Radioterapia, quimioterapia, calcitonina, mitomicina e os bifosfonados já foram utilizados no tratamento das neoplasias da paratireoide em seres humanos, mas nenhuma dessas formas de terapia apresentou qualquer efeito confiável nos níveis de cálcio sérico ou na sobrevida dos pacientes.

Prognóstico

Em sua maioria, os tumores paratireóideos são benignos e apresentam excelente prognóstico após o tratamento cirúrgico. A metástase é extremamente rara, porém podem ocorrer nos linfonodos regionais e pulmões. Pode haver a recidiva, principalmente nos casos de neoplasias paratireóideas ectópicas. A recidiva ocorre em menos de 10% dos cães e gatos tratados. Se isso ocorrer, uma segunda cirurgia ou procedimento ablativo devem ser realizados. O prognóstico a curto prazo para os cães e gatos que não se submetem ao tratamento ainda pode ser favorável, pois a doença tende a ser lenta e progressiva. Os sinais clínicos podem ser leves e a insuficiência renal pode ser um resultado menos comum do que se suspeitava anteriormente. A ocorrência de recidivas é comum em seres humanos, mas a cirurgia confere longos períodos de calcemia normais e melhora significativa na qualidade de vida do paciente.

Por fim, a hipocalcemia pós-cirúrgica é geralmente favorável à terapia médica, porém pode colocar a vida do paciente em risco quando não tratada adequadamente. Um pequeno número de pacientes pode ser resistente ao tratamento pós-operatório de hipocalcemia, e isso pode ser o resultado da "síndrome do osso faminto", em que há uma absorção desregulada e agressiva de cálcio pelos ossos. Na Medicina Humana, essa síndrome tem sido tratada com a administração de bifosfonatos no pré-operatório ou o uso de PTH recombinante. Nenhuma dessas abordagens tem sido utilizada na Medicina Veterinária, bem como a maior parte dos pacientes eventualmente responderão a doses elevadas de calcitriol e suplementação de cálcio.

Bibliografia

BARBER, P. J. Disorders of the parathyroid glands. *J. Feline Med. Surg.*, v. 6, p. 259-269, 2004.

BERGER, B.; FELDMAN, E. C. Primary hyperparathyroidism in dogs: 21 cases (1976-1986). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 191, p. 350-356, 1987.

BIRCHARD, S. J. Thyroidectomy and parathyroidectomy in the dog and cat. *Probl. Vet. Med.*, v. 3, p. 277-289, 1991.

BOLLIGER, A. P.; GRAHAM, P. A.; RICHARD, V. *et al*. Detection of parathyroid hormone-related protein in cats with humoral hypercalcemia of malignancy. *Vet. Clin. Pathol.*, v. 31, p. 3-8, 2002.

CAPEN, C. C. Tumors of the endocrine glands. In: MEUTEN, D. J. (ed.). *Tumors in Domestic Animals*. 4. ed. Ames: Iowa State Press, p. 605-696, 2002.

CAPEN, C. C.; MARTIN, S. L. Calcium metabolism and disorders of parathyroid glands. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, v. 7, n. 3, p. 513-548, 1977.

CHEW, D. J.; NAGODE, L. A.; SCHENCK, P. A. Treatment of hypoparathyroidism. In: BONAGURA, J. D.; TWEDT, D. C. editors: *Kirk's current veterinary therapy* XIV. St. Louis: Saunders Elsevier, 2009.

DE NARDI, A. B.; RODASKI, S.; SOUSA, R. S. *et* al. Prevalência de neoplasias e modalidades de tratamentos em cães, atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná. *Arch. Vet. Sci.*, v. 7, p. 15-26, 2002.

DE NARDI, A. B.; RODASKI, S.; SOUSA, R. S. *et* al. Studies correlating frequency of sex, breed, age and histological classification of cancer in dogs. *Arch. Vet. Sci.*, v. 6, p. 24, 2001.

FELDMAN, E. C. Disorders of the parathyroid glands. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. editors: *Textbook of veterinary internal medicine*, 7. ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2010.

FELDMAN, E. C.; HOAR, B.; POLLARD, R. *et al*. Pretreatment clinical and laboratory findings in dogs with primary hyperparathyroidism: 210 cases (1987-2004). *J. Am. Vet. Med. Assoc*., v. 227, p. 756-761, 2005.

FELDMAN, E. C.; WISNER, E. R.; NELSON, R. W. *et al*. Comparison of results of hormonal analysis of samples obtained from selected venous sites *versus* cervical ultrasonography for localizing parathyroid masses in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc*., v. 211, p. 54-56, 1997.

FOSSUM, T. W. Cirurgia do sistema endócrino. In: FOSSUM, T. W.; HEDLUND, C. S.; HULSE, D. A. *et al*. *Cirurgia de Pequenos Animais*. São Paulo: Roca, p. 476-490, 2001.

GOLDSTEIN, R. E.; ATWATER, D. Z.; CAZOLLI, D. M. *et al*. Inheritance, mode of inheritance, and candidate genes for primary hyperparathyroidism in Keeshonden. *J. Vet. Intern. Med*., v. 21, p. 199-203, 2007.

HAM, K.; GREENFIELD, C. L.; BARGER, A. *et al*. Validation of a rapid parathyroid hormone assay and intraoperative measurement of parathyroid hormone in dogs with benign naturally occurring primary hyperparathyroidism. *Vet. Surg*., v. 38, p. 122-132, 2009.

HORN, B.; IRWIN, P. J. Transient hypoparathyroidism following successful treatment of hypercalcaemia of malignancy in a dog. *Aust. Vet. J*., v. 78, p. 690-692, 2000.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. Glândulas endócrinas. In: *Histologia Básica.* 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 331-354, 1995.

KALLET, A. J.; RICHTER, K. P.; FELDMAN, E. C. *et al*. Primary hyperparathyroidism in cats: seven cases (1984-1989). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 15, p. 199, 1991.

KLAUSNER, J. S.; O'LEARY, T. P.; OSBORNE, C. A. Calcium urolithiasis in two dogs with parathyroid adenomas. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 191, p. 1423-1426, 1987.

LEE, I. T.; SHEU, W. H.; TU, S. T. *et al*. Bisphosphonate pretreatment attenuates hungry bone syndrome postoperatively in subjects with primary hyperparathyroidism. *J. Bone Miner Metab*., v. 24, p. 255-258, 2006.

LILES, S. R.; LINDER, K. E.; CAIN, B. *et al*. Ultrasonography of histologically normal parathyroid glands and thyroid lobules in normocalcemic dogs. *Vet. Radiol. Ultrasound,* v. 51, p. 447-452, 2010.

LONG, C. D.; GOLDSTEIN, R. E.; HORNOF, W. J. *et al*. Percutaneous ultrasound-guided chemical parathyroid ablation for treatment of primary hyperparathyroidism in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 215, p. 217-221, 1999.

LUNN, K. F.; PAGE, R. L. Tumors of the endocrine system. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M.; PAGE, R. L. *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 5. ed. Elsevier, 2013.

LURYE, J. C.; BEHREND, E. N. Endocrine tumors. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, v. 31, p. 1083-1110, 2001.

MAHAJAN, A.; NARAYANAN, M.; JAFFERS, G. *et al*. Hypoparathyroidism associated with severe mineral bone disease postrenal transplantation, treated successfully with recombinant PTH. *Hemodial Int*. v.13, p. 547-550, 2009.

MATWICHUK, C. L.; TAYLOR, S. M.; DANIEL, G. B. *et al*. Double-phase parathyroid scintigraphy in dogs using technetium-99m-sestamibi. *Vet. Radiol. Ultrasound*., v. 41, p. 461-469, 2000.

MATWICHUK, C. L.; TAYLOR, S. M.; WILKINSON, A. A. *et al*. Use of technetium Tc 99m sestamibi for detection of a parathyroid adenoma in a dog with primary hyperparathyroidism. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 209, p. 1733-1736, 1996.

MOFFETT, J. M.; SULIBURK, J. Parathyroid autotransplantation. *Endocr. Pract*., v. 17, n. 1, p. 83-89, 2011.

MOORIS, J.; DOBSON, J. Sistema endocrine. In: *Oncologia em Pequeños Animales*. Buenos Aires: Inter-Medica, 2002. cap. 14, p. 183-190.

NORSWORTHY, G. D.; ADAMS, V. J.; MCELHANEY, M. R. *et al*. Palpable thyroid and parathyroid nodules in asymptomatic cats. *J. Feline Med. Surg.*, v. 4, p. 145-151, 2002.

PAGE, R. L. Tumors of the endrocrine system. In: WITHROW, S. J.; MACEWEN, E. G. *Small Animal Clinical Oncology.* 3. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001. cap. 19, p. 423-433.

PHILLIPS, D. E.; RADLINSKY, M. G.; FISCHER, J. R. *et al*. Cystic thyroid and parathyroid lesions in cats. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v. 39, p. 349-354, 2003.

POLLARD, R. E.; LONG, C. D.; NELSON, R. W. *et al*. Percutaneous ultrasonographically guided radiofrequency heat ablation for treatment of primary hyperparathyroidism in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 218, n. 1106-1110, 2001.

RASOR, L.; POLLARD, R.; FELDMAN, E. C. Retrospective evaluation of three treatment methods for primary hyperparathyroidism in dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc*., v. 43, p. 70-77, 2007.

ROSOL, T. J.; CHEW, D. J.; CAPEN, C. C. *et al*. Acute hypocalcemia associated with infarction of parathyroid gland adenomas in two dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 192, p. 212-214, 1988.

SCHENCK, P. A.; CHEW, D. J. Prediction of serum ionized calcium concentration by serum total calcium measurement in cats. *Can. J. Vet. Res*., v. 74, p. 209-213, 2010.

SILVA, M. C. V.; DALECK, C. R.; CALAZANS, S. G. *et* al. Carcinoma folicular infiltrativo da tireoide e paratireoide em cão. In: V CONFERÊNCIA SUL AMERICANA DE MEDICINA VETERI NÁRIA, 2005. Rio de Janeiro. *Revista da Universidade Rural – Série Ciências da Vida*. Seropédica: EDUR, v. 25, p. 297-298, 2005.

SKELLY, B. J.; FRANKLIN, R. J. Mutations in genes causing human familial isolated hyperparathyroidism do not account for hyperparathyroidism in Keeshond dogs. *Vet. J*., v. 174, p.

652-654, 2007.

SUEDA, M. T.; STEFANACCI, J. D. Ultrasound evaluation of the parathyroid glands in two hypercalcemic cats. *Vet. Radiol. Ultrasound*, v. 41, p. 448-451, 2000.

VAN VONDEREN, I. K.; KOOISTRA, H. S.; PEETERS, M. E. *et al*. Parathyroid hormone immunohistochemistry in dogs with primary and secondary hyperparathyroidism: the question of adenoma and primary hyperplasia. *J. Comp. Pathol.*, v. 129, p. 61-69, 2003.

WISNER, E. R.; NYLAND, T. G. Ultrasonography of the thyroid and parathyroid glands. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, v. 28, p. 973-991, 1998.

WISNER, E. R.; PENNINCK, D.; BILLER, D. S. *et al*. High-resolution parathyroid sonography. *Vet. Radiol. Ultrasound*, v. 38, p. 462- 466, 1997.

WRIGHT, K. N.; BREITSCHWERDT, E. B.; FELDMAN, J. M. *et al*. Diagnostic and therapeutic considerations in a hypercalcemic dog with multiple endocrine neoplasia. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v. 31, p. 156-162, 1995.

OceanofPDF.com

34 Neoplasias do Pâncreas Endócrino

João Paulo da Exaltação Pascon e Maria Ligia de Arruda Mistieri

Introdução

O pâncreas é um órgão formado por componentes funcionais e morfológicos de ações endócrinas e exócrinas. A porção exócrina compreende a maior parte do órgão e é regularmente permeada por estruturas conhecidas como *ilhotas de Langerhans*, responsáveis pela função endócrina. Embriologicamente, as células das ilhotas e as exócrinas têm a mesma origem, pois derivam do endoderma.

As ilhotas de Langerhans, por sua vez, são formadas por vários tipos celulares, como células alfa ou A, beta ou B, C, delta ou D e F, entre outras. A grande variedade de hormônios produzidos por essas células exprime a complexidade do órgão, bem como de suas possíveis neoplasias.

De forma geral, as células beta secretam insulina e as células alfa secretam glucagon, colecistocinina, proteína inibidora gástrica e hormônio adrenocorticotrófico-endorfina (ACTH-endorfina). Por sua vez, as células delta são responsáveis pela secreção de somatostatina e polipeptídio intestinal vasoativo. As células F secretam polipeptídio pancreático e

acredita-se que as células C, presentes em pouca quantidade, exerçam função inibitória local sobre as alfa e beta.

Já as alterações neoplásicas pancreáticas são consideradas incomuns em cães e ainda mais raras em gatos. Embora as neoplasias de origem epitelial, derivadas de células do pâncreas exócrino, sejam mais prevalentes que as de origem endócrina, neste capítulo serão abordados apenas os tumores classificados como endócrinos. As neoplasias do pâncreas endócrino se caracterizam pela secreção acentuada de múltiplos hormônios e substâncias biologicamente ativas, que desencadeiam síndromes clínicas correspondentes à proporção desses compostos.

Incidência e etiologia

Tumores das células das ilhotas pancreáticas representam um grupo de neoplasias endócrinas benignas ou malignas decorrentes da diferenciação de um ou múltiplos tipos celulares das ilhotas de Langerhans. Esses tumores comumente recebem a denominação do hormônio por eles secretado. No entanto, com o avanço dos estudos imuno-histoquímicos, tem-se observado que as neoplasias pancreáticas endócrinas, tanto em cães como em humanos, são compostas por tipos celulares variados e consideradas multi-hormonais.

Diante desse cenário, as neoplasias mais frequentes são os adenomas e adenocarcinomas em que as células beta secretoras de insulina predominam, conhecidas então por insulinomas. Em cães e gatos, os carcinomas das ilhotas pancreáticas são mais frequentes que os adenomas, totalizando 60% e 40% dos casos, respectivamente. Em cães, as estatísticas apontam até 80% de malignidade em casos de insulinoma e, embora estes sejam tumores frequentemente pequenos em tamanho, apresentam efeitos fisiológicos potentes. Como já dito, os insulinomas apresentam atividade endócrina com produção de inúmeros polipeptídios, no entanto a maioria dos pacientes apresenta sinais clínicos relacionados com o hiperinsulinismo

e a consequente hipoglicemia. Já descritos em inúmeras raças, acredita-se que cães grandes como Setter Irlandês, Boxer, Pastor-alemão, Poodle Standart e Fox Terrier sejam mais predispostos. Acomete cães adultos senis com média de idade de 9 anos (3,5 a 15 anos) e gatos com maior incidência entre 12 e 17 anos, mas parcos foram seus relatos. Nenhuma influência foi atribuída ao sexo dos animais. Um artigo postulou a hipótese não comprovada da sazonalidade; de acordo com os autores, hábitos sazonais que reflitam em exercício extenuante e longos períodos de jejum entre as refeições dos cães podem ter influência no surgimento de insulinomas em cães.

Outra neoplasia do pâncreas endócrino a ser destacada é o gastrinoma. Resulta da transformação maligna predominante de células delta secretoras de somatostatina em células secretoras de gastrina. Tais células têm a habilidade de captar e descarboxilar precursores aminados e, por isso, recebem o nome de células de captação e descarboxilação de precursores de aminas (*amine precursor uptake and decarboxylation cells* – APUD). Presentes em vários locais do corpo, essas células produzem hormônios como a gastrina, que, em situações normais, é secretada pelas células do antro gástrico e da mucosa duodenal. As células delta são locais de síntese e de secreção da gastrina nos fetos e neonatos. Embora seja um tumor raro, sua consequente secreção autônoma de gastrina culmina na hipersecreção de ácido gástrico. A afecção é observada em cães e gatos adultos a senis, sem predisposição racial ou sexual.

Conhecido como glucagonoma, esse raro tumor deriva das células alfa produtoras de glucagon das ilhotas de Langerhans. Em sua maioria é maligno e pode estar associado a manifestações cutâneas conhecidas como eritema necrolítico migratório (ENM). Tais manifestações, entretanto, não são patognomônicas de glucagonoma e ocorrem apenas em 6% desses casos, com maior frequência em doenças hepáticas graves e doenças de má absorção (94% dos casos de ENM).

Existe relato de apenas um cão acometido por polipeptidoma pancreático. Outros hormônios gastrintestinais, como secretina, somatostatina, polipeptídios inibidores gástricos, polipeptídios vasoativos intestinais e combinações entre eles, estão envolvidos na maioria das neoplasias do pâncreas endócrino, mas raramente são responsáveis isoladamente por sua expressão clínica. Portanto, sinais clínicos variados e inespecíficos são normalmente observados nos pacientes portadores dessas neoplasias.

Comportamento natural

Os adenomas de células beta apresentam forma bem delimitada e encapsulada, com crescimento lento, podendo comprimir o parênquima pancreático adjacente. Normalmente, estão presentes sob a forma de nódulos únicos de aproximadamente 1 a 3 cm, o que facilita sua excisão cirúrgica. Porém, clinicamente mais de 95% dos insulinomas diagnosticados em cães são classificados como malignos por invadirem o parênquima pancreático, vasos sanguíneos ou linfáticos ou apresentarem metástases quando diagnosticados. Destes, cerca de 60% são representados pelos carcinomas. O carcinoma caracteriza-se pela rápida formação de metástases, normalmente presentes no momento do diagnóstico (30 a 50%), maior tamanho e formação multinodular invadindo todo o tecido adjacente. Os principais locais de metástases são os linfonodos, o fígado, o mesentério e o omento. Em cães, a hiperinsulinemia é mais frequente nos carcinomas em comparação aos adenomas.

A presença do ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) para codificação do hormônio do crescimento (*growth hormone* – GH) e de IGF-1 (*insulina-like growth factor 1*) nos insulinomas de cães ressalta a importância da produção local dessa substância no desenvolvimento tumoral e de suas metástases. Essa constatação ajuda a justificar o rápido crescimento metastático em relação ao foco primário, uma vez que a regulação inibitória

de sua produção parece ser exercida pela somatostatina, presente em menor quantidade fora do foco pancreático.

Em relação ao gastrinoma canino (carcinoma), é relatado como neoplasia primária do pâncreas endócrino, ao contrário do encontrado em seres humanos, dos quais 90% dos casos são provenientes do duodeno. Têm dimensões reduzidas e geralmente apresentam metástases em linfonodos e fígado, embora outros focos metastáticos possam estar presentes e representem um desafio clínico. Muitas vezes, o foco primário pode não ser facilmente visualizado por estar envolvido pelo parênquima pancreático. Não foi relatada predisposição racial, porém suspeita-se de maior incidência em fêmeas.

Poucos relatos de neoplasia das células alfa, ou glucagonoma, são encontrados na literatura. Os tumores primários podem ter origem pancreática ou extrapancreática, sediados no baço, no fígado ou nos linfonodos mesentéricos e/ou na glândula adrenal, e apresentam alto potencial metastático. Vários casos apresentaram eritema necrolítico migratório concomitante.

A baixa incidência dos demais tumores do pâncreas endócrino em cães e gatos não permite inferências a respeito de seu comportamento natural e, portanto, estes necessitam de maiores estudos e relatos para a orientação na conduta de novos casos.

Sinais clínicos

Cães e gatos portadores de neoplasias do pâncreas endócrino apresentam sintomatologia variada relacionada com a secreção de substâncias biologicamente ativas por esse órgão. Entretanto, certa constância dos sinais clínicos pode ser percebida, uma vez que o efeito resultante da hipersecreção de determinado hormônio quase sempre resulta na deterioração dos mesmos sistemas orgânicos.

Sinais clínicos decorrentes de hipoglicemia são frequentemente observados em cães e gatos portadores de insulinomas decorrentes da hiperinsulinemia. Em resposta aos baixos níveis séricos de glicose, são liberados epinefrina, glucagon, cortisol e hormônio do crescimento. No entanto, ao contrário do observado em cães e gatos clinicamente normais, esses mecanismos compensatórios não são suficientes para manter a glicemia adequada, pois a insulina continua a ser produzida de forma descontrolada pelas células beta neoplásicas.

Os sinais clínicos do insulinomas dependem da gravidade e duração da hipoglicemia. São eles: letargia, confusão mental, fraqueza, ataxia, tremores e fasciculação muscular, colapso, convulsões e hipotermia. Ganho de peso pode ocorrer em razão do anabolismo proteico induzido pela insulina.

Os sinais neurológicos são comuns e refletem a privação de glicose do sistema nervoso central (SNC), visto que a maior exigência dos tecidos com afinidade à insulina, em associação com menor gliconeogênese e glicogenólise hepática, gera níveis séricos inadequados de glicose. Mesmo não dependente de insulina, o SNC utiliza a glicose como fonte de energia primária para suas funções celulares. Com sua limitada capacidade de armazenamento de glicose, o SNC depende da manutenção de níveis séricos dentro da faixa de normalidade para a espécie para adequado funcionamento. Ainda que insuficientes na tentativa de reverter o quadro, os mecanismos compensatórios são capazes de tornar intermitente a expressão clínica dos sinais. Exercício, jejum, estresse e estímulo pós-prandial para secreção de insulina são fatores agravantes no desenvolvimento desses sinais.

O gastrinoma, por sua vez, incorre frequentemente em sinais clínicos relacionados com a hipergastrinemia e consequente hipersecreção de ácido gástrico. Tais alterações resultam em ulcerações gastrintestinais múltiplas, em especial do estômago, esôfago e intestino delgado proximal. Os sinais mais citados são regurgitação, vômito grave de conteúdo sanguinolento,

melena, anorexia e depressão. Com a acidificação do pH intestinal, há má digestão e diarreia, desidratação e perda de peso. Hipertrofia antral secundária às úlceras e erosões é frequente.

Tumores das células alfa secretoras de glucagon estão asso-ciados em humanos com a síndrome do glucagonoma compreendida por diabetes melito sem cetoacidose, perda de peso, anemia, estomatite, tromboembolismo, eritema necrolítico migra-tório, distúrbios gastrintestinais e neuropsiquiátricos. Em cães,apesar de serem considerados muito raros, casos clínicos envolvendo a presença desse tipo de tumor, diabetes melito e eritema necrolítico migratório já foram descritos. O glucagonoma pode ser pancreático ou extrapancreático e seu caráter altamente metastático requer minuciosa avaliação dos outros órgãos, principalmente os abdominais. A hiperglicemia desses pacientes normalmente é branda, porém oscilante, dificultando o manejo terapêutico e provavelmente resultando das ações glicogenolíticas e gliconeogênicas do glucagon. A glucagonemia é responsável pela maioria dos sinais observados, além de induzir hipoaminoa-cidemia (lisina, histidina e triptofano, principalmente) capaz de provocar eritema necrolítico migratório, embora na maioria dos cães apenas comprometimento hepático tenha sido observado. Outras etiologias, como afecções hepáticas, deficiência de zinco e ácidos graxos, também podem contribuir para a patogênese das lesões eritematosas cutâneas. As lesões de pele se caracterizam por eritema, crostas e descamação de extremidades, áreas de intertrigo, períneo e próximas a orifícios. Linfadenomegalia, depressão e anorexia também são observadas.

Como os sinais clínicos de neoplasias do pâncreas endócrino são muito variados e não patognomônicos, deve-se estabelecer um plano de investigação bem traçado com o intuito de aumentar o sucesso do diagnóstico.

Diagnóstico

O diagnóstico de qualquer afecção baseia-se no conhecimento patofisiológico, suspeitado por meio da história clínica e de sinais clínicos do paciente, auxiliado por exames complementares. Da mesma forma, para o diagnóstico das neoplasias do pâncreas endócrino são necessários o conhecimento das síndromes clínicas desenvolvidas e a formulação da suspeita etiológica e lista de diferenciais, conduzindo os esforços para a busca do diagnóstico definitivo. Sinais clínicos relacionados com a hipoglicemia (abaixo de 40 mg/dℓ) são os primeiros indícios observados em cães e gatos com insulinoma. A constatação de hipoglicemia, com piora dos sinais clínicos pós-exercício ou jejum e melhora seguida da administração de glicose formam a tríade de Whipple. Essa tríade pode ser observada em animais com níveis baixos de glicose sérica, mas não é patognomônica de insulinoma. A confirmação do diagnóstico requer, a despeito da constatação da hipoglicemia, a dosagem de altas taxas de insulina séricas, a detecção de massa pancreática por métodos invasivos ou não e a exclusão dos diferenciais.

A forma mais simples de iniciar a triagem diagnóstica é estabelecendo-se a correlação entre a glicemia e a insulinemia, no momento da hipoglicemia. Em cães saudáveis, a secreção da insulina é inibida quando os níveis séricos de glicose estão baixos. Esse mecanismo de *feedback* não é efetivo quando a insulina é produzida por células tumorais. Para as dosagens, a amostra sanguínea deve ser colhida durante a hipoglicemia. Comumente, jejum de 4 a 12 h, sob supervisão, pode ser necessário para indução dessa hipoglicemia. Cães normais apresentam níveis de insulina e glicose na faixa de 5 a 20 UI/mℓ e 70 a 100 mg/dℓ, respectivamente. A suspeita de neoplasia secretora de insulina ocorrerá em situações em que os valores de insulinemia sejam maiores que 20 UI/mℓ, emassociação com glicemia inferior a 60 mg/dℓ. Em casos de normoglicemia, mesmo após jejuns seriados, a frutosamina sérica é dosada com a insulina e interpretada de

forma semelhante. Porém, nem todos os radioimunoensaios comercialmente disponíveis para medir a insulina são válidos para gatos, sendo imperativo que o seja.

Outros testes inespecíficos, como a proporção insulina:glicose e testes provocativos da secreção de insulina (teste de tolerância à glicose, teste de estimulação pela epinefrina etc.) estão descritos na literatura, apesar de sua pequena utilização na rotina diagnóstica. Entretanto, o auxílio de métodos de diagnóstico por imagem ganha mais importância a cada dia, pois almeja encontrar alterações pancreáticas e metastáticas visuais que permitam a prévia decisão entre a intervenção cirúrgica e o tratamento medicamentoso, sem a necessidade da laparotomia exploratória.

O exame radiográfico do abdome é raramente capaz de detectar massas pancreáticas em razão de suas pequenas dimensões. Sob a mesma óptica, a radiografia torácica é pouco expressiva na detecção de metástases, pois os pulmões não são órgãos de predileção das neoplasias mais comuns do pâncreas endócrino. A ultrassonografia tem sido utilizada com frequência na avaliação abdominal de pacientes com suspeita de insulinomas. Embora a avaliação pancreática por meio da ultrassonografia seja difícil em virtude das dimensões pequenas do órgão e suas margens indistinguíveis, o uso de transdutores de alta frequência (8 a 15 MHz) e o reconhecimento de estruturas anatômicas de referência têm tornado a avaliação ultrassonográfica do pâncreas cada vez mais comum. Sinais ultrassonográficos condizentes com a presença de tumores pancreáticos incluem a observação de massa ou nódulo(s) intra ou peripancreáticos, com ecogenicidade e dimensões variadas.

Outros achados comuns são nódulos multifocais, aumento da área do pâncreas, efusão abdominal e obstrução hepatobiliar. Além disso, o sonografista deve estar atento para alterações como massas adjacentes ao pâncreas, que invadam ou não sua margem, aumento de linfonodos regionais, alterações sonográficas sugestivas de pancreatite ou de

hipertrofia nodular, pois em ambos os casos podem-se notar alterações muito similares com afecções neoplásicas. Em cães, a ultrassonografia tem apresentado sensibilidade entre 28 e 75% na detecção de massas pancreáticas e 55% na detecção de suas metástases abdominais. As vantagens do método incluem a possibilidade de coleta de material para estudo citológico ou histológico e o fato de equipamentos de ultrassom serem acessíveis à rotina. Mediante a baixa sensibilidade diagnóstica e a dificuldade de se diferenciar alterações neoplásicas de nódulos benignos, a aplicação ultrassonografia contrastada foi recentemente descrita em três cães com insulinomas. Embora a técnica tenha permitido melhor visibilidade das neoplasias pancreáticas, ainda apresenta a limitação de que nenhum estudo comparativo com pacientes portadores de nódulos benignos foi ainda realizado.

A avaliação tomográfica computadorizada tem se destacado no diagnóstico de tumores pancreáticos, sendo considerado o método ideal em humanos. Tomografia convencional e tomografia com angiografia de dupla fase já foram descritas para avaliação de massas pancreáticas em cães e demonstraram acurácia diagnóstica alta. O uso de meio de contraste facilitou visibilizar a área tumoral nos casos estudados, notando-se hiperatenuação da imagem do tumor na fase arterial do estudo. As imagens geradas com esse tipo de estudo têm facilitado a decisão sobre a realização de laparotomia e o estabelecimento do prognóstico do caso.

A tomografia tem demonstrado algumas vantagens em relação ao estudo sonográfico do pâncreas, pois permite visibilizar o órgão inteiro, mesmo em animais de tórax profundo ou que tenham gases em trato intestinal. Ademais, a técnica se mostrou mais acurada, sensível e confiável em lesões tumorais pequenas e na avaliação da presença de metástases. Ainda em se tratando de estudos radiológicos, a cintigrafia com análogos da somatostatina radiomarcados, como octreotídio, lantreotídeo e pentreotídeo, é descrita na literatura e possibilita a localização da neoplasia primária e

secundária pela visualização do acúmulo radiofarmacêutico. Os insulinomas de cães apresentam grande expressão de receptores para somatostatina, principalmente os subtipos genéticos sst_2, os quais se ligam com intensa afinidade a seus análogos.

O uso de ressonância magnética foi relatado apenas na avaliação de lesão intracraniana secundária a insulinomas, e não na avaliação pancreática propriamente dita.

Ainda em caráter diagnóstico, a celiotomia com inspeção e palpação pancreática transoperatória tem sido utilizada com bastante frequência e sucesso na detecção de massas e insulinomas.

De forma definitiva, a histopatologia tem papel fundamental na determinação do caráter neoplásico celular. Entretanto, a característica multissecretiva dessas células exprime, muitas vezes, a necessidade de realizar o estudo imuno-histoquímico para evidenciar a substância secretada de maior importância. Em cães, a insulina é o hormônio encontrado com mais frequência de modo imuno-histoquímico nos carcinomas de células das ilhotas pancreáticas.

Com relação ao gastrinoma, sua suspeita em cães e gatos decorre de quadros clínicos recidivantes de gastrenterite crônica, responsivos às diversas medidas terapêuticas. Radiografia e endoscopia são úteis na detecção de algumas consequências do tumor, como erosões e úlceras gastroduodenais, peritonite secundária e na observação de velocidade aumentada do trânsito intestinal presente no exame radiográfico contrastado. Raramente esses exames complementares são capazes de detectar massas pancreáticas que façam suspeitar do gastrinoma, exigindo do clínico busca mais apurada do diagnóstico definitivo.

O diagnóstico de gastrinoma baseia-se na observação dos sinais clínicos e determinação dos níveis séricos de gastrina, complementados por exames subsidiários séricos, de imagem e testes de estimulação, confirmados pelos exames histopatológicos e imuno-histoquímicos. Em humanos, o

diagnóstico baseia-se na observação concomitante de níveis aumentados de gastrina e hiperacidificação gástrica (pH #060; 2,5), a qual seria suficiente para baixar os níveis de gastrina em um paciente sem o tumor.

Embora a hipergastrinemia seja fato constante nos gastrinomas, pode ocorrer em outras situações, como insuficiência renal, doenças hepáticas e gastrite crônica. É difícil de se localizar a massa pancreática, mesmo com ultrassonografia e tomografia computadorizada, mas metástases hepáticas e até mesmo o foco primário de dimensões maiores são detectados por essas técnicas. Assim como nos insulinomas, a cintigrafia para receptores de somatostatina com análogos radiomarcados (octreotídio e pentreotídio) é utilizada para detecção do gastrinoma pancreático na Medicina Veterinária.

Testes variados de estimulação da gastrina, utilizados na Medicina Humana, estão disponíveis apesar da pequena experiência na Medicina Veterinária. Os mais realizados são teste de estimulação pela secretina e pelo cálcio, teste da refeição e teste do glucagon. Tais provas seguem os preceitos fisiológicos de diminuição dos níveis séricos da gastrina em cães e gatos normais após infusão da substância (secretina, cálcio etc.) e aumento expressivo dos níveis séricos basais, nos casos de gastrinoma. Cães com gastrinoma apresentam elevação marcante dos níveis de gastrina 2 e 5 min após a infusão intravenosa (IV) de secretina (2 a 4 UI/kg). De forma semelhante, dosagens de gastrina 15, 30, 60, 90 e 120 min após infusão lenta de gliconato de cálcio (2 mg/kg IV) podem ser indicativas de gastrinoma quando houver acréscimo igual ou superior a 50% do valor basal.

De maneira inespecífica, cães e gatos podem apresentar anemia regenerativa, hipoproteinemia e leucocitose com neutrofilia, secundárias ao quadro inflamatório intestinal. Alterações na atividade das enzimas hepáticas, como alanina aminotransferase e fosfatase alcalina, estão presentes em alguns casos, acompanhados de hipoalbuminemia, hipocalcemia, hipocloremia e alcalose metabólica.

Em última instância, a laparotomia exploratória seguida de biopsia para histopatologia confirmam o diagnóstico dessa neoplasia. A avaliação imuno-histoquímica é importante na constatação da gastrina como principal produto, visto que neoplasias endócrinas múltiplas podem ocorrer associadas.

O diagnóstico presuntivo do glucagonoma em cães e gatos baseia-se no aparecimento de lesões cutâneas associadas ao desenvolvimento de diabetes melito sem cetoacidose. Inicialmente, as lesões de pele assumem características papulocrostosas, erosivas, eritematosas, exsudativas, localizadas nas extremidades distais dos membros pélvicos, junções mucocutâneas dos lábios, olhos, ânus e vulva, sendo classificadas como eritema necrolítico superficial. Concentrações séricas elevadas de glucagon são descritas em cães com essa síndrome, mesmo sem que a massa pancreática tenha sido detectada. Diferentemente do observado em seres humanos, a lesão dermatológica em associação com grandes concentrações de glucagon em cães não é altamente sugestiva de glucagonoma, mas sim de afecções hepáticas mais comuns nesta espécie.

Métodos como biopsia de pele, ultrassonografia e tomografia computadorizada também são utilizados na Medicina na busca pelo diagnóstico definitivo, mas apenas a correlação dos sinais clínicos, hiperglucagonemia em cumplicidade com neoplasia de células alfa imunorreativa ao glucagon são capazes de realizar essa tarefa. Apesar dos poucos relatos em Medicina Veterinária, é importante notar sua ocorrência como parte de neoplasias endócrinas múltiplas e de forma única em cães. Seu diagnóstico é considerado difícil e acaba se baseando nos resultados de imuno-histoquímica, visto que métodos de imagem podem não detectar as massas pancreáticas ou os tumores podem estar localizados em outros órgãos, como fígado, baço e glândulas adrenais.

No cão acometido por polipeptidoma pancreático, as concentrações plasmáticas do polipeptídio pancreático (PP) também estavam

extremamente elevadas (637.000 pg/m ℓ ; cães normais: menor que 155 pg/m ℓ) e as concentrações de insulina estavam apenas moderadamente elevadas. Os pesquisadores propuseram que as concentrações plasmáticas elevadas do PP possam ter contribuído para o vômito e a ulceração gástrica, porque o PP diminui a secreção de bicarbonato pancreático e aumenta moderadamente a secreção de ácido gástrico.

Mesmo sem descrições de neoplasias pancreáticas unicamente produtoras de somatostatina, polipeptídio vasoativo intestinal e polipeptídios pancreáticos em Medicina Veterinária, essas substâncias estão constantemente presentes, de forma secundária, nas neoplasias anteriormente relatadas. O conhecimento consagrado dessas neoplasias na Medicina, aliado à baixa incidência em Medicina Veterinária e possíveis falhas de diagnóstico, serve de alerta para clínicos veterinários, oferecendo maior lista de diferenciais perante afecções tumorais do pâncreas endócrino. O correto diagnóstico nesses casos é imprescindível para se estabelecer prognóstico, bem como na escolha do protocolo terapêutico adequado.

Estadiamento

O estadiamento clínico dos insulinomas em cães é dividido em quatro classes, de acordo com o sistema TNM (tumor, linfonodo e metástases) e é apresentado na Tabela 34.1.

No entanto, estudo retrospectivo com 28 cães portadores de insulinomas não demonstrou relação entre o estadiamento clínico e o prognóstico a longo prazo dos pacientes. O clínico deve estar especialmente atento em concluir o diagnóstico histológico de possíveis metástases antes de propor o estadiamento clínico, pois já houve a demonstração prévia de que, em 43% dos casos com suspeita de metástases, a avaliação histológica confirmou se tratar de outro processo, não neoplásico.

Para as demais neoplasias do pâncreas endócrino de cães e gatos, ainda não foi determinado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) sistema de

estadiamento TNM.

Tratamento

Tratamento cirúrgico

Preconiza-se que o tratamento dos tumores funcionais de células das ilhotas pancreáticas seja realizado pela associação de excisão cirúrgica (pancreatectomia parcial) e terapia medicamentosa de suporte. Durante a celiotomia, o objetivo principal é identificar e retirar todos os nódulos primários e metastáticos. Na maioria dos cães com insulinoma, o nódulo é facilmente visualizado durante a celiotomia, mas, em uma pequena porcentagem dos casos, o nódulo é percebido apenas durante a palpação desse órgão.

Tabela 34.1 Estadiamento clínico dos insulinomas de acordo com o sistema TNM.

Estádio I	T1	N0	M0
Estádio II	T2	N0	M0
Estádio III	Qualquer T	N1	M0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

T= tumor primário; T0= sem evidência de tumor; T1= tumor em pâncreas (< 2 cm); T2= tumor em pâncreas (> 2 cm); N= linfonodos regionais; N0= sem envolvimento; N1= envolvimento; M= metástases a distância; M0= ausente; M1= presente;

A pancreatectomia parcial deve ser feita em detrimento da nodulectomia, apoiada na comprovação de maior sobrevida dos animais. A excisão cirúrgica é a única forma com possibilidade de cura nos casos de nódulos únicos, mas a maioria dos cães e gatos com insulinoma e gastrinoma já

apresenta metástases, mesmo que microscópicas, no momento do diagnóstico. Em virtude da baixa frequência de ocorrência dos insulinomas, ainda não está estabelecido qual a localização mais comum das lesões neoplásicas no pâncreas. Tem-se notado, entretanto, que tumores localizados junto às extremidades do pâncreas são mais facilmente excisados que aqueles localizados em seu corpo, próximos à região da veia portal e do ducto pancreático, e, assim, apresentam melhor prognóstico após sua retirada.

O tecido pancreático é extremamente sensível à manipulação, que deve ser mínima e o mais atraumática possível para minimizar as complicações pós-cirúrgicas. Recomenda-se que a extirpação dos focos metastáticos, quando possível, seja realizada junto à excisão do tumor primário. Quando essa extirpação das metástases não for possível, amostras teciduais devem ser obtidas para estudo histológico, pois já se observou que, em 43% dos casos com suspeita de metástases, as alterações não correspondem, na verdade, a neoplasias. Na ausência de suspeita macroscópica de metástases, amostras de linfonodos regionais e fígado também devem ser obtidas para estudo microscópico.

O azul de metileno pode ser utilizado na identificação de possíveis massas pancreáticas não visualizadas ou palpáveis, por meio de administração intravenosa dessa substância, diluída em solução salina isotônica, completando a dose total de 3 mg/kg. Dessa forma, o azul de metileno destaca em azul as áreas hiperfuncionais, adenomatosas ou carcinomatosas desse órgão. Porém, complicações secundárias, como anemia hemolítica, pancreatite, insuficiência renal aguda e outras, reduzem sua utilização.

A associação entre tratamento cirúrgico e terapia de suporte aumentou o tempo médio de sobrevida de cães com insulinomas para a média de 452 dias. Em termos gerais, a celiotomia exploratória parece ser ainda o melhor

método diagnóstico, terapêutico e prognóstico das neoplasias do pâncreas endócrino de cães e gatos.

As poucas informações encontradas na literatura sobre o gastrinoma em pequenos animais referem que o tamanho reduzido da maioria desses tumores dificulta sua localização cirúrgica. Adicionalmente, o alto índice metastático e a não obtenção da melhora na evolução de casos tratados com cirurgia em relação a casos tratados apenas com medicamentos de suporte levam ao questionamento da relevância do procedimento cirúrgico para extirpação do tumor primário.

A exérese total do tumor primário é preconizada no tratamento do glucagonoma em animais e culmina na remissão dos sinais dermatológicos do paciente. As complicações da pancreatectomia parcial e a comum presença de metástases em linfonodo, fígado ou baço quando do diagnóstico da afecção limitam, entretanto, esta ressecção cirúrgica. O uso de terapia de suporte é indicado para a melhora do eritema necrolítico migratório e qualidade de vida do animal.

Complicações esperadas

Desde o período transcirúrgico até a recuperação do animal, a hipoglicemia é uma complicação frequente em pacientes portadores de insulinoma. A manutenção de níveis adequados de glicose sanguínea (por volta de 35 mg/dℓ) sem estimular a secreção de insulina pode ser obtida pela infusão intravenosa de fluido com 2,5 a 5% de glicose, imediatamente antes e durante o procedimento. A mesma concentração de dextrose pode ser administrada durante e após a cirurgia, evitando os episódios hipoglicêmicos. Como em muitos cães e gatos, a anestesia mascara os efeitos da hipoglicemia, que podem se intensificar posteriormente, exigindo a mensuração da glicemia sérica constante. Previamente, pequenas refeições e/ou terapia com glicocorticosteroides podem ser utilizadas na tentativa de minimizar os eventos hipoglicêmicos.

Durante a cirurgia, a glicemia é monitorada com imediata intervenção medicamentosa (dextrose a 2,5 a 5%) quando abaixo de 30 mg/d ℓ . Hipoglicemia pode estar relacionada com a manipulação do órgão pelo cirurgião e/ou falha na detecção e retirada de nódulos metastáticos.

Outra complicação comum dos pacientes submetidos à pancreatectomia parcial é a pancreatite. Sua ocorrência está associada à manipulação excessiva do órgão e seus sinais são bastante variáveis, o que pode dificultar o diagnóstico. Em geral, os pacientes que cursam com tal complicação desenvolvem os sinais nos dias subsequentes ao ato cirúrgico. Fluidoterapia pré e pós-operatória é essencial para manter a microcirculação pancreática e minimizar o desenvolvimento dessa complicação. A hiperglicemia também já foi relatada como complicação e foi relacionada com a produção insuficiente de insulina pelas células já atrofiadas da porção remanescente do pâncreas.

Terapias de suporte

Nos insulinomas, a terapia sintomática é feita com fármacos que reduzam a liberação de insulina e/ou a utilização de glicose pelos tecidos e adaptação nutricional para níveis altos de proteína, gordura e carboidratos complexos, oferecida em três ou quatro pequenas porções diárias para cães e à vontade para gatos.

Nos gastrinomas de cães e gatos, o controle da hipersecreção gástrica, realizado por antagonistas H_2, como ranitidina, cimetidina e inibidores da bomba de prótons, como omeprazol, tem se mostrado muito eficaz na manutenção da qualidade de vida dos pacientes. De forma complementar, a metoclopramida e protetores gástricos como o sucralfato e o misoprostol também são utilizados, além dos antibióticos nos casos de peritonite por úlceras gastroduodenais perfuradas.

Os glicocorticosteroides são bastante utilizados nas neoplasias de células beta, pois estimulam a gliconeogênese e diminuem a utilização de glicose

pelos tecidos por meio da diminuição da afinidade dos receptores para insulina. A prednisona ou prednisolona, na dose de 0,25 mg/kg, administradas 1 vez/dia por via oral (VO), são recomendadas, com variações na dose de acordo com a melhora clínica, evitando alcançar doses imunossupressoras. Administração em cães com eritema necrolítico migratório secundário à hiperglucagonemia proveniente de neoplasia do pâncreas endócrino pode, de um lado, aliviar o quadro dermatológico, mas, de outro, desencadear diabetes melito.

O diazóxido é um fármaco classificado como benzotiazídico sem efeito diurético, também empregado nos insulinomas de cães e gatos. Sua ação diminui a secreção de insulina, estimula a gliconeogênese e glicogenólise, além de reduzir o consumo de glicose pelos tecidos periféricos. A dose inicial de 5 mg/kg VO, a cada 12 h, pode ser acrescida, não ultrapassando a dose máxima de 30 mg/kg na mesma posologia. Apresenta metabolização hepática e pode provocar efeitos gastrintestinais de vômito, diarreia e anorexia. Secundariamente, provoca retenção de sódio, hipoglicemia e supressão de medula óssea, com menor ocorrência. O uso concomitante de diuréticos tiazídicos, como a hidroclorotiazida, potencializa a ação dessa medicação, servindo de opção para os casos refratários.

Análogos da somatostatina (octreotide) estão sendo bastante estudados em Medicina Veterinária. Esse hormônio e seus análogos têm a capacidade de inibir a secreção de insulina, glucagon, gastrina, secretina, entre outros. Esses efeitos são desejáveis em várias neoplasias do pâncreas endócrino, como insulinoma, gastrinoma e glucagonoma. O octreotide tem boa biodisponibilidade e longa duração quando administrado por via subcutânea (SC) em cães e gatos, mas com resposta variável entre os animais. A falta de estudos que padronizem sua dosagem em animais para o tratamento de insulinomas pode ser a chave de seu insucesso na terapêutica desse tumor até o momento. A aplicação de 1 a 2 µg/SC 2 vezes/dia de octreotide tem demonstrado bons resultados na remissão do eritema necrolítico migratório

em cães com glucagonoma, e a dose deve ser ajustada de modo a interferir o mínimo possível no apetite do paciente. Para tratamento de gastrinoma, a dose citada na literatura varia de 10 a 20 µg/SC 2 vezes/dia ou 3 vezes/dia. Apesar do custo, esse fármaco parece ser bastante seguro e com futuro promissor na terapia dessas neoplasias.

Reposição parenteral de aminoácidos também já foi relatada em cães com glucagonoma e eritema necrolítico migratório, mas apresentou resultados pouco expressivos e alto custo.

Na Medicina Humana, outras medicações são empregadas na manutenção clínica de pacientes com insulinoma com eficácia variável. Os principais fármacos são L-asparaginase, fenitoína, propranolol e bloqueadores de canais de cálcio. Entretanto, pesquisas que comprovem sua eficiência em Medicina Veterinária ainda não foram feitas, deixando seu uso restrito apenas aos casos de falha nas demais tentativas descritas. A busca por novas medicações no combate às neoplasias é constante e com frequência novos estudos são publicados com novidades nesse ramo, exigindo atualizações constantes do Médico-Veterinário.

Quimioterapia

Quimioterapia é muito útil no tratamento de neoplasias, especialmente quando a cirurgia ou a ressecção total não são viáveis e há recidiva precoce dos sinais clínicos. A estreptozotocina é um quimioterápico seletivo para as células beta pancreáticas, muito utilizada nos insulinomas de seres humanos e cães, com alguns relatos de utilização em glucagonomas e somatostatinomas. Já foi administrada com segurança na dose de 500 mg/m^2 IV, diluída em solução fisiológica e infundida lentamente, a cada 3 semanas, com solução salina para estímulo da diurese, em virtude da alta nefrotoxicidade do fármaco. Fluidoterapia, na taxa de infusão de 20 mℓ/kg/h, deve ser iniciada 4 h antes da administração IV do quimioterápico e mantida por mais 1 h após sua conclusão. Além desse efeito nefrotóxico,

outros como emese, diabetes melito e elevação de ALT e creatinina são observados com frequência. Estudos que associem o efeito deste quimioterápico ao estadiamento clínico e à ressecção ou não cirúrgica não foram encontrados. Nenhum relato de utilização dessa substância em gatos foi feito até o momento.

Outro fármaco com ação em neoplasias de células beta pancreáticas é o aloxano. Da mesma forma que a estreptozotocina, necessita de protocolo fluidoterápico durante sua administração para diminuir os casos de necrose tubular aguda, síndrome da angústia respiratória e necrose hepática. Em cães, a dose única de 65 mg/kg, administrada pela via IV, foi suficiente para manter a glicemia por alguns meses, mas com recidiva em todos os casos.

A doxorrubicina, utilizada em grande variedade de tumores na Medicina Veterinária, também é uma ferramenta nos casos de insulinoma e gastrinoma, de forma isolada ou em associações com outros quimioterápicos. Tem boa tolerância em cães e gatos nas doses de 30 mg/m^2 e 1 mg/kg, respectivamente. A frequência de administração varia de 2 a 3 semanas para cães e é recomendada a cada 3 semanas para gatos.

Em associação com doxorrubicina, a estreptozotocina também é administrada em gastrinomas de seres humanos. Também em humanos, muitos estudos já procuraram esclarecer a taxa de resposta dos tumores neuroendócrinos à quimioterapia. A associação de estreptozotocina e 5-fluoruracila (5-FU), com ou sem a doxorrubicina, é amplamente utilizada em tumores bem diferenciados, mas com remissão completa extremamente rara. Temozolomida em combinação com capecitabina tem sido referida como uma promissora opção também nesta espécie, com melhores taxas de diminuição das metástases e melhores prazos de sobrevida.

O 5-fluoruracila (5-FU) é um fármaco empregado na medicina humana em protocolos quimioterápicos distintos. No entanto, seus efeitos indesejáveis restringem suas aplicações. Estudos experimentais realizados em cães sugerem maior eficácia do 5-FU quando administrado

regionalmente de forma intra-arterial (artérias gastroduodenal e esplênica), nas doses de 10 e 20 mg/kg, infundido durante 10 min. Nessa modalidade, a concentração do quimioterápico no pâncreas foi maior quando comparada com a administração pela via sistêmica, sem os efeitos deletérios nas regiões normais do pâncreas, duodeno e fígado, tornando-se modalidade desejada para redução da toxicidade sistêmica desse fármaco, bem como no exemplo para novos estudos com outros fármacos.

A dacarbazina também é utilizada no tratamento de glucagonoma em seres humanos, mas estudos em Veterinária com o uso desse quimioterápico para tratamento do glucagonoma canino não foram encontrados.

Prognóstico

O prognóstico a longo prazo das neoplasias do pâncreas endócrino de cães e gatos é considerado pobre. Relatos da literatura descrevem pequenas variações na sobrevida dos animais, relacionadas com o tratamento envolvido, o retorno dos sinais clínicos e a existência ou não de metástases antes e após a cirurgia.

Os cães com insulinomas submetidos à cirurgia têm sobrevida média aproximada de 1 ano. Entretanto, a presença ou não de metástases pode alterar essa expectativa, uma vez que apenas 20% dos cães operados já com metástase hepática conseguiram alcançar 1 ano de sobrevida. Cães sem metástases visíveis submetidos à pancreatectomia parcial apresentaram sobrevida média de 17,9 meses. Cães submetidos à cirurgia apresentam maior longevidade em comparação aos cães tratados apenas de forma medicamentosa, que não sobreviveram por mais de 12 meses do início dos sinais clínicos. Em gatos, a baixa incidência dessa neoplasia impossibilita inferência concisa quanto a sua sobrevida, mas parecem seguir o mesmo padrão encontrado para cães.

Da mesma forma, o gastrinoma em cães e gatos comumente apresenta metástases no momento do diagnóstico. Assim, a expectativa de vida de

cães e gatos foi relatada como variável entre 1 semana e 18 meses quando tratados por meio de medicamentos ou de cirurgia. Se as metástases forem muito disseminadas, realiza-se apenas pancreatectomia parcial para excisão do tumor primário. A eutanásia não é recomendada a princípio, pois tais tumores têm crescimento lento e sua excisão reduz a capacidade secretora da gastrina. Aliados a tal fato, tratamentos clínicos para minimizar a hipergastrinemia e da hiperacidez gástrica melhoram a qualidade de vida do paciente.

A baixa incidência de outras neoplasias pancreáticas endócrinas, como o glucagonoma, dificulta a análise de seu prognóstico em cães e gatos. Na Medicina Humana, a cirurgia pode não resolver a intolerância à glicose, provocada pela síndrome do glucagonoma. Em cães, relatos dessa neoplasia descrevem a utilização de insulina, mesmo após a cirurgia excisional do nódulo pancreático, seguida de óbito pouco tempo após a cirurgia.

Atualmente, fatores preditivos e prognósticos são investigados com muita seriedade. Entretanto, o objetivo principal dos pesquisadores envolve permitir boa qualidade de vida por longo período para os pacientes com neoplasias do pâncreas endócrino, sejam humanos, sejam animais.

Perspectivas futuras

Nas últimas três décadas, o progresso nas pesquisas biomédicas revelou os mecanismos moleculares e as bases genéticas das principais enfermidades do homem. A observação de que algumas afecções são desencadeadas pela disfunção em apenas um gene gerou o conceito da terapia gênica, que consiste em substituir o gene defeituoso por outro funcional nas células afetadas. Desde então, seu emprego nas neoplasias vem sendo explorado de forma entusiasmada e promissora. Nas afecções endócrinas, essa ferramenta terapêutica ainda encontra-se em fase experimental. Entretanto, avanços importantes já foram feitos *in vitro* e *in vivo*, comprovando sua grande utilidade nos distúrbios endócrinos. Nos tumores endócrinos, as

modalidades de terapias gênicas mais importantes são: corretiva, antiangiogênica, suicida e imunoterapia. Mesmo que distante, sua utilização em Medicina Veterinária é aguardada, pois um modelo experimental ideal que permita inferências humanas ainda está sendo buscado. Assim, esperanças são lançadas sobre essa opção valiosa, incentivando pesquisadores na busca por esse possível tratamento curativo.

Bibliografia

ALTSCHUL, M.; SIMPSON, K. W.; DYKES, N. L. *et al*. Evaluation of somatostatina analogues for the detection and treatment of gastrinoma in a dog. *J. Small Anim. Pract.*, v. 38, n. 7, p. 286-291, 1997.

AYDIN, Y.; BÖRKÜ, M. K.; KUTSAL, O. *et al*. Poorly differentiated pancreatic carcinoma associated with partial alopecia in a cat. *Turk J. Vet. Anim. Sci.*, v. 27, p. 481-488, 2003.

BARXON, L.; BONAGURO, R.; PALU, G. *et al*. New perspective for gene therapy. *Eur. J. Endoc.*, v. 143, p. 447-466, 2000.

BELL, R.; MOONEY, C. T.; MANSFIELD, C. S. *et al*. Treatment of insulinoma in a springer spaniel with streptozotocin. *J. Small Anim. Pract.*, v. 26, n. 5, p. 247-250, 2005.

BESTETTI, G.; ROSSI, G. L. Islet cell carcinomas in dogs. *Virchows Arch. A. Pathol. Anat. Histopathol.*, v. 405, n. 2, p. 203-214, 1985.

BROOKS, D.; WATSON, G. L. Omeprazol in a dog with gastrinoma. *J. Vet. Inter. Med.*, v. 11, n. 6, p. 379-381, 1997.

BUISHAND, F. O.; KIK, M; KIRPENSTEIJN, J. Evaluation of clinic-pathological criteria and the Ki67 index as prognostic indicators in canine insulinoma. *Vet. J.*, v. 185, p. 62-67, 2010.

BUISHAND, F. O.; VAN ERP M. G. M.; GROENVELD, H. A. *et al*. Expression of insulina-like growth factor-1 by canine insulinomas and their metastases. *Vet. J.*, v. 191, p. 334-340, 2012.

BYRNE, K. P. Metabolic epidermal nedrosis-hepatocutaneous syndrome. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, v. 29, n. 6, p. 1337-1355, 1999.

CAPEN, C. C. Tumor of the endocrine glands. In: MEUTEN, D. J. *Tumors in Domestic Animals*. 4. ed. Iowa: Iowa State Press, p. 607-698, 2002.

CHASTAIN, M. A. The glucagonoma syndrome: a review of its features and discussion of new perspectives. *Am. J. Med. Sci.*, v. 321, n. 5, p. 306-320, 2001.

DRAZNER, F. H. Canine gastrinoma: a condition analogous to the Zollinger-Ellison syndrome in man. *Cal. Vet.*, v. 11, p. 6, 1981.

ETOH, T.; HIMENO,Y.; MATSUMOTO, T. *et al*. Oncolytic viral therapy for human pancreatic cancer cells by reovirus. *Clin. Cancer Res.*, v. 9, p. 1218-1223, 2003.

FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W. *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. 2. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1996.

FENTON, A. C. Pancreatic insulina-secreting neoplasia in a 9-year-old Afghan hound. *Can. Vet. J.*, v. 44, p. 918-920, 2003.

FUKASAWA, K.; KAYANUMA, H.; KANAI, E. *et al*. Insulinoma with basal ganglion involvement detected by magnetic resonance imaging in a dog. *J. Vet. Med. Sci*., v. 71, n. 5, p. 689-692, 2009.

FUKUSHIMA, R.; ICHIKAWA, K.; HIRABAYASHI, M. A case of canine gastrinoma. *J. Vet. Med. Sci.*, v. 66, n. 8, p. 993-995, 2004.

FUKUSHIMA, U.; SATO, M.; OKANO, S. *et al*. A case of gastrinoma in a Shih-Tzu dog. *J. Vet. Med. Sci.*, v. 66, n. 3, p. 311-313, 2004.

GAL, A.; RIDGWAY, M. D.; FREDRICKSON, R. L. An unusual clinical presentation of a dog with gastrinoma. *Can. Vet. J.*, v. 52, n. 6, p. 641-644, 2011.

GARDEN, O. A.; REUBI, J. C.; DYKES, N. L. *et al*. Somatostanin receptor imaging *in vivo* by planar scintigraphy facilitates the diagnosis of canine insulinomas. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 19, n. 2, p. 168-176, 2005.

GHAFFARI, S. M.; DEZFOULIAN, O.; MARJANI, M. *et al*. Diagnosis and management of hypoglicaemia due to pancreatic insulina-secreting neoplasiain a German shepherd dog. *Ir. J. Vet. Res*., v. 9, n. 3, n. 24, 2008.

GHETIE, C.; CORNFELD, D.; SAIF, M. Bone lesios in recurrent glucagonoma: a case report and review of literature. *World J. Gastroint. Oncol.*, v. 4, n. 6, p. 152-155, 2012.

GREEN, R. A.; GARTRELL, C. L. Gastrinoma: a retrospective study of four cases (1985-1995). *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v. 33, p. 524-527, 1997.

GREENE, S. N.; BRIGHT, R. M. Insulinoma in a cat. *J. Small An. Pract.*, v. 49, p. 38-40, 2008.

GROSS, T. L.; O'BRIEN, T. D.; DAVIS, A. P. *et al*. Glucagon-producing pancreatic endocrine tumors in two dogs with superficial necrolytic dermatitis. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v. 197, n. 12, p. 1619-1622, 1990.

HAJRI, A.; COFFY, S.; VALLAT, F. *et al*. Human pancreatic carcinoma cells are sensitive to photodynamic therapy in vitro and in vivo. *Brit. J. Surg.*, v. 86, p. 899, 1999.

HAYDEN, D. W. Gastrin-secreting pancreatic endocrine tumor in a dog (putative Zollinger-Ellison syndrome). *J. Vet. Diagn. Invest.*, v. 9, p. 100, 1997.

HECHT, S.; HENRY, G. Sonographic evaluation of the normal and abnormal pancreas. *Clin. Tech. Small Anim. Pract*., v. 22, p. 115-121, 2007.

HEJNA, M.; SCHMIDINGER, M.; RADERER, M. The clinical role of somatostatina analogues as antineoplastic agents: much ado about nothing? *Annals of Oncology*, v. 13, p. 653-668, 2002.

HERDER, W. W.; HOFLAND, L. J.; VAN DER LELY, A. J. *et al*. Somatostatina receptors in gastroduodenal pancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrine-Related Canc*., v. 10, p. 451-458, 2003

HOENERHOFF, M.; KIUPEL, M. Concurrent gastrinoma and somatostinoma in a 10-year-old portuguese water dog. *J. Comp. Path.*, v. 130, p. 313-318, 2004.

HUGHES, W. S.; HUGHES, J. B.; RITZMANN, S. E. Therapy with gastrin antibody in the Zollinger-Ellison syndrome. *Dig. Dis. Sci.*, v. 21, n. 3, p. 201-204, 1976.

ISERI, T.; YAMADA, K.; CHIJIWA, K. *et al*. Dynamic computed tomography of the pancreas in normal dogs and in a dog with pancreatic insulinoma. *Vet. Radiol. Ultrasound*, v. 48, n. 4, p. 328-331, 2007.

ITO, T.; IGARASHI, H; JENSEN, R. Therapy of metastatic pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs): recent insights and advances. *J. Gastorenterol*., v. 47, p. 941-960, 2012.

KIM, S. S.; KEBROK, M. Intercellular signals of regulating pancreas development and function. *Genes Develop*., v. 15, p. 111-127, 2001.

KIUPEL, M.; MUELLER, P. B.; RAMOS VARA, J. *et* al. Multiple endocrine neoplasia in dog. *J. Comp. Path.*, v. 123, p. 210-217, 2000.

LAMB, C. R.; SIMPSON, K. W.; BOSWOOD, A. *et al*. Ultrasonographic of pancreatic neoplasia in the dog: a retrospective review of 16 cases. *Vet. Rec.*, v. 137, n. 3, p. 65-68, 1995.

LESTER, N. V.; NEWELL, S. N.; HILL, R. C. *et al*. Scintigraphic diagnosis of insulinoma in a dog. *Vet. Radiol. Ultras.*, v. 40, n. 2, p. 174, 1999.

LIPTAK, J. M.; HUNT, G. B.; BARRS, V. R. D. *et al*. Gastroduodenal ulceration in cats: eight cases and review of the literature. *J. Fel. Med. Surg.*, v. 4, p. 27-42, 2002.

LOTHROP, C. D. Medical treatment of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system with somastotatin. In: KIRK, R. W. (ed.). *Current Veterinary Therapy.* Philadelphia: W.B. Saunders, 1989. p. 1020.

MADARAME, H.; KAYANUMA, H.; SHIDA, T. *et al*. Retrospective study of canine insulinomas: 8 cases (2005-2008). *J. Vet. Med. Sci.*, v. 71, n. 7, p. 905-911, 2009.

MAI, W; CACERES, A. Dual-phase computed tomographic angiography in three dogs with pancreatic insulinoma. *Vet. Radiol. Ultrasound*, v. 49, n. 2, p. 141-148, 2008.

MELLANBY, R. J.; HERRTAGE, M. E. Insulinoma in a normoglycaemic dog with low serum fructosamine. *J. Small Anim. Pract.*, v. 43, n. 11, p. 506-508, 2002.

MITSUTSUJI, M.; SUZUKI, Y.; IWANAGA, Y. *et al*. An experimental study on the pharmacokinetics of 5-fluoruracila regional chemotherapy for pancreatic cancer. *Ann. Surg.*

Oncol., v. 10, p. 546- 550, 2003.

MIZUNO, T.; HIRAOKA, H.; YOSHIOKA, C. *et al*. Superficial necriolytic dermatitis associated with extrapancreatic glucagonoma in a dog. *J. Comp*., v. 20, p. 72-79, 2008.

MOORE, A. S.; NELSON, R. W.; HENRY, C. J. *et al*. Streptozocin fo treatment of pancreatic islet cell tumors in dogs: 17 cases (1989-1999). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 221, n. 6, p. 811-818, 2002.

NELSON, R. W. Neoplasia da célula da ilhota secretora de insulina. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. *Tratado de medicina interna veterinária: doen*ças do cão e do gato. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 1506-1515, 2004.

NORTHRUP, N. C.; RASSNICK, K. M.; GIEGER, T. L. *et al*. Prospective evaluation of biweekly streptocotocin in a 19 dogs with insulinomas. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 27, p. 483-490, 2013.

OBERKIRCHNER, U.; LINDER, K. E.; ZADROZNY, L. *et al*. Successful treatment of canine necrolytic migratory erythema (superficial necrolytic dermatitis) due to metastatic glucagonoma octreotide. *Vet. Dermatol.*; v. 21, p. 510-516, 2010.

PAGE, R. L. Tumor of the endocrine system. In: WITHROW, S. J.; MACEWEN, E. G. *Small Animal Clinical Oncology*. 3. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001. Capítulo 21, p. 418-444.

PAL, A.; KHAN, S.; WANG, Y. F. Preclinical safety, pharmacokinetics and antitumor efficacy profile of liposome-entrapped SN-38 formulation. *Anticancer Res.*, v. 25, n. 1A, p. 331-341, 2005.

POLTON, G. A.; WHITE, R. N.; BREARLEY, M. J. *et al*. Improved survival in a retrospective cohort of 28 dogs with insulinomas. *J. Small An. Pract.*, v. 48, p. 151-156, 2007.

PRINZ, R. A. Selective intra-arterial methylene blue for pancreatic and duodenal endocrine tumors. *J. Hepato-Biliary-Pancreatic Surg.*, v. 1, n. 5, p. 517-521, 1994.

ROBBEN, J. H.; POLLAK,Y. W.; KIRPENSTEIJN, J. *et al*. Comparison of ultrasonography, computed tomography, and single-photon emission computed tomography for the detection and localization of canine insulinoma. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 19, n. 1, p. 15-22, 2005.

ROBBEN, J. H.; VAN GARDEREN, E.; MOL, J. A. *et al*. Locally produced growth hormone in canine insulinomas. *Molec. Cell Endoc.*, v. 197, p. 187-195, 2002.

ROCHAIX, P.; DELESQUE, N.; ESTEVE, J. P. *et* al. Gene therapy for pancreatic carcinoma: local and distant antitumor effects after somatostatina receptor sst2 gene transfer. *Hum. Gene Ther.*, v. 10, n. 6, p. 995-1008, 1999.

SHIMADA, A.; MORITA, T.; IKEDA, N. *et* al. Hypoglycaemic brain lesions in a dog with isulinoma. *J. Comp. Path.*, v. 122, p. 67-71, 2000.

TOBIN, R. L.; NELSON, R. W.; LUCROV, M. D. *et al*. Outcome of surgical versus medical treatment of dogs with beta cell neoplasia: 39 cases (1990-1997). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 215, n. 2, p. 226-230, 1999.

TORRES, S. Superficial necrolytic dermatitis and a pancreatic endocrine tumor in a dog. *J. Small Anim. Pract.,* v. 38, p. 246, 1997.

TUREK, M. M. Cutaneous paraneoplasic syndromes in dogs and cats: a review of the literature. *Vet. Dermat.,* v. 14, p. 279, 2003.

VALLEE, I. K. Insulina-secreting beta cell neoplasia in a 10-year-old dog. *Can. Vet. J.*, v. 44, p. 592-594, 2003.

VERGINE, M.; POZZO, S.; POGLIANI, E. *et al*. Common bile duct obstruction due to a duodenal gastrinoma in dog. *Vet. J.*, v. 170, p. 141-143, 2005.

OceanofPDF.com

35

Neoplasias da Glândula Adrenal

Rodrigo Ubukata

Introdução

Em cães e gatos, a incidência nos EUA das neoplasias primárias de adrenal é controversa. Acredita-se que correspondam de 0,17 a 0,76% em cães e 0,03% em gatos.[1] No Brasil, a inexistência de dados dificulta o conhecimento da prevalência, entretanto, com o desenvolvimento de novas técnicas de diagnóstico e a mudança da relação homem-animal, casos de neoplasias adrenais tornaram-se mais frequentes.

A glândula adrenal é formada por sua parte mais externa, denominada córtex, composta por células esteroidogênicas derivadas do mesoderma, e por sua parte interna, chamada medular, composta por células cromafins derivadas embriologicamente da crista neural como parte do sistema nervoso simpático autônomo.[2,3] No córtex adrenal, o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) estimula a síntese e secreção de diversos outros hormônios, especificamente glicocorticoides e esteroides androgênicos, na zona fasciculata e zona reticular, e mineralocorticoides, na zona glomerulosa.[2] O cortisol é o principal glicocorticoide sintetizado e o hiperadrenocorticismo está presente em 15 a 20% dos cães e gatos com

tumores adrenocorticais funcionantes.[2,4] A medular é a responsável pela produção das catecolaminas (epinefrina e norepinefrina).[5,6] Proliferações neoplásicas do córtex adrenal são denominadas adenomas ou adenocarcinomas adrenocorticais, dependendo de seu comportamento biológico, enquanto da medular são os feocromocitomas que podem ser benignos ou malignos.[6] Podem ocorrer feocromocitomas extra-adrenais que são denominados paragangliomas, que originam-se da paraganglia – células cromafins distribuídas pelo corpo durante a vida fetal que geralmente involuem no nascimento, restando apenas as células cromafins da medular da adrenal.[3] Tumores do córtex da adrenal são mais frequentes que os de medular em cães e gatos.[1] Adrenais do lado direito e esquerdo são afetados igualmente, sendo os adenomas e feocromocitomas benignos os mais frequentes.[7]

Outra neoplasia relatada é o mielolipoma adrenal, um tumor benigno, endocrinologicamente inativo, composto de adipócitos bem diferenciados e uma quantidade variável de células hematopoéticas de linhagem linfoide e mieloide. Porém, são tumores incomuns na Veterinária. O exame histológico revela uma neoplasia originada do córtex adrenal e que se estende para a medular. É composta pelo acúmulo de adipócitos bem diferenciados principalmente na zona fasciculata e circundada por elementos hematopoéticos, que incluem megacariócitos acompanhados por precursores eritroides e mieloides em fases de maturação. Ocasionalmente, megacariócitos, linfócitos, plasmócitos, hemossiderina fagocitada por macrófagos e focos de hemorragia moderada estão presentes em regiões adjacentes do córtex adrenal não afetado.[8]

Assim como em seres humanos, metástases de outros tumores também foram descritas em adrenais de várias espécies animais. No cão, os mais observados foram os carcinomas pulmonares, mamários, prostáticos, gástricos e pancreáticos, e melanoma. Em gatos, o linfoma foi o mais

frequente. Porém, as metástases em adrenais geralmente ocorrem em estágios avançados da doença.[7]

Modelos animais oferecem uma variedade de possibilidades para a investigação da carcinogênese adrenocortical e servem como ponto inicial para investigações genéticas e moleculares envolvidas nesse processo, possibilitando a realização de *clinical trials* para novos tratamentos.[9]

A diferenciação, o crescimento, a função e a sobrevivência das células esteroidogênicas na adrenal são controlados por um diverso grupo de hormônios, como ACTH, angiotensina-II, vasopressina e fator de crescimento relacionado com insulina (IGF). Em certos momentos, os hormônios luteinizante (LH) e inibina podem influenciar a diferenciação, proliferação e função das células progenitoras adrenocorticais.[9]

A inibina, uma glicoproteína sintetizada principalmente pelas gônadas (células da granulosa do ovário e de Sertoli nos testículos), atua como supressor do hormônio folículo estimulante que é liberado pela hipófise e regula a função celular gonadal e tem sido investigada como importante diferencial no diagnóstico entre tumores adrenocorticais e medulares. Em humanos, as adrenais são conhecidas como fontes de inibina extragonadais e são alvos de associações com as doenças adrenocorticais. Estudos *in vitro* e *in vivo* que identificam a síntese e secreção da inibina por tumores adrenocorticais em humanos revelaram que altas taxas secretórias em adenomas corticais estão associados ao hiperadrenocorticismo. Estudos imuno-histoquímicos em humanos identificaram a expressão tecidual da inibina alfa em hiperplasias adrenocorticais, adenomas e carcinomas; enquanto feocromocitomas eram negativos.[10]

Em cães castrados, a concentração sérica da inibina parece ter correlação na diferenciação dos tumores adrenocorticais de feocromocitomas, entretanto, em cães sexualmente inteiros, não é possível diferenciar a inibina produzida pelas gônadas e a secretada pelos tumores

adrenocorticais, principalmente se concomitantemente apresentarem tumores testiculares de células de Leydig ou Sertoli.[10]

O desenvolvimento adrenal e a esteroidogênese são dependentes da expressão do fator esteroidogênico-1 (SF-1). Seu aumento estimula a proliferação e diminui a apoptose em células adrenocorticais humanas e é um iniciador da carcinogênese em camundongos. A expressão aumentada em tumores adrenocorticais têm sido correlacionada negativamente com a sobrevida em humanos, representando um importante fator prognóstico.[11]

Em cães, a expressão do SF-1 com tumores adrenocorticais produtores de cortisol (adenomas e carcinomas) e adrenais normais não foram diferentes. Avaliações imuno-histoquímicas demonstraram marcação predominantemente nuclear em adrenais normais com grande intensidade na zona glomerulosa e na zona fasciculata, enquanto, nos adenomas e adenocarcinomas, a positividade do SF-1 foi nuclear e, ocasionalmente, houve imunorreatividade citoplasmática. A alta expressão do SF-1 está correlacionada com pior evolução clínica e desenvolvimento de metástases.[12]

Recentes pesquisas em humanos demonstram que a esteroidogênese pode ser estimulada em hiperplasias ou adenomas pela produção de receptores de hormônios ectópicos ou superexpressão de eutópicos ocasionando o hipercortisolismo. O receptor do polipeptídio inibitório gástrico (GIPR) e o receptor da vasopressina renal (V_2R) em tumores da zona fasciculata sugerem seu importante papel na patogênese dos tumores adrenocorticais secretores de cortisol em cães.[9,13]

A angiopoietina 2 tem importante participação na angiogênese para o desenvolvimento e metástases do tumor; logo, é um alvo importante do SF-1 para sua regulação e, consequentemente, para terapias-alvo.[12,14]

Foi estudada como importante fator envolvido na hipercortisolemia independente de ACTH em tumores adrenocorticais a oncogene GSP, que surge da mutação na subunidade do gene estimulatório da proteína G alfa

(GNAS) e é ativada pelo receptor de melanocortina 2 (MC2R) – responsável pela proliferação celular e esteroidogênese em cortical de adrenal normal. Explica-se, assim, a autonomia de secreção do cortisol das adrenais tumorais em cães, tal como descrito em seres humanos na investigação do papel do microRNA em doença macronodular adrenocortical.[9,15,16] A baixa expressão do receptor de ACTH (ACTH-R) foi descrita em tumores adrenocorticais malignos e tumores não funcionantes em seres humanos. Em cães, carcinomas também apresentaram baixa expressão e podem estar associados à malignidade do tumor.[9,17]

IGF é um dos principais caminhos envolvidos no crescimento autônomo dos carcinomas adrenocorticais em humanos. Resultados preliminares em cães têm demonstrado que a minoria dos mesmos tumores superexpressam o gene *IGF2*.[9]

Feocromocitomas são tumores neuroendócrinos originados das células cromafins da adrenal e são observados com baixa frequência em várias espécies animais, exceto no rato. Em humanos, a incidência aumenta em síndromes tumorais familiares como múltiplas neoplasias endócrinas tipo 2A e 2B (MEN2A, MEN2B), doença de Von Hippel-Lindau (VHL) e neurofibromatose tipo 1; e síndromes de paraganglioma familiar com mutações de enzimas da respiração mitocondrial.[18]

Aspectos histológicos e imuno-histoquímicos

Na ausência de metástases ou nítida invasão, diferenciar adenomas adrenocorticais de adenocarcinomas geralmente é difícil. Hiperadrenocorticismo não dependente de ACTH pode estar presente em ambos os tipos histológicos, se forem funcionais. O diagnóstico correto é realizado pelas informações obtidas pela avaliação histológica. Pleomorfismo, hemorragia, necrose e alto índice mitótico estão associados a adenocarcinomas adrenocorticais em cães. Critérios clínicos e histológicos utilizando um sistema de escores e valores preditivos estão estabelecidos

em humanos para a diferenciação dos adenomas e adenocarcinomas, como tamanho e peso do tumor, manifestação clínica da doença, concentração do 17-cetoesteroide urinário, resposta ao ACTH e perda de peso.[19]

Adenomas geralmente são menores que 2 cm em diâmetro, enquanto os carcinomas são maiores. Fibrose periférica é mais comumente observada em carcinomas que em adenomas, assim como a invasão capsular focal. O padrão de crescimento é variado; nos carcinomas, o padrão é trabecular, mas também um padrão difuso pode ser observado, como nos adenomas. Áreas de hemorragia e focos de necrose de coagulação são significativamente mais frequentes em carcinomas. Agregados de células hematopoéticas são observados em grandes proporções nos adenomas e poucos em carcinomas. Grandes trombos de fibrina em vasos dilatados são mais comuns em adenomas e estes se apresentam intactos. Vacúolos citoplasmáticos podem geralmente ser observados nos adenomas.[9,19]

A fim de diferenciar as neoplasias adrenocorticais, é importante observar o índice de proliferação obtido pelo Ki-67. A distribuição nuclear da marcação foi diferente entre carcinomas, adenomas e adrenais normais. Em carcinomas, a marcação mostrou-se uniforme por todo o tumor. Em adenomas, a positividade era dispersa, ocasionalmente formando pequenos agregados. Adrenais normais apresentavam-se principalmente na zona glomerulosa e na zona fasciculata.[19]

Esclerose arteriolar e hiperplasia medial das arteríolas são características histopatológicas observadas em cães com feocromocitoma. As células neoplásicas apresentam núcleo hipercromático e citoplasma granular eosinofílico a basofílico. Na avaliação imuno-histoquímica, as células apresentarão marcação fortemente positiva para cromogranina A e sinaptofisina, caracterizando sua origem neuroendócrina.[20,21]

Manifestação clínica

Em cães, a manifestação clínica comum de tumores adrenocorticais relaciona-se com o excesso de glicocorticoides, sendo a poliúria e a polifagia as mais observadas. No exame físico, são observados abdome penduloso, ganho de peso, fadiga, atrofia muscular e alterações cutâneas.[9] A maioria com manifestação de hiperadrenocorticismo relacionado com a adrenal é formada por cães acima de 9 anos de idade, enquanto os relacionados com hipófise são mais jovens.[22]

Com relação às raças, os estudos são controversos. Alguns afirmam que há predisposição de algumas raças, enquanto outros garantem não existir. Cães acima de 20 kg são relatados como os mais acometidos por hiperadrenocorticismo relacionado com a adrenal, assim como fêmeas.[22]

Em gatos, os tumores adrenocorticais são de baixa frequência e o hiperadrenocorticismo, incomum. A manifestação mais comum é a polidipsia acompanhada de poliúria que pode ser decorrente do hiperadrenocorticismo ou diabetes melito secundária. Polifagia, abdome penduloso e alopecia do tronco e, às vezes, dos membros também podem ser relatados.[23]

A maioria dos gatos acometidos é sem raça definida (SRD) e a idade varia de 4 a 15 anos. Aparentemente, não há predisposição sexual.[23]

A manifestação clínica associada ao feocromocitoma em cães relaciona-se com o excesso de produção de catecolaminas. A hipertensão ocorre pela liberação de catecolaminas pelo tumor e/ou invasão local. Sinais respiratórios (respiração ofegante, tosse e distrição), fraqueza, intolerância a exercícios, tremores, inquietação, disorexia, convulsões, ataxia, epistaxe, cianose e síncope também são observados, bem como hemorragia de retina. Além disso, em virtude da forma invasiva do feocromocitoma, podem ocorrer dilatação de veias epigástricas e jugulares, taquicardia e pulso fraco. Não há predisposição sexual nem racial e geralmente ocorrem em cães de meia-idade a idosos.[24,25] Feocromocitomas em gatos são raramente relatados e normalmente são diagnosticados em necropsia, por causa de sua baixa

incidência ou pelos sinais vagos e esporádicos. Assim como nos cães, os sinais estão relacionados com o excesso de catecolaminas ocasionando hipertensão grave, insuficiência cardíaca congestiva, efusão pleural e descolamento de retina. Polidipsia e poliúria também podem ser observadas.[26]

Diagnóstico

Com a melhoria das técnicas de diagnóstico por imagem, muitas neoplasias de adrenal têm sido diagnosticadas antes mesmo da manifestação clínica e tornam-se um dilema sobre qual conduta seguir tanto em animais como em seres humanos. São os chamados incidentalomas.[27] Radiografias, ultrassonografia abdominal, tomografia computadorizada e ressonância magnética são muito importantes e úteis na identificação, localização e caracterização de uma formação em adrenal, mas nenhum desses métodos é capaz de diferenciar um tumor benigno de um maligno.[19]

Em estudo recente, incidentalomas foram comumente observados em cães com 9 anos ou mais e deve-se suspeitar de malignidade, quando suas dimensões máximas são iguais ou maiores a 20 mm.[28]

A maioria dos incidentalomas é benigno, entretanto adenocarcinomas e lesões metastáticas em adrenais podem ocorrer. Deve-se realizar avaliação física e laboratorial cuidadosa nesses pacientes para determinar a importância do achado.[27,29]

Ultrassonografia, em Medicina Veterinária, geralmente é a primeira modalidade de diagnóstico por imagem utilizada para avaliar as adrenais de cães e gatos. O estadiamento correto com relação ao tamanho e à invasão de estruturas vasculares é importante para determinar a melhor abordagem terapêutica. Tumores com mais de 5 cm apresentam maior risco de trombos e a ultrassonografia é geralmente utilizada para determinar se ocorreu invasão vascular (Figuras 35.1 e 35.2).[30]

Descrições ultrassonográficas das formações variam de bem circunscritas, homogêneas e isoecogênicas comparadas ao córtex do rim até complexas com ecogenicidade heterogênea, irregular e pobremente circunscrita. Trombos tumorais são caracterizados como formações bem circunscritas com aumento de ecogenicidade intravascular ou intraluminal. Estatisticamente, feocromocitomas formam mais trombos que outros tipos de tumores de adrenal.[30]

Em estudo com 36 tumores de adrenal, o exame ultrassonográfico identificou corretamente 86% das invasões vasculares. Obtiveram-se 100% de sensibilidade e 96% de especificidade na identificação de trombos que invadiam o lúmen da veia cava caudal. Quando todas as formas de invasão vascular eram incluídas na avaliação e também tumores com invasão da parede de vasos adjacentes sem trombo intraluminal concomitante, obtiveram-se 76% de sensibilidade e 96% de especificidade.[30]

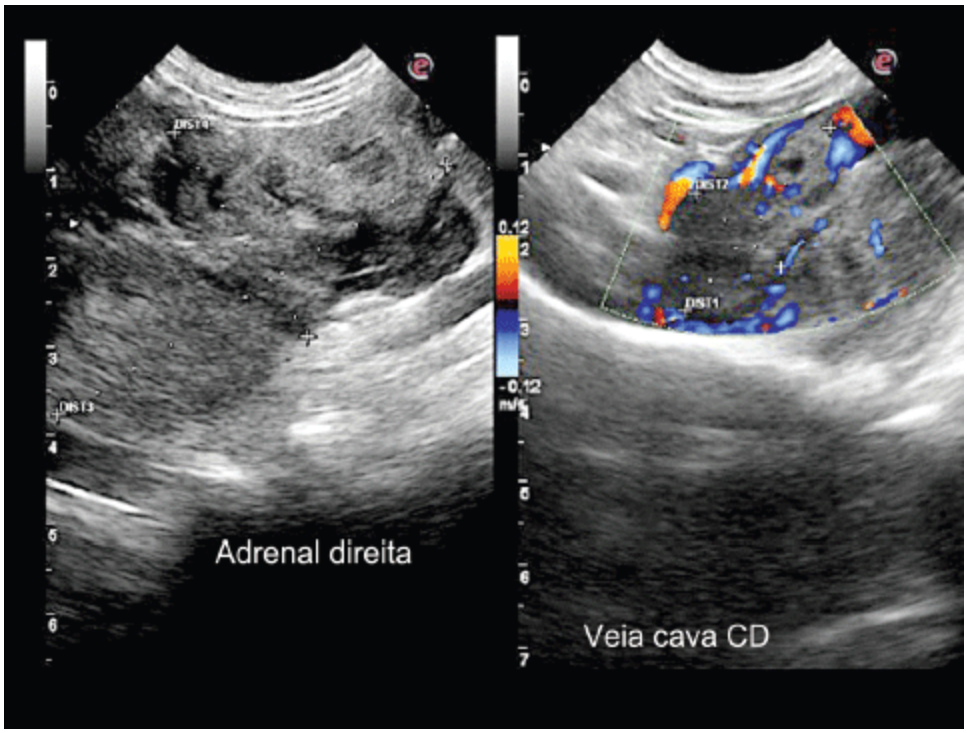


Figura 35.1 Ultrassonografia: formação em adrenal direita heterogênea e hipervascularizada medindo 5,2 × 3 cm. Trombo em veia cava caudal, medindo 2,8 × 1,2 cm, obliterando quase totalmente o lúmen. Canina, Maltês, fêmea castrada, 6 anos.

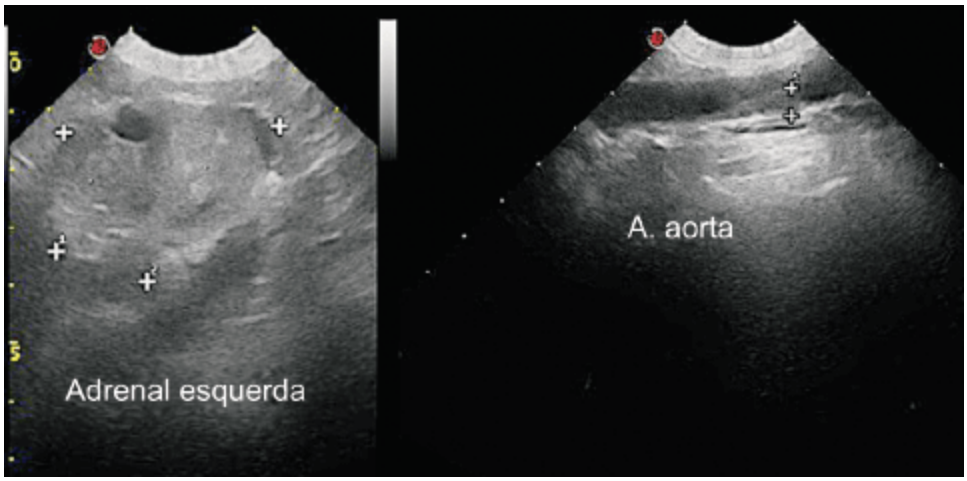


Figura 35.2 Ultrassonografia: adrenal esquerda medindo 4,4 × 2,9 cm, contornos irregulares, aspecto ovalado, predominantemente sólido e ecogênico. Trombo em aorta caudal medindo 3,4 × 0,54 cm. Canina, sem raça definida, fêmea castrada, 11 anos.

Com o surgimento da tomografia computadorizada no Brasil, a ultrassonografia tornou-se um exame de triagem na avaliação de tumores adrenais e a tomografia, essencial para a decisão e o planejamento cirúrgico.

Tomografias computadorizadas contrastadas aumentam a acurácia em detectar invasão vascular regional em cães. É um método sensível e específico pré-cirúrgico para determinar a invasão vascular intraluminal de massas adrenais. A invasão vascular ocorre pelo lúmen da veia frênico-abdominal e, então, estende-se para as veias da adrenal, e não pela invasão direta da parede vascular ou destruição. Tumores com invasão vascular são malignos e geralmente são feocromocitomas (Figura 35.3). Apresentam 92% de sensibilidade e 100% de especificidade.[31]

Imagens de tomografia em seres humanos muitas vezes podem sugerir o tipo tumoral pela característica da imagem, entretanto o diagnóstico definitivo ocorre apenas após análise microscópica da formação. Recentemente, um estudo com 17 cães com neoplasias primárias de adrenal tentou correlacionar os achados de imagem com o resultado histopatológico. Apesar de algumas características da imagem estarem correlacionadas com o comportamento da neoplasia com concordância da

análise microscópica, outras características apresentam sobreposição entre os tipos tumorais limitando o potencial de distinção pela tomografia.[32]

Avaliação laboratorial dos pacientes com tumores adrenocorticais é fundamental. A diferenciação entre tumores funcionantes, não funcionantes, dependentes (hiperadrenocorticismo hipofisário) ou independentes de ACTH são importantes para a correta escolha do tratamento. Para isso, diversos testes laboratoriais estão disponíveis para o diagnóstico do hiperadrenocorticismo, cada um com suas vantagens e limitações, que são discutidas em várias publicações na literatura científica. São eles: supressão à baixa dose de dexametasona, teste de estimulação com ACTH, supressão à alta dose de dexametasona, concentração de ACTH endógeno, relação cortisol: creatinina urinária. Pode-se combinar esses exames para o diagnóstic.

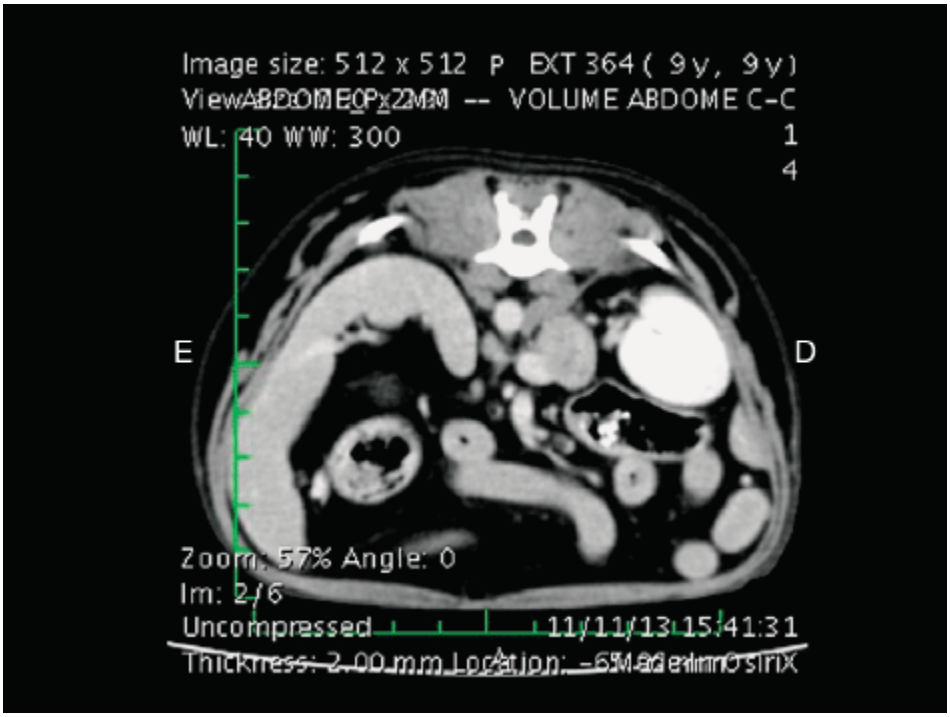


Figura 35.3 Tomografia computadorizada: adrenal direita com formato tendendo a oval, aspecto grosseiro heterogêneo, limites parcialmente definidos, com acentuado realce ao meio de contraste, além de apresentar áreas hipodensas grosseiras em permeio. Em polo cranial da massa, verifica-se ramo que progride e encontra-se intravascular à veia cava

caudal compatível com trombo. Diagnóstico histopatológico: feocromocitoma associado a trombo neoplásico em veia cava caudal. Canino, Maltês, macho não castrado, 9 anos.

O diagnóstico de tumores medulares de adrenal é desafiador e muitas vezes inconclusivo. Alguns testes laboratoriais têm sido descritos, entretanto ainda não estão disponíveis na rotina da Medicina Veterinária brasileira, como a inibina discutida anteriormente.

Catecolamina urinária e a relação metanefrina/creatinina urinária parecem avaliações promissoras no diagnóstico do feocromocitoma. Entretanto, a coleta do exame deve ser feita na residência do animal, pois o estresse da visita ao hospital pode aumentar a excreção da catecolamina urinária e excreção da metanefrina.[33-35] Mensuração da metanefrina livre plasmática é o teste de eleição para diagnóstico de feocromocitoma em humanos. Em cães, esse método tem-se demonstrado efetivo enão invasivo para o diagnóstico com excelente sensibilidade e especificidade.[36]

Além dos testes laboratoriais, outros métodos de diagnósticos podem ser úteis no diagnóstico do feocromocitoma, por exemplo, avaliação da pressão arterial sistêmica e exame de fundo do olho. São exames de baixa especificidade, mas seus resultados podem aumentar a suspeita desse tipo de tumor. O aumento da pressão arterial sistêmica pode ocasionar hipertensão grave em virtude do aumento de secreção das catecolaminas pelo tumor, entretanto pacientes com pressão arterial normal ou discreta a moderadamente aumentadas não excluem o feocromocitoma que pode não estar secretando catecolaminas. A hipertensão ocasionada pelo tumor pode não ser persistente, portanto o exame de fundo do olho é fundamental para avaliar os vasos da retina que podem demonstrar tortuosidade dos vasos, pequenos focos de hemorragia e, finalmente, descolamento da retina.

Feocromocitomas podem ocasionar lesões no miocárdio, isquemia e fibrose que conduzirão a distúrbios de ritmo cardíaco gerando bloqueios atrioventriculares de terceiro grau que podem evoluir para paradas

cardíacas. Avaliação eletrocardiográfica e ecocardiográfica são recomendadas em todos os pacientes com tumores adrenais.[37]

Avaliação citológica obtida a partir de aspirados por agulha fina guiada por ultrassom, aspirados por agulha fina intraoperatória ou por *imprint* pode ser útil na definição da origem da neoplasia, entretanto a distinção entre benigno e maligno é difícil. Representa um método rápido e fácil para identificar a origem tumoral e permite decidir se algum cuidado será necessário antes do procedimento cirúrgico, principalmente nos casos de feocromocitoma em que a fenoxibenzamina é indicada para evitar crises hipertensivas transcirúrgicas. Na prática, dois aspectos devem ser levados em consideração. Primeiro, o risco de complicações associado à aspiração por agulha fina em adrenais suspeitas de tumores produtores de catecolaminas e que podem ser fatais (dor, hemorragia e hipertensão); e, posteriormente, a utilidade do resultado no manejo clínico da neoplasia, já que a distinção entre benigno e maligno não é possível e não alterará a abordagem, a menos que a suspeita de tumores metastáticos em adrenais seja grande, sendo então altamente recomendada sua realização. Citologias em tumores adrenais de seres humanos têm sido relatadas como catastróficas.[38]

Tratamento

A cirurgia é o tratamento de eleição para tumores adrenocorticais em cães com hiperadrenocorticismo ACTH independentes e passíveis de remoção (Figuras 35.4 e 35.5). Trata-se de um procedimento complexo do ponto de vista anestésico, cirúrgico e de terapia intensiva, principalmente se houver envolvimento da veia cava. A mortalidade transcirúrgica varia de 9 a 60% e pode ser necessária a eutanásia no momento da cirurgia.[39,40]

Em cirurgias eletivas, a mortalidade transcirúrgica é de 5,7%, enquanto nas adrenalectomias de emergência decorrentes da hemorragia adrenal aguda, o risco é de 50%. Complicações que podem ocorrer durante a

cirurgia são hipotensão, hipertensão, taquicardia, arritmias ventriculares e hemorragia. A média da sobrevida em cirurgias eletivas é de 492 dias, enquanto nas emergenciais é de 208 dias.[41]

Adrenalectomia unilateral associada à adrenalectomia parcial contralateral foi relatada com sucesso em um cão diagnosticado com feocromocitoma (adrenalectomia unilateral) e adenocarcinoma adrenocortical (adrenalectomia parcial).[42]

A presença de trombo neoplásico na veia cava é um desafio cirúrgico e a venotomia e trombectomia são necessárias, tornando o procedimento mais complexo e de maior taxa de mortalidade (Figuras 35.6 e 35.7).[43] Ocasionalmente, a trombectomia é impossível pela venotomia. Nessa situação, a remoção em bloco da porção da veia cava (venectomia) pode ser realizada com boa evolução pós-operatória e sobrevida, pois a oclusão da veia cava pelo trombo permitiu com o tempo a formação de uma circulação colateral.[44] Em certos casos, a nefrectomia deve ser realizada por comprometimento do órgão pelo tumor (Figura 35.8).

A adrenalectomia geralmente é realizada via laparotomia ventral pela linha média ou paracostal. O acesso da adrenal direita por qualquer uma das vias oferece pouca exposição e a manipulação da adrenal torna-se difícil (Figura 35.9). Um novo acesso descrito na literatura por abordagem intercostal, realizando a incisão no 12º espaço intercostal direito, demonstrou exposição superior da adrenal, facilitando o procedimento cirúrgico.[45]

Adrenalectomias por laparoscopia foram descritas na literatura como método alternativo e menos invasivo à laparotomia ou cirurgia retroperitoneal para o tratamento de adenocarcinomas adrenocorticais unilaterais.[46,47]

Quando a cirurgia não é possível em virtude das condições relacionadas com o paciente ou proprietário, pode-se recomendar o tratamento clínico utilizando o mitotano (agente citotóxico) ou trilostano (agente não

citotóxico). O tipo de medicamento utilizado não influencia o tempo de sobrevida em cães com hiperadrenocorticismo independentes de ACTH e, apesar de o mitotano ser o medicamento de eleição por anos, atualmente recomenda-se o uso do trilostano como primeira intenção por ocasionar efeitos colaterais menos frequentes e discretos.[48]

Em feocromocitomas, a cirurgia também é o procedimento de eleição e deve ser realizada por anestesistas e cirurgiões experientes em razão do potencial risco de complicações secundárias à secreção de catecolaminas.[1] Quimioterapia não foi avaliada com esse tipo de tumor. Radioterapia utilizando a metaiodobenzilguanidina radiomarcada com iodo 131 (^{131}I-MIBG) para o tratamento de um cão com feocromocitoma inoperável foi descrita e, como resultado, foi obtida doença estável por 1,5 mês.[49]



Figura 35.4 Adrenalectomia esquerda. Diagnóstico histopatológi-co: adenoma adrenocortical. Canino, Beagle, fêmea não castrada, 13 anos.

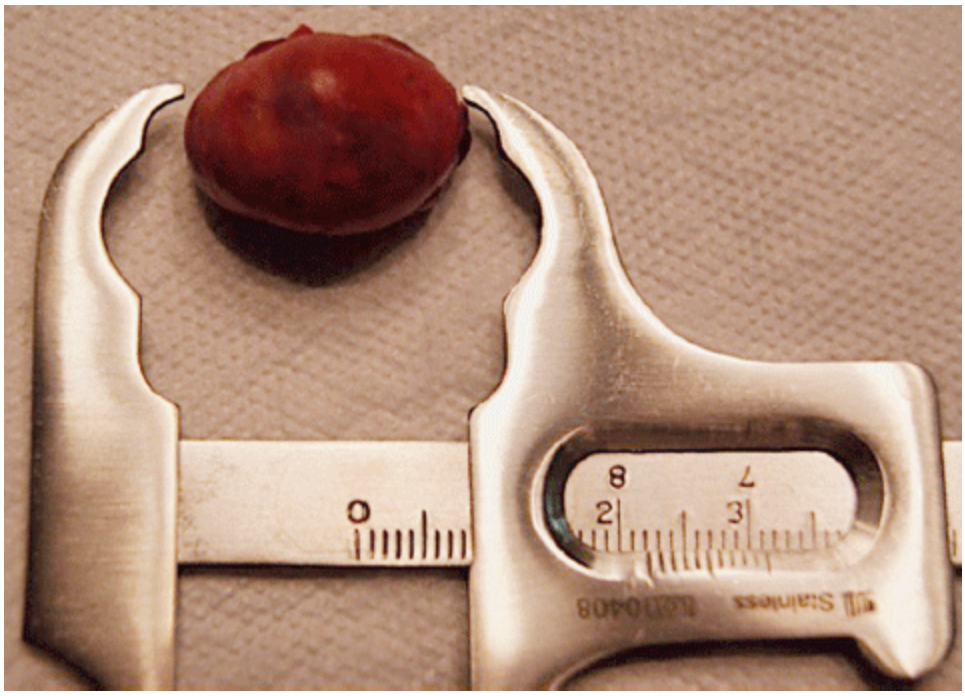


Figura 35.5 Adrenal esquerda. Diagnóstico histopatológico: adenocarcinoma adrenocortical. Canino, Beagle, fêmea castrada, 13 anos.

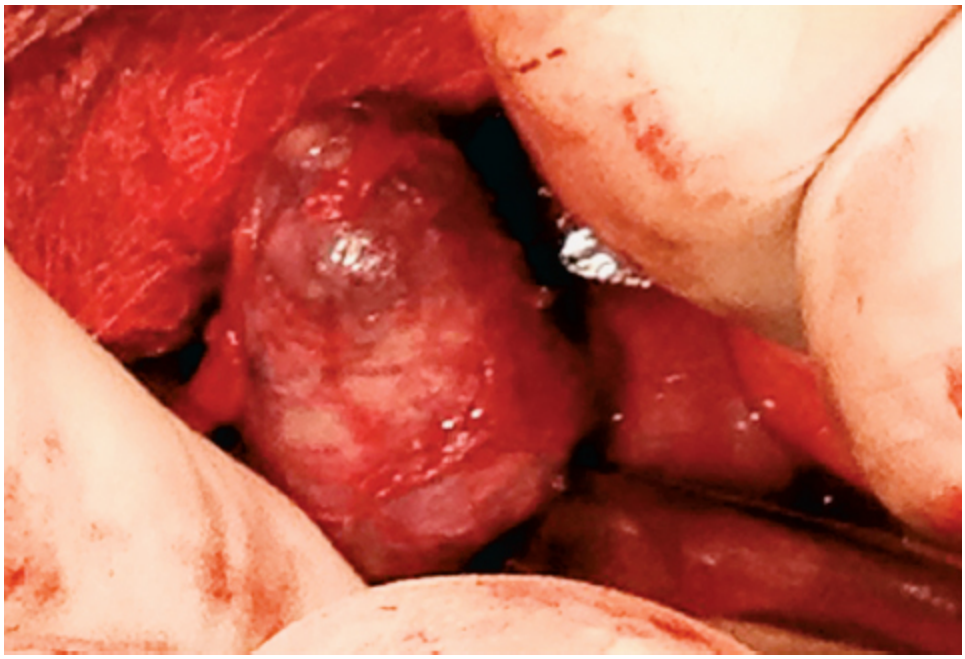


Figura 35.6 Adrenal direita durante procedimento de venotomia e trombectomia. Diagnóstico histopatológico: feocromocitoma maligno. Canino, Maltês, macho não castrado, 9 anos.

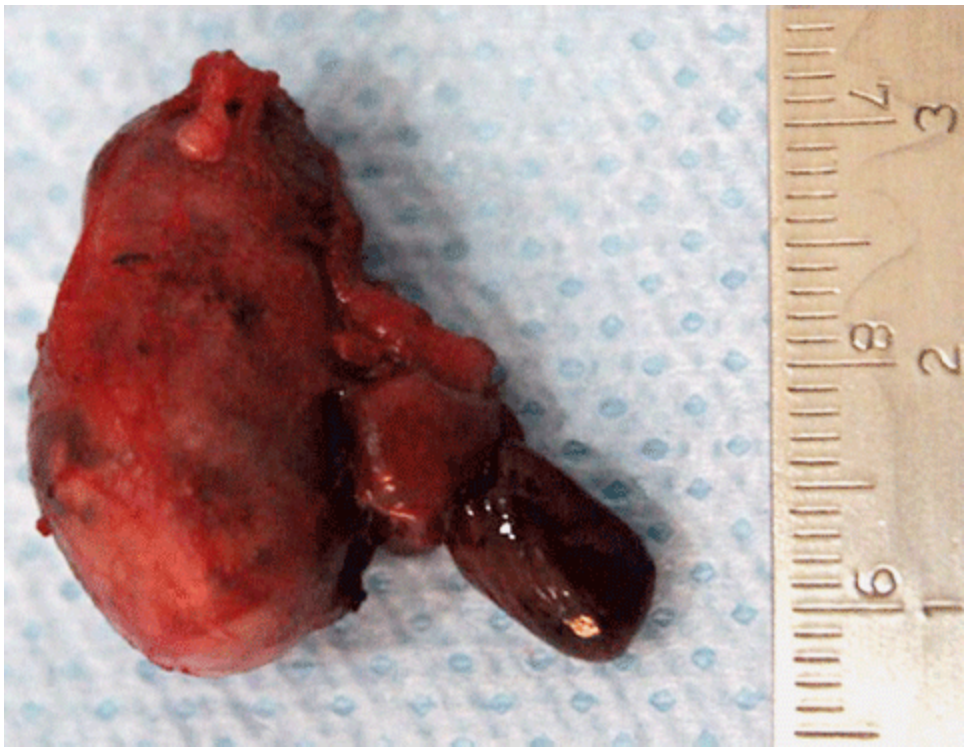


Figura 35.7 Macroscopia de neoplasia de adrenal direita e trombo de veia cava caudal após procedimento de adrenalectomia, venotomia e trombectomia. Diagnóstico histopatológico: feocromocitoma maligno. Canino, Maltês, macho não castrado, 9 anos.

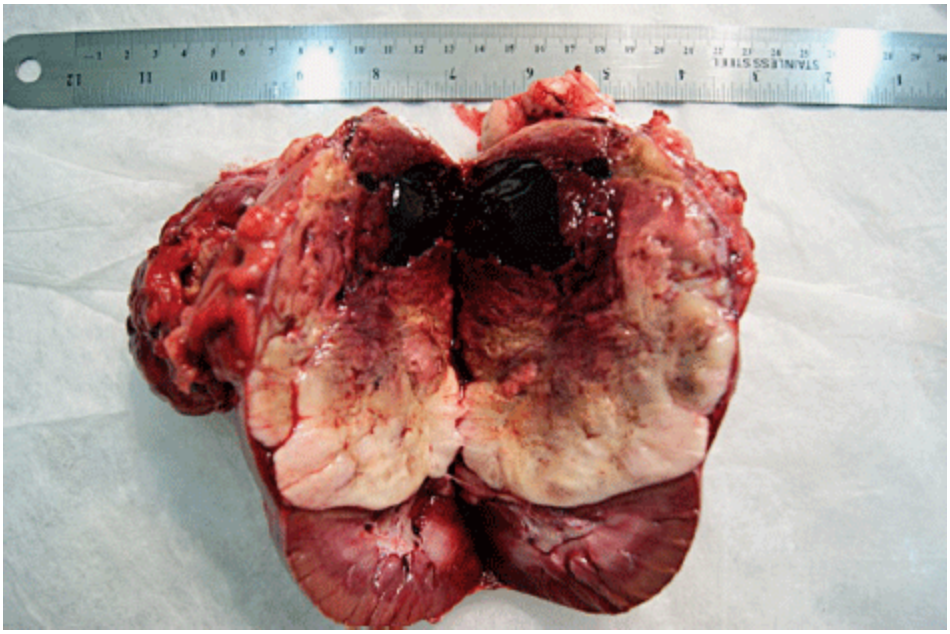


Figura 35.8 Macroscopia de neoplasia de adrenal direita com comprometimento do rim, sendo necessária a nefrectomia. Diagnóstico histopatológico: adenocarcinoma

adrenocortical. Canino, American Stafordshire Terrier, macho castrado, 11 anos.

Prognóstico

Cães com tumores adrenocorticais não funcionantes sem a realização de adrenalectomia apresentam maior sobrevida (média de 17,8 meses) que aqueles submetidos ao procedimento cirúrgico. O peso corporal está inversamente relacionado com a sobrevida. Cães com metástases e tumores grandes têm prognóstico ruim. Hipertensão está relacionada com crescimento tumoral e pode ser um indicativo do potencial de desenvolvimento tumoral.[29]

O aperfeiçoamento dos protocolos anestésicos, cirúrgicos e de terapia intensiva resultou em menor mortalidade transcirúrgica (13%) do que relatado antigamente (20 a 28%).[29]

Hemorragias adrenais agudas têm prognóstico reservado. Invasão tumoral em veia cava caudal não altera a sobrevida.[41,43]



Figura 35.9 Exposição da adrenal direita por acesso paracostal direito. Diagnóstico histopatológico: adenoma adrenocortical. Canino, Chow-chow, fêmea castrada, 9 anos.

O prognóstico para cães com feocromocitoma depende do tamanho do tumor, da presença de metástases e da invasão local. A sobrevida média é de 374 dias após a cirurgia com alguns casos alcançando 2 a 3 anos. Cães sem doença metastática após a cirurgia apresentam bom prognóstico.[1]

O prognóstico para cães com neoplasia adrenocortical geralmente é bom para os que sobrevivem ao procedimento cirúrgico. Recidiva local e metástases parecem ser baixas. A cirurgia, apesar de sua complexidade, favorece um bom ou melhor prognóstico que o tratamento clínico crônico.[40]

Metastasectomia hepática em um cão com adenocarcinoma adrenocortical foi relatada com sucesso, alcançando sobrevida maior que 3 anos.[50]

Referências bibliográficas

1. LUNN, K. F.; PAGE, R. L. Tumors of the endocrine system. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M.; PAGE, R. L. *Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology*. St Louis: Elsevier Saunders, p. 504-531, 2013.
2. REUSCH, C. E. Hyperadrenocorticism. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. *Textbook of veterinary internal medicine.* St Louis: Elsevier Saunders; 2005. p. 1592-1612.
3. MCNIEL, E.; HUSBANDS, B. D. Pheochromocytoma. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. *Textbook of veterinary internal medicine*. St Louis: Elsevier Saunders, p. 1632-1638, 2005.
4. LABELLE, P.; KYLES, A. E.; FARVER, T. B. *et al*. Indicators of malignancy of canine adrenocortical tumors: histopathology and proliferation index. *Vet. Pathol.*, v. 1, p. 490-497, 2004.
5. OUT, G. Pheochromocytoma in dogs: a restorspective study of nine cases (1981 – 1987). *Can. Vet. J.*, v. 30, 526-527, 1989.
6. BERTAZZOLO, W.; DIDIER, M.; GELAIN, M. E. *et al.* Accuracy of cytology in distinguishing adrenocortical tumors from pheochromocytoma in companion animals. *Vet. Clin. Pathol.*, v. 43, p. 453-459, 2014.
7. LABELLE, P.; DE COCK, H. E. V. Metastatic tumors to the adrenal glands in domestic animals. *Vet. Pathol.*, v. 42, p. 52-58, 2005.

8. TURSI, M.; IUSSICH, S.; PRUNOTTO, M. *et al*. Adrenal myelolipoma in a dog. *Vet. Pathol.,* v. 42, p. 232-235, 2005.
9. BEUSCHLEIN, F.; GALAC, S.; WILSON, D. B. Animal models of adrenocortical tumorigenesis. *Mol. Cel. Endocrinol.*, v. 351, p. 78-86, 2012.
10. BRÖMEL, C.; NELSON, R. W.; FELDMAN, E. C. *et al.* Serum inhibin concentration in dogs with adrenal gland disease and healthy dogs. *J. Vet. Intern. Med.,* v. 27, p. 76-82, 2013.
11. SBIERA, S.; SCHMULL, S.; ASSIE, G. *et al.* High diagnostic and prognostic value of steroidogenic factor-1 expression in adrenal tumors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.,* v. 9, p. 161-171, 2010.
12. GALAC, S.; KOOL, M. M. J.; VAN DEN BERG, M. F. *et al.* Expression of steroidogenic factor 1 in canine cortisol-secreting adrenocortical tumors and normal adrenals. *Domest. Anim. Endocrinol.,* v. 49, p. 1-5, 2014.
13. GALAC, S.; KARS, V. J.; KLARENBEEK, S. *et al.* Expression of receptors for luteinizing hormone, gastric-inhibitory polypeptide, and vasopressina in normal adrenal glands and cortisol-secreting adrenocortical tumors in dogs. *Domest. Anim. Endocrinol.,* v. 39, p. 63-75, 2010.
14. KOOL, M. M. J.; GALAC, S.; KOOISTRA, H. S. *et al.* Expression of angiogenesis-related genes in canine cortisol-secreting adrenocortical tumors. *Domest. Anim. Endocrinol.,* v. 47, p. 73-82, 2014.
15. KOOL, M. M. J.; GALAC, S.; SPANDAUW, C. G. *et al.* Activating mutations of GNAS in canine cortisol-secreting adrenocortical tumors. *J. Vet. Intern. Med.,* v. 27, p. 1486-1492, 2013.
16. BIMPAKI, E. I.; ILIOPOULOS, D.; MORAITIS, A. *et al.* MicroRNA signature in massive macronodular adrenocortical disease and implications for adrenocortical tumorigenesis. *Clin. Endocrinol.,* v. 72, p. 744-751, 2010.
17. GALAC, S.; KOOL, M. M. J.; NAAN, E. C. *et al.* Expression of the ACTH receptor, steroidogenic acute regulatory protein, and steroidogenic enzymes in canine cortisol-secreting adrenocortical tumors. *Domest. Anim. Endocrinol.,* v. 39, p. 259-267, 2010.
18. TISCHLER, A. S.; POWERS, J. F.; ALROY, J. Animal models of pheochromocytoma. *Histol. Histopathol.,* v. 19, p. 883-895, 2004.
19. LABELLE, P.; KYLES, A. E.; FARVER, T. B. *et al.* Indicators of malignancy of canine adrenocortical tumors: histopathology and proliferation index. *Vet. Pathol.,* v. 41, p. 490-497, 2004.
20. CUERVO, L.; BALAGUER, L.; ROMANO, J. *et* al. Immunoreactivity to chromogranin and to vasoactive intestinal peptide in a canine phaeochromocytoma. *J. Comp. Pathol.,* v. 111, p. 327-31, 1994.
21. SAKO, T.; KITAMURA, N.; KAGAWA, Y. *et al.* Immunohistochemical evaluation of a malignant pheochromocytoma in a wolfdog. *Vet. Pathol.,* v. 38, p. 447-450, 2001.

22. REUSCH, C. E.; FELDMAN, E. C. Canine hyperadrenocorticism due to adrenocortical neoplasia. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 5, p. 3-10, 1991.

23. MOORE, A. S.; OGILVIE, G. K. Endocrine tumors. In: OGILVIE, G. K.; MOORE, A. S. *Feline oncology*. Trenton: Veterinary Learning Systems, p. 318-346, 2001.

24. OUT, G. Pheochromocytoma in dogs: a restrospective study of nine cases (1981-1987). *Can. Vet. J.*, v. 30, p. 526-527, 1989.

25. BARTHEZ, P. Y.; MARKS, S. L.; WOO, J. *et al.* Pheochromocytoma in dogs: 61 cases (1984-1995). *J. Vet. Intern. Med.*, v. 11, p. 272-278, 1997.

26. GUNN-MOORE, D. Feline endocrinopathies. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, v. 35, p. 171-210, 2005.

27. MYERS, N. C. Adrenal incidentalomas. Diagnostic workup of the incidentally discovered adrenal mass. *Vet. Clin. North. Am. Small Anim. Pract.*, v. 27, p. 381-399, 1997.

28. COOK, A. K.; SPAULDING, K. A.; EDWARDS, J. F. Clinical findings in dogs with incidental adrenal gland lesions determined by ultrasonography: 151 cases (2007-2010). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 244, p. 1181-1185, 2014.

29. ARENAS, C.; PÉREZ-ALENZA, D.; MELIÁN, C. Clinical features, outcome and prognostic factors in dogs diagnosed with non-cortisol-secreting adrenal tumours without adrenalectomy: 20 cases (1994-2009). *Vet. Rec.*, v. 173, p. 501-505, 2013.

30. DAVIS, M. K.; SCHOCHET, R. A.; WRIGLEY, R. Ultrasonographic identification of vascular invasion by adrenal tumors in dogs. *Vet. Radiol. Ultrasound*, v. 53, p. 442-445, 2012.

31. SCHULTZ, R. M.; WISNER, E. R.; JOHNSON, E. G. *et al.* Contrast-enhanced computed tomography as a preoperative indicator of vascular invasion from adrenal masses in dogs. *Vet. Radiol. Ultrasound*, v. 50, p. 625-629, 2009.

32. GREGORI, T.; MANTIS, P.; BENIGNI, L. *et al.* Comparison of computed tomographic and pathologic findings in 17 dogs with primary adrenal neoplasia. *Vet. Radiol. Ultrasound*, v. 56, p. 153-159, 2015.

33. KOOK, P. H.; BORETTI, F. S.; HERSBERGER, M. *et al.* Urinary catecholamine and metanephrine to creatinine ratios in healthy dogs at home and in a hospital environment and in 2 dogs with pheochromocytoma. *J. Vet. Intern. Med*, v. 21, p. 388-393, 2007.

34. KOOK, P. H.; GREST, P.; QUANTE, S. *et al.* Urinary catecholamine and metadrenaline to creatinine ratios in dogs with a phaepchromocytoma. *Vet. Rec.*, v. 166, p. 169-174, 2010.

35. QUANTE, S.; BORETTI, F. S.; KOOK, P. H. *et al.* Urinary catecholamine and metanephrine to creatinine ratios in dogs with hyperadrenocorticism or pheochromocytoma, and in healthy dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 24, p. 1093-1097, 2010.

36. GOSTELOW, R.; BRIDGER, N.; SYME, H. M. Plasma-free metanephrine and free normetanephrine measurement for the diagnosis of pheochromocytoma in dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 27, p. 83-90, 2013.

37. MAK, G.; ALLEN, J. Simultaneous pheochromocytoma and third-degree atrioventricular block in 2 dogs. *J. Vet. Emerg. Crit. Care*, v. 23, p. 610-614, 2013.

38. BERTAZZOLO, W.; DIDIER, M.; GELAIN, M. E. *et al.* Accuracy of cytology in distinguishing adrenocortical tumors from pheochromocytoma in companion animals. *Vet. Clin. Pathol.*, v. 43, p. 453-459, 2014.

39. SLUIJS, F. J. V.; SJOLLEMA, B. E.; VOORHOUT, G. *et al.* Results of adrenalectomy in 36 dogs with hyperadrenocorticism caused by adrenocortical tumour. *Vet. Q.*, v. 17, p. 113-116, 1995.

40. ANDERSON, C. R.; BIRCHARD, S. J.; POWERS, B. E. *et al.* Surgical treatment of adrenocortical tumors: 21 cases (1990-1996). *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v. 37, p. 93-97, 2001.

41. LANG, J. M.; SCHERTEL, E.; KENNEDY, S. *et al.* Elective and emergency surgical management of adrenal gland tumors: 60 cases (1999-2006). *H. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v. 47, p. 428-435, 2011.

42. LARSON, R. N.; SCHMIEDT, C. W.; WANG, A. *et al.* Adrenal gland function in a dog following unilateral complete adrenalectomy and contralateral partial adrenalectomy. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 242, p. 1398-1404, 2013.

43. BARRERA, J. S.; BERNARD, F.; EHRHART, E. J. *et al.* Evaluation of risk factors for outcome associated with adrenal gland tumors with or without invasion of the caudal vena cava and treated via adrenalectomy in dogs: 86 cases (1993-2009). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 242, p. 1715-1721, 2013.

44. GUILLUMOT, P. J.; HERIPRET, D.; BOUVY, B. M. *et al.* 49-month survival following caval venectomy without nephrectomy in a dog with a pheochromocytoma. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v. 48, p. 352-358, 2012.

45. ANDRADE, N.; RIVAS, L. R.; MILOVANCEV, M. *et al.* Intercostal approach for right adrenalectomy in dogs. *Vet. Surg.*, v. 43, p. 99-104, 2014.

46. PELÁEZ, M. J.; BOUVY, B. M.; DUPRÉ, G. P. Laparoscopic adrenalectomy for treatment of unilateral adrenocortical carcinomas: technique, complications, and results in seven dogs. *Vet. Surg.*, v. 37, p. 444-453, 2008.

47. NAAN, E. C.; KIRPENSTEIJN, J.; DUPRÉ, G. P. *et al.* Innovative approach to laparoscopic adrenalectomy for treatment of unilateral adrenal gland tumors in dogs. *Vet. Surg.*, v. 42, p. 710-715, 2013.

48. ARENAS, C.; MELIÁN, C.; PÉREZ-ALENZA, M. D. Long-term survival of dogs with adrenal-dependent hyperadrenocorticism: a comparison between mitotane an twice daily trilostane treatment. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 28, p. 473-480, 2014.

49. BOMMARITO, D. A.; LATTIMER, J. C.; SELTING, K. A. *et al.* Treatment of a malignant pheochromocytoma in a dog using ^{131}I metaiodobenzylguanidine. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v. 47, p. e188-194, 2011.

50. FRANKOT, J. L.; BEHREND, E. N.; SEBESTYEN, P. *et al.* Adrenocortical carcinoma in a dog with incomplete excision managed long-term with metastasectomy alone. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v. 48, p. 417-423, 2012.

OceanofPDF.com

36 Neoplasias de Hipófise e Hipotálamo

Alexandre Martini de Brum

Introdução

O hipotálamo é uma estrutura cerebral muito importante, relacionada com o sistema endócrino e com a regulação de funções viscerais. Localiza-se na base do diencéfalo no assoalho do terceiro ventrículo, encontrando-se cranialmente o quiasma óptico e caudalmente os corpos mamilares. Divide-se em três porções: hipotálamo rostral, grupo intermediário de núcleos e hipotálamo caudal. Em uma de suas porções, uma estrutura, o túber cinéreo, estende-se ventralmente até o pedículo da hipófise, originando a neuro-hipófise. Entre suas principais funções, destacam-se a produção de hormônio antidiurético (HAD), ocitocina e hormônios reguladores da secreção hipofisária, como o hormônio liberador de tirotropina (TRH), o liberador do hormônio do crescimento (GHRH), o liberador da corticotropina (CRH), a somatostatina, entre outros. Além disso, é responsável, por meio de ligações com o sistema límbico, pela regulação de funções viscerais, como resposta simpática e parassimpática, estímulo de fome e sede, termorregulação, ritmos circadianos e sono.

A hipófise é uma pequena glândula localizada na base do cérebro e descansa sobre a sela túrcica, no osso basisfenoide. Projeta-se rostrocaudalmente, com seu eixo maior praticamente paralelo à superfície ventral do cérebro, com a qual está intimamente relacionada às estruturas da base cerebral, principalmente ao hipotálamo, com o qual se conecta por um pedículo e um sistema porta – circulação hipotalâmica – porta-hipofisária. Está envolvida por duas camadas da dura-máter, uma externa que acompanha a fossa pituitária e junta o endósteo com a cápsula da hipófise; e uma interna, que passa sobre a porção dorsal da glândula, como diafragma da sela. Estas camadas também envolvem os seios cavernosos na porção ventrolateral da glândula. A glândula é dividida, morfológica e funcionalmente, em duas porções distintas, a adeno-hipófise e a neuro-hipófise. A primeira subdivide-se em três partes: distal (*pars distalis*), intermédia (*pars intermedia*) e tuberal (*pars tuberalis*). A neuro-hipófise também se divide em três porções: eminência mediana do túber cinéreo, pedículo hipofisário e lobo posterior (*pars nervosa*). Em cães adultos, a hipófise mede aproximadamente de 6 a 10 mm de comprimento, 5 a 9 mm de largura e 4 a 5 mm de altura, mas o tamanho pode apresentar variações maiores entre raças ou mesmo entre cães de pequeno e grande porte.

Diversos hormônios estimulantes são secretados pela adeno-hipófise. As células secretórias são classificadas como acidófilas, basófilas e cromófobas, conforme suas afinidades por corantes de rotina, sendo cada uma delas responsável pela produção de hormônios específicos, que agem diretamente na reprodução e no metabolismo geral do organismo. As acidófilas secretam hormônio do crescimento (GH), somatomedina (fator de crescimento semelhante à insulina [IGF]) e prolactina; as basófilas secretam hormônio foliculoestimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH); as cromófobas secretam adrenocorticotropina (hormônio adrenocorticotrófico [ACTH]) e hormônio estimulante dos melanócitos (MSH). A produção e a liberação desses peptídios dependem das ações de fatores hipotalâmicos. A

pars intermedia também produz ACTH e MSH. Essa região é inervada por axônios dopaminérgicos, e o aumento do tônus dopaminérgico inibe a síntese de pró-opiomelanocortina na *pars intermedia*. A neuro-hipófise libera o HAD e a ocitocina.

Neoplasias do hipotálamo

Entre as neoplasias primárias que acometem o hipotálamo, o astrocitoma é a mais comum. Cães com astrocitoma hipotalâmico desenvolvem síndrome diencefálica, que se caracteriza por alteração no estado de consciência, déficit em reações posturais e em alguns pares cranianos (II, III, IV, VI), além de alterações endócrinas e anormalidades na termorregulação e no apetite. Glioblastoma multiforme (astrocitoma grau IV) e astrocitoma anaplásico (grau III) também já foram relatados no hipotálamo em caninos. Os meningiomas intracranianos da região ventral do cérebro também podem acometer o hipotálamo. Em relato de 28 casos de meningioma intracranial, 6 acometiam o hipotálamo e o quiasma óptico. O hipotálamo está mais sujeito a sofrer compressão e destruição a partir de neoplasias pituitárias, e grande parte do quadro clínico decorre desse fenômeno. Metástases de carcinoma mamário, melanoma maligno e linfossarcoma também ocorrem. Pirexia foi descrita em cão com metástase de linfoma epitelitrópico no hipotálamo. Também há relatos de diabetes insípido decorrentes de neoplasias secundárias no hipotálamo. Neoplasias de células germinativas suprasselar que comprimiam o hipotálamo foram descritas em cães, causando sinais de cegueira e poliúria.

Hamartomas são malformações locais semelhantes a neoplasias. Apresentam-se como proliferações desordenadas de tecido vascular (artérias, veias ou capilares) que tendem a se dilatar e apresentar formato sinusoidal, podendo ocasionar hemorragias. Hamartomas hipotalâmicos são raros em cães e acometem animais jovens, por tratar-se de formação anômala de resquícios embrionários. Podem ser subclínicas, mas lesões

grandes e hemorrágicas ocasionam alterações neurológicas, como colapso flácido agudo. Em geral, são achados acidentais de necropsia.

Neoplasias da hipófise

A hipófise ou pituitária pode ser acometida por diversos tipos de neoplasias, primárias, como adenomas/adenocarcinomas e craniofaringiomas, ou secundárias, como as metástases de diversos tumores. Essas neoplasias são funcionais ou não. As funcionais são responsáveis por diversas síndromes, dependendo do hormônio envolvido. Envolvimento hipofisário por tumor de células granulares também já foi descrito em cães, causando alterações neurológicas, mas o envolvimento endócrino não foi confirmado. Apesar de incomum, a hipófise também está sujeita à metástase de linfossarcomas, melanomas malignos, adenocarcinomas mamários, carcinoma pancreático, osteossarcoma e ependimoma. Esses tumores metastáticos apresentam o mesmo poder destrutivo das neoplasias primárias, podendo resultar em sinais neurológicos e endócrinos, nesses casos relacionados com a hipofunção da glândula.

Craniofaringioma

Incidência e etiologia

O craniofaringioma é uma neoplasia rara e pouco descrita em cães e gatos. Por não ser uma enfermidade frequente, não foi possível estabelecer predisposição racial ou sexual. Acomete animais jovens, mas os sinais clínicos podem aparecer somente em animais adultos.

Surge a partir de células escamosas na *pars tuberalis*, conhecida como ducto craniofaríngeo ou bolsa Rathke. Essa estrutura é uma invaginação dorsal do ectoderma orofaríngeo embrionário, que cresce dorsalmente, pelo canal craniofaríngeo, fundindo-se com o infundíbulo para formar a hipófise.

Em geral, é benigno, mas sua localização o torna potencialmente maligno. Essa neoplasia é frequentemente grande, pois cresce ao longo da base do cérebro e envolve vários nervos cranianos dorsalmente até o hipotálamo e o tálamo. Raramente apresenta caráter invasivo, havendo apenas relatos de craniofaringiomas malignos em gatos. Em razão de sua localização, causa compressão de hipófise, hipotálamo e nervos cranianos, o que proporciona anormalidades endócrinas múltiplas e alterações neurológicas. Não apresenta atividade secretora.

Sinais clínicos

Clinicamente, alterações neurológicas como anisocoria, andar em círculos, incoordenação, sonolência e convulsões decorrem da compressão de estruturas cerebrais adjacentes. Sinais de doenças endócrinas também são comuns nesses casos. Pan-hipopituitarismo, nanismo hipofisário, hipotireoidismo, diabetes insípido central e hipoadrenocorticismo já foram descritos em animais com craniofaringioma. A síndrome adiposogenital, caracterizada por polifagia e obesidade, também já foi relatada. Nesses casos, polidipsia, poliúria e obesidade são os sinais clínicos mais evidentes. As alterações endócrinas decorrem da compressão e destruição da hipófise e do hipotálamo.

Diagnóstico

O diagnóstico baseia-se na presença de alterações clínicas referentes a uma lesão “ocupadora de espaço” em estruturas da base cerebral, como hipotálamo, ponte e quiasma óptico, associadas a alterações endócrinas, como poliúria, polidipsia, obesidade e, em casos mais graves, colapso. A tomografia computadorizada e a ressonância magnética são métodos diagnósticos úteis, mas apenas evidenciam a lesão, não podendo confirmar sua origem. O diagnóstico definitivo é feito pelo exame histopatológico. São estruturas císticas e/ou sólidas, fortemente aderidas ao cérebro. Em

geral, apresentam consistência firme, superfície irregular e coloração amarronzada. A porção sólida apresenta células epiteliais colunares arranjadas em cordões, ancorados em uma membrana basal, dentro de um estroma fibroso. As áreas císticas, formadas por epitélio escamoso estratificado, podem conter detritos de queratina e coloide. Áreas de necrose e mineralização podem ser vistas no interior da neoplasia.

Os diagnósticos diferenciais consistem em outras neoplasias de hipófise, como adenomas/adenocarcinomas não funcionais, teratomas, ameloblastomas e cistos odontogênicos calcificados.

Estadiamento

Como se trata de uma neoplasia rara, o estadiamento clínico não está definido.

Tratamento

Não há relatos de terapias bem-sucedidas em Medicina Veterinária. Já na Medicina Humana, o tratamento de escolha para crianças é a ressecção total. Porém, quando esse tratamento não é possível, ressecção parcial com radioterapia é uma alternativa. Quimioterapia intratumoral com interferon-alfa em craniofaringiomas císticos mostrou-se efetiva, mas a dose ideal não foi estabelecida para seres humanos.

Prognóstico

Mesmo a forma benigna apresenta prognóstico reservado, em razão da localização, do crescimento rápido e da ausência de terapias eficientes.

■ Adenoma de hipófise

As neoplasias são mais frequentes na adeno-hipófise, podendo ocorrer tanto na *pars distalis* quanto na *pars intermedia*, mas aproximadamente 70% surgem na *pars distalis*. Os adenomas podem ser classificados como

acidófilos, basófilos, ou cromófobos, mas essa classificação não determina, necessariamente, suas propriedades funcionais. Essa classificação pode ser ainda mais específica com base no tipo de célula: os adenomas corticotrópicos e melanotrópicos surgem a partir de células cromófobas da *pars distalis*, o adenoma corticotrópico se origina de cromófobos da *pars intermedia* e o adenoma somatotrópico, de células acidófilas. Podem ser ativos e secretar um ou mais hormônios que causam hiperadrenocorticismo ou acromegalia em pequenos animais, porém a forma não funcional é a mais frequente. As neoplasias ativas, secretoras de ACTH, também podem receber o nome de adenoma corticotrófico ou corticotrofinoma. Também podem ser classificados em relação ao tamanho: tumores com mais de 1 cm de diâmetro são considerados macroadenomas (Figura 36.1); os menores, microadenomas. Outra forma de classificação baseia-se na projeção do tumor em relação à sela túrcica, dividindo os adenomas em intrasselar ou extrasselar.

Incidência e etiologia

As neoplasias de hipófise são mais comuns em cães, sendo também encontradas em outros animais domésticos; em gatos, são mais raras. Entretanto, alguns estudos em felinos evidenciaram uma prevalência de que 9,3% dos tumores intracranianos estão localizados na hipófise. Aproximadamente 75% de cães com adenoma pesam menos de 20 kg. Poodle, Teckel, Beagle, diversos Terriers, Boxer e Pastor-alemão são as raças que têm maiores riscos de apresentar adenomas funcionais. Entretanto, em estudos recentes não foi identificada predisposição genética para o desenvolvimento dos adenomas de hipófise ou relação ao tipo (intrasselar ou extrasselar), tendo em vista cães puros ou de raças misturadas. Os adenomas da *pars intermedia* são mais comuns em raças não braquicefálicas, sendo as fêmeas mais acometidas que os machos e ocorrendo principalmente em animais com mais de 9 anos de idade. Os

poucos casos relatados em gatos não permitem estabelecer predisposição racial, sexual e etária definitiva. Porém, gatos machos, tanto de pelo curto quanto longo, acima de 8 anos de idade, são os mais acometidos. Em cães, adenomas cromófobos (corticotrópico) são mais frequentes, ao passo que os gatos costumam apresentar mais adenomas acidófilos (somatotrópicos), mas os cromófobos (somatotrópicos ou corticotrópicos) também podem ocorrer. Há relatos de adenoma duplo (somatotrópicos e corticotrópicos) em porções diferentes da hipófise de cães e gatos.

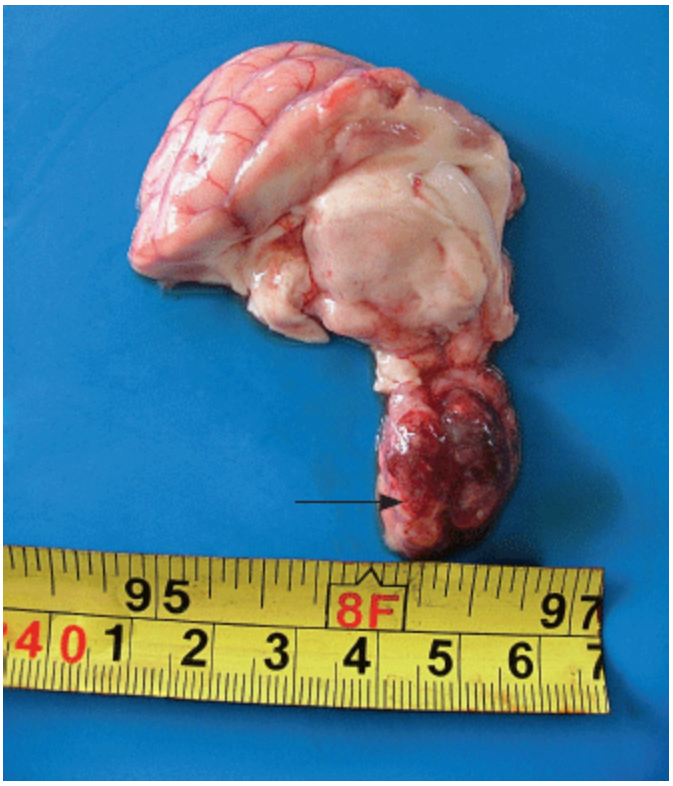


Figura 36.1 Macroadenoma de hipófise canina (seta).

Em relação aos corticotrofinomas, existem duas teorias para seu desenvolvimento: a hipotalâmica e a monoclonal. A primeira está relacionada com uma secreção excessiva de CRH ou vasopressina pelo hipotálamo. Defeitos nos receptores de glicocorticoides podem levar a uma maior estimulação das células corticotróficas em virtude da diminuição do efeito inibidor do cortisol. A neurodegeneração dopaminérgica em

pacientes idosos ou a diminuição da expressão de receptores dopaminérgicos tipo 2também podem causar menor inibição da área corticotrófica, induzindo a ocorrência de hiperplasia da hipófise e aumentando a chance de ocorrência de alguma mutação somática. Se as mutações ocorrerem no gene dos receptores de corticoide, haverá maior resistência aos glicocorticoides, que precede a formação do corticotrofinoma. A segunda teoria – a mais aceita na atualidade – propõe que a lesão da hipófise seja primária e ocorra por meio de uma mutação somática que desenvolve um clone tumoral.

Foi encontrada superexpressão do proto-oncogene tirosinoquinase c-MYC em casos de tumores de hipófise, enquanto não parece haver anormalidades em outros proto-oncogenes. Em alguns corticotrofinomas, há diminuição da concentração de p27, sugerindo que a inativação de mecanismos pós-trancricionais possa estar envolvida no aparecimento da neoplasia. Alterações nas funções de receptores nas células corticotróficas também podem estar envolvidas no surgimento dos adenomas. A superexpressão de receptores de vasopressina 3 pode estimular de forma crônica a área corticotrófica, induzindo ou auxiliando no crescimento clonal das células. Apesar de não ser comum, a mutação nos genes de resistência ao corticoide foi descrita em tumores secretores de ACTH. Recentemente, verificaram-se decréscimos da expressão da 11-β-hidroxisteroide desidrogenase tipo-1 e aumento no tipo-2. Acredita-se que essa alteração tenha um papel importante no crescimento dos corticotrofinomas

Comportamento natural

Os adenomas são considerados neoplasias benignas com crescimento lento, em geral dorsocaudal, por apresentarem a sela diafragmática incompleta, podendo, nesses casos, comprimir o hipotálamo e estruturas associadas. Em cães, a maioria dos adenomas é considerada microadenoma, com diâmetro variando de 3 a 12 mm. Apenas 15 a 20% dos casos apresentam

macroadenomas. Entretanto, existe uma forte correlação entre tumores de maior volume e cães de grande porte. Em gatos, os macroadenomas correspondem a mais de 90% das neoplasias de hipófise. Essa neoplasia apresenta crescimento dorsal, em direção ao hipotálamo e ao tálamo. Apesar de serem classificados histologicamente como adenoma, alguns podem invadir tecidos vizinhos, mas não causam metástase. Além disso, apresentam secreção de hormônios (ACTH, GH, MSH e outros), mas a maioria é não funcional. Em cães, os tumores funcionais secretores de ACTH são responsáveis pela síndrome clínica de hiperadrenocorticismo. A secreção excessiva de ACTH não está relacionada com a concentração de CRF no liquor dos cães acometidos, descartando envolvimento do hipotálamo no desenvolvimento da síndrome de Cushing em cães. Aproximadamente 10% dos macrotumores de hipófise não secretam hormônios, entretanto não há relação entre a capacidade secretora do tumor e seu tamanho.

A proteína p53 não é um achado consistente em tumores de hipófise. Dessa forma, sua mutação não parece estar relacionada com o surgimento tumoral, mas estudos têm proposto que ela apresenta papel importante no comportamento agressivo da neoplasia.

Sinais clínicos

A sintomatologia depende do tamanho e do tipo de hormônio secretado, sendo assintomáticos os microadenomas não funcionais. Os macroadenomas causam sinais neurológicos decorrentes de lesões locais, como cegueira, paralisia de nervos cranianos e cabeça pendente, ou relacionados com o aumento da pressão intracraniana, como desorientação, ataxia, inapetência, andar em círculos e convulsões. Apesar da proximidade entre a hipófise e o quiasma óptico e outras fibras nervosas visuais, cegueira e outras alterações da visão raramente são encontradas. Narcolepsia já foi descrita em cães com macroadenomas de hipófise. O crescimento do tumor

sobre a região do hipotálamo, produtora da hipocretina, pode reduzir a produção desse neurotransmissor excitatório, que apresenta papel importante no controle do sono, vigília e apetite, causando sonolência diurna e alteração do apetite nos animais acometidos. Em felinos, a cegueira seguida de alteração do nível de consciência foram as alterações mais comuns encontradas em pacientes com tumores de hipófise.

Hipopituitarismo e diabetes insípido podem se desenvolver na presença de grandes neoplasias que causem destruição do restante da hipófise e do hipotálamo. Macroadenoma melanocorticotrópico da *pars intermedia* já foi considerado o causador de diabetes insípido em cães. Embora necroses e hemorragias associadas ao tumor sejam raras, há relato de apoplexia pituitária em um Pointer Alemão, secundária à hemorragia de um macroadenoma. O cão apresentou vômito, alterações visuais, convulsões, nível de consciência alterada e disfunção diencefálica. O hiperadrenocorticismo é uma síndrome bastante documentada em cães, mas pouco descrita em gatos. O adenoma corticotrópico secreta grande quantidade de ACTH, que estimula a produção de cortisol pela cortical da adrenal, que, por sua vez, encontra-se hiperplásica. A fisiopatologia relaciona-se com a produção excessiva de glicocorticoide e os sinais clínicos mais comuns são polifagia, polidipsia, poliúria, abdome pendular e fraqueza muscular (Figura 36.2). É uma das causas de diabetes melito resistente à insulina, tanto em cães quanto em gatos. Os sinais cutâneos também são pronunciados: alopecia bilateral variando de simétrica a generalizada, atrofia e calcinose cutânea, seborreia e infecções secundárias (Figura 36.3). Nos gatos, fragilidade cutânea e abscessos recorrentes são comuns. Sinais neurológicos como estupor, inapetência, andar em círculos e alterações visuais ocorrem nos casos de macroadenomas funcionais. Nos gatos, o adenoma secretor de GH (em geral, um adenoma acidófilo na *pars distalis*) causa uma síndrome clínica conhecida como acromegalia. As alterações decorrem das ações catabólica e diabetogênica do GH, anabólica

da somatomedina e da compressão de estruturas cerebrais pelo macroadenoma. A principal manifestação clínica observada é o diabetes melito resistente à insulina, sendo os sinais clínicos mais evidentes a poliúria, a polidipsia e a polifagia. Aumento de tamanho corpóreo e de órgãos internos (fígado, rim e coração), alargamento do abdome e da cabeça, prognatia inferior, aumento dos espaços interdentais, espessamento da pele e pregas no pescoço estão relacionados com o efeito anabólico. Alterações articulares e nas funções cardíaca e renal também ocorrem. Já alterações neurológicas centrais, decorrentes do crescimento tumoral, são pouco comuns.



Figura 36.2 Cão da raça Pinscher com hiperadrenocorticismo apresentando abdome pendular.



Figura 36.3 Cão da raça Poodle com hiperadrenocorticismo apresentando rarefação pilosa generalizada.

Diagnóstico

Nos casos de neoplasias funcionais, o diagnóstico baseia-se principalmente em sinais clínicos e testes endócrinos. Neoplasias produtoras de ACTH causam um quadro clínico bastante sugestivo de hiperadrenocorticismo, mas neoplasias da cortical adrenal produtoras de cortisol também cursam com o mesmo quadro. Exames laboratoriais de rotina sugerem, mas não confirmam a doença. Exames hematimétricos revelam eritrocitose e leucograma de estresse. No perfil bioquímico sérico, há aumento da atividade da fosfatase alcalina, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia; na urinálise, há baixa densidade específica e sinais de infecção são bastante comuns. Hiperglicemia e glicosúria podem ocorrer em casos de diabetes melito secundário. O diagnóstico definitivo se realiza por meio de testes endócrinos, como a estimulação com ACTH exógeno e a supressão com dose baixa de dexametasona. Esses testes confirmam a doença, mas muitas vezes não são capazes de diferenciar entre hipófise-dependente ou adrenal-

dependente. O teste de supressão com dose baixa de dexametasona ajuda a elucidar a origem da lesão em alguns casos de hiperadrenocorticismo hipófise-dependente se alguns desses três critérios forem evidenciados no exame: cortisol plasmático menor que 1,4 µg/dℓ após 4 h da administração da dexametasona; cortisol plasmático inferior a 50% do cortisol basal após 4 h; ou cortisol plasmático inferior a 50% do cortisol basal após 8 h. Se nenhum desses for observado no exame, serão necessários outros exames para diferenciar o hiperadrenocorticismo. Teste de supressão com dose alta de dexametasona e concentração sérica de ACTH auxilia na diferenciação. Em alguns casos, ocorrem simultaneamente tumores em hipófise e em adrenal. Testes endócrinos de rotina não são capazes de diferenciar um micro de um macroadenoma, mas estudos recentes demonstraram que as concentrações séricas de pró-opiomelanocortina e pró-opioadrenocorticotropina estão relacionadas com o tamanho dos adenomas funcionais. Em gatos com suspeita de acromegalia, exames laboratoriais revelam aumento da atividade de enzimas hepáticas (fosfatase alcalina e alanina transaminase), hiperfosfatemia, hipercolesterolemia, hiperproteinemia e eritrocitose, mas hiperglicemia e glicosúria, decorrentes de diabetes melito secundário, são os achados mais comuns. O diagnóstico definitivo baseia-se na mensuração do GH sérico, mas não há testes válidos para gatos e os disponíveis para seres humanos podem não mensurar o GH felino de modo adequado.

A ressonância magnética e a tomografia computadorizada são métodos úteis para identificação de neoplasias intracranianas. Já para identificação de massas hipofisárias, são necessárias técnicas contrastadas de tomografia computadorizada (Figura 36.4). A ressonância magnética é um método seguro e confiável para identificar macroadenomas de hipófise, pois testes endócrinos de rotina não são capazes de predizer o tamanho do tumor. Além de avaliar o tamanho da massa, é capaz de mostrar lesões decorrentes da compressão neoplásica, como hidrocefalia obstrutiva. A avaliação por

métodos de imagem auxilia na escolha do tratamento e no estabelecimento de prognóstico. A tomografia computadorizada, além de identificar a massa, é utilizada para classificar a neoplasia. A classificação por tamanho, como micro ou macroadenoma, pode ser realizada com esse método diagnóstico, mas como há muita variação de tamanho entre os pacientes caninos, sugere-se a classificação como intrasselar ou extrasselar, dependendo da projeção da neoplasia para fora da sela túrcica. Estudo revelou que as fêmeas apresentam predominância de tumores extrasselares, enquanto os machos apresentam intrasselares, e animais adultos a idosos apre-sentam a forma extrasselar, enquanto cães jovens, mais comumente a intrasselar. Os microadenomas podem ser difíceis de serem avaliados nas tomografias contrastadas, em virtude da isoatenuação com áreas vizinhas. O ideal é a utilização da tomografia computadorizada dinâmica, com modelo espiral, para obter uma melhor visibilidade dessas neoplasias. A ressonância magnética apresenta melhor diferenciação entre a hipófise e os tecidos vizinhos, aumentando seu valor como método diagnóstico.



Figura 36.4 Imagem de macroadenoma corticotrófico associado a hiperadrenocorticismo com graves manifestações neurológicas em cão, Pitbull, obtida por tomografia computadorizada. Imagem cedida por Álan Gomes Pöppl.

O diagnóstico definitivo se faz por meio dos achados histológicos e, dependendo da localização (*pars distalis* ou *pars intermedia*) e das células envolvidas, apresenta características próprias. Em geral, as células envolvidas (cromófobas, acidófilas ou basófilas) são bem diferenciadas, sustentadas por finos septos de tecido conjuntivo. As neoplasias corticotrópicas e melanotrópicas não apresentam grânulos secretórios visíveis. Já os adenomas de células somatotrópicas apresentam grânulos, mas são menos evidentes que nas células normais. Imuno-histoquímica pode ser empregada para avaliar se as neoplasias são funcionais.

São utilizados anticorpos contra prolactina, ACTH, MSH, GH, TSH, FSH, LH e pró-opiomelanocortina para identificar qual hormônio era secretado pela neoplasia. O diagnóstico diferencial dos macroadenomas inativos inclui carcinoma de hipófise, craniofaringioma e metástases de hipófise. Clinicamente, é importante a diferenciação entre adenomas de hipófise secretores de ACTH e tumores de adrenal ativos.

Tratamento

A hipofisectomia transesfenoidal e a radioterapia são as técnicas de eleição para o tratamento de adenomas de hipófise, entretanto a posição anatômica e a extensão suprasselar dos macroadenomas podem contraindicar a cirurgia, por não garantirem uma ressecção total e segura. As técnicas estão bem descritas para cães e há relatos de seus empregos em gatos. O tratamento cirúrgico exige um neurocirurgião capacitado, conhecedor da técnica e das complicações transoperatórias. Já a taxa de sobrevivência após 2 anos é de 80%, em estudos recentes, enquanto outros estudos relatam sobrevida de 3 anos para 79% dos animais acometidos, com baixo índice de recorrência (15%). As complicações pós-operatórias mais frequentes são

ceratoconjuntivite seca, diabetes insípido, hipotireoidismo e hipoadrenocorticismo, que podem ser temporários ou permanentes. Em gatos, fístula oronasal e deiscência de palato mole também foram relatadas. No pós-operatório, pode ser necessária a terapia medicamentosa com acetato de desmopressina, hormônios tireóideos, glicocorticoide e mineralocorticoide para repor as deficiências hormonais. Também está descrita em cães e gatos a crioipofisectomia. O acesso cirúrgico é o mesmo da hipofisectomia transesfenoidal, mas, em vez de curetar a hipófise, realiza-se uma criocirurgia. Com essa técnica, consegue-se matar o tecido neoplásico que se encontra além da sela túrcica, sem perda da função hipofisária. A criocirurgia pode lesionar tecidos nervosos adjacentes à hipófise e causar alterações neurológicas.

A radioterapia é indicada para os casos de macroadenomas, pois reduz de modo significativo os sinais neurológicos em cães, mas a resolução das anormalidades endócrinas não ocorre com a mesma frequência. Essa terapia se mostrou efetiva, inclusive, em animais com macrotumores de hipófise que apresentavam sinais neurológicos leves a moderados, entretanto não aumentou a sobrevida de cães com sinais neurológicos graves. A sobrevida média de cães após irradiação do tumor hipofisário foi de 11,7 a 24,8 meses. Em gatos, a radioterapia também se mostrou eficaz. Um estudo com número reduzido de gatos verificou uma sobrevida de 15 a 17,4 meses. Tanto em cães quanto em gatos, a terapia medicamentosa pode ser necessária para controlar as alterações endócrinas. Sinais de hiperadrenocorticismo e altas concentrações séricas de ACTH são relatados em cães até 1 ano após a radioterapia. Nos felinos, a terapia medicamentosa para hiperadrenocorticismo deve ser realizada concomitantemente à radioterapia, para o controle da doença. Em felinos com diabetes melito secundário ao hiperadrenocorticismo ou acromegalia, a resposta à insulinoterapia melhora após o tratamento com radioterapia. Os protocolos utilizados em cães preconizam radioterapia com cobalto 60, com dose

cumulativa de 48 Gy em 12 frações iguais, em três tratamentos semanais ou em dias alternados, durante 4 semanas. Em gatos, o protocolo é semelhante, mas as doses cumulativas sugeridas são de 39 ou 48 Gy. A radioterapia não é isenta de reações adversas, que podem ser agudas ou tardias. As alterações agudas geralmente são reversíveis e ocorrem em tecidos de divisão celular rápida, próximos à hipófise. Na pele, pode-se observar eritema e rarefação pilosa, enquanto na faringe, pode ocorrer congestão ou inflamação da mucosa, na 2ª semana após o tratamento. Analgésicos e alimentação pastosa são indicados. Otite externa leve também pode ocorrer na 3ª semana após a radioterapia, e o uso de corticosteroides tópicos é indicado para redução da inflamação. Essas alterações agudas geralmente resolvem-se entre 2 e 3 semanas após o término da terapia. Sonolência e letargia podem ser evidenciadas durante o tratamento. Entre 2 semanas e 3 meses após o término da terapia, sinais neurológicos, semelhantes aos que o paciente apresentava antes da terapia, podem aparecer. Geralmente, esses sinais resolvem-se naturalmente, mas terapias com corticosteroides podem ser necessárias. Alterações tardias podem aparecer após meses ou anos após o fim da terapia e são irreversíveis e acometem os tecidos de replicação celular lenta. A surdez é uma complicação possível, enquanto necrose ou fibrose cerebral pode ocorrer nas regiões afetadas pela radiação. Em geral, é aceitável o risco de 3 a 5% de sinais tardios.

Terapias medicamentosas podem ser utilizadas para controlar a produção hormonal nos adenomas funcionais. Nos casosde hiperadrenocorticismo, a maioria das medicações age supri-mindo a produção de cortisol na cortical adrenal, acabando com a reserva de hormônios e mantendo apenas o necessário para a sobrevivência do animal. As medicações utilizadas incluem mitotano, trilostano e cetoconazol, que podem ser usadas tanto em casos de hiperadrenocorticismo hipófise-dependente quanto em adrenal-dependente. Outros fármacos agem na hipófise diminuindo a secreção de ACTH e só podem ser utilizados nos casos em que a origem do distúrbio é

hipofisária. A selegilina é um inibidor da monoamina oxidase B, que age centralmente como agonista dopaminérgico, diminuindo a secreção excessiva de ACTH em adenomas localizados somente na *pars intermedia*. A dose de 1 a 2 mg/kg, 1 vez/dia, pode ser efetiva em alguns casos. A ciproheptadina e a bromocriptina também agem reduzindo a secreção hormonal, mas os resultados não são satisfatórios. Medicamentos dopaminérgicos, como a selegilina e bromocriptina, e serotoninérgicos são utilizados tanto para o controle da secreção de ACTH como do crescimento tumoral. A acromegalia não apresenta tratamento medicamentoso satisfatório em gatos, pois o análogo da somatostatina, a octreotida, não parece exercer o efeito desejado e os agonistas dopaminérgicos (bromocriptina) e antagonistas dos receptores de GH não têm seu uso aprovado em gatos. Nos casos de tumores não funcionais que causem deficiências hormonais por destruição da glândula, a reposição se faz conforme a necessidade. O acetato de desmopressina, a levotiroxina e os mineralocorticoides e glicocorticoides devem ser empregados nos casos de diabetes insípido, hipotireoidismo e hipoadrenocorticismo, respectivamente.

O ácido retinoico inibe a proliferação, o crescimento e a invasão celular, além de induzir apoptose e diferenciação celular. Dessa forma, tem sido avaliado como terapia para diversos tumores. A expressão de receptores de ácido retinoico na hipófise justifica a utilização dessa substância para modulação da diferenciação e crescimento celular. A utilização de ácido retinoico-9 cis (2 mg/kg/dia), em cães com hiperadrenocorticismo hipófise-dependente, resultou em melhora clínica (redução da ingestão hídrica e alimentar), redução da massa tumoral e redução do ACTH sérico.

A cabergolina, um agonista dopaminérgico, também resultou em melhora clínica em 42,5% de cães tratados. Além disso, ocorreu redução da massa tumoral, da concentração de ACTH sérico e da relação cortisol/creatinina urinária. A dose utilizada no estudo foi de 0,07 mg/kg a cada 48 h. Nesse estudo, os cães tratados com cabergolina apresentaram sobrevida

significativamente superior à dos animais do grupo-controle. Após os 4 anos do estudo, todos os pacientes com resposta favorável apresentavam painel bioquímico e endócrino normal e sem sinais clínicos, evidenciando um controle adequado a longo prazo sobre a doença.

Prognóstico

Nos casos de macroadenomas, o prognóstico a longo prazo é pobre, em razão do crescimento lento da neoplasia, principalmente quando há comprometimento de regiões vizinhas. Os microadenomas apresentam prognóstico melhor, mesmo os ativos, desde que a produção excessiva de hormônios seja tratada de forma adequada. Em um estudo com 24 cães portadores de alterações neurológicas, decorrentes de tumores de hipófise, os pacientes que apresentavam estupor ou paraplegias reportavam um risco 6,6 vezes maior de morte decorrente do tumor hipofisário do que cães que apresentavam convulsões ou sinais neurológicos leves. Em um estudo com 13 cães com alterações neurológicas decorrentes de tumores de hipófise, a sobrevida foi de 46,3 meses. Os corticotrofinomas têm alta taxa de morbidade, em virtude dos efeitos adversos da produção excessiva de glicocorticoides e pelo efeito de massa tumoral no cérebro.

Perspectivas futuras

Estudos mais recentes mostram que a radioterapia é efetiva contra tumores pequenos e a utilização precoce dessa terapia estabelece melhor prognóstico. Além disso, protocolos com radiação total mais alta com doses fracionadas menores estão sendo investigados e acredita-se que possam trazer uma resposta melhor em relação à terapia convencional.

O uso de tiazolindindionas apresenta potencial para utilização em animais com hiperadrenocorticismo. O uso de rosiglitazona, por sua vez, apresenta boa resposta em camundongo com tumores de hipófise, reduzindo a concentração de ACTH em 75% e de cortisol em 96%.

Carcinoma de hipófise

Os carcinomas de hipófise são raros nos animais domésticos, afetando principalmente cães e gatos idosos. Essas neoplasias são grandes e bastante invasivas ao longo da porção ventral do crânio, causando destruição de partes do cérebro e osteólise nos ossos da base craniana. Os carcinomas são altamente celulares e frequentemente apresentam áreas de necrose e hemorragia. As metástases são tanto intra quanto extracranianas, além de ocorrerem em linfonodos regionais, baço e fígado. Em geral, são endocrinologicamente inativos, mas a destruição da *pars distalis* e da neuro-hipófise pode causar um quadro de pan-hipopituitarismo e diabetes insípido, respectivamente. As alterações neurológicas são comuns, em razão da destruição de estruturas nervosas adjacentes. A hipofisectomia transesfenoidal e a radioterapia são os tratamentos de escolha, mas o prognóstico varia de reservado a ruim.

Bibliografia

ABRAMS-OGG, A. C. G.; HOLMBERG, D. L.; STEWART, W. A. *et al*. Acromegaly in a cat: diagnosis by magnetic resonance imaging and treatment by cryohypophysectomy. *Can. Vet. J*., v. 34, p. 682-685, 1993.

BARNHART, K. F.; EDWARDS, J. F.; STORTS, R.W. Symptomatic granular cell tumor involving the pituitary gland in a dog: a case report and review of the literature. *Vet. Pathol*., v. 38, p. 332-336, 2001.

CASTILLO, V. A.; GALLELLI, M. F. Corticotroph adenoma in the dog: pathogenesis and new therapeutic possibilities. *Res. Vet. Sci.*, v. 88, p. 26-32, 2010.

CAVALHEIRO, S.; DASTOLI, P. A.; SILVA, N. S. *et al*. Use of interferon alpha in intratumoral chemotherapy for cystic craniopharyngioma. *Childs Nerv*. *Syst.*, v. 21, p. 719-724, 2005.

COOK, R. W. Hypothalamic hamartoma in a dog. *Vet. Pathol*., v. 14, p. 138-145, 1977.

CZASCH, S.; RISSE, K.; BAUMGÄRTNER, W. Central nervous system metastasis of cutaneous epitheliotropic lymphosarcoma in a dog. *J. Comp. Pathol*., v. 123, p. 59-63, 2000.

DAVIDSON, M. G.; NASISSE, M. P.; BREITSCHWERDT, E. B. *et al*. Acute blindness associated with intracranial tumors in dogs and cats: eight cases (1984-1989). *JAVMA*, v. 199, p. 755-758, 1991.

DUESBERG, C. A.; FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W. *et al*. Magnetic resonance imaging for diagnosis of pituitary macrotumors in dogs. *JAVMA*, v. 206, p. 657-662, 1995.

ECKERSLEY, G. N.; GEEL, J. K.; KRIEK, N. P. A craniopharyngioma in a seven-year-old dog. *J. S. Afr. Vet. Assoc*., v. 62, p. 65-67, 1991.

ELLIOTT, D. A.; FELDMAN, E. C.; KOBLIK, P. D. *et al*. Prevalence of pituitary tumors among diabetic cats with insulin resistance. *JAVMA*, v. 216, p. 1765-1768, 2000.

FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W. Disorders of growth hormone. In: *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. 2. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, p. 38-66, 1996.

FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W.; FELDMAN, M. S. Use of low- dose dexamethasone tests for distinguishing pituitary-dependent from adrenal tumor hyperadrenocorticism in dogs. *JAVMA*, v. 209, p. 772-775, 1996.

FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W. Water metabolism and diabetes insipidus. In: *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. 2. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, p. 2-37, 1996.

GALLELLI, M. F. The occorrence of corticotrophinoma in cross-breed and breed dog. *Slo. Vet. Res.*, v. 46, n. 3, p. 115-121, 2009.

GALLELLI, M. F.; CABRERA BLATTER, M. F.; CASTILLO, V. A comparative study by age and gender of the pituitary adenoma and ACTH and alpha-MSH secretion in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Res. Vet. Sci*., v. 88, p. 33-40, 2010.

GOOSSENS, M. M.; FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W. *et al*. Cobalt 60 irradiation of pituitary gland tumors in three cats with acromegaly. *JAVMA*, v. 213, p. 374-376, 1998.

GOOSSENS, M. M.; RIJNBERK, A.; MOL, J. A. *et al*. Central diabetes insipidus in a dog with a pro-opiomelanocortin-producing pituitary tumor not causing hyperadrenocorticism. *J. Vet. Intern. Med*., v. 9, p. 361-365, 1995.

GRANGER, N.; DE FORNEL, P.; DEVAUCHELLE, P. *et al*. Plasma pro-opiomelanocortin, pro-adrenocorticotropin hormone, and pituitary adenoma size in dogs with Cushing's disease. *J. Vet. Intern*. Med., v. 19, p. 23-28, 2005.

HARA, Y.; MASUDA, H.; TAODA, T. *et al*. Prophylactic efficacy of desmopressin acetate for diabetes insipidus after hypophysectomy in the dog. *J. Vet. Med. Sci*., v. 65, p. 17-22, 2003.

HARA, Y.; TAGAWA, M.; MASUDA, H. *et al*. Transphenoidal hypophysectomy for four dogs with pituitary ACTH-producing adenoma. *J. Vet. Med. Sci*., v. 65, p. 801-804, 2003.

HAWKINS, K. L.; DITERS, R. W.; MCGRATH, J. T. Craniopharyngioma in a dog. *J. Comp. Path*., v. 95, p. 469-474, 1985.

HEINRICHS, M.; BAUMGARTNER, W.; KRUG-MANNTZ, S. Immunocytochemical demonstration of growth hormone in an acidophilic adenoma of the adenohypophysis in a cat. *Vet. Pathol*., v. 26, p. 179-180, 1989.

HUNT, G. B. Surgery in the treatment of canine hyperadrenocorticism 2. Hypophysectomy. *Aust. Vet. J*., v. 83, p. 35, 2003.

IHLE, S. L. Pituitary corticotroph macrotumors. Diagnosis and treatment. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract*., v. 27, p. 287-297, 1997.

KASER-HOTZ, B.; ROHRER, C.R.; STANKEOVA, S. *et al*. Radiotherapy of pituitary tumours in five cats. *J. Small Anim. Pract*., v. 43, p. 303-307, 2002.

LICHTENSTEIGER, C. A.; WORTMAN, J. A.; EIGENMANN, J. E. Functional pituitary acidophil adenoma in a cat with diabetes mellitus and acromegalic features. *Vet. Pathol*., v. 23, p. 518-521, 1986.

LONG, S. N.; MICHIELETTO, A.; ANDERSON, T. J. *et al*. Suspected pituitary apoplexy in a German shorthaired pointer. *J. Small Anim. Pract*., v. 44, p. 497-502, 2003.

MAYER, M. N.; TREUIL, P. L. Radiation therapy for pituitary tumors in the dog and cat. *Can. Vet. J*., v. 48, n. 3, p. 316-318, 2007.

MEIJ, B. P.; VAN DER VLUGT-MEIJER, R. H.; VAN DEN INGH, T. S. *et al*. Melanotroph pituitary adenoma in a cat with diabetes mellitus. *Vet. Pathol*., v. 42, p. 92-97, 2005.

MEIJ, B. P.; VOORHOUT, G.; VAN DEN INGH, T. S. *et al*. Results of transsphenoidal hypophysectomy in 52 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Vet. Surg*., v. 27, p. 246-261, 1998.

MEIJ, B. P.; VAN DER VLUGT-MEIJER, R. H.; VAN DEN INGH, T. S. *et al*. Somatotroph and corticotroph pituitary adenoma (double adenoma) in a cat with diabetes mellitus and hyperadrenocorticism. *J. Comp. Pathol*., v. 130, p. 209-215, 2004.

MEIJ, B. P.; VOORHOUT, G.; VAN DEN INGH, T. S. *et al*. Transsphenoidal hypophysectomy for treatment of pituitary-dependent hyperadrenocorticism in 7 cats. *Vet. Surg*., v. 30, p. 72-86, 2001.

MIDDLETON, D. J.; CULVENOR, J. A.; VASAK, E. *et al*. Growth hormone-producing pituitary adenoma, elevated serum somatomedin C concentration and diabetes mellitus in a cat. *Can. Vet. J*., v. 26, p. 169-171, 1985.

NAGATA, T.; NAKAYAMA, H.; UCHIDA, K. *et al*. Two cases of feline malignant craniopharyngioma. *Vet. Pathol*., v. 42, p. 663-665, 2005.

NEER, T. M.; REAVIS, D. U. Craniopharyngioma and associated central diabetes insipidus and hypothyroidism in a dog. *JAVMA*, v. 182, p. 519-520, 1983.

NELSON, R. W.; MORRISON, W. B.; LURUS, A. G. *et al*. Diencephalic syndrome secondary to intracranial astrocytoma in a dog. *JAVMA*, v. 179, p. 1004-1010, 1981.

NYSKA, A. Suprasellar differentiated germ cell tumor in a male dog. *J. Vet. Diagn. Invest*., v. 5, p. 462-467, 1993.

PACE, V.; HEIDER, K.; PERSOHN, E. *et al*. Spontaneous malignant craniopharyngioma in an albino rat. *Vet. Pathol*., v. 34, p. 146-149, 1997.

PATNAIK, A. K.; KAY, W. J.; HURVIT, A. I. Intracranial meningioma: a comparative pathologic study of 28 dogs. *Vet. Pathol*., v. 23, p. 369-373, 1986.

PUENTE, S. H. Pituitary carcinoma in a airedale terrier. *Can. Vet. J.*, v. 44, p. 240-242, 2003.

SATO, J.; SATO, R.; KINAI, M. *et al*. Pituitary chromophobe carcinoma with a low level of serum gonadotropin and an aspermatogenesis in a dog. *J. Vet. Med. Sci*., v. 63, p. 183-185, 2001.

SISÓ, S. An anaplastic astrocytoma (optic chiasmatic-hypothalamic glioma) in a dog. *Vet. Pathol*., v. 40, n. 5, p. 567-569, 2003.

SKELLY, B. J.; PETRUS, D.; NICHOLLS, P. K. Use of trilostane for the treatment of pituitary-dependent hyperadrenocorticism in a cat. *J. Small Anim. Pract*., v. 44, p. 269-272, 2003.

THEON, A. P.; FELDMAN, E. C. Megavoltage irradiation of pituitary macrotumors in dogs with neurologic signs. *JAVMA*, v. 213, p. 225- 231, 1998.

VAN DER VLUGT-MEIJER, R. H.; VOORHOUT, G.; MEIJ, B. P. Imaging of the pituitary gland in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Mol. Cel. Endoc*., v. 197, p. 81-87, 2002.

VAN WIJK, P. A., RIJNBERK, A., CROUGHS R. J. *et al*. Corticotropin-releasing hormone and adrenocorticotropic hormone concentrations in cerebrospinal fluid of dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Endocrinology*, v. 131, n. 6, p. 2659-2662, 1992.

ZANG, L. Narcolepsia sintomática em um cão com macroadenoma hipofisário. *Acta Scientiae Veterinariae*, v. 40, n. 2, 1045, 2012.

ZUCCARO, G. Radical resection of craniopharyngioma. *Childs Nerv. Syst*., v. 21, p. 679-690, 2005.

OceanofPDF.com

37 Neoplasias do Sistema Urinário

Marileda Bonafim Carvalho, Alexandre Martini de Brum, Amanda Leal de Vasconcellos e Marcelo Augusto Moraes Koury Alves

Neoplasias renais

Incidência e etiologia

Os rins, por apresentarem fluxo sanguíneo grande e uma rede capilar extensa, estão muito sujeitos a implantação de metástases tumorais. Por essa razão, as neoplasias renais secundárias são duas vezes mais frequentes nos cães e sete vezes nos felinos, do que o são as neoplasias primárias. As neoplasias renais metastáticas dos cães, em sua maioria, são provenientes de hemangiossarcoma, adenocarcinoma, condrossarcoma ou linfoma. Nos gatos, predomina o linfoma renal metastático. No caso de tumor da adrenal, os rins podem ser afetados por metástase ou por expansão direta da neoplasia.

Excluindo-se o linfoma renal, os tumores renais correspondem a menos que 2% do total das neoplasias observadas em cães e, aproximadamente, a 0,5% de todas as neoplasias em gatos. Contudo, os dados a respeito dos tipos e respectivas frequências de ocorrência dos tumores renais de cães e gatos vêm mudando rapidamente. O fato deve-se ao aumento crescente de

recursos para diagnóstico histopatológico, principalmente histoquímico e imuno-histoquímico. Um exemplo é o diagnóstico de oncocitoma renal em cães, antes só descrito em seres humanos.

Considerando-se as neoplasias de células renais em geral, a ocorrência em cães é 4,5 vezes maior do que em gatos. Em cães, cerca de 60% dos tumores renais primários têm origem epitelial e compreendem carcinomas, adenoma e oncocitoma. Os tumores de origem mesenquimal, que correspondem a quase um terço das neoplasias renais, incluem, por ordem decrescente de ocorrência, hemangiossarcoma, fibrossarcoma, sarcomas não classificados, hemangioma, lipoma, fibroma e liomiossarcoma, entre outros já relatados. Menos de 10% dos tumores renais de cães têm origem embrionária e, destes, o nefroblastoma é o mais comum. Em gatos, excluindo-se os linfomas, os carcinomas são os mais frequentes (84%), entre os tumores renais primários (Tabela 37.1).

Tabela 37.1 Neoplasias primárias já diagnosticadas no trato urinário de cães e gatos. *(Continuação)*

Neoplasias	Cães				Gatos		
	Rim	Ureter	Bexiga	Uretra	Rim	Bexiga	Uretra
Origem epitelial							
Adenoma	+	-	+	+	+	-	-
Adenocarcinoma	-	-	+	+	+	+	-
Adenocarcinoma sacomatoide	+	-	-	-	-	-	-

Adenocarcinoma tubular	+	-	-	-	-	-	-
Adenocarcinoma tubulopapilar	+	-	-	-	-	-	-
Carcinoma renal	+	-	-	-	+	-	-
Carcinoma tubular renal	+	-	-	-	+	-	-
Carcinoma papilar	+	-	+	-	-	-	-
Carcinoma tubulopapilar		-	-	-	+	-	-
Carcinoma de célula de transição	+	+	+	+	+	+	-
Carcinoma de célula escamosa	+	-	+	+	+	+	-
Carcinoma de células claras	+	-	-	-	+	-	-
Carcinoma sarcomatoide	+	-	-	-	-	-	-
Carcinoma	-	-	+	+	-	+	-

indiferenciado							
Carcinossarcoma	-	-	-	-	+	-	-
Cistadenoma	-	-	-	-	-	+	-
Cistadenocarcinoma	+	-	-	-	-	-	-
Cistadenocarcinoma papilar	+	-	-	-	-	-	-
Papiloma urotelial	+	+	+	-	-	+	-
Neoplasia urotelial papilar com potencial de malignidade baixo	-	-	+	-	-	-	-
Origem mesenquimal							
Angiomiolipoma	+	-	-	-	-	-	-
Condroma	+	-	-	-	-	-	-
Fibroma	+	-	+	+	-	-	-
Fibrossarcoma	+	-	+	-	+	+	-
Fibroliomiossarcoma	+	-	-	-	-	-	-
Feocromocitoma			+	+			-

Hemangioma	+	-	+	-	-	-	-
Hemangiossarcoma	+	-	+	+	+	-	-
Histiocitoma fibroso maligno	+	-	-	-	-	-	-
Liomioma	+	+	+	+	+	+	-
Liomiossarcoma	+	-	+	-	+	+	-
Lipoma	+	-	-	-	+	-	-
Lipossarcoma	+	-	-	-	-	-	-
Osteoma	+	-	-	-	-	-	-
Osteossarcoma	+	-	-	-	-	-	-
Mixoma	+	-	+	+	-	-	-
Mixossarcoma	-	-	-	+	-	+	-
Neurofibroma	-	-	+	-	-	-	-
Rabdomiossarcoma	+	-	+	+	-	-	+
Sarcoma de célula reticular	+	-	-	-	-	-	-

Sarcoma não classificado	+	-	+	-	+	-	-
Tumor de célula gigante	+	-	-	-	-	-	-
Tumor mesenquimal misto	+	-	-	-	-	-	-
Origem mista							
Nefroblastoma	+	-	-	-	+	-	-
Teratoma	+	-	-	-	-	-	-
Hamartoma	+	-	-	-	-	-	-
Outros							
Linfoma	+	-	+	+	+	-	-
Mastocitoma	-	+	-	-	-	-	-
Oncocitoma	+	-	-	-	-	-	-

Os linfomas são tumores que acometem mais gatos do que cães. Os rins são alvos frequentes de metástases (Figura 37.1), mas também podem desenvolver o linfoma primário (Figura 37.2). É possível que a leucemia felina esteja implicada no aparecimento do linfoma renal, uma vez que 50% dos gatos com o tumor são soropositivos. Também está estabelecida a

relação entre a ocorrência de linfoma e a condição de fumante passivo, pois felinos expostos à fumaça do tabaco por 5 ou mais anos apresentam 3,2 vezes mais chances de desenvolver essa neoplasia.

A idade do animal constitui fator relevante para o aparecimento dos tumores renais. Os cães e gatos acometidos comumente são adultos, havendo incidência maior dos 6 aos 9 anos de idade em cães e dos 7 aos 16 em gatos. Contudo, carcinomas e sarcomas também foram diagnosticados em cães jovens a partir de 1 ano de idade. Nos casos de nefroblastoma, um tumor juvenil, o diagnóstico costuma ocorrer entre os 2 e 4 anos de vida do paciente, embora existam relatos de diagnósticos em pacientes geriátricos. Mas, se consideradas apenas as formas benignas das neoplasias renais, que são mais raras, os pacientes geralmente são idosos. Entre os tumores benignos nos idosos, os adenomas são os mais comuns, mas também são relatados hemangioma, fibroma, lipoma, papiloma e tumor de célula intersticial renal.



Figura 37.1 Metástase renal de linfoma cutâneo em cão Pastor-alemão com 9 anos de idade.

Salvo poucas exceções, as neoplasias renais de cães e gatos não têm etiologia conhecida, e os possíveis fatores predisponentes não estão

relacionados com o sexo ou com a raça dos animais. Contudo, o Pastor-alemão pode apresentar cistadenocarcinoma renal bilateral múltiplo como parte da síndrome de dermatofibrose nodular generalizada que tem caráter hereditário autossômico dominante. O carcinoma renal, tumor que tem origem nas células do epitélio tubular, é a neoplasia renal primária maligna mais comum em cães, independentemente de raça. Contudo, é possível que, de algum modo, esse carcinoma dependa da ação de hormônios androgênicos, uma vez que predominam os relatos em machos. Em gatos, acredita-se que, independentemente do tipo de neoplasia renal, os machos sejam mais acometidos. Em seres humanos, existe predominância masculina para a ocorrência de câncer renal, mas em cães e gatos os dados de predominância de ocorrência em machos ainda carecem de confirmação.

Comportamento natural e patologia

As neoplasias renais primárias comumente são malignas e o comportamento é muito variado. Em geral, são unilaterais, mas o acometimento bilateral pode ocorrer, principalmente, nos casos de síndromes neoplásicas sistêmicas. Apresentações bilaterais ocorrem no linfoma renal felino, no cistadenocarcinoma do Pastor-alemão, em casos de carcinoma em cães e em oncocitoma relatado em Grayhound.

A massa tumoral pode ser pequena e restrita ao parênquima renal ou estender-se às estruturas hilares e adjacentes. Nesse caso, são comuns as aderências com formação de uma massa solitária intra-abdominal. O crescimento é rápido e o diagnóstico geralmente é feito tardiamente, quando já existem metástases. A invasão de estruturas vasculares, como artéria e veia renal, veia cava e artéria aorta, é uma complicação possível que viabiliza a disseminação tumoral. Metástases podem ocorrer em linfonodos regionais, ureter, pulmões, fígado, baço, peritônio, mesentério, ossos e pele. As metástases são comuns nos casos de adenocarcinomas renais, mas apenas 50% dos nefroblastomas disseminam-se para outros órgãos.

Os adenomas são neoplasias raras, de natureza benigna, decorrentes de proliferação de células epiteliais. Comumente constituem achados incidentais de necropsia caracterizados pela presença de massa cortical solitária, arredondada, com 1 a 2 cm de diâmetro, bem circunscrita e não encapsulada, de coloração branco-amarelada. Histologicamente, os adenomas são compostos por camadas sólidas, túbulos e formações papilares, com raras figuras de mitose, necrose e fibrose.

Os oncocitomas, também benignos e raros, são tumores epiteliais que podem ocorrer em diversos órgãos. Nos rins, o oncocitoma supostamente tem origem nas células intercaladas dos ductos coletores. Os tumores são massas homogêneas bem encapsuladas, de coloração acastanhada, compostas por oncócitos.

O carcinoma renal, a neoplasia primária maligna mais comum em rim de cães, é um tumor puramente epitelial que se desenvolve a partir de células tubulares, e não de tecido nefrogênico embrionário. Isso ocorre porque o epitélio tubular mantém o potencial embriônico de produzir células com características morfofuncionais distintas. Os carcinomas renais podem ser de tipos histológicos diferentes. Existem os tipos tubular, papi-lar e sólido. A forma sólida é caracterizada por anaplasia das células epiteliais renais e constitui a variante mais pobremente diferenciada. Em alguns casos, estão presentes, na mesma massa tumoral, formações tubulares, acinares, papilares e sólidas. O tumor é comumente constituído de uma massa grande, redonda ou ovalada, de consistência firme e com aspecto lobulado, que ocupa um dos polos renais. A coloração é de tom amarelo-pálido, com áreas escuras resultantes de hemorragia e necrose. À medida que o tumor se expande, ocorre compressão progressiva do parênquima renal normal. As metástases são frequentes e ocorrem principalmente em pulmão, linfonodo, fígado e adrenal (Figura 37.3).

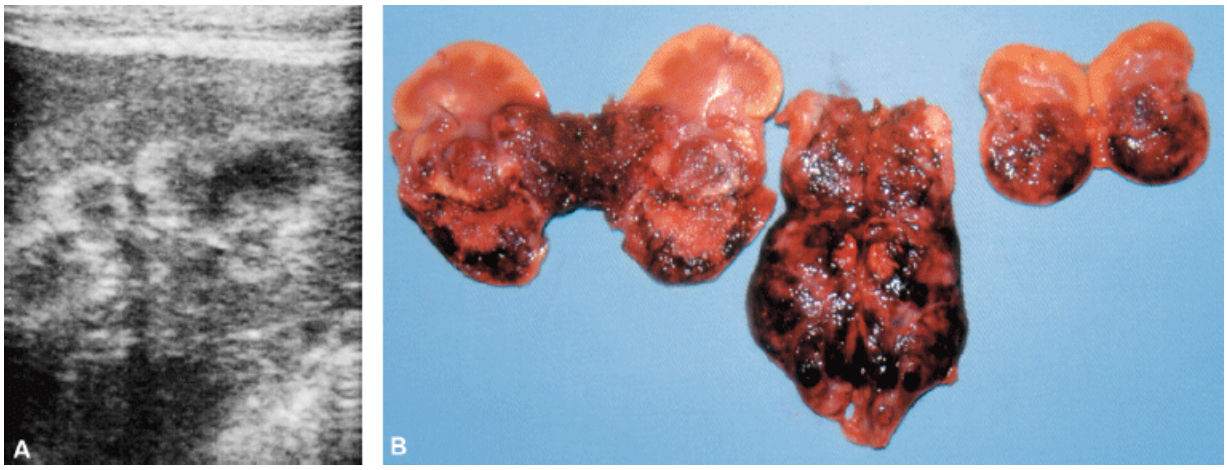


Figura 37.2 Linfoma renal. **A**. Imagem ultrassonográfica de linfoma metastático em rim de cão. **B**. Linfoma renal primário com angiogênese intensa em gato. É possível observar invasão de veia cava.

O cistadenocarcinoma, que ocorre em cães da raça Pastor-alemão, constitui uma variante do carcinoma renal típico. As massas tumorais são múltiplas e acometem ambos os rins que, adicionalmente, desenvolvem cistos que alcançam até 20 cm de diâmetro. Metástases do tumor renal ocorrem em 50% dos casos. Os cães afetados pelo cistadenocarcinoma também apresentam nódulos fibrosos na pele e no subcutâneo, além de liomiomas uterinos. Esse quadro é classificado como síndrome hereditária de câncer renal e constitui o primeiro exemplo cujo fenótipo nos cães é semelhante ao da síndrome de *Birt-Hogg-Dubé* (BHD), que acomete seres humanos. A síndrome BHD está associada à mutação do gene, então denominado *BHD*. Em cães da raça Pastor-alemão, afetados pelo cistadenocarcinoma, foi identificada mutação H255R no *ortholog* canino do gene humano *BHD*.

O nefroblastoma, também denominado nefroma embrionário, adenocarcinoma embrionário ou tumor de Wilms em humanos, é uma neoplasia congênita originada do blastema metanéfrico primitivo pluripotente. O desenvolvimento tumoral ocorre por transformação neoplásica durante a nefrogênese ou a partir de remanescentes embrionários no rim pós-natal. A massa tumoral é constituída de uma mistura de células

renais embrionárias e elementos epiteliais imaturos em proporções e graus variados de diferenciação. Também são encontrados elementos mesenquimais, como músculo esquelético, cartilagem, osso e tecido adiposo. Com aspecto macroscópico variável, as massas têm coloração pálida, possíveis focos de hemorragia e superfície encapsulada e lisa. A neoplasia, que acomete um ou ambos os rins, pode se apresentar como massa solitária ou múltipla, cuja consistência varia entre macia e firme. O nefroblastoma pode atingir tamanho muito grande (até 25 cm de diâmetro), o que resulta em deslocamento dos órgãos abdominais e aumento assimétrico do abdome verificado à inspeção. Embora os nefroblastomas possam ser benignos, apresentações malignas são mais comuns. A partir do tumor renal primário, pode haver invasão de tecidos e órgãos adjacentes, e focos metastáticos principalmente em canal medular, medula óssea, pulmão, fígado e mesentério. Também foram descritas metástases em adrenal, tireoide, vesícula urinária e rim contralateral. Um destaque muito relevante do comportamento natural do nefroblastoma é a ocorrência de tumor primário no canal medular ou medula espinal, que se manifesta clinicamente por transtornos neuromusculares. Embora o canal medular seja alvo de metástase de massa renal, o nefroblastoma extrarrenal primário pode se desenvolver a partir de remanescente embrionário renal aprisionado no canal medular.

Síndromes paraneoplásicas podem acompanhar as neoplasias renais, e vários quadros específicos já foram descritos. Carcinomas renais podem secretar grandes quantidades de eritropoetina ou peptídio semelhante, resultando em policitemia. Hepatopatia de origem paraneoplásica foi observada em cão com carcinoma renal sarcomatoide. Em humanos com carcinoma de célula renal, a síndrome paraneoplásica mais comum é a hipercalcemia que ocorre em até 20% dos casos. Em cães, o primeiro relato de hipercalcemia decorrente de carcinoma de célula renal é de 2013. Neste caso, a causa identificada foi o excesso de proteína, relacionada com o

hormônio da paratireoide (PTHrp), produzida pela massa tumoral renal. A PTHrp, por mecanismo similar ao do paratormônio (PTH), aumenta a reabsorção de cálcio dos ossos e, nos rins, diminui a excreção de cálcio e aumenta a fosfatúria. A hipercalcemia resulta em diminuição do PTH, mas a produção de PTHrp pelas células neoplásicas segue sem inibição. O PTHrp é a causa primária da hipercalcemia relacionada com o carcinoma de célula renal, mas acredita-se que outros fatores, como fator de necrose tumoral alfa e beta, fator transformador do crescimento-beta, interleucina 1 e 6 e prostaglandinas, também contribuam.

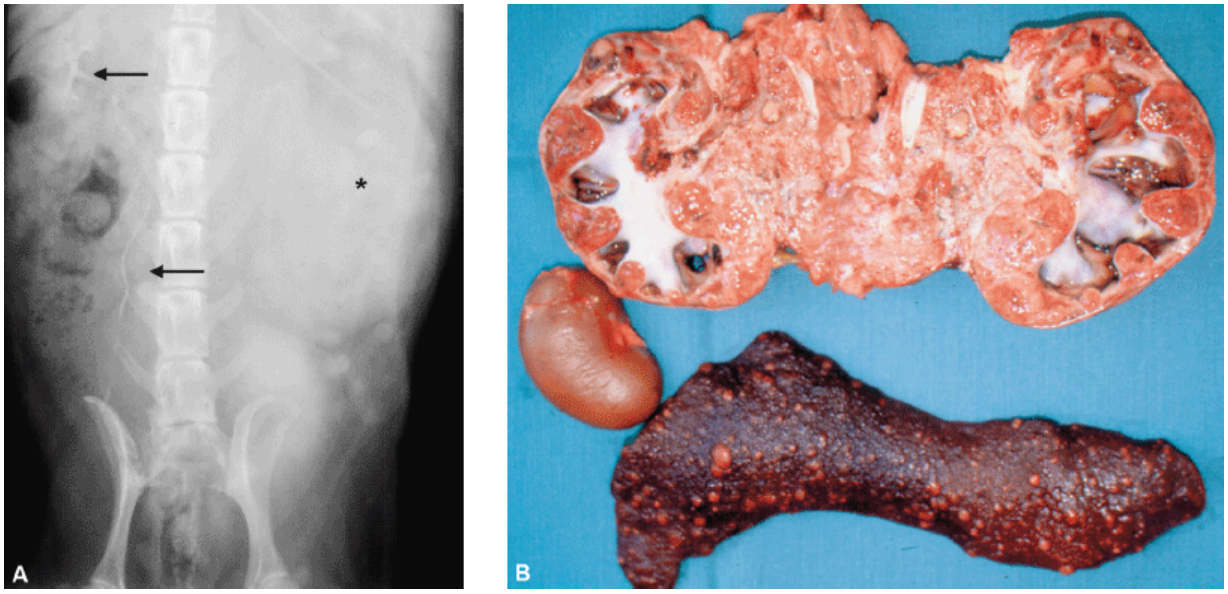


Figura 37.3 Carcinoma renal em cadela com 10 anos de idade. **A**. Urografia excretora: é possível notar contraste de pelve e ureter (setas) do rim direito e ausência de contraste de rim esquerdo tomado por massa. **B**. Rim esquerdo totalmente tomado pela neoplasia, com dilatação de pelve decorrente de compressão de ureter ocorrida em fase anterior; metástase em baço e rim direito normal.

Sinais clínicos

A apresentação clínica do paciente com neoplasia renal é muito variada. Alguns casos são assintomáticos e a detecção de massa tumoral constitui achado incidental. Sinais vagos, como anorexia, febre, prostração, perda de peso e dor sublombar, podem ser os únicos presentes. Nessas condições,

durante o exame físico do paciente, podem ser detectadas massas abdominais ou renomegalia. Em felinos com linfoma renal, é comum a detecção de renomegalia bilateral durante a palpação abdominal.

Pacientes com carcinoma renal podem desenvolver policitemia e, como consequência, apresentar diátese hemorrágica, trombose e sinais neurológicos, incluindo convulsões. Existe relato de carcinoma tubular em gato com policitemia e histórico de 3 anos de convulsões, que desapareceram após nefrectomia.

Em cão Pastor-alemão com cistadenocarcinoma renal, são encontrados nódulos cutâneos múltiplos em membros, cabeça e orelhas, caracterizando a dermatofibrose nodular que faz parte da síndrome. Esses nódulos localizam-se na derme e no tecido subcutâneo, e a pele que os recobre, geralmente, está espessada, hiperpigmentada, alopécica ou ulcerada.

Com relação às manifestações renais intrínsecas, os pacientes com tumor unilateral comumente apresentam, como sinais únicos, desconforto ou dor à palpação do rim afetado. Hematúria macroscópica pode estar presente, principalmente nos casos de hemangiossarcoma. Outros tumores renais dificilmente causam sangramento urinário, a menos que invadam a pelve renal. Entretanto, hematúria microscópica, com outros achados inespecíficos à urinálise, é relativamente frequente, independentemente do tipo de tumor.

Observa-se hidronefrose nos casos de neoplasias do parênquima renal, em consequência de compressão ureteral decorrente de expansão tumoral ao redor do hilo renal (ver Figura 37.3). No carcinoma de células de transição, que se desenvolve em pelve renal, também ocorre hidronefrose em razão de restrição crescente do fluxo urinário (Figura 37.4).

Sinais de insuficiência renal crônica são raros e só ocorrem quando ambos os rins estiverem comprometidos seriamente pela neoplasia ou se houver nefropatia crônica concomitante. Contudo, o comprometimento

funcional dos rins, com apresentação de síndrome urêmica, é comum em pacientes com linfoma renal.

Diagnóstico

Exames de rotina, como hemograma e perfil bioquímico sérico, não têm valor para o diagnóstico de neoplasia renal. A policitemia é pouco frequente e raramente está associada aos tumores renais. A insuficiência renal crônica é muito comum em cães e gatos, mas raramente decorre de neoplasia renal. Do mesmo modo, hematúria e proteinúria, detectáveis à urinálise, são achados comuns de outras enfermidades do trato urinário.

As células neoplásicas desprendem-se com facilidade, principalmente nos tumores malignos. Assim, as que são de origem epitelial ou as mesoteliais que invadem as vias de formação ou escoamento de urina podem ser identificadas no exame microscópico. Contudo, a sedimentoscopia de urina, feita a fresco, dificilmente será sugestiva de neoplasia, e a ausência ou falha de identificação de células neoplásicas não exclui a possibilidade de haver tumor. Portanto, a urinálise de rotina não se presta ao diagnóstico de neoplasia do trato urinário. Entretanto, em caso de suspeita clínica ou laboratorial, fica indicada a citologia do sedimento urinário. A identificação de células neoplásicas é diagnóstica, embora possa não haver conclusão sobre a classificação ou localização do tumor em razão do tipo e grau de diferenciação celular. Ademais, a escassez de material inviabiliza a diversificação de técnicas de coloração e marcação, disponíveis para o exame histopatológico.

As técnicas de imagem são úteis para localização, dimensionamento e caracterização de alguns aspectos morfológicos, itens necessários para dar início ao diagnóstico das neoplasias renais. Além disso, as imagens disponíveis em tempo real viabilizam biopsias minimamente invasivas e mais representativas do que as obtidas por método “cego”. As neoplasias renais que causam aumento significativo do órgão podem ser constatadas

por radiografias simples. A suspeita será mais marcada se houver deformidade de contorno e não for localizada a imagem renal normal do lado correspondente. Diagnósticos diferenciais para tumores de estruturas adjacentes e para hidronefrose devem ser feitos. A urografia excretora oferece resolução melhor e é indicada para analisar a extensão da lesão e estimar a função renal, pois essa técnica evidencia alterações macroscópicas da arquitetura renal, pélvica e ureteral, além de garantir a localização dos rins. Como limitação da urografia excretora, além das contraindicações para aplicação do contraste radiográfico, inclui-se a falta de caracterização anatômica se houver falência do rim afetado.

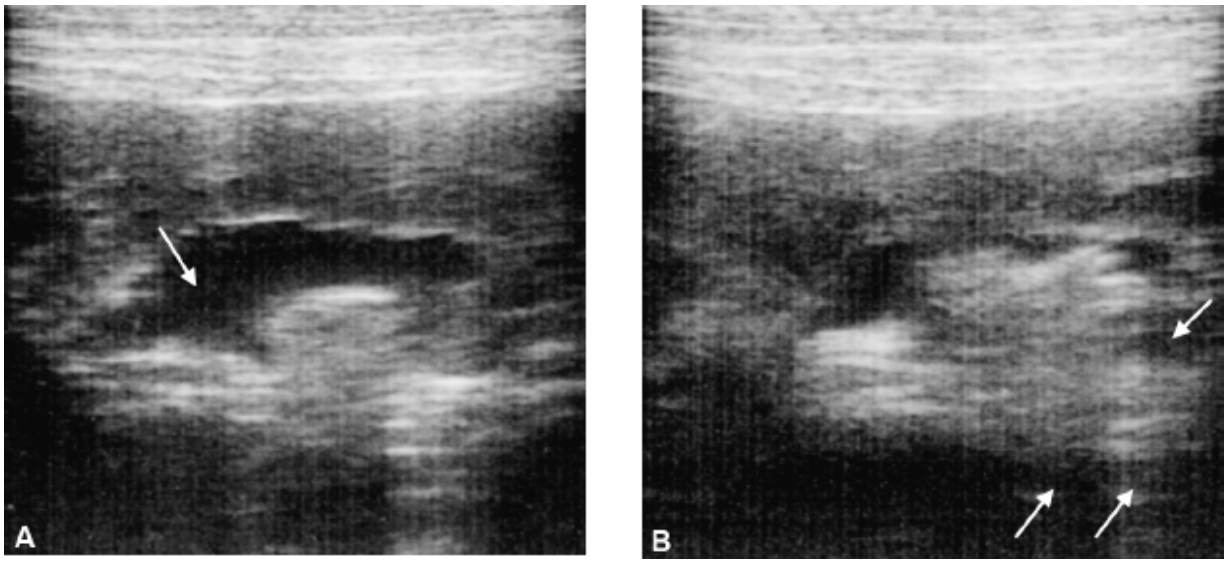


Figura 37.4 Imagem ultrassonográfica de carcinoma de célula de transição em pelve renal e ureter proximal de cão. **A**. É possível observar dilatação pélvica (seta). **B**. Massa tumoral invadindo o espaço pélvico e ureter (setas).

A ultrassonografia, técnica não invasiva, é muito eficiente para avaliação do parênquima e da pelve renal, além das estruturas adjacentes e dos órgãos abdominais que podem abrigar tumores primários ou metástases. As imagens ultrassonográficas permitem localizar e diferenciar massas e cistos, mesmo que se trate de estruturas pequenas que não comprometam a arquitetura geral. Mas nem todas as neoplasias renais apresentam alterações

ultrassonográficas relevantes no momento do exame. Entre estas, são citados o linfoma e os casos iniciais de cistadenocarcinoma.

As radiografias e ultrassonografias comumente são suficientes para diagnóstico presuntivo de neoplasia renal, mas a tomografia computadorizada e a ressonância magnética têm poder de resolução bem maior para a localização e a caracterização de massas renais e possíveis extensões tumorais locais ou regionais.

Os rins podem ser acometidos por diversas doenças não neoplásicas que determinam alterações de forma, tamanho, arquitetura, radiopacidade ou ecogenicidade, semelhantes às detectadas nas neoplasias. Assim, independentemente do tipo de técnica para diagnóstico por imagem, que venha a ser empregada, o diagnóstico definitivo deve ser norteado por outros achados e estará vinculado à exploração histopatológica.

As amostras de massas tumorais podem ser obtidas, de acordo com a oportunidade ou conveniência clínica, por biopsia percutânea guiada por ultrassom, por meio de acesso cirúrgico direto ou durante a necropsia. As formas de conservação das amostras devem ser orientadas por critérios que viabilizem todos os exames necessários. E existem várias situações para as quais são requeridas técnicas histopatológicas especiais, por exemplo, a diferenciação entre tumor renal primário e os decorrentes de metástases renais de tumores prostáticos, mamários ou pulmonares muitas vezes requer técnica de imuno-histoquímica. Do mesmo modo, essa técnica pode ser necessária para o diagnóstico diferencial entre oncocitoma e carcinoma, além de outros.

As biopsias também são úteis para identificação de lesões pré-neoplásicas. Cães da raça Pastor-alemão, predispostos ao desenvolvimento de cistadenocarcinoma renal, poderão apresentar lesões iniciais ou pré-neoplásicas dos 9 meses a 1 ano de idade. A presença de lesões microcísticas em córtex renal, de animais nessa faixa etária, constitui achado relevante para que eles sejam excluídos da reprodução.

Para orientar o prognóstico e a escolha do tratamento, os tumores renais podem ser classificados em razão do comportamento natural e da classificação de tumores malignos (TNM) em:

- Tumor primário (T):
  - T0: sem evidência de tumor
  - T1: tumores pequenos sem deformação do rim
  - T2: tumor solitário com deformação ou aumento renal
  - T3: tumor invadindo estruturas perinéfricas ou hilares
  - T4: tumor invadindo estruturas adjacentes
- Linfonodos regionais (N):
  - N0: Sem evidências de metástases em linfonodos regionais
  - N1: Comprometimento de linfonodo regional ipsilateral
  - N2: Comprometimento de linfonodos regionais bilaterais
  - N3: Outros linfonodos comprometidos (abdominais e pélvicos)
- Metástases a distância (M):
  - M0: sem evidências de metástases a distância
  - M1: presença de metástases a distância
  - M1a: metástase única em um só órgão
  - M1b: metástases múltiplas em um só órgão
  - M1c: metástases múltiplas em vários órgãos.

Tratamento

Como esperado para qualquer caso de neoplasia, o objetivo do tratamento é a eliminação dos tumores, mas o foco primordial da intervenção é o bem-estar do paciente. Com base nos resultados da avaliação criteriosa, as primeiras intervenções devem ser voltadas para controlar qualquer condição crítica relacionada com a neoplasia, síndrome paraneoplásica, diminuição da função renal e comorbidades limitantes, passíveis de tratamento clínico. O paciente deve ser estabilizado para suportar intervenções cirúrgicas e quimioterápicas. Atenção especial deve ser dada às correções de

hipovolemia, desequilíbrio hidreletrolítico, anemia, hipoalbuminemia, acidose, vômito e dor, quando presentes.

Em razão do caráter invasivo das neoplasias renais primárias e da incidência alta de metástase, a cirurgia dificilmente é curativa, mas tem sido indicada para os casos de carcinoma renal, nefroblastoma e hemangiossarcoma, entre outros (exceto no linfoma). Igualmente frustrante, a quimioterapia não aumenta significativamente a sobrevida de cães. Contudo, a abordagem multimodal, combinando nefrectomia e quimioterapia, tem sido associada a prolongamento da sobrevida e benefícios clínicos para alguns pacientes em particular. Dada a grande variação dos desfechos e número relativamente pequeno de casos clínicos documentados, não há dados estatisticamente significativos para modificar o prognóstico e alicerçar a recomendação segura da terapia multimodal.

A nefrectomia completa, com remoção de tecidos vizinhos, deve ser indicada em casos de tumores unilaterais sem metástases e sem invasão de artéria e veia renal, veia cava ou artéria aorta. Para evitar a permanência de células tumorais, a nefrectomia deve ser precedida por cistostomia para remoção completa do ureter correspondente. Com objetivo de diminuir as chances de haver desprendimento de células tumorais e de prevenir a ocorrência de embolia neoplásica, a manipulação do órgão durante a cirurgia deve ser restringida ao mínimo necessário. A invasão de estruturas vasculares, como artéria e veia renal, veia cava e artéria aorta, observada em alguns casos, torna inútil a nefrectomia pela impossibilidade de remoção dos vasos acometidos.

Muito embora os protocolos quimioterápicos utilizados para casos de linfoma renal não propiciem respostas tão boas quanto as obtidas com outras formas de linfoma, o tratamento é indicado. A indicação de quimioterapia era restrita aos casos de linfoma, pois as evidências indicavam que pacientes com outras neoplasias renais não seriam beneficiados. Entretanto, vem crescendo o número de relatos sobre

pacientes que receberam algum tipo de tratamento químico baseado em protocolos vindos da Medicina. Entre as substâncias mais utilizadas nos protocolos quimioterápicos, estão a cisplatina, doxorrubicina, mitoxantrona, actinomicina D, gencitabina, carboplatina, vincristina e o fosfato de toceranibe. A escolha das substâncias, isoladas ou combinadas, bem como o protocolo de administração são baseados em diversos critérios que incluem a classificação, o estádio e as características do tumor, além do estado clínico do paciente.

A recomendação para tratamento de casos de nefroblastoma inclui, além da nefrectomia, o uso de vincristina e actinomicina D, com acréscimo de doxorrubicina para tumores em estádio 2, com histopatológico desfavorável, e em estádio 3, com histopatológico favorável. Quando disponível, a radioterapia tem sido recomendada para tratamento de pacientes nos estádios 3 ou 4, com histopatológico favorável, e nos estádios 2 a 4, com histopatológico desfavorável. Existem relatos de tratamento bem-sucedido em casos de nefroblastoma unilateral diagnosticado precocemente, cujos pacientes foram submetidos a nefrectomia e quimioterapia com vincristina e doxorrubicina. Contudo, cães com nefroblastoma renal primário, diagnosticados e tratados com algum dos protocolos quimioterápicos disponíveis, têm apresentado sobrevida de 1 a 6 meses, na maioria dos casos.

Prognóstico

Em virtude das características invasivas e metastáticas das neoplasias renais, o prognóstico varia de reservado a ruim. Nos casos de tumores de origem epitelial, a sobrevida é curta após remoção cirúrgica, podendo variar de 6 meses a 1 ano. Para gatos com linfoma renal, o prognóstico é ruim, não só pela resposta pobre à quimioterapia, mas também pela insuficiência renal crônica que se instala e pela possibilidade de haver concorrência de doença viral. Os pacientes com nefroblastoma podem receber prognóstico melhor

se não houver metástase, uma vez que o tratamento cirúrgico pode ser curativo.

Perspectivas futuras

Na atualidade, a técnica de coagulação intersticial a *laser* (CIL) tem se mostrado um método efetivo e minimamente invasivo para destruição de tumores renais. Em estudo experimental utilizando coelhos e cães, os resultados indicam a possibilidade de aplicação efetiva do CIL para a destruição de pequenos tumores renais, sem comprometimento funcional do órgão.

Em cães da raça Pastor-alemão, a identificação precoce de animais com cistadenocarcinoma renal, com a finalidade de afastá-los da reprodução, pode diminuir a incidência dessa neoplasia. A seleção dos reprodutores poderia ser feita com base em resultados de biopsia renal para identificação de lesões pré-neoplásicas, ou pesquisa de mutação no *ortholog* canino do gene *BHD*.

Alguns estudos recentes evidenciaram a presença de concentrações altas de ciclo-oxigenase 2 (COX-2) em células neoplásicas de carcinomas renais. A COX-2 pode ser responsável pela modulação do crescimento tumoral, e os inibidores específicos dessa enzima poderiam ter utilidade terapêutica se associados aos tratamentos tradicionais. A utilização de substâncias antiangiogênicas, como terapia adjuvante, tem dado respostas promissoras, tanto na Medicina como na Veterinária.

Neoplasias de pelve e ureter

Incidência e etiologia

A pelve renal é revestida por epitélio de transição, abaixo do qual existem feixes de musculatura lisa. Esses mesmos tecidos estruturam o ureter. Assim, a neoplasia mais comumente encontrada em pelve, o carcinoma de

células de transição ou carcinoma urotelial (Figura 37.4), também ocorre nos ureteres. O carcinoma de células escamosas e outros carcinomas não classificados são mais raros e ocorrem principalmente em cadelas.

As neoplasias ureterais, na maioria dos casos, são extensões ou metástases de tumores primários da pelve renal ou da vesícula urinária. Muito raramente, são diagnosticadas neoplasias ureterais primárias em cães e não há relato de caso em gato. As neoplasias primárias diagnosticadas em ureter incluem papiloma de célula de transição, carcinoma de célula de transição, liomioma, liomiossarcoma, fibropapiloma e mastocitoma (Tabela 37.1).

O fibropapiloma ureteral, também denominado pólipo fibroepitelial ureteral, de ocorrência rara em cães, apresenta-se como estrutura pedunculada da parede ureteral proximal. Embora o fibropapiloma ureteral seja considerado neoplasia mesodérmica benigna, especula-se a possibilidade de que seja apenas uma resposta inflamatória em caso de infecção bacteriana ou de lesão provocada pela passagem de urólito.

Comportamento natural e patologia

O carcinoma de células de transição de pelve renal comumente se estende para o ureter e, eventualmente, invade o parênquima renal. Mesmo que não haja invasão, os rins acabam comprometidos pelo tumor em razão de obstrução do fluxo urinário. A maioria dos tumores de pelve e ureter tem apresentação unilateral e, assim, a obstrução gradativa permite o desenvolvimento de megaureter e hidronefrose.

O carcinoma de células de transição não é tão metastático quanto o carcinoma renal, mas podem ocorrer invasão de tecidos vizinhos, principalmente ureteral, e metástases abdominais e torácicas.

Sinais clínicos

Ao exame do paciente, não são detectados sinais clínicos específicos. As manifestações variam em número e intensidade, de acordo com as

características do tumor e dos comprometimentos secundários. Podem estar presentes hematúria, dor lombar, febre e anorexia. Sinais de disúria, quando presentes, estarão relacionados com a existência concomitante de urolitíase vesical ou uretral, massa em região de trígono ou infecção de trato urinário.

A ocorrência de obstrução do fluxo urinário, consequência esperada nos casos de tumores de pelve e ureter, resulta no desenvolvimento de hidronefrose. Nessa condição, o rim afetado torna-se aumentado e pode ser palpado com facilidade. A invasão de tecidos vizinhos contribui para a presença de massa abdominal palpável.

Diagnóstico

Na fase inicial da enfermidade, o diagnóstico é difícil e, comumente, a investigação só é iniciada quando se detectam sinais claros de obstrução de ureter. Para tanto, as técnicas de diagnóstico por imagem são imprescindíveis. Radiografias abdominais simples podem revelar aumento de volume renal, mas somente a urografia excretora, incluindo a fase de ureterograma, é apropriada para evidenciar lesão ureteral. As imagens obtidas com essa técnica permitem a observação de irregularidade, estreitamento ou obstrução do lume ureteral. Entretanto, a urografia excretora não trará resultados conclusivos se a destruição de néfrons, que acompanha a hidronefrose, for grave o suficiente para inviabilizar a excreção do contraste radiográfico.

A ultrassonografia é adequada para evidenciar hidronefrose e hidroureteronefrose, mesmo que haja destruição maciça de néfrons. Esse exame pode revelar formações intrapélvicas, mas a detecção de massa ureteral é difícil. O acesso ultrassonográfico é muito útil para guiar biopsias percutâneas de massa tumoral ou do espaço pélvico dilatado. A pielocentese guiada por ultrassom permite coleta de líquido com boas chances de conter células neoplásicas provenientes da própria pelve ou do ureter.

Técnicas de tomografia computadorizada e ressonância magnética podem ser necessárias para um diagnóstico preciso. Considerando a possibilidade de metástases, devem ser examinadas as cavidades torácica e abdominal.

Mesmo nos casos de acometimento unilateral, o exame nefrourológico deve ser conduzido para identificação de possíveis doenças renais e urológicas concorrentes. O prognóstico e as decisões acerca do tratamento dependerão não só dos aspectos relativos à doença neoplásica, como também da condição geral do trato urinário e da capacidade funcional dos rins.

Tratamento e prognóstico

A nefroureterectomia fica indicada para os casos de neoplasia de pelve, com ou sem envolvimento do ureter. No caso de comprometimento renal e, particularmente, do segmento distal do ureter, é recomendada a nefroureterocistectomia. Se houver neoplasia restrita ao ureter, pode ser feita ureterectomia parcial, com ureteroneocistostomia ou ureteroenterostomia, se necessário.

Por se tratar de neoplasia de incidência rara, não foram testados protocolos quimioterápicos para tratamento de pelve renal ou ureter. A utilização de piroxicam e compostos platinados pode ser justificável em casos de carcinoma de células de transição.

Em casos de neoplasias benignas ou malignas instaladas exclusivamente em ureter, o prognóstico é bom. Entretanto, para os casos de metástases e tumores invasivos, a resposta ao tratamento é pobre.

Neoplasias vesicais

Incidência e etiologia

Entre os órgãos urinários, a bexiga é o mais acometido pelas neoplasias em cães. Os tumores vesicais correspondem a cerca de 2% do total de casos de

neoplasias na espécie canina, mas são raros em gatos. As neoplasias vesicais, em sua maioria, são primárias e surgem em cães com 9 a 10 anos de idade. O rabdomiossarcoma constitui uma exceção, pois é mais prevalente em cães com menos de 2 anos de idade. O câncer de bexiga é mais comum em homens do que em mulheres, mas, em cães, as fêmeas são atingidas com frequência mais elevada. Algumas raças de cães são mais predispostas ao câncer de bexiga. Entre elas, são citadas frequentemente Airedale, Beagle, Cocker Spaniel, Collie, Dachshund, Dálmata, Doberman Pinscher, Highland White Terrier, Husky, Labrador Retriever, Poodle Miniatura, Schnauzer, Shetland Sheepdog, Scottish Terrier, além de cães sem raça definida (SRD). Raças gigantes, especialmente o São Bernardo, são mais propensas a desenvolver rabdomiossarcoma.

O carcinoma de células de transição é a neoplasia vesical mais comum em cães. Outras neoplasias descritas incluem papiloma, carcinoma de célula escamosa, adenocarcinoma, carcinoma indiferenciado, rabdomiossarcoma, fibromas e outros tumores mesenquimais (Tabela 37.1). Neoplasias vesicais secundárias são muito raras e geralmente decorrem de expansão de tumores uretrais ou prostáticos.

Mais de 80% das neoplasias vesicais são malignas. Entretanto, se for considerado o conjunto de alterações vesicais denominadas “lesões uroteliais proliferativas”, nas quais estão incluídos os carcinomas, o cenário muda. Relato recente indica que, em cães, cerca de 50% das lesões uroteliais proliferativas analisadas não foram neoplásicas, mas sim casos de papiloma ou de cistite polipoide. Esses dados reforçam a necessidade de diagnóstico preciso para alicerçar as decisões de tratamento e o prognóstico.

A etiologia dos tumores vesicais dos cães parece ser multifatorial, mas pouco se sabe no caso dos felinos. Fatores endógenos ou relacionados com o paciente exercem papel relevante no desenvolvimento de tumores de bexiga. Um desses fatores pode ser a exposição prolongada do urotélio vesical aos agentes carcinogênicos presentes na urina. Nos cães, o

metabolismo do triptofano pode originar carcinógenos endógenos, como o ortoaminofenol. A urina dos felinos não apresenta metabólitos do triptofano, podendo ser essa uma das razões pelas quais as neoplasias vesicais sejam menos comuns nesta espécie. Retomando a questão da exposição prolongada do urotélio às substâncias carcinogênicas, algumas teorias tentam explicar o porquê de as cadelas serem mais acometidas. Os machos, em razão de exercerem mais intensamente a demarcação de território com urina, não manteriam a bexiga repleta por tempo prolongado como as fêmeas o fazem. Contudo, mesmo com o aumento do número de machos castrados domiciliados, os quais perdem o hábito da demarcação, as cadelas ainda são as mais acometidas. A obesidade também é considerada um fator de risco. Acredita-se que a gordura possa atuar como um depósito de substâncias potencialmente carcinogênicas. As neoplasias seriam, então, induzidas pelos carcinógenos liberados pelos depósitos, de forma contínua e prolongada.

Alguns fatores ambientais também são implicados no surgimento de neoplasia vesical. O trabalho na indústria petrolífera é indicado como fator de risco para o desenvolvimento de câncer de bexiga em humanos. Por conseguinte, especula-se que a exposição a produtos inseticidas, especialmente banhos antipulgas, pode constituir fator de risco para os animais. Os agentes implicados seriam os derivados de petróleo, dados como inertes, e não propriamente o inseticida. Em seres humanos, são conhecidos os efeitos carcinogênicos de algumas aminas aromáticas primárias produzidas e empregadas largamente na indústria. Esses agentes químicos, especificamente a 2-naftilamina, a benzidina e o 4-aminodifenil, estão associados ao desenvolvimento de carcinoma. Como demonstrado, essas aminas também causam carcinoma vesical em cães. A ciclofosfamida, agente alquilante com atividade antitumoral, também já foi incriminada como causadora de carcinoma de células de transição. O possível papel do tabaco no desenvolvimento de câncer em cães também foi investigado.

Embora o cigarro constitua fator de risco importante para o câncer de bexiga em seres humanos, a condição de fumante passivo não está associada à ocorrência do tumor em cães.

Comportamento natural e patologia

A neoplasia vesical mais frequente, o carcinoma de células de transição, pode se desenvolver como uma formação de base ampla com nódulos salientes ou como um espessamento difuso da parede vesical. As células neoplásicas cobrem a superfície mucosa em camadas irregulares, invadem a lâmina própria, formando aglomerados sólidos e ácinos, e, também, são encontradas nas camadas musculares e dentro de vasos linfáticos da submucosa. O carcinoma de células de transição geralmente tem início no trígono, de onde se estende para o corpo vesical (Figura 37.5). Com a expansão do tumor, pode haver obstrução uretral que resulta em retenção urinária. Outra complicação comum é a obstrução do fluxo ureteral, uma vez que os ureteres desembocam no trígono, região preferencial das primeiras lesões tumorais (Figura 37.6). Embora essas apresentações dos carcinomas de células de transição com alta malignidade sejam consideradas exemplos clássicos da neoplasia na vesícula urinária, outras formas, com massa única localizada em corpo vesical, podem ocorrer (Figura 37.7).

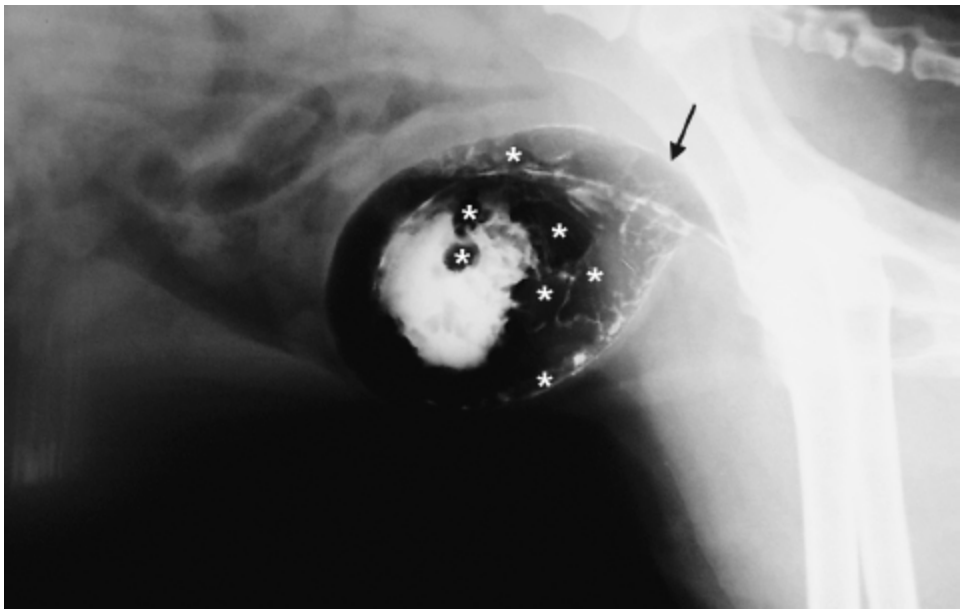


Figura 37.5 Cistografia de contraste duplo em cadela, Beagle, 8 anos, com carcinoma de células de transição. É possível notar massa com densidade semelhante à da água em região de colo (seta), com expansão para o corpo vesical (asteriscos).

O carcinoma de célula escamosa em cadelas e outros carcinomas não classificados frequentemente se estendem para a uretra, a vagina e o vestíbulo. Os carcinomas cursam com metástase em cerca de 50% nos cães e 40% nos gatos. Já foram descritas metástases em ossos longos, crânio e olhos, mas os órgãos mais acometidos são pulmões, linfonodos regionais, rins, fígado e próstata.

As neoplasias de origem mesenquimal também são muito invasivas. O liomiossarcoma, o mais comum, é altamente metastático (Figura 37.8). O rabdomiossarcoma, embora invasivo, fica restrito ao colo vesical e, comumente, não dá origem a metástases (Figura 37.9). As manifestações mais comuns de síndromes paraneoplásicas incluem hipercalcemia, osteopatia hipertrófica, hiperestrogenismo, hipereosinofilia e caquexia.

Sinais clínicos

As neoplasias de bexiga cursam com sinais clínicos semelhantes aos observados em outras enfermidades do trato urinário inferior. Os animais

afetados geralmente apresentam um ou mais sinais de trato urinário inferior, incluindo hematúria, polaquiúria e incontinência urinária. Outras alterações decorrentes de metástases e síndrome paraneoplásica podem estar presentes. Alguns apresentam polidipsia, provavelmente de origem psicogênica, uma vez que são capazes de concentrar a urina se forem submetidos ao teste de privação de água. À palpação vesical, podem ser percebidos massas ou espessamento se a neoplasia já estiver avançada o bastante. Nos casos de obstrução ureteral unilateral, é possível palpar um rim aumentado em decorrência de hidronefrose.

Quando a massa tumoral impede a passagem de urina em decorrência de obstrução de colo vesical ou da uretra, o paciente apresenta retenção urinária e estrangúria. Quando as massas tumorais comprometem ambas as papilas ureterais, ocorre um processo gradativo de diminuição da chegada de urina à bexiga. Enquanto for possível, a urina produzida segue acumulando-se nos ureteres e na pelve renal, o que culmina em hidroureteronefrose e ausência de micção (ver Figura 37.6). Nas duas condições, o paciente apresentará sinais clínicos (anorexia, prostração, vômito e desidratação) e laboratoriais (azotemia e hiperpotassemia, entre outros) de uremia aguda. O prognóstico é de óbito iminente a menos que a produção e a eliminação de urina possam ser restauradas prontamente. Caracteristicamente, nos casos de azotemia pós-renal, pode haver óbito em decorrência da hiperpotassemia e outras complicações hidreletrolíticas, que devem ser consideradas para a intervenção imediata.

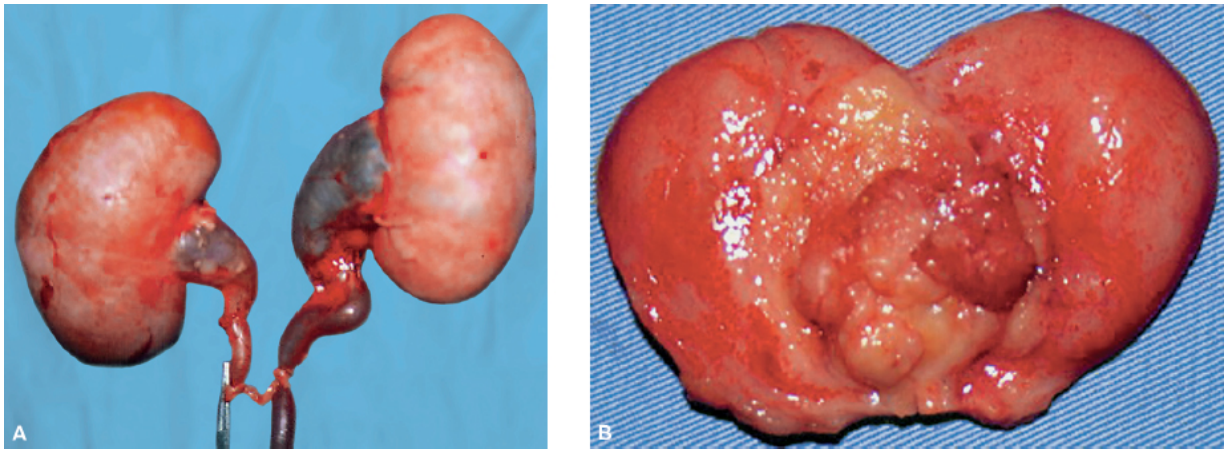


Figura 37.6 Carcinoma de célula de transição em bexiga, com complicação renal grave. **A**. Hidroureteronefrose bilateral decorrente de obstrução ureteral. **B**. Massa tumoral tomando área de trígono e parede dorsal do corpo vesical com obstrução dos meatos ureterais.

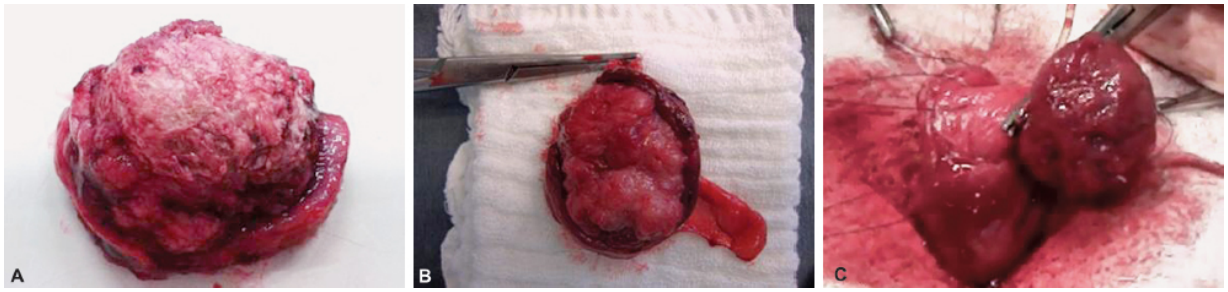


Figura 37.7 Carcinoma de células de transição em cão. Exemplos de massas únicas localizadas no corpo vesical. **A**. Massa com necrose intensa em Rottweiler macho, 6 anos. **B**. Massa exofítica de implantação localizada, ocupando toda a luz vesical, acompanhada de desvitalização do órgão, em Poodle fêmea, 11 anos. **C**. Massa pedunculada, apresentação incomum, em fêmea, sem raça definida, 9 anos.

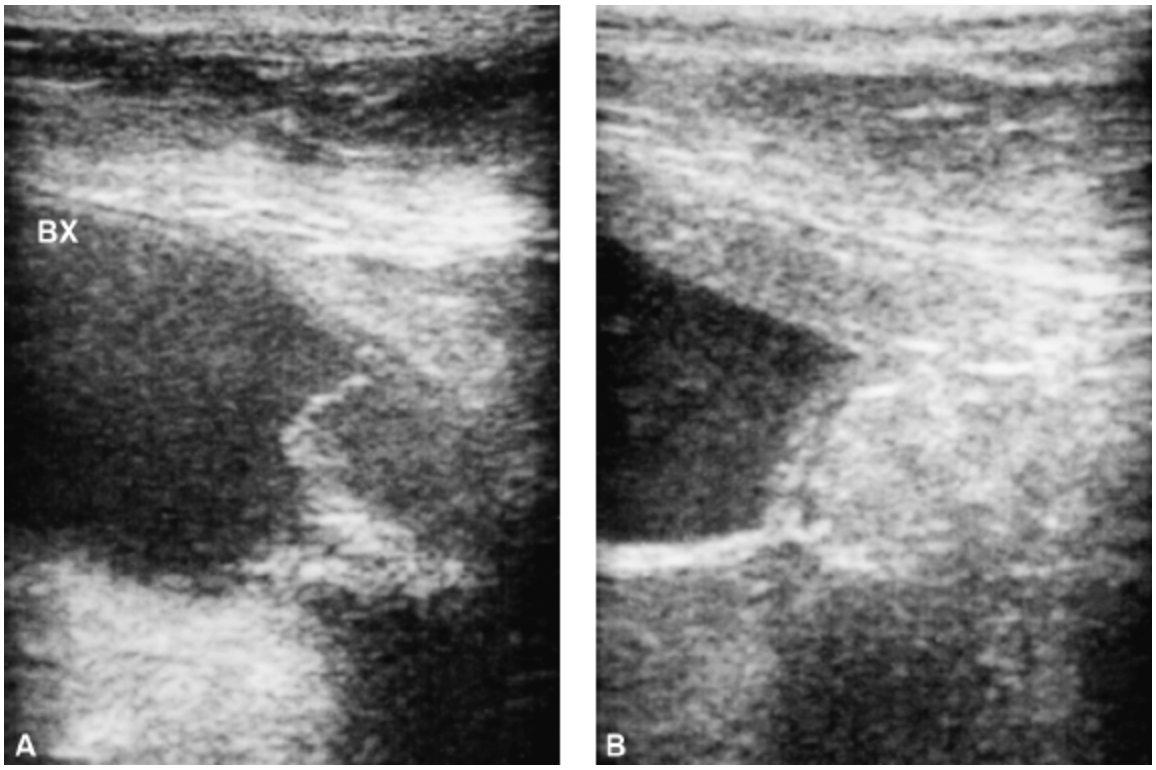


Figura 37.8 Imagens ultrassonográficas de tumores de origem mesenquimal (bexiga e uretra proximal). **A**. Liomioma em uretra e colo vesical de cadela. **B**. Rabdomiossarcoma em uretra de gato (com extensão para a parede ventral da bexiga).

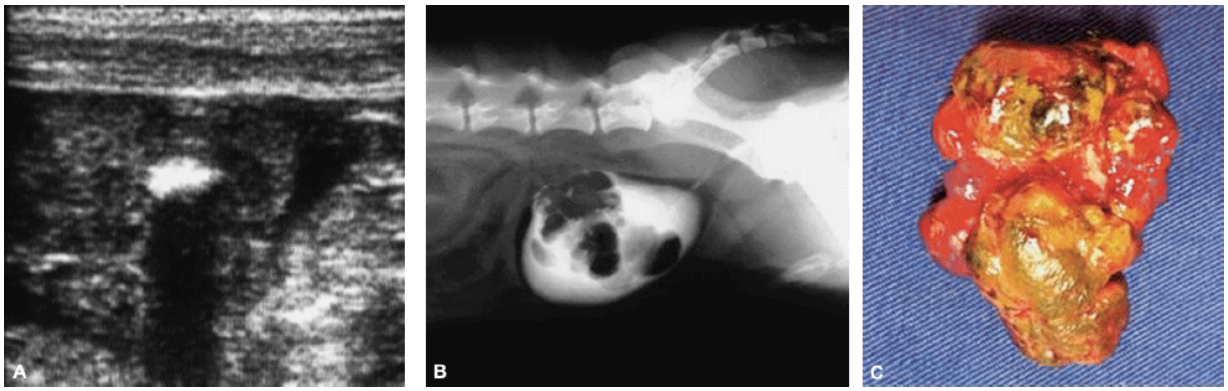


Figura 37.9 Rabdomiossarcoma em Bichon Frise macho, 2 anos. **A**. Imagem ultrassonográfica da massa na bexiga; é possível observar área de calcificação com formação de sombra acústica. **B**. Imagem de cistografia de contraste duplo; é possível notar massa causando alteração da silhueta vesical. **C**. Massa removida por cistectomia parcial com resultado favorável.

Diagnóstico

Os sinais clínicos das neoplasias vesicais são comuns a outras doenças do trato urinário inferior e, em adição, as duas condições podem coexistir. Esses fatos, muito frequentemente, favorecem conclusão diagnóstica equivocada e instituição de tratamentos inúteis. Assim, o diagnóstico de neoplasia pode ser feito tarde demais. Os exames laboratoriais de rotina apresentam pouca utilidade no diagnóstico das neoplasias vesicais. A urinálise pode revelar hematúria, leucocitúria, proteinúria e, ocasionalmente, bacteriúria. Porém, é difícil identificar e analisar células neoplásicas no sedimento urinário, a menos que sejam empregadas técnicas especiais.

Por sua vez, as técnicas de imagem, como radiografia contrastada, ultrassonografia, cistoscopia, tomografia computadorizada e ressonância magnética, auxiliam muito no diagnóstico de neoplasias vesicais. Tanto a ultrassonografia vesical quanto a cistografia de contraste duplo, técnicas bem acessíveis e de custo baixo, favorecem o diagnóstico precoce de neoplasia vesical em animais assintomáticos ou com sinais sugestivos de outras doenças do trato urinário inferior. A ultrassonografia abdominal, método não invasivo, é muito indicada para avaliação inicial, pois permite a identificação de massas que avançam para o lúmen vesical (Figuras 37.10 e 37.11) e também de massa com localização intramural (ver Figura 37.8). A cistografia de contraste duplo é a melhor técnica radiográfica para avaliação da espessura e de irregularidades da mucosa vesical e formações papilares (Figura 37.12). A tomografia computadorizada e a ressonância magnética são particularmente importantes para avaliação do canal pélvico que não é bem individualizado em radiografias e ultrassonografias, em razão dos ossos que circundam a região. Essas técnicas viabilizam a identificação e caracterização detalhada de massas em bexiga, uretra, próstata, órgãos e estruturas adjacentes que possam estar comprometidas. Do mesmo modo, a caracterização pormenorizada do espaço pélvico permite diagnóstico de massas provenientes dos ossos ou do tecido mole do canal pélvico, que

poderiam ser erroneamente imputadas ao trato urinário. Entretanto, assim como ocorre com outras técnicas de diagnóstico por imagem, a conclusão requer análise de amostras oriundas da massa.

A biopsia tecidual é necessária para estabelecer o diagnóstico definitivo, mas outras técnicas podem ser consideradas na primeira abordagem. A citologia de lavado vesical constitui técnica minimamente invasiva e relativamente segura, que pode ser empregada como avaliação inicial. Entretanto, resultados falso-negativos ou inconclusivos são comuns. Biopsia aspirativa com agulha fina pode ser realizada com auxílio de ultrassom, mas há risco de implantação tumoral no trajeto da agulha. A histopatologia de fragmentos obtidos por cistoscopia oferece resultado mais consistente, mas também insuficiente. Portanto, a busca de resultado *antemortem* conclusivo leva à laparotomia para coleta de amostra completa, ou seja, aquela que contém a massa suspeita e todas as camadas da parede vesical adjacentes ao tumor, incluindo a margem de tecidos com aparência normal. Essa abordagem é muito relevante para os casos de lesões proliferativas do urotélio vesical, uma vez que a ideia de que todas as massas denominadas carcinomas culminam com óbito tem mudado com os avanços recentes.

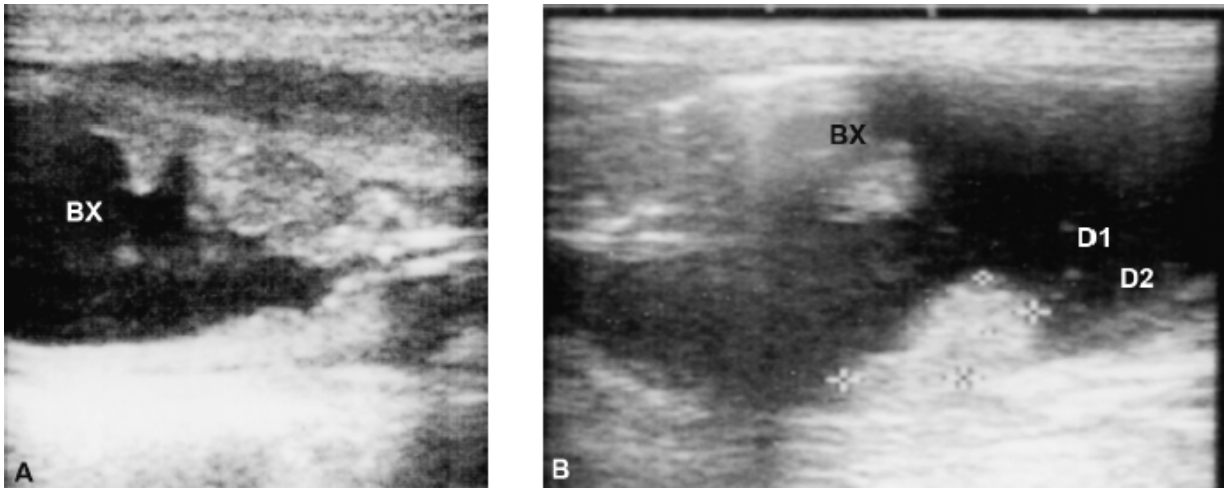


Figura 37.10 Imagens ultrassonográficas de carcinoma de célula de transição em bexiga de cães. **A**. Fêmea, 8 anos. **B**. Macho, 14 anos.

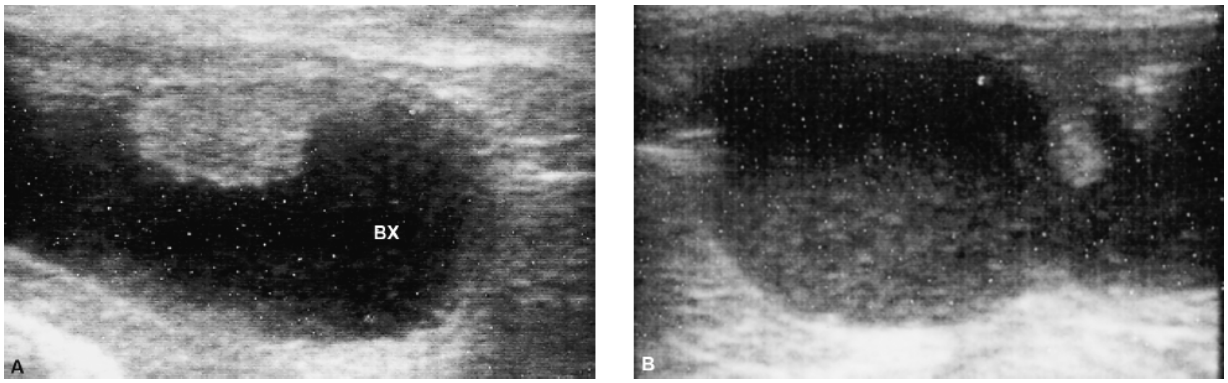


Figura 37.11 Imagens ultrassonográficas de bexiga de cadela, ambas sugestivas de neoplasia. **A**. Carcinoma de célula de transição. **B**. Estruturas polipoides decorrentes de processo inflamatório crônico determinado por infecção bacteriana (cistite polipoide).

Para orientar a escolha do tratamento, os tumores vesicais podem ser classificados em razão do comportamento natural e do grau de desenvolvimento, de acordo com o estadiamento TNM:

- Tumor primário (T):
  - Tis: carcinoma in situ
  - T0: sem evidência de tumor primário
  - T1: tumor superficial papilar
  - T2: tumor invadindo parede vesical
  - T3: tumor invadindo órgãos vizinhos
- Linfonodos regionais (N):
  - N0: sem evidências de metástases em linfonodos regionais
  - N1: comprometimento de linfonodos regionais
  - N2: comprometimento de linfonodos regionais e próximos
- Metástases a distância (M):
  - M0: sem evidências de metástases a distância
  - M1: presença de metástases a distância
- Grupamento TNM:
  - T1 ou T2, N0, M0: estádio clínico I
  - T1 ou T2, N1, M0: estádio clínico II

- T1 ou T2, N2 ou N3, M0, T3 ou T4, quaisquer N, M0: estádio clínico III
- Quaisquer T e N, M1: estádio clínico IV.

Por princípio, o estadiamento dos tumores deveria servir também para o estabelecimento do prognóstico, contudo ainda não existem dados publicados sobre o desfecho dos casos de neoplasia vesical em cães e gatos que sejam suficientes para esse fim. Portanto, os prognósticos têm sido feitos considerando dados gerais da Oncologia, a experiência de veterinários especialistas e informações oriundas da Medicina.

De fato, existe muita semelhança entre os aspectos histomorfológicos, comportamento biológico e resposta à quimioterapia entre as neoplasias do urotélio vesical de cães e de humanos, o que as torna homólogas. Assim, o sistema de classificação proposto pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para as lesões proliferativas do urotélio vesical humano pode ser empregado para cães, uma vez que haja disponibilidade de todas as informações diagnósticas (Tabela 37.2).

Considerando que as lesões uroteliais proliferativas são muito semelhantes entre si no que se refere às características radiográficas, ultrassonográficas e clínicas, o diagnóstico diferencial é imperativo. Diferentemente das neoplasias malignas ou com potencial maligno, a cistite polipoide cursa com formações inflamatórias benignas, secundárias a diversos tipos de agressões. O diagnóstico requer avaliação histopatológica; contudo, a diferenciação entre essas e outras massas inflamatórias e a neoplasia papilar urotelial de baixo potencial de malignidade ou os tumores de músculo liso vesical, com grau baixo de malignidade, exige cuidados especiais.

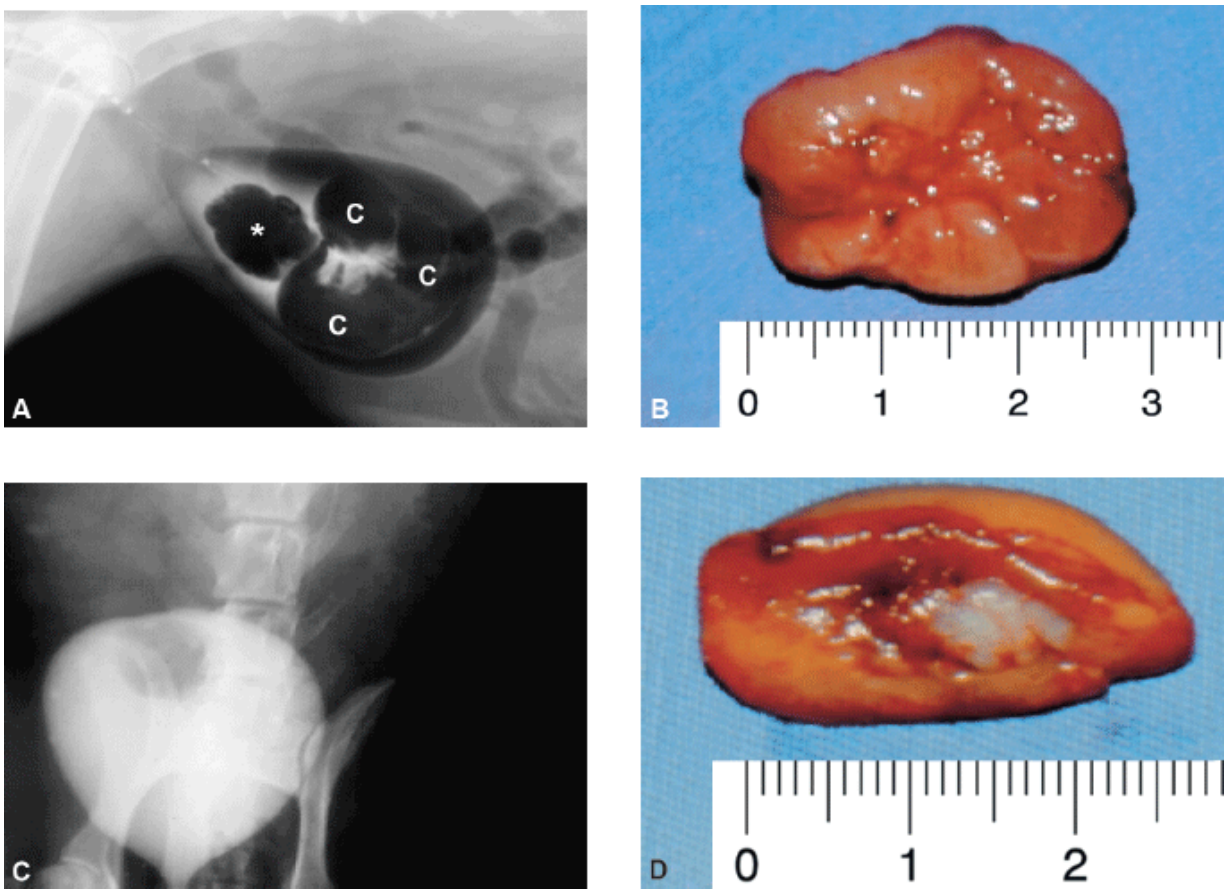


Figura 37.12 Dois casos de neoplasia vesical focal tratados por cistectomia parcial com resultados favoráveis. A e **B**. Carcinoma de células de transição (*) e coágulos (C). C e **D**. Liomioma.

Além da classificação histológica dos tumores vesicais, detalhes revelados pela imuno-histoquímica são necessários para conferir precisão diagnóstica nos casos de lesões uroteliais proliferativas, e favorecer a atribuição de características particulares aos carcinomas papilares. Pesquisas evidenciam a importância da uroplaquina III (UPIII) e da citoqueratina 7 (CK7) como marcadores diagnósticos, em cães e em humanos, para a diferenciação entre tumor primário e metástases.

A imunocitoquímica no estadiamento dos tumores uroteliais papilares pode ajudar na identificação de invasão ou microinvasão, pela identificação de células uroteliais neoplásicas dispersas ou em pequenos agrupamentos na lâmina própria.

Outro marcador diagnóstico, a ciclo-oxigenase-2 (COX-2),ausente no urotélio da vesícula urinária normal de cães e humanos, pode ter expressão marcante no carcinoma de célula de transição. A avaliação desses marcadores em biopsias, como tem sido demonstrado, além de modificar ou refinar alguns diagnósticos iniciais, orienta a escolha do tratamento e confere valor prognóstico.

Tratamento

A terapia varia conforme o tipo, o tamanho e a localização do tumor dentro da bexiga. A cistectomia parcial é indicada em casos de neoplasias benignas. Se forem removidos até dois terços do corpo vesical, ainda pode ser mantida funcionalidade aceitável (ver Figura 37.7 A e C).

A cistectomia total seguida de anastomose ureterocólica é uma alternativa para os casos de neoplasias vesicais que afetam o trígono e a porção distal dos ureteres (Figura 37.13). Porém, as complicações são inúmeras, por isso é difícil manter a qualidade de vida do paciente. Nesses casos, são necessárias terapias crônicas com antibióticos, lactulose e dieta hipoproteica.

O tratamento com radiação intraoperatória utilizando césio-137 em aplicação única com 22 a 29 Gy pode aumentar a sobrevida de parte dos pacientes, mas também resulta em complicações secundárias. Podem ocorrer lesões de mucosa do cólon, além de fibrose vesical e uretral, associadas a dissinergismo reflexo ou incontinência urinária.

Em humanos, a terapia fotodinâmica pode dar bons resultados, mas a experiência em cães ainda é pequena. Cães submetidos à terapia fotodinâmica apresentaram completa remissão da estrangúria e polaquiúria, porém hematúria e células tumorais continuaram presentes na urina. Existem relatos de terapia intravesical localizada com mitomicina C e ácido 5-aminolevulínico em associação com terapia fotodinâmica, com bons resultados em cães.

Os tumores vesicais, principalmente o carcinoma de células de transição, comumente não respondem bem à quimioterapia. Podem ser utilizadas monoterapias com cisplatina, carboplatina, vimblastina, mitoxantrona, actinomicina D ou doxorrubicina ou associação de doxorrubicina com ciclofosfamida, porém todos esses protocolos não apresentam boa resposta. Terapias intravesicais com 5-fluoruracila, cisplatina ou tiotepa podem ser úteis em neoplasias superficiais.

A utilização de piroxicam mostra-se promissora em casos de carcinoma de células de transição. A dose recomendada para cães é de 0,3 mg/kg, 1 vez/dia. Em felinos, não há estudos controlados sobre a utilização do piroxicam, mas alguns relatos mostram resposta favorável quando empregada a mesma dose para cães. O índice de cura não é alto, porém boa parte dos pacientes permanece com a doença estável. Estudos recentes demonstraram que a associação de cisplatina (60 mg/m^2 IV, a cada 4 semanas) pode oferecer resultado bom. Os cães apresentam estabilização da doença e redução da massa tumoral. Esse protocolo, entretanto, por ser nefrotóxico, pode ser inviável para alguns pacientes. Outra associação que vem sendo testada é a de piroxicam diário com mitoxantrona (5 mg/m^2) a cada 21 dias, mas os resultados ainda não são consistentes. Terapias intravesicais com paclitaxel e dimetilsulfóxido (DMSO) estão em estudo em humanos, com expectativa de bons resultados.

Tabela 37.2 Características histológicas das lesões proliferativas uroteliais, de acordo com a Organização Mundial da Saúde – International Society of Urologic Pathology Consensus Classification System.

Classificação	Características histológicas
Lesões não neoplásicas	
Pólipo	Formações exofíticas da mucosa com suporte de

Cistite polipoide	estroma fibrovascular não arborescente, geralmente com edema e infiltrado inflamatório. Mitose rara restrita à camada basal. Os pólipos fibroepiteliais geralmente são solitários e, na cistite polipoide, as protrusões são múltiplas
Lesões neoplásicas	
Papiloma urotelial	Formação papilar arborescente coberta por epitélio com < 6 camadas de células em arranjo ordenado. Mitose rara de célula basal
Neoplasia urotelial papilar com potencial de malignidade baixo	Formação papilar arborescente coberta por epitélio com > 6 camadas de células em arranjo ordenado. Mitose rara de células da camada basal do epitélio
Carcinoma papilar*	
Grau 1 (grau baixo)	Aparência ordenada, variação da arquitetura ou das características citológicas, anisocariose leve com afinidade tintorial variável. Mitose infrequente e limitada à metade basal do epitélio
Grau 2 (grau alto)	Aparência geral desordenada com alguma polaridade; desorganização e agrupamento irregular das células; anaplasia e anisocariose moderadas; nucléolos proeminentes; cromatina aglutinada. Mitose, possivelmente atípica, em número baixo a moderado

	em todos os níveis do urotélio. Pode haver invasão da lâmina própria e do conjuntivo frouxo da camada muscular (detrusor)
Grau 3 (grau alto)	Perda total da polaridade; desorganização e agrupamento irregular das células; pleomorfismo, anisocitose e anisocariose acentuadas; nucléolos proeminentes; cromatina aglutinada. Mitose, comumente atípica, em número alto em todos os níveis do urotélio. Pode haver invasão da lâmina própria e do conjuntivo frouxo da camada muscular (detrusor)

*Carcinomas com aparência histológica variada são classificados pelo maior grau identificado. Nos casos de invasão, o carcinoma deve ser qualificado conforme a profundidade da invasão. Adaptada de Sledge *et al*., 2014.[1]

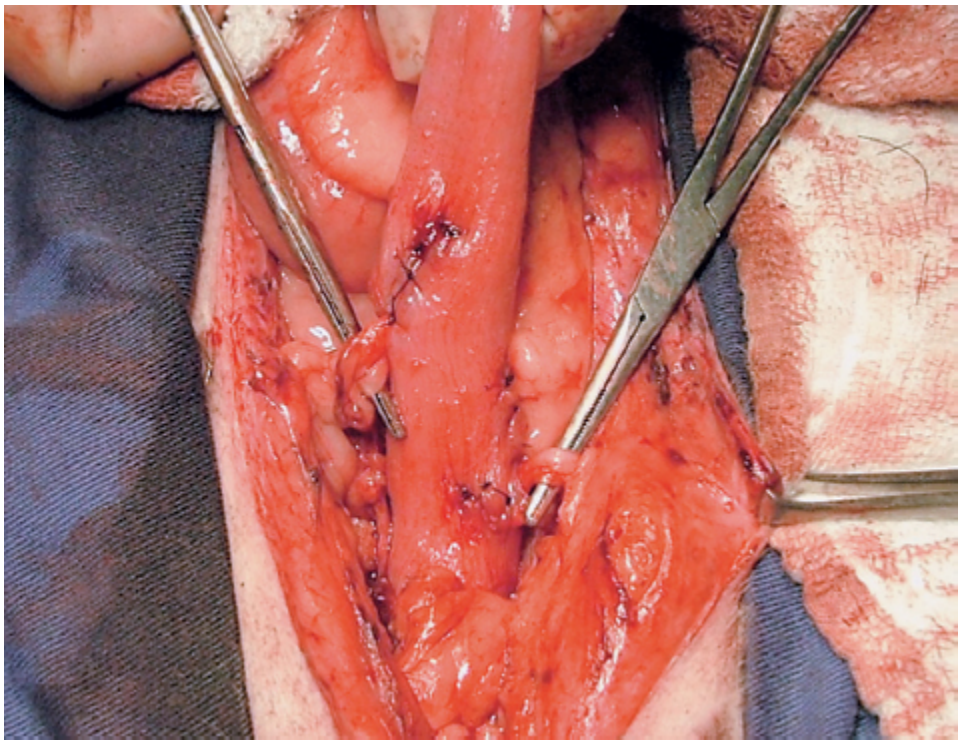


Figura 37.13 Anastomose ureterocólica em cadela, sem raça definida, com liomiossarcoma uretral. Implantação dos dois ureteres no cólon descendente.

A imunoterapia à base de instilação intravesical do bacilo calmette-guérin (BCG) é bastante utilizada em humanos, com média de resolução de 72% em casos de carcinoma de células de transição *in situ* em estádio T1. Essa modalidade de terapia também diminui a taxa de progressão de tumores de alto grau de malignidade, desde que não haja expressão importante da proteína p53. O BCG gera resposta imunológica não específica mediada por linfócitos T. A liberação de citocinas, fator de necrose tumoral alfa (*tumor necrosis factor alpha* – TNF-alfa), e a produção de óxido nítrico no interior da bexiga contribuem para a ação citotóxica sobre as células tumorais. Os relatos sobre os efeitos dessa terapia em cães ainda são poucos, mas promissores.

Prognóstico

O prognóstico, na maioria dos casos de neoplasia vesical, é ruim em virtude da natureza agressiva dos tumores e da pouca resposta às terapias empregadas, principalmente nos casos de carcinoma de células de transição. Nos casos de neoplasias de origem mesenquimal, contudo, o prognóstico é melhor se o diagnóstico for precoce e a remoção cirúrgica completa for possível.

Entretanto, à medida que evoluem as ferramentas diagnósticas que oferecem caracterização mais detalhada das neo-plasias que acometem os cães e gatos, espera-se alteração dos desfechos clínicos.

Perspectivas futuras

Alguns protocolos para tratamento, como os já citados, ainda carecem de estudos bem conduzidos em cães e gatos. As dificuldades para avaliação dos resultados podem residir, pelo menos em parte, na falta de detalhamento sobre a natureza da neoplasia contra a qual a terapia se destina. Entretanto,

essas dificuldades tendem a ser minimizadas com os resultados que vêm sendo obtidos com os estudos em andamento. Em humanos, a imuno-histoquímica é uma ferramenta muito importante para o estabelecimento de diagnóstico, prognóstico e escolha de tratamento, porque permite analisar a expressão de determinadas proteínas relacionadas com as neoplasias. A identificação e a quantificação da oncoproteína BCL-2 e do produto do oncogene MDM2 permitem o diagnóstico de algumas neoplasias de bexiga. Outras proteínas, como a do gene p53 e a timidina fosforilase, que é implicada na angiogênese de tumores vesicais, favorecem o estabelecimento de prognóstico. Em cães, não existem muitos estudos sobre a expressão dessas proteínas e relação com resposta ao tratamento e prognóstico.

Outras substâncias vêm sendo pesquisadas, por meio de imuno-histoquímica, para estabelecimento de fatores de diagnóstico e prognóstico em casos de carcinomas de bexiga em cães. Alguns estudos verificam o valor prognóstico da expressão da glicoproteína-P, glutationa-S-transferase e antígeno relacionado com o fator VIII. Outros, voltados para a identificação de marcadores para diagnóstico, têm como alvos substâncias como a glicoproteína 72 e o antígeno prostático específico (*prostate-specific antigen* – PSA).

Os resultados recentes de pesquisas sobre a expressão de uroplaquina III, citoqueratina 7 e COX-2 em tumores vesicais de cães e sobre a reavaliação de diagnósticos sob a luz da nova classificação das lesões uroteliais proliferativas e atribuição de graus para os carcinomas uroteliais abrem novas perspectivas.

Neoplasias uretrais

Incidência e etiologia

Os tumores uretrais diagnosticados em cães e gatos, em sua maioria, são extensões de neoplasias vesicais ou prostáticas. A incidência de tumores uretrais primários é bastante baixa em cães e muito rara em gatos. Entre os cães, os da raça Beagle são os mais citados. Contudo, a existência de inúmeras colônias de Beagles sob controle veterinário pode ter contribuído para o destaque dessa raça como a mais afetada pelos tumores uretrais. As fêmeas são mais acometidas que os machos e, comumente, apresentam o tumor ao redor dos 10 anos de idade. Especula-se que a uretra dos machos tenha proteção extra, dada a secreção prostática que flui continuamente na taxa aproximada de 0,1 m ℓ /h. Esse fluxo pode diluir substâncias carcinogênicas presentes na urina.

Embora ainda não tenha sido estabelecido, é possível que os fatores etiológicos envolvidos na neoplasia uretral sejam os mesmos implicados no surgimento de tumores vesicais. Em seres humanos, a irritação uretral crônica é sugerida como fator de risco para o desenvolvimento de neoplasia uretral.

As neoplasias uretrais dos cães, em sua maioria, são malignas. Os carcinomas são os mais comuns, especialmente o carcinoma de células de transição. Existem relatos de outros tipos de tumores uretrais, incluindo adenoma, adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, fibroma, hemangiossarcoma, liomioma, linfoma, mixoma, mixossarcoma e rabdomiossarcoma (Tabela 37.1).

Comportamento natural e patologia

Nos machos, os tumores ocorrem com maior frequência na uretra prostática, ao passo que nas fêmeas é acometida toda a uretra ou somente sua porção distal. Os carcinomas de células de transição são mais frequentes no seguimento proximal da uretra, ao passo que o carcinoma de células escamosas aparece na porção distal ou acomete toda a uretra. Em geral, apresentam crescimento lento e invadem tecidos vizinhos. A

obstrução uretral é comum. Ocorrem metástases em 30 a 45% dos casos, em uma fase mais tardia, com predileção por linfonodos regionais, pulmões, fígado, ossos pélvicos e vértebras. Há relato de metástase cardíaca em cão. Síndrome paraneoplásica decorrente de neoplasia uretral não foi descrita.

Sinais clínicos

Podem ocorrer disúria, polaquiúria e hematúria como sinais iniciais da neoplasia uretral. Em fase mais avançada, dependendo do tipo e da localização do tumor, pode haver perda de competência dos mecanismos envolvidos no armazenamento de urina, resultando em incontinência urinária. Na maioria dos casos, os tumores uretrais causam obstrução e, tipicamente, o paciente apresenta estrangúria. Os sinais clínicos dos tumores uretrais são os mesmos observados em outras enfermidades do trato urinário inferior, como cistite, uretrite e neoplasia ou urolitíase vesical. É comum haver associação entre essas enfermidades e a neoplasia de uretra, fato que pode desviar a abordagem diagnóstica.

Ao exame físico, é possível detectar massa abdominal posterior ou bexiga distendida se houver obstrução uretral. A palpação retal ou vaginal, principalmente se combinada com palpação abdominal, pode revelar alterações na porção distal da uretra das fêmeas. A presença de massas uretrais pode trazer dificuldade ou até mesmo inviabilizar a cateterização transuretral.

Diagnóstico

Animais idosos, principalmente cadelas, com histórico de enfermidades do trato urinário inferior, devem ser avaliados em busca de neoplasias vesicais e uretrais. A urinálise frequentemente revela hematúria, leucocitúria, proteinúria e, em alguns casos, bacteriúria. Pode ser difícil identificar as células neoplásicas no sedimento urinário não corado.

Radiografias abdominais simples não são muito úteis na maioria dos casos, porém pode-se observar repleção vesical, massa em abdome

posterior, aumento dos linfonodos sublombares e metástases ósseas. Quando a cateterização transuretral é possível, são mais efetivas para o diagnóstico radiográfico a uretrografia retrógrada e a uretrocistografia de contraste duplo. Caso contrário, avaliações por meio de vaginografia retrógrada com contraste positivo ou urografia excretora podem ajudar. Irregularidade e estreitamento do lume uretral são sugestivos de neoplasia.

A ultrassonografia abdominal também pode auxiliar no diagnóstico, principalmente em casos de neoplasias na uretra proximal (Figura 37.14). Essa é a técnica de escolha em animais que não podem ser sondados. A uretroscopia pode ser útil não só pela visualização da neoplasia, mas também pela possibilidade de retirada de fragmento para histopatologia. É recomendada a avaliação da bexiga por meio de uretrocistografia de contraste duplo, ultrassonografia ou cistoscopia, uma vez que seu comprometimento pela neoplasia é possível.

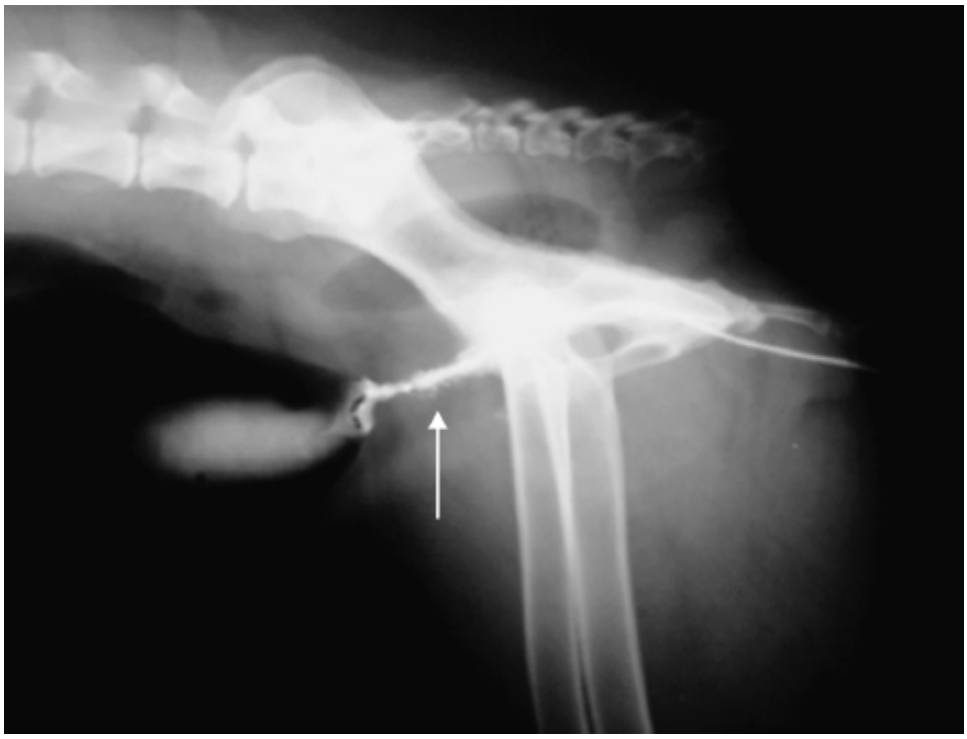


Figura 37.14 Uretrocistografia de contraste duplo em fêmea, Pastor-alemão, 6 anos de idade, com carcinoma de células de transição na uretral. É possível notar irregularidade da luz uretral (seta).

Exames citológico e histopatológico são importantes para diagnóstico diferencial entre neoplasia e uretrite granulomatosa. Material para citologia pode ser coletado por biopsia aspirativa com agulha fina guiada por ultrassom ou por aspiração através de cateter transuretral.

Tratamento

As opções de tratamento incluem excisão cirúrgica, radioterapia e quimioterapia. Tumores uretrais benignos ou pequenos e localizados são passíveis de ressecção. Porém, as neoplasias uretrais já estão bastante avançadas e disseminadas no momento do diagnóstico, complicando bastante o tratamento cirúrgico. Nesses casos, podem ser indicadas uretrocistectomia e anastomose ureterocólica, contudo as complicações são muito graves. A radioterapia intraoperatória pode ser empregada, mas os resultados obtidos em alguns poucos casos documentados em Medicina Veterinária não foram satisfatórios. A técnica de ressecção transuretral empregada por intermédio de cistoscópio rígido, associada à radioterapia intraoperatória, mostrou-se efetiva na resolução dos sinais clínicos de carcinoma de células de transição em uretra prostática de machos, mas não em fêmeas. Os tumores uretrais não são considerados quimiossensíveis, mas o número de casos estudados até o momento é pequeno. A cisplatina, assim como outros compostos platinados, pode causar estabilização da doença. Os protocolos quimioterápicos utilizados em casos de carcinoma de células de transição em bexiga de cães podem ser empregados para tratamento uretral. Podem ser utilizados compostos platinados, doxorrubicina ou mitoxantrona, associados ou não ao piroxicam ou, então, piroxicam como monoterapia.

Prognóstico

O prognóstico é pobre em virtude do alto grau de malignidade das principais neoplasias envolvidas nas afecções da uretra.

Perspectivas futuras

A resposta dos tumores uretrais à radioterapia ou à quimioterapia ainda não foi bem avaliada. Acredita-se que possam ser estabelecidos novos protocolos, tanto radioterápicos como quimioterápicos, que resultem em aumento da sobrevida dos pacientes acometidos. As novas perspectivas abertas para os casos de lesões proliferativas uroteliais quanto ao diagnóstico, prognóstico e tratamento para as neoplasias vesicais também se aplicam às neoplasias uretrais.

Referência bibliográfica

1. SLEDGE, D. G.; PATRICK, D. J.; FITZGERALD, S. D. *et al*. Differences in expression of uroplakin III, cytokeratin 7, and cyclooxygenase-2 in canine proliferative urothelial lesions of the urinary bladder. *Vet. Pathol.*, Online First march 7, 2014.

Bibliografia

ALEKSANDERSEN, M.; BJERKAS, E.; HEIENE, R. *et al*. Malignant teratoid medulloepithelioma with brain and kidney involvement in a dog. *Vet. Ophthalmol.*, v. 7, n. 6, p. 407-411, 2004.

BEAM, S. L.; RASSNICK, K. M.; MOORE, A. S. *et al*. An immunohistochemical study of cyclooxygenase-2 expression in various feline neoplasms. *Vet. Pathol*., v. 40, p. 496-500, 2003.

BENNETT, F. Unilateral renal cell carcinoma in a labrador retriever. *Can. Vet. J*., v. 45, p. 860-862, 2004.

BERENT, A. C. Ureteral obstructions in dogs and cats: a review of traditional and new interventional diagnostic and therapeutic options. *J. Vet. Emerg. Critical Care*, v. 21, n. 2, p. 86-103, 2011.

BERTONI, E. R.; SNYDER, L. A.; MOORE, A. S. Environmental tobacco smoke and risk of malignant lymphoma in pet cats. *American Journal of Epidemiology*, v. 156, n. 3, p. 268-273, 2002.

BRYAN, J. N.; HENRY, C. J.; TURNQUIST, S. E. *et al*. Primary renal neoplasia of dogs. *J. Vet. Intern. Med*., v. 20, p. 1155-1160, 2006.

BUERGELT, C. D.; ADJIRI-AWERE, A. Bilateral renal oncocytoma in a greyhound dog. *Vet. Pathol*., v. 37, p. 188-192, 2000.

CHEN, D.; SONG, D.; WIENTJES, M. G. *et al*. Effect of dimethyl sulfoxide on bladder tissue penetration of intravesical paclitaxel. *Clinical Cancer Research*, v. 9. p. 363-369, 2003.

DEMPSTER, A. G.; DELAHUNT, B.; MALTHUS, A. W. *et al*. The histology and growth kinetics of canine renal oncocytoma. *J. Comp. Path*., v. 123, p. 294-298, 2000.

FERNANDES, S. C.; PEREIRA, C. R.; DALECK, C. R. *et al*. Intravesical cisplatin in the treatment for transitional cell carcinoma of the bladder trigone in a dog. Case report. *Veterinary and Comparative Oncology*, v. 7, n. 1, p. 80-97, 2009.

GORDON, M. S. Novel antiangiogenic therapies for renal cell cancer. *Clinical Cancer Research*, v. 10, p. 6377-6381, 2004.

HAHN, K. A.; MCGAVIN, M. D.; ADAMS, W. H. Bilateral renal metastasis of nasal chondrosarcoma in a dog. *Vet. Pathol*., v. 34, p. 352-355, 1997.

HANSON, J. A.; TIDWELL, A. S. Ultrasonographic appearance of urethral transitional cell carcinoma in ten dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, v. 37, n. 4, p. 293-299, 1996.

HENG, H. G.; LOWRY, J. E.; BOSTON, S. *et al*. Smooth muscle neoplasia of the urinary bladder wall in three dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, v. 47, n. 1, p. 83-86, 2006.

HENRY, C. Renal neoplasia. In: BARTGES, J.; POLZIN, D.J. *Nephrology and Urology of Small Animals*. Baltimore: Wiley-Blackwell, p. 577-582, 2011.

HENRY, C. J.; MCCAW, D. L.; TURNQUIST, S. E. *et al*. Clinical evaluation of mitoxantrone and piroxicam in a canine model of human invasive urinary bladder carcinoma. *Clinical Cancer Research*, v. 9, p. 906-911, 2003.

HENRY, C. J.; TURNQUIST, S. E.; SMITH, A. *et al*. Primary renal tumours in cats: 19 cases (1992-1998). *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 1, p. 165-170, 1999.

IKELMANN, M. A.; KOMMERS, G. D.; FIGHERA, R. A. *et al*. Neoplasmas do sistema urinário em 113 cães. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 31, n. 11, p. 1102-1107, 2011.

KHAN, K. N. M.; STANFIELD, K. N.; TRAJKOVIC, D. *et al*. Expression of cyclooxygenase-2 in canine renal cell carcinoma. *Vet. Pathol*., v. 38, p. 116-119, 2001.

KLAUSNER, J. S.; CAYWOOD, D. D. Neoplasms of the urinary tract. In: OSBORNE, C. A.; FINCO, D. R. *Canine and Feline Nephrology and Urology*. Baltimore: Williams & Wilkins, p. 903-916, 1995.

KNAPP, D. W.; McMILLAN, S. K. Tumors of the urinary system. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. Small Animal Clinical Oncology. 4. ed. St Louis, Missori: Saunders/Elsevier, p. 649-657, 2007.

KONDE, L. J.; WRIGLEY, R. H.; PARK, R. D. *et al*. Sonographic appearance of renal neoplasia in the dog. *Veterinary Radiology*, v. 26, n. 3, p. 74-81, 1985.

KUWAMURA, M.; YOSHIDA, H.; YAMATE, J. *et al*. Urinary bladder rhabdomyosarcoma (sarcoma botryoides) in a young newfoundland dog. *J. Vet. Med. Sci*., v. 60, n. 5, p. 619-621, 1998.

LINGAAS, F.; COMSTOCK, K. E.; KIRKNESS, E. F. *et al*. A mutation in the canine BHD gene is associated with hereditary multifocal renal cystadenocarcinoma and nodular dematofibrosis in the German shepherd dog. *Human Molecular Genetics*, v. 12, n. 23, p. 3043- 3053, 2003.

LIPTAK, J. M.; BERNELL, W. S.; WITHROW, J. S. Haemangiosarcoma of the urinary bladder in a dog. *Aust. Vet. J*., v. 82, p. 213-215, 2004.

LIPTAK, J. M.; BRUTSCHER, S. P.; MONNET, E. *et al*. Transurethral resection in the management of urethral and prostatics neoplasia in 6 dogs. *Vet. Surg*., v. 33, p. 505-516, 2004.

LU, Z.; YEH, T. K.; TSAI, M. *et al*. Paclitaxel- loaded gelatina nanoparticles for intravesical bladder cancer therapy. *Clinical Cancer Research*, v. 10, p. 7677-7684, 2004.

MACLEOD, A. G.; WISNER, E. R. Computed tomography and magnetic resonance imaging of the urinary tract. In: BARTGES, J.; POLZIN, D.J. *Nephrology and Urology of Small Animals*. Baltimore: Wiley-Blackwell, p. 146-160, 2011.

MAIOLINO, P.; DEVICO, G. Primary epitheliotrophic T-cell lymphoma of the urinary bladder in a dog. *Vet. Pathol*., v. 37, p. 184-186, 2000.

MARTIN, K. D. J.; SARANGOM, S. B.; KRISHNA, B. D. *et al*. Renal nephroblastoma in an adult dog. *Veterinarski Arhiv*, v. 84, n. 1, p. 85-96, 2014.

MARTINS, M. R.; DALECK, C. R.; CARVALHO, M. B. *et al*. Avaliação da função renal de cães sob dois protocolos para administração da cisplatina. *Acta Cirúrgica Brasileira*, v. 18, n. 4, p. 314-319, 2003.

MERRICK, C. H.; SCHLEIS, S. E.; SMITH, A. N. *et al*. Hypercalcemia of malignancy associated with renal cell carcinoma in a dog. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc*., v.49, p. 385-388, 2013.

MILITERNO, G.; BAZZO, R.; BEVILACQUA, D. *et al*. Transitional cell carcinoma of the renal pelvis in two dogs. *J. Vet. Med. A*., v. 50, p. 457-459, 2003.

MOE, L.; GAMLEM, H.; JONASDOTTIR, T. J. *et al*. Renal microcystis tubular lesions in two 1-year-old dogs – an early sign of hereditary renal cystadenocarcinoma? *J. Comp. Path*., v. 123, p. 218-221, 2000.

MOE, L.; LIUM, B. Computed tomography of hereditary multifocal renal cystadenocarcinomas in German shepherd dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, v. 38, n. 5, p. 335-343, 1997.

MOHAMMED, S. I.; BENNETT, P. F.; CRAIG, B. A. *et al*. Effect of the cyclooxygenase inhibitor, piroxicam, on tumor response apoptosis, and angiogenesis in a canine model of human invasive urinary bladder cancer. *Cancer Research*, v. 62, p. 356-358, 2002.

MOHAMMED, S. I.; CRAIG, B. A.; MUTSAERS, A. J. *et al*. Effect of the cyclooxygenase inhibitor, piroxicam, in combination with chemotherapy on tumor response apoptosis, and angiogenesis in a canine model of human invasive urinary bladder cancer. *Molecular Cancer Therapeutics*, v. 2, p. 183-188, 2003.

MOLNÁR, T.; VAJDOVICH, P. Clinical factors determining the efficacy of urinary bladder tumours treatments in dogs: surgery, chemotherapy or both?. *Acta Veterinaria Hungarica*, Budapest: Akademiai Kiado, v. 60, p. 55-68, 2012.

MUNDAY, J. S.; EGINS, J.; SELCER, B. A. *et al*. Renal osteosarcoma in a dog. *Journal of Small Animal Practice*, v. 45, p. 618-622, 2004.

MUTSAERS, A. J.; MOHAMMED, S. I.; DENICOLA, D. B. *et al*. Pretreatment tumor prostaglandin E2 concentration and cyclooxygenase-2 expression are not associated with the response of canine naturally occurring invasive urinary bladder cancer to cyclooxy- genase inhibitor therapy. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids,* v. 72, p. 181-186, 2005.

OHTA, G.; KOBAYASHI, M.; SAKAI, H. *et al*. Proliferative potential of spinal nephroblastoma in a young dog. *J. Toxicol. Pathol*. v. 22, p. 79-82, 2009.

OLAUSSON, A.; STIEGER, S. M.; LOEFGREN, S. *et al*. A urinary bladder fibrosarcoma in a young dog. *Veterinary Radiology & Ultrasound,* v. 46, n. 2, p. 135-138, 2005.

PATRICK, D. J.; FITZGERALD, S. D.; SESTERHENN, I. A. *et al*. Classification of canine urinary bladder urothelial tumours based on the World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification. *J Comp Pathol*., v. 135, p. 190-199, 2006.

PHILLIPS, J. Neoplasia of the lower urinary tract. In: BARTGES, J.; POLZIN, D.J. *Nephrology and Urology of Small Animals*. USA: Wiley-Blackwell, p. 797-808, 2011.

RAMOS-VARA, J. A.; MILLER, M. A.; BOUCHER, M. *et al*. Immunohistochemical detection of uroplakin III cytokeratin 7, and cytokeratin 20 in canine urothelial tumors. *Vet. Pathol*, v. 40, p. 55-62, 2003.

RASCHSHUPKINA, E. V.; TEODOROVICH, O. V.; KOCHIEV, D. G. *et al*. Experimental validation of the use of ND:YAG-interstitial *laser* coagulation of the kidney. *Urologiia*, n. 5, p. 74-78, 2013.

REICHLE, J. K.; PETTERSON II, R. A.; MAHAFFEY, M. B. *et al*. Ureteral fibroepithelial polyps in four dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, v. 44, n. 4, p. 433-437, 2003.

ROCHA, N. S.; TOSTES, R. A.; RANZANI, J. J. T. *et al*. Inflammatory pseudotumor of the urinary bladder in dogs: Two cases. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, v. 54, n. 4, 2002.

SATO, T.; AOKI, K.; SHIBUYA, H. *et al*. Leiomyosarcoma of the kidney in a dog. *J. Vet. Med. A.*, v. 50, p. 366-369, 2003.

SILVA, M. C.; FIGHERA, R. A.; SOUZA, T. M. *et al*. Adenocarcionoma uretral em uma cadela. *Ciência Rural*, v. 35, n. 4, 2005.

STEFFEY, M.; RASSNICK, K. M.; PORTER, B. *et al*. Ureteral mast cell tumor in a dog. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v. 40, p. 82-85, 2004.

TICER, J. W.; SPENCER, C. P.; ACKERMAN, N. Transitional cell carcinoma of the urethra in four female dogs: its urethrography appearance. *Veterinary Radiology*, v. 21, n. 1, p. 12-17, 1980.

WILLAMS, T. R.; WAGNER, B. J.; CORSE, W. R. *et al*. Fibroepithelial polyps of the urinary tract. *Abdom. Imaging*, v. 27, p. 217-212, 2002.

ZINI, E.; BOVERO, A.; NIGRISOLI, E. *et al*. sarcomatoid renal cell carcinoma with osteogenic differentiation and paraneoplasic hepatopathy in a dog, possibly related to human Stauffer's syndrome. *J. Comp. Path*., v. 129, p. 303-307, 2003.

OceanofPDF.com

38 Neoplasias do Sistema Respiratório

Adriana Tomoko Nishiya e Andrigo Barboza De Nardi

Neoplasias de plano nasal

Incidência

As neoplasias do plano nasal são incomuns em cães e relativamente frequentes em gatos. Os carcinomas de células escamosas ou epidermoides (Figuras 38.1 e 38.2) são o tipo histológico mais comum nessa região, embora linfomas, fibrossarcomas, hemangiomas, melanomas, mastocitomas (Figura 38.3), fibromas e granulomas eosinofilicos também tenham sido relatados.

Os carcinomas epidermoides representam cerca de 15% das neoplasias cutâneas dos felinos e seu desenvolvimento tem sido associado à exposição crônica aos raios ultravioletas UVB e também mais recentemente ao papilomavírus. Áreas despigmentadas e sem pelame ou com rarefação pilosa, como plano nasal, lábio, orelhas, têmporas e pálpebras nos felinos e abdome ventral e face medial de joelho nos caninos, são as mais predispostas ao desenvolvimento dessa neoplasia.

Os carcinomas epidermoides nasais em cães ocorrem na faixa etária dos 8 anos de idade e uma alta incidência é relatada em machos das raças

Labrador e Golden Retrievers. Já nos gatos, a idade de maior ocorrência é 12 anos e os animais com pelagem branca são os mais acometidos. Os siameses não são raças frequentemente acometidas em razão da pigmentação natural nas áreas predispostas.

Comportamento natural

O carcinoma epidermoide progride de uma queratose actínica (lesão pré-neoplásica), apresentando crostas e eritema, para um carcinoma *in situ* ou superficial (carcinoma confinado na epiderme), com erosões superficiais, e finalmente para o carcinoma infiltrativo, apresentando grandes lesões erosivas desfigurantes.

Esses carcinomas em plano nasal geralmente são invasivos locais com tempo de evolução que varia de meses a anos. As metástases podem ocorrer nos linfonodos regionais mandibulares e pulmões dependendo do grau de diferenciação do tumor e em casos mais avançados.

Gatos com pelagem branca têm 13,4 vezes mais chance de desenvolver um carcinoma epidermoide que os de outras colorações e a mutação do gene supressor tumoral *p53* foi encontrada em mais de 50% dos casos.

O estadiamento para os carcinomas epidermoides cutâneos é definido pela profundidade e tamanho da lesão primária, e o sucesso do tratamento está diretamente relacionado com ele. O estadiamento, segundo a OMS[1], está descrito a seguir:



Figuras 38.1 **A** e **B**. Carcinomas epidermoides em plano nasal de felino com lesões ulceradas, crostosas e sanguinolentas.

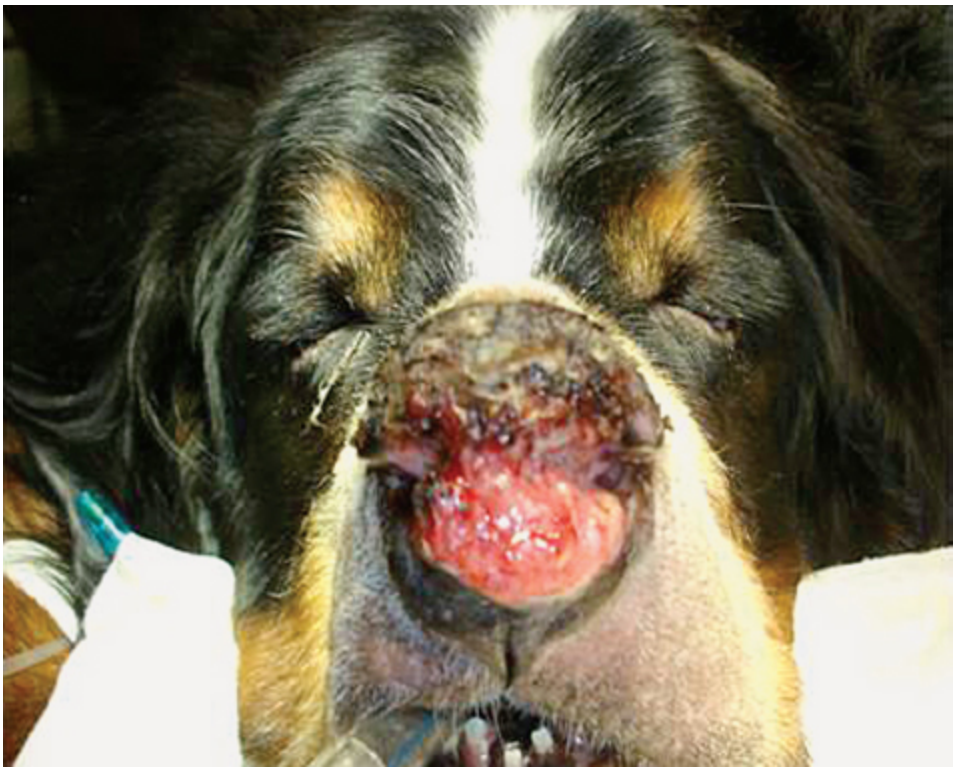


Figura 38.2 Carcinoma epidermoide em plano nasal de canino.



Figura 38.3 Mastocitoma em plano nasal de canino.

• Tis: carcinoma pré-invasivo (carcinoma *in situ*): não ultrapassa a membrana basal
• T1: tumor < 2 cm de diâmetro, superficial ou exofítico
• T2: tumor com 2 a 5 cm de diâmetro ou com invasão mínima
• T3: tumor < 5 cm de diâmetro ou com invasão do subcutâneo
• T4: tumor invadindo outras estruturas como fáscia, músculo, osso ou cartilagem.

Sinais clínicos

A presença de crostas, eritema, lesão ulcerada superficial ou profunda desfigurantes é sinal do carcinoma epidermoide. Nos gatos, as lesões iniciam-se na superfície cornificada do plano nasal, enquanto nos cães frequentemente ocorrem na membrana mucosa do nariz (Figura 38.4).



Figura 38.4 Carcinoma epidermoide em plano nasal de canino.

Diagnóstico

A biopsia por *punch*, excisional ou incisional, permite o diagnóstico histopatológico e a avaliação do grau de invasão dos carcinomas epidermoides. Essas biopsias requerem anestesia geral em virtude da grande sensibilidade nasal e a grande vascularização do órgão. A citologia aspirativa por agulha fina tem pouco valor no diagnóstico dessas lesões muito superficiais, pois revela apenas processo inflamatório.

A radiografia torácica e a palpação e/ou citologia dos linfonodos regionais são importantes para a avaliação de metástases dos carcinomas epidermoides nasais, principalmente para os carcinomas de estadiamento avançado.

A tomografia computadorizada e a ressonância magnética, por sua vez, têm importância para o estadiamento desses carcinomas em cães, já que

permitem a avaliação da extensão do tumor e o planejamento da radioterapia e da cirurgia.

Tratamento

A primeira medida a ser tomada é impedir o acesso do animal à exposição solar. Repetidas tatuagens para pigmentação protetora são procedimentos controversos e não são efetivos quando existem ulceração e inflamação, já que os macrófagos removem o pigmento. Protetores solares também não são eficazes, pois são facilmente removidos nessa região. Por sua vez, os derivados sintéticos de vitamina A podem ajudar a reverter as lesões pré-neoplásicas diferenciando as células epiteliais, porém não podem ser prescritos por médicos-veterinários no Brasil.

A excisão cirúrgica é o único tratamento que pode proporcionar margens livres do tumor e, portanto, é o método eleito para os carcinomas epidermoides de plano nasal, já que proporciona até mesmo cura. A cirurgia é indicada para o estadiamento T3 e T4. A remoção com margens livres de 1 cm seria o ideal para os carcinomas epidermoides. Na ressecção nasal, a remoção de no mínimo 5 mm de margens laterais de pele e da cartilagem nasal são recomendadas. O aspecto final do animal após o tratamento cirúrgico demonstra boa cicatrização, função, estética e controle do tumor (Figura 38.5).

Os carcinomas epidermoides nasais superficiais podem ser tratados com cirurgia, criocirurgia, terapia fotodinâmica, quimioterapia intralesional e radioterapia. A crioterapia é recomendada para lesões em estadiamento T1 e T2 superficiais ou com até 5 mm de diâmetro, porém com taxa de recidiva de até 73%. A terapia fotodinâmica alcança até 70 a 90% de resposta completa (RC) e recidiva de 30 a 60%. A quimioterapia intralesional com carboplatina demonstrou até 70% de RC e 30% de recidiva em gatos. A radioterapia com estrôncio alcança até 85 a 87% de RC, mas as desvantagens são a taxa de recidiva de aproximadamente 20%, a falta de

disponibilidade de centros de radioterapia, o alto custo e os múltiplos procedimentos anestésicos necessários para as sessões.

Prognóstico

O prognóstico para cães e gatos com carcinomas de plano nasal é bom para as lesões recentes e superficiais. Nos gatos com carcinoma em plano nasal, 30% dos animais desenvolvem novas lesões. Em estadiamento avançado, a cirurgia radical permite 80% dos gatos sem recidiva no 1º ano de acompanhamento.

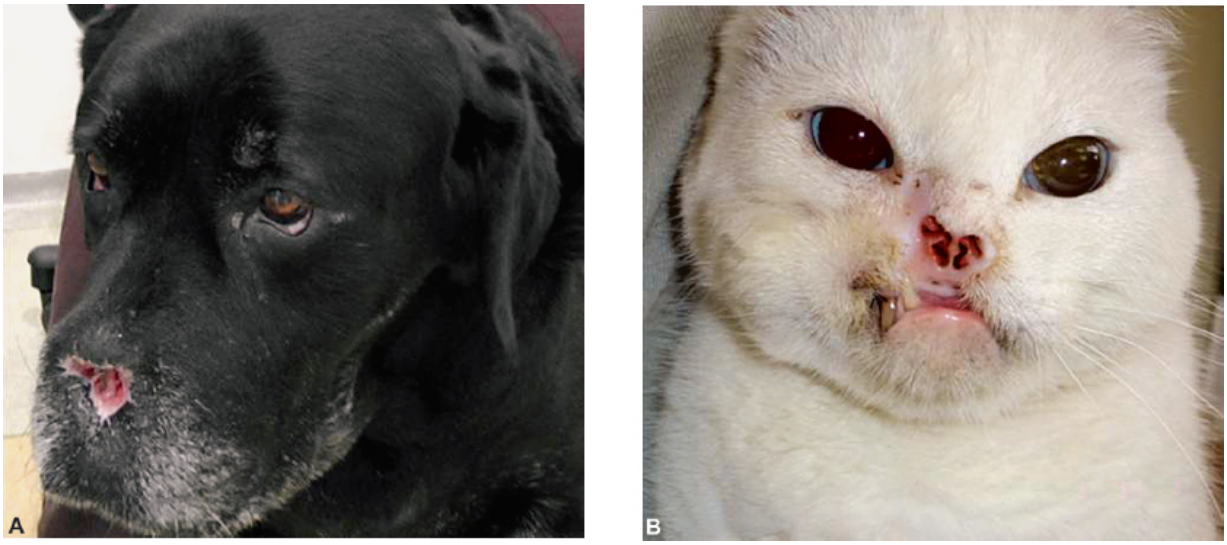


Figura 38.5 **A**. Aspecto do cão após ressecção nasal. **B**. Aspecto do gato após ressecção nasal.

Neoplasias de cavidade nasal e seios paranasais

Incidência

Os tumores da cavidade nasal e seios paranasais (sinonasais) são pouco frequentes em gatos; já em cães, ocorrem em aproximadamente 1% de todas as neoplasias. Nos gatos, os linfomas são os mais frequentes, seguidos pelos adenocarcinomas, carcinomas epidermoides e fibrossarcomas, e ocorrem na faixa etária dos 10 anos; já nos cães, os adecarcinomas e

condrossarcomas são os mais relatados nas idades de 10 a 15 anos. Raças dolicocéfalas de médio a grande porte são predispostas. Suspeita-se também que animais de grandes centros urbanos poluídos possam ter um maior risco de desenvolver a doença.

As raças mais comumente descritas com risco de desenvolvimento de neoplasias nasais incluem Basset Hound, Old English Sheepdog, Scottish Terrier, Collie, Pastor-alemão, Setter Irlandês e Pointer Alemão. Os cães da raça Labrador, Staffordshire, Rottweiler, Bull Terrier e West Highland White Terrier também foram relatados.

Comportamento natural

Os tumores nasais são localmente invasivos e as metástases, pouco frequentes, ocorrendo em 0 a 12% dos casos. As metástases em linfonodos regionais, verificadas por citologia aspirativa, foram relatadas em 13 a 24% dos cães; em pulmões, em 10,2% dos casos, avaliados por tomografia computadorizada. Os carcinomas (adenocarcinoma, carcinoma epidermoide e carcinoma pouco diferenciado) representam dois terços das neoplasias intranasais caninas (Figuras 38.6 e 38.7). Em um estudo realizado com 72 cães, 58% das neoplasias nasais eram carcinomas, sendo o principal deles o adenocarcinoma, e 25% sarcomas, sendo o condrossarcoma o mais representativo. Os fibrossarcomas, osteossarcomas, mixossarcomas e sarcomas indiferenciados também foram relatados.

Em um estudo com 123 felinos, os linfomas nasais de células B (28%) foram os mais frequentes, seguidos dos adenocarcinomas (14%) e carcinomas epidermoides (13%). Os linfomas imunoblásticos (91%) de células B (68%) foram os mais frequentes em outro estudo.



Figura 38.6 Basset Hound com carcinoma epidermoide em cavidade nasal obstruindo narinas.



Figura 38.7 Deformidade facial em decorrência de neoplasia sinonasal.

A carcinogênese das neoplasias sinonasais ainda está em estudo. A superexpressão da proteína p53 mutada e da ciclo-oxigenase 2 foi detectada nos tumores epiteliais dessa região.

O estadiamento das neoplasias sinonasais pode ser realizado segundo a OMS[1] ou segundo exame tomográfico como o de Adams *et* al.[2]

Estadiamento segundo a OMS:

- Tumor primário (T):
  - T0: sem evidência de tumor
  - T1: tumor ipsilateral, mínino ou sem destruição óssea
  - T2: tumor bilateral e/ou moderada destruição óssea
  - T3: Tumor invadindo tecidos vizinhos
- Linfonodo regional (N):
  - N0: sem evidência de linfonodo envolvido
  - N1: linfonodo ipsilateral móvel
    - N1a: sem aumento
    - N1b: com aumento
  - N2: linfonodo móvel contralateral ou bilateral
    - N2a: sem aumento
    - N2b: com aumento
  - N3: linfonodos fixos
- M: metástases a distância:
  - Mx: metástases não podem ser avaliadas
  - M0: sem evidências de metástases
  - M1: metástases detectadas.

Estadiamento, segundo exame tomográfico, de Adams *et* al.[2]:

- T1: tumor confinado em uma cavidade sem envolvimento ósseo, além dos turbinados
- T2: envolvimento de qualquer osso além dos turbinados, mas sem evidência de envolvimento da órbita ou massa subcutânea/submucosa

• T3: envolvimento da órbita ou da massa subcutânea/submucosa (envolvimento de nasofaringe)
• T4: tumor causando lise na placa cribiforme.

Sinais clínicos

Alguns sinais clínicos encontrados são: epistaxe, epífora por obstrução do ducto nasolacrimal, secreção nasal mucopurulenta uni ou bilateral, deformidade facial (Figura 38.7), espirros, dificuldade respiratória e alterações neurológicas como cegueira repentina e convulsão, quando existe acometimento do sistema nervoso central por invasão do tumor sinonasal por intermédio da placa cribiforme.

Diagnóstico

O diagnóstico definitivo das neoplasias intranasais requer a biopsia do tecido afetado por técnica de sucção, curetagem ou por fórceps *alligator*. Antes da biopsia, deve ser realizada a avaliação geral do paciente com anamnese, exame físico e exames complementares detalhados, inclusive com a verificação da pressão arterial, exame da retina e coagulograma em razão da epistaxe apresentada.

Radiografias simples de tóráx e crânio (dorsoventral oclusal, ventrodorsal, laterais e oblíquas) podem demonstrar metástases pulmonares, bem como aumento na densidade de tecido mole em região de osso nasal ou maxilar, destruição dos turbinados assimétricos, lise dos ossos faciais e opacificação do seio frontal.

A tomografia computadorizada (Figura 38.8) ou a ressonância magnética são úteis na avaliação da extensão do tumor e no planejamento terapêutico, sendo a primeira mais importante para a avaliação de envolvimento ósseo e do acometimento da placa cribiforme, que indica invasão neoplásica para o sistema nervoso central.

A rinoscopia tem sido bastante utilizada como meio diagnóstico das neoplasias intranasais, porém é uma ferramenta que deve ser utilizada

somente para a visualização do tumor, já que fragmentos muitos superficiais são obtidos dessa biopsia guiada, que muitas vezes revelam somente processos inflamatórios, e não o diagnóstico definitivo.

O exame citológico, por escova ou lavado nasal, embora pouco invasivo e com menor chance de causar hemorragia, não deve ser utilizado como ferramenta única no diagnóstico, já que muitas neoplasias têm baixa celularidade, comprometendo o resultado final.

Tratamento

A radioterapia é o tratamento de escolha para as neoplasias sinonasais alcançando em média de 11 a 19,7 meses de sobrevida entre os variados tipos histológicos e estádios da doença no cão. Cirurgia ou quimioterapia associada à radioterapia também são relatadas na literatura.

Em gatos com linfomas nasais, a radioterapia também é a terapia de escolha, alcançando em média 1,5 a 3 anos de sobrevida. A quimioterapia baseada no COP (ciclofosfamida, vincristina e prednisona) ou CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona) também pode ser utilizada nos gatos com linfomas nasais, com 75% de resposta completa e sobrevida média de até 2 anos.

O uso da carboplatina com epirrubicina foi utilizado em um cão alcançando sobrevida de 134 dias. Piroxicam na dose de 0,3 mg/kg associado à carboplatina 300 mg/m^2 ou ao toceranib 2,75 a 3,75 mg/kg também foram relatados em 3 cães com carcinomas epidermoides de seio frontal, prolongando a vida deles para 344 dias; já com a carboplatina, foi prolongada por 3 anos; e 195 dias. O protocolo de doxorrubicina alternada com carboplatina e piroxicam proporciona em média 210 dias de sobrevida.

Na literatura, também são citados tratamentos com fluoruracila e ciclofosfamida, mitoxantrona, rinotomia e curetagem transnasal (Figura 38.9), todos com resultados pobres em comparação à radioterapia.

Prognóstico

O prognóstico das neoplasias sinonasais é ruim, já que a doença geralmente manifesta-se em estadiamento avançado e está situada em local crítico que impossibilita a remoção cirúrgica –, entre o cérebro e globo ocular. O tempo médio de vida sem tratamento dos carcinomas sinonasais é de 95 a 106 a dias; com tratamento cirúrgico, que provoca morbidade acentuada, varia de 3 a 6 meses. A presença de epistaxe pode indicar pior prognóstico com sobrevida média de 88 dias. A radioterapia associada à cirurgia pode prolongar a sobrevida de 7 até 47 meses dependendo do tipo histológico e do estadiamento da doença. Cães em estadiamento 4 têm média de sobrevida de 132 dias.

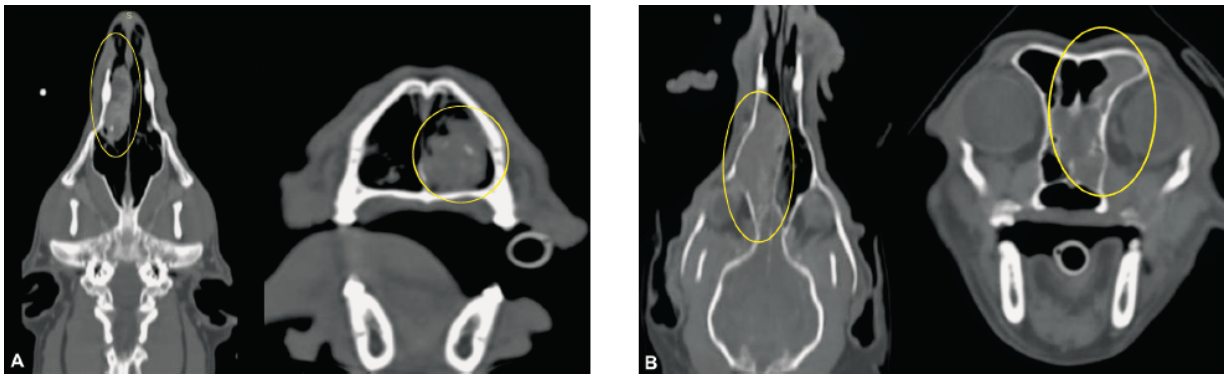


Figura 38.8 **A**. Tumor em cavidade nasal esquerda – corte sagital e transversal. **B**. Tumor em cavidade nasal e seio frontal esquerdos invadindo a cavidade nasal direita – corte sagital e transversal. Imagens cedidas por André Romaldine.

Nos casos dos sarcomas em estadiamento 4, o tempo médio de sobrevida com radioterapia é de 257 dias.

Neoplasias laríngeas

Incidência

As neoplasias primárias da laringe são raras em cães e gatos. Carcinomas e oncocitomas ou rabdomiomas (Figura 38.10) foram relatados como os mais comuns nessa região em cães, representando 34% e 24% dos casos,

respectivamente. Outros tipos tumorais, como os mastocitomas, condrossarcomas, osteossarcomas, melanomas, lipomas, adenocarcinomas, fibrossarcomas, liomiomas, linfomas e plasmocitomas, também foram descritos na literatura. Não há predisposição de raça ou sexo para o aparecimento das neoplasias de laringe, porém os oncocitomas parecem ocorrer em animais jovens adultos. Nos gatos, as neoplasias laringeanas mais comuns são os carcinomas e os linfomas.

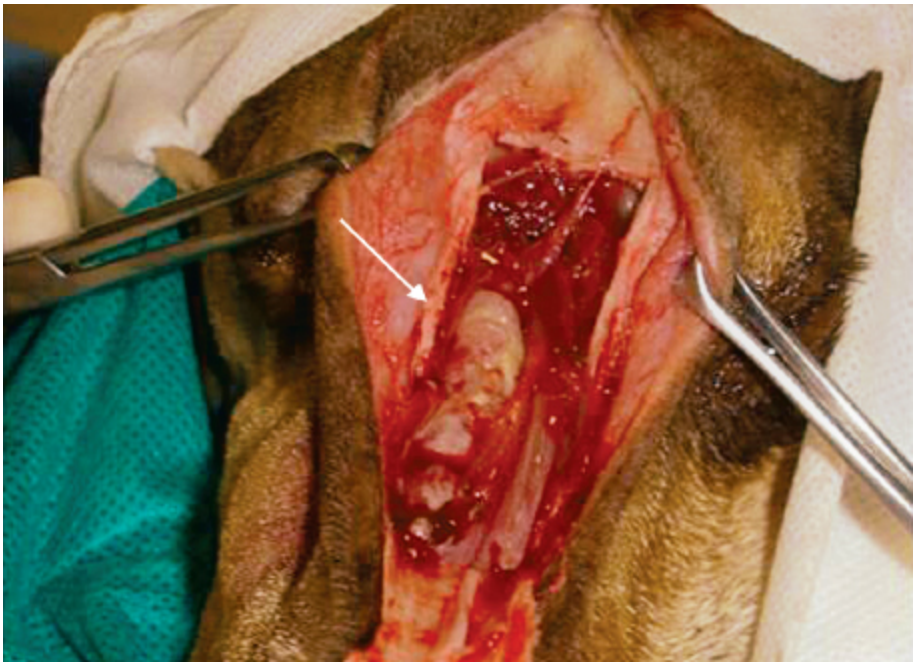


Figura 38.9 Rinotomia. Formação em cavidade nasal direita apontada pela seta branca.

Comportamento natural

Há poucos trabalhos na literatura sobre as neoplasias laringea-nas em Medicina Veterinária. Rabdomiomas, oncocitomas e tumores das células granulares são tumores encontrados na laringe citologicamente semelhantes e que devem ser submetidos à histologia e imuno-histoquímica para o diagnóstico mais apurado. Os rabdomiomas são neoplasias benignas originadas do músculo estriado, que expressam mioglobina e actina músculo-reativa e não expressam pancitoqueratina e vimentina. Existem

controvérsias na literatura se os rabdomiomas são oncocitomas, já que os oncócitos, provavelmente originados de células epiteliais, não expressam marcadores para músculo e vimentina, porém expressam citoqueratina. Os tumores das células granulares têm origem incerta e expressam enolase neurônio-específica ou S-100, sugerindo a origem a partir das células de Schwann.

Os rabdomiomas nos cães podem ser de grande extensão, porém minimamente invasivos. Os condrossarcomas extraesqueléticos, como os da laringe, apresentam sobrevida e presença de metástases variável dependendo do grau histológico do tumor.

Sinais clínicos

As principais queixas relatadas pelos proprietários consistem em respiração ruidosa, intolerância ao exercício, distrição respiratória-inspiratória, tosse, alterações progressivas no latido, disfagia e emagrecimento. Os sinais e sintomas tendem a piorar quando o animal é submetido a estresse, agitação, exercício físico e temperaturas elevadas.

Diagnóstico

Em geral, os tumores da laringe não são palpáveis, porém a integridade das estruturas cartilaginosas e a presença de aumentos em linfonodos cervicais podem ser observadas durante o exame físico. Tumores em estádios avançados tendem a deformar e alargar a cartilagem tireoide.

O exame radiográfico pode revelar distorções no lúmen da laringe, evidenciando redução no diâmetro de trânsito do ar, causada por massa intraluminal. A radiografia com a laringoscopia podem ajudar no diagnóstico diferencial das causas de distrição respiratória superior, como colapso da laringe, alongamento do palato mole, paralisia da laringe e colapso da traqueia. As radiografias torácicas auxiliam no estadiamento da doença, pois verificam a presença de metástases a distância. O exame

tomográfico, por sua vez, é o que melhor localiza a extensão da formação laringeana.

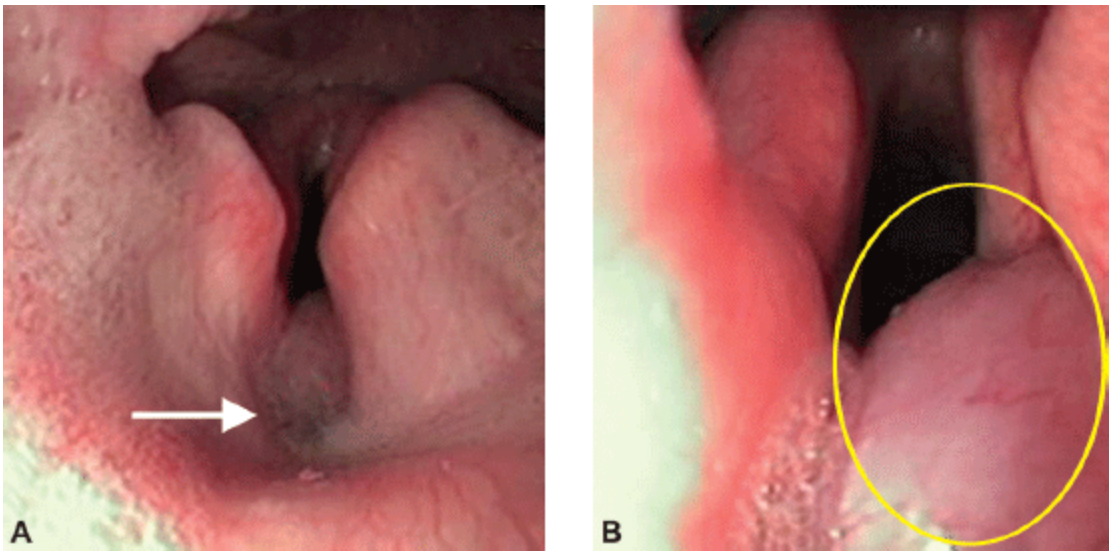


Figura 38.10 **A** e **B**. Formação entre as cartilagens aritenoides (seta branca). Rabdomioma aderido caudalmente à aritenoide esquerda de cão (círculo amarelo). Imagem cedida por Franz Naoki Yoshitoshi.

A laringoscopia combinada com biopsia incisional é de fundamental importância para o diagnóstico histopatológico e imuno-histoquímico definitivo dessas lesões. A citologia, nesses casos, pode gerar resultados falso-negativos e não deve ser utilizada como exame único.

Tratamento

O tratamento cirúrgico pode ser benéfico e curativo nos casos de neoplasias benignas, como o rabdomioma ou oncocitoma, quando se preserva a função laringeana.

Nas neoplasias malignas, existem poucos relatos de terapia de sucesso. Em condrossarcoma grau I ressecado cirurgicamente, não houve recidiva nos 12 meses de observação. No plasmocitoma, quando o tratamento cirúrgico não é possível, o quimioterápico com melphalan 0,1 mg/kg e prednisolona 0,5 mg/kg/dia pode controlar as lesões por até 6 meses.

A traqueostomia temporária deve sempre ser realizada nas laringectomias parciais ou totais para auxílio respiratório no trans e pós-operatório.

Prognóstico

O prognóstico da maioria dos tumores laríngeos é reservado, dependendo do tipo histológico e da extensão da neoplasia.

As neoplasias benignas, como rabdomiomas ou oncocitomas, têm prognóstico bom quando passíveis de serem ressecionadas cirurgicamente, podendo alcançar mais de 1 ano sem recidivas e até mesmo cura. As neoplasias malignas estão associadas a prognóstico desfavorável, porém com informações escassas na literatura.

Neoplasias traqueais

Incidência

As neoplasias da traqueia são raras em cães e gatos. Em estudo retrospectivo de 289 tumores em gatos, identificaram-se apenas dois tumores traqueais. Não apresentam predileção por sexo, raça e idade, embora animais mais jovens demonstrem mais risco de desenvolver osteocondroma.

Animais com locais ativos de ossificação osteocondral estão mais suscetíveis ao desenvolvimento de neoplasias traqueais benignas osteocartilaginosas em consequência de alterações na osteogênese. A traqueia, assim como a laringe, pode ser invadida por neoplasias adjacentes, como linfoma e adenocarcinoma da tireoide. Diversos tumores na traqueia já foram relacionados (Quadro 38.1).

Comportamento natural

Os tumores traqueais ocorrem com mais frequência em animais de meia-idade a idosos (5 a 15 anos). Normalmente, causam obstrução luminal por

expansão (Figura 38.11) ou compressão externa do lúmen e, conforme o tamanho luminal diminui, tornam-se notórios os sinais de desconforto respiratório.

Sinais clínicos

Animais com neoplasias traqueais podem apresentar história clínica aguda ou progressiva de obstrução da via respiratória superior, provocando hipoventilação e acidose respiratória. Ruídos na região cervical podem ser auscultados e transmitidos aos campos pulmonares. Os sinais clínicos incluem estridor, geralmente inspiratório, tosse improdutiva como sinal mais comum, intolerância a exercícios, cianose, dispneia e colapso em caso de obstrução grave.

Quadro 38.1 Principais neoplasias traqueais em cães e gatos.

Neoplasias malignas em cães
Adenocarcinoma
Condrossarcoma
Linfoma
Mastocitoma
Osteossarcoma
Neoplasias malignas em gatos
Adenocarcinoma
Carcinoma de células escamosas

Linfoma
Neoplasias benignas em cães e gatos
Liomioma
Oncocitoma
Osteocondroma (cães)
Pólipos

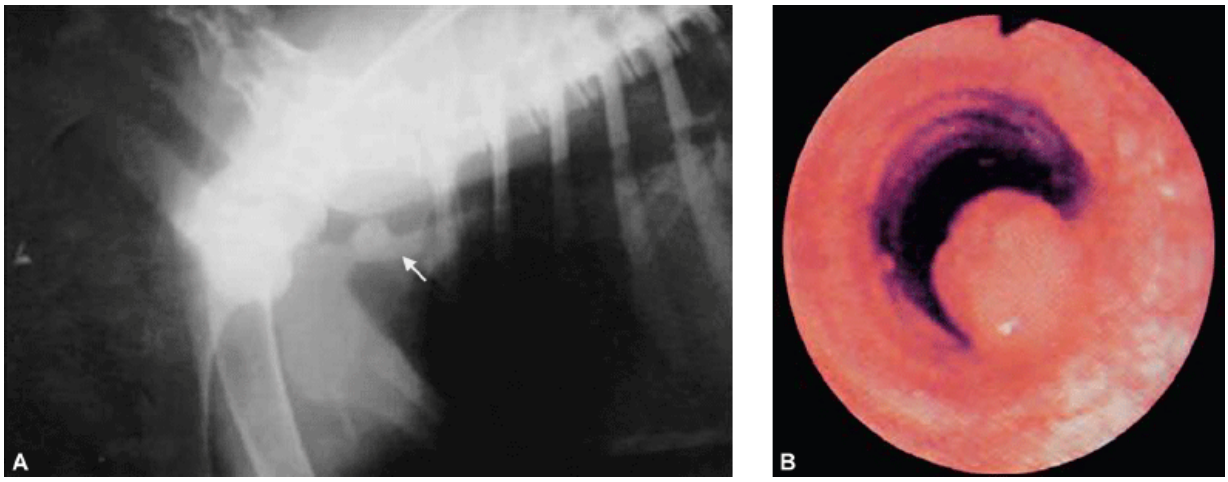


Figura 38.11 **A**. Imagem radiográfica de um osteocondroma intraluminal de traqueia (seta) em um cão macho, sem raça definida, com 1 ano e meio de idade. **B**. Imagem do segmento traqueal comprometido pela neoplasia.

Diagnóstico

Alguns pacientes com neoplasias na traqueia apresentam, ao exame físico, aumento de volume com possibilidade de palpação de massas quando localizadas na região cervical. Em geral, as radiografias cervicais permitem determinar a localização e a extensão do tumor. Com frequência, os

osteocondromas são radiodensos, facilmente identificados nas radiografias de rotina.

O diagnóstico diferencial dos tumores traqueais inclui colabamento traqueal, corpos estranhos, malformações congênitas, cistos, inflamação, massas granulomatosas, ou excesso de secreções respiratórias.

A confirmação diagnóstica dos tumores traqueais é realizada por meio de exame histopatológico.

É necessária a realização de radiografias torácicas para pesquisar a presença de metástases e broncopneumonia. Indicam-se ainda esofagramas de contraste ou esofagoscopia para descartar envolvimento do esôfago.

Tratamento

Experiências com neoplasias traqueais sugerem que, quando benignos, solitários e localizados, a excisão cirúrgica pode ser curativa, sobretudo nos casos de tumores osteocondrais. A ressecção traqueal e a anastomose de extremidades em geral constituem o tratamento cirúrgico mais apropriado, podendo-se resseccionar de 20 a 60% da traqueia. Nos casos de ressecções extensas, considera-se o uso de próteses traqueais para anastomose das extremidades. Quando não for possível realizar a excisão completa dos tumores malignos na porção cranial da traqueia, a traqueostomia permanente pode proporcionar alívio da dispneia.

Relatos revelaram que, em cães adultos, cerca de 12% do comprimento total da traqueia (quatro anéis) pode ser seccionado e anastomosado sem que se gere tensão na anastomose. Em outro estudo realizado com seis gatos submetidos a tratamento cirúrgico para remoção de neoplasias malignas traqueais, constatou-se alívio significativo dos sinais clínicos e cinco gatos foram acompanhados apresentando os seguintes resultados:

- Dois animais foram eutanasiados, um aos 14 meses após a cirurgia, por recidiva de um adenocarcinoma e outro aos 4 meses em virtude do desenvolvimento de linfoma renal

• Um paciente apresentou sobrevida de 15 meses após duas ressecções de um carcinoma
• Um gato positivo para leucemia viral felina com linfoma histiocítico submetido a tratamento cirúrgico e quimioterápico mostrou-se clinicamente normal por 6 meses após o tratamento
• Um gato submetido a duas intervenções cirúrgicas para remoção de um adenocarcinoma sobreviveu por 17 meses quando o tumor recidivou pela terceira vez.

Inexistem protocolos quimioterápicos específicos para tratamento das neoplasias da traqueia, embora alguns estudos tenham relatado o uso de ciclofosfamida, vincristina e prednisona no prolongamento da vida de animais com linfomas traqueais. A radioterapia pode ser um adjuvante valioso no tratamento de carcinomas de células escamosas, mastocitomas e linfomas, mas existem poucas informações disponíveis.

Prognóstico

O prognóstico está intimamente relacionado com o tipo histológico, tornando-se bom no caso de tumores benignos com excisão cirúrgica completa. No que concerne às neoplasias malignas, o prognóstico varia de reservado a ruim, uma vez que as neoplasias malignas da traqueia apresentam alta capacidade de disseminação linfática e sanguínea, invasão de tecidos adjacentes, além de invasão do espaço pleural.

Neoplasias pulmonares

Incidência

A incidência de neoplasias pulmonares primárias em cães e gatos é baixa, representando aproximadamente 1,2% e 0,5% de todos os tumores, respectivamente.

Inexistem dados suficientes que relacionem o fumo passivo ao desenvolvimento de neoplasias pulmonares em cães e gatos. Em seres humanos, o risco de câncer de pulmão para não fumantes expostos à fumaça de cigarro é 1,2 a 1,5 vez maior que o do não fumante não exposto ao fumo.

A média de idade de cães portadores de neoplasias pulmonares primárias situa-se entre 10 e 11 anos, exceto no caso de granulomatose linfomatoide, que ocorre em cães jovens (1 a 6 anos de idade). Com frequência, os gatos acometidos por neoplasias primárias são bem mais idosos, com média de idade de 12 anos.

Não existe predileção por sexo e raça quanto ao surgimento de neoplasias pulmonares, mas alguns estudos têm relatado incidência maior em fêmeas que em machos, na proporção de 2:1.

Comportamento natural

As neoplasias pulmonares em cães e gatos podem surgir primariamente no parênquima pulmonar ou secundariamente por meio de metástase, sendo os tumores primários menos comuns que os metastáticos (Quadro 38.2). Normalmente, são mais afetados os lobos diafragmáticos, comprometendo os lobos pulmonares direitos com mais frequência que os esquerdos.

Os carcinomas são os tumores pulmonares primários mais frequentes e englobam o adenocarcinoma, o carcinoma broncoal-veolar e o carcinoma de células escamosas. O adenocarcinoma representa o tipo histológico mais comum encontrado em cães e gatos, ao passo que o carcinoma de células escamosas e os carcinomas anaplásicos são menos comuns. O carcinoma de pequenas células, frequente em seres humanos, é raro em cães e gatos. Tumores pulmonares primários de origem conjuntiva, além dos tumores benignos, são raros.

Os tumores pulmonares primários produzem metástases precocemente e de modo agressivo, tendo como principais locais metastáticos os linfonodos

brônquicos, o cérebro, os ossos e a pleura. As metástases ocorrem através dos vasos linfáticos e sanguíneos e por via transpleural.

Quadro 38.2 Principais neoplasias pulmonares primárias e metastáticas em cães e gatos.

Neoplasias primárias em cães
Sarcoma
Fibrossarcoma
Hemangiossarcoma
Osteossarcoma
Outros
Granulomatose linfomatoide
Histiocitose maligna
Linfoma
Benigno
Adenoma
Fibroma
Neoplasias primárias em gatos
Carcinoma

Adenocarcinoma (papilar, broncoalveolar)

Epidermoide

Broncogênico

Sarcoma (raro)

Hemangiossarcoma

Células fusiformes

Células reticulares

Benigno (raro)

Adenoma brônquico

Hemangioma

Neoplasias metastáticas em cães e gatos

Carcinoma mamário

Osteossarcoma

Carcinoma tireóideo

Carcinoma de células transicionais

Melanoma

Hemangiossarcoma

Carcinoma de células escamosas

Sinais clínicos

Os sinais clínicos decorrem dos tumores pulmonares primários, das metástases intratorácicas e extratorácicas e de distúrbios paraneoplásicos, podendo produzir uma grande quantidade de sinais clínicos. Normalmente, esses sinais são lentos e progressivos, mas manifestações hiperagudas, como pneumotórax e hemorragias, podem ocorrer.

Os sinais clínicos mais comumente relacionados com as neo-plasias pulmonares incluem tosse estridente e improdutiva com evolução crônica. Dispneia, taquipneia e cianose, normalmente associadas a derrame pleural ou doença difusa, poderão ser observadas. A redução da tolerância a exercícios se relaciona em geral à infiltração pulmonar pelo tumor, causando interferência na oxigenação e resultando em esforço respiratório aumentado.

Raramente, observa-se o desenvolvimento de ascite ou edema de cabeça e pescoço, decorrente da obstrução da veia cava caudal ou cranial. Outros sinais clínicos em cães e gatos incluem anorexia, febre, perda de peso e depressão. Disfagia, vômito e regurgitação normalmente são ocasionados pela compressão esofágica.

As síndromes paraneoplásicas comuns em seres humanos são raras em animais, sendo a osteopatia hipertrófica a mais comum associada a massas pulmonares grandes, descrita em 3 a 15% dos animais. Outras síndromes paraneoplásicas podem estar associadas às neoplasias pulmonares primárias, como paraplegia e neuromiopatia subclínica, hipercalcemia e leucocitose neutrofílica associada a fibrossarcoma metastático.

Gatos ainda apresentam inchaços digitais múltiplos e claudicação, em associação a metástases de tumores primários, como adenocarcinomas e

carcinomas de células escamosas.

Diagnóstico

O principal método utilizado na rotina clínica de pequenos animais para o diagnóstico é o exame radiográfico simples (Figura 38.12) e de boa qualidade, em três projeções (laterais direita e esquerda e ventrodorsal). Essa avaliação, combinada ao histórico e ao exame físico, permite sugerir o diagnóstico de lesão neoplásica pulmonar. O diagnóstico definitivo poderá ser dado por meio de avaliações citológicas e histológicas.



Figura 38.12 Imagem radiográfica do tórax de um cão. Observa-se a presença de metástases pulmonares de carcinoma mamário.

Os padrões pulmonares decorrentes da neoplasia são variados e incluem nódulo circunscrito solitário, nódulos circunscritos múltiplos, padrão reticulonodular disseminado intersticial, padrão alveolar disseminado misto e consolidação lobar. Em muitos casos de metástases, é comum o envolvimento difuso, demonstrado na forma de opacidades intersticiais nodulares, alveolares ou peribronquiais.

A grande maioria dos nódulos é detectada pela radiografia convencional, que possibilita a avaliação do tamanho e da calcificação no interior do nódulo e pode servir de guia para biopsia por agulha fina.

Alguns autores relatam que cerca de 11% das neoplasias pulmonares não são detectadas em radiografias em razão do tamanho pequeno das lesões (micrometástases), da ausência de contraste do tumor com o parênquima pulmonar pela presença de efusão pleural. Outras patologias como infecções (parasitárias, fúngicas e bacterianas atípicas), reações de corpo estranho, hipersensibilidade, doenças imunomediadas e torções de lobo pulmonar podem mimetizar os padrões radiográficos neoplásicos.

A avaliação citológica pulmonar pode fornecer subsídios importantes em relação ao diagnóstico, além de ser um método menos invasivo quando comparado à biopsia incisional ou excisional. Em pequenos animais, a avaliação citológica pode ser realizada por meio de lavados traqueal e broncoalveolar.

Um estudo realizado com 35 cães revelou que em 79,1% dos casos houve semelhança entre os exames citológico e histopatológico. Em outro estudo com 206 casos de neoplasias pulmonares primárias, a capacidade do exame citológico em predizer o tipo histológico variou de 26 a 95% de acordo com o tipo de tumor.

A aspiração transtorácica com agulha fina também é indicada em determinados casos para obter material do parênquima pulmonar. A toracotomia associada à realização de biopsia é um método mais invasivo de obtenção de tecido pulmonar, no entanto, por meio desse procedimento, é possível estabelecer o diagnóstico definitivo.

A tomografia computadorizada tem sido utilizada na avaliação de neoplasias pulmonares. Esse meio de diagnóstico possibilita um estudo mais fidedigno de tamanho, calcificação, número e densidade da lesão.

Tratamento

O tratamento mais eficaz para o câncer de pulmão primário ainda é a ressecção cirúrgica do tumor, pois é a modalidade que oferece mais chance de cura. A ressecção cirúrgica dos tumores pulmonares tem se tornado um procedimento seguro, com baixas taxas de complicações e de mortes pós-operatórias. Um estudo com mais de 2.000 pacientes humanos mostrou uma taxa média de mortalidade de 3,7% após 30 dias de pós-operatório.

A lobectomia é a técnica mais empregada na remoção dos tumores pulmonares solitários (Figura 38.13). Em muitos casos, o diagnóstico em animais é realizado em uma fase tardia, na qual o tumor já se espalhou além dos limites de ressecção cirúrgica. Assim, outras formas de tratamento tornam-se de grande importância na diminuição da morbidade e no aumento da sobrevida.

Muitas vezes, a presença de uma única metástase raramente é identificada antes do desenvolvimento de lesões pulmonares difusas. Nestes casos, o indicado é o emprego da quimioterapia antineoplásica na tentativa de aumentar a sobrevida do paciente. Infelizmente, muitas neoplasias metastáticas não apresentam a mesma resposta aos agentes antineoplásicos quando comparado com a resposta obtida durante o tratamento do tumor primário.

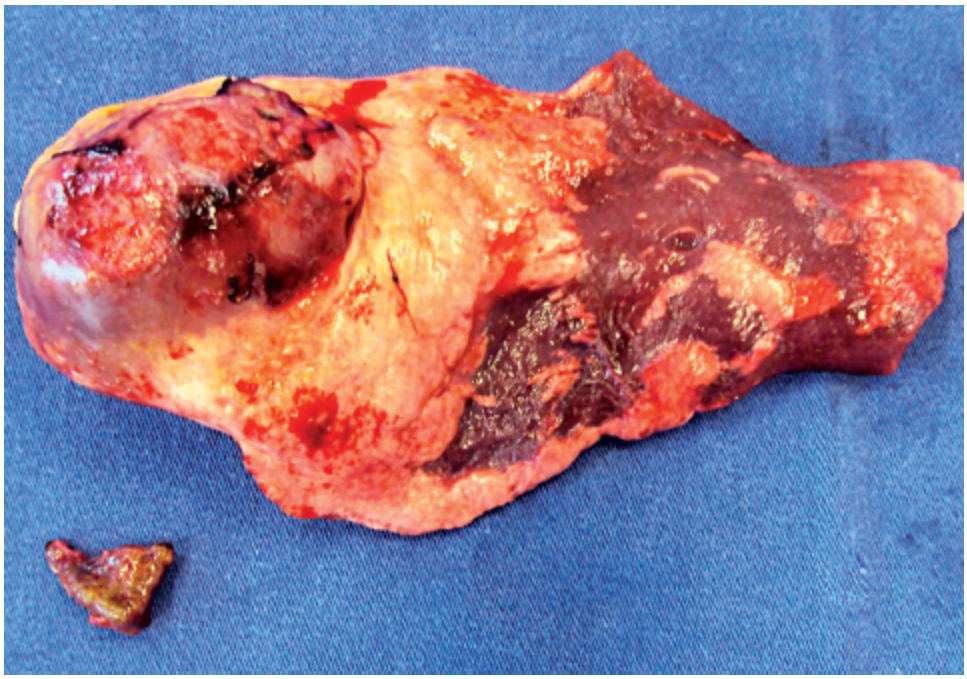


Figura 38.13 Imagem de ressecção cirúrgica de metástase pulmonar em cão.

Vários fármacos citotóxicos são utilizados no controle de neoplasias pulmonares, como cisplatina, carboplatina, etoposídeo, ciclofosfamida, doxorrubicina, sulfato de vincristina, lomustina e ifosfamida. Atualmente, outros agentes também estão sendo usados, por exemplo, paclitaxel, docetaxel, gencitabina e vinorelbina. Destes, o mais amplamente estudado e que proporciona melhores resultados, principalmente nos casos de metástases pulmonares, é o paclitaxel.

Prognóstico

Alguns fatores devem ser levados em consideração na tentativa de estimar o prognóstico, como o tamanho do tumor, o envolvimento dos linfonodos torácicos e a presença de outras metástases. A ausência de invasão linfonodal tem sido associada ao aumento do período de sobrevida.

Nos casos de tumores primários solitários e pequenos sem metástase ou efusão pleural, o prognóstico é um pouco melhor, superior a 1 ano. No entanto, o prognóstico dos pacientes com lesões metastáticas localizadas no

parênquima pulmonar geralmente é ruim. As neoplasias benignas apresentam um bom prognóstico.

Em um estudo realizado com 15 cães tratados com lobectomia e que tinham envolvimentos apenas em um lobo pulmonar, sem metástases pulmonares ou extratorácicas, observou-se sobrevida média de 13 meses.

Os gatos geralmente apresentam prognóstico ruim, uma vez que 75% dos tumores primários são inoperáveis no momento do diagnóstico e geralmente são observadas inúmeras lesões metastáticas.

Referências bibliográficas

1. OWEN, L. N. *TMN classification of tumors in domestic animals*. Geneva: World Health Organization, p. 46-47, 1980.
2. ADAMS W. M.; MILLER, P. E.; VAIL, D. M. *et al.* An accelerated technique for irradiation of malignant canine nasal and paranasal sinus tumors. *Vet. Radiol. Ultrasound,* v. 39, p. 475-481, 1998.

Bibliografia

ANDREASEN, B. C. Bronchoalveolar lavage. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, v. 33, p. 69-88, 2003.

BLACK, A. P.; LIU, S.; RANDOLPH, J. F. Primary tracheal leiomyoma in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc*., v. 179, p. 905-907, 1981.

CARLISLE, C. H.; BIERY, D. N.; THRALL, D. E. Tracheal and laryngeal tumors in the dog and cat: literature review and 13 additional patients. *Vet. Radiol*., v. 32, p. 229-235, 1991.

CAROTHERS, M. Neoplasias respiratórias. In: BIRCHARD, S. J.; SHERDING, R. G. *Manual Saunders: clínica de pequenos animais*. 2. ed. São Paulo: Roca, 2003. p. 741-747.

CARPENTER, M. Lipoma on the epiglottis of a dog. *Vet. Rec.*, v. 171, p. 226, 2012.

CHAFFIN, K.; CROSS, A. R.; ALLEN, S. W. *et al.* Extramedullary plasmacytoma in the trachea of a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc*., v. 212, n. 10, p. 1579-1581, 1998.

CLERCX, C.; WALLON, J.; GILBERT, S. *et al.* Imprint and brush cytology in the diagnosis of canine intranasal tumours. *J. Small Anim. Pract*., v. 37, p. 423-427, 1996.

COHN, L. A. Canine nasal disease. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, v. 44, p. 75-89, 2014.

DE VOS, J.; RAMOS VEGA, S.; NOORMAN, E. *et al.* Primary frontal sinus squamous cell carcinoma in three dogs treated with piroxicam combined with carboplatin or toceranib. *Vet. Comp. Oncol.*, v. 10, p. 206-213, 2012.

DINARDO, L. J.; KAYLE, D. M.; ISAACSON, J. Currents treatment practices for early laryngeal carcinoma. Otolaryngol. *Head Neck Surg.*, v. 120, p. 30-37, 1999.

DREES, R.; FORREST, L. J.; CHAPPELL, R. Comparison of computed tomography and magnetic resonance imaging for the evaluation of canine intranasal neoplasia. *J. Small Anim. Pract.*, v. 50, p. 334-340, 2009.

DUNBAR, M. D.; GINN, P.; WINTER, M. *et al.* Laryngeal rhabdomyoma in a dog. *Vet. Clin. Pathol*, v. 41, p. 590.593, 2012.

ELLIOT, K. M.; MAYER, M. N. Oncology corner le coin de l'oncologie in dogs. v. 50, p. 309-312, 2009.

EVERS, P.; SUKHIANI, H. R.; SUMMER-SMITH, G. *et al.* Tracheal adenocarcinoma in two domestic short haired cats. *J. Small Anim. Pract*., v. 35, p. 217-220, 1994.

FERNANDEZ, A.; JATENE, F. B.; ZAMBONI, M. Diagnóstico e estadiamento do câncer de pulmão. *J. Pneumol*., v. 28, n. 4, p. 219-228, 2002.

FERNANDEZ, A.; JUNQUEIRA, A. R.; BEYRUTI, R. *et al.* Importância do diagnóstico histológico na avaliação mediastinal do câncer pulmonar. *S. Am. J. Thorac. Surg*., v. 6, p. 51-57, 2000.

HAHN, K. A.; MCENTEE, M. F. Primary lung tumors in cats: 86 cases (1979-1994). *J. Am. Vet. Med. Assoc*., v. 211, p. 1257-1260, 1997.

HAHN, K. A.; MCENTEE, M. F. Prognostic factors for survival in cats after removal of a primary lung tumor: 21 cases (1979-1994). *Vet. Surg*., v. 27, p. 307-311, 1998.

HAWKINS, E. C.; DENICOLA, D. B.; KUEHN, N. F. Bronchoalveolar lavage in the evaluation of pulmonary disease in the dog and cat. *J. Vet. Intern*. Med., v. 4, p. 267-274, 1990.

HAWKINS, E. C.; MORRISON, W. B.; DENICOLA, D. B. *et al.* Cytologic analysis of bronchoalveolar lavage fluid from 47 dogs with multicentric malignant lymphoma. *J. Am. Vet. Med. Assoc*., v. 203, p. 1418-1425, 1993.

HEDLUND, C. S. Tumores laríngeos e traqueais. In: FOSSUM, T. W. *Cirurgia de Pequenos Animais*. São Paulo: Roca, 2002. p. 718-722.

KOBLIK, P. D. Radiographic appearance of primary lung tumors in cats. *Vet. Radiol.*, v. 27, p. 66-68, 1986.

LINDER, J.; RADIO, S. J.; ROBBINS, R. A. *et al.* Bronchoalveolar lavage in the cytologic diagnosis of the carcinoma lung. *Acta Cytol*., v. 37, p. 796-801, 1993.

MALINOWSKI, C. Canine and feline nasal neoplasia. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.*, v. 21, p. 89-94, 2006.

MASON, S. L.; MADDOX, T. W.; LILLIS, S. M. *et al.* Late presentation of canine nasal tumours in a UK referral hospital and treatment outcomes. *J. Small Anim. Pract.*, v. 54, p. 347-353, 2013.

MAY, C.; NEWSHOLME, S. J. Metastasis of feline pulmonary carcinoma presenting as multiple digital swelling. *J. Small Anim. Pract.*, v. 30, p. 302-310, 1989.

MCNIEL, E. A.; OGILVIE, G. K.; POWERS, B. E. *et al.* Evaluation of prognostic factors for dogs with primary lung tumors: 67 cases (1985-1992). *J. Am. Vet. Med. Assoc*., v. 211, p. 1422-1427, 1997.

MEHLHAFF, C. J.; LEIFER, C. E.; PATNAIK, A. K. *et al.* Surgical treatment of primary pulmonary neoplasia in 15 dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc*., v. 20, p. 799-803, 1984.

MELO, M. F. V.; FERREIRA, A. M. R. Análise citológica do líquido da lavagem broncoalveolar para diagnóstico das doenças pulmonares caninas – revisão. *Rev. Clin. Vet.*, v. 42, p. 52-58, 2003.

MILES, K. G. A review of primary lung tumors in the dog and cat. *Vet. Radiol*., v. 29, p. 122-127, 1988.

MOORE, A. S.; KIRK, C.; CARCONA, A. Intracavitary cisplatin chemotherapy experience with six dogs. *J. Vet. Intern. Med*., v. 5, p. 227-231, 1991.

MOORE, J. A.; TAYLOR, H. W. Primary pulmonary adenocarcinoma with brain stem metastasis in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 192, p. 219-221, 1988.

MUKARATIRWA, S.; VAN DER LINDE-SIPMAN, J. S.; GRUYS, E. Feline nasal and paranasal sinus tumours: clinicopathological study, histomorphological description and diagnostic immunohistochemistry of 123 cases. *J. Feline Med. Surg.*, v. 3, p. 235-245, 2001.

MUNDAY, J. S.; FRENCH, A. F.; GIBSON, I. R. *et al.* The presence of p16 CDKN2A protein immunostaining within feline nasal planum squamous cell carcinomas is associated with an increased survivaltime and the presence of papillomaviral DNA. *Vet. Pathol*; v. 50, p. 269-273, 2013.

MURARO, L.; APREA, F.; WHITE, R. S. Successful management of an arytenoid chondrosarcoma in a dog. *J. Small Anim. Pract*., v. 54, p. 33-35, 2013.

MURPHY, S. Cutaneous squamous cell carcinoma in the cat: current understanding and treatment approaches. *J. Feline Med. Surg.*, v. 15, p. 401-407, 2013.

MUSSET, D.; GRENIER, P.; CARETTE, M. F. *et al.* Primary lung cancer staging: prospective comparative study of MR imaging with CT. *Radiology*, v. 160, p. 607-611, 1986.

NORRIS, C. R.; GRIFFEY, S. M.; SAMII, V. F. *et al.* Comparison of results of thoracic radiography, cytologic evaluation of bronchoalveolar lavage fluid, and histologic evaluation of lung specimens in dog with respiratory tract disease: 16 cases (1996-2000). *J. Am. Vet. Med. Assoc*., v. 218, p. 1456-1461, 2001.

O'BRIEN, M. G.; STRAW, R. C.; WITHROW, S. J. *et al.* Resection of pulmonary metastases in canine osteosarcoma: 36 cases (1983- 1992). *Vet. Surg.*, v. 22, p. 105-109, 1993.

RELF, J. S.; DUNN, K.; OGILVIE, G. K. *et al.* Passive smoking and canine lung cancer risk. *Am. J. Epidemiol*., v. 135, p. 234-239, 1992.

ROUDEBUSH, P.; GREEN, R. A.; DIGILIO, K. M. Percutaneous fine-needle aspiration biopsy of the lung in disseminated pulmonary disease. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v. 17, p. 109-116, 1981.

SHAFFER, K. Radiologic evaluation in lung cancer. *Chest*, v. 112, p. 235-238, 1997.

SHEAFFER, K. A.; DILLON, A. R. Obstructive tracheal mass due to an inflammatory polyp in a cat. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc*., v. 32, p. 431-434, 1996.

SONES, E. Survival times for canine intranasal sarcomas treated with radiation therapy: 86 cases (1996-2011). *Vet. Radiol. Ultrasound*, v. 54, p. 194-201, 2013.

SWENSEN, S. J.; VIGGIANO, R. W.; MIDTHUN, D. E. *et al.* Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. *Radiology*, v. 214, p. 73-80, 2000.

TESKE, E.; STOKHOF, A. A.; VAN DEN INGH, T. *et al.* Transthoracic needle aspiration biopsy of the lung in dogs with pulmonic diseases. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc*., v. 27, p. 238-240, 1991.

THOMSON, M. Squamous cell carcinoma of the nasal planum in cats and dogs. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.*, v. 22, p. 42-45, 2007.

WATSON, A. D. J.; YOUNG, K. M.; DUBIELZIG, R. R. *et al.* Primary mesenchymal or mixed-cell-origin lung tumors in four dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc*., v. 202, p. 968-970, 1993.

WITHAM, A. I.; FRENCH, A. F.; HILL, K. E. Extramedullary laryngeal plasmacytoma in a dog. *N. Z. Vet. J.*, v. 60, p. 61-64, 2012.

WITHROW, S. J. Tumors of the respiratory system. In: WITHROW, S. J.; MACEWEN, E. G. *Small Animal Clinical Oncology*. 3. ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001, p. 358-377.

WOOD, E. F.; O'BRIEN, R. T.; YOUNG, K. M. Ultrasound guided fine-needle aspiration of focal parenchymal lesions of the lung in dogs and cats. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 12, p. 338-342, 1998.

OceanofPDF.com

39 Neoplasias Cardíacas

Marlos Gonçalves Sousa e James Newton Bizetto Meira de Andrade

Introdução

Ainda que não sejam diagnosticadas rotineiramente, as neoplasias cardíacas geralmente desencadeiam efusões pericárdicas e tamponamento cardíaco, uma importante condição clínica cujo rápido reconhecimento é mandatório para garantir a sobrevivência do paciente acometido. A combinação da história clínica, do exame físico e de exames complementares permite suspeitar de efusão e tamponamento. O exame citológico de amostras de líquido pericárdico ou pleural pode evidenciar o tipo neoplásico envolvido, apesar de a causa primária muitas vezes ser elucidada apenas após exame histopatológico, valendo-se de técnicas imuno-histoquímicas.

Incidência

O diagnóstico de neoplasias cardíacas não é frequente em cães e é raro em gatos, estimando-se sua prevalência em 0,17 a 0,19% e menor que 0,03% dos tumores evidenciados em cães e gatos, respectivamente. Para a maioria das neoplasias, a ocorrência é mais comum em cães com mais de 10 anos de vida, embora existam relatos de diagnóstico em animais de 7 a 15 anos. O linfoma cardíaco, especificamente, é mais frequentemente diagnosticado em

animais com até 7 anos. Também já se documentou a influência da idade nos gatos, com pelo menos 34% dos casos acometendo animais entre 10 e 15 anos.

Não há predisposição sexual para ocorrência dos tumores cardíacos em cães, embora existam citações que reportem risco de ocorrência possivelmente maior em fêmeas (4 vezes) ou machos castrados (1,6 vez). Nos gatos, entretanto, observam-se mais casos em fêmeas (53%).

A predisposição racial, por sua vez, é variável nos cães, embora existam algumas raças em que a ocorrência é conhecidamente maior. As raças com mais risco (número de cães avaliados/casos de neoplasias cardíacas) são: Saluki (401/6); Buldogue Francês (215/3); Irish Water Spaniel (168/2); Retriever de pelo curto (534/4); Golden Retriever (32.940/215); Boxer (8.496/52); Afghan Hound (2.080/12); Setter Inglês (3.796/21); Scottish Terrier (3.290/16); Boston Terrier (5.225/25); Buldogue (5.580/24) e Pastor-alemão (37.872/129). As raças com menos risco de neoplasias cardíacas são: Sharpei (4.664/1); Chow Chow (6.543/2); Maltês (3.241/1); Dálmata (6.131/2); Poodle Toy (11.482/4); Samoieda (5.416/2); Chihuahua (5.414/2); Cocker Spaniel Americano (31.104/15); Collie (11.917/7); Shih-Tzu (8.200/5); Dachshund (14.079/9); Springer Spaniel Inglês (9.975/7); Pequinês (5.301/4); Yorkshire Terrier (9.064/8); Rottweiler (13.861/13); Beagle (9.462/9) e Poodle Miniatura (19.957/22).

Etiologia

Embora diversos tipos neoplásicos tenham sido relatados no cão e no gato, a maioria das neoplasias cardíacas caninas origina-se ou implanta-se no lado direito do coração, geralmente no átrio. A literatura internacional arrola como tipos histológicos mais comuns, em ordem de importância, o hemangiossarcoma, neoplasias do corpo aórtico, linfomas e tumores ectópicos de tireoide. No Brasil, a percepção clínica aponta para maior

ocorrência de linfomas cardíacos, seguido pelos mesoteliomas, hemangiossarcomas e, finalmente, os tumores de corpo aórtico.

Nos gatos, o linfoma representa pelo menos 31% dos casos diagnosticados de neoplasias cardíacas, enquanto diversos carcinomas metastáticos compõem 19% das ocorrências e os hemangiossarcomas e neoplasias do corpo aórtico apenas 9% e 3%, respectivamente.

É importante lembrar que outros tipos tumorais também podem acometer o coração e estruturas adjacentes, embora sejam muito menos comuns. Citam-se, por exemplo, os mixomas, condrossarcomas, fibrossarcomas, rabdomiossarcomas e os carcinomas de células escamosas.

Linfoma

Células linfoides em quaisquer estágios de diferenciação dão origem ao linfoma. A forma cardíaca é chamada extranodal e pode promover arritmias e/ou efusão pericárdica com tamponamento cardíaco. Pode ser difusa ou nodular e envolver o miocárdio e/ou o pericárdio. Embora seja a principal forma de neoplasia cardíaca nos gatos, sua forma cardíaca é considerada incomum nos cães.

Nos gatos, aproximadamente 80% dos animais com formas mediastinais de linfoma podem ser positivos para o vírus da leucemia viral felina.

Hemangiossarcoma

Trata-se de um tumor originário das células endoteliais vasculares, altamente maligno, também denominado angiossarcoma ou hamangioendotelioma maligno. No coração, costuma se localizar no átrio direito, com destaque para o apêndice auricular direito ou, ainda, nos tecidos adjacentes. Na forma cardíaca, essa neoplasia normalmente se distribui pela superfície epicárdica, sendo composta de células endoteliais ovoides cujo citoplasma é escasso e os núcleos, hipercromáticos, podendo dar origem a espaços vasculares preenchidos por sangue. Entre os órgãos mais acometidos por metástases, destacam-se pulmões, fígado, baço e rins.

Parece haver maior incidência dessa neoplasia em cães das raças Pastor-alemão e Golden Retriever.

Tumores de corpo aórtico

Cerca de 8% das neoplasias cardíacas diagnosticadas nos EUA são tumores do corpo aórtico, representados pelo quimiodectoma e paraganglioma não cromafim. Essas massas são derivadas de células quimiorreceptoras sensíveis à tensão de oxigênio e dióxido de carbono no sangue cuja função fisiológica envolve a regulação do processo respiratório e circulatório. Agrupamentos celulares localizados junto à raiz aórtica (corpo aórtico) constituem o sítio de origem dos tumores de corpo aórtico no cão, embora tais grupos celulares também existam próximos à bifurcação carotídea (corpo carotídeo). Esses tumores são compostos por um delicado estroma conjuntivo que dá suporte a células poliédricas discretamente coradas – cujo citoplasma é vacuolizado ou contém grânulos e os núcleos são esféricos e delicadamente pontilhados. Neoplasias do corpo aórtico não costumam resultar em metástase, embora comumente estejam associadas à alteração estrutural dos tecidos adjacentes.

Os tumores de corpo aórtico são mais frequentemente encontrados em cães braquicefálicos idosos. Contudo, é importante salientar que esses tumores podem ser apenas achados ocasionais em uma avaliação de rotina quando não desencadearem quadros de efusão pericárdica e, consequentemente, promoverem sinais clínicos.

Carcinoma ectópico de tireoide

Os carcinomas ectópicos de tireoide costumam se localizar na base cardíaca, mas, na maioria das vezes, são afuncionais. Essa característica implica na não produção de hormônios tireoidianos, embora possam trazer complicações decorrentes da compressão exercida, promovendo efusão pericárdica e insuficiência cardíaca congestiva direita.

Mesotelioma

O mesotelioma se origina nas membranas serosas, como o pericárdio e a pleura. Geralmente, provoca disfunções cardíacas importantes a partir do desenvolvimento de efusões pericárdicas hemorrágicas, possivelmente causadoras de tamponamento cardíaco. O exame ecocardiográfico normalmente não permite identificar quaisquer estruturas, haja vista tratar-se de tumor difuso cujas massas raramente são grandes o suficiente para permitir sua individualização.

Comportamento natural

Nos cães, por volta de 84% dos casos de neoplasias cardíacas são primários, diferindo-se dos seres humanos nos quais é frequente a ocorrência de neoplasias cardíacas metastáticas. Em cães e gatos, as neoplasias cardíacas geralmente são malignas (pelo menos 56% dos casos caninos e 50% dos casos felinos). Novamente há diferenças com relação aos seres humanos, em que aproximadamente 75% são consideradas benignas.

Embora as neoplasias cardíacas possam ocorrer como massas solitárias intracardíacas e não resultar em efusões pericárdicas, a maioria dos tumores cardíacos é encontrada na superfície do coração e/ou dos grandes vasos, desencadeando quadros de efusão pericárdica. De forma sumarizada, o acúmulo de líquido pericárdico aumenta a pressão intrapericárdica, impede o enchimento atrial e ventricular, diminuindo o débito cardíaco e a pressão arterial que, uma vez reduzidos, desencadeiam respostas neuro-humorais, adrenérgicas e renais. A retenção de sódio e água eleva a pressão venosa, podendo desencadear sinais de insuficiência cardíaca congestiva direita.

Sinais clínicos

Em face dos inúmeros tipos neoplásicos que acometem o coração e sua grande variação no tocante ao comportamento biológico, é natural que os

sinais clínicos manifestados variem intensamente entre pacientes. Entre os fatores responsáveis por tal variação, destacam-se tamanho e localização exata do tumor, bem como a presença de metástases e complicações secundárias, as quais podem influenciar na apresentação clínica do paciente. Não obstante, alguns tumores podem ser apenas achados incidentais durante exames de rotina.

Nos animais com efusão pericárdica, os sinais clínicos apresentados inicialmente estão relacionados com o desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva direita. Esse fato se justifica pela menor pressão de enchimento das câmaras ventriculares direitas comparativamente ao lado esquerdo do coração, de modo que este pode compensar, por maior período, o aumento da pressão intrapericárdica.

Os sinais clínicos mais comuns das neoplasias cardíacas são apatia, letargia, anorexia, fraqueza, perda de peso, dificuldade respiratória, intolerância a exercícios, distensão abdominal, síncope e colapso. Entre os achados físicos estão distensão venosa jugular, hepatomegalia, efusão pleural, ascite, sons cardíacos abafados, sons de fricção pericárdica, palidez, taquipneia, taquicardia, pulso arterial fraco/*pulsus paradoxus* e reflexo hepatojugular positivo. Há que se considerar que, caso a neoplasia cardíaca não seja primária, poderá existir uma miríade de sinais clínicos além daqueles relacionados exclusivamente à insuficiência cardíaca congestiva. Além disso, é apropriado destacar a possibilidade de as neoplasias cardíacas causarem arritmias importantes, as quais poderão, em alguns casos, acarretar sinais clínicos relacionados com a redução do débito cardíaco, como cansaço, alterações respiratórias e síncopes. Na maioria dos casos, entretanto, detecta-se apenas taquicardia sinusal compensatória, atribuída à redução do débito cardíaco pelo tamponamento.

A tríade de Beck normalmente encontra-se presente quando há grande quantidade de efusão pericárdica. Esse conjunto de achados físicos inclui distensão e/ou pulso jugular, pulso arterial fraco ou de intensidade variável

e abafamento dos sons cardíacos. Nesses casos, a suspeita de efusão pericárdica é bastante intensa. Ademais, é possível que os tumores cardíacos promovam efusão pleural e, destarte, sinais de dispneia restritiva.

Os tumores mais frequentemente associados ao desenvolvimento de efusão e tamponamento pericárdico são hemangiossarcoma, mesotelioma e tumores de corpo aórtico. Neoplasias na base cardíaca podem causar a síndrome da veia cava, caracterizada por edema de cabeça, pescoço e membros torácicos. Algumas vezes, no entanto, esses tumores podem se apresentar sem causar sinais clínicos.

Diagnóstico

As análises citológicas do líquido pericárdico drenado podem ser empregadas na tentativa de se estabelecer o diagnóstico da neoplasia cardíaca em questão. Quando não há efusão pericárdica, o diagnóstico normalmente é estabelecido de forma incidental durante um exame de rotina ou destinado a outro fim ou, ainda, durante um exame necroscópico.

Considerando-se que a maioria dos cães com neoplasia cardíaca é trazida ao consultório veterinário em virtude dos sinais de insuficiência cardíaca congestiva direita decorrentes da efusão pericárdica, recomenda-se recorrer ao fluxograma ilustrado na Figura 39.1 na abordagem diagnóstica da efusão pericárdica. Tão logo possa ser realizada a pericardiocentese ou toracocentese, uma alíquota do fluido removido deverá, obrigatoriamente, ser encaminhada para análise citológica. Em se tratando de efusão de origem neoplásica, poder-se-á estabelecer o diagnóstico definitivo.

Embora seja rotineiramente empregado, o diagnóstico citológico da neoplasia cardíaca a partir de amostras de fluido pericárdico e/ou pleural é questionável. Diversos distúrbios neoplásicos intrapericárdicos não se esfoliam e contagens elevadas de células mesoteliais reativas são encontradas em todas as amostras de fluido pericárdico. Assim, a correta identificação citológica de efusões de origem neoplásica é considerada

complexa e, portanto, deve ser encarada com cautela. Um estudo realizado em animais demonstrou que 74% das efusões neoplásicas não foram diagnosticadas com base nos achados citológicos do líquido pericárdico, ao passo que 13% das efusões não neoplásicas foram erroneamente consideradas neoplásicas em tais análises.

Embora a avaliação do líquido pericárdico e/ou pleural possa demonstrar grande número de células mesoteliais agrupadas, o diagnóstico citológico do mesotelioma é difícil, pois é impossível diferenciar células mesoteliais neoplásicas daquelas apenas reativas. Já se propôs uma alternativa para a diferenciação entre quadros neoplásicos ou não neoplásicos por meio da análise do pH da efusão. Contudo, uma pesquisa demonstrou que tal procedimento é de pouca valia em cães com efusão pericárdica. Outro estudo identificou maiores concentrações de troponina cardíaca I no líquido pericárdico de cães com efusão não neoplásica comparativamente ao grupo de cães cuja efusão era de origem neoplásica. No entanto, houve sobreposição na faixa de variação dos dois grupos, não sendo constatada diferença estatística entre ambos. Desse modo, a alternativa mais confiável para o diagnóstico ainda se baseia no exame histopatológico do pericárdio acometido cuja coloração imuno-histoquímica expressa as citoqueratinas e a vimentina.

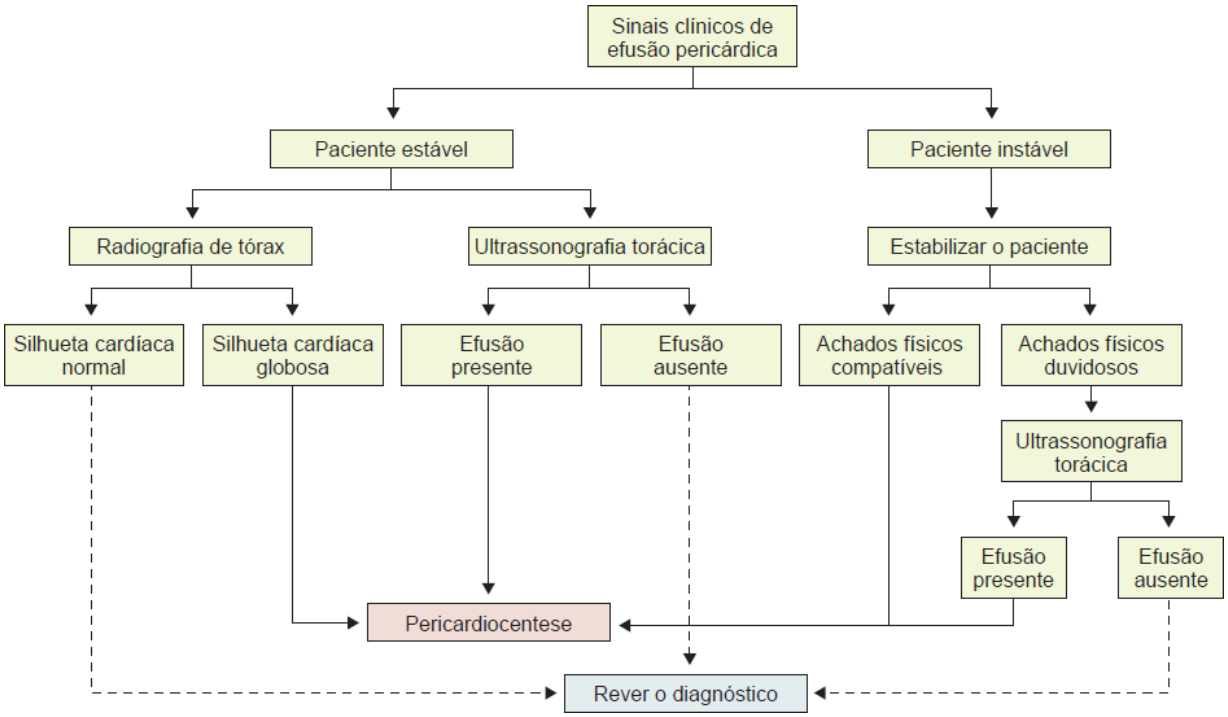


Figura 39.1 Abordagem clínica da efusão pericárdica em cães e gatos.

Outras modalidades diagnósticas, como os exames radiográfico, ecocardiográfico e eletrocardiográfico, são auxiliares na elucidação dos casos de neoplasia cardíaca, especialmente aqueles nos quais a presença de efusão pericárdica e/ou pleural se traduz em consequências mais graves no tocante à função cardíaca. Ademais, métodos de imagem mais modernos, como tomografia computadorizada e ressonância magnética, podem ser empregados buscando-se identificar as massas, sendo particularmente úteis em situações em que o exame ecocardiográfico não permite a perfeita elucidação da origem e a delimitação da estrutura junto ao coração ou aos grandes vasos.

Quando houver efusão pericárdica, as radiografias evidenciarão uma silhueta cardíaca aumentada e globosa (Figura 39.2), sem aumento de uma câmara cardíaca específica. É possível que haja elevação da traqueia, principalmente nos casos de tumores da base cardíaca, além de distensão da veia cava caudal, efusão pleural, hepatomegalia e ascite.

O exame ultrassonográfico do coração, chamado ecocardiografia, é considerado o método de escolha para diagnosticar efusões pericárdicas (Figura 39.3). Ademais, normalmente permite evidenciar massas cardíacas, respeitando-se as devidas limitações técnicas imposta pelo tamanho, localização e padrão de crescimento do tumor (Figuras 39.4 e 39.5). A efusão é caracterizada por uma área anecoica entre o epicárdio e o pericárdio, o qual se torna mais ecogênico. A dimensão dependerá da quantidade de líquido acumulada e esta não é, necessariamente, determinante de tamponamento cardíaco. Para diagnosticar tamponamento, é necessário identificar colapso diastólico do átrio e ventrículo direitos em decorrência da elevação da pressão intrapericárdica frente à pressão diastólica das câmaras colapsadas (ver Figura 39.3). Outros achados ecocardiográficos incluem movimentação cardíaca anormal (a qual é responsável pela alternância elétrica no ECG), com movimento paradoxal do septo, diminuição dos diâmetros ventriculares principalmente na inspiração e diminuição da curva E-F da valva mitral.

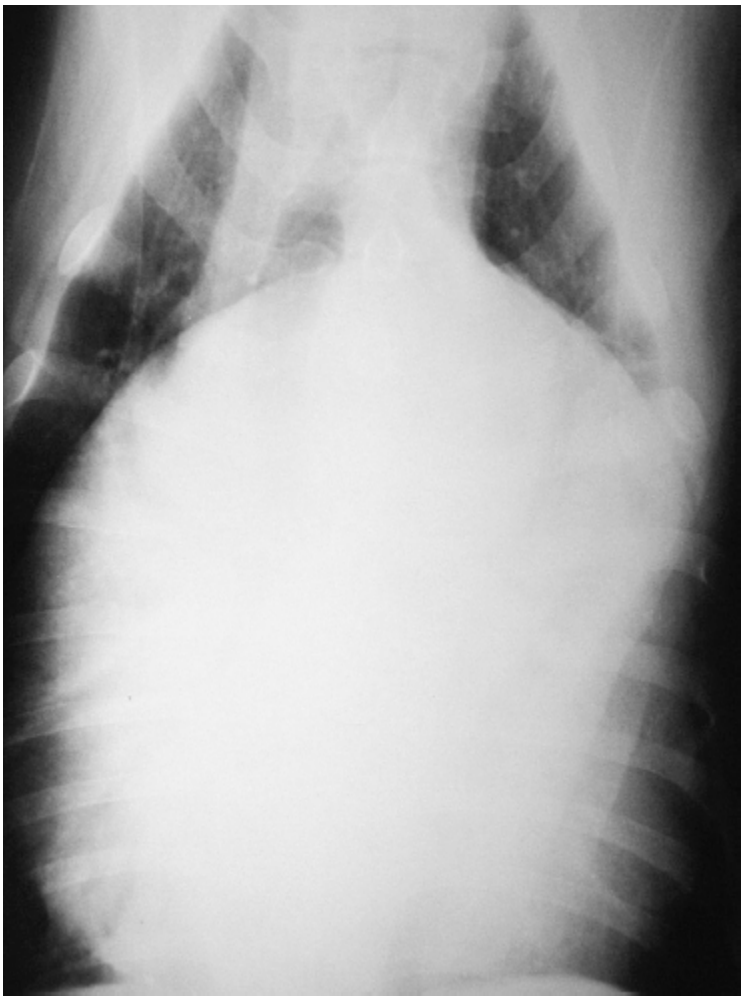


Figura 39.2 Imagem radiográfica dorsoventral mostrando silhueta cardíaca globosa decorrente de grave acúmulo de efusão pericárdica em um cão.

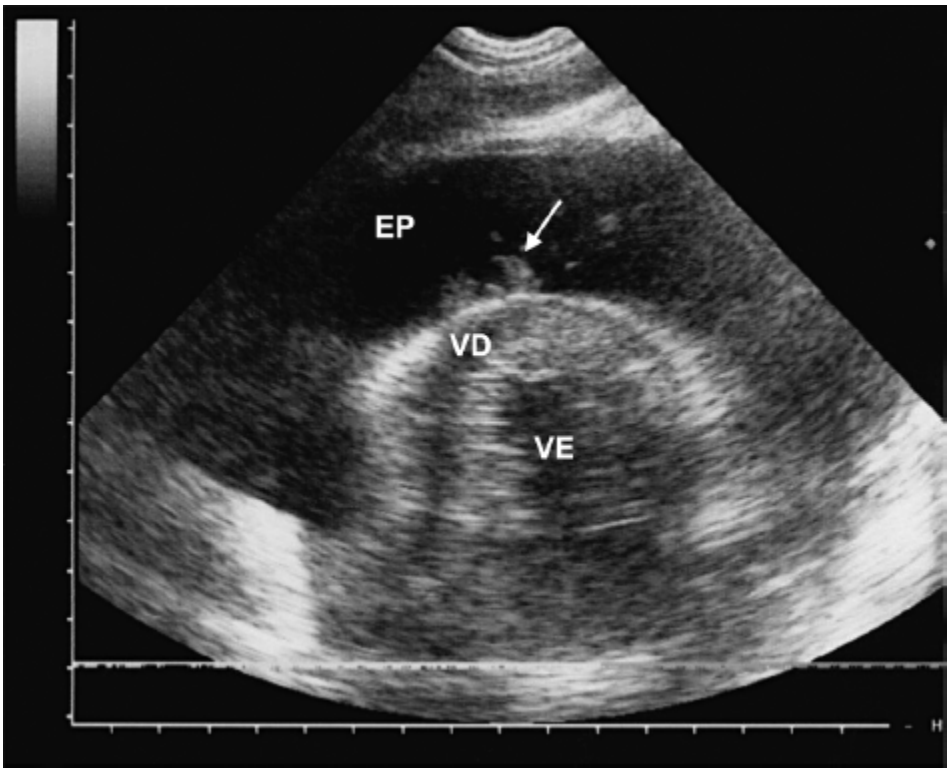


Figura 39.3 Imagem ecocardiográfica em modo bidimensional, evidenciando grande volume de efusão pericárdica causando colapso diastólico do ventrículo esquerdo (tamponamento cardíaco) em cão diagnosticado com mesotelioma. Pode-se, ainda, identificar pequenas massas aderidas ao epicárdio (seta). EP = efusão pericárdica; VD = ventrículo direito; VE = ventrículo esquerdo.

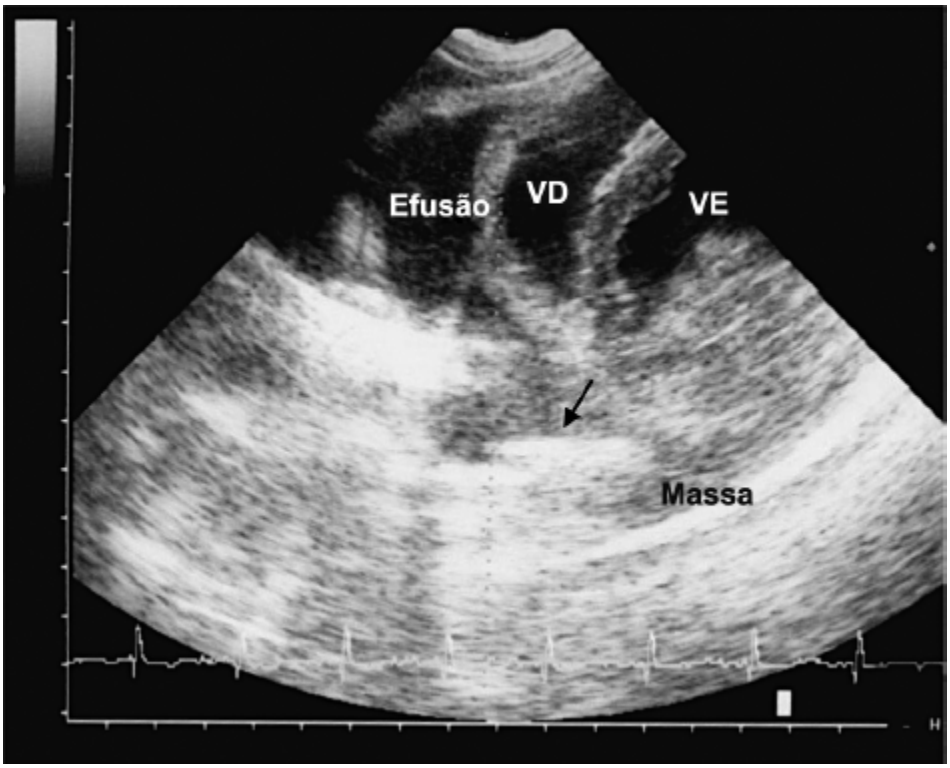


Figura 39.4 Imagem ecocardiográfica em modo bidimensional, evidenciando grande volume de efusão pericárdica e massa (seta) originária do coração e, nesta imagem, visualizada no saco pericárdico de um cão. Nesse caso, o exame citológico constatou tratar-se de hemangiossarcoma. VD = ventrículo direito; VE = ventrículo esquerdo.

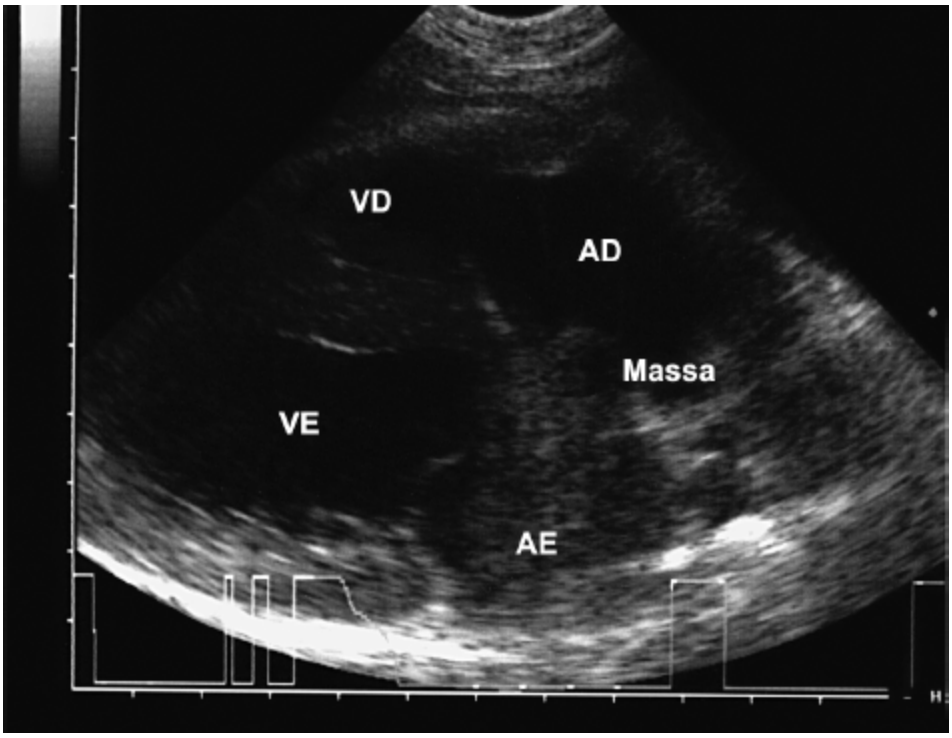


Figura 39.5 Imagem ecocardiográfica em modo bidimensional, evidenciando massa localizada na aorta ascendente de um cão, com prolongamento para o átrio esquerdo. O exame *post-mortem* constatou tratar-se de um caso quimiodectoma. AD = átrio direito; AE = átrio esquerdo; VD = ventrículo direito; VE = ventrículo esquerdo.

No que diz respeito aos achados eletrocardiográficos, as neoplasias cardíacas podem, eventualmente, causar arritmias, incluindo fibrilação atrial, complexos atriais prematuros, taquicardia atrial, complexos ventriculares prematuros e taquicardia ventricular. No entanto, muitos animais acometidos apresentam apenas taquicardia sinusal e, na existência de efusão pericárdica, supressão de milivoltagem e/ou alternância elétrica.

A despeito das possíveis alterações arroladas anteriormente nos exames complementares, é necessário considerar que diversas outras afecções podem suscitar manifestações clínicas semelhantes àquelas desencadeadas pelas neoplasias cardíacas. As condições a serem consideradas como possíveis diagnósticos diferenciais nesses casos são:

- Outras causas de insuficiência cardíaca congestiva:
  - Doenças valvares

  - Cardiomiopatias
  - Cor pulmonale
  - Hipertensão pulmonar
- Insuficiência hepática
- Neoplasia abdominal com hemorragia
- Nefropatia com perda proteica
- Enteropatia com perda proteica.

Tratamento

A pericardiocentese é o tratamento de escolha para estabilização inicial dos animais com efusão pericárdica e tamponamento cardíaco. Contudo, é recomendável consultar informações em literatura específica acerca da estabilização medicamentosa do paciente com efusão pericárdica/tamponamento cardíaco previamente à pericardiocentese.

As diretrizes para realização da pericardiocentese encontram-se listadas sequencialmente no Quadro 39.1. Como discutido anteriormente no tópico diagnóstico, trata-se, ademais, de um importante recurso para obtenção do fluido a ser empregado no diagnóstico laboratorial da etiologia da efusão, seja esta neoplásica ou não.

A drenagem do fluido pericárdico é, entretanto, apenas paliativa nos casos de neoplasia cardíaca/pericárdica/torácica. Nesses casos, opta-se pela pericardiectomia total ou parcial (abaixo dos nervos frênicos), em virtude da recorrência da efusão e da necessidade de biopsia e histopatologia para se firmar o diagnóstico definitivo. A intervenção cirúrgica alivia os sinais e evita recidiva de tamponamento e posterior pericardite constritiva em animais com efusão pericárdica. O acesso pode ser via toracotomia lateral esquerda ou direita, esternotomia mediana, esternotomia em “H” ou toracoscopia (Figuras 39.6 a 39.8).

Nos casos de hemangiossarcoma, a ressecção do tumor é possível, embora o prognóstico seja sempre desfavorável. A ressecção do pericárdio

não aumenta a sobrevida quando o tumor é um hemangiossarcoma ou mesotelioma, mas a cirurgia e a biopsia são necessárias para se confirmar o diagnóstico. Eventualmente, será possível remover cirurgicamente os quimiodectomas. Tumores do corpo aórtico costumam envolver o pericárdico, e a pericardiectomia geralmente beneficia o paciente, a despeito da presença ou ausência de efusão pericárdica. Desse modo, a pericardiectomia é recomendada na maioria dos casos de neoplasias cardíacas.

Quadro 39.1 Diretrizes para realização de pericardiocentese em cães e gatos.

1. Tricotomizar e preparar cirurgicamente (antissepsia) uma grande área no hemitórax direito (do esterno à metade do tórax; da 3a à 8ª costela)
2. Realizar bloqueio anestésico local. Pode ser necessário sedar o paciente inquieto ou bravo
3. Posicionar o animal em decúbito esternal ou lateral esquerdo (Figura 39.6)
4. Monitorar o traçado eletrocardiográfico continuamente ao longo do procedimento
5. Determinar o local da perfuração, baseando-se nas radiografias (geralmente entre 4º e 6º espaços intercostais, próximo à junção costocondral)
6. Introduzir cateter venoso periférico (com mandril) nº 16 a 20 acoplado à seringa, preferencialmente com torneira de três vias e tubo de extensão
7. Aplicar pressão negativa à seringa e avançar o cateter com cautela, tão logo adentre a cavidade torácica
8. Caso haja efusão pleural, esta será drenada imediatamente após penetração do cateter na

caixa torácica

9. Dando sequência à introdução do cateter, perceber-se-á uma sensação de rompimento e, com mínimo avanço, penetrar-se-á no pericárdio. Observar a ocorrência de complexos ventriculares prematuros no traçado eletrocardiográfico, pois sugerem o contato acidental do cateter com o coração. Nesse caso, retroceder delicadamente parte do cateter

10. Interromper a introdução do cateter tão logo comece a drenar (Figura 39.7). O líquido pericárdico geralmente não se coagula (Figura 39.8)

11. Desconectar a seringa, retirar o mandril do interior do cateter e conectá-lo a uma válvula de três vias, em cujas saídas serão acoplados uma seringa para dar prosseguimento à drenagem e um tubo extensor ou equipo para permitir a drenagem do fluido pericárdico sem a necessidade de desconexão do sistema fechado

12. Havendo interrupção do fluxo, pequenas e delicadas modificações na posição do cateter podem auxiliar na remoção do fluxo remanescente. Caso tal manobra não seja eficaz, é provável que o volume de fluido já tenha se esgotado o suficiente para colapsar de forma significativa o espaço pericárdico. A partir de então, deve-se remover o cateter

13. Higienizar o sítio de introdução do cateter.



Figura 39.6 Posicionamento do animal durante a pericardiocentese. É possível notar os eletrodos conectados aos membros para captação do traçado eletrocardiográfico, cujo monitoramento é fundamental ao longo do procedimento.



Figura 39.7 Detalhe da introdução do cateter na cavidade torácica. Uma vez iniciada a drenagem, o cateter é, então, conectado a uma válvula de três vias para possibilitar a remoção do líquido pericárdico sem a necessidade de abertura do sistema.



Figura 39.8 Aspecto do líquido pericárdico drenado. Embora lembre sangue, é importante ressaltar que não ocorre coagulação.

Quimioterapia e radioterapia podem ser utilizadas, embora tenham valor limitado e custo elevado. Nos casos de hemangiossarcoma, protocolos envolvendo a doxorrubicina têm sido utilizados, associados ou não à cirurgia. Para os casos de mesotelioma, tem sido estudado o uso intracavitário de cisplatina e carboplatina. Recomenda-se consultar os capítulos referentes a cada neoplasia em particular para informações detalhadas a respeito dos protocolos quimioterápicos disponíveis e recomendados atualmente.

Prognóstico

A maioria das neoplasias cardíacas apresenta prognóstico que varia de reservado a desfavorável. Para os hemangiossarcomas tratados apenas pela ressecção cirúrgica, a sobrevida média em animais varia de 45 dias a 5 meses. Embora essa taxa aumente quando o tratamento é associado à quimioterapia, a média relatada permanece em torno de 164 dias. Nas neoplasias de corpo aórtico, o prognóstico pode não ser desfavorável,

especialmente quando o tumor for pouco exsudativo ou houver mínimo comprometimento pericárdico. Já se reportou que a taxa de sobrevivência aumenta significativamente (de 42 para 730 dias) em cães com neoplasias de corpo aórtico submetidos à pericardiectomia comparativamente àqueles que não foram operados.

Perspectivas futuras

A crescente longevidade dos animais tem intensificado a busca por novos métodos diagnósticos e terapêuticos. Nesse sentido, é provável que novos protocolos quimioterápicos tragam outra perspectiva aos pacientes caninos e felinos diagnosticados com neoplasias cardíacas. O aprimoramento dos métodos de diagnóstico por imagem certamente favorecerá a identificação da origem do tumor e/ou seu sítio de implantação no tecido cardíaco. Além disso, métodos imunológicos de identificação celular poderão facilitar o reconhecimento das neoplasias a partir das efusões pericárdicas e pleurais, tornando o diagnóstico citológico, de fato, confiável.

Bibliografia

ALLEMAN, A. R. Abdominal, thoracic, and pericardial effusions. *Vet. Clin. North America*, v. 33, n.1, p. 89-118, 2003.

DE-ANDRADE, J. N. B. M. Afecciones pericárdicas. In: BELERENIAN, G.; MUCHA, C. J.; CAMACHO, A. A.; GRAU, J. M. *Afecciones cardiovasculares en pequeños animales*. 2. ed. Buenos Aires: Inter-médica, p. 349-358, 2007.

FINE, D. M.; TOBIAS, A. H.; JACOB, K. A. Use of pericardial fluid pH to distinguish between idiopathic and neoplastic effusions. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 17, n. 4, p. 525-529, 2003.

GIDLEWSKI, J.; PETRIE, J. P. Pericardiocentesis and principles of echocardiographic imaging in the patient with cardiac neoplasia. *Clin. Tech Small Anim. Pract.*, v. 18, n. 2, p. 131-134, 2003.

HARDY, W. D. Hematopoietic tumors of the cat. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v.17, p. 921-940, 1981.

JACKSON, J.; RICHTER K. P.; LAUNER D. P. Thoracoscopic partial pericardiectomy in 13 dogs. *J. Vet. Int. Med.*, v. 13, n. 6, p. 529-533, 1999.

JONES, T. C.; HUNT, R. D.; KING, N. W. Sistema cardiovascular. In: JONES, T. C.; HUNT, R. D.; KING, N. W. *Patologia Veterinária*. 6. ed. São Paulo: Manole, p. 991-1025, 2000.

KERSTETTER, K. K.; KRAHWINKEL, D. J. J.; MILLIS, D. L. *et al*. Pericardiectomy in dogs: 22 cases (1978-1994). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 211, n. 6, p. 736-40, 1997.

KIENLE, R. D. Pericardial diseases and cardiac neoplasia. In: KITTLESON, M. D.; KIENLE, R. D. *Small Animal Cardiovascular Medicine*. Saint Louis: Mosby, p. 413-432, 1998.

KISSEBERTH, W. C. Neoplasia of the heart. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 5. ed. Saint Louis: Saunders, p. 700-706, 2013.

LINDE, A.; SUMMERFIELD, N. J.; SLEEPER, M. M. *et al*. Pilot study on cardiac troponin I levels in dogs with pericardial effusion. *J. Vet. Cardiol.*, v. 8, n. 1, p. 19-23, 2006.

MACGREGOR, J. M.; FARIA, M. L.; MOORE, A. S. *et al*. Cardiac lymphoma and pericardial effusion in dogs: 12 cases (1994-2004). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 227, n. 9, p. 1449-1453, 2005.

MCDONOUGH, S. P.; MACLACHLAN, N. J.; TOBIAS, A. H. Canine pericardial mesothelioma. *Vet. Pathol.*, v. 29, n. 3, p. 256-60, 1992.

MILLER, M. W.; SISSON, D. D. Pericardial disorders. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. *Textbook of veterinary internal medicine – diseases of the dog and cat*. 5. ed. Philadelphia: Saunders, p. 923-936, 2000.

MOORE, A. S. Malignant effusions. In: BONAGURA, J. D.; TWEDT, D.C. *Kirk's current veterinary therapy*. 15. ed. St. Louis: Elsevier, p.341-344, 2014.

RUSH, J. E. Pericardial effusion. In: TILLEY, L. P.; SMITH, F. W. K. *The 5 minute veterinary consult – canine and feline*. Baltimore: Williams & Wilkins, p. 924-925, 1997.

SISSON, D. D.; THOMAS, W. P.; RUEHL, W. W. *et al*. Diagnostic value of pericardial fluid analysis in the dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 184, n. 1, p. 51-55, 1984.

WARE, W. A. Neoplasias cardíacas. In: TILLEY, L. P.; GOODWIN, J. K. *Manual de Cardiologia para C*ães e *Gatos*. 3. ed. São Paulo: Roca, p. 249-258, 2002.

OceanofPDF.com

40 Neoplasias Mamárias

Andrigo Barboza De Nardi, Talita Mariana Morata Raposo Ferreira
e Karen Abrantes da Assunção

Neoplasias mamárias em cadelas

Incidência e etiologia

Os tumores de glândulas mamárias são os tumores mais frequentes nas cadelas, representando cerca de 50 a 70% de todas as neoplasias nessa espécie. Da mesma forma nas mulheres, o câncer de mama também é o tumor mais comum e estima-se o surgimento de 1 milhão de novos casos no mundo a cada ano, proporcionando alto risco de óbitos por conta das metástases secundárias a essa neoplasia. No entanto, a incidência nas cadelas é três vezes maior do que nas mulheres.

Em razão da elevada incidência dos tumores mamários em fêmeas da espécie canina, seu estudo vem crescendo em relação a outras afecções. Cada vez mais, os proprietários exigem que seus animais de estimação tenham atenção semelhante àquela prestada aos doentes humanos. Além disso, os estudos dos tumores mamários caninos fornecem informações importantes também no âmbito da Oncologia comparada, uma vez que as cadelas são consideradas um excelente modelo comparativo ao entendimento da carcinogênese dessa neoplasia em virtude de os aspectos

epidemiológicos, clínicos, comportamento biológico e molecular serem semelhantes aos apresentados nas mulheres.

Estima-se que no Brasil a incidência de tumores malignos caninos seja superior a 70%, sendo maior do que nos EUA, cuja incidência descrita é de 50%, possivelmente pela prática comum de realização de ovário-histerectomia (OH) em cadelas jovens.

O tumor mamário acomete principalmente fêmeas caninas de meia-idade a idosas com faixa etária entre 7 e 12 anos. Cães com menos de 5 anos raramente são acometidos por tumores mamários, especialmente tumores malignos. Entretanto, a idade de incidência pode variar com o tempo de vida das raças caninas, assim cães de grande porte que naturalmente apresentam menor tempo de vida tendem a apresentar tumores mamários em idades mais jovens do que cães de pequeno porte. Já em machos, é descrito um risco bastante inferior (1% ou menos) de desenvolvimento de tumor de glândula mamária.

As raças nas quais se observa maior incidência dessa neoplasia são Poodle, Dachshund, Yorkshire Terrier, Cocker Spaniel, Pastor-alemão, Boxer, Fox Terrier, além dos animais sem raça definida (SRD); há também variações no acometimento de determinadas raças dependendo da localização geográfica. A presença acentuada dos tumores mamários em algumas raças sugere um envolvimento hereditário e suscetibilidade genética dessa neoplasia, sendo considerada um importante fator de risco, assim como a idade e a exposição hormonal.

Em mulheres, sabe-se que a mutação familiar nos genes *BRCA 1* e *BRCA 2* está relacionada com um risco acumulativo de 85% de desenvolvimento do câncer de mama, enquanto, em cães, a avaliação desses marcadores apresentou resultados contraditórios, mas, quando há mutação concomitante de ambos os genes, parece haver um aumento do risco em algumas raças.

Vários estudos têm sido realizados na tentativa de se comprovar o envolvimento da exposição hormonal no desenvolvimento do câncer de

mama. O estrógeno e a progesterona são necessários para o desenvolvimento e a maturação natural da glândula mamária. Esses hormônios têm efeito mitogênico sobre o epitélio das células mamárias e induzem proliferação do epitélio ductal intralobular e desenvolvimento dos ductos e lóbulos que resultam no crescimento das glândulas mamárias, apresentando uma importante influência na carcinogênese dos tumores mamários.

Existem diferenças significativas quanto ao índice de risco em cadelas castradas e não castradas dependendo da fase em que a intervenção cirúrgica é efetuada. A OH realizada antes do primeiro estro reduz o risco de desenvolvimento da neoplasia mamária para 0,5%. Entretanto, o efeito protetor da castração diminui rapidamente com o decorrer dos próximos ciclos estrais. Assim, o risco aumenta para 8% nas fêmeas esterilizadas após o primeiro estro e 26% após o segundo ciclo estral. A maioria dos estudos não identificou benefício da castração após os 4 anos de idade, embora o risco de tumores benignos parece reduzir com a OH mesmo em idade avançada.

Desse modo, a prevenção da exposição hormonal durante o período da puberdade, fase em que as glândulas mamárias se desenvolvem e se tornam maduras, seria o melhor método para prevenir os tumores mamários, ou seja, antes do início do ciclo estral. Sugere-se, portanto, que os efeitos dos hormônios ovarianos essenciais e irreversíveis para o risco de desenvolvimento do tumor das glândulas mamárias ocorram no início da vida.

A maioria dos estudos não conseguiu comprovar se a variação hormonal fisiológica sobre as glândulas mamárias, como irregularidades do ciclo estral, cistos foliculares ovarianos, corpo lúteo persistente, hiperplasia endometrial cística, pseudociese e parto, os quais normalmente ocorrem depois dos primeiros ciclos estrais, teria influência significativa no

desenvolvimento tumoral. O efeito protetor da gestação, bem conhecido em humanos, também não foi demonstrado nos cães.

O uso de progestágenos injetáveis para prevenir o estro em cães já foi correlacionado com o aumento da incidência de tumores benignos e o aumento da incidência tardia de tumores malignos. A administração prolongada de estrógenos, por sua vez, não tem demonstrado aumento no número de casos de tumores mamários em cães, embora o risco da ocorrência de neoplasias malignas foi maior após um longo período de administração experimental de estrógenos combinados com progestágenos. A progesterona, assim como os progestágenos sintéticos (acetato de clormadinona e acetato de medroxiprogesterona), induzem o desenvolvimento lóbulo-alveolar completo da glândula mamária, com hiperplasia de elementos secretórios e mioepiteliais, ao passo que o estradiol estimula o crescimento ductal.

A administração de progestágenos pode inclusive levar ao acometimento de cadelas mais jovens. Segundo Norwegian Canine Cancer Registry, cães que receberam progestágenos exógenos para prevenção do estro tiveram um aumento de 2,3 vezes do risco de desenvolvimento de tumores mamários.

O tecido normal da glândula mamária contém tanto receptores de estrógeno (RE) como receptores de progesterona (RP), semelhantemente ao que ocorre nos tumores benignos. Enquanto nos carcinomas a expressão desses receptores é baixa, nas metástases, raramente são expressos.

A concentração desses receptores hormonais também é influenciada pela idade e pelo *status* hormonal, assim cadelas intactas e mais jovens na fase de estro apresentam maior chance de terem tumores positivos para esses receptores do que as cadelas castradas e mais velhas. Além disso, as expressões de RE e RP estão inversamente correlacionadas com o tamanho tumoral e o tipo histopatológico, uma vez que tumores grandes e indiferenciados ou os carcinomas anaplásicos normalmente não expressam esses receptores hormonais – esse dado sugere uma independência

hormonal e uma associação da perda desses receptores com a agressividade tumoral e com o comportamento clínico.

Em um estudo de Millanta *et al.* com 85 lesões mamárias (28 displasias, 21 lesões benignas e 36 carcinomas [4 *in situ* e 32 invasivos]) provenientes de 47 cães, com mais 10 amostras de tecido mamário normal, verificou-se que 100% das amostras normais e displásicas e 95% dos tumores benignos foram positivos para os receptores de estrógeno.[1,2] Dos carcinomas invasivos, 92% apresentaram alguma coloração para RE, embora somente em 62% observou-se forte marcação nuclear. Nenhuma diferença significativa na expressão quantitativa de RE foi encontrada entre as lesões normais, displásicas, benignas e *in situ*, ao passo que a expressão de RE em carcinomas invasivos foi significativamente mais baixa. Nesse mesmo estudo, a expressão de RP também foi menor em lesões malignas e benignas quando comparada com o tecido mamário normal.

O hormônio do crescimento (GH) apresenta participação direta sobre o tecido mamário, atuando também de forma indireta por intermédio do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1). Ambos estão implicados na carcinogênese do câncer de mama nas mulheres e acredita-se que em cadelas também.

Já os níveis de prolactina, cuja expressão foi avaliada no tecido e no soro sanguíneo de cadelas com tumores mamários malignos e benignos, foram significativamente maiores nas amostras de neoplasia e no soro sanguíneo de pacientes com tumores malignos.

A dieta e a obesidade também podem contribuir com o risco de desenvolvimento de tumores mamários, porém em menor grau. Estudos epidemiológicos em roedores e humanos demonstraram que dietas muito gordurosas e a obesidade aumentam o risco da ocorrência das neoplasias mamárias.

A obesidade está associada a uma diminuição da concentração sérica de hormônio sexual ligado à globulina, resultando no aumento de níveis

séricos de estrógeno livre. Além disso, o tecido adiposo pode ser uma fonte de aumento de produção de estrógeno via aromatase mediada pela conversão de andrógenos.

Outros fatores podem ter importância na progressão dos tumores mamários caninos e, sempre que possível, devem ser avaliados: Ki-67, E-caderina, EGFR, HER-2, BCL-2, ciclo-oxigenase-2 (COX-2), BAX, caspases 3 e 8, VEGF e p-53.

Comportamento natural

Os tumores benignos apresentam evolução lenta, são circunscritos e não aderidos aos tecidos adjacentes, enquanto os tumores malignos exibem crescimento invasivo e, na maioria das vezes, evolução rápida e podem se espalhar para outros locais. As metástases dos tumores mamários podem ocorrer tanto pela via linfática como pela hematógena e os principais órgãos afetados são os linfonodos regionais, o pulmão, o fígado, o baço, a pele, o encéfalo, os ossos e os rins.

Segundo Sorenmo, a sobrevida global de 2 anos de cadelas com neoplasias malignas é de 25 a 40%, entretanto essa sobrevida pode ser influenciada por vários fatores, como o tipo histológico, grau de malignidade, estádio da doença e tratamento utilizado.[3]

Sinais clínicos

Normalmente, as cadelas com tumores mamários estão clinicamente saudáveis no momento do diagnóstico e os tumores podem ser facilmente identificados por um profissional durante o exame físico de rotina. As cadelas não castradas e idosas devem ser submetidas a uma análise mais minuciosa das glândulas mamárias por apresentarem maior risco.

Os tumores mamários normalmente apresentam-se como nódulos circunscritos de tamanho variado, podendo ser bem pequenos e até mesmo extremamente desenvolvidos (Figura 40.1). Alguns tumores podem ser irregulares, estar ulcerados, inflamados e aderidos à musculatura. A

mobilidade tumoral é variável. Quando os tumores estão ulcerados, pode ocorrer contaminação bacteriana secundária evoluindo para áreas de necrose.

A maioria das cadelas apresenta cinco pares de glândulas mamárias, embora quatro ou seis pares já tenham sido verificados em raros casos, sendo duas mamas torácicas, cranial e caudal (M1 e M2, respectivamente), duas mamas abdominais, cranial e caudal (M3 e M4, respectivamente) e uma mama inguinal (M5). As mamas abdominais caudais e inguinais são as mais acometidas em virtude do maior tamanho tecidual, necessitando também de palpação mais minuciosa, pois a identificação de tumores pequenos pode ser dificultada (Figura 40.2). Aproximadamente, 66% das neoplasias localizam-se nessas glândulas, por serem as que contêm maior quantidade de parênquima mamário, sofrendo maior alteração proliferativa em resposta aos hormônios ovarianos.

Em cerca de 70% dos casos, estão presentes mais de um nódulo em uma mesma glândula mamária ou envolvendo simultaneamente mais de uma glândula, podendo ainda apresentar tipos histológicos distintos. Assim, todos os tumores mamários devem ser biopsiados, por poder se tratar de tumores primariamente independentes. Os tumores com piores prognósticos determinarão a evolução clínica dos pacientes.

O carcinoma inflamatório é um tipo de tumor mamário maligno bastante incomum que, microscopicamente, caracteriza-se pela presença de qualquer tipo de carcinoma mamário associado a uma intensa reação inflamatória e à presença de êmbolos tumorais em vasos linfáticos na derme. Macroscopicamente, manifesta-se com uma apresentação clínica única, sinais de dor aguda, edema acentuado das glândulas mamárias, calor, eritema, endurecimento e espessamento da região, podendo acometer uma ou ambas as cadeias mamárias. Linfedema pode ser observado em um ou em ambos os membros pélvicos como resultado da obstrução dos vasos

linfáticos. Suspeita-se desse tipo de tumor quando ocorre crescimento tumoral rápido associado aos sinais clínicos (Figura 40.3).



Figura 40.1 Fêmea canina com neoplasia em mama abdominal caudal (M4) esquerda. Tumor maior que 5 cm de diâmetro, irregular, não aderido à musculatura e não ulcerado.



Figura 40.2 Paciente com neoplasia mamária em mamas abdominais caudais (M4) e mamas inguinais (M5), direita e esquerda. Nota-se a presença de um par a mais de

glândula mamária caudal à M5.

O prognóstico dessa neoplasia é desfavorável, uma vez que a maioria das cadelas com carcinoma inflamatório apresenta metástases a distância, principalmente em linfonodos inguinais e ilíacos internos, pulmões, fígado, rins e, com menos frequência, em ossos, bem como sintomatologia de doença sistêmica.

O diagnóstico dessa neoplasia é baseado no exame clínico das mamas e nos achados histopatológicos. O tratamento cirúrgico não é indicado. O carcinoma inflamatório pode acometer tanto humanos quanto cães, sendo estes últimos a única espécie animal em que o câncer ocorre espontaneamente. É importante diferenciar o carcinoma inflamatório de mastite inflamatória, embora esta seja menos comum em cães, tenda a ser mais localizada e, em geral, ocorra após o estro, a gestação ou a pseudogestação.

Diagnóstico

Deve incluir exame físico geral do paciente e exame minucioso das mamas. A palpação retal pode revelar linfadenopatia ilíaca interna. Exames complementares devem ser realizados como hematológico e bioquímico sérico (função renal e hepática) para avaliação do estado de saúde do paciente, permitindo, assim, o planejamento terapêutico. O coagulograma deve ser realizado quando há suspeita da ocorrência de carcinoma inflamatório em razão da associação com a coagulação intravas-cular disseminada.

Outro exame importante para determinar o estado de saúde do paciente e o estadiamento tumoral é o exame radiográfico do tórax em três projeções (lateral direita, lateral esquerda e ventrodorsal), para verificar presença de metástases no parênquima pulmonar (Figura 40.4) e em linfonodos esternais. Lesões pulmonares com 6 a 8 mm já podem ser detectadas pelo exame radiográfico convencional, entretanto, para detecção precoce de

metástases, com tamanhos inferiores a 6 mm, deve ser utilizada a tomografia computadorizada.



Figura 40.3 Paciente com carcinoma inflamatório. É possível observar o acometimento das mamas abdominais craniais (M3), abdominais caudais (M4), inguinais (M5) direita e esquerda, apresentação nodular em placa, com eritema e espessamento da pele e linfedema bilateral dos membros pélvicos. Imagem pós-biopsia incisional para avaliação histopatológica.

A maioria das neoplasias mamárias é maligna e, em 25% dos casos, os animais apresentam metástases em linfonodos regionais no momento do diagnóstico e, por vezes, no parênquima pulmonar. Micrometástases podem estar presentes em muitos casos, mas não são visíveis por meio do exame radiográfico.

O exame citológico deve ser sempre realizado, pois permite a exclusão de diagnósticos diferenciais, como mastite, lipoma, mastocitoma, entre outras neoplasias (Figura 40.5).

Além disso, pode ser usado para avaliar metástases em linfonodos regionais. A citologia é um método seguro para inspeção dos linfonodos,

apresentando sensibilidade de 100% e especificidade de 96% para identificação de metástases. Desse modo, a citologia aspirativa com agulha fina (CAAF) ou punção biopsia aspirativa (PBA) de linfonodos palpáveis contribui para a determinação do estadiamento tumoral e escolha terapêutica, e deve ser realizada sempre que o linfonodo apresentar alterações de volume, formato e consistência durante a avaliação clínica do paciente. Em casos positivos ou com suspeita de metástase, deve ser realizada a excisão do linfonodo comprometido.

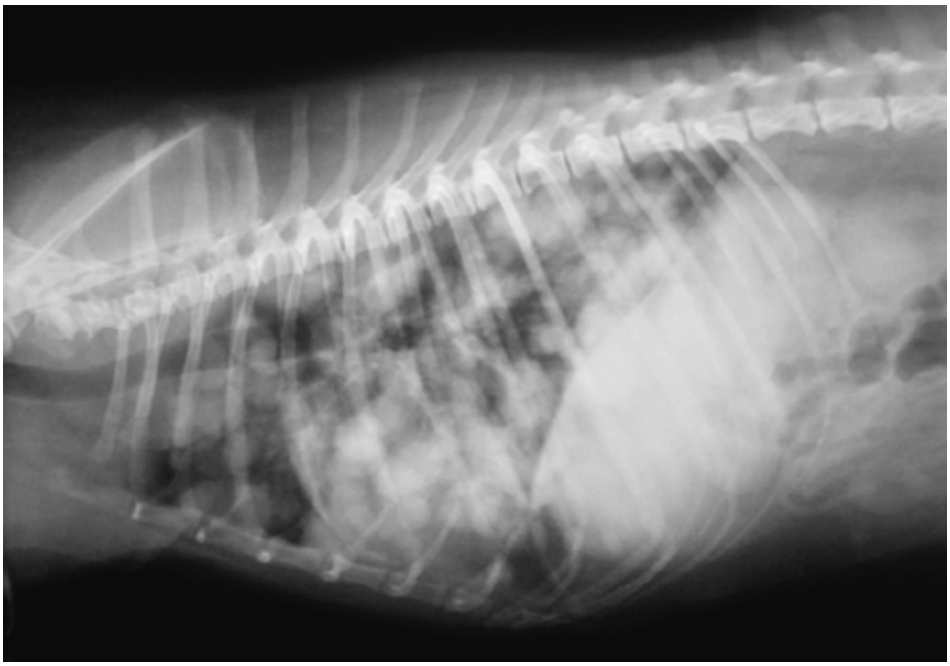


Figura 40.4 Imagem radiográfica em projeção lateral direita representativa de metástases de carcinoma mamário em parênquima pulmonar.



Figura 40.5 Coleta de material para avaliação citológica de tumor mamário canino.

A CAAF ou PBA também é válida na tentativa de diagnosticar os carcinomas inflamatórios, mas o diagnóstico definitivo é realizado por meio de biopsia incisional e exame histopatológico.

O esfregaço celular obtido pela citologia dever ser secado ou imediatamente fixado em álcool a 70% para não comprometer a qualidade do material. Deve-se evitar a contaminação com sangue, pelo e necrose.

O exame citopatológico dos tumores epiteliais benignos contém pequenos grupos de células ductais coesas, com pouco citoplasma e núcleos uniformes circulares a ovais. Os limites nucleares são lisos e o padrão de cromatina é vesicular, com trama delicada (Figura 40.6 A). É frequente a presença de lóbulos intactos e de tecido conjuntivo na amostra.

Pode-se observar, ainda, ao exame citopatológico do tumor misto, células epiteliais, sozinhas ou em pequenos agrupamentos, e a presença de células mioepiteliais. Além disso, frequentemente se observa um material mixoide, fibrilar e refringente ao fundo. O tumor misto pode conter ainda osteoblastos, osteoclastos, células hematopoéticas e material extracelular

acidofílico, e pode ser benigno ou maligno, dependendo do grau de atipia das células epiteliais e/ou mioepiteliais (Figura 40.6 B).

Os tumores epiteliais malignos se caracterizam pela disposição das células epiteliais agregadas em camadas ou algumas vezes individualizadas. As células epiteliais são arredondadas, com núcleo excêntrico arredondado a oval e quantidade moderada de citoplasma basofílico que pode conter vacúolo claro. Além disso, existem outras características de malignidade observadas nessas células, como alta proporção núcleo: citoplasma, amoldamento nuclear, grandes e múltiplos nucléolos, bi e até mesmo multinucleação, entre outros critérios de malignidades (Figura 40.7).

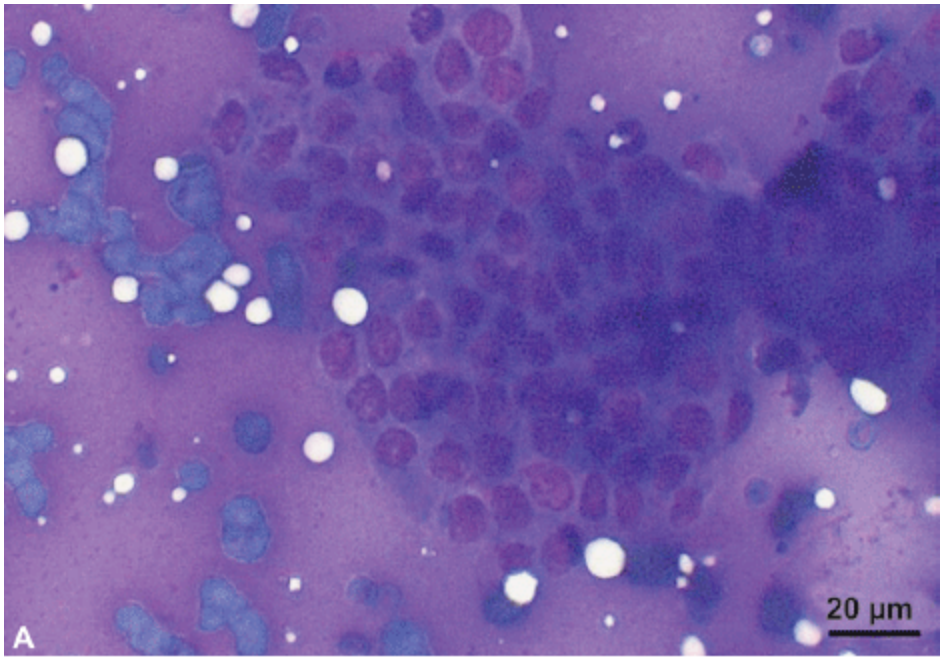
No entanto, o diagnóstico definitivo dos tumores mamários será obtido pela avaliação histopatológica, na qual são verificados o tipo histológico, o pleomorfismo nuclear, o índice mitótico, a presença de necrose, o grau de malignidade, a invasão linfática e vascular.

Caso o paciente apresente mais de um tumor distribuído ao longo da cadeia mamária, deve-se tomar o cuidado de enviar pelo menos um fragmento de cada tumor para a avaliação histopatológica, pois os tumores podem apresentar diferentes tipos histológicos ou ainda ocorrer tumores malignos e benignos no mesmo animal. As margens laterais e profundas, após serem previamente identificadas, também devem ser avaliadas para presença de células neoplásicas, assim como os linfonodos regionais. As áreas centrais necróticas tumorais devem ser excluídas.

É importante também tomar cuidado no envio da amostra para o patologista, observando se há quantidade suficiente do material coletado, se a amostra foi fixada corretamente e se todas as informações necessárias estão sendo enviadas com a amostra – uma vez que o envio inadequado pode comprometer a qualidade do exame.

Após a coleta do material, recomenda-se realizar a fixação das amostras em formalina a 10%, em um volume 10 vezes maior que o tamanho do fragmento tumoral e enviar ao laboratório dentro de 24 h para não

comprometer uma futura avaliação imuno-histoquímica, uma vez que, para análise imuno-histoquímica, após 24 h de fixação em formalina a 10%, a amostra deverá ser mantida em álcool a 70% até seu processamento.



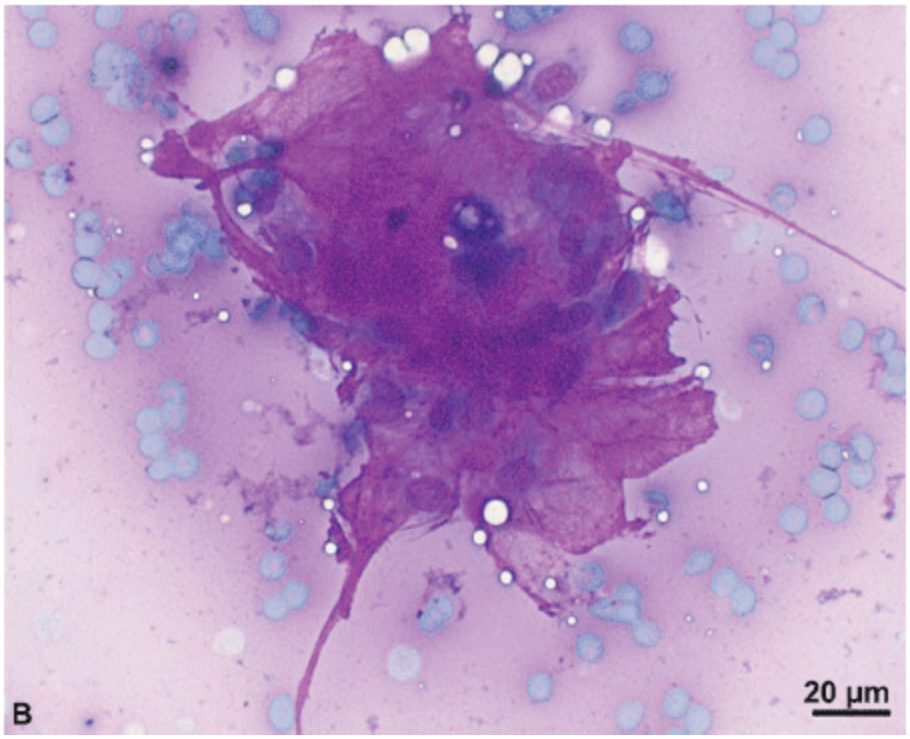


Figura 40.6 Citologia aspirativa de tumor mamário benigno. **A**. Adenoma mamário. É possível observar a presença de células epiteliais em grupo com pouco citoplasma e núcleos uniformes. **B**. Tumor misto benigno. É possível notar a presença de células mioepiteliais envolvidas por um componente mesenquimal acidofílico. Coloração de Giemsa. Objetiva de 40 ×.

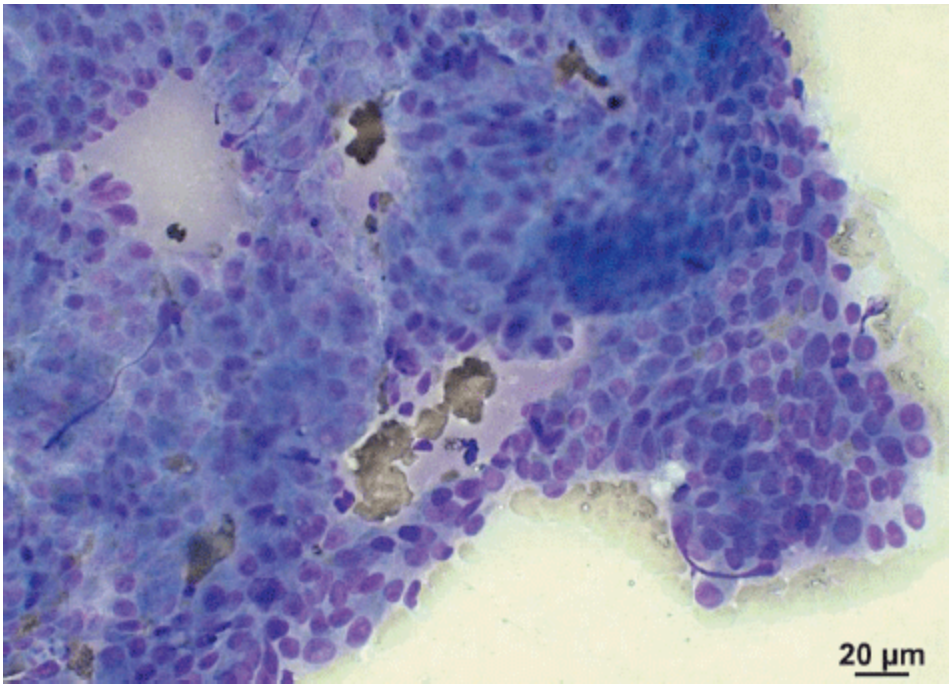


Figura 40.7 Citologia aspirativa de carcinoma mamário. Presença de bloco denso de células epiteliais com pleomorfismo nuclear e nucléolo evidente. Coloração de Giemsa. Objetiva de 40 ×.

A classificação histopatológica dos tumores mamários caninos é uma ferramenta importante na predição do comportamento biológico dessa neoplasia, no entanto há controvérsias entre os patologistas em razão de sua complexidade histogenética. As classificações mais utilizadas são de Moulton[4], da Organização Mundial da Saúde (OMS) *apud* Misdorp *et al.*[5] e, recentemente, de Goldschmidt *et al.*[6], havendo algumas divergências entre elas. No entanto, Cassali *et al.*[7] apresentaram uma nova proposta de classificação histológica dos tumores mamários caninos por meio de um consenso entre patologistas e oncologistas clínicos veterinários a fim de

padronizar o diagnóstico, os fatores prognósticos e o tratamento das neoplasias mamárias caninas no Brasil.

A avaliação da graduação histológica dos tumores mamários epiteliais caninos mais utilizada baseia-se no sistema de Elston e Ellis[8], modificado do sistema proposto por Nottingham, o qual se caracteriza pela avaliação da formação tubular do tumor, do pleomorfismo nuclear e do índice mitótico.

Acredita-se que os tumores de mama em pacientes caninos se transformem durante um longo período de tumores benignos para malignos e que a forma carcinomatosa seja seu processo final, embora alguns tumores possam não sofrer tal alteração, permanecendo benignos e pequenos.

De forma geral, os tumores mamários podem se originar de células epiteliais dos ductos ou dos alvéolos, de células mioepiteliais adjacentes ao epitélio dos ductos ou alvéolos ou de tecido conjuntivo intersticial. Os tumores mistos originam-se de pelo menos dois tipos celulares, geralmente células epiteliais e mioepiteliais, exibindo grande variedade histológica (Figuras 40.8 a 40.10). A classificação dos tumores mamários em cadelas, segundo Cassali *et al*.[7], está disposta no Quadro 40.1.

Estadiamento

O estadiamento das neoplasias mamárias em cadelas tem por objetivo avaliar o tamanho do tumor primário, o comprometimento dos linfonodos regionais e a presença de metástases a distância. O estadiamento permite estabelecer o prognóstico da enfermidade e o planejamento do tratamento. Esse estadiamento é realizado segundo o sistema TNM (tumor, linfonodo e metástase), proposto pela OMS para os tumores mamários caninos. O sistema original de estádio foi proposto por Owen (1980)[9], entretanto a versão modificada é a mais utilizada pelos oncologistas veterinários, em que os estádios 1, 2 e 3 correspondem ao tamanho tumoral, o estádio 4 ao comprometimento dos linfonodos regionais e o estádio 5 refere-se às

metástases a distância, independente do tamanho tumoral e do *status* nodal (Tabela 40.1). Esse sistema de estadiamento tumoral foi formulado apenas para os tumores epiteliais caninos e, portanto, não é recomendado para os sarcomas.

Tratamento

A remoção cirúrgica completa de neoplasias localizadas, sem envolvimento metastático, é o procedimento terapêutico que confere maior probabilidade de cura dos tumores mamários, desde que os princípios de cirurgia oncológica sejam rigorosamente respeitados. Além disso, a ressecção tumoral permite análise histopatológica, aumenta a sobrevida do paciente, proporciona qualidade de vida e, com exceção do carcinoma inflamatório ou da presença de metástases a distância, pode ser curativa.

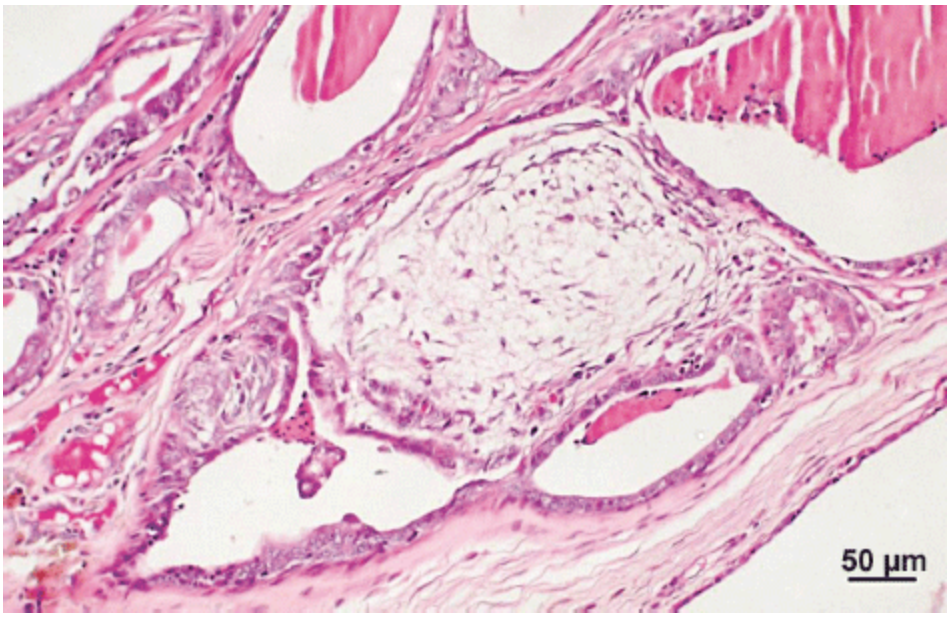


Figura 40.8 Corte histológico de tumor misto benigno. Epitélio tubular bem diferenciado com proliferação mioepitelial com matrix mixoide ao centro. Nota-se ainda material eosinofílico intratubular, mimetizando uma glândula mamária em lactação. Coloração de hematoxilina-eosina. Objetiva de 20 ×.

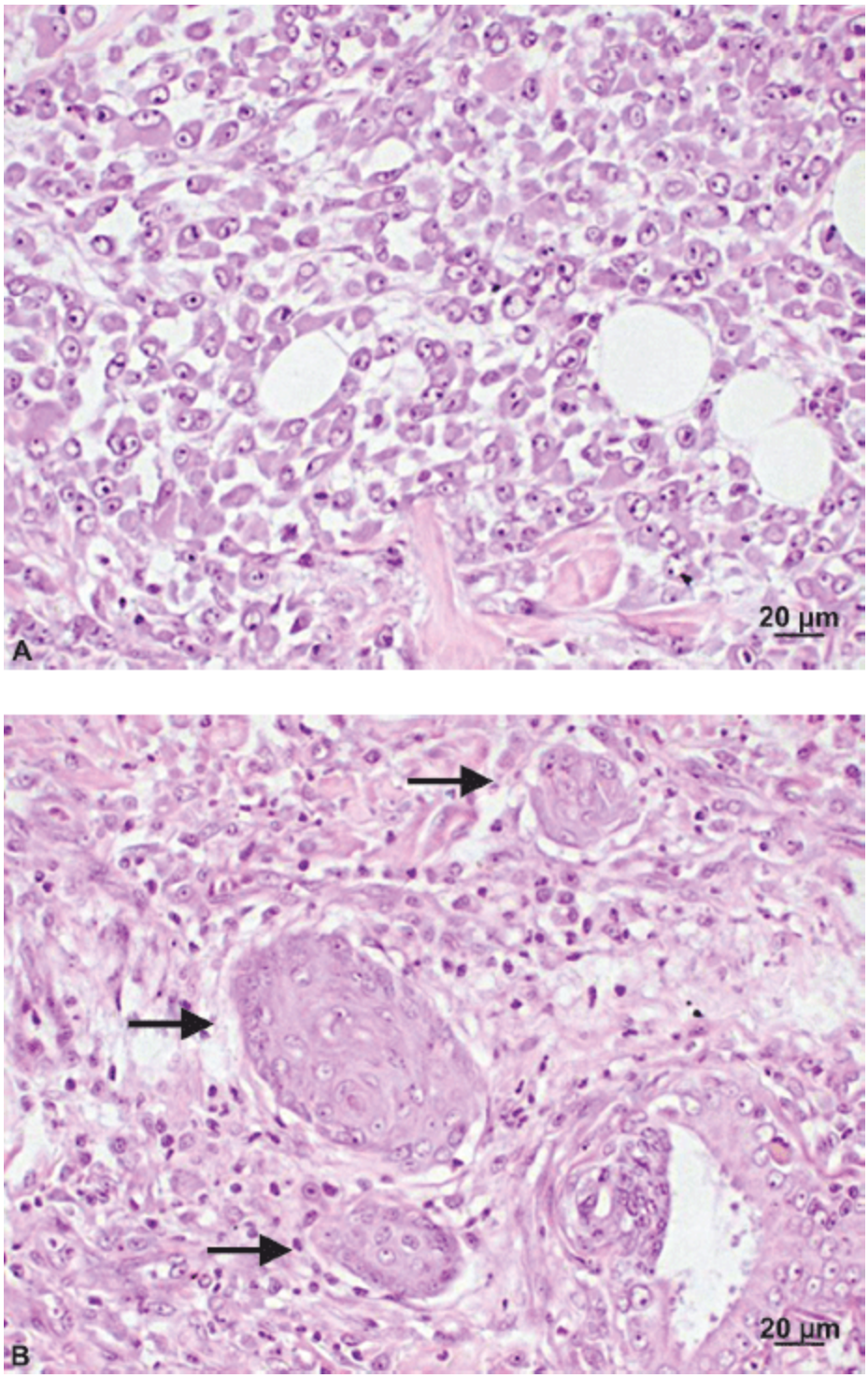


Figura 40.9 Corte histológico de carcinoma anaplásico. **A**. Presença de células epiteliais individualizadas, altamente infiltrativas no tecido adjacente, pleomorfismo nuclear acentuado, frequentes figuras de mitoses atípicas e nucléolos únicos ou múltiplos. **B**. Áreas de invasão linfática (setas). Coloração de hematoxilina-eosina. Objetiva de 40 ×.

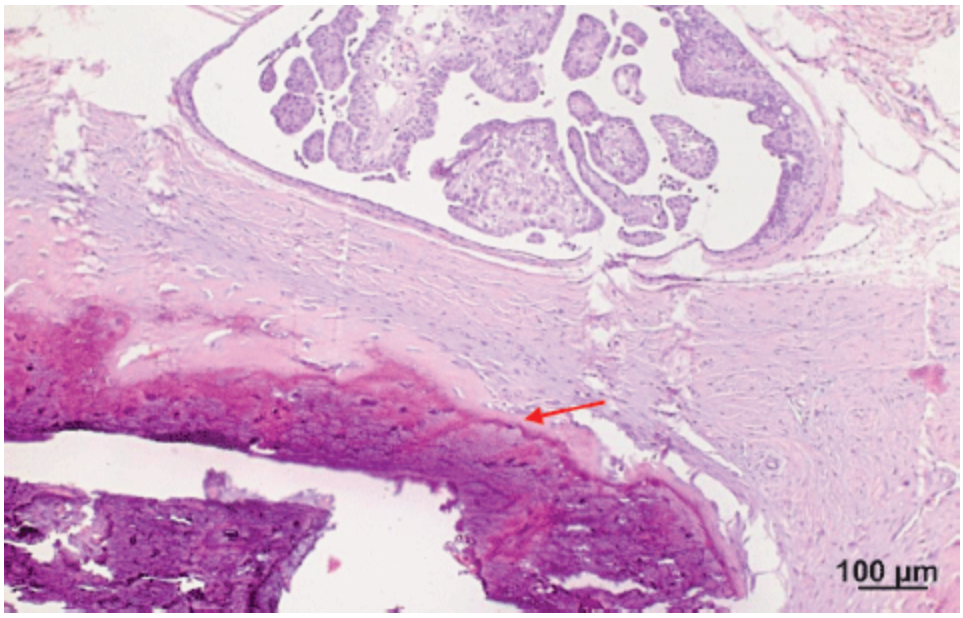


Figura 40.10 Corte histológico de carcinoma em tumor misto. Neoplasia mamária constituída de células epiteliais malignas em arranjo papilífero, acompanhada de proliferação de células mioepiteliais associadas à matrix óssea (seta). Coloração de hematoxilina-eosina. Objetiva de 10 ×.

A escolha do tipo de cirurgia a ser realizada depende do estadiamento tumoral, da drenagem linfática da glândula mamária acometida, da localização da lesão e do consentimento do proprietário, podendo ser utilizadas as técnicas de nodulectomia ou lumpectomia, mastectomia regional, mastectomia uni ou bilateral.

Muitos estudos têm sido realizados verificando a eficácia dessas técnicas em termos de recidiva tumoral e sobrevida das pacientes, sendo a nodulectomia e a mastectomia radical modalidades cirúrgicas bastante debatidas. O estudo de MacEwen *et al*. com 144 cadelas comparou os resultados da mastectomia simples em relação à remoção completa da cadeia mamária, entretanto não foram verificadas diferenças nas taxas de recidiva e sobrevida das pacientes.[11] No entanto, Stratmann *et al*. sugeriram que a cadeia mamária total deveria ser removida independentemente do tamanho tumoral e do número de lesões ao longo da cadeia mamária, uma vez que foi observado um aumento da frequência de aparecimento de novos

tumores no tecido mamário remanescente ipsilateral de cadelas tratadas com mastectomia regional (58%).[12]

Para a realização da exérese cirúrgica, é necessário o conhecimento da drenagem linfática das glândulas mamárias. Os linfonodos envolvidos são o axilar, o inguinal superficial, o sublombar e o esternal cranial. A drenagem linfática nos tumores mamários é complexa. Embora a drenagem possa ocorrer entre todas as glândulas, a maioria das conexões é entre as mamas torácicas craniais e caudais e entre as mamas abdominais caudais e as inguinais.

Baseando-se na drenagem linfática, tumores envolvendo as mamas torácicas craniais, caudais e abdominais craniais devem ser removidos em bloco. Tumores envolvendo as mamas abdominais caudais e as inguinais também devem ser removidos em bloco, incluindo os linfonodos adjacentes. Os linfonodos axilares raramente estão envolvidos e não devem ser removidos profilaticamente, a menos que estejam aumentados. Os linfonodos inguinais devem ser retirados quando estiverem aumentados ou quando a mama inguinal for removida, pois esse linfonodo está intimamente associado a essa mama.

Quadro 40.1 Classificação dos tumores mamários em cadelas segundo Cassali.

Lesão epitelial não neoplásica
Hiperplasia epitelial
Hiperplasia ductal
Hiperplasia lobular
Adenose

Lesões de células colunares

Alteração de células colunares

Hiperplasia de células colunares

Lesões atípicas de células colunares

Tumores benignos

Adenoma

Adenoma complexo ou adenomioepitelioma

Adenoma basaloide

Fibroadenoma

Tumor misto benigno

Papiloma ductal

Tumores malignos

Carcinomas

Carcinomas *in situ* (ductal e lobular)

Carcinoma em tumor misto

Carcinoma papilar

Carcinoma tubular

Carcinoma sólido

Tipos especiais de carcinomas

Carcinoma micropapilar

Carcinoma lobular invasivo

Carcinoma lobular pleomórfico

Carcinoma secretório

Carcinoma mucinoso

Carcinoma rico em lipídio

Carcinoma de células escamosas

Carcinoma de células fusiformes

Carcinoma anaplásico

Neoplasia mamária com diferenciação sebácea

Neoplasias mioepiteliais

Adenomioepitelioma maligno

Sarcomas

Fibrossarcoma
Osteossarcoma
Carcinossarcoma
Sarcoma em tumor misto
Outros sarcomas
Condrossarcoma
Lipossarcoma
Hemangiossarcoma

Adaptado de Cassali *et al.*, 2014.[7]

Tabela 40.1 Estadiamento das neoplasias mamárias em cadelas.

Estádio	Tamanho tumoral	Status nodal	Metástases a distância
1	< 3 cm (T1)	N0	M0
2	3 a 5 cm (T2)	N0	M0
3	> 5 cm (T3)	N0	M0
4	Qualquer T	N1 (positivo)	M0
5	Qualquer T	Qualquer N	M1 (presença de

			metástase)

Adaptada de Rutteman *et al*., 2011.[10] M = metastase; N = nódulo; T = tumor.

Os defensores da remoção de toda a cadeia ou de ambas, quando for necessário, argumentam que esse é o melhor procedimento para remover todas as lesões (macro e microscópicas); além disso, esse tipo de conduta minimiza os riscos futuros em virtude da redução do tecido mamário.

Nas neoplasias que envolvem várias mamas bilateralmente, pela dificuldade de se efetuar a síntese cirúrgica, recomenda-se a exérese em duas etapas por meio da mastectomia unilateral. Se houver necessidade, pode-se empregar dreno de Penrose nas mastectomias radicais, por 3 a 5 dias, ou até obter-se o controle da exsudação.

Caso a castração do animal seja realizada no mesmo tempo cirúrgico, para evitar a penetração de células tumorais no interior da cavidade abdominal, deve-se realizar a ressecção tumoral após o fechamento do abdome.

As margens de segurança preconizadas são de 2 a 3 cm de tecido circunjacente normal, podendo, assim, reduzir o risco de recidivas locais. Dependendo do tamanho da massa tumoral, há necessidade de se obter margens profundas, incluindo a fáscia da musculatura abdominal e/ou parte da parede abdominal, e deve ser excisada em bloco com o tumor. No entanto, a ressecção com amplas margens de segurança pode dificultar a sutura da ferida cirúrgica.

A exérese com bordos limpos é imprescindível, pois, caso ocorra deiscência da sutura, decorrente de isquemia por tensão exagerada, como complicação pós-operatória, pode-se optar por cicatrização por segunda intenção ou então pelo emprego de técnicas reconstrutivas. Fatores como formação de seromas e hematomas, infecção, tensão exagerada nas linhas de sutura e necrose tecidual podem culminar com deiscência de sutura.

A *walking suture* (Figura 40.11) é a sutura mais usada para a síntese de feridas amplas, resultantes de extensas ressecções tumorais. Essa sutura viabiliza a mobilização de pele das laterais para o centro da ferida cirúrgica, ao mesmo tempo em que reduz o "espaço morto", evitando a formação de serosidade. Esse padrão de sutura permite distribuir a tensão ao longo de toda a ferida, diminuindo assim as áreas de isquemia e deiscência.

Normalmente, há diminuição da velocidade de reepitelização em pacientes com idade avançada. Atraso na cicatrização pode ocorrer em virtude de caquexia, alterações no metabolismo e redução na função das células inflamatórias, fatores frequentemente observados em pacientes oncológicos.

As complicações pós-operatórias do tratamento cirúrgico incluem dor, inflamação, hemorragia, formação de seromas, infecção, necrose isquêmica, deiscência, edema, principalmente nos membros pélvicos, e recidiva da neoplasia.

A ressecção cirúrgica é questionada como tratamento do carcinoma inflamatório em razão da extensão da lesão microscópica profunda e difusa, pelo alto risco de metástases e de desenvolvimento de coagulopatia. Marconato *et al*. avaliaram 43 cães com carcinoma inflamatório e apenas 3 deles tiveram condições de ser submetidos à mastectomia unilateral com base no exame físico; entretanto, esses 3 cães apresentaram células neoplásicas residuais na margem cirúrgica.[13] Indica-se, nesses casos, tratamento paliativo com o uso de fármacos que promovam efetivo controle álgico, podendo ser associado à quimioterapia antineoplásica e/ou inibidores de COX-2.

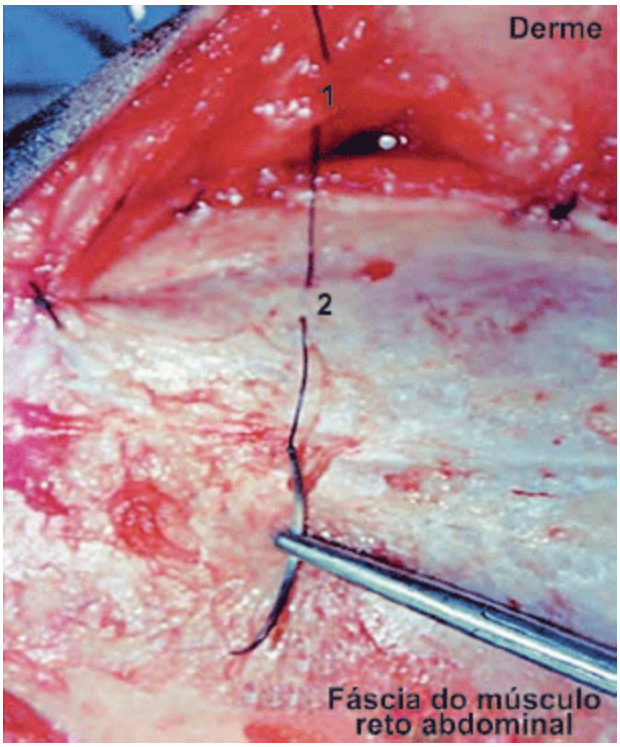


Figura 40.11 *Walking suture* empregada na síntese cirúrgica após a mastectomia. Inserção do fio de poliglactina na derme (1) e na fáscia do músculo reto abdominal (2).

Pacientes caninos que apresentam tumores pequenos e bem diferenciados apresentam um excelente prognóstico após a ressecção cirúrgica, enquanto o prognóstico para as neoplasias mais avançadas ou com alto grau de malignidade e com grande chance de desenvolvimento metastático é de reservado a ruim, sendo necessário o emprego de terapias adjuvantes.

A quimioterapia adjuvante é recomendada em cães com tumores mamários malignos de alto risco, embora sua real eficácia seja desconhecida, sendo necessários mais estudos para determinar os benefícios provocados pela quimioterapia no tratamento dos tumores mamários caninos. Cães com tumores grandes, tipos histológicos agressivos, como carcinomas sólidos, carcinomas micropapilares, carcinomas anaplásicos e carcinossarcomas e linfonodos positivos, possivelmente não seriam efetivamente tratados apenas com a cirurgia, sendo recomendada a associação de outras modalidades terapêuticas adjuvantes, como quimioterapia antineoplásica.

Os protocolos quimioterápicos propostos na literatura consistem na administração da doxurrubicina associada à ciclofosfamida, ou no uso da carboplatina, da cisplatina ou da carboplatina como agentes únicos, e gencitabina associada à carboplatina (Tabelas 40.2 a 40.5). Nos casos da presença de múltiplas metástases no parênquima pulmonar ou em outros órgãos, o uso do paclitaxel proporcionou aumento da sobrevida em alguns casos (Tabela 40.6).

A quimioterapia também é recomendada no tratamento de osteossarcoma primário em glândula mamária, uma vez que a glândula mamária é um dos locais mais comuns de ocorrência do osteossarcoma extraesquelético, o que proporciona uma sobrevida muito maior quando comparada com o tratamento cirúrgico isolado.

Ao final do tratamento quimioterápico, os pacientes devem ser monitorados a cada 3 meses no 1º ano e a cada 6 meses durante o 2º ano até completar 2 anos após o tratamento.

Tabela 40.2 Protocolo de administração de doxorrubicina e ciclofosfamida no tratamento das neoplasias mamárias malignas de cadelas.

Dia	Doxorrubicina	Ciclofosfamida
1º	X	
3º a 6º		X
22º	Repetir todo o ciclo a cada 21 dias, 3 a 6 vezes	Repetir todo o ciclo a cada 21 dias, de 3 a 6 vezes
Posologia	30 mg/m^2, IV, ou 1 mg/kg, IV (para cães com menos de 10 kg)	50 mg/m^2, VO, a cada 24 h

IV = intravenoso; VO = via oral.

Tabela 40.3 Protocolo de administração de carboplatina no tratamento das neoplasias mamárias malignas de cadelas.

Dia	Carboplatina	Carprofeno
1º	X	Durante todo o tratamento, diariamente
22º	Repetir a carboplatina a cada 21 dias, em um total de 3 a 6 vezes	
Posologia	250 a 300 mg/m^2, IV, durante 20 min	4,4 mg/kg, VO, diariamente

IV = intravenoso; VO = via oral.

Tabela 40.4 Protocolo de administração de doxorrubicina e carboplatina no tratamento das neoplasias mamárias malignas de cadelas.

Dia	Doxorrubicina	Carboplatina
1º	X	
15º		X
22º	Administrar quimioterápico a cada 15 ou 21 dias, totalizando 3 administrações de cada	Administrar quimioterápico a cada 15 ou 21 dias, totalizando 3 administrações de cada

Posologia	30 mg/m^2, IV, ou 1 mg/kg, IV (para cães com menos de 10 kg)	250 a 300 mg/m^2, IV, a cada 21 dias

IV = intravenoso.

Tabela 40.5 Protocolo de administração de gencitabina e carboplatina no tratamento das neoplasias mamárias malignas de cadelas.

Dia	Gencitabina	Carboplatina
1º	X	X
8º	X	
22º	Repetir este ciclo a cada 21 dias, 3 a 6 vezes	Repetir este ciclo a cada 21 dias, 3 a 6 vezes
Posologia	200 mg/m^2, IV, durante 20 min, 4 h antes da carboplatina	10 mg/kg, IV, durante 20 min

IV = intravenoso.

Tabela 40.6 Protocolo de tratamento com paclitaxel.

Dia	Paclitaxel
1º	X
22º	Administrar o fármaco a cada 21 dias, 3 a 6 vezes

Posologia	Paclitaxel: 170 mg/m2, IV, ou 5 mg/kg, IV. Pré-medicar o paciente com dexametasona, difenidramina e cimetidina 3 dias antes e após infusão de quimioterapia para minimizar a ocorrência de reações de hipersensibilidade

IV = intravenoso.

A radioterapia é recomendada em alguns países como tratamento paliativo, uma vez que ela permite o controle local de massas irressecáveis, além de ser indicada em casos de sarcomas mamários com excisão incompleta.

Pacientes com carcinomas positivos ao RE apresentam maior sobrevida e poderiam se beneficiar com a terapia hormonal, assim como as mulheres. No entanto, estudos veterinários mostraram que até 25% das cadelas tratadas com tamoxifeno tiveram reações adversas, como edema vulvar, secreção vaginal e piometra, por isso seu uso em cadelas até o momento não é aconselhado. Embora a OH precoce previna o desenvolvimento de neoplasias mamárias, ainda são incertos os benefícios desse procedimento cirúrgico no momento da mastectomia, mesmo assim, ainda é a melhor alternativa de prevenção do estímulo hormonal.

Outra opção terapêutica adjuvante consiste na administração de inibidores seletivos de COX-2, associados ou não com a quimioterapia. Estudos mostraram que os tumores mamários caninos mais agressivos e com piores prognósticos apresentam aumento desta enzima. No estudo segundo Heller *et al.*, foi observada imunomarcação positiva da COX-2 em 50% dos tumores mamários analisados.[14] Em outro estudo, foi verificado um aumento da expressão da COX-2 associado a prognósticos piores e com baixa sobrevida.[15]

Alta expressão dessa enzima também foi verificada em carcinomas inflamatórios, além disso, foram constatados também melhora clínica e aumento da sobrevida dos pacientes tratados com piroxicam.[16] O carprofeno na dose de 4,4 mg/kg, VO, a cada 24 horas, e o firocoxibe na dose de 5 mg/kg, VO, a cada 24 horas, também proporcionam melhora clínica dessas pacientes. Outra opção terapêutica é a utilização de quimioterapia com docetaxel associada com o carprofeno (Tabela 40.7).

Prognóstico

Vários aspectos clínico-histopatológicos são usados para a determinação do prognóstico dos tumores mamários, como tamanho tumoral, envolvimento dos linfonodos, presença de metástases a distância, tipo histológico, grau de malignidade, grau de diferenciação nuclear, índice mitótico, grau de invasão, evidências de reatividade celular linfoide ao redor do tumor, crescimento intravascular, atividade dos receptores hormonais, fração da fase S como medida da proliferação, aneuploidia do ácido dexorribonucleico (*desoxyribonucleic acid* – DNA) e índice de região organizadora nuclear argirofílica (*argyrophilic nucleolar organizer region* – AgNOR).

Tabela 40.7 Protocolo de tratamento do carcinoma inflamatório com docetaxel e carprofeno.

Dia	Docetaxel	Carprofeno
1º	X	Todos os dias do ciclo
22º	Repetir este ciclo a cada 21 dias, 3 a 6 vezes	
Posologia	30 mg/m^2, IV, a cada 21 dias	4,4 mg/kg, VO, a cada 24 h

Observação	Pré-medicar os pacientes com dexametasona e difenidramina 3 dias antes e após o tratamento quimioterápico

IV = intravenoso; VO = via oral.

Na presença de mais de um tipo tumoral, o prognóstico é determinado pelo tipo mais agressivo. Em geral, os carcinomas simples, independentemente do grau, são os tumores mais malignos nos cães.

O tamanho do tumor é um fator importante no prognóstico. Em cães com doença invasiva localizada, foram encontradas diferenças significativas entre tumores T1 e T2 e T1 e T3. Além disso, cães com nódulos menores que 3 cm de diâmetro têm prognóstico significativamente melhor do que cães com tumores malignos maiores, pois estão relacionados com maior risco de recidiva e aparecimento de metástases.

Estudos conduzidos por Karayannopoulou *et al*. relataram que a presença de metástases em linfonodos tem impacto negativo na sobrevida.[17] Durante um período de 2 anos, 24 dos 28 pacientes (86%) com linfonodos positivos vieram a óbito em virtude da progressão da doença, comparados com 8 de 38 pacientes (21%) que não apresentavam metástases nos linfonodos. A presença de metástase no momento do diagnóstico também é um indicativo de prognóstico reservado. A sobrevida média é de 5 meses, comparada com 20 meses para cães sem metástases.

Os carcinomas inflamatórios apresentam prognóstico ruim. Em um estudo com 33 cães que apresentavam carcinoma inflamatório, o tempo médio de sobrevida foi de 25 dias com a utilização de tratamento paliativo.

Concomitantes aos fatores prognósticos clínicos, a avaliação da expressão de algumas proteínas auxilia também na determinação do prognóstico e deve ser avaliada sempre que possível, assim como é feito em mulheres, pois incluem os marcadores de proliferação celular, como o Ki-67, os receptores hormonais (RE e RP), fator de crescimento epidermal 2 humano (HER-2), moléculas de adesão como a E-caderina, fator de

crescimento epidermal (EGFR), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e COX-2.

O aumento de expressão do HER-2, avaliada pelo teste HercepTest, o mesmo usado em mulheres com câncer de mama, foi observado em 17 a 29% dos tumores caninos malignos.

A negatividade dos receptores hormonais, o aumento de expressão do HER-2 e do EGFR, o aumento da taxa proliferativa e a diminuição da expressão da E-caderina estão frequentemente associados a neoplasias mamárias mais agressivas.

Neoplasias mamárias em gatas

Incidência e etiologia

Os tumores mamários são o terceiro tipo mais frequente de tumores em felinos, depois das neoplasias hematopoéticas e cutâneas. Aproximadamente 80% desses tumores são malignos, de alto potencial metastático e, muitas vezes, fatal. A incidência e a morbidade desses tumores são altas em virtude de seu comportamento biológico ser caracterizado por crescimento rápido, alta velocidade de proliferação e capacidade de fazer metástase para linfonodos regionais e órgãos a distância.

Três fatores de risco principais estão relacionados com o desenvolvimento do tumor de mama nessa espécie: a idade de acometimento (média entre 10 e 12 anos), a raça e a influência hormonal. Em relação à raça, os siameses são os mais acometidos. Acredita-se que, por apresentarem mais riscos de desenvolvimento de outros tumores, além das neoplasias mamárias, os gatos siameses apresentam alterações germinativas associadas à raça em genes de suscetibilidade tumoral ou defeitos nos genes supressores tumorais.

A exposição aos hormônios ovarianos também está fortemente implicada no aparecimento de tumores mamários em gatas, assim como em cadelas. Gatas submetidas à OH antes dos 6 meses de idade apresentam redução de 91% no risco de desenvolvimento de neoplasias mamárias quando comparadas com fêmeas não castradas; além disso, o efeito protetor da OH diminui rapidamente de 86% entre os 7 e 12 meses de idade e de 11% entre os 13 e 24 meses.

O uso de progestágenos exógenos ou combinações de estrógeno e progestágenos foram relacionados com o desenvolvimento de tumores mamários benignos e malignos. Misdorp *et al.* verificaram que gatas que receberam progestágenos tiveram um aumento de 3,4 vezes no risco relativo de desenvolvimento de tumores mamários, com um risco maior para manifestação de tumores benignos em relação aos tumores malignos (risco relativo de 5,28 e 2,8, respectivamente).[18] Apesar de as terapias hormonais de curta duração estarem relacionadas com menor risco de desenvolvimento de tumores malignos, elas podem induzir mudanças nas glândulas mamárias, como a hiperplasia fibroepitelial, a qual pode ocorrer com apenas uma injeção de progestágenos. No entanto, estudos mostram que o uso prolongado e regular está principalmente relacionado com o aparecimento de tumores malignos.

A incidência de tumor mamário em machos é rara e também parece estar associada ao uso de progestágenos. Skorupski *et al.* verificaram que 36% dos machos com tumores mamários (8 de 22 casos) tiveram histórico de uso de progestágenos.[19] Enquanto Jacobs *et al.* descreveram três casos de machos com tumores mamários malignos, com histórico de múltiplas injeções de progestágenos 5 a 6 anos antes do aparecimento dos tumores e, em todos os casos, ocorreu recidiva após tratamento cirúrgico.[20]

A obesidade e uma dieta rica em gordura também têm sido associadas ao aumento do risco das neoplasias da glândula mamária.

Comportamento natural

Aproximadamente 80 a 93% dos tumores mamários felinos são malignos, e a invasão linfática é muito comum. Os locais onde normalmente ocorrem as metástases são linfonodos regionais, pulmões, pleura, fígado, diafragma, glândula adrenal e rins.

O risco de desenvolvimento de tumores mamários em gatas está relacionado com a exposição aos hormônios ovarianos desde muito cedo na espécie. Embora a expressão de RE e RP esteja envolvida nos estágios iniciais do desenvolvimento dos tumores mamários, muitos autores relatam que a maioria dos carcinomas mamários felinos é RE e RP negativos.

Gatas não castradas apresentam maior probabilidade de expressarem tumores RP-positivos. Em pacientes portadoras de hiperplasia fibroepitelial, o tratamento com OH ou fármacos antiprogestágenos se mostrou efetivo, uma vez que tal afecção apresenta alta expressão de RP. A hiperplasia fibroepitelial normalmente ocorre em gatas jovens logo após o estro, de forma silenciosa, durante a prenhez ou em animais que recebem progestágenos exógenos e é observada frequentemente acometendo mais de uma glândula mamária, podendo tornar-se eritematosa, ulcerada e necrótica; além disso, pode ocorrer hemorragia e infecção localizada. Edema em pele e no subcutâneo é comum, podendo se estender para os membros pélvicos. A hiperplasia fibroepitelial, em alguns casos, lembra a presença de mastite aguda.

Estudos evidenciaram que a administração exógena de progesterona resulta também em produção de GH pelo tecido mamário. Assim, a maioria das neoplasias mamárias, benignas ou malignas, tem GH imunorreativo. Em amostras de tecidos de carcinoma mamário RP-negativo, o GH também foi encontrado, indicando que a progressão maligna pode tornar o tumor independente da progesterona.

À semelhança das neoplasias de mama da mulher, nas gatas também há expressão do receptor transmembrana (Her-2). Ordás *et al.* descreveram uma associação do aumento da expressão proteica de Her-2 com tumores

mais agressivos, verificados pelo maior tamanho tumoral, alto grau histológico e ausência de expressão de receptores hormonais.[21]

O gene *MDM2* (*murine double minutes*) é um oncogene que codifica a proteína Mdm2, a qual é responsável pela regulação negativa do supressor tumoral *TP53*. Mdm2 atua como uma ubiquitina ligada à E3, que reconhece o domínio de ativação da trans-N-terminal (TAD) da proteína p53, e também como um inibidor da ativação transcricional do gene *TP53*. Nakano *et al.*[22] concluíram em seu estudo que a superexpressão de Mdm2 está presente em tumores mamários em estádios iniciais sem superexpressão do p53 e a relacionaram à oncogênese das neoplasias mamárias felinas. Enquanto, a superexpressão nuclear do p53 foi observada em associação aos adenocarcinomas quando comparada aos adenomas.

Estudos em felinos avaliaram, por imuno-histoquímica, a expressão do marcador de proliferação celular Ki-67 e verificaram um aumento progressivo de sua expressão nas glândulas mamárias normais, lesões não neoplásicas, tumores mamários benignos, carcinomas *in situ* e carcinomas invasores.

Outro marcador avaliado em felinos foi o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), que é um importante fator angiogênico. Estudos em neoplasias mamárias felinas relacionaram a expressão do VEGF com os carcinomas mamários e com o pior prognóstico dessa enfermidade.

Alta porcentagem de carcinomas mamários felinos expressam COX-2 de acordo com estudo recente realizado por Sayasith *et al.*[23] Além disso, Millanta *et al.* verificaram que a elevada expressão de COX-2 estava relacionada com tumores de pior prognóstico.[24]

Sinais clínicos

As gatas acometidas por neoplasias mamárias podem apresentar formações nodulares de diferentes tamanhos, sendo facilmente palpáveis ao exame físico. Os tumores mamários podem ser ulcerados ou não, aderidos ou

soltos, eritematosos, de consistência firme e de crescimento progressivo (Figura 40.12). Tumores maiores tendem à ulceração e podem tornar-se inflamados e infectados. Os mamilos, quando afetados, apresentam-se edemaciados e eritematosos (Figura 40.13).

Normalmente, as gatas têm quatro pares de glândulas mamárias e é possível que todas as mamas estejam envolvidas, embora as glândulas mamárias abdominais caudais (41%) e inguinais (33%) sejam as mais acometidas, assim como observado nas cadelas, enquanto as torácicas apresentam uma incidência de 26% (Figura 40.14). No entanto, na maioria dos casos, são observadas mais de uma massa tumoral.



Figura 40.12 Nódulo em glândula mamária de gata, eritematoso e não ulcerado.



Figura 40.13 Mamilos neoplásicos edemaciados e eritematosos.

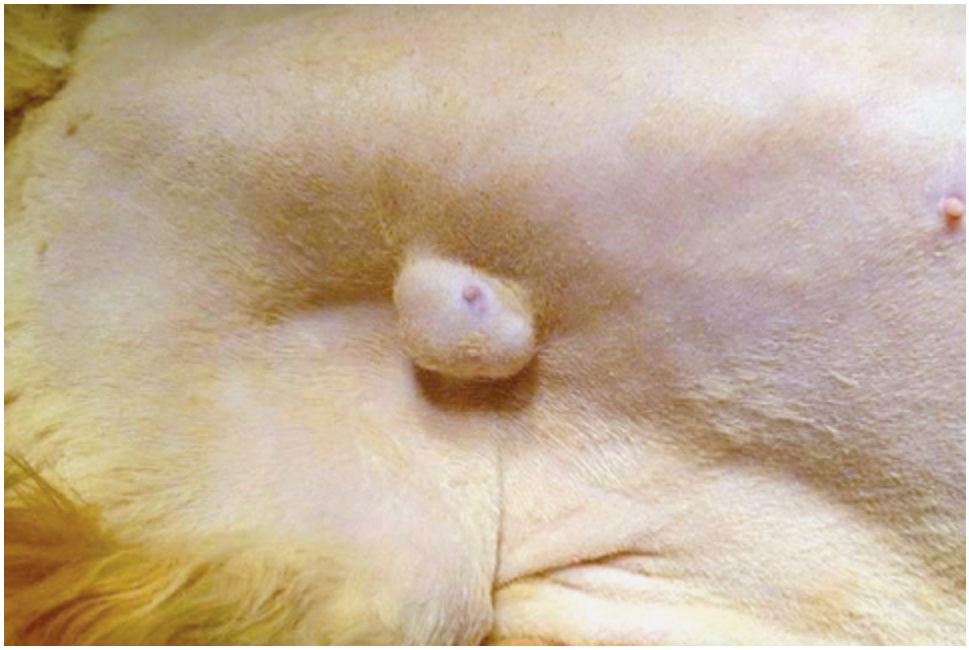


Figura 40.14 Formação neoplásica ao redor de mamilo de glândula mamária torácica direita.

Na palpação, os linfonodos axilares ou inguinais podem estar aumentados. A presença de cordões de pequenos nódulos, semelhantes a um colar de pérolas, sugere invasão linfática. Outros sinais que as pacientes

podem apresentar incluem mastite crônica, alterações uterinas, hipertermia, ascite, anorexia e caquexia.

O aparecimento de novos tumores mamários primários é comum, principalmente nos casos de tratamento apenas com mastectomia simples. Assim, o exame clínico das glândulas mamárias remanescentes deve ser realizado minuciosamente.

Distrição respiratória acompanhada ou não de efusão pleural e perda progressiva de peso podem ser observadas em pacientes com metástases pulmonares. Lesões dérmicas e epidérmicas sob aspectos esfoliativos, papulares e nodulares podem acontecer sob a forma de metástase cutânea.

A apresentação clínica de carcinoma inflamatório em gatas é rara e se compara ao descrito para cadelas.

Diagnóstico

Gatas com tumores mamários normalmente são idosas e apresentam tumores malignos com comportamento biológico agressivo, invasão linfática e metástases em linfonodos regionais, que podem ser detectados desde o início do diagnóstico. A avaliação minuciosa das glândulas mamárias e a avaliação clínica geral da paciente são recomendadas para investigar qualquer tipo de comorbidade, doenças em estágios avançados e síndromes paraneoplásicas. Assim, devem ser realizados exames hematológico e bioquímico sérico (função renal e hepática), dosagem da concentração sérica de T4 e urinálise.

Exames de imagem, como radiográfico de tórax em três projeções (lateral direita e esquerda e ventrodorsal), exame ultrassonográfico abdominal e tomografia computadorizada, são recomendados para pesquisa de metástases e detecção precoce de novos tumores.

A citologia aspirativa com agulha fina (CAAF) de qualquer massa em glândula mamária (Figura 40.15) e dos linfonodos regionais palpáveis são recomendadas, podendo inclusive auxiliar no diagnóstico diferencial. Se

houver suspeita de metástase linfática regional ou a distância, este gânglio deve ser investigado, ou com exame citológico ou removendo-o para avaliação histopatológica. Na presença de efusões cavitárias, estas podem ser drenadas e analisadas para possíveis diagnósticos de células neoplásicas.

Embora a apresentação clínica das neoplasias mamárias em gatas seja muito sugestiva ao diagnóstico desde o primeiro atendimento, o diagnóstico definitivo somente será obtido por meio de exame histopatológico, que determina o tipo histológico e o grau de malignidade tumoral e invasão linfática.

Alguns diagnósticos diferenciais devem ser descartados, comohiperplasia fibroepitelial felina, mastites, neoplasias cutâneas e subcutâneas.

As lesões benignas podem ser classificadas como ectasia ductal, hiperplasia lobular, hiperplasia lobular com atividade secretória (lactacional), hiperplasia lobular com fibrose, epiteliose (ductos intralobulares) e papilomatose. A hiperplasia fibroepitelial, a hipertrofia fibroepitelial e a hipertrofia mamária são caracterizadas por proliferações dos ductos interlobulares e das células estromais periductais, mais comuns nas gatas do que nas cadelas, lesões hormônio-dependentes e normalmente regridem ao final da gestação ou com a suspensão do tratamento com progestágenos.

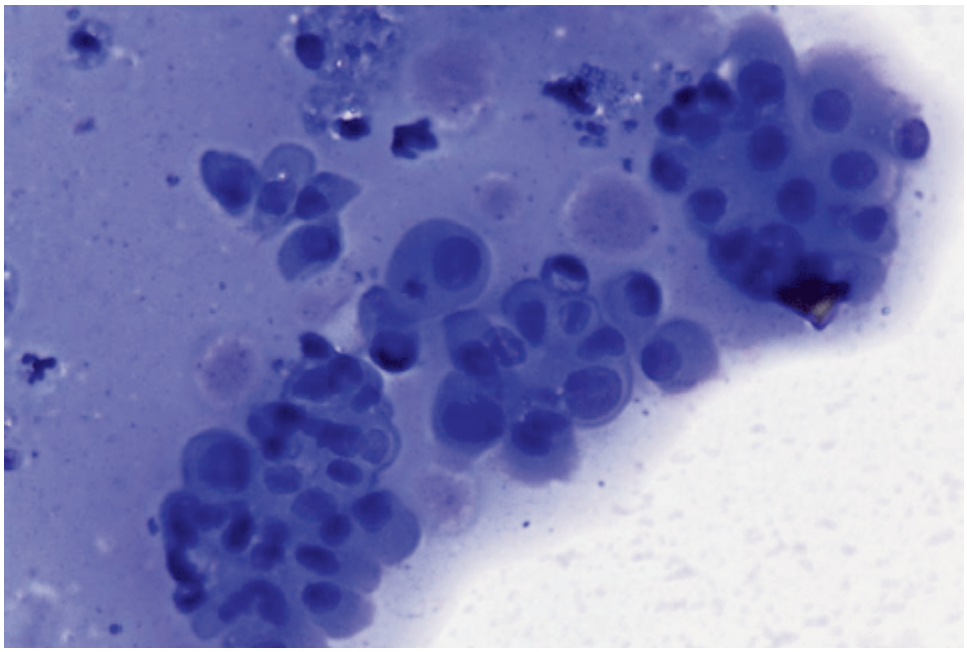


Figura 40.15 Avaliação citológica de carcinoma mamário em gata. Nota-se a presença de células epiteliais agrupadas com citoplasma basofílico, núcleo oval com cromatina grosseira e nucléolo evidente. Algumas células exibem cromatina hipercromática. Anisocitose e anisocariose moderadas. Ausência de figuras de mitose. Coloração de Giemsa. Objetiva de 40 ×. Imagem cedida por Vetmol - Diagnóstico em Patologia Molecular Veterinária e Pesquisa.

Os tumores benignos, por sua vez, são bastante incomuns em gatas e correspondem aos adenomas, adenomas ductais, fibroadenomas e adenomas papilares intraductais (papilomas ductais). Já os tumores malignos estão relacionados com vários tipos de carcinomas, como os adenocarcinomas, carcinomas tubulares ou uma combinação dos carcinomas tubulares, papilares e sólidos, sendo os mais comuns (Figura 40.16). Outros tipos malignos incluem carcinoma papilar cístico, carcinoma cribriforme, carcinoma invasivo micropapilar, comedocarcinoma e, com menor frequência, carcinoma de células escamosas, carcinoma mucinoso e o rico em lipídio.

Estadiamento

O estadiamento tumoral das neoplasias mamárias felinas é similar ao estadiamento canino, sendo utilizado o sistema modificado de Owen, com o

objetivo de determinar o tamanho do tumor primário e identificar metástases nos linfonodos regionais e a distância (Tabela 40.8).

Tratamento

A excisão cirúrgica é o tratamento mais utilizado. No entanto, a cirurgia isolada geralmente não proporciona a cura do paciente, em virtude da grande possibilidade da ocorrência de micrometástases no momento do diagnóstico. Em casos de detecção tumoral precoce, a cirurgia agressiva pode aumentar o tempo de sobrevida dos felinos em estágio tumoral inicial.

Tabela 40.8 Estadiamento das neoplasias mamárias em gatas.

Estádio	Tamanho tumoral	Status nodal	Metástases
1	< 2 cm (T1)	N0	M0
2	2 a 3 cm (T2)	N0	M0
3	T1 ou T2	N1 (positivo)	M0
	> 3 cm (T3)	N0 ou N1	
4	Qualquer T	Qualquer N	M1 (positivo)

M = metástase; N = nódulo; T = tumor.

A mastectomia bilateral simultânea deve ser sempre indicada quando a tensão cutânea no pós-operatório for mínima e tolerável à paciente. Caso contrário, a mastectomia unilateral pode ser realizada em dois tempos cirúrgicos, associada ou não à OH (Figura 40.17).

Para tumores muito aderidos, indica-se a remoção em bloco de parte da parede muscular ou fáscia muscular adjacente. Recomendam-se ainda o

reconhecimento do linfonodo sentinela e sua retirada, em casos de comprometimento neoplásico. No entanto, os corantes azuis para a visualização dos linfonodos sentinelas não são recomendados em felinos por causarem anemia com presença de corpúsculo de Heinz.

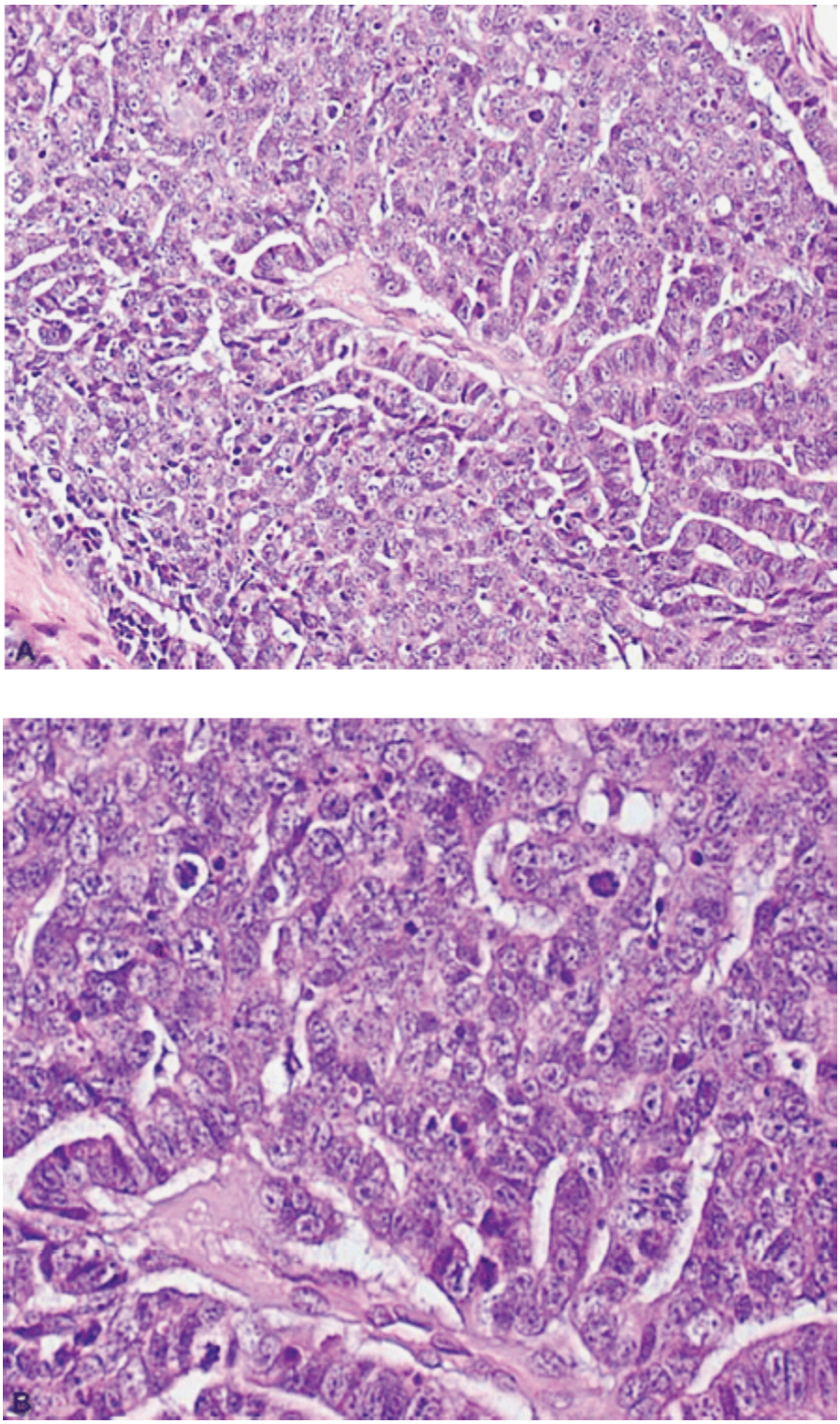


Figura 40.16 Carcinoma mamário túbulo-papilífero em gata. Infiltrado tumoral composto por células epiteliais colunares dispostas em túbulos e ninhos. As células epiteliais neoplásicas apresentam citoplasma eosinofílico e discreto, núcleo oval a arredondado, cromatina frouxa e 1 a 3 nucléolos evidentes. Anisocitose e anisocariose moderadas.

Coloração de hematoxilina-eosina. **A**. Objetiva de 20 ×. **B**. Objetiva de 40 ×. Imagens cedidas por Vetmol - Diagnóstico em Patologia Molecular Veterinária e Pesquisa.

O uso da quimioterapia adjuvante no pós-operatório é indicado na tentativa de aumentar o tempo de sobrevida dessas pacientes. A quimioterapia como única forma de tratamento é indicada apenas em situações em que gatas sejam portadoras de tumores irressecáveis ou metastáticos.

A utilização de doxorrubicina (25 mg/m^2 ou 1 mg/kg, IV), a cada 3 semanas, ou a associação de doxorrubicina (mesma dose) com ciclofosfamida (50 mg/m^2, VO, nos dias 3, 4, 5 e 6 após a doxorrubicina), a cada 3 ou 4 semanas, induzem regressões parciais ou completas em até 50% dos pacientes. Esse protocolo também pode ser empregado como adjuvante nos demais pacientes em pós-operatório para evitar ou retardar a evolução de micrometástases. Em virtude do efeito de nefrotoxicidade da doxorrubicina nos felinos, esse quimioterápico deve ser utilizado com avaliação cuidadosa da função renal.

Outro protocolo seria a utilização de carboplatina como agente único ou associada à doxorrubicina e associação de mitoxantrona e ciclofosfamida.

Borrego *et al.* observaram uma alta sobrevida global (por volta de 460 dias) no tratamento de gatas com neoplasias mamárias com associação de cirurgia, doxorrubicina e inibidor de COX-2. No entanto, a falta de controle no estudo avaliando o tratamento cirúrgico sozinho impede a determinação real do benefício da associação dessas terapias.[25]

McNeill *et al.* compararam o tratamento cirúrgico sozinho e associado à quimioterapia adjuvante e não foram constatadas diferenças entre os grupos e os parâmetros clínico-histopatológicos (procedimento cirúrgico, tamanho tumoral, estadiamento e características histopatológicas) avaliados. No entanto, gatos tratados com cirurgia e quimioterapia tiveram uma sobrevida superior aos animais tratados apenas com cirurgia (1.998 dias *vs*. 414 dias).[26]

Não há indicação cirúrgica nos casos de carcinomas infla-matórios.

Prognóstico

O prognóstico das neoplasias mamárias em gatas frequentemente é desfavorável em virtude da constante invasão estromal e da presença de metástases no momento da cirurgia. Dois terços dos animais com tumores removidos apenas cirurgicamente apresentam recidiva. A maioria dos estudos relata um intervalo de 10 a 12 meses entre a detecção do tumor e o óbito da paciente. Metástases regionais e a distância estão relacionadas em mais de 80% das gatas com neoplasias mamárias malignas.

O tamanho tumoral é considerado um importante fator prognóstico em gatas e está associado ao tempo de sobrevida global e livre de doença. Assim, gatas com tumores maiores que 3 cm de diâmetro apresentam sobrevida média de 4 a 12 meses, enquanto as gatas com tumores entre 2 e 3 cm de diâmetro, de 15 a 24 meses e aquelas com tumores menores que 2 cm, superior a 3 anos.

Outros fatores relacionados com o prognóstico dessa enfermidade são procedimento cirúrgico, tipo e grau histológico tumoral, índice mitótico, estadiamento tumoral, acometimento de linfonodos regionais e metástases a distância. Metástases pulmonares são as principais causas de óbito, ocorrendo em média de 1 a 5 meses após sua detecção.

O diagnóstico precoce associado ao tratamento agressivo (mastectomia bilateral e quimioterapia adjuvante) é importante para aumentar a expectativa de vida de gatas com neoplasias malignas.

Outros fatores prognósticos que podem ser considerados são os receptores hormonais (estrógeno e progesterona), Her-2, COX-2, fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e os marcadores de proliferação celular (Ki-67). No entanto, Millanta *et al.* não observaram associação entre o índice de Ki-67 e a sobrevida global em gatas; enquanto a superexpressão

de Her-2 foi relacionada com um pior prognóstico, estando associada à diminuição da sobrevida global.[27]

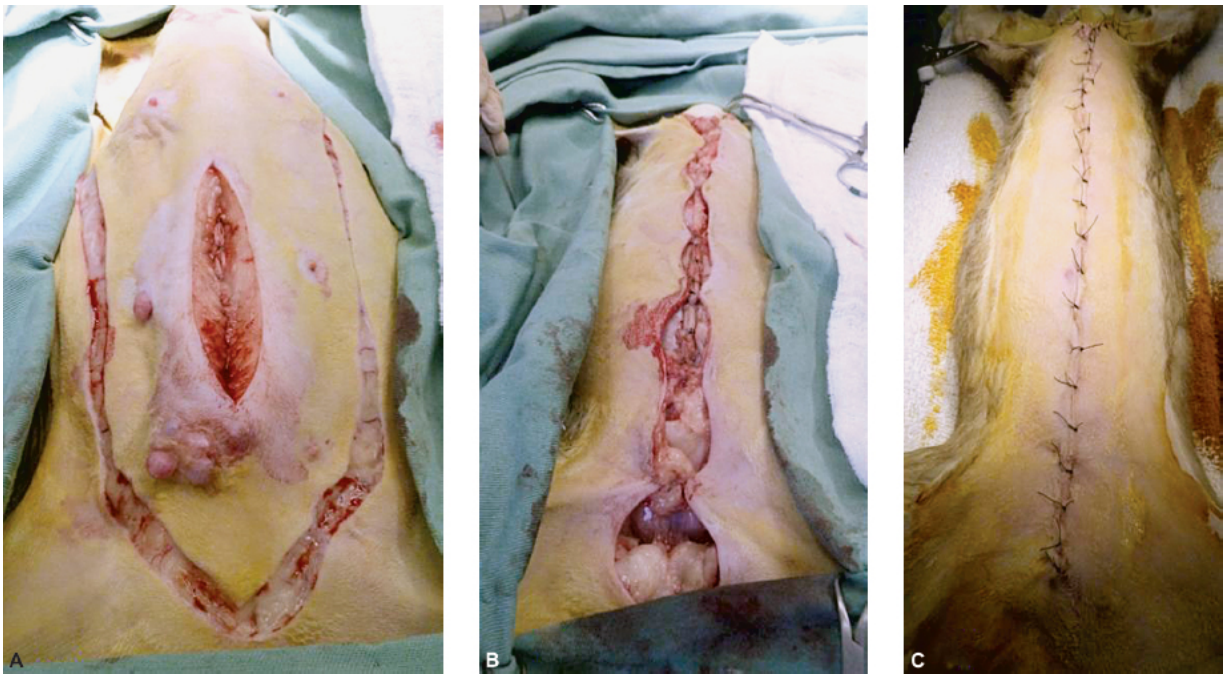


Figura 40.17 Mastectomia bilateral. **A**. Incisão central para OH e ao redor do tecido mamário. **B**. Aproximação dos bordos com suturas móveis. **C**. Aspecto final no pós-operatório imediato.

Referências bibliográficas

1. MILLANTA, F.; CALANDRELLA, M.; BARI, G. *et al*. Comparison of steroid receptor expression in normal, dysplastic, and neoplastic canine and feline mammary tissues. *Res. Vet. Sci*., v. 79, p. 225-232, 2005.
2. MILLANTA, F.; CALANDRELLA, M.; CITI, S. *et al*. Overexpression of HER-2 in feline invasive mammary carcinomas: an immunohis- tochemical survey and evaluation of its prognostic potential. *Vet. Pathol*., v. 42, p. 30-34, 2005.
3. SORENMO, K. Canine mammary gland tumors. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 33, p. 573-596, 2003.
4. MOULTON, J. E. Tumors of the mammary gland. In: *Tumors in Domestic Animals*. 3. ed. Los Angeles: University of California Press, p. 518-552, 1990.
5. MISDORP, W.; ELSE, R. W.; HÉLIMEN, E. *et al*. Histological classification of mammary tumors of the dog and the cat. *Armed Forces Institute of Pathology*, v. 7, n. 1, p. 1-59, 1999.

6. GOLDSCHMIDT, M.; PENA, L.; RASOTTO, R. *et al*. Classification and grading of canine mammary tumors. *Vet. Pathol.*, v. 48, p. 117-131, 2011.

7. CASSALI, G. D. Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors – 2013. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*, v. 7, n. 2, p. 38-69, 2014.

8. ELSTON, C. W.; ELLIS, I. O. Assessment of histological grade. In: ELSTON, C. W.; ELLIS, I. O. (Ed.). *Systemic Pathology. The Breast*. London: Churchill Livingstone, p. 365-384, 1998.

9. OWEN, L. N. The TNM Classification of tumors in domestic animals. Geneva: World Health Organization, 1980.

10. RUTTEMAN, G.; WITHROW, S.; MACEWEN, E. Tumors of the mammary gland. In: WITHROW, S.; MACEWEN, E. *Small Animal Clinical Oncology*. 3. ed. WB Saunders: Philadelphia, 2001.

11. MACEWEN, E. G.; HARVEY, H. J.; PATNAIK, A. K. *et al*. Evaluation of effects of levamisole and surgery on canine mammary cancer. *J. Biol. Response Mod*., v. 4, p. 418-426, 1985.

12. STRATMANN, N.; FAILING, K.; RICHTER, A. *et al*. Mammary tumor recurrence in bitches after regional mastectomy. *Vet. Surg*., v. 37, n. 1, p. 82-86, 2008.

13. MARCONATO, L.; ROMANELLI, G.; STEFANELLO, D. *et al*. Prognostic factors for dogs with mammary inflammatory carcinoma: 43 cases (2003-2008). *J. Am. Vet. Med. Assoc*., v. 235, p. 967-972, 2009.

14. HELLER, D. A.; CLIFFORD, C. A.; GOLDSCHMIDT, M. H. *et al*. Cyclooxygenase-2 expression is associated with histologic tumor type in canine mammary carcinoma. *Vet. Pathol*., v. 46, p. 776-780, 2005.

15. LAVALLE, G. E.; BERTAGNOLLI, A. C.; TAVARES, W. L. F. *et al*. Cox-2 expression in canine mammary carcinomas: correlation with angiogenesis and overall survival. *Vet. Pathol*., v. 46, p. 1275-1280, 2009.

16. SOUZA, C. H. M.; TOLEDO-PIZA, E.; AMORIN, R. *et al*. Inflammatory mammary carcinoma in 12 dogs: Clinical features, cyclooxygenase-2 expression, and response to piroxicam treatment. *Can. Vet. J*., v. 50, p. 506-510, 2009.

17. KARAYANNOPOULOU, M.; KALDRYMIDOU, E.; CONSTAN- TINIDIS, T. C. *et al*. Adjuvant post-operative chemotherapy in bitches with mammary cancer. *J. Vet. Med. A. Physiol. Pathol. Clin. Med*., v. 48, p. 85-96, 2001.

18. MISDORP, W.; ROMIJN, A.; HART, A. A. Feline mammary tumors: a case-control study of hormonal factors. *Anticancer Res.*, v. 11, p. 1793-1797, 1991.

19. SKORUPSKI, K. A.; OVERLEY. B.; SHOFER, F. S. *et al*. Clinical characteristics of mammary carcinoma in male cats. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 19, p. 52-55, 2005.

20. JACOBS, T. M.; HOPPE, B. R.; POEHLMANN, C. E. *et al*. Mammary adenocarcinomas in three male cats exposed to medroxyprogesterone acetate (1990-2006). *J. Feline Med. Surg.*, v.

12, p. 169-174, 2010.

21. ORDÁS, J.; MILLÁN, Y.; DIOS, R. *et al*. Proto-oncogene HER-2 in normal, dysplastic and tumorous feline mammary gla nds: an immunohistochemical and chromogenic in situ hybridization study. *BMC Cancer*, v. 7, p. 179-184, 2007.

22. NAKANO, M.; WU, H.; TAURA, Y. *et al*. Immunohistochemical detection of Mdm2 and p53 in Feline Mammary Gland Tumors. *Journal of Veterinary Medicine Sciency*, v. 5, p. 421-425, 2006.

23. SAYASITH, K.; SIROIS, J.; DORÉ, M. Molecular characterization of feline Cox-2 and expression in feline mammary carcinomas. *Vet. Pathol*., v. 46, n. 3, p. 423-429, 2009.

24. MILLANTA, F.; CITI, S.; DELLA SANTA, D. *et al*. Cox-2 expression in canine and feline invasive mammary carcinomas: correlation with clinicopathological features and prognostic molecular markers. *Breast Cancer Res. Treat*., v. 98, n. 1, p. 115-120, 2006.

25. BORREGO, J. F.; CARTAGENA, J. C.; ENGEL, J. Treatment of feline mammary tumors using chemotherapy, surgery and a COX-2 inhibitor drug (meloxicam): a retrospective study of 23 cases (2002–2007). *Vet. Comp. Oncol.*, v. 7, n. 4, p. 213-221, 2009.

26. McNEILL, C. J.; SORENMO, K. U.; SHOFER, F. S. *et al*.: Evaluation of adjuvant doxorubicin-based chemotherapy for the treatment of feline mammary carcinoma. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 23, p. 123-129, 2009.

27. MILLANTA, F.; LAZZERI, G.; MAZZEI, M. *et al*. MIB-1 labeling index in feline dysplastic and neoplastic mammary lesions and its relationship with postsurgical prognosis. *Vet. Pathol*., v. 39, n. 1, p. 120-126, 2002.

Bibliografia

ALLEN, S. W.; MAHAFFEY, E. A. Canine mammary neoplasia: prognostic indicators and response to surgical therapy. *Journal of the American Animal Hospital Association*, v. 25, p. 540-546, 1989.

ALLEN, S. W.; PRASSE, K. W.; MAHAFFEY, E. A. Cytologic differentiation of benign from malignant canine mammary tumors. *Veterinary Pathology*, v. 23, p. 649-655, 1986.

BEAUVAIS, W.; CARDWELL, J. M.; BRODBELT, D. C. The effect of neutering on the risk of mammary tumours in dogs – a systematic review. *Journal of Small Animal Practice*, v. 53, p. 314-322, 2012.

BELLAH, J. R. Surgical management of specific skin disorders. In: SLATTER, D. *Textbook of Small Animal Surgery*. 2. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, v. 1, p. 347-349, 1993.

BENJAMIN, S. A.; LEE, A. C.; SAUNDERS, W. J. Classification and behavior of canine mammary epithelial neoplasms based on life-span observations in beagles. *Veterinary Pathology*, v. 36, n. 5, p. 423-436, 1999.

BERTAGNOLLI, A. C.; FERREIRA, E.; DIAS, E. J. *et al*. Canine mammary mixed tumours: Immunohistochemical expressions of EGFR and HER-2. *Australian Veterinary Journal*, v. 89, p. 312-317, 2011.

BOGGS, R. M.; WRIGHT, Z. M.; STICKNEY, M. J. *et al*. MicroRNA expression in canine mammary cancer. *Mammalian Genome*, v. 19, p. 561-569, 2008.

BORGE, K. S.; BØRRESEN-DALE, A. L.; LINGAAS, F. Identification of genetic variation in 11 candidate genes of canine mammary tumour. *Veterinary and Comparative Oncology*, v. 9, n.4, p. 241-250. 2011.

BOSQUEIRO, C. M.; GUIMARÃES, C.; FERRAZ, C. R.C. et al. *Manual de Tratamento de Feridas*. Campinas: Hospital das Clínicas – UNICAMP, 1999.

BOSTOCK, D. E. Canine and feline mammary neoplasms. *Br. Vet. J*., v. 142, p. 506-515, 1986.

BOSTOCK, D. E. Correlation between histologic diagnosis mean nucleolar organizer region count and prognosis in canine mammary tumors. *Vet. Pathol*., v. 29, n. 5, p. 381-385, 1992.

BRODEY, R. S.; FIDLER, I. J.; HOWSON, A. E: The relationship of estrous irregularity, pseudopregnancy, and pregnancy to the development of canine mammary neoplasms. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 49, p. 1047–1049, 1966.

BRODEY, R. S.; GOLDSCHMIDT, M. H.; ROSZEL, J. R. Canine mammary gland neoplasms. *Journal of American Animal Hospital Association*, v. 19, p. 61-89, 1983.

CAMPOS, L. C.; LAVALLE, G. E.; CARNEIRO, R. A. *et al*. Carboplatina e inibidor de COX-2 no tratamento do carcinoma inflamatório de mama em cadela: relato de caso. *Rev. Clin. Vet*., v. 92, p. 72-76, 2011.

CANDIDO, L. C. Aspectos básicos da cicatrização. In: *Nova Abordagem no Tratamento de Feridas*. São Paulo: Senac, p. 73-81, 2001.

CASSALI, G. D.; GOBBI, H.; MALM, C. *et al*. Evaluation of accuracy of fine needle aspiration cytology for diagnosis of canine mammary tumours: comparative features with human tumours. *Cytopathology*, v. 18, n. 3, p. 191-196, 2007.

CASTAGNARO, M.; CASALONE, C.; BOZETTA, E. *et al*. Tumour grading and the postsurgical prognosis in feline mammary carcinomas. *J. Comp. Pathol*., v. 119, p. 263-275, 1998.

CAVALCANTI, M. F.; CASSALI, G. D. Fatores prognósticos no diagnóstico clínico e histopatológico dos tumores de mama em cadelas – revisão. *Clin. Vet*., v. 11, p. 56-64, 2006.

CENTER, S. A.; RANDOLPH, J. F. Lactation and spontaneous remission of feline mammary hyperplasia following pregnancy. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc*., v. 21, p. 56-58, 1985.

CHANG, S. C.; LIAO, J. W.; WONG, M. L. *et al*. Mammary carcinoma with sebaceous differentiation in a dog. *Vet. Pathol*., v. 44, n. 4, p. 525-527, 2007.

CLEARY, M. P.; GROSSMANN, M. E. Minireview: Obesity and breast cancer: the estrogen connection. *Endocrinology*, v. 150, p. 2537-2542, 2009.

CLEARY, M. P.; GROSSMANN, M. E.; RAY, A. Effect of obesity on breast cancer development. *Vet. Pathol.*, v. 47, p. 202-213, 2010.

COTTER, S. M.; KANKI, P. J.; SIMON, M. Renal disease in five tumor-bearing cats treated with Adriamycin. *J. Am. Anim. Hosp.*, v. 21, p. 405, 1985.

DALECK, C. R. Tumor mamário canino. *Clínica Veterinária*, v. 1, n. 2, p. 12-14, 1996.

DALECK, C. R.; FRANCESCHINI, P. H.; ALESSI, A. C. *et al*. Aspectos clínicos e cirúrgicos do tumor mamário canino. *Ciência Rural*, v. 28, n. 1, p. 95-100, 1998.

DE LAS MULAS, J. M.; MILLAN, Y.; DIOS, R. A prospective analysis of immunohistochemically determined estrogen receptor alpha and progesterone receptor expression and host and tumor factors as predictors of disease-free period in mammary tumors of the dog. *Vet. Pathol.*, v. 42, p. 200-212, 2005.

DE LAS MULAS, J. M.; ORDAS, J.; MILLAN, Y. *et al*. Oncogene HER-2 in canine mammary gland carcinomas: an immunohistochemical and chromogenic in situ hybridization study. *Breast Cancer Res. Treat*, v. 80, p. 363-367, 2003.

DE MARIA, R.; OLIVERO, M.; IUSSICH, S. *et al*. Spontaneous feline mammary carcinoma is a model of HER2 overexpressing poor prognosis human breast cancers. *Cancer Res*., v. 65, p. 907-912, 2005.

DE NARDI, A. B.; RODASKI, S.; SOUSA, R. S. *et al*. Prevalência de neoplasias e modalidades de tratamentos em cães, atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná. *Archives of Veterinary Science*, v. 7, n. 2, p. 15-26, 2002.

DOBSON, J. M.; SAMUEL, S.; MILSTEIN, H. *et al*. Canine neoplasia in the UK: estimates of incidence rates from a population of insured dogs. *J. Small Anim. Pract.*, v. 43, p. 240-246, 2002.

DONNAY, I.; RAUÏS, J.; DEVLEESCHOUWER, N. *et al*. Comparison of estrogen and progesterone receptor expression in normal and tumor mammary tissues from dogs. *Am. J. Vet. Res*., v. 56, p. 1188-1194, 1995.

DORN, C. R.; TAYLOR, D. O.; SCHNEIDER, R. *et al*. Survey of animal neoplasms in Alameda and Contra Costa Counties, California. II. Cancer morbidity in dogs and cats from Alameda *County. J. Natl. Cancer Inst.*, v. 40, p. 307-318, 1968.

DUTRA, A. P.; GRANJA, N. V. M.; SCHMITT, F. C. *et al*. C-erbB-2 expression and nuclear pleomorphism in canine mammary tumors. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 37, p. 1673-1681, 2004.

EGENVALL, A.; BONNETT, B. N.; OHAGEN, P. *et al*. Incidence of and survival after mammary tumors in a population of over 80,000 insured female dogs in Sweden from 1995 to 2002. *Prev. Vet. Med.*, v. 69, p. 109-127, 2005.

ELLEDGE, R. M.; ALLRED, D. C. Prognostic and predictive value of p53 and p21 in breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, v. 52, p. 79-98, 1998.

FANTON, J. W.; WITHROW, S. J. Canine mammary neoplasia: an overview. *California Veterinarian*, v. 7, p. 12-16, 1981.

FERGUSON, R. H. Canine mammary gland tumors. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract*., v. 15, p. 501-511, 1985.

FERREIRA, A. M. R.; AMORIM, F. V. Neoplasia mamária. In: SOUZA, H. J. M. *Coletâneas em Medicina Felina*. Rio de Janeiro: LF Livros, p. 321-337, 2003.

FERREIRA, E.; BREGUNCI, G. C.; SCHMITT, F. C. *et al*. Protocol for the anatomopathological examination of canine mammary tumors. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec*., v. 55, p. 105-109, 2003.

FONSECA, C. S. *Avaliação dos níveis s*éricos de 17b-*estradiol e progesterona em cadelas portadoras de neoplasias mamárias*. Jaboticabal, 1999, 87 p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista.

FOSSUM, T. W.; HEDLUND, C. S.; HULSE, D. A. *et al*. Mammary neoplasia. In: Small Animal Surgery. St Louis: Mosby, p. 539-544, 1997.

FOWLER, E. H.; WILSON, G. P.; KOESTNER, A. Biologic behavior of canine mammary neoplasms based on a histogenetic classification. *Veterinary Pathology*, v. 11, p. 212-229, 1974.

FOX, L. E.; MACEWEN, E. G.; KURZMAN, R. D. Liposome-encapsulated muramyl tripeptide phosphatidylethanolamine for the treatment of feline mammary adenocarcinoma – a multicenter randomized double-blind study. *Cancer Biother.*, v. 10, p. 125-130, 1995.

FRANCO, J. M. *Mastologia – Formação do Especialista*. São Paulo: Atheneu, p. 167-170, 1997.

GAMA, A.; PAREDES, J.; GÄRTNER, F. *et al*. Expression of E-cadherin, P-cadherin and betacatenin in canine malignant mammary tumours in relation to clinicopathological parameters, proliferation and survival. *Vet J*., v. 177, n. 1, p. 45- 53, 2008.

GERALDES, M.; GÄRTNER, F.; SCHMITT, F. Immunohistochemical study of hormonal receptors and cell proliferation in normal canine mammary glands and spontaneous mammary tumours. *Veterinary Record*, v. 146, p. 403-406, 2000.

GIMÉNEZ, F.; HECHT, S.; CRAIG, L. E. *et al*. Early detection, aggressive therapy: optimizing the management of feline mammary masses. *J. Feline Med. Surg*., v. 12, n. 3, p. 214-224, 2010.

GOMES, C.; VOLL, J.; FERREIRA, K. C. R. S. *et al*. Carcinoma inflamatório mamário canino. *Acta Scien. Vet*., v. 34, p. 171-174, 2006.

GORMAN, N. T.; DOBSON, J. M. The skin and associated tissues. In: WHITE, R. A. S. *Manual of Small Animal Oncology*. Shurdington: British Small Animal Veterinary Association, p. 187-200, 1995.

GRAHAM, J. C.; MYERS, R. K. The prognostic significance of angiogenesis in canine mammary tumors. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 13, p. 416-418, 1999.

GUPTA, G. P.; NGUYEN, D. X.; CHIANG, A. C. *et al*. Mediators of vascular remodelling coopted for sequential steps in lung metastasis. *Nature*, v. 446, p. 765-770, 2007.

HAMILTON, J. M.; ELSE, R. W.; FORSHAN, P. Oestrogen receptors in feline mammary carcinoma. *Vet. Rec*., v. 99, p. 477-479, 1976.

HAMPE, J. F.; MISDORP, W. Tumours and dysplasias of the mammary gland, In: IBID. Bulletin of World Health Organization. International histological classification of tumors of domestic animals. Geneva: WHO, p. 111-133. 1974.

HAMPEL, N. Surgical drains. In: HARARI, J. *Surgical Complications and Wound Healing in the Small Animal Practice*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1993.

HARARI, J. Cicatrização de ferimentos. In: *Cirurgia de Pequenos Animais*. Porto Alegre: Artes Médicas Sul, 1999.

HAYDEN, D. W.; BARNES, D. M.; JOHNSON, K. H. Morphologic changes in the mammary gland of megestrol acetate-treated and untreated cats: a retrospective study. *Vet. Pathol.*, v. 26, p. 104-113, 1989.

HAYDEN, D. W.; JOHNSON, K. H.; GHOBRIAL, H. K. Ultrastructure of feline mammary hypertrophy. *Veterinary Pathology*, v. 20, p. 254, 1983.

HAYES, J. R., H. M.; MILNE, K. L.; MANDELL, C. P. Epidemiological features of feline mammary carcinomas. *Vet. Rec*., v. 108, p. 476- 479, 1981.

HAYES, A. A.; MOONEY, S. Feline mammary tumors. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract*., v. 15, p. 513-520, 1985.

HAYES, A. A.; MOONEY, S. Feline mammary tumors. *Veterinary Clinics North Am. Small Animal Practice*, v. 15, p. 513-520, 1985.

HEDLUND, C. S. Neoplasia Mamária. In: FOSSUM, T. W. *Cirurgia de Pequenos Animais*. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 729-735, 2008.

HELLMEN, E. Prognostic factors in canine mammary tumors. A multivariate study of 202 consecutive cases. *Veterinary Pathology*, v. 30, n. 1, p. 20-27, 1993.

HSU, W. L.; HUANG, H. M.; LIAO, J. W. *et al*. Increased survival in dogs with malignant mammary tumours overexpressing HER-2 protein and detection of a silent single nucleotide polymorphism in the canine HER-2 gene. *Vet. J*., v. 180, n. 1, p. 116-123, 2009.

HUGHES, K.; DOBSON, J.M. Prognostic histopathological and molecular markers in feline mammary neoplasia. *Vet. J*., v. 194, n. 1, p. 19-26, 2012.

ITOH, T.; KADOSAWA, T. MACHIZUKI, M. *et al*. Prognosis of malignant mammary tumors in 53 cats. *J. Vet. Med. Sci*., v. 58, p. 723-726, 1996.

JEGLUN, K. A.; DEGUZGAN, E.; YOUNG, K. Chemotherapy of advanced mammary adenocarcinoma in 14 cats. *J. am. Vet. Med. Assoc*., v. 187, p. 157-160, 1985.

JEGLUN, K. A.; DEGUZMAN, E.; YOUNG, K. Chemotherapy of advanced mammary adenocarcinoma in 14 cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc*., v. 187, p. 157-160, 1985.

JOHNSTON, S. D. Reproductive systems. In: SLATTER, D. *Textbook of Small Animal Surgery*. 2. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, v. 2, p. 2177-2199, 1993.

KANG, J. H.; LEE, J. Y.; MO, I. P. *et al*. Secondary malignant lymphoedema after mastectomy in two dogs. *J. Small Anim. Pract.*, v. 48, n. 10, p. 579-583, 2007.

KITCHELL, B. E. Mammary tumors. In: BONAGURA, J. D. *Kirk's Current Veterinary Therapy XII Small Animal Practice*. 12. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, p. 1098-1103, 1995.

KNAPP, D. W.; WATERS, D. J.; SCHMIDT, B. R. Tumores do sistema urogenital e das glândulas mamárias. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. *Tratado de Medicina Interna Veterinária*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, v. 1, p. 574-580, 2004.

LAING, E. J. Sistema urogenital. In: HARARI, J. *Cirurgia de Pequenos Animais*. Tradução de Augusto Langeloh e João Roberto Braga de Mello. Porto Alegre: Artes Médicas Sul, 1999.

LEE, C. H.; KWEON, O. K. Mutations of p53 tumor suppressor gene in spontaneous canine mammary tumors. *Journal of Veterinary Science*, v. 3, n. 4, p. 321-325, 2002.

LEVINE, S. H. Surgical therapy. In: SLATTER, D. *Textbook of Small Animal Surgery.* 2. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, v. 2, 1993.

LIMA, G. R.; MARTINS, N. V. *Onco-Ginecologia*. São Paulo: Atheneu, p. 17-23, 1992.

LOPES, A.; NAKAGAWA, W. T.; MELLO, C. A. L. de. Oncogenes e genes supressores de tumor: um equilíbrio necessário. In: ROSSI, B. M.; PINHO, M. *Genética e Biologia Molecular para o Cirurgião*. São Paulo: Lemar, p. 125-142, 1999.

LORENZOVÁ, J.; CRHA, M.; KECOVÁ, H. *et al*. Patient survival periods and death causes following surgical treatment of mammary gland tumours depending on histological type of tumour: Retrospective study of 221 cases. *Acta Veterinaria*, v. 79, p. 289-297, 2010.

LORETTI, A. P.; ILHA, M. R. S.; ORDÁS, J. *et* al. Clinical, pathological and immunohistochemical study of feline mammary fibroepithelial hyperplasia following a single injection of depot mederoxyprogesterone acetate. *J. Feline Med. Surg*., v. 7, p. 43-52, 2005.

MACEWEN, E. G. Spontaneous tumors in dogs and cats: Models for the study of cancer biology and treatment. *Cancer and Metastases Review*, v. 9, n. 1, p. 125-136, 1990.

MACEWEN, E. G.; HAYES, A. A.; HARVEY, H. J. *et al*. Prognostic factors for feline mammary tumors. *J. Am. Vet. Med. Assoc*., v. 185, p. 201-204, 1984.

MACEWEN, E. G.; PATNAIK, A. K.; HARVEY, H. J. *et al*. Estrogen receptors in canine mammary tumors. *Cancer Research*, v. 42, n. 6, p. 2255-2259, 1982.

MACY, D. W. Feline Oncology. *Vet. Q*., v. 19, p. 11-13, 1997.

MARTIN, P. M.; COTARD, M.; MIALOT, J. P. *et al*. Animal models for hormone-dependent human breast cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol*., v. 2, p. 13-17, 1984.

MATSUDA, K.; KOBAYASHI, S.; YAMASHITA, M. *et al*. Tubulopapillary carcinoma with spindle cell metaplasia of the mammary gland in a cat. *J. Vet. Med. Sci.*, v. 70, p. 479-481, 2008.

MAULDIN, G. N.; MATUS, R. E.; PATNAIK, A. K. *et al*. Efficacy and toxicity of doxorrubicina and cyclophosphamide used in the treatment of selected malignant tumors in 23 cats. *J. Vet. Intern. Med*., v. 23, p. 60-65, 1988.

MELGAÇO, A. L. S. Drenagem cirúrgica. In: MARQUES, R. G. *Cirurgia – Instrumental e Fundamentos Técnicos*. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2001.

MERLO, D. F.; ROSSI, L.; PELLEGRINO, C. *et al*. Cancer incidence in pet dogs: findings of the Animal Tumor Registry of Genoa, Italy. *J. Vet. Intern. Med*., v. 22, p. 976-984, 2008.

MILLANTA, F.; CITI, S.; DELLA SANTA, D. *et al*. Cox-2 expression in canine and feline invasive mammary carcinomas: correlation with clinicopathological features and prognostic molecular markers. *Breast Cancer Res. Treat*., v. 98, n. 1, p. 115-120, 2006.

MILLANTA, F.; LAZZERI, G.; VANOZZI, I. *et al*. Correlation of vascular endothelial growth factor expression to overall survival in feline invasive mammary carcinomas. *Vet. Pathol*., v. 39, p. 690-696, 2002.

MILLER, M. A.; NELSON, S. L.; TURK, J. R. *et al*.: Cutaneous neoplasia in 340 cats. *Vet. Pathol.*, v. 28, p. 389-395, 1991.

MIRANDA, C. M. N. R.; SANTOS, C. J. J.; MARANHÃO, C. P. M. *et al*. A tomografia computadorizada multislice é ferramenta importante para o estadiamento e seguimento do câncerde mama? *Radiologia Brasileira*, v.2, p. 105-112, 2012.

MISDORP, W. Progestogens and mammary tumors in dogs and cats. *Acta Endocrinol. (Copenh.)*, v. 125, p. 27-31, 1991.

MISDORP, W. Tumors of the mammary gland. In: MEUTEN, D. J. *Tumors in Domestic Animals*. 4. ed. Iowa: Blackwell, p. 575-606, 2002.

MOE, L. Population-based incidence of mammary tumours in some dog breeds. *J. Reprod. Fertil*, v. 57, p. 439-443, 2001.

MOL, J. A.; SELMAN, P. J.; SPRANG, E. P. *et al*. The role of progestins, insulina-like growth factor (IGF) and IGF-binding proteins in the normal and neoplastic mammary gland of the bitch: a review. *J. Reprod. Fertil.*, v. 51, p. 339-344, 1997.

MOL, J. A.; VAN GARDEREN, E.; SELMAN,P. J. *et al*. Growth hormone mRNA in mammary gland tumors of dogs and cats. *Journal of Clinical Investigation*, v. 95, p. 2028-2034,1995.

MORRIS, J. S.; DOBSON, J. M.; BOSTOCK, D. E. Use of tamoxifeno in the control of mammary neoplasia. *Vet. Rec*., v. 133, p. 539- 542, 1993.

MORRISON, W. B. Mammary neoplasm. In: *Cancer in Dogs and Cats: medical and surgical management*. Baltimore: Williams & Wilkins, p. 359-377, 1998.

MOTA, E. F. F.; OLIVEIRA, S. R. Diagnóstico citológico em medicina veterinária. *Cadernos Técnicos da Escola de Veterinária da UFMG*, v. 30, n. 1, p. 29-47, 1999.

MOTTOLLESSE, M.; MORELLI, L.; AGRIMI, U. *et al*.. Spontaneous canine mammary tumors – a model for monoclonal antibody diagnosis and treatment of human breast cancer. *Laboratory Investigation*, v. 71, n. 2, p. 182, 1994.

NAKAGAWA, K.; MIYAGAWA, Y.; TAKEMURA, N. *et al*. Influence of preemptive analgesia with meloxicam before resection of the unilateral mammary gland on postoperative cardiovascular parameters in dogs. *J. Vet. Med. Sci*., v. 69, n. 9, p. 939-944, 2007.

NAKANO, M.; WU, H.; TAURA, Y. *et al*. Immunohistochemical detection of Mdm2 and p53 in feline mammary gland tumors. *Journal of Veterinary Medicine Sciency*, v. 5, p. 421-425, 2006.

NIETO, A.; PENA, L.; PEREZ-ALENZA, M. D. *et al*. Immunohistologic detection of estrogen receptor alpha in canine mammary tumors: clinical and pathologic associations and prognostic significance. *Vet. Pathol.*, v. 37, p. 239-247, 2000.

NOVOSAD, C. A.; BERGMAN, P. J.; O'BRIEN, M. G. *et al*. Retrospective evaluation of adjunctive doxorubicin for the treatment of feline mammary gland adenocarcinoma: 67 Cases. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc*., v. 42, n. 2, p. 110-120, 2006.

NOVOSAD, C. A.; BERGMAN, P. J.; O'BRIAN, M. G. *et al*. Retrospective evaluation of adjunctive doxorubicin for the treatment of feline mammary gland adenocarcinoma: 67 cases. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc*., v. 42, p. 110-120, 2005.

NOVOSON, C. A. Principles of treatment for mammary gland tumors. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.*, v. 18, n. 2, p. 107-109, 2003.

NOWAK, M.; MADEJ, J. A.; DZIEGIEL, P. Expression of E-cadherin, betacatenin and Ki-67 antigen and their reciprocal relationships in mammary adenocarcinomas in bitches. *Folia Histochem. Cytobiol*., v. 45, n. 3, p. 233-238, 2007.

NOWAK, M.; MADEJ, J.A.; PODHORSKA-OKOLOW, M. *et al*. Expression of extracellular matrix metalloproteinase (MMP-9), E-cadherin and proliferation-associated antigen Ki-67 and their reciprocal correlation in canine mammary adenocarcinomas. *In vivo*, v. 22, n. 4, p. 463-469, 2008.

NUNES, G. D. L. N.; FILGUEIRA, F. G. F.; DE PAULA, V. V. *et al*. Neoplasias mamárias em gatas domésticas: possível influência da dieta na etiologia. *Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal*, v. 5, n. 2, p. 30-37, 2011.

OGILVIE, G. K.; MOORE, A. S. Mammary neoplasm. In: *Managing the Veterinary Cancer Patient: a practice manual*. Treton: Veterinary Learning Systems Company, p. 430-434, 1995.

OLIVEIRA, L. O.; OLIVEIRA, R. T.; LORETTI, A. P. *et al*. Aspectos epidemiológicos da neoplasia mamária canina. *Acta Scientiae Veterinariae*, v. 31, n. 2, p. 105-110, 2003.

OLIVEIRA-FILHO, J. C.; KOMMERS, G. D.; MASUDA, E. K. *et al*. Estudo retrospectivo de 1647 tumores mamários em cães. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 30, n. 2, p. 177-185, 2010.

ORDÁS, J.; MILLÁN, Y.; DIOS, R. *et al*. Proto-oncogene HER-2 in normal, dysplastic and tumorous feline mammary glands: an immunohistochemical and chromogenic in situ hybridization study. *BMC Cancer*, v. 20, n. 7, p. 179, 2007.

OTONI, C. C.; RAHAL, S. C.; VULCANO, L. C. *et al*. Survey radiography and computerized tomography imaging of the thorax in female dogs with mammary tumors, *Acta Vet. Scand.*, v. 52, p. 20, 2010.

OVERLEY, B.; SHOFER, F. S.; GOLDSCHMIDT, M. H. *et al*. Association between ovarihysterectomy and feline mammary carcinoma. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 19, p. 560-563, 2005.

PANG, L. Y.; BLACKING, T. M.; ELSE, R. W. *et al*. Feline mammary carcinoma stem cells are tumorigenic, radioresistant, chemoresistant and defective in activation of the ATM/p53 DNA damage pathway. *The Veterinary Journal*, v. 196, p. 414-423, 2013.

PARODI, A. L.; MISDORP, W.; MIALOT, J. P. *et al*. Intratumoral BCG and Corynebacterium parvum therapy of canine mammary tumors before radical mastectomy. *Cancer Immunol. Immunother*., v. 15, p. 172-177, 1983.

PATNAIK, A. K.; LIU, S. K.; HURVITZ, A. I. *et al*. Nonhematopoietic neoplasms in cats. *J. Natl. Cancer Inst.*, v. 54, p. 855-860, 1975.

PELETEIRO, M. C. Tumores mamários na cadela e na gata. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias (Lisboa)*, v. 89, n. 509, p. 10-29, 1994.

PEÑA, L. L.; NIETO, A. I.; PÉREZ-ALENZA, D. *et al*. Immunohistochemical detection of Ki-67 and PCNA in canine mammary tumors: relationship to clinical and pathologic variables. *J. Vet. Diagnostic Invest.*, v. 10, p. 237-246, 1998.

PEÑA, L.; PEREZ-ALENZA, D.; RODRIGUEZ-BERTOS, A. *et al*. Canine inflammatory mammary carcinoma: histopathology, immunohistochemistry and clinical implications of 21 cases. *Breast Cancer Research and Treatment*, v. 78, p. 141-148, 2003.

PEREIRA, A. M.; ARIAS, M. V. B. Manejo de feridas em cães e gatos – revisão. *Clínica Veterinária (São Paulo)*, n. 38, p. 33-42, 2002.

PEREZ-ALENZA, M. D.; TABANERA E.; PEÑA, L. Inflammatory mammary carcinoma in dogs: 33 cases (1995–1999). *J. Am. Vet. Med. Assoc*., v. 219, n. 8, p. 1110-1114, 2001.

PEREZ-ALENZA, D. Relation between habitual diet and canine mammary tumors in a case-control study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 12, n. 3, p. 132-139, 1998.

PEREZ-ALENZA, M. D.; JIMENEZ, A.; NIETO, A. I. *et al*. First description of feline inflammatory mammary carcinoma: clinicopathological and immunohistochemical characteristics of three cases.

Breast Cancer Res., v. 6, R300-R307, 2004.

PHILIBERT, J. C.; SNYDER, P. W.; GLICKMAN, N. Influence of host factors on survival in dogs with malignant mammary gland tumors. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 17, n. 1, p. 102-106, 2003.

PIKE, M. C., SPICER, D. V., DAHMOUSH L PRESS, M. F. Estrogens, progestogens, normal breast cell proliferation, and breast cancer risk. *Epidemiol. Rev.*, v. 15, p. 17-35, 1993.

QUEIROGA, F. L.; RAPOSO, T.; CARVALHO; M. I. *et al*. Canine mammary tumours as a model to study human breast cancer: most recent findings. *In Vivo*, v. 25, n. 3, p. 455-65. 2011.

RASOTTO, R.; CALIARI, D.; CASTAGNARO, M. *et al*. An immunohistochemical study of HER-2 expression in feline mammary tumours. *J. Comp. Pathol*., v. 144, n. 2-3, p. 170-179, 2011.

RESTUCCI, B.; MAIOLINO, P.; MARTANO, M. *et al*. Expression of betacatenin, E-cadherin and APC in canine mammary tumors. *Anticancer Res*., v. 27, n. 5A, p. 3083-3039, 2007.

RIVERA, P.; MELIN, M.; BIAGI, T. *et al*. Mammary tumor development in dogs is associated with BRCA1 and BRCA2. *Cancer Res.*, v. 69, p. 8770-8774, 2009.

RODO, A.; MALICKA, E. Immunohistochemical expression of protein p53 in neoplasms of the mammary gland in bitches. *Pol. J. Vet. Sci*., v. 11, n. 2, p. 89-95, 2008.

RUTTEMAN, G. R.; BLANKENSTEIN, M. A.; MINKE, J. Steroid receptors in mammary tumours of the cat. *Acta Endocrinol*., v. 125, p. 32-37, 1991.

RUTTEN, V. P. M. G.; MISDORP, W.; GAUTHIER, A. *et al*. Immunological aspects of mammary tumors in dogs and cats: a survey including own studies and pertinent literature. *Vet. Immunol. Immunopathol*., v. 26, p. 211-225, 1990.

SABA, C. F.; ROGERS, K. S.; NEWMAN, S. J. *et al*. Mammary gland tumors in male dogs. *J. Vet. Intern. Med*., v. 21, n. 5, p. 1056-1059, 2007.

SALISBURY, S. K. Principles of oncologic surgery. In: MORRISON, W. B. *Cancer in dogs and cats: medical and surgical management.* Baltimore: Williams & Wilkins, 1998.

SARTIN, E. A.; BARNERS, S.; KWAPIEN, R. P. *et al*. Estrogen and progesterone receptor status of mammary carcino- mas and correlation with clinical outcome in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, v. 53, n. 11, p. 2196-2200, 1992.

SARTIN, E.; BARNES, S.; TOIVIO-KINNUCAN, M. *et al*. Heterogenic properties of clonal cell lines derived from canine mammary carcinomas and sensivity to tamoxifeno and doxorubicin. *Anticancer Research*, v. 13, p. 229-236, 1993.

SAUTET, J. Y.; RUBERTE, J.; LOPEZ, C. *et al*. Lymphatic system of the mammary glands in the dog: an approach to the surgical treatment of malignant mammary tumors. *Canine Pract*., v. 17, p. 30-33, 1992.

SCHNEIDER, R. Comparison of age, sex, and incidence rates in human and canine breast cancer. *Cancer*, v. 26, p. 419-426, 1970.

SCHNEIDER, R.; DORN, C. R.; TAYLOR, D. O. N. Factors influencing canine mammary cancer development and postsurgical survival. *J. Natl. Cancer Inst*., v. 43, p. 1249-1261, 1969.

SEIXAS, F.; PALMEIRA, C.; PIRES, M. A. *et al*. Are complex carcinoma of the feline mammary gland and other invasive mammary carcinoma identical tumours? Comparison of clinicopathologic features, DNA ploidy and follow up. *Res. Vet. Sci*., v. 84, n. 3, p. 428-433, 2008.

SEIXAS, F.; PALMEIRA, C.; PIRES, M. A. *et al*. Mammary invasive micropapillary carcinoma in cats: clinicopathologic features and nuclear DNA content. *Vet. Pathol.*, v. 44, n. 6, p. 842-848, 2007.

SEIXAS, F.; PIRES, M. A.; LOPES, C. A. Complex carcinomas of the mammary gland in cats: pathological and immunohistochemical features. *Vet. J*., v. 176, n. 2, p. 210-215, 2008.

SELMAN, P. J.; VAN GARDEREN, E.; MOL, J. A. S. *et al*. Comparison of the histological changes in the dog after treatment with the progestins medroxyprogesterone acetate and proligestone. *Vet. Q*., v. 17, p. 128-133, 1995.

SHAFIEE, R.; JAVANBAKHT2, J.; ATYABI,N. *et al*. Comparative value of clinical, cytological, and histopathological features in feline mammary gland tumors; an experimental model for the study of human breast cancer. *Diagnostic Pathology*, v. 8, p. 136, 2013.

SKORUPSKI, K. A.; OVERLY, B.; SHOFER, F. S. *et al*. Clinical characteristics of mammary carcinoma in male cats. *J. Vet. Intern. Med*., v. 19, p. 52-55, 2005.

SONNENSCHEIN, E. G.; CLICKMAN, L. T.; GOLDSCHMIDT, M. H. Body conformation diet and risk of breast cancer in pet dogs: A case- control study. *American Journal Epidemiology*, v. 133, p. 694-703, 1991.

SORENMO, K. U.; KRISTIANSEN, V. M.; COFONE, M. A. *et al*. Canine mammary gland tumors; a histological continum from benign to malignant; clinical and histopathological evidence. *Veterinary and Comparative Oncology*, v. 7, p. 162-172, 2009.

SORENMO, K. U.; RASOTTO, R.; ZAPPULLI, V. *et al*. Development, anatomy, histology, lymphatic drainage, clinical features, and cell differentiation markers of canine mammary gland neoplasms. *Veterinary Pathology*, v. 48, n. 1, p. 85-97, 2011.

SORENMO, K. U; WORLEY, D. R.; GOLDSCHMIDT, M. H. Tumors of the mammary gland. In: *WITHROW, S. J.; MACEWEN, E. G. Small Animal Clinical Oncology.* 5. ed. St. Louis: Saunders Elsevier, p. 538-547, 2013.

STOLWIJK, J. A. M.; MINKE, J. M. H. M.; RUTTEMAN, G. R. *et al*. Feline mammary carcinomas as a model for human breast cancer. II. Comparison of *in vivo* and *in vitro* Adriamycin sensitivity. *Anticancer Res*., v. 9, p. 1045-1048, 1989.

STONE, E. A. Neoplasias de glândula mamária. In: BIRCHARD, S. J.; SHERDING, R. G. *Manual Saunders de Clínica de Pequenos Animais*. São Paulo: Roca, 1998.

STOVRING, M.; MOE, L.; GLATTRE, E. A population-based case-control study of canine mammary tumours and clinical use of medroxyprogesterone acetate. *APMIS*, v. 105, p. 590-596, 1997.

STRATMANN, N.; FAILING, K.; RICHTER, A. *et al*. Mammary tumor recurrence in bitches after regional mastectomy. *Vet. Surg.*, v. 37, p. 82-86, 2008.

SUEIRO, F. A. R.; ALESSI, A. C.; VASSALO, J. Canine lymphomas: a morphological and immunohistochemical study of 55 cases, with observations on p53 immunoexpression. *Journal of Comparative Pathology*, v. 131, p. 207-213, 2004.

SWAIM, S. F. Etiology of skin trauma and defects. In: *Surgery of Traumatized Skin; Management and Reconstruction in the Dog and Cat*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1997.

SWAIM, S. F. Principles of plastic and reconstructive surgery. In: SLATTER, D. *Textbook of Small Animal Surgery*. 2. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, v. 1, 1993.

TAKAUJI, S. R.; WATANABE, M.; UYAMA, R. *et al*. Expression and subcellular localization of E-cadherin, alpha-catenin, and betacatenin in 8 feline mammary tumor cell lines. *J. Vet. Med. Sci*., v. 69, n. 8, p. 831-834, 2007.

TAYLOR, G. N.; SHABESTARI, L.; WILLIAMS, J. *et al*. Mammary neoplasia in a closed beagle colony. *Cancer Res*, v. 36, p. 2740-2743, 1976.

TESKE, E.; RUTTEMAN, G.; INGH, T. *et al*. Liposome-encapsulated muramyl tripeptide phosphatidyl-ethanolamine (L-MTP-PE): a randomized clinical trial in dogs with mammary cancer. *Anticancer Res*., v. 18, p. 1015-1020, 1998.

THURÓCZY, J.; REISVAAG, G. J.; PERGE, E. *et al*. Immunohistochemical detection of progesterone and cellular proliferation in canine mammary tumours. *J. Comp. Pathol*., v. 137, n. 2 a 3, p. 122-129, 2007.

TYMCHUK, C. N.; TESSLER, S. B.; BARNARD, R. J. Changes in sex hormonebinding globulin, insulina, and serum lipids in postmenopausal women on a low-fat, high-fiber diet combined with exercise. *Nutr. Cancer*, v. 38, p. 158-162, 2000.

VAN DER HAGE, J. A.; VAN DE VELDE, C. J. H.; JULIEN, J. P. *et al*. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European organization for research and treatment of cancer trial 10902. *Journal of Clinical Oncology*, v. 19, n. 22, p. 4224-4237, 2001.

VISTE, J. R.; MYERS, S. L.; SINGH, B. *et al*. Feline mammary adenocarcinoma: tumor size as a prognostic indicator. *Can. Vet. J*., v. 43, p. 33-37, 2002.

WALDRON, D. R.; TREVOR, P. Management of superficial skin wounds. In: SLATTER, D. *Textbook of Small Animal Surgery*. 2. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, v. 1, 1993.

WEIJER, K.; HART, A. A. M. Prognostic factors in feline mammary carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst*., v. 70, p. 709-710, 1983.

WITHROW, S. J. Surgical oncology. In: WITHROW, S. J.; MACEWEN, E. G. *Small Animal Clinical Oncology*. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001.

WITHROW, S. J.; SUSANECK, S. J. Tumors of the canine female reproductive tract. In: MORROW, D. A. *Current Therapy in Theriogenology*. Philadelphia: W.B. Saunders, p. 521-523, 1986.

ZATLOUKAL, J.; LORENZOVA, J.; TICHY, F. *et al*. Breed and age as risk factors for canine mammary tumors. *Acta Vet. Brno*., v. 74, p. 103-109, 2005.

ZUCCARI, D. A. P. C. *Contribuição ao Estudo Imunoistoquímico dos Tumores Mamários em Cadelas*. Jaboticabal, 1999, 122 p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista.

ZUCCARI, D. A. P. C. *Estudo Imunocitoquímico de Marcadores Diagnósticos e Prognósticos em Neoplasias Mamárias Caninas*. Jaboticabal, 2001, 92 p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista.

OceanofPDF.com

41

Sarcomas de Tecidos Moles Cutâneos e Subcutâneos em Cães

Paulo César Jark, Nazilton de Paula Reis Filho, Marília Gabriele Prado Albuquerque Ferreira, Carolina Silva Ramos e Ana Lucia de Carvalho Rosa Pascoli

Introdução

Os sarcomas de tecidos moles (STM) são neoplasias mesenquimais malignas, que podem acometer diversos locais do organismo, entretanto a pele e o tecido subcutâneo são os sítios mais comuns. Esses neoplasmas são provenientes de tecidos conjuntivos, como adiposo, neurovascular, muscular e tecido fibroso. Compreendem um grupo heterogêneo de tumores com comportamento clínico e achados histopatológicas semelhantes. São caracterizados por baixa taxa de metástase e alta infiltração local.

Essas neoplasias respondem por 8 a 15% dos tumores cutâneos e subcutâneos em cães. Já a incidência dos sarcomas de origem visceral ainda permanece indeterminada. A ocorrência de STM é mais frequente em animais de meia-idade a idosos. Não há predileção sexual ou racial, entretanto alguns autores apontam maior ocorrência dessa neoplasia em cães de médio a grande porte.

Processos traumáticos, corpos estranhos, implantes ortopédicos e radiação já foram associados à etiologia da neoplasia em cães.

São tumores pseudoencapsulados, com margens pobremente definidas. Normalmente, apresentam baixo potencial metastático, e o principal tratamento instituído para este grupo de neoplasias envolve a ressecção cirúrgica com margem de segurança associada ou não a técnicas de controle local, como a radioterapia, a eletroquimioterapia, entre outras. Apresentam pouca resposta ao tratamento quimioterápico, ficando este restrito àqueles tumores de grau III e em casos metastáticos. Os protocolos mais utilizados incluem a utilização da doxorrubicina.

As principais neoplasias malignas incluídas nesse gruposão fibrossarcoma, tumor da bainha de nervos periféricos (neu-rofibrossarcoma e schwanoma), tumores de parede perivascular (hemangiopericitoma), mixossarcoma, lipossarcoma, histiocitoma fibroso maligno e mesenquimoma (Tabela 41.1).

Neste capítulo, serão abordados apenas os STM de origem cutânea e subcutânea, já que os de origem visceral serão abordados individualmente nos capítulos pertinentes à região envolvida. Embora alguns autores incluam o leiomiossarcoma e o rabdomiossarcoma no grupo de STM, estes podem apresentar comportamento distinto do das demais neoplasias e infrequente localização cutânea; portanto, as informações contidas neste capítulo podem não se aplicar a esses tumores.

Comportamento clínico

Os STM cutâneos e subcutâneos podem apresentar-se com massas de tamanhos variados, consistência macia a firme, podendo estar aderidos à pele, à musculatura ou aos ossos e, normalmente, apresentam crescimento lento. Entretanto, em alguns casos pode-se observar crescimento rápido, hemorragia intratumoral ou áreas de necrose. As localizações mais

frequentes dos STM cutâneos e subcutâneos são tronco e membros (Figuras 41.1 e 41.2).

Tabela 41.1 Classificação da origem celular dos principais sarcomas de tecidos moles cutâneos e subcutâneos em cães.

Tecido de origem	Benigno	Maligno	Principais localizações
Tecido fibroso	Fibroma	Fibrossarcoma	Tecido cutâneo e subcutâneo e cavidade oral
Tecido adiposo	Lipoma	Lipossarcoma	Tecido cutâneo e subcutâneo, cavidade torácica e abdominal
Tecido nervoso	—	Neurofibrossarcoma Schwanoma	Tecido cutâneo e subcutâneo, regiões de plexo e medula
Parede de vaso sanguíneo	—	Tumor de parede perivascular (hemangiopericitoma)	Tecido cutâneo e subcutâneo
Tecido mixomatoso	Mixoma	Mixossarcoma	Tecido cutâneo e subcutâneo

Os STM são localmente invasivos, podendo infiltrar-se em planos fasciais profundos, sendo geralmente circundados por uma pseudocápsula composta por tecido conjuntivo peritumoral. De maneira geral, são tumores com baixo potencial metastático, visto que pacientes com tumores de alto grau (grau III) podem apresentar metástases em aproximadamente 40% dos

casos, enquanto a ocorrência de metástases em tumores de grau baixo a intermediário pode acontecer em até 15% dos casos. A principal via de metástases para esse grupo de tumores é a hematógena, acometendo principalmente pulmões, contudo metástases para linfonodos regionais também podem ocorrer. Recidivas locais podem ser observadas principalmente nos STM que não foram completamente excisados.



Figura 41.1 Neurofibrossarcoma grau II em região de membro torácico esquerdo em cão sem raça definida.



Figura 41.2 Tumor de parede perivascular (hemangiopericitoma) grau I em membro pélvico direito em cão sem raça definida.

Classificação dos sarcomas de tecidos moles

A histogênese dos STM é controversa e pode ser difícil diferenciá-lo por intermédio do exame histopatológico de rotina e imuno-histoquímica. Alguns patologistas têm recomendado a utilização de uma terminologia genérica, como sarcoma de tecidos moles ou tumor de células fusiformes de tecidos moles, em virtude da dificuldade na diferenciação de tumores, como fibrossarcomas, tumores de nervo periférico e tumores de parede perivascular. Atualmente a distinção histológica do tipo tumoral não é clinicamente relevante, pois a maioria dos STM apresenta comportamento biológico similar. A evolução na caracterização da histogênese pode

futuramente permitir uma melhor compreensão do comportamento de cada tipo histológico e, consequentemente, o estabelecimento de fatores prognósticos individuais.

Fibrossarcoma

Os fibrossarcomas são tumores originados de fibroblastos e normalmente estão localizados na pele, no subcutâneo e na cavidade oral. Em relação à histopatologia, podem variar desde tumores bem diferenciados com células fusiformes e citoplasma mais escasso até tumores mais anaplásicos, com alto pleomorfismo e índice mitótico elevado. As taxas de metástase dos fibrossarcomas cutâneos costumam ser baixas, porém são tumores que apresentam alta infiltração local, com células tumorais invadindo planos profundos, o que pode levar a recorrência local. Neste capítulo, serão abordados dados referentes ao comportamento, diagnóstico e tratamento dos fibrossarcomas de origem cutânea e subcutânea, sendo os fibrossarcomas orais discutidos no capítulo referente a neoplasias de cavidade oral.

Mixossarcoma

Os mixossarcomas são tumores originados de fibroblastos que contêm matriz mixoide composta de mucopolissacarídios em seu interior. Normalmente, acometem animais de meia-idade a idosos, e a maioria apresenta-se como massas subcutâneas localizadas em tronco e membros. Assim como os demais sarcomas de tecidos moles, tendem a apresentar crescimento infiltrativo com margens mal delimitadas. Além da localização cutânea, existem relatos da ocorrência de mixossarcoma cardíaco, ocular e cerebral.

Tumores de bainha de nervo periférico (neurofibrossarcoma e schwanoma)

Os principais tumores malignos com origem na bainha de nervos periféricos em cães são o neurofibrossarcoma e o schwanoma, embora alguns autores incluam neste grupo os hemangiopericitomas, porém neste capítulo este último será abordado separadamente. Os neurofibrossarcomas e schwanomas são positivos na imunomarcação para a vimentina e S-100, indicando a origem de nervo periférico.

São tumores que podem ocorrer em diversos locais do corpo, sendo principalmente encontrados em localização cutânea e subcutânea (grupo periférico), nervos próximos ao sistema nervoso central (grupo raiz) ou localizados no plexo braquial ou lombossacral (grupo plexo). O tratamento desses tumores, assim como o prognóstico, está intimamente relacionado com a localização, sendo que os de origem periférica (cutâneos e subcutâneos) apresentam melhores possibilidades terapêuticas que o grupo raiz ou de plexo.

Apesar de apresentar-se de forma encapsulada no momento da cirurgia, a maioria dos tumores de bainha de nervo periférico é mal delimitada, aderente a planos mais profundos como músculo e fáscia, o que torna a recorrência um evento comum após a remoção cirúrgica marginal. Assim como os outros sarcomas de tecidos moles, o potencial metastático está relacionado com o grau histopatológico, porém as taxas de metástase costumam ser baixas.

São tumores que normalmente apresentam crescimento lento e tamanho variado. Os tumores de nervo periférico localizados nos plexos podem levar a compressão nervosa, fazendo com que o animal manifeste sinais de claudicação unilateral, atrofia muscular, dor e paralisia do membro acometido. Ainda podem invadir a medula espinal, dando indícios de paralisia de membros com sinais dependentes da região afetada. Normalmente, a doença local diminui a qualidade de vida dos pacientes e muitos são eutanasiados mesmo antes do aparecimento de metástases.

Um trabalho avaliou as características do exame de ressonância magnética em 18 cães com tumores de nervo periférico envolvendo o plexo braquial. Os principais sinais clínicos foram claudicação intermitente, monoparesia e atrofia muscular do membro acometido, sendo que em apenas 5 animais foi possível identificar uma massa palpável na região, 9 animais apresentavam apenas dor na palpação da região axilar e em 4 cães a manifestação foi dor cervical. Foram observadas tanto a forma nodular da doença como a infiltração difusa. A percepção de uma massa durante a palpação não se correlaciona com o tamanho real do tumor, visto que em algumas situações massas palpáveis apresentam dimensões menores do que massas não palpáveis durante o exame físico.

Tumor de parede perivascular (hemangiopericitoma)

Embora a nomenclatura desse tumor sugira a origem em periócito de vaso sanguíneo, a atual histogênese não está bem estabelecida e muitas vezes esse tumor é agrupado dentro dos tumores de nervo periférico em virtude da dificuldade de distinção entre estes dois grupos pela histopatologia.

Recentemente, alguns autores denominaram os hemangiopericitomas tumores de parede vascular pelas características histopatológicas; portanto, trabalhos mais recentes utilizam essa nomenclatura.

De forma geral, são tumores relativamente comuns, acometendo principalmente animais de meia-idade a idosos e apresentando-se como massas solitárias oriundas do tecido subcutâneo, podendo ainda ser multilobuladas e normalmente de caráter infiltrativo. Assim como os demais STM, são localmente agressivos, porém apresentam baixo potencial metastático.

Em um estudo recente que avaliou 55 casos de tumores cutâneos de parede perivascular em cães, a idade média dos animais acometidos foi de 10 anos e o peso médio dos animais foi de 28 kg. Em relação à localização dos tumores neste trabalho, 30 animais apresentaram nódulos em

extremidade de membros, 21 no tronco, três no pescoço e um na cabeça. Dos 55 casos, 11 apresentaram recidiva local e dois metástase a distância, ambas localizadas em pulmão. Animais portadores de massas maiores que 5 cm apresentaram maior taxa de recorrência. Outro estudo do mesmo grupo de pesquisadores concluiu que, além do tamanho tumoral, o grau de infiltração do tumor foi relacionado com a taxa de recorrência, sendo que os que apresentaram invasão muscular tiveram oito vezes mais chance de recidiva do que tumores localizados apenas no subcutâneo.

Lipossarcoma

O lipossarcoma é uma neoplasia maligna originada de lipoblastos e que pode ocorrer em todas as espécies de animais domésticos, apesar de incomum. Entre os cães, não há predisposição de raça ou sexo, entretanto, de modo geral, a incidência do tumor aumenta com a idade do animal. Macroscopicamente, os lipossarcomas podem assemelhar-se a lipomas, mas geralmente são mais firmes, mal delimitados e mais aderidos nos tecidos adjacentes e muscular.

Os lipossarcomas não são uma transformação maligna de lipomas. São tumores localmente invasivos e poucos metastáticos, sendo pulmões, fígado, baço e osso os locais relatados pelo aparecimento de lesões secundárias.

Histologicamente, os lipossarcomas podem ser divididos em subtipos, entretanto faltam estudos na Medicina Veterinária sobre a significância clínica ou prognóstica dessa classificação, fator esse que já é bem definido em Medicina. Os subtipos são lipossarcoma bem diferenciados, mixoide, pleomórfico e pouco diferenciado. Os lipossarcomas pleomórficos parecem ter maior potencial metastático em comparação com os outros grupos.

O prognóstico é excelente desde que seja possível a abordagem cirúrgica adequada. Estudos mostram que a sobrevida é superior a 1.000 dias quando

se obtêm margens livres, do contrário, esse tempo diminui significativamente.

Lipoma

Lipomas são tumores benignos de tecido adiposo frequentemente encontrados no subcutâneo de cães de meia-idade a idosos, mas que raramente apresentam alguma sintomatologia. Menos comumente, os lipomas também podem ocorrer fora do subcutâneo, como na parede torácica, na cavidade abdominal, no canal medular e em vulva e vagina – nestes casos, são de localização atípica. O crescimento tumoral poderá causar sintomatologia secundária à compressão e lesões por estrangulamento de estruturas. Angiolipomas e angiofibrolipomas são variantesde composição histológica de lipomas simples, mas apresentam o mesmo comportamento biológico. Os lipomas cavitários podem ser indetectáveis durante longos períodos, porém, quando diagnosticados, têm geralmente grandes dimensões.

O tratamento cirúrgico é somente indicado em casos, que haja alguma interferência nas funções normais. Então, assim, geralmente a excisão marginal, ou seja, circundando o limite tumoral, é suficiente para sua remoção com segurança, em geral curativa, embora em alguns casos possa ocorrer recorrência local.

É importante salientar que, embora os lipomas apresentem aparência macroscópica característica, neoformações subcutâneas, regulares e macias, é mandatória a realização da diferenciação de processos malignos, já que neoplasias com comportamento e prognóstico totalmente diferentes podem ter apresentação semelhante.

Lipoma intermuscular

Os lipomas intermusculares são variantes do lipoma simples subcutâneo. Apresentam crescimento lento, são firmes e localizados em região intermuscular caudal da coxa, especificamente entre os músculos

semitendinosos e semimembranosos (Figura 41.3). Em razão de sua localização, esse tumor pode ocasionalmente levar à claudicação.

Esses lipomas não são infiltrativos, mas estão localizados em um plano tecidual profundo e devem ser diferenciados de outros STM por intermédio de citologia e biopsia.

O prognóstico de lipomas intermusculares é excelente após cirurgia, embora existam poucos estudos com acompanhamento a longo prazo.

Lipoma infiltrativo

Os lipomas infiltrativos são tumores pouco frequentes e que não são distinguíveis de lipomas simples por meio da citologia e de biopsias incisionais. Trata-se de tumores benignos compostos por tecido adiposo bem diferenciado, mas com agressividade local, sendo capazes de invadir tecidos adjacentes, como músculos, fáscia, nervos entre outros.

Diferentemente dos lipomas simples, os infiltrativos causam sintomatologias, muitas vezes limitantes e que requerem uma abordagem terapêutica mais agressiva, como a amputação, dependendo de sua localização (Figura 41.4). É importante que seja feito um planejamento cirúrgico prévio por meio de exames de imagem, como radiografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética. Entretanto, a dificuldade de diferenciação de tecido adiposo normal limita o resultado desses exames, principalmente naqueles contrastados de imagem.

O prognóstico dos lipomas infiltrativos é considerado reservado e tem como principal fator relevante sua localização, já que a taxa de recorrência após a cirurgia é de 36%, sendo que 67% dos casos de recorrência ocorrem 1 ano após a cirurgia inicial. Fêmeas parecem ser quatro vezes mais acometidas que machos.

Em um estudo, o uso da radioterapia associada ou não à cirurgia demonstrou benefícios no manejo de lipomas infiltrativos. Em cães apenas com neoplasia microscópica, a radioterapia proporcionou um prazo longo

livre da doença, enquanto, em cães que apresentavam tumor mensurável, a radioterapia proporcionou respostas parciais e controle do crescimento tumoral.

Histiocitoma fibroso maligno (sarcoma pleomórfico)

O termo histiocitoma fibroso maligno refere-se a um grupo de tumores com características histológicas que se assemelham tanto a histiócitos como fibroblastos. O uso de técnicas de imuno-histoquímica permitiu delinear a linhagem do tumor. A positividade para vimentina, desmina e S100 e a ausência de marcação para CD18 e CD11 permitiram diferenciá-lo dos distúrbios histiocíticos. Em algumas situações, o termo é utilizado para designar formas indiferenciadas ou pleomórficas de outros tipos de STM.

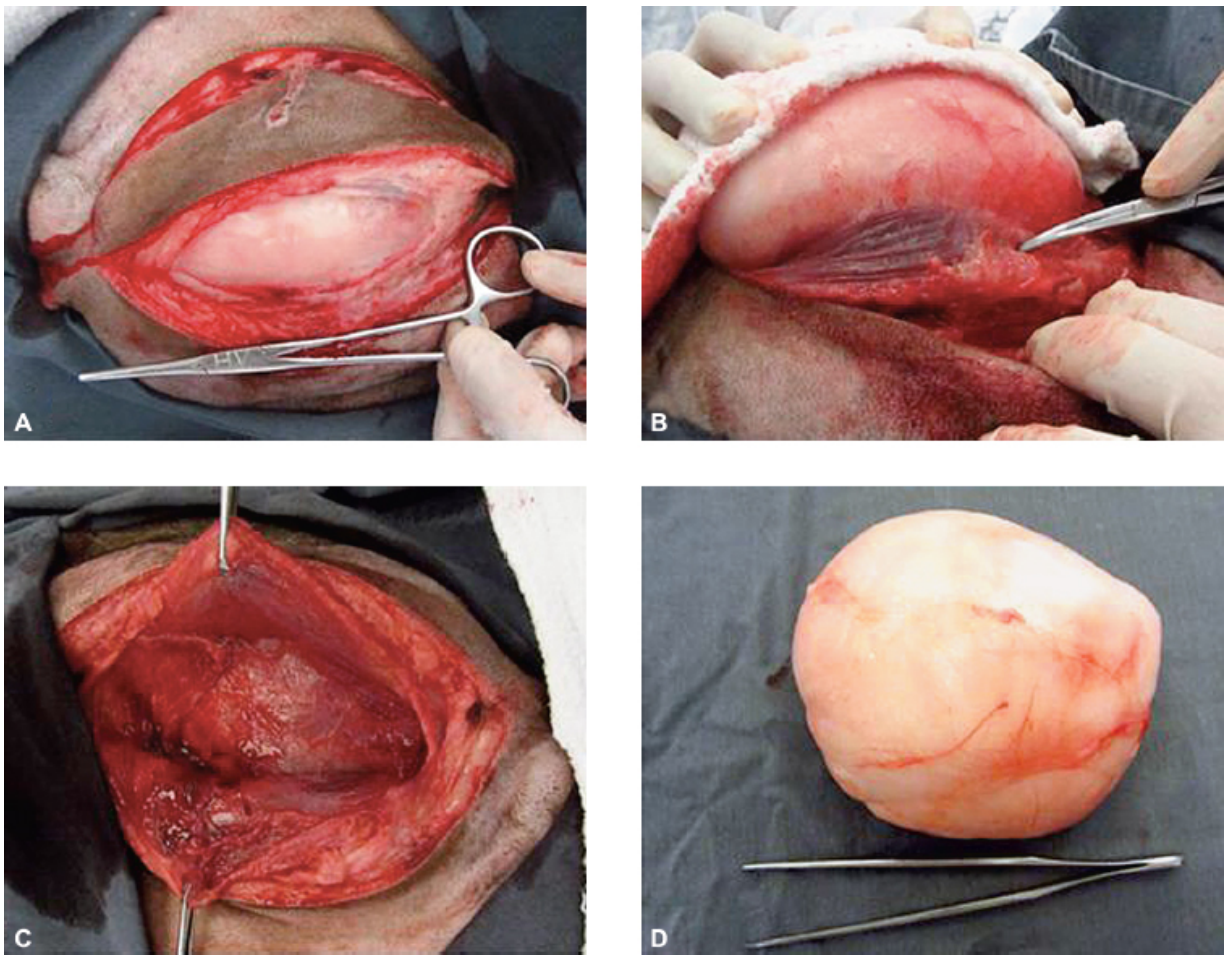


Figura 41.3 Lipoma intermuscular em região caudal da coxa esquerda, entre os músculos semimembranoso e semitendinoso em um Labrador. **A** e **B**. Remoção cirúrgica. **C**. Aspecto local após a remoção do tumor. **D**. Lipoma intermuscular de aproximadamente 9 cm de diâmetro. Imagens cedidas por Rafael Ricardo Huppes.


A


B

Figura 41.4 **A** e **B**. Lipoma infiltrativo em membro pélvico direito de cão sem raça definida.

Mesenquimoma maligno

O mesenquimoma maligno é uma neoplasia mesenquimal de ocorrência rara e histiogênese incerta. A presença de dois ou mais diferentes tipos celulares no mesmo tumor é característica dessa neoplasia, sendo geralmente encontrado tecido adiposo associado à matriz óssea ou condroide. Muitas vezes, em razão da pouca diferenciação, é necessário o uso de imuno-histoquímica na tentativa de um diagnóstico definitivo.

O tumor primário é localmente infiltrativo e pode ocorrer em locais anatômicos variados, como pulmão, parede torácica, fígado, baço, dígitos e tecidos moles em geral. Os mesenquimomas são potencialmente metastáticos, podendo apresentar crescimento lento e, em razão desse comportamento, são considerados sarcomas de alto grau com prognóstico ruim. A exceção parece ser em casos em que o mesenquimoma localiza-se no baço. Este tipo de tumor de sarcoma esplênico é o que apresenta melhor prognóstico, sendo a média de sobrevida de 12 meses após esplenectomia.

Alguns estudos têm relatado a ocorrência de mesenquimomas malignos associados a traumas, formação de cicatriz e inflamação crônica.

Diagnóstico

Embora a citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) seja um método de triagem em pacientes com nódulos cutâneos, ela pode não ser conclusiva nos STM, porém deve ser indicada nestes casos para a diferenciação entre massas neoplásicas e não neoplásicas (p. ex., os processos inflamatórios, cistos) e para o diagnóstico diferencial de outros tumores cutâneos, como os de célula redonda e carcinomas.

Em um estudo que avaliou a CAAF em 40 cães com STM, houve diagnóstico incorreto em 15% das amostras e em 23% a citologia foi inconclusiva. Essa situação ocorre em razão das amostras não

representativas, com graus variáveis de necrose, e de suas células serem pouco esfoliativas, quando comparadas aos tumores de células redondas ou epiteliais.

Em virtude da limitação do exame citológico, o diagnóstico dos STM deve ser sempre realizado por análise histopatológica, que permite avaliar o tipo de tumor e sua graduação. A determinação pré-operatória da graduação e dos tipos histológicos dos sarcomas é fundamental para identificar os pacientes com maior risco de metástases, influenciando na decisão sobre a necessidade de tratamento neoadjuvante e a extensão da cirurgia.

A biopsia incisional é o método de eleição para coleta de fragmentos para análise histopatológica em casos de STM, devendo ser realizada com o cuidado de evitar as áreas necróticas ou inflamadas. A biopsia excisional que é utilizada em algumas situações dentro da Oncologia não é indicada nos casos de STM, visto que a taxa de recidiva local é alta. Há, nesse caso, possibilidade de que a neoplasia se torne cada vez mais agressiva com as tentativas subsequentes de excisão necessárias para a exérese com margens cirúrgicas maiores, resultando em morbidade adicional e maiores custos.

Dentro da análise histopatológica, os STM são um grupo heterogêneo de tumores e sua classificação é baseada nas características morfológicas. A análise histológica desses tumores representa um desafio diagnóstico, pois muitos têm padrões celulares com sobreposição de achados não só entre si, mas também com uma variedade de outras neoplasias com histogênese diferente. A nomenclatura histológica para alguns sarcomas pode variar entre os patologistas. O desenvolvimento de imuno-histoquímica e a disponibilidade de anticorpos monoclonais e policlonais para vários marcadores de tecido têm melhorado o diagnóstico de sarcomas de tecidos moles em Patologia humana e, em um grau limitado, na Veterinária.

Além da confirmação do tipo histológico, a análise anatomopatológica permite a graduação do tumor segundo a Tabela 41.2. Nos casos de STM, a graduação do tumor (graus I, II, III ou bem diferenciado, moderadamente

diferenciado e indiferenciado) representa um direcionamento a respeito da terapia a ser instituída, uma vez que a taxa de metástase está mais associada ao grau do que ao tipo histológico.

Tabela 41.2 Sistema de graduação dos sarcomas de tecidos moles.

Escore	Diferenciação	Mitoses*	Necrose
1	Assemelha-se a um tecido mesenquimal adulto normal	0 a 9	Nenhuma
2	Subtipo histológico específico	10 a 19	< 50% necrose
3	Indiferenciado	≥ 20	> 50% necrose

Grau I: pontuação cumulativa de ≤ 4 para as três categorias. Grau II: pontuação cumulativa de 5 a 6. Grau III: pontuação cumulativa de ≥ 7. * A mitose é calculada como o número de figuras de mitose/10 HPF. Adaptada de Vail DM, 20013.[1]

Vale ressaltar que, após a ressecção cirúrgica, nova amostra deve ser encaminhada para o patologista a fim de se avaliar as margens cirúrgicas do tumor para verificar a possibilidade de recidiva local e, consequentemente, direcionar a terapia a ser instituída.

Embora a metástase para linfonodos seja um evento incomum em pacientes com STM, deve ser realizada análise dos linfonodos regionais por meio de CAAF ou histopatologia, principalmente nos casos de sarcomas grau III, para o correto estadiamento da neoplasia.

As análises hematológicas e bioquímicas são indicadas para a avaliação geral do paciente, porém normalmente os pacientes com STM cutâneo e subcutâneo não apresentam alterações nestes exames laboratoriais, sendo

indicados principalmente para avaliação de comorbidades e como exames pré-operatórios.

Os exames de imagem são imprescindíveis para o estadiamento da neoplasia e no planejamento cirúrgico dos STM. As radiografias torácicas realizadas em três projeções são importantes no estadiamento do paciente, uma vez que o pulmão é um dos principais órgãos de metástase dos STM. O padrão nodular é a principal forma de apresentação das metástases. A ultrassonografia abdominal também é indicada no estadiamento dos pacientes, embora a taxa de metástases para órgãos abdominais seja menor em relação ao pulmão.

Além das técnicas de radiografia torácica e ultrassonografia abdominal, técnicas mais avançadas de diagnóstico por imagem, como a ressonância magnética e a tomografia computadorizada, são fundamentais tanto para o estadiamento da neoplasia como para o planejamento cirúrgico, uma vez que, com essas técnicas, é possível avaliar melhor o tamanho e o grau de infiltração do tumor e determinar se há possibilidade de o tumor ser completamente excisado no ato cirúrgico (Figuras 41.5). Vale ressaltar que muitos tumores que aparentam ser pequenos e não aderidos durante o exame físico do paciente podem ser um desafio cirúrgico ou até mesmo inoperáveis após a realização da tomografia ou ressonância em razão da localização, das características infiltrativas e da caracterização do tamanho real deles.

A tomografia e a ressonância magnética também são de fundamental importância no diagnóstico de tumores de bainha de nervo periférico envolvendo plexo (braquial e lombossacral) e de raiz (medula). A ressonância magnética é superior à tomografia na detecção de tumores em plexo, pois em virtude da excelente resolução de contraste, tem capacidade de distinguir melhor os feixes nervosos de vasos sanguíneos.

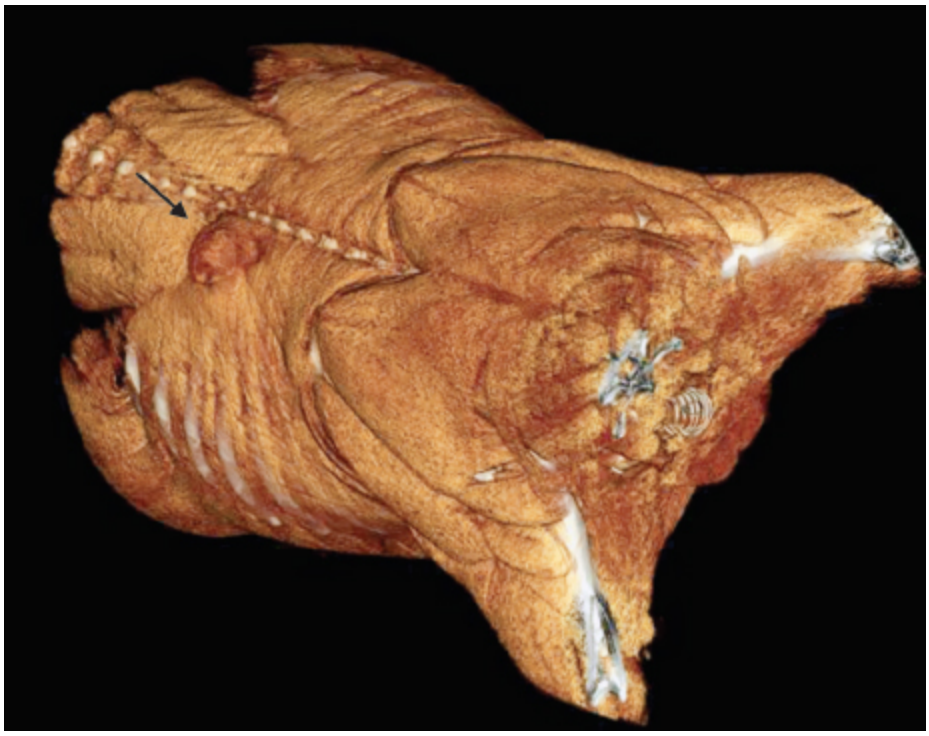


Figura 41.5 Reconstrução 3D de imagem tomográfica da região toracodorsal direita de um cão acometido por lipossarcoma grau I invadindo o músculo longuíssimo dorsal e que mede aproximadamente 3,22 cm em eixo ventrodorsal por 4,26 cm em eixo laterolateral por 6,11 cm em eixo crânio caudal (seta).

Estadiamento clínico

Após o diagnóstico da neoplasia, deve ser realizado o estadiamento clínico, em virtude de sua grande importância como fator prognóstico e na orientação da abordagem terapêutica. O estadiamento dos STM é feito com base no exame clínico e nos demais exames auxiliares de diagnóstico anteriormente citados e apresenta como objetivo descrever detalhadamente a extensão da doença, tanto local quanto a distância.

Um sistema de estadiamento modificado foi descrito para os STM em cães. A mudança mais importante para o sistema atual de estadiamento sugerido pela AJCC (American Joint Committee on Cancer) é a categorização do local da doença, com ênfase também na profundidade de invasão local além do tamanho do tumor. Um tumor superficial é definido

como um STM localizado acima da fáscia superficial e que não a invade, enquanto um tumor profundo invade a fáscia superficial. Com base no atual sistema AJCC, o método de estadiamento modificado atualizado para animais é:

- Tumor primário (T):
  - T1: tumor < 5 cm de diâmetro em sua maior dimensão
    - T1a: tumor superficial
    - T1b: tumor profundo
  - T2: tumor > 5 cm de diâmetro em sua maior dimensão
    - T2a: tumor superficial
    - T2b: tumor profundo
- Linfonodos regionais (N):
  - N0: sem envolvimento de linfonodos regionais
  - N1: comprometimento de linfonodos regionais
- Metástases a distância (M):
  - M0: ausência de metástase
  - M1: presença de metástase
- Estádios:
  - I: qualquer T, N0, M0, grau histológico I e II
  - II: T1a-1b, T2a, N0, M0, grau histológico III
  - III: T2b, N0, M0, grau histológico III
  - IV: qualquer T, N1, qualquer N, qualquer M, M1, grau histológico I a III.

Tratamento

Cirurgia

O procedimento cirúrgico deve ser o tratamento de escolha para os STM. A cirurgia pode ser curativa em casos STM de baixo grau, dispensando algumas vezes a necessidade de terapias adicionais. O planejamento

cirúrgico deve incluir a localização, o tamanho e a graduação histopatológica do tumor.

Como comportamento biológico característico, a agressividade local dos STM permite que estes sejam capazes de invadir tecidos adjacentes por caminhos de menor resistência, formando uma pseudocápsula. Suas margens são mal definidas e, por isso, a pseudocápsula é contaminada por células neoplásicas viáveis, e não deve ser considerada parâmetro de segurança durante a resseção do tumor, em razão do risco de resquício de doença microscópica *in situ* e consequentemente maior chance de recidiva local.

Diversos estudos mostram que a obtenção de margens livres é um fator determinante na sobrevida desses pacientes, sendo assim considerada a principal meta do tratamento cirúrgico. Entretanto, algumas etapas que não envolvem o procedimento cirúrgico em si, como o estadiamento clínico e o planejamento pré-cirúrgico acurado, são de fundamental importância e refletem no resultado final. Um levantamento realizado em 350 casos de STM tratados por médicos-veterinários não especialistas revelou que estes desconheciam o comportamento biológico da neoplasia e isso refletiu negativamente na evolução dos casos. Segundo o estudo, os procedimentos cirúrgicos não eram planejados; somente 4% dos casos apresentavam diagnóstico histopatológico prévio e, em 16,8%, foi realizado exame citopatológico antes da cirurgia. Ainda, apenas 5% do casos foram tratados com margens cirúrgicas adequadas.

A quantificação dessas margens é assunto ainda bastante discutido e sem padronização. Geralmente, são indicadas margens amplas ou ressecção radical. Em relação a margens amplas, alguns autores relatam que 2 a 3 cm ao redor do tumor e um plano tecidual de profundidade são suficientes para que se obtenham margens livres, outros recomendam uma abordagem mais agressiva, indicando a ressecção do tumor com até 5 cm ao seu redor e até dois planos teciduais de profundidade. Já a ressecção radical diz respeito à

indicação de remoção do compartimento onde o tumor está localizado por completo, como a amputação.

Esse procedimento pode ser uma opção viável em pacientes com STM em extremidades em que não há possibilidade de obtenção de margens cirúrgicas adequadas nem estejam disponíveis outras opções de controle local, como radioterapia e eletroquimioterapia. A amputação oferece um bom controle local da doença e propicia bom custo-benefício. A maioria dos pacientes se adapta rapidamente com a nova configuração corporal sem grandes limitações. A triagem clínica do animal a ser submetido à amputação deve ser cuidadosa, uma vez que a maioria dos pacientes tem idade avançada e com frequência apresenta concomitantemente doenças osteoarticulares que, eventualmente, aumentarão a morbidade do paciente. Muitas vezes, a indicação desse procedimento é de difícil aceitação por parte dos proprietários, sobretudo daqueles cujos animais não possuem alterações clínicas da doença além da presença do tumor.

A abordagem cirúrgica para STM requer a remoção em bloco do tumor com grande parte de tecidos a seu redor, incluindo a cicatriz da biopsia incisional. Nos casos em que o tumor localiza-se sobreposto a um músculo ou uma fáscia, é possível que haja margens livres em profundidade removendo o músculo, a fáscia ou as estruturas abaixo do tumor desde que a neoplasia já não esteja invadindo esse tecido (Figuras 41.6 e 41.7). Do contrário, caso o STM esteja aderido a esses planos, uma margem profunda de 2 a 3 cm deve ser aplicada. O tecido conjuntivo e gorduroso não deve ser considerado com margem de segurança. Após a remoção do tumor, a peça deve ser enviada por inteiro para exame histopatológico; além disso, é importante que seja feita a identificação profunda de suas bordas laterais para facilitar a análise das margens.

O planejamento cirúrgico adequado e a aplicação de princípios cirúrgicos oncológicos proporcionam mais de 80% de controle local da doença a longo prazo. Contudo, é frequente a necessidade de técnicas reconstrutivas para o

fechamento das feridas criadas pela extirpação desses tumores. Estudos sobre a avaliação de cirurgias mutiladoras, como escapulectomia e hemipelvectomia, mostram que frequentemente esses procedimentos são realizados em cães e gatos com diagnóstico de STM. Entretanto, mais recentemente, os esforços têm sido para demonstrar que cirurgias menos agressivas podem ser aplicadas em STM de baixo grau, ou graus I e II, em virtude da baixa ocorrência de recidiva local e metástase. Por esse motivo, é importante determinar o grau do tumor antes da cirurgia, a fim de obter maior acurácia na delimitação das margens, principalmente quando a neoplasia está localizada em sítio onde a excisão ampla não é possível ou causará uma deficiência importante aumentando a morbidade.

O conhecimento do grau do tumor pré-cirúrgico também auxilia o clínico no estabelecimento do prognóstico e no planejamento da terapia pós-operatória. Um recente estudo põe em prova a acurácia da biopsia pré-operatória, já que houve uma discordância relativamente alta entre a graduação tumoral pré e a pós-operatória, mesmo quando não havia variação do avaliador, o que sugeriu a necessidade de atenção no momento da interpretação dos resultados. Provavelmente essa diferença deve-se à menor quantidade de material disponível para análise prévia, por isso esse cuidado deve ser adotado durante a obtenção da amostra.

Em casos de excisão incompleta do tumor, seja ela por mau planejamento, seja em razão da localização tumoral, uma terapia adicional deve ser considerada, já que esses animais, em média, apresentam 10,5 vezes mais chance de recorrência local. Entre as opções mais comumente citadas, estão a re-excisão tumoral e a radioterapia. Entretanto, é importante ressaltar que poucos estudos mostram resultados mais satisfatórios na aplicação de uma técnica adjuvante quando comparada à cirurgia primária com margens adequadas, ou seja, a primeira cirurgia proporciona melhor controle local da neoplasia, enquanto tumores não removidos por completo

aumentam a morbidade, o custo do tratamento, a chance de recidiva local, além de diminuir o tempo de sobrevida.

A re-excisão tumoral é uma das técnicas mais aplicadas no manejo de STM removidos sem margem. Estudos mostram que a graduação tumoral é um fator preditivo mais acurado para recorrência do que a simples presença de células neoplásicas nas margens do tumor. Embora a literatura cite que STM de grau I excisados com margens comprometidas possam ser manejados por intermédio de reavalições frequentes para detecção de recidiva local ou serem estadiados cirurgicamente, deve-se ter especial atenção, pois não existe padronização de quais apresentações podem ser manejadas dessa forma. Em um trabalho com STM de baixo grau em extremidade, em que 54% foram removidos com margens cirúrgicas incompletas, 20% destes tiveram recorrência local.

O estadiamento cirúrgico consiste na remoção da cicatriz cirúrgica com cerca de 0,5 a 1 cm de margem, que, em seguida, será submetida a uma nova análise histopatológica. Caso ainda haja células neoplásicas residuais, é indicada uma nova cirurgia com recomendação de margens para sarcomas ou terapia adjuvante como radioterapia.

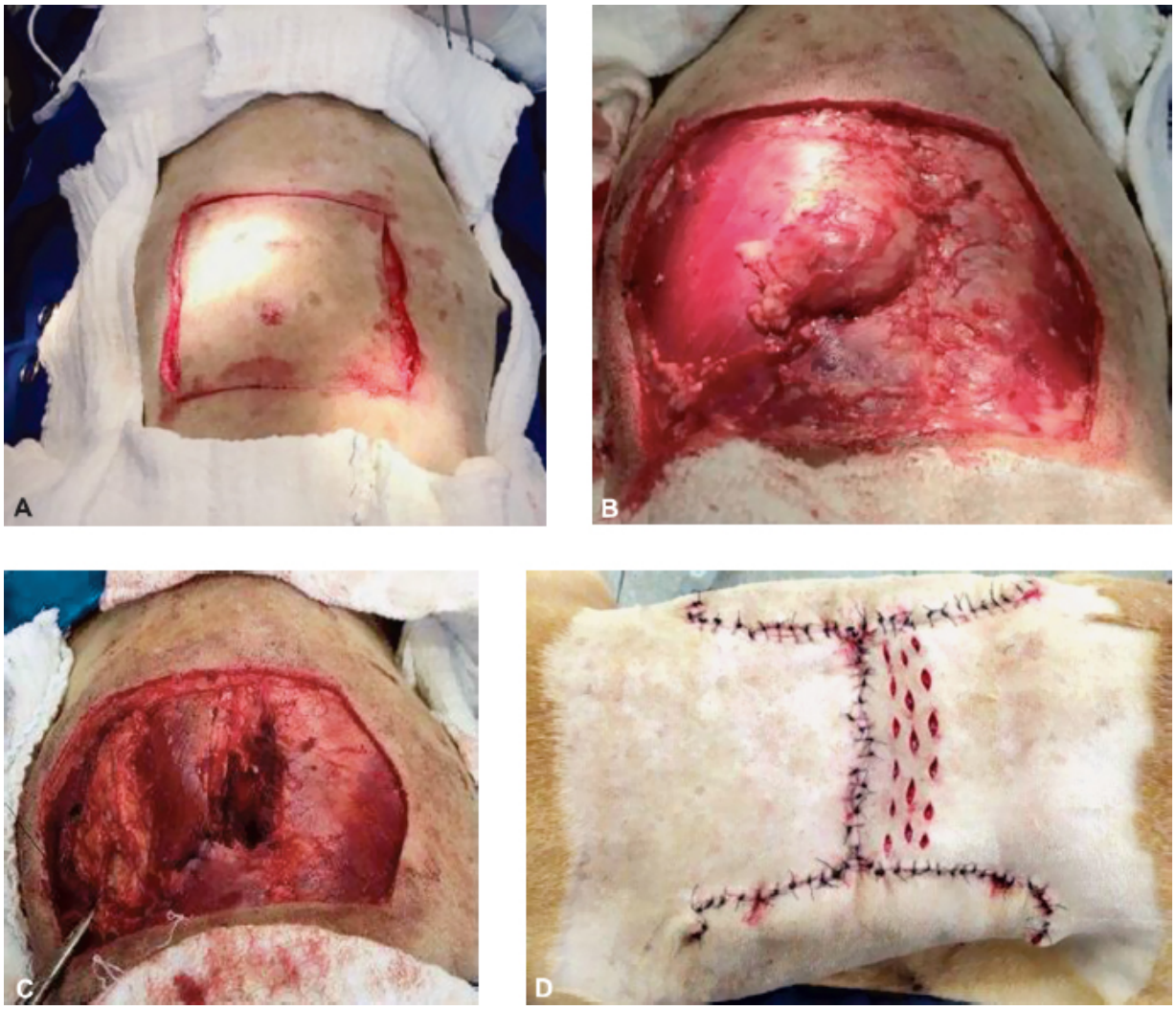


Figura 41.6 Canino, macho, Pittbull, 13 anos, com diagnóstico de lipossarcoma grau I na biopsia pré-operatória. A e **D**. O animal foi submetido à cirurgia para ressecção em bloco do tumor, com 4 cm de margem lateral, ressecção de grande parte do músculo longíssimo dorsal e a fáscia muscular abaixo. A cirurgia foi planejada previamente com tomografia computadorizada do local, e todo o bloco removido foi para análise histopatológica, que revelou margens livres.

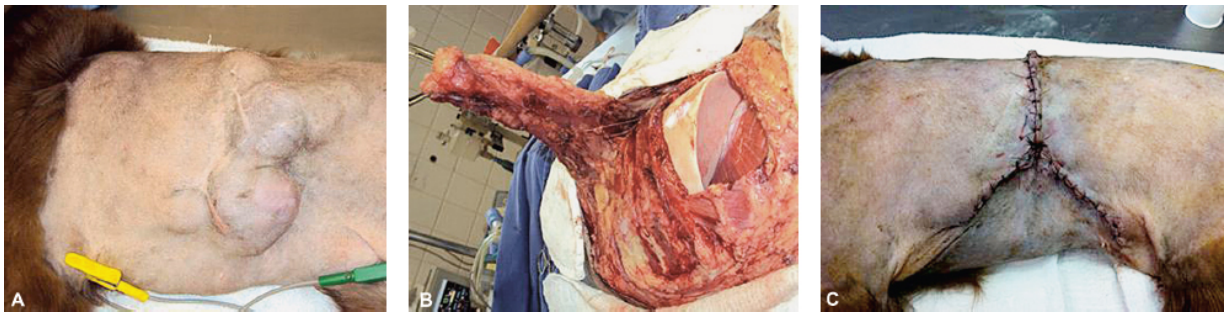


Figura 41.7 Lipossarcoma em parede torácica lateral em cão sem raça definida. A a **C**. Realizada remoção em bloco incluindo costelas como margem de segurança profunda. A análise microscópica revelou margens livres.

Radioterapia

A radioterapia associada à cirurgia para o controle local da doença nos casos de pacientes com margem cirúrgica estreita ou em pacientes com margens cirúrgicas incompletamente excisadas mostra resultados promissores

A utilização dessa modalidade terapêutica é uma alternativa interessante em tumores localizados em membros em que não há possibilidade de amputação. A cirurgia para retirada desses nódulos seguida de radioterapia pode tornar-se uma opção viável com preservação da função do membro.

Normalmente, indica-se iniciar a radioterapia no mínimo 10 dias após o procedimento cirúrgico para evitar complicações na cicatrização das feridas, porém, em geral, ela é iniciada após 3 semanas.

Os protocolos mais comumente utilizados são os de curso completo fracionado, com doses que variam de 3 a 4,2 Gy administradas em 5 dias consecutivos da semana ou intercaladas, normalmente totalizando de 42 a 63 Gy no final da terapia. Doses altas cumulativas acima de 50 Gy parecem estar relacionadas com o melhor controle local da doença.

A utilização da radioterapia após ressecção cirúrgica incompleta foi avaliada em 35 cães com STM cutâneo e oral (7 animais incluídos no trabalho apresentaram fibrossarcoma oral). Os animais receberam de 3 a 4,2 Gy diários totalizando de 42 a 57 Gy. As taxas de recidiva e metástase foram 31,4 e 14,3%, respectivamente. O tempo médio livre de doença foi de 798 dias, com sobrevida média de 1.851 dias. Quando os tumores em cavidade oral foram excluídos da análise de sobrevida, a sobrevida média dos pacientes foi de 2.270 dias.

Outro trabalho que avaliou a eficácia da radioterapia em 48 pacientes com STM incompletamente excisados mostrou uma taxa de recorrência de

16%, com o tempo médio livre de doença de 1.082 dias. A taxa de metástases desse estudo foi de 8%, todas localizadas em pulmão. As taxas de sobrevida de 1 a 2 anos, 3 a 4 anos e 5 anos foram, respectivamente, 87, 81 e 76%.

O regime paliativo de radioterapia foi avaliado em pacientes portadores de STM em membros. Foram utilizados nesse estudo 56 cães submetidos à cirurgia para remoção macroscópica do tumor seguido de radioterapia paliativa (quatro frações de 8 a 9 Gy, totalizando 32 a 36 Gy). A taxa de recorrência e metástase neste trabalho foi de 18 e 9%, respectivamente, sendo, o tempo livre de doença em 1, 2, 3 e 5 anos, respectivamente, de 82, 74, 70 e 65%, mostrando que a radioterapia em regime paliativo também foi eficaz no controle dos STM localizados em membros submetidos previamente à cirurgia.

Além de ser utilizada em combinação com a cirurgia, a radioterapia é empregada como modalidade única em pacientes em que a remoção cirúrgica não é uma opção viável, ou ainda no pré-operatório para redução do tamanho tumoral e melhor intervenção cirúrgica.

Tumores macroscópicos são mais resistentes ao controle local a longo prazo da radioterapia como modalidade única, e normalmente nesses casos o que ocorre é a redução parcial do tamanho da massa ou estabilização do quadro.

Em um estudo retrospectivo com 16 cães portadores de STM macroscópicos irressecáveis que foram submetidos ao protocolo radioterápico paliativo (quatro frações de 8 Gy, totalizando 32 Gy), a taxa de resposta foi de 50% com sete remissões parciais e uma completa. O tempo médio de progressão da doença foi de 155 dias e a sobrevida média dos pacientes de 309 dias.

Outro trabalho avaliou a eficácia da radioterapia como tratamento paliativo em 15 cães com STM que não eram passíveis de ressecção cirúrgica em razão do tamanho ou da localização da massa. Os animais

foram submetidos ao protocolo paliativo de três sessões de 8 Gy, totalizando 24 Gy. Dos 15 animais incluídos no trabalho, 13 (87%) tiveram doença estável, um animal, remissão parcial e um animal, doença progressiva. O tempo médio para progressão da doença foi de 263 dias e a sobrevida média, de 332 dias.

Os resultados dos trabalhos em que a radioterapia foi utilizada como tratamento paliativo mostram resultados inferiores quando comparados à utilização dessa modalidade em pacientes com doença residual microscópica que foram submetidos previamente à cirurgia para remoção do tumor.

Os principais efeitos colaterais relacionados com a utilização da radioterapia no tratamento dos STM são alopecia, ulceração, hiperpigmentação e hiperqueratose, normalmente controladas com tratamento adequado. A literatura cita a ocorrência de desenvolvimento de osteossarcoma no local da irradiação, porém este é um achado incomum em cães.

Quimioterapia

A eficácia da quimioterapia em STM em cães não está bem estabelecida em relação ao aumento de sobrevida e tempo livre de doença dos pacientes. A taxa de metástase dos STM, quando comparada a de outros sarcomas, como hemangiossarcoma, osteossarcoma e sarcoma histiocítico, pode ser considerada baixa, variando de menos de 15% para os graus I e II até 40% para o grau III.

Embora a real eficácia da administração de quimioterapia não esteja comprovada em STM em cães, indica-se o uso dessa modalidade terapêutica em sarcomas de grau III ou na presença de doença metastática.

Em humanos, os fármacos mais utilizados no tratamento do STM são doxorrubicina e ifosfamida, porém as taxas de resposta segundo dados de metanálise são inferiores a 30% e alguns trabalhos em Medicina Humana

mostram que a quimioterapia com agente único ou combinado aumenta o tempo livre de doença, porém não altera a sobrevida dos pacientes quando comparada à cirurgia como modalidade única.

Os protocolos baseados em doxorrubicina como fármaco único ou em associação com a ciclofosfamida são os mais comumente utilizados em cães com taxa de resposta de 23%, embora existam dados na literatura do uso de mitoxantrona e ifosfamida que demonstram um pequeno número de casos com resposta baixa ou ausente.

Um estudo retrospectivo comparou a eficácia da doxorrubicina associada à cirurgia em relação à cirurgia como modalidade única em animais com STM grau III. Nos 39 animais incluídos na análise, não houve diferença estatística entre os dois grupos, porém em razão de ser um levantamento retrospectivo, foram incluídos animais com STM cutâneo e visceral em um mesmo estudo; portanto, existe a necessidade de delineamentos prospectivos em larga escala avaliando a real eficácia da utilização da doxorrubicina nessa doença.

A associação da ciclofosfamida com o piroxican em regime metronômico foi avaliada em STM incompletamente excisados. Foram incluídos neste estudo 85 cães, divididos em dois grupos (30 animais receberam a quimioterapia metronômica por intermédio da associação de ciclofosfamida 10 mg/m² e piroxican 0,3 mg/kg e 55 cães não receberam tratamento pós-operatório). O tempo livre de doença foi significativamente maior nos animais que receberam a quimioterapia metronômica quando comparados ao grupo-controle, sugerindo que esta modalidade terapêutica pode ser uma opção viável e com bons resultados no controle local.

A participação das células T regulatórias (Treg) foi avaliada em STM. Trata-se de uma população especializada de linfócitos T, que apresentam função de suprimir a resposta do sistema imune frente a imunopatógenos e neoplasias. A elevação dessas células em pacientes oncológicos pode favorecer o crescimento tumoral e o desenvolvimento de terapias

direcionadas contra as células (Tregs) pode ser promissor no tratamento adjuvante de cães com neoplasia. Um estudo avaliou a porcentagem e o número de células Treg e microdensidade vascular em pacientes com sarcomas de tecidos moles submetidos ao tratamento com ciclofosfamida em dois regimes metronômicos. Foram utilizados 11 animais com STM nos quais pôde ser constatado pelos autores que a ciclofosfamida em dose de 12,5 mg/m² diminuiu o número de Treg e que a dose de 15 mg/m² reduziu o número e a porcentagem de Tregs e a microdensidade vascular tumoral. O resultado sugere que a administração em dose metronômica da ciclofosfamida apresenta efeito antiangiogênico, além de contribuir para a diminuição das células Tregs, auxiliando o sistema imune no combate tumoral.

A aplicação local de cisplatina intraoperatória por meio de um implante biodegradável de liberação lenta foi avaliada em 19 pacientes com STM em extremidade de membros após a cirurgia para remoção macroscópica do tumor. A taxa de recorrência local neste estudo foi de 16,6%, porém as complicações relacionadas com a ferida e cicatrização local inviabilizaram a indicação dessa técnica neste estudo, pois 84,2% dos pacientes tiveram algum tipo de alteração, como edema, seroma, infecção secundária e necrose tecidual, sendo que em cinco pacientes essas alterações foram graves, inclusive levando à necessidade de amputação de membro em um dos animais.

Outro trabalho também avaliou a eficácia e toxicidade da aplicação de um implante biodegradável de cisplatina no leito da ferida após remoção de sarcoma de tecidos moles em 30 cães (32 tumores) com margens comprometidas. A taxa de recorrência local nesse estudo foi de 31% e as complicações relacionadas com a ferida e cicatrização foram de 28%, sendo que tumores de alto grau tiveram taxas de recorrência maiores quando comparados aos de grau intermediário ou baixo.

Eletroquimioterapia

A eletroquimioterapia (EQT) é uma modalidade terapêutica recente que combina a aplicação sistêmica ou local de um agente quimioterápico com pulsos elétricos bifásicos cuja finalidade é aumentar a absorção do fármaco pelas células tumorais, consequentemente melhorando a eficácia do tratamento.

A EQT vem ganhando importância e notariedade por ser uma opção que traz bons resultados no tratamento local de tumores sólidos, principalmente naqueles nos quais a excisão cirúrgica com margens não é possível.

Já existem alguns estudos com a utilização da EQT em STM, principalmente de forma adjuvante à cirurgia. Nesses casos, a EQT pode ser aplicada tanto no trans como no pós-operatório, permitindo que o tecido neoplásico residual não passível de remoção seja atingido pela ação potencializada do quimioterápico. Além disso, a EQT se torna interessante, pois é facilmente aplicada, é ausente de toxicidade sistêmica e tem baixo custo quando comparada a técnicas de eficácia semelhante como a radioterapia. Um estudo recente com 28 cães com STM tratados com cirurgia e EQT teve como tempo médio livre de doença 730 dias.

Imunoterapia

São poucos os dados sobre a utilização de imunoterapia em cães com STM. A utilização de terapias imunomoduladoras direcionadas contra fatores de crescimento relacionados com a angiogênese ou seus receptores é uma estratégia recente para o controle do crescimento tumoral.

Uma vacina xenogênica (recombinante humana) anti VEGF (fator de crescimento endotelial vascular) foi avaliada em nove cães com STM, em relação à segurança e eficácia sobre a angiogênese e o crescimento tumoral. Os animais não apresentaram efeitos colaterais graves com a utilização da vacina, e a taxa de resposta foi de 30% (três animais com remissão parcial e seis com doença progressiva). Três pacientes que receberam maior número de aplicações da vacina tiveram redução na concentração plasmática de

VEGF e dois cães tiveram diminuição da microdensidade vascular tumoral. Os autores salientam que esta pode ser uma alternativa coadjuvante no controle local dos cães com STM.

Fatores prognósticos

O prognóstico para cães com STM é bom, sendo o controle local do tumor geralmente o aspecto mais desafiador do tratamento. Fatores que aumentam o risco de doença metastática incluem o tipo e grau histológico, o número de figuras mitóticas, a porcentagem de necrose tumoral e a recidiva local do tumor. Outros fatores prognósticos incluem a dimensão e a localização do tumor, tratamentos anteriores e integridade das margens cirúrgicas.

No entanto, informações a respeito do valor prognóstico de cada variável ainda carecem de estudos mais detalhados. Atualmente, o grau de diferenciação tumoral é o fator prognóstico mais relevante sobre a recidiva tumoral e a taxa de metástase em cães com STM.

Tipo histológico

Em seres humanos, todos os sarcomas foram historicamente tratados como um grupo único para fins de prognóstico, pois evidências sugerem que os tipos de sarcomas exibem padrões únicos de crescimento, recidiva e prognóstico. Muitos estudos têm considerado o tipo histológico um potencial fator prognóstico em cães com STM, mas não foram adotados métodos precisos de mensurar meticulosamente as diferenças na progressão da doença entre os diferentes tipos. Estudos descrevem que o fibrossarcoma pode ter um pior prognóstico em relação aos tumores de nervo periférico, entretanto estudos prospectivos são necessários para confirmar e mensurar as diferenças no prognóstico entre esses tumores.

Tais estudos parecem exigir o uso potencial de um grande painel de marcadores de imuno-histoquímica, incluindo as aplicadas aos cortes congelados.

Margens cirúrgicas

Estudos mostram que a excisão radical apresenta menor taxa de recidiva. A relação entre a abrangência da ressecção e a taxa de sobrevida ainda deve ser demonstrada. Em humanos, a ressecção cirúrgica com margens completas é um importante fator prognóstico de recidiva.

Taxas de recidiva local em animais em que foi realizada apenas cirurgia ou cirurgia e radioterapia adjuvante variam entre 7 e 32%. Em um estudo com 75 cães, a taxa de recidiva local do tumor após ressecção incompleta foi de 28%, sendo 11 vezes mais frequente do que os STM removidos com margens completas. O tratamento da recidiva é geralmente mais difícil do que o tratamento de tumores primários, enfatizando a necessidade de uma abordagem agressiva na primeira cirurgia.

A recidiva local do tumor ainda é possível após uma ressecção completa ou ressecção incompleta associada à radioterapia adjuvante, sendo recomendado o seguimento do animal no pós-operatório com intervalos regulares, mensalmente durante os primeiros 3 meses; após esse período, a cada 3 meses até completar 1 ano; e, por fim, a cada 6 meses.

Em um estudo com 2.084 pacientes humanos, 78% tiveram margens microscópicas negativas e 22% positivas após ressecção primária. O risco de recidiva local com margens negativas foi de 15%, e de 28% com margens positivas.

O tamanho do tumor foi relatado por ter um efeito negativo sobre o controle local, provavelmente por influenciar na capacidade de ressecção completa, não interferindo como efeito direto sobre a recidiva local.

Grau histológico

O grau histológico é considerado o fator prognóstico mais importante em humanos com STM. O sistema de classificação adotado em cães foi desenvolvido inicialmente para uso em pessoas dividindo os STM em baixo, moderado ou alto grau com base nas características de celularidade,

diferenciação, vascularização, pleomorfismo nuclear IM e quantidade de necrose estromal.

A maioria dos STM caninos classificados por esse sistema é grau I. Quando a margem cirúrgica é completa, tumores de grau I raramente recidivam. As taxas de metástase para esse grau são consideradas incomuns, variando de 7 a 13% dos casos, acometendo principalmente pulmão e linfonodos regionais.

Os STM de grau II ocorrem com frequência intermediária e normalmente apresentam baixa taxa de recorrência local quando excisados completamente. A taxa de metástase para este grau é variável de acordo com a literatura. Outros estudos são necessários para estabelecer a diferença da taxa de metástase em tumores de graus I e II.

Tumores grau III são menos comuns, constituindo cerca de 7 a 17% dos STM caninos cutâneo e subcutâneo. São considerados os STM de maior potencial de recidiva e metástase, entretanto informações sobre esses tumores no homem e no cão são baseadas em estudos com avaliação de um pequeno número de tumores grau III. Recidiva de sarcomas grau III com ressecção completa de margem cirúrgica foi observada, porém aparentemente é infrequente. A taxa de metástase é mais elevada quando comparada aos outros dois graus, podendo ocorrer em até 41% dos casos.

O grau tem sido um indicador prognóstico amplamente utilizado em cães e também como marcador de recidiva e metástase.

Índice mitótico e marcadores de proliferação

O índice mitótico (IM), independentemente do grau, fornece informações prognósticas importantes. Os STM são divididos em três categorias segundo o IM (0 a 9; de 10 a 19 e acima de 20 figuras de mitose em 10 campos de maior aumento [400 ×]). O alto IM está associado a recidiva, metástase e diminuição do tempo de sobrevida. Para IM ≥ 9, o tempo médio de sobrevida é de 150 a 343 dias; se IM < 9, o tempo médio de sobrevida é

de 826 a 1.138. Em outro estudo, o tempo médio de sobrevida foi de 236 dias para IM > 20, 532 dias para IM entre 10 e 19 e 1.444 dias para IM < 10. Esses autores afirmam que a metástase é 5 vezes mais frequente quando o índice for igual ou maior que 20 figuras de mitoses em 10 campos de grande aumento (400 ×). Mais de 33% dos cães eventualmente morrem de causas relacionadas com o tumor, sendo que os cães com STM com IM > 20 apresentam 2,6 vezes mais chance de óbito quando comparados a cães com IM < 20.

Marcadores de proliferação celular incluindo AgNOR e Ki-67 são fatores prognósticos relacionados com a sobrevida, entretanto novos estudos são necessários para estabelecer os valores de referência para esses marcados e sua correlação com a sobrevida.

Referência bibliográfica

1. VAIL, D.M. Withrow & MacEwen's *Small Animal Clinical Oncology*. 5 ed. St. Louis: Saunders Elsevier, p. 356-380, 2013.

Bibliografia

AVALLONE, G.; HELMBOLD, P.; CANIATTI, M. *et al*. The spectrum of canine cutaneous perivascular wall tumors: Morphologic, phenotypic, and clinical characterization. *Veterinary Pathology*, v.44, p. 607-620, 2007.

AVALLONE, G.; STEFANELLO, D.; BORACCHI, P. *et al*. Canine perivascular wall tumors: high prognostic impact of site, depth, and completeness of margins. *Veterinary Pathology*, p. 1-9, 2013.

BACON, N. J.; DERNELL, W. S.; EHRHART, N. *et al*. Evaluation of primary re-excision after recent inadequate resection of soft tissue sarcomas in dogs: 41 cases (1999-2004). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 230, n. 4, p. 548-554, 2007.

BAEZ, J. L.; HENDRICK, M. J.; SHOFER, F. S. *et al*. Liposarcomas in dogs: 56 cases (1989-2000). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 224, n. 6, p. 887-891, 2004.

BAKER-GABB, M.; HUNT, G. B.; FRANCE, M. P. Soft tissue sarcomas and mast cell tumours in dogs; clinical behaviour and response to surgery. *Australian Veterinary Journal*, v. 81, p. 732-738, 2003.

BANKS, T.; STRAW, R. C.; THOMSON, M. *et al*. Soft tissue sarcomas: a study assessing surgical margin, tumour grade and clinical outcome. *Australian Veterinary Practice*, v. 34, p. 158-163, 2004.

BERGMAN, P. J.; WITHROW, S. J.; STRAW, R. C. *et al*. Infiltrative lipoma in dogs: 16 cases (1981-1992). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 205, n. 2, p. 322-324, 1994.

BOSTOCK, D. E.; DYE, M. T. Prognosis after surgical excision of canine fibrous connective tissue sarcomas. *Veterinary Pathology*, v. 17, p. 581-588, 1980.

BRAY, J. P. Hemipelvectomy: Modified surgical technique and clinical experiences from a retrospective study. *Veterinary Surgery*, v. 43, n. 1, p. 19-26, 2014.

BRAY, J. P.; WORLEY, D. R.; HENDERSON, R. A. *et al*. Hemipelvectomy: outcome in 84 dogs and 16 cats. A veterinary society of surgical oncology retrospective study. *Veterinary Surgery*, v. 43, n. 1, p. 27-37, 2014.

BURTON, J.H.; MITCHELL, L.; THAMM, D.H. Low-dose cyclophosphamide selectively decreases regulatory t cells and inhibits angiogenesis in dogs with soft tissue sarcoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 25, p. 920-926, 2011.

CANTER, R. J.; BEAL, S.; BORYS, D. *et al*. Interaction of histologic subtype and histologic grade in predicting survival for soft-tissue sarcomas. *Journal of the American College of Surgeons*, v. 210, p. 191-198, 2010.

CHANG, H. R.; HAJDU, S. I.; COLLIN, C. *et al*. The prognostic value of histologic subtypes in primary extremity liposarcoma. *Cancer*, v. 64, n. 7, p. 1514-1520, 1989.

CHASE, D.; BRAY, J.; IDE, A. *et al*. Outcome following removal of canine spindle cell tumours in first opinion practice: 104 cases. *Journal of Small Animal Practice*, v. 50, p. 568-574, 2009.

COINDRE, J. M. Grading of soft tissue sarcomas: review and update. *Archives of pathology & laboratory medicine*, v. 130, p. 1448-1453, 2006.

COINDRE, J. M.; TERRIER, P.; GUILLOU, L. *et al*. Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Cancer*, v. 91, p. 1914-1926, 2001.

DEMETRIOU, J. L.; BREARLEY, M. J.; CONSTANTINO-CASAS, F. *et al*. Intentional marginal excision of canine limb soft tissue sarcomas followed by radiotherapy. *Journal of Small Animal Practice*, v. 53, n. 3, p. 174-181, 2012.

DENNIS, M. M.; McSPORRAN, K. D.; BACON, N. J. *et al*. Prognostic factors for cutaneous and subcutaneous soft tissue sarcomas in dogs. *Veterinary Pathology*, v. 48, n. 1, p. 73-84, 2011.

DERNELL, W. S.; WITHROW, S. J.; KUNTZ, C. A. *et al*. Principles of treatment for soft tissue sarcoma. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, v. 13, n. 1, p. 59-64, 1998.

DERNELL, W. S.; WITHROW, S. J.; STRAW, R. C. *et al*. Intracavitary treatment of soft tissue sarcomas in dogs using cisplatina in a biodegradable polymer. *Anticancer Research*, v. 17, p. 4499-4505, 1997.

DUART-CLEMENTE, J.; SAN-JULIÁN, M.; MARTÍNEZ-MONGE, R. *et al*. Soft tissue sarcoma: can a rescue procedure be performed when the first surgery was unsuccessful? *Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología*, v. 52, n. 1, p. 21-26, 2008.

ELMSLIE, R.E.; GLAWE, P.; DOW, S.W. Metronomic Therapy with Cyclophosphamide and piroxicam effectively delays tumor recurrence in dogs with incompletely resected soft tissue sarcomas. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 22, p. 1373-1379, 2008.

EHRHART, N. Soft-tissue sarcomas in dogs: a review. *Journal of the American Animal Hospital Association*, v. 41, n. 4, p. 241-246, 2005.

ETTINGER, S. N. Principles of treatment for soft-tissue sarcomas in the dog. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, v. 18, n. 2, p. 118-122, 2003.

ETTINGER, S. N.; SCASE, T. J.; OBERTHALER, K. T. *et al*. Association of argyrophilic nucleolar organizing regions, Ki-67, and proliferating cell nuclear antigen scores with histologic grade and survival in dogs with soft tissue sarcomas: 60 cases (1996–2002). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 228, p. 1053-1062, 2006.

EVANS, S. M. Canine hemangiopericytoma: a retrospective analysis of response to surgery and orthovoltage radiation. *Veterinary Radiology*, v. 28, p. 13-16, 1987.

FORREST, L. J.; CHUN, R.; ADAMS, W. M. *et al*. Postoperative radiotherapy for canine soft tissue sarcoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 14, p. 578-582, 2000.

FOURIE, Y.; HEIDENREICH, D.; BARREAU, P. Canine distal hindlimb soft tissue sarcoma-a novel approach to surgical defect closure. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology*, v. 24, n. 1, p. 84, 2011.

GAITERO, L.; ANOR, S.; FONDEVILA, D. *et al*. Canine cutaneous spindle cell tumours with features of peripheral nerve sheath tumours: a histopathological and immunohistochemical study. *Journal of Comparative Pathology*, v. 139, p. 16-23, 2008.

GÓMEZ-LAGUNA, J.; BARRANCO, I.; RODRÍGUEZ-GÓMEZ, I. M. *et al*. Malignant mesenchymoma of the heart base in a dog with infiltration of the pericardium and metastasis to the lung. *Journal of Comparative Pathology*, v. 147, n. 2, p. 195-198, 2012.

GRAVES, G. M.; BJORLING, D. E.; MAHAFFEY, E. Canine hemangiopericytoma: 23 cases (1967-1984). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 192, p. 99-102, 1988.

HAJDU, S. I.; SHIU, M. H.; BRENNAN, M. F. The role of the pathologist in the management of soft tissue sarcomas. *World Journal of Surgery,* v. 12, p. 326-331, 1988.

HAVLICEK, M.; STRAW, R.S.; LANGOVA, V. *et al*. Intra-operative cisplatin for the treatment of canine extremity soft tissue sarcomas. *Veterinary and Comparative Oncology*, v. 7, n. 2, 122-129,

2009.

HENRY, C. J.; BUSS, M. S.; POTTER, K. A. *et al*. Mitoxantrone and cyclophosphamide combination chemotherapy for the treatment of various canine malignancies. *Journal of American Animal Hospital Association*, v. 35, p. 236-239, 1999.

HOEBER, I.; SPILLANE, A.; FISHER, C. *et al*. Accuracy of biopsy techniques for limb and limb girdle soft tissue tumors. *Annals of Surgical Oncology*, v. 8, p. 80-87, 2001.

HOINGHAUS, R.; TRAUTWEIN-HEWICKER, M.; MISCHKE, R. Immunocytochemical differentiation of canine mesenchymal tumors in cytologic imprint preparations. *Veterinary Clinical Pathology*, v. 37, p. 104-111, 2008.

KAMSTOCK, D.; ELMSLIE, R.; THAMM, D. Evaluation of a xenogeneic VEGF vaccine in dogs with soft tissue sarcoma. *Cancer Immunology Immunotheraphy*, v. 56, p. 1299-1309, 2007.

KAMSTOCK, D. A.; EHRHART, E. J.; GETZY, D. M. *et al*. Recommended guidelines for submission, trimming, margin evaluation and reporting of tumor biopsy specimens in veterinary surgical pathology. *Veterinay Pathology*, v. 48, n. 1, p. 19-31, 2011.

KHATRI, V. P.; GOODNIGHT, J. R.; JAMES, E. Extremity soft tissue sarcoma: controversial management issues. *Surgical Oncology*, v. 14, n. 1, p. 1-9, 2005.

KUNTZ, C. A.; DERNELL, W. S.; POWERS, B. E. *et al*. Prognostic factors for surgical treatment of soft-tissue sarcomas in dogs: 75 cases (1986-1996). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 211, p. 1147-1151, 1997.

LAWRENCE, J.; FORREST, L.; ADAMNS, W. Four-fraction radiation therapy for macroscopic soft tissue sarcomas in 16 dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, v. 44, p. 100-108, 2008.

LIGGETT, A. D.; FRAZIER, K. S.; STYER, E. L. Angiolipomatous tumors in dogs and a cat. *Veterinary Pathology Online*, v. 39, n. 2, p. 286-289, 2002.

MACHIDA, N.; KOBAYASHI, M.; TANAKA, R. *et al*. Primary malignant mixed mesenchymal tumour of the heart in a dog. *Journal of Comparative Pathology*, v. 128, n. 1, p. 71-74, 2003.

MCCHESNEY, S. L.; GILLETTE, S.; DEWHIRST, M. W. *et al*. Response of canine soft tissue sarcomas to radiation or radiation plus hyperthermia: a randomized phase II study. *Internal Journal of Hyperthermia*, v. 8, p. 309-320, 1992.

MANKIN, H. J.; HOMICEK, F. J. Diagnosis, classification, and management of soft tissue sarcomas. *Cancer Control*, v. 12, p. 5-21. 2005.

MAYER, M. N.; LARUE, S. M. Soft tissue sarcomas in dogs. *The Canadian Veterinary Journal*, v. 46, n. 11, p. 1048, 2005.

MAYHEW, P. D.; BROCKMAN, D. J. Body cavity lipomas in six dogs. *Journal of Small Animal Practice*, v. 43, n. 4, p. 177-181, 2002.

McCARTHY, P. E.; HEDLUND, C. S.; VEAZY, R. S. *et al*. Liposarcoma associated with a glass foreign body in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 209, n. 3, p. 612-614, 1996.

MCKNIGHT, J. A.; MAULDIN, G. N.; McENTEE, M. C. *et al*. Radiation treatment of incompletely resected soft-tissue sarcomas in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 217, p. 205-210, 2000.

MCSPORRAN, K. D. Histologic grade predicts recurrence for marginally excised canine subcutaneous soft tissue sarcomas. *Veterinary Pathology Online*, v. 46, n. 5, p. 928-933, 2009.

MILES, J.; CLARKE, D. Intrathoracic lipoma in a Labrador retriever. *Journal of Small Animal Practice*, v. 42, n. 1, p. 26-28, 2001.

MIKAELIAN, I.; GROSS, T. L. Keloidal fibromas and fibrosarcomas in the dog. *Veterinay Pathology*, v. 39, p. 149-153, 2002.

MIR, L. M.; DEVAUCHELLE, P.; QUINTIN-COLONNA, F. *et al*. First clinical trial of cat soft-tissue sarcomas treatment by electrochemotherapy. *British Journal of Cancer*, v. 76, n. 12, p. 1617, 1997.

MONTINARO, V.; BOSTON, S. E.; BURACCO, P. *et al*. Clinical outcome of 42 dogs with scapular tumors treated by scapulectomy: a Veterinary Society of Surgical Oncology (VSSO) retrospective study (1995–2010). *Veterinary Surgery*, v. 42, n. 8, p. 943-950, 2013.

MORRIS, J. S.; MCINNES, E. F.; BOSTOCK, D. E. *et al*. Immunohistochemical and histopathologic features of 14 malignant fibrous histiocytomas from flat-coated retrievers. *Veterinay Pathology*, v. 39, p. 473-479, 2002.

MURPHY, S.; BLUNDEN, A. S.; DENNIS, R. *et al*. Intermandibular malignant mesenchymoma in a crossbreed dog. *Journal of Small Animal Practice*, v. 47, n. 9, p. 550-553, 2006.

OGILVIE, G. K.; OBRADOVICH, J. E.; ELMSLIE, R. E. *et al*. Efficacy of mitoxantrone against various neoplasms in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 198, p. 1618-1621, 1991.

OGILVIE, G. K.; REYNOLDS, H. A.; RICHARDSON, R. C. *et al*. Phase II evaluation of doxorubicin for treatment of various canine neoplasms. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 195, p. 1580-1583, 1989.

PERRY, J. A.; CULP, W. T.; DAILEY, D. D. *et al*. Diagnostic accuracy of pre-treatment biopsy for grading soft tissue sarcomas in dogs. *Veterinary and Comparative Oncology*, v. 12, n. 2, p. 106-113, 2014.

PLAVEC, T.; KESSLER, M.; KANDEL, B. *et al*. Palliative radiotherapy as treatment for non-resectable soft tissue sarcomas in the dog – a report of 15 cases. *Veterinary and Comparative Oncology*, v. 4, n. 2, p. 98-103, 2006.

POWERS, B. E.; WITHROW, S. J.; MCCHESNEY, A. E. *et al*. Prognostic variables for canine hemangiopericytoma: 50 cases (1979-1984). *Journal of the American Animal Hospital Association*. v. 24, p. 501-509, 1988.

RAMANATHAN, R. C.; A'HERN, R.; FISHER, C. *et al*. Prognostic index for extremity soft tissue sarcomas with isolated local recurrence. *Annals of Surgical Oncology*, v. 8, n. 4, p. 278-289, 2001.

RASSNICK, K. M.; FRIMBERGER, A. E.; WOOD, C. A. *et al*. Evaluation of ifosfamide for treatment of various canine neoplasms. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 14, p. 271-276, 2000.

ROBINSON, T. M.; DUBIELZIG, R. R.; MCANULTY, J. F. Malignant mesenchymoma associated with an unusual vasoinvasive metastasis in a dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*, v. 34, n. 4, p. 295-299, 1998.

SAIK, J. E.; DITERS, R. W.; WORTMAN, J. A. Metastasis of a well-differentiated liposarcoma in a dog and a note on nomenclature of fatty tumours. *Journal of Comparative Pathology*, v. 97, n. 3, p. 369-373, 1987.

SCHONIGER, S.; SUMMERS, B. A. Localized, plexiform, diffuse and other variants of neurofibroma in 12 dogs, 2 horses, and a chicken. *Veterinary Pathology*, v. 46, p. 904-915, 2009.

SELTING, K. A.; POWERS, B. E.; THOMPSON, L. J. *et al*. Orthovoltage radiation and weekly low dose of doxorubicin for the treatment of incompletely excised soft-tissue sarcomas in 39 dogs. *Veterinary Record*, v. 160, p. 312-326, 2007.

SPANGLER, W. L.; CULBERTSON, M. R.; KASS, P. H. Primary mesenchymal (nonangiomatous/nonlymphomatous) neoplasms occurring in the canine spleen: anatomic classification, immunohistochemistry, and mitotic activity correlated with patient survival. *Veterinary Pathology Online*, v. 31, n. 1, p. 37-47, 1994.

SELTING, K. A.; POWERS, B. E.; THOMPSON, L. J. *et al*. Outcome of dogs with high-grade soft tissue sarcomas treated with and without adjuvant doxorubicin chemotherapy: 39 cases (1996-2004). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 227, p. 1442-1448, 2005.

SPUGNINI, E. P.; BALDI, A.; VINCENZI, B. *et al*. Intraoperative *versus* postoperative electrochemotherapy in high grade soft tissue sarcomas: a preliminary study in a spontaneous feline model. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, v. 59, n. 3, p. 375-381, 2007.

SPUGNINI, E. P.; CITRO, G.; D'AVINO, A. *et al*. Potential role of electrochemotherapy for the treatment of soft tissue sarcoma: first insights from preclinical studies in animals. *The International Journal Of Biochemistry & Cell Biology*, v. 40, n. 2, p. 159-163, 2008.

SPUGNINI, E. P.; VINCENZI, B.; BETTI, G. *et al*. Surgery and electrochemotherapy of a high-grade soft tissue sarcoma in a dog. *Veterinary Record*, v. 162, n. 6, p. 186-188, 2008.

SPUGNINI, E. P.; VINCENZI, B.; CITRO, G. *et al*. Adjuvant electrochemotherapy for the treatment of incompletely excised spontaneous canine sarcomas. *In Vivo*, v. 21, n. 5, p. 819-822, 2007.

STEFANELLO, D.; AVALLONE, G.; FERRARI, R *et al*. Canine cutaneous perivascular wall tumors at first presentation: clinical behavior and prognostic factors in 55. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 25, p. 1398-1405, 2011.

STEFANELLO, D.; MORELLO, E.; ROCCABIANCA, P. *et al*. Marginal excision of low grade spindle cell sarcoma of canine extremities: 35 dogs (1996-2006). *Veterinary Surgery*, v. 37, n. 5, p. 461-465, 2008.

STOECKLE, E.; GARDET, H.; COINDRE, J. M. *et al*. Prospective evaluation of quality of surgery in soft tissue sarcoma. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, v. 32, n. 10, p. 1242-1248, 2006.

STOJADINOVIC, A.; LEUNG, D. H.; HOOS, A. *et al*. Analysis of the prognostic significance of microscopic margins in 2,084 localized primary adult soft tissue sarcomas. *Annals of Surgery*, v. 235, n. 3, p. 424, 2002.

THOMSON, M. J.; WITHROW, S. J.; DERNELL, W. S. *et al*. Intermuscular lipomas of the thigh region in dogs: 11 cases. *Journal of the American Animal Hospital Association*, v. 35, n. 2, p. 165-167, 1999.

THOOLEN, R. J.; VOS, J. H.; VAN DER LINDE-SIPMAN, J. S. *et al*. Soft-tissue sarcomas of adults: study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. *Internal Journal od Cancer*, v. 33, p. 37-42, 1984.

UNNIK, J. A.; MISDORP, W.; VAN DIJK, J. E. Malignant fibrous histiocytomas in dogs and cats: an immunohistochemical study. *Research Veterinary Science*, v.53, p. 198-204, 1992.

VAN DIEST, P. J.; BRUGAL, G.; BAAK, J. P. Proliferation markers in tumours: interpretation and clinical value. *Journal of Clinical Pathology*, v. 51, p. 716-724, 1998.

WANG, F. I.; LIANG, S. L.; ENG, H. L. *et al*. Disseminated liposarcoma in a dog. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, v. 17, n. 3, p. 291-294, 2005.

ZAGARS, G. K.; BALLO, M. T.; PISTERS, P. W. *et al*. Prognostic factors for patients with localized soft-tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy. *Cancer,* v. 97, n. 10, p. 2530-2543, 2003.

ZAGARS, G. K.; BALLO, M. T.; PISTERS, P. W. *et al*. Surgical margins and reresection in the management of patients with soft tissue sarcoma using conservative surgery and radiation therapy. *Cancer*, v. 97, n. 10, p. 2544-2553, 2003.

OceanofPDF.com

42 Hemangiossarcomas

Simone Crestoni Fernandes e Andrigo Barboza De Nardi

Incidência e etiologia

Os angiossarcomas são neoplasias malignas que se originam nas células do endotélio vascular, podendo ser divididas em tumores que derivam dos vasos sanguíneos (hemangiossarcomas) ou dos vasos linfáticos (linfangiossarcomas). O hemangiossarcoma (HSA), também conhecido como hemangioendotelioma maligno, ocorre mais frequentemente nos cães do que nas outras espécies e é muito menos comum em gatos.

A maioria dos cães afetados é de grande porte, observando-se alta incidência em animais das raças Pastor-alemão, Golden Retriever e Labrador Retriever. Foram relatados frequentemente também em Poodle, Pointer, Boxer, Setter Inglês, Dogue Alemão e Husky Siberiano. O HSA é mais visto em cães idosos, com idade média entre 8 e 13 anos, embora existam relatos em cães com menos de 3 anos de idade. Os machos apresentam maior incidência que as fêmeas. Nos felinos, os gatos domésticos de pelo curto parecem apresentar uma maior predileção ao HSA. A idade média é de 10,5 anos e, diferentemente dos cães, não há diferença na incidência entre os sexos.

Embora a etiologia seja desconhecida, relatos em humanos têm relacionado o aparecimento desse tumor com a exposição a dióxido de tório, arsênicos, cloroetileno e radiação local. A metilnitrosamina, carcinógeno encontrado na carne de peixe, tem sido associada ao HSA em *minks* (*visons*).

Em um estudo, 9 de 11 gatos com HSA foram positivos para leucemia viral felina (*feline leucemia viral* – FeLV). Em outro estudo com apenas 3 gatos, nenhum dos animais apresentou sorologia positiva para FeLV.[1] Portanto, até o momento não existe correlação do HSA com a FeLV.

Comportamento natural

Tanto o HSA canino quanto o felino podem ser solitários ou múltiplos. Em animais com múltiplos tumores, geralmente é difícil determinar qual o local do tumor primário. Em cães, diferentemente do que ocorre em gatos, o HSA visceral é mais comum que o não visceral.

Nos cães, o baço é, em geral, o local mais acometido. Outros locais incluem o átrio direito, a aorta, a pele, o pericárdio, o fígado, os pulmões, os rins, a cavidade oral, a musculatura, os ossos, a vesícula urinária, a próstata, a cabeça e o peritônio.

As metástases de HSA ocorrem rapidamente pela via hematógena ou por implantação transabdominal. Observam-se metástases comumente no fígado, no omento, no mesentério e nos pulmões; no entanto, elas são vistas com menor frequência nos rins, no miocárdio, no peritônio, nos linfonodos, nas glândulas adrenais, no cérebro, nos intestinos e no diafragma. Em cães, o HSA é o sarcoma com maiores chances de se disseminar para o cérebro, principalmente quando os pacientes apresentam metástases múltiplas ou pulmonares (Figura 42.1).

Em gatos, o local mais frequente é a pele, seguida pelo mesentério. No baço, no fígado, no mediastino, nas cavidades oral e nasal, a ocorrência de

HSA é menos comum. Outros locais nos quais a ocorrência foi relatada foram a cavidade torácica, os linfonodos viscerais, o pâncreas e os ossos.

Os HSA felinos intra-abdominais são mais agressivos, altamente metastáticos, sendo os locais mais comuns para a ocorrência das metástases o fígado, o omento, o diafragma, o pâncreas e os pulmões. O HSA hepático é menos agressivo do que os outros HSA abdominais.

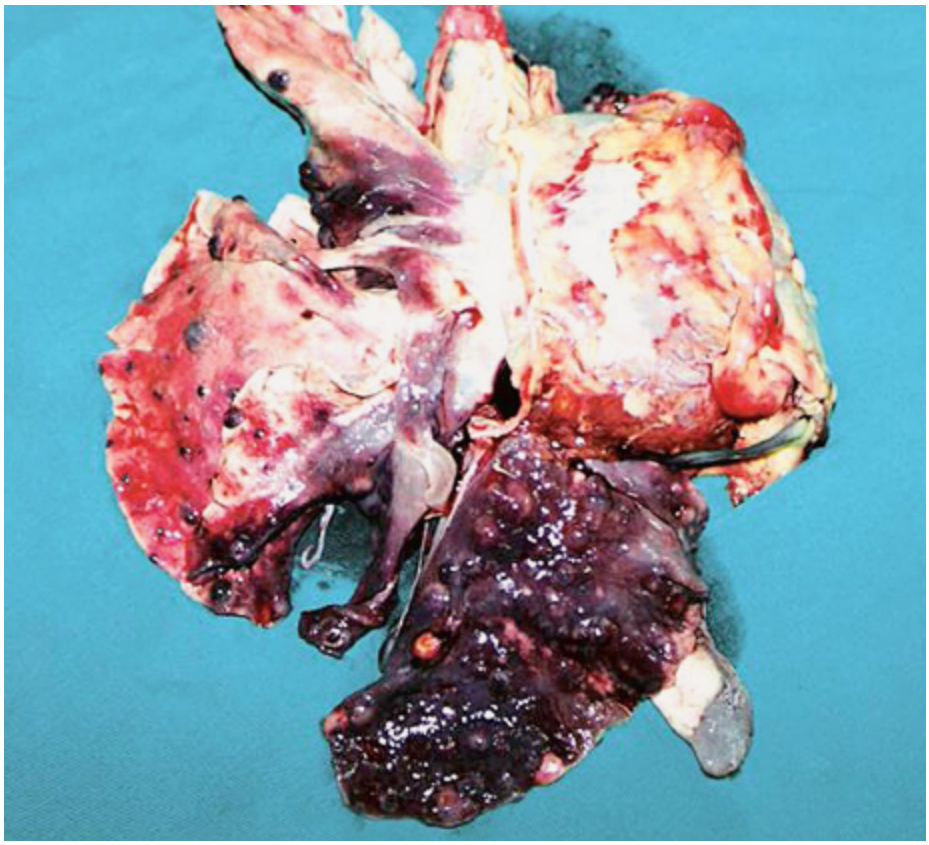


Figura 42.1 Foto de metástase pulmonar de hemangiossarcoma em cão.

Os HSA podem apresentar diferentes tamanhos, variam de cinza-claro a vermelho-escuro, são nodulares e macios, em geral contêm áreas de hemorragia e necrose, são pobremente circunscritos, não encapsulados e frequentemente se aderem às estruturas adjacentes. A ruptura da cápsula que reveste o parênquima tumoral associada à hemorragia é frequentemente observada.

Em humanos, o hemangioendotelioma tem baixo grau de ma-lignidade e pode acometer tecidos moles, fígado e ossos. Esses tumores são tratados com cirurgia a radioterapia. Já angiossarcomas ou hemangiossarcomas são tumores mais malignos, podendo ser encontrados em locais como pele, coração, seios e fígado. Muitos pacientes com envolvimento hepático morrem 6 meses após o diagnóstico. O angiossarcoma é muito similar ao que é visto em cães e gatos, pois apresenta alta taxa de metástase e pobre resposta à quimioterapia.

Sinais clínicos

Os sinais clínicos variam dependendo da localização e do tamanho do tumor. Podem ocorrer morte repentina pela ruptura do tumor e hemorragia. Os sinais clínicos comuns em cães são anorexia, fraqueza, distensão abdominal, aumento do pulso e da frequência respiratória, mucosas hipocoradas e perda de peso.

Gatos com tumores viscerais em geral apresentam histórico de letargia, anorexia, êmese, perda de peso, dispneia e distensão abdominal. No exame físico, apresentam mucosas hipocoradas, fluido peritoneal ou pleural, detectando-se frequentemente massa abdominal palpável. Muitos gatos com HSA visceral apresentam anemia leve a moderada.

Diagnóstico

O diagnóstico de HSA canino fundamenta-se em histórico clínico, raça, idade, exames físico e hematológico, achados radiográficos ou ultrassonográficos e paracentese, quando indicado. O diagnóstico definitivo é realizado por biopsia incisional e excisional do tumor primário ou da metástase.

Tanto em cães quanto em gatos, hemorragia intracavitária ou hemólise microangiopática pode causar anemia regenerativa caracterizada por

policromasia, anisocitose, hipocromasia, reticulocitose e hemácias nucleadas no sangue periférico. Em humanos e cães, pode ocorrer fragmentação de hemácias, porém essa alteração ainda não foi documentada em gatos. Nos cães, a anemia é o achado hematológico mais comum, mas o animal pode apresentar também leucocitose neutrofílica. Podem ocorrer hemorragia espontânea oriunda diretamente da neoplasia, trombocitopenia e coagulação intravascular disseminada (CID). A CID é uma complicação do HSA que deve ser reconhecida e tratada imediatamente por proporcionar alta taxa de mortalidade. Devem-se tomar medidas de controle ou prevenção, como usar heparina ou realizar transfusão sanguínea.

As efusões são serossanguinolentas (ou apenas sanguinolentas) e, em geral, não coagulam. O exame citológico da efusão geralmente revela elementos sanguíneos; no entanto, o diagnóstico da neoplasia pode ser feito em aproximadamente 25% das vezes dos casos.

O HSA é relativamente fácil de ser diagnosticado por citologia aspirativa por agulha fina. No entanto, quando há presença de efusão, o diagnóstico por este método torna-se extremamente difícil. Durante esse procedimento, existe o risco de transplantar células tumorais durante a aspiração ou de romper a cápsula do tumor, causando hemorragias. Mas essa transplantação tumoral provavelmente não afetará o tempo de sobrevida, por causa da natureza agressiva da doença.

Na avaliação de cães com HSA não cutâneo, deve-se ter atenção particular para o diagnóstico de metástases, pois a grande maioria dos pacientes (aproximadamente 80%) apresenta metástases no momento do diagnóstico. Em todos os casos, são indicadas radiografias torácicas e ultrassonografia abdominal, sendo esta valiosa para avaliar o tumor primário e ajudar a determinar a presença de possíveis metástases. Padrão ecoico misto ou não homogêneo é comum em cães com HSA esplênico. A metástase hepática aparece hipoecoica ou anecoica na ultrassonografia. No entanto, sempre é necessária a realização de biopsia para confirmar a

presença de doença metastática. Se houver suspeita de envolvimento cardíaco, pode-se realizar a ecocardiografia para detectar o envolvimento do coração ou do pericárdio.

Radiografias torácicas são importantes na avaliação de possíveis metástases pulmonares e contribuem, em alguns casos, no diagnóstico de envolvimento cardíaco. O exame radiográfico deve ser realizado na posição ventrodorsal, lateral direita e esquerda. As lesões metastáticas podem apresentar-se como nódulos solitários ou em padrão miliar difuso. A anormalidade radiográfica mais comum associada ao HSA cardíaco é a efusão pericárdica. Radiografias de HSA ósseos são típicas de outras neoplasias ósseas primárias e apresentam maior tendência a serem líticas e não proliferativas.

Em gatos com suspeita de HSA em cavidade abdominal, devem-se realizar hemograma, urinálise e radiografias torácicas. No entanto, são raros os casos em que se pode detectar a presença de metástases pulmonares. Recomenda-se ultrassonografia abdominal antes de definir o tratamento.

Segundo Scavelli *et al.*, as radiografias torácicas realizadas na primeira consulta não evidenciaram a presença de metástases em nenhum dos gatos com HSA abdominal, embora 9 de 15 gatos apresentavam metástases confirmadas pela necropsia.[2]

Tumores internos (viscerais) geralmente são diagnosticados tardiamente quando comparados com tumores externos (subcutâneos). O HSA subcutâneo é facilmente detectado antes de a doença se transformar em sistêmica, enquanto cães com envolvimento visceral frequentemente têm complicações graves relacionadas com o tumor primário.

Estadiamento

Estadiamento clínico dos HSA em cães:

- Tumor primário (T):

  - T0: sem evidência do tumor
  - T1: tumor menor que 5 cm de diâmetro e confinado ao local primário ou derme
  - T2: tumor maior ou igual a 5 cm ou ulcerado; invasão de tecidos subcutâneos
  - T3: tumor invadindo estruturas adjacentes; invasão da mus-culatura
- Linfonodos regionais (N)
  - N0: sem envolvimento de linfonodos regionais
  - N1: envolvimento de linfonodos regionais
  - N2: envolvimento de linfonodos a distância
- Metástases distantes (M)
  - M0: sem evidência de metástases a distância
  - M1: presença de metástases a distância
- Estádios
  - I: T0 ou T1, N0, M0
  - II: T1 ou T2, N0 ou N1, M0
  - III: T2 ou T3, N0, N1 ou N2, M1.

O estádio III é o mais comum de ocorrer.

Tratamento

O HSA canino é um tumor agressivo que necessita de múltiplas modalidades de tratamento. Para todos os cães e gatos com HSA, o tratamento de eleição é a ressecção cirúrgica.

No pré-operatório, é importante a realização do coagulograma para descartar a presença de CID. Durante o transoperatório, é de fundamental importância a remoção do tumor com uma ampla margem de segurança. Nos casos de HSA ósseos primários no esqueleto apendicular, é necessária a realização de amputação completa.

Raramente, faz-se o uso da radioterapia para os casos de HSA, em razão da localização anatômica e do alto grau de metástase. A radioterapia paliativa pode diminuir massas localizadas externamente. No entanto, sua aplicação não altera significativamente o tempo de sobrevida do paciente.

Em virtude da natureza metastática da maioria dos casos de HSA, a quimioterapia tem sido considerada adjuvante no pós-operatório. Os protocolos mais usados são à base de doxorrubicina; esse quimioterápico normalmente é utilizado como agente único ou em combinação com outros fármacos antiblásticos (Quadro 42.1).

Quadro 42.1 Protocolos quimioterápicos para o hemangiossarcoma canino.

Protocolo VAC
• Dia 1: doxorrubicina* 30 mg/m^2, IV; ciclofosfamida 100 a 200 mg/m^2, IV
• Dia 8 e 15: vincristina 0,75 mg/m^2, IV
• Dia 22: repetir o ciclo anterior, totalizando 5 a 6 vezes
Protocolo AC
• Dia 1: doxorrubicina (adriamicina)* 30 mg/m^2, IV; ciclofosfamida 100 a 150 mg/m^2, IV, ou 50 mg/m^2, VO, nos dias 3, 4, 5 e 6
• Dia 22: repetir o ciclo acima, totalizando 5 a 6 vezes
Protocolo A
• Doxorrubicina (adriamicina)* 30 mg/m^2, IV, a cada 3 semanas, totalizando 5 vezes

*Para gatos, reduzir a dose da doxorrubicina para 20 mg/m^2; para cães com peso menor ou igual a 10 kg, reduzir a dose de doxorrubicina para 25 mg/m^2.
IV = via intravenosa; VO = via oral; VAC = vincristina, doxorrubicina e ciclofosfamida; AC = doxorrubicina e ciclofosfamida; A = doxorrubicina.
Adaptado de Thamm DH, 2007.[12]

Animais que receberam quimioterapia adjuvante com vincristina, doxorrubicina e ciclofosfamida (protocolo VAC) após cirurgia obtiveram média de sobrevida de 172 dias. Os efeitos colaterais mais importantes que o protocolo VAC proporciona são neutropenia, cardiotoxicose e sinais gastrintestinais (que variam de suave a grave). Alguns cães apresentaram hiperpigmentação e alopecia na região periocular e na porção ventral do abdome.

Segundo Sorenmo *et al.*, cães com HSA tratados com cirurgia, doxorrubicina e ciclofosfamida (protocolo AC) obtiveram média de sobrevida de 285 dias.[3] Os efeitos colaterais citados foram neutropenia suave a moderada, letargia, anorexia, gastrenterite hemorrágica, desidratação, febre, sepse e depressão grave. Com relativa frequência, os cães neutropênicos desenvolveram sinais de gastrenterite.

A toxicidade com o protocolo AC parece ser mais leve do que com o protocolo VAC, especialmente em relação à mielossupressão. Neutropenia prolongada, necessitando adiar o tratamento, não ocorreu com o protocolo AC. A vincristina no protocolo VAC pode ser um fator que aumenta a mielossupressão em virtude do sinergismo com a doxorrubicina e a ciclofosfamida.

Outras combinações, como vincristina, ciclofosfamida e metotrexato (VCM), têm produzido mínimo efeito, mas com alguma melhora no tempo de sobrevida.[4] Segundo Hahn, a vincristina utilizada como agente único induziu remissão completa em um cão com HSA metastático pulmonar, mas não evitou as metástases nos órgãos abdominais.[5]

Estudou-se outro protocolo quimioterápico, utilizando a doxorrubicina na dose de 30 mg/m^2, a cada 2 semanas, em vez de 3 semanas, em um total de cinco sessões. O protocolo foi bem tolerado pelos pacientes. No entanto, não houve melhora significativa na sobrevida dos cães com HSA.[6]

Um resultado promissor foi descrito por Dervisis *et al.*, no qual foram tratados cães com HSA não cutâneos em estádio avançado (tumores não operáveis em estádio clínico II e III) com o protocolo quimioterápico DAV. A doxorrubicina (30 mg/m^2) e a dacarbazina (800 mg/m^2) eram administradas no dia 1, enquanto a vincristina (0,5 mg/m^2) era administrada nos dias 8 e 15. O protocolo era repetido a cada 21 dias em um máximo de seis ciclos. A resposta completa ocorreu em 26,3% dos cães (5/19), 21,1% (4/19) tiveram resposta parcial, 47,4% (9/19) tiveram doença estável e 5,3% (1/19) tiveram doença progressiva com o tratamento. A média de intervalo livre de doença foi de 205 dias para os cães que tiveram resposta completa (variou de 82 a 400 dias). A média de sobrevida global foi de 125 dias (variou de 18 a 411 dias).[7]

Existem pouquíssimas pesquisas com o uso da imunoterapia. De acordo com Brown *et al.*, o uso de vacina bacteriana mista (VBM), após a cirurgia, mostrou algum aumento no tempo de sobrevida em cães com HSA esplênico.[4] Um estudo sobre terapias adjuvantes à cirurgia comparou cães com HSA esplênico tratados com quimioterapia (doxorrubicina e ciclofosfamida) e cães tratados com o mesmo protocolo quimioterápico combinado à imunoterapia com muramil tripeptídio-fosfatidiletanolamina encapsulado com lipossomo (*liposome-encapsulated muramyl tripeptide phosphatidyl-ethanolamine* – L-MTP-PE). A média de sobrevida foi maior para os cães tratados com quimioterapia associada à imunoterapia.[8]

Ensaio com cães com HSA avaliou a minociclina, um antibiótico com atividade antiangiogênica, em combinação com cirurgia e quimioterapia (doxorrubicina e ciclofosfamida). No entanto, os pesquisadores não encontraram resultados estatísticos significativos em relação à sobrevida

comparando o uso da quimioterapia com e sem a minocilina. Além disso, após a necropsia, conclui-se que a minociclina é ineficaz como agente antiangiogênico único em HSA canino. Pode-se explicar a falha no tratamento por um erro na dose da minociclina, já que essa dose foi extrapolada de uma pesquisa em ratos. Talvez uma dose mais alta de minociclina fosse mais adequada para inibir as colagenases. Ou, ainda, essa falha pode estar relacionada com a possibilidade de as colagenases não estarem envolvidas na progressão do HSA ou que o tumor, em resposta à atividade anticolagenase da minociclina, ative outros mecanismos para facilitar a invasão e angiogênese.[9]

Prognóstico

Tanto o HSA atrial como o HSA esplênico apresentam prognóstico desfavorável. Nos casos de HSA cutâneo, a sobrevida do paciente depende da localização da neoplasia; quando o tumor está confinado à derme, não é invasivo. Nesses casos, os animais apresentam bom prognóstico, ao contrário dos HSA cutâneos invasivos, que apresentam prognóstico desfavorável.

A quimioterapia (vincristina, doxorrubicina e ciclofosfamida [protocolo VAC] ou doxorrubicina e ciclofosfamida [protocolo AC]), como adjuvante à esplenectomia, é de grande importância para aumentar a média de sobrevida dos pacientes (141 a 403 dias). Em uma recente pesquisa de Alvarez *et al.*, cães diagnosticados com HSA em diferentes locais anatômicos e com estádio III foram submetidos ao tratamento quimioterápico com protocolo VAC e tiveram um prognóstico similar à dos cães com HSA em estádio clínico I/II. Cães com HSA e presença de metástases no momento do diagnóstico devem ser submetidos a tratamento.[10] No entanto, mesmo com uso da quimioterapia, o tempo de sobrevida ainda é muito baixo. Segundo Vail *et al.*, a adição da

imunoterapia (L-MTP-PE) aumentou a sobrevida para uma média de 425 dias para cães no estádio I e 162 dias no estádio II.[8]

O HSA ósseo primário é muito raro, e a probabilidade de ocorrer metástase é a mesma que as outras formas não dérmicas. Dois cães submetidos à amputação e ao tratamento quimioterápico adjuvante com protocolo AC sobreviveram apenas 5 meses e morreram em decorrência das metástases.[11] Em um estudo retrospectivo de HSA em costela, 2 de 3 cães tratados apenas cirurgicamente morreram em até 5 meses.[12]

Em gatos, o prognóstico para HSA visceral (esplênico e mesentérico) é desfavorável. Muitos gatos morrem em virtude da recidiva do tumor primário ou pelo aparecimento de metástases. Em 5 gatos com HSA esplênico que sofreram esplenectomia, a sobrevida variou de 6 a 35 semanas.[2] Porém, os HSA localizados em pele e fígado apresentam um melhor prognóstico.

Hemangiossarcoma cutâneo

Incidência e etiologia

Os cães com maior predileção para desenvolver HSA cutâneo são aqueles com pouca pigmentação e pelo claro, como os das raças Whippet, American Staffordshire Terrier/Pitbulls, Galgos Italianos, Beagle ou Dálmatas. Em gatos, o HSA cutâneo ocorre com prevalência igual à do HSA intra-abdominal. O risco é maior para cães e gatos com pele despigmentada e que estão constantemente expostos à luz solar. A idade média de aparecimento do HSA cutâneo canino é de 10 anos e não há predisposição sexual.

Os tumores confinados à derme são mais frequentes em animais de pele clara quando comparados com os animais de pelagem escura. Os tumores nessas raças estão associados à dermatose solar. Esses achados sugerem que o HSA cutâneo é um tumor actínico em muitos cães. A dermatose actínica pode preceder o desenvolvimento tumoral por muitos anos, e cães podem

desenvolver hemangiomas antes da detecção da malignidade. De acordo com Hargis *et al.*, todos os cães com dermatose solar apresentavam HSA localizado na derme, sem envolvimento do subcutâneo, indicando a influência da radiação solar.[13] Segundo Nikula *el al.*, dos 48 cães com HSA, 42 apresentaram apresentavam dermatose solar.[14] Ainda não está determinado se animais com HSA cutâneo e dermatose solar têm uma doença mais agressiva.

Comportamento natural

Em geral, o HSA cutâneo é encontrado na derme, podendo estender-se até o tecido subcutâneo. Os locais mais comuns de desenvolvimento dessa neoplasia são as regiões ventroabdominal, prepucial (Figura 42.2) e os membros pélvicos (Figura 42.3). Além disso, é possível observar a presença de HSA em língua.

O HSA cutâneo pode também ser uma metástase de um HSA sistêmico. Segundo Hargis *et al.*, 60% dos cães com HSA, principalmente localizados no subcutâneo, tinham HSA primário em outro órgão.[13] Em outro estudo, um terço dos HSA cutâneos estava associado à presença de HSA não cutâneos.[15] No entanto, ainda não se conhece a verdadeira origem primária desses tumores, ou seja, se são HSA primários de pele ou metástases de estruturas da cavidade abdominal.

Em gatos, a maioria das neoplasias cutâneas foi encontrada na cabeça e particularmente em pele despigmentada da orelha, e nenhuma estava confinada na derme.[16]



Figura 42.2 Cão, sem raça definida, macho, 11 anos, apresentando hemangiossarcoma cutâneo na região inguinal.



Figura 42.3 Cão, sem raça definida, 10 anos, apresentando hemangiossarcoma em membro torácico esquerdo.

O HSA cutâneo felino se comporta igualmente a um sarcoma de tecidos moles. É uma neoplasia infiltrativa que raramente metastatiza, mas frequentemente ocorre recorrência local após cirurgia. Costuma invadir estruturas adjacentes, incluindo os ossos.

Sinais clínicos

Tumores no estádio I são firmes, elevados, variando de vermelho-escuro a uma pápula roxa e com média de tamanho de 1 cm^3. Tumores nos estádios II e III variam de massas flutuantes e moles a firmes, com uma coloração hemorrágica e com média de tamanho de 6,5 cm^3.

Tanto na forma subcutânea como na forma dérmica, a epiderme fica espessa por causa da hiperqueratose e da acantose. O HSA subcutâneo tende a ser macio e não aderido e tanto o HSA cutâneo como o subcutâneo podem apresentar hemorragia.

Em pesquisa realizada por Hargis e Feldman, avaliaram-se 212 animais com HSA ou hemangioma cutâneo; 11 cães desenvolveram alterações hemostáticas resultando em hemorragias ou no aparecimento de petéquias e equimoses.[17] Em outro estudo com 82 cães com HSA dérmico, apenas dois apresentaram anemia e um anemia e trombocitopenia.[18] O risco de desenvolvimento de CID em cães com HSA cutâneos primários, no entanto, parece ser baixo.

Em humanos, uma forma de coagulopatia, conhecida como síndrome de Kasabach-Merritt, é associada a hemangiomas cutâneos de crescimento rápido em crianças. Essa síndrome é caracterizada por coagulação intravascular localizada com formação de trombos e deficiências dos fatores de coagulação. As principais alterações laboratoriais são trombocitopenia, hipofibrinogenemia, prolongação no tempo de coagulação e hemólise microangiopática. A síndrome de Kasabach-Merritt pode ser responsiva à administração de glicocorticoides.[19]

Diagnóstico

Os cães podem ter hemangiomas e HSA cutâneos concomitantes, e estes precisam ser diferenciados clinicamente (Figura 42.4). O acúmulo de mastócitos no estroma não parece ter significado clínico, mas pode confundir o diagnóstico citológico, mimetizando um mastocitoma.

Como o HSA cutâneo pode ser decorrente de metástase de um HSA visceral, deve-se realizar palpação abdominal criteriosa para identificar organomegalia, seguida por ultrassonografia. Além disso, deve-se realizar ecocardiografia para detectar possível HSA atrial, especialmente no lado

direito, radiografias torácicas nas posições ventrodorsal, lateral direita e esquerda, hemograma e urinálise.

Em um estudo com 94 cães com HSA cutâneo, apenas 2 dos 65 cães que fizeram radiografias torácicas apresentavam metástase pulmonar no momento do diagnóstico, nenhum deles apresentava HSA visceral em ultrassonografia abdominal ou massas cardíacas no ecocardiograma.[18]



Figura 42.4 Cão da raça American Staffordshire Terrier, 7 anos. A. Recidiva de hemangiossarcoma cutâneo em região de escroto. B. Presença de hemangioma cutâneo em região ventral abdominal.

Estadiamento

Estadiamento clínico dos HSA cutâneos em cães:[20]

- Estádio I:
  - Tumor primário confinado apenas à derme
  - Localização: normalmente região ventral abdominal ou pre-pucial
- Estádio II:
  - Tumor primário envolvendo a hipoderme, com ou sem envolvimento concomitante da derme e sem envolvimento muscular
  - Localização: nenhum lugar específico
- Estádio III:
  - Qualquer tumor primário com envolvimento muscular
  - Localização: nenhum lugar específico.

Tratamento

A cirurgia em cães e gatos com HSA cutâneo pode ser curativa na maioria dos casos, se margens adequadas forem obtidas. Em gatos, essa margem deve ser superior a 2 cm.

Trataram-se 212 cães com HSA cutâneo e/ou hemangioma cutâneo com excisão cirúrgica; 73% dos animais tinham hemangiomas e 27% HSA. Apenas 11 cães com HSA apresentaram recidiva local da neoplasia, enquanto em nenhum dos casos do hemangioma ocorreu o mesmo. Vinte e cinco cães morreram por causa do HSA.[13]

Segundo Scavelli *et al.* e Miller *et al.*, a recidiva do HSA cutâneo ocorreu em 12 dos 23 gatos.[2,16] O tempo médio de ocorrência da recidiva foi de 16 semanas após a excisão cirúrgica, porém não houve o desenvolvimento de metástases a distância. A média de sobrevida após a cirurgia foi de 56 semanas.

Outro estudo demonstra que apenas cães com estádio I são efetivamente tratados somente com cirurgia. Cães nos estádios II e III requerem cirurgia agressiva e quimioterapia adjuvante ou radioterapia.[20]

De acordo com Sorenmo *et al.*, cães com HSA cutâneo tratados com doxorrubicina (30 mg/m^2 por via intravenosa [IV]) e ciclofosfamida (50 a 75 mg/m^2 por via oral [VO] por 4 dias) apresentaram uma média de sobrevida de 280 dias.[3] Já Wiley *et al.* trataram 18 cães portadores de HSA subcutâneos com quimioterapia à base de doxorrubicina e a taxa de resposta variou de 38 a 44% em que apenas um cão obteve remissão completa e quatro cães tiveram excisão cirúrgica completa após a quimioterapia neoadjuvante. O intervalo livre de progressão da doença foi maior nos cães que tiveram excisão cirúrgica completa após a quimioterapia neoadjuvante (média de 207 dias) quando comparados aos que não fizeram a cirurgia (média de 83 dias). Não houve diferença entre os grupos quando comparados o intervalo livre de metástases e o tempo de sobrevida, mas os autores afirmam que a quimioterapia baseada em protocolos contendo a doxorrubicina parece ser efetiva para HSA não ressecáveis, embora a duração da resposta seja relativamente curta.[21]

Prognóstico

O HSA confinado à derme e não invasivo tem bom prognóstico (média de sobrevida de 780 dias), ao contrário dos HSA cutâneos invasivos, que têm grande potencial metastático e prognóstico desfavorável (média de sobrevida de 172 dias para o estádio II e 307 dias para estádio III).[20] Um recente estudo com 94 cães com HSA dérmico tratados apenas com cirurgia apresentou como resultado uma sobrevida global de 987 dias.[18] Se a pele for o local primário do HSA, o prognóstico é reservado, mas relativamente melhor do que HSA visceral. Ward *et al.* demonstraram que apenas 2 de 25 cães com HSA cutâneo desenvolveram metástases a distância, apesar da longa sobrevida após a cirurgia.[20]

Resumindo, são considerados fatores prognósticos a raça, o local de acometimento e a presença de dermatose actínica induzida pelo sol. Raças predispostas com múltiplos nódulos em localização ventral e induzidos pelo

sol apresentam maiores chances de recorrência, mas maior sobrevida. Raças não predispostas com tumores invasivos e não induzidos pelo sol são mais predispostas a apresentar metástases e sobrevida mais curta.[18]

Os HSA cutâneos ou subcutâneos felinos apresentam taxa de recidiva em torno de 60%.[2] As metástases podem se desenvolver após a ressecção cirúrgica.[1] Segundo Scavelli *et al.*, 10 gatos com HSA cutâneo tratados com excisão cirúrgica completa apresentaram recidiva em 16 semanas e sobrevida média de 56 semanas.[2]

Hemangiossarcoma esplênico

Incidência e etiologia

O baço é o local primário mais comum de desenvolvimento do HSA canino. Os cães da raça Pastor-alemão são os mais predispostos, e a idade média varia entre 8 e 15 anos.

Não há predisposição sexual. Em um estudo comparando fêmeas intactas e castradas, observou-se que as fêmeas castradas apresentam maiores chances de desenvolver HSA.[22] Até o momento, nenhum agente etiológico foi identificado com o desenvolvimento de hemangiossarcoma esplênico em cães.

Já nos gatos, as patologias esplênicas mais comuns são os mastocitomas, linfomas e as doenças mieloproliferativas. Segundo Gordon *et al.*, de 19 gatos com afecções esplênicas estudados, 10 apresentavam mastocitomas (53%); 4, HSA (21%); 2, linfomas (11%); 1, sarcoma periesplênico (5%); 1, hematopoese extramedular (5%); 1, hiperplasia linfoide e mielolipoma (5%).[23]

Comportamento natural

Entre um e dois terços de todas as massas esplênicas são neoplasias malignas, e a maioria dos tumores malignos é HSA. O tumor é

caracterizado por crescimento rápido e múltiplas metástases. O tecido de origem dessa neoplasia, o endotélio vascular, favorece a ocorrência de metástases pela disseminação dos êmbolos neoplásicos (Figura 42.5).

O HSA esplênico canino pode ocorrer concomitantemente ao HSA cardíaco (átrio direito), representando tumores primários sincrônicos, e não uma doença metastática.[24] Aproximadamente 25% dos cães com HSA esplênico apresentam envolvimento do átrio direito. Portanto, é importante examinar o átrio direito por ultrassonografia para avaliar a presença de massas antes de recomendar cirurgia ou terapia adjuvante.

As metástases pulmonares são muito mais comuns em cães com neoplasias em ambos os locais do que em cães em que o baço é o único local de apresentação da doença. Se não houver lesão concomitante no átrio direito, as metástases podem estar confinadas apenas na cavidade abdominal. Em 19 cães com HSA esplênico sem envolvimento do átrio direito, 15 animais (79%) tiveram metástases confinadas na cavidade peritoneal, principalmente no fígado (n = 13), omento (n = 8) e mesentério (n = 7).[25] As metástases também ocorreram no rim, na vesícula urinária, no intestino delgado, no diafragma, na glândula adrenal e nos linfonodos mesentéricos. No mesmo estudo, dos 19 cães com HSA esplênico sem envolvimento do átrio direito, somente 4 (21%) desenvolveram metástases fora da cavidade abdominal, ocorrendo principalmente no pulmão, miocárdio, diafragma e cérebro.

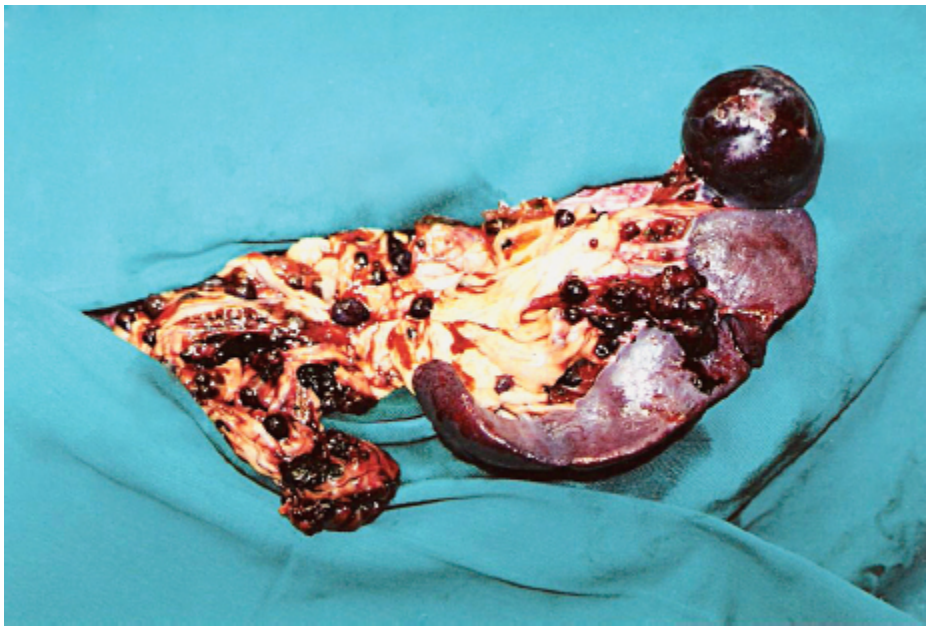


Figura 42.5 Hemangiossarcoma esplênico em cão com metástases no ligamento esplênico.

Sinais clínicos

O cão poderá apresentar letargia, sinais de depressão, anorexia, massa abdominal palpável, hemoperitônio, anemia e choque. Outros sinais observados no exame clínico são mucosas hipocoradas e fraqueza generalizada em virtude da anemia, resultado do sequestro de sangue no interior do tumor ou de hemorragia na cavidade abdominal (Figura 42.6).

O hemoperitônio é mais comum em cães com HSA esplênico do que em cães com hematoma esplênico ou outros tumores do baço (Figura 42.7). Segundo Prymak *et al.*, anorexia e hemoperitônio foram bem mais comuns em cães com HSA do que em cães com hematoma esplênico.[22] No entanto, sinais como letargia, distensão e sensibilidade abdominal, êmese e diarreia são comuns tanto em cães com hematoma quanto naqueles com HSA esplênico. Ambas as doenças ocorrem com uma magnitude semelhante e na mesma faixa etária dos cães, sendo comuns em Pastores-alemães. Hematoma esplênico também é comum em Poodle Standard. O diagnóstico diferencial entre essas duas afecções é complicado. No entanto, o tempo de

sobrevida difere muito entre as doenças (a média é de 19 dias para HSA e 338 dias para hematoma).

Ao contrário do que ocorre em cães, a causa de hemoperitônio em gatos está praticamente distribuída de forma igual entre doenças neoplásicas ou não neoplásicas. Segundo Culp *et al.*, de 65 gatos com hemoperitônio analisados, 46% apresentavam neoplasia abdominal, sendo o HSA a neoplasia mais frequentemente diagnosticada (18/30; 60%).[26]



Figura 42.6 Cadela da raça Boxer, 8 anos, apresentando distensão abdominal e prostração decorrente da hemorragia de hemangiossarcoma esplênico.



Figura 42.7 Hemoperitônio decorrente da ruptura da cápsula de hemangiossarcoma esplênico.

Diagnóstico

Os dados hematológicos podem ser úteis para o diagnóstico. O hemograma pode revelar anemia, normalmente regenerativa, leucocitose, neutrofilia e eosinopenia. Mudanças na morfologia das células vermelhas, como acantócitos, esquizócitos e hemácias nucleadas, são comuns em HSA esplênico. Os esquizócitos estão associados a fragmentação das hemácias, microangiopatias e CID em cães; essas alterações podem refletir a falta de habilidade do baço doente em remover normalmente essas hemácias da circulação. Já a patogenia da formação dos acantócitos é ainda desconhecida, mas pode estar ligada a uma alteração no metabolismo hepático.

A ultrassonografia pode ser eficaz para avaliar esplenomegalia, identificar efusão peritoneal e detectar os locais de metástases abdominais. Em estudo realizado por Wrigley *et al.*, identificou-se massa esplênica em 12 de 18 cães, por meio de achados ultrassonográficos, variando de áreas anecoicas a hiperecoicas na mesma lesão[27] (Figura 42.8). Muitas dessas

áreas tinham bordas bem definidas que demonstravam que o tumor estava encapsulado. Porém, esses achados não são úteis para diferenciar HSA esplênico de hematoma esplênico ou uma hiperplasia nodular. A ultrassonografia é mais útil do que a radiografia abdominal para detectar uma lesão primária e suas metástases, pois a presença de hemoperitônio dificulta o diagnóstico radiográfico.

Pode-se realizar eletrocardiograma para detecção de arritmias ventriculares, já que essas arritmias são relativamente comuns em cães com neoplasias esplênicas.

É difícil diferenciar HSA esplênico de outros doenças esplênicas. O diagnóstico definitivo requer a realização de biopsia excisional associada ao exame histopatológico. A citologia aspirativa raramente é útil em virtude da natureza heterogênea da neoplasia. Normalmente, a neoplasia apresenta hematomas, fibrose e áreas de hematopoese extramedular. O tumor tem áreas mistas consistindo em hematomas, áreas fibrosadas e áreas de hematopoese extramedular. Além disso, após a punção-biopsia aspirativa, o risco de hemorragias é alto.

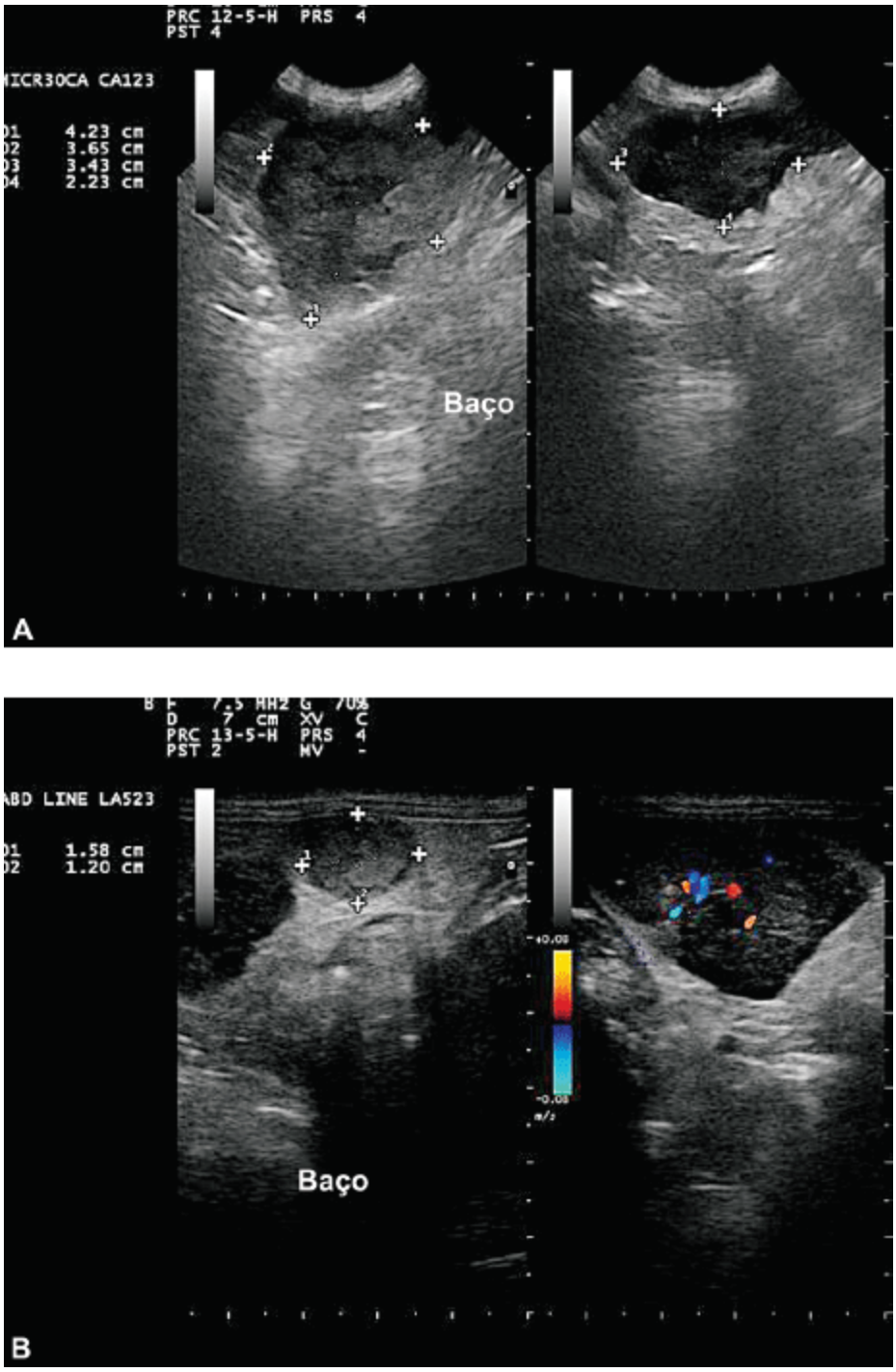


Figura 42.8 Imagens ultrassonográficas de hemangiossarcoma esplênico em um cão da raça Schnauzzer, 13 anos. O baço encontravase com dimensões aumentadas, apresentando diversas nodulações heterogêneas, a maior com aproximadamente 1,6 × 1,2 cm. Em região cranial, observa-se formação irregular (3,4 × 2,3 cm), hipoecogênica, vascularizada. Em região caudal, grande formação irregular, bastante heterogênea (4,2 × 3,6 cm).

Imediatamente após a esplenectomia, é preciso seccionar o baço, devendo-se submeter múltiplas amostras de diferentes regiões do tumor à avaliação histopatológica. Caso não se perceba a presença de um tumor, deve-se avaliar todo o baço. Logo após a esplenectomia, biopsias de qualquer lesão suspeita no fígado, no omento ou em outra estrutura abdominal devem ser submetidas à histopatologia.

O diagnóstico diferencial dos tumores esplênicos inclui neoplasias malignas não vasculares, como liomiossarcoma, linfoma, osteossarcoma, condrossarcoma, fibrossarcoma, lipossarcoma, mesenquimoma, sarcomas indiferenciados, rabdomiossarcoma e histiocitoma fibroso maligno; neoplasias benignas, como hemangioma (Figura 42.9) e lipoma; e lesões não neoplásicas, como hematoma esplênico não neoplásico e hiperplasia nodular.

Tratamento

A cirurgia é o tratamento de escolha para o HSA esplênico. No entanto, em razão do rápido desenvolvimento das metástases, em geral, o procedimento cirúrgico não interfere no tempo de sobrevida dos pacientes. Além disso, o tempo de sobrevida é significativamente reduzido em virtude da alta taxa de eutanásia transoperatória e mortalidade pós-operatória. Normalmente, os trabalhos que discutem o papel da cirurgia incluem a quimioterapia e a imunoterapia; no entanto, é muito difícil ter acesso aos estudos que verificam o verdadeiro impacto da cirurgia como tratamento único em cães com doença menos avançada.[24]

Os cães submetidos à esplenectomia devem ser monitorados por eletrocardiograma antes, durante e após a cirurgia, pois estão predispostos a desenvolver arritmias ventriculares no pós-operatório. Anemia, anorexia e hipovolemia são consideradas possíveis causas dessas alterações ventriculares.

Há poucos relatos de cirurgia para HSA abdominal em gatos. Segundo Olgivie e Moore, em cinco gatos com HSA esplênicos submetidos à esplenectomia, o tempo de sobrevida variou de 6 a 35 semanas (média de 20 semanas); além disso, 4 animais desenvolveram metástase hepática.[24] Segundo Gordon *et al.*, a média de sobrevida de quatro gatos com HSAs esplênicos submetidos à esplenectomia foi de 197 dias (variou de 25 a 1.270 dias).[23]

A quimioterapia ainda está sob investigação, mas é capaz de prolongar a sobrevida dos cães. Entre os diversos protocolos quimioterápicos que podem ser citados, pode-se usar a doxorrubicina como agente único ou associada à vincristina e ciclofosfamida. Segundo Hammer *et al.*, oito cães com HSA esplênico que receberam vincristina (0,75 mg/m^2 IV), doxorrubicina (30 mg/m^2 IV) e ciclofosfamida (100 a 150 mg/m^2 IV) com clorambucila (20 mg/m^2 VO) e metotrexato (2,5 mg/m^2 VO) apresentaram sobrevida média de 164 dias (variando entre 10 e 1.084 dias).[28,29] Outro grupo que recebeu doxorrubicina (30 mg/m^2 IV) e ciclofosfamida (50 a 75 mg/m^2 VO), a média de sobrevida foi de 182 dias. Muitos desses cães tinham doença metastática.[3] Em ambos os grupos, alguns animais apresentaram neutropenia e sinais gastrintestinais e precisaram de hospitalização. Um animal em cada grupo morreu de sepse em virtude da neutropenia induzida pela quimioterapia e dois cães morreram de cardiomiopatia, possivelmente pela administração da doxorrubicina.

Teske *et al.* testaram o tratamento com doxorrubicina lipossomal peguilada (DOXIL®) em cães com HSA esplênico, analisando os efeitos antitumorais e cardiotóxicos. O DOXIL® promove uma redução da cardiotoxicidade quando comparado ao tratamento com a doxorrubicina livre. Dos 34 cães analisados, 17 receberam o tratamento convencional com doxorrubicina (30 mg/m^2 IV, em 5 min, a cada 3 semanas) e 17 receberam o tratamento com DOXIL® (20 mg/m^2 IV, lentamente, a cada 3 semanas) e ambos os grupos apresentaram sobrevida semelhante (média de sobrevida

global de 166 dias), não apresentando nenhum efeito da cardiotoxicidade.[30] Outro estudo avaliou 14 cães com HSA esplênico, nos estádios II ou III, que receberam o DOXIL®, na dose de 1 mg/kg via intra-abdominal. A administração do DOXIL® diretamente no abdome não preveniu a recidiva intra-abdominal, no entanto pareceu ser mais eficiente do que a quimioterapia sistêmica.[31]



Figura 42.9 Hemangioma esplênico em cão.

A imunoterapia com L-MTP-PE prolonga a sobrevida de cães com doenças micrometastáticas. Brown *et al.* sugerem aumento na sobrevida em animais tratados por esplenectomia associada à quimioterapia e terapia biológica.[4]

Os melhores resultados no aumento da sobrevida ocorreram em cães tratados com esplenectomia seguida por doxorrubicina, ciclofosfamida e L-MTP-PE, fármaco esse que promove a ativação dos macrófagos, aumentando a atividade tumoricida dessas células[8] (Tabela 42.1).

Em um recente estudo, cães diagnosticados com HSA esplênico foram esplenectomizados e, como terapia adjuvante, associou-se o inibidor de cox-2 deracoxibe com a doxorrubicina. O protocolo utilizado foi bem tolerado, mas não houve aumento da sobrevida.[32]

Outra forma de terapia, a quimioterapia metronômica, vem sendo discutida na Oncologia Veterinária. Essa modalidade de quimioterapia consiste na administração contínua de citostáticos em doses baixas, de forma a evitar o período de repouso e o crescimento do tumor. O alvo deixa de ser as células tumorais para ser as células endoteliais, agindo principalmente na angiogênese. Lana *et al.* testaram esse modelo de tratamento em nove cães com HSA esplênico em estádio II e o sugeriram como uma alternativa eficaz à quimioterapia convencional (em altas doses). Ainda não foi comprovado seu efeito no aumento da sobrevida em cães com HSA esplênico, e os autores sugeriram até mesmo uma associação das duas formas de quimioterapia como uma opção para futuros estudos.[33]

Tabela 42.1 Comparação do tempo de sobrevida em cães com hemangiossarcoma esplênico.

Tratamento	Número de cães	Média de sobrevida (dias)
Esplenectomia	59	19
Esplenectomia	21	65
Esplenectomia	19	56

Esplenectomia	32	86
Esplenectomia + VBM	10	91
Esplenectomia + VBM + VCM	10	117
Esplenectomia + VAC	6	145
Esplenectomia + AC	6	179
Esplenectomia + AC	16	141
Esplenectomia + AC + L-MTP-PE	16	273

VBM = vacina bacteriana mista; VCM = vincristina, ciclofosfamida, metotrexato; VAC = vincristina, doxorrubicina, ciclofosfamida; AC = doxorrubicina, ciclofosfamida; L-MTP-PE = lipossomo-encapsulado fosfatidiletanolamina.
Adaptada de Thamm DH, 2007.[12]

Prognóstico

O HSA esplênico é uma doença agressiva que apresenta um prognóstico desfavorável. Em geral, a morte ocorre em razão da doença metastática. Há uma diferença significativa no tempo de sobrevida em cães com HSA esplênico solitário quando comparado àqueles com HSA esplênico múltiplo. Em cães com lesões solitárias, a doença costuma ser detectada mais precocemente. Já em cães com lesões múltiplas, o diagnóstico da doença é mais tardio, já existindo a presença de lesões metastáticas.[34]

Em uma pesquisa conduzida por Johnson *et al.*, 19 cães com HSA esplênico foram submetidos à esplenectomia. Nesse caso, a média de sobrevida dos pacientes com a doença em estádio I (n = 4) foi de 13

semanas, em estádio II (n = 1) foi de 24 semanas e em estádio III (n = 14) foi de 8 semanas.[35]

O diagnóstico de hemoperitônio é um indicador de prognóstico desfavorável tanto em cães quanto em gatos. Em um estudo, 39 cães que apresentavam hemoperitônio antes da cirurgia tiveram uma média de sobrevida de 17 dias; enquanto 12 cães que foram esplenectomizados antes do aparecimento de hemoperitônio tiveram uma média de sobrevida de 121 dias.[22]

Hemangiossarcoma cardíaco

Incidência e etiologia

O átrio direito é o terceiro local mais comum de HSA canino e é o tumor mais frequente entre todas as neoplasias cardíacas. A maioria dos tumores é solitária, mas podem ser múltiplos no interior do átrio ou da aurícula. O HSA cardíaco felino é muito raro.

Os cães mais predispostos são os da raça Pastor-alemão, mas Golden Retriever, Maltês e Teckel Miniaturas também apresentam alto risco de desenvolver esse tipo de tumor. A média de idade é de 10 anos, variando entre 2 e 15 anos. Não há predisposição em relação ao sexo.

Comportamento natural

Alguns tumores são bastante invasivos. A progressão da neoplasia leva à ruptura da parede do átrio ou ao desenvolvimento de efusão pericárdica e tamponamento cardíaco, podendo ocorrer porte repentina.

As metástases podem ser múltiplas, mas são mais comuns para os pulmões. O HSA cardíaco primário desenvolve metástases pulmonares facilmente, de modo semelhante ao que ocorre com o HSA esplênico ou cutâneo. De acordo com Kleine *et al.* e Aronsohn, encontraram-se metástases pulmonares na primeira consulta em 37 (62%) de 60 cães.[36,37] Já

as metástases no fígado e no baço são menos comuns. Observam-se metástases em rins, glândula adrenal, ossos, medula espinal, pâncreas, intestinos, mesentério, omento, pele, musculatura esquelética, linfonodos viscerais, cérebro, pericárdio e ventrículo esquerdo em alguns cães.

Segundo Yamamoto *et al.*, por intermédio da necropsia, foram observadas metástases em 38 dos 51 cães (75%) com HSA cardíaco primário. Os locais afetados foram pulmões (33, 87%), baço (17, 45%), fígado (16, 42%), outras partes do coração incluindo pericárdio (8, 21%), tecido subcutâneo (6, 16%), rins (5, 13%), mesentério (4, 11%), intestinos (4, 11%), omento (4, 11%), cérebro (3, 8%), glândulas adrenais (3, 8%), peritônio (2, 5%), linfonodos viscerais (1, 3%) e diafragma (1, 3%).[38] Esses resultados enfatizam o fato de que a metástase desse tumor para os órgãos é extremamente comum.

Sinais clínicos

Muitos cães apresentam sinais que variam de tamponamento cardíaco a letargia não específica e fraqueza generalizada. Fraqueza é comum como primeiro sinal da doença – que se inicia de forma repentina e frequentemente afeta os membros pélvicos, causando incoordenação, dificuldade para andar e para ficar em estação.

Os cães podem apresentar sons cardíacos abafados, arritmias, sinais de falência cardíaca direita e efusão pericárdica. Segundo relato de Olgivie e Moore, um terço dos cães com efusão pericárdica tinha HSA atrial direito.[24] Assim, essa condição em um cão idoso deve aumentar a suspeita para HSA.

O cão pode apresentar CID, trombocitopenia e altos valores dos produtos de degradação da fibrina. Nesses casos, é necessária transfusão sanguínea antes do procedimento cirúrgico.

Diagnóstico

Os achados laboratoriais mais comuns são leucocitose, em razão da neutrofilia, desvio à esquerda e anemia. As massas cardíacas podem ser

muito difíceis de serem visualizadas em radiografias torácicas, embora achados como efusão pericárdica, aumento do coração direito ou aumento específico do átrio direito possam ser sugestivos dessa afecção. Recomendam-se tanto a posição lateral direita como a esquerda para aumentar as chances de detecção. Para diagnosticar envolvimento cardíaco, a ecocardiografia é mais precisa do que a radiografia (Figura 42.10).

Segundo Yamamoto *et al.*, a taxa de detecção dos tumores cardíacos por ecocardiograma foi mais baixa nos tumores que se localizavam na aurícula direita (60%; 15/25) do que os que apresentavam tumores no átrio direito (95%; 20/21). Esse resultado pode ser explicado pelo fato de os tumores localizados no átrio direito serem significantemente maiores que os localizados na aurícula direita.[38]

Na eletrocardiografia, observam-se contrações ventriculares prematuras e taquicardia ventricular. Em um estudo, a pneumopericardiografia foi muito útil para identificar massas no átrio direito, em 7 de 12 cães.[37]

As análises laboratorial e citológica do fluido pericárdico não auxiliam no diagnóstico diferencial, pois muitas vezes não é possível diferenciar uma efusão neoplásica de uma não neoplásica. Pela análise do fluido pericárdio, raramente é possível estabelecer o diagnóstico de HSA, pois essa neoplasia não esfolia com facilidade. Tanto a efusão de origem maligna quanto a benigna apresentam, com frequência, células mesoteliais reativas difíceis de diferenciar das células neoplásicas. O exame do fluido pericárdico é bastante sensível para diferenciar efusões hemorrágicas, transudativas e infecciosas, mas pouco específico no diagnóstico de uma neoplasia no cão.

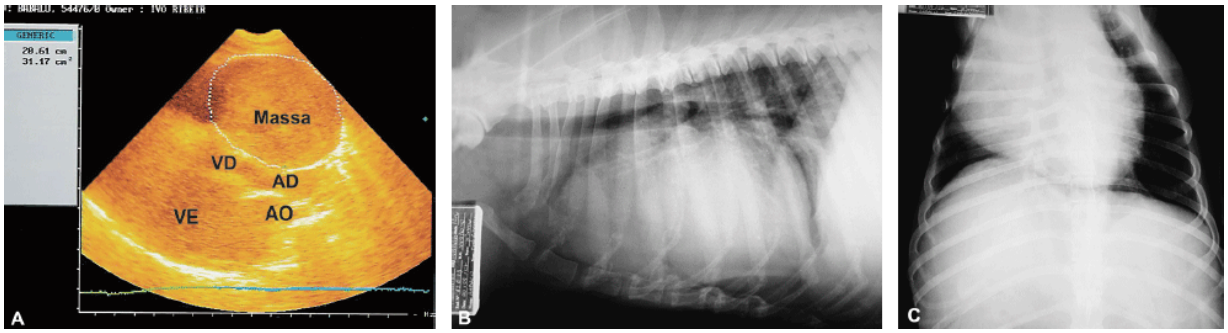


Figura 42.10 Cadela da raça Labrador Retriever, 12 anos. A. Imagem ecocardiográfica de hemangiossarcoma cardíaco localizado em átrio direito. B e C. Imagem radiográfica de hemangiossarcoma cardíaco localizado em átrio direito. VD = ventrículo direito; VE = ventrículo esquerdo; AD = átrio direito; AO = aorta.

Deve-se também realizar ultrassonografia abdominal para identificar cães com envolvimento neoplásico em outros órgãos. O diagnóstico definitivo inclui toracotomia ou toracoscopia e biopsia, mas, em um cão idoso com uma massa no átrio direito e efusão pericárdica hemorrágica, qualquer diagnóstico que não seja HSA é improvável.

O diagnóstico diferencial inclui quimiodectoma (tumores originados de células quimiorreceptoras na aorta e na carótida), carcinoma ectópico de tireoide ou paratireoide, mesotelioma, linfoma, fibrossarcoma, timoma, doença metastática, efusão pericárdica benigna, pericardite traumática, pericardite infecciosa, ruptura do átrio esquerdo (secundária à insuficiência de mitral), hérnia diafragmática peritônio-pericárdica, cisto pericárdico e pericardite urêmica.

Tratamento

A maioria dos animais com HSA cardíaco morre ou é submetida à eutanásia no momento do diagnóstico ou logo após, pelo alto índice de metástases.

Em cães com HSA localizado no átrio direito ou no pericárdio, pode-se realizar toracotomia exploratória. O procedimento cirúrgico é conduzido por meio da toracotomia direita ou esternotomia média. Essa última tem a vantagem de proporcionar melhor exposição tanto do saco pericárdico quanto do coração. No entanto, a visualização e a orientação da base do

coração e dos grandes vasos ficam comprometidas. A principal vantagem da esternotomia média é a opção de estender a incisão para a cavidade abdominal para examinar os órgãos abdominais. A vantagem da toracotomia lateral é proporcionar um acesso mais rápido e fácil e pós-operatório com menos complicações.

Tumores no átrio ou na aurícula direita podem ser parcialmente removidos. A síntese cirúrgica pode ser manual ou com o auxílio de grampos. Deve-se realizar excisão cirúrgica com margem de segurança de, pelo menos, 1 cm.

Caso haja envolvimento do pericárdio, como tratamento paliativo, pode-se realizar pericardiectemia subtotal (remoção do pericárdio ventral aos nervos periféricos) ou total (remoção de todo o pericárdio ventral aos grandes vasos). Segundo Dunning *et al.*, a pericardiectomia não altera o risco de recidiva ou o tempo de sobrevida em cães com efusão pericárdica secundária ao HSA. No entanto, a pericardiectomia é necessária para diferenciar efusão pericárdica neoplásica de efusão pericárdica não neoplásica ou idiopática[39] — ou seja, apesar de a excisão cirúrgica do pericárdio ser apenas paliativa, pode auxiliar no diagnóstico.

A toracoscopia tem sido relatada como método bem-sucedido para remoção do pericárdio. Ployart *et al.* indicam a toracoscopia também para a remoção de tumores pequenos localizados na extremidade da aurícula direita. Os autores descreveram o procedimento em nove cães; em oito deles, os tumores foram removidos com sucesso. Apenas um animal com tumor localizado na base da aurícula direita morreu durante a cirurgia.[40] As vantagens da toracoscopia, em relação à toracotomia, são a diminuição da dor pós-operatória e da morbidade e a possibilidade de coleta de material para análise histopatológica. As desvantagens são o alto custo do equipamento e o treinamento de pessoas especializadas para manuseá-la.

A complicação pós-cirúrgica mais comum é o desenvolvimento de arritmias, como contrações ventriculares prematuras, taquicardia ventricular

e taquicardia atrial paroxística. No entanto, o uso de fármacos apropriados pode controlar essas arritmias.

Realizou-se ressecção cirúrgica de HSA em átrio direito em nove cães sem evidências de metástase pulmonar ao exame radiográfico. Em seis deles, o tumor estava confinado na aurícula direita e foi completamente resseccionado. Em três cães, o tumor era mais extenso, e a excisão foi incompleta. O tempo de sobrevida para todos os nove pacientes variou de 2 dias a 8 meses (média de 4 meses). Oito desses cães foram submetidos à eutanásia, e o sinal clínico mais comum no momento da eutanásia era dispneia.[37]

Em estudo realizado por Berg e Wingfield, três cães foram submetidos à ressecção cirúrgica da neoplasia e pericardiectomia; esses animais morreram de metástases, em média, 8 semanas após a cirurgia.[41]

Yamamoto *et al*. compararam a sobrevida de cães com HSA cardíaco após receberem pericardiectomia e ressecção do tumor, com ou sem quimioterapia adjuvante (protocolo VAC). O tempo de sobrevida foi maior nos 5 cães que receberam quimioterapia adjuvante após ressecção cirúrgica (média de 189 dias, variando de 118 a 241 dias) do que nos 12 cães que não receberam quimioterapia (média de 86 dias, variando de 10 a 202 dias).[38] Esse resultado indica que a quimioterapia pós-cirúrgica pode ser útil para cães com HSA cardíaca.

Em virtude de o HSA atrial ser tão invasivo e de difícil ressecção cirúrgica, pode-se considerar quimioterapia sem cirurgia. Mas são raros os relatos de quimioterapia para HSA cardíaco, e sua real importância ainda está sendo definida. Até o momento, ainda não se sabe se a quimioterapia para HSA cardíaco proporciona efetivamente aumento na sobrevida e melhora na qualidade de vida. A doxorrubicina como agente único pode ser mais efetiva do que quando usada em combinação com outros fármacos antineoplásicos.

Um cão com HSA cardíaco primário, estádio III, recebeu doxorrubicina (30 mg/m^2, IV), ciclofosfamida (100 mg/m^2, IV) e vincristina (0,5 mg/m^2, IV), por 5 meses. O tamanho do tumor diminuiu progressivamente, atingindo redução maior que 50% do tamanho original, mas o paciente desenvolveu metástases pulmonares durante a quimioterapia. Após a 1ª semana do tratamento, houve resolução da efusão pericárdica, não ocorrendo recidiva até o final do tratamento. O paciente desenvolveu cardiomiopatia, possivelmente em virtude da doença associada à cardiotoxicidade induzida pela doxorrubicina. O uso simultâneo da ciclofosfamida pode ter contribuído para o aumento da cardiotoxicidade. O animal morreu 20 semanas após o início do tratamento. Os efeitos colaterais encontrados com o uso desse protocolo foram anemia (no início regenerativa e depois arregenerativa), diminuição da função ventricular esquerda (pela degeneração do miocárdio), enterocolite e neutropenia (possivelmente causada pela sepse).[42]

Prognóstico

Em 9 cães com HSA no átrio direito tratados com cirurgia, a média de sobrevida foi de 4 meses (variando de 2 dias a 8 meses).[37] Em outro relato, 4 cães com HSA no átrio direito foram submetidos à cirurgia, e todos os cães morreram em um período de 3 a 5 meses.[12] Segundo Dunning *et al.*, dos 11 cães com efusão pericárdica secundária ao HSA cardíaco, 7 foram tratados com cirurgia; a média de sobrevida foi de 16 dias e todos os cães morreram em virtude da doença em, no máximo, 7 meses.[39]

Perspectivas futuras

Como o HSA é uma neoplasia agressiva e altamente metastática, é extremamente necessário um diagnóstico rápido. Por isso, precisam-se realizar novos estudos, tanto para agilizar o diagnóstico quanto para descobrir um tratamento mais eficaz.

A imuno-histoquímica vem sendo estudada atualmente com alguma resposta positiva. Um exemplo é a utilização do fator VIII (ou fator de von Willebrand), utilizado como marcador de células endoteliais na avaliação da angiogênese e para confirmar o diagnóstico de neoplasias endoteliais nos cães. Em um estudo, todas as amostras de HSA foram positivas a esse fator. Esse exame pode ser útil para distinguir um HSA pouco diferenciado de outro tumor pouco diferenciado.[43] A imuno-histoquímica positiva para o fator VIII confirma a origem endotelial do tecido investigado, mas a ausência de imunorreatividade não exclui a origem endotelial.[44]

Outro exemplo do emprego da imuno-histoquímica é para a detecção do fator de crescimento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor* – VEGF). O VEGF tem potente poder angiogênico, mitogênico e propriedades específicas para aumentar a permeabilidade para as células endoteliais. Em humanos, o VEGF parece representar importante papel no crescimento tumoral, existindo correlação entre sua concentração plasmática com a carga tumoral, resposta à terapia e progressão da doença. O monitoramento dos fatores angiogênicos, como o VEGF, pode indicar, ao oncologista clínico, a necessidade de uso de antiangiogênico durante o tratamento.[45]

Segundo Clifford *et al.*, cães com HSA apresentaram, significantemente, maiores chances de obter concentrações detectáveis de VEGF quando comparados a cães saudáveis (cães com HSA: 13/17; cães saudáveis: 1/17). Em cães com HSA, a concentração plasmática de VEGF parece não estar correlacionada com o estadiamento da doença.[45] Precisa-se ainda determinar a utilidade do potencial clínico do VEGF como teste diagnóstico e indicador prognóstico. Estudos futuros devem explorar o papel do VEGF na terapia antiangiogênica e determinar a resposta ao tratamento em cães com HSA e outros tumores.

Pode-se também detectar a expressão de CD117 (c-kit) por imuno-histoquímica. Esse exame pode oferecer um caminho sensível para

distinguir um hematoma esplênico canino (expressão negativa) de um HSA esplênico canino (expressão positiva). O CD117 é um receptor para fator de células-tronco (*stem cell factor* – SCF) e é expresso pelas células-tronco hematopoéticas e pela maioria das células primitivas hematopoéticas. A expressão de CD117 é detectável em vasos capilares fetais humanos, mas não em células endoteliais adultas. O HSA canino e o angiossarcoma humano originam-se de células endoteliais primitivas e pouco diferenciadas que podem ser identificadas pela expressão do CD117, enquanto hemangiomas humanos e a proliferação das células vasculares vistos em hematomas caninos originam-se de células endoteliais maduras e diferenciadas. Essas observações são importantes para aprimorar o diagnóstico do HSA canino e do angiossarcoma humano, além de poderem ser úteis no desenvolvimento de novas alternativas de tratamento.[46]

Outro marcador que tem sido pesquisado é o receptor de fator de crescimento derivado de plaquetas (*platelet-derived growth factors receptor* – PDGFR). Segundo Abou Asa *et al.*, o PDGFR-β estava positivo em todos os HSA cutâneos, enquanto o PDGFR-α era principalmente expresso em hemangiomas cutâneos, mas não conseguiram associar essas alterações na expressão proteica com mutações genéticas.[47] No entanto, são necessários mais estudos para comprovar que PDGFR seja um marcador seguro, principalmente para a criação de inibidores de tirosinoquinase.

Halsey *et al.* sugeriram o emprego dos marcadores de receptor endotelial de vaso linfático 1 (LYVE-1, lymphatic vessel endothelial receptor-1) e do fator de transcrição homeobox 1 (*prospero-related homeobox gene-1* – PROX-1) para diferenciar os HSA dos linfangiossarcomas. Segundo os autores, utilizando esses marcadores na rotina seria possível analisar se há diferenças no comportamento das duas neoplasias e se há a necessidade de tratamentos diferenciados.[48]

De acordo com Shaw *et al.*, para auxiliar no diagnóstico de HSA cardíaco, a mensuração da troponina cardíaca I pode ajudar a distinguir uma

efusão pericárdica idiopática de uma causada pelo HSA.[49] A troponina I está presente em altas concentrações apenas nos miócitos cardíacos. Quando ocorre necrose cardíaca, o nível de troponina I no soro sanguíneo aumenta. Como os tumores cardíacos malignos estão associados à necrose do miocárdio, a troponina I aparecerá em concentração circulante maior no caso de efusão pericárdica neoplásica quando comparada à efusão idiopática. São necessários novos estudos para definir melhor o papel da troponina I quando não se consegue detectar nenhum tumor pela ecocardiografia ou em cães com tumores na base do coração ou mesoteliomas.

Os HSA são tumores heterogêneos tanto em relação à localização anatômica quanto à histologia intratumoral, o que dificulta o estabelecimento de um alvo específico para um tratamento individualizado. Gorden *et al.* sugerem que os HSA caninos se originam de progenitores multipotentes que se diferenciam em subtipos.[50] Em uma recente tentativa de Thomas *et al.* para caracterizar o perfil genético em 75 HSA caninos intra-abdominais, o grupo identificou os genes *CDKN2A*, *VEGFA* e *SKI* como possíveis alvos terapêuticos.[51]

Andersen *et al.*, em busca por alvos terapêuticos, testaram o uso dos inibidores da via Raf-Mek (os inibidores de tirosinoquinase CI-1040, PD0325901 sorafenibe) em linhagens celulares e xenoenxertos de HSA com sucesso.[52] Apesar de ainda ser experimental, os resultados são promissores. Outro estudo de Dickerson *et al.* também testou os efeitos de inibidores de tirosinoquinase em HSA. Dasatinibe e imatinibe foram utilizados em linhagens celulares e xenoenxertos de HSA e, quando empregados em associação com a doxorrubicina, potencializam seu efeito antitumoral.[53] Nenhum desses inibidores mencionados foram administrados em HSA espontâneos em cães, então ainda não é possível saber a real influência como agentes antitumorais em cães com HSA.

Essas observações demonstram a necessidade de se estabelecer os diferentes subtipos moleculares do HSA segundo os diferentes perfis genéticos, para instituírem-se tratamentos-alvo que melhorem o prognóstico dessa agressiva neoplasia.

Referências bibliográficas

1. KRAJE, A. C.; MEARS, E. A.; HAHN, K. A. *et* al. Unusual metastatic behavior and clinicopathologic findings in eight cats with cutaneous or visceral hemangiosarcoma. *J. Am. Vet. Med. Assoc*., v. 214, n. 5, p. 670-672, 1999.
2. SCAVELLI, T. D.; PATNAIK, A. K.; MEHLHAFF, C. J. *et al*. Hemangiosarcoma in the cat: retrospective evaluation of 31 surgical cases. *J. Am. Vet. Med. Assoc*., v. 187, n. 8, p. 817-819, 1985.
3. SORENMO, K. U.; JEGLUN, K. A.; HELFAND, S. C. Chemotherapy of canine hemangiosarcoma with doxorrubicin and cyclophosphamide. *J. Vet. Intern. Med*., v. 7, n. 6, p. 370-376, 1993.
4. BROWN, N. O.; PATNAIK, A. K.; MACEWEN, E. G. Canine hemangiosarcoma: retrospective analysis of 104 cases. *J. Am. Vet. Med. Assoc*., v. 186, n. 1, p. 56-58, 1985.
5. HAHN, K. A. Vincristine sulfate as single-agent chemotherapy in a dog and a cat with malignant neoplasms. *J. Am. Vet. Med. Assoc*., v. 197, n. 4, p. 504-506, 1990.
6. SORENMO, K. U.; BAEZ, J. L.; CLIFFORD, C. A. *et al.* Efficacy and toxicity of a dose-intensified doxorrubicin protocol in canine hemangiosarcoma. *J. Vet. Intern. Med*., v. 18, n. 2, p. 209- 213, 2004.
7. DERVISIS, N. G.; DOMINGUEZ, P. A.; NEWMAN, R. G. *et al.* Treatment with DAV for advanced-stage hemangiosarcoma in dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v. 47, n. 3, p. 170-178, 2011.
8. VAIL, D. M.; MACEWEN, E. G.; KURZMAN, I. D. *et al*. Liposome-encapsulated muramyl tripeptide phosphatidylethanolamine adjuvant immunotherapy for splenic hemangiosarcoma in the dog: a randomized multi-institutional clinical trial. *Clin. Cancer Res*., v. 1, n. 10, p. 1165-1170, 1995.
9. SORENMO, K.; DUDA, L.; BARBER, L. *et al*. Canine hemangiosarcoma treated with standard chemotherapy and minocycline. *J. Vet. Intern. Med*., v. 14, n. 4, p. 395-398, 2000.
10. ALVAREZ, F. J.; HOSOYA, K.; LARA-GARCIA, A. *et al.* VAC protocol for treatment of dogs with stage III hemangiosarcoma. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v. 49, n. 6, p. 370-377, 2013.
11. THAMM, D. H. Miscellaneous tumors. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. *Withrow & MacEwen´s Small Animal Clinical Oncology.* 4. ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, p. 785-

795.13, 2007.

12. PIRKEY-EHRHART, N.; WITHROW, S. J.; STRAW, R. C. *et al*. Primary rib tumors in 54 dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc*., v. 31, n. 1, p. 65-69, 1995.
13. HARGIS, A. M.; IHRKE, P. J.; SPANGLER, W. L. A retrospective clinicopathologic study of 212 dogs with cutaneous hemangiomas and hemangiosarcomas. *Vet. Pathol*., v. 29, n. 4, p. 316-328, 1992.
14. NIKULA, K. J.; BENJAMIN, S. A.; ANGLETON, G. M. *et al*. Ultraviolet radiation, solar dermatosis, and cutaneous neoplasia in beagle dogs. *Radiat. Res*., v. 129, n. 1, p. 11-18, 1992.
15. CULBERTSON JR., M. R. Hemangiosarcoma of the canine skin and tongue. *Vet. Pathol*., v. 19, n. 5, p. 556-558, 1982.
16. MILLER, M. A.; RAMOS, J. A.; KREEGER, J. M. Cutaneous vascular neoplasia in 15 cats: Clinical, morphologic and immuno- histochemical studies. *Vet. Pathol*., v. 29, n. 4, p. 329-336, 1992.
17. HARGIS, A. M.; FELDMAN, B. F. Evaluation of hemostatic defects secondary to vascular tumors in dogs: 11 cases (1983-1988). *J. Am. Vet. Med. Assoc*., v. 198, n. 5, p. 891-894, 1991.
18. SZIVEK, A.; BURNS, R. E.; GERICOTA, B. *et al.* Clinical outcome in 94 cases of dermal haemangiosarcoma in dogs treated with surgical excision: 1993-2007*. *Vet. Comp. Oncol.,* v. 10, n. 1, p. 65-73, 2012.
19. RISHNIW, M.; LEWIS, D. C. Localized consumptive coagulopathy asssociated with cutaneous hemangiosarcoma in a dog. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc*. v. 30, n. 3, p. 261-264, 1994.
20. WARD, H.; FOX, L. E.; CALDERWOOD-MAYS, M. P. *et al*. Cutaneous hemangiosarcoma in 25 dogs: a retrospective study. *J. Vet. Intern. Med*., v. 8, n. 5, p. 345-348, 1994.
21. WILEY, J. L.; ROOK, K. A.; CLIFFORD, C.A. *et al.* Efficacy of doxorubicin-based chemotherapy for non-resectable canine subcutaneous haemangiosarcoma. *Vet. Comp. Oncol*., v. 8, n. 3, p. 221-233, 2010.
22. PRYMAK, C.; McKEE, L. J.; GOLDSCHMIDT, M. H. *et al*. Epidemiologic, clinical, pathologic, and prognostic characteristics of splenic hemangiosarcoma and splenic hematoma in dogs: 217 cases (1985). *J. Am. Vet. Med. Assoc*., v. 193, n. 6, p. 706-712, 1988.
23. GORDON, S. S.; MCCLARAN, J. K.; BERGMAN, P. J. *et al.* Outcome following splenectomy in cats. *J. Feline Med. Surg*., v. 12, n. 4, p. 256-261, 2010.
24. OLGIVIE, G. K.; MOORE, A. S. Hemangiosarcoma. In: *Managing the Veterinary Cancer Patient: a practice manual*. Trenton: Veterinary Learning Systems, p. 367-379, 1995.
25. WATERS, D. J.; CAYWOOD, D. D.; HAYDEN, D. W. *et al*. Metastatic pattern in dogs with splenic haemangiosarcoma: clinical implications. *J. Small Anim. Pract*., v. 29, n. 12, p. 805-814, 1988.

26. CULP, W. T.; WEISSE, C.; KELLOGG, M. E. *et al.* Spontaneous hemoperitoneum in cats: 65 cases (1994-2006). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 236, n. 9, p. 978-982, 2010.

27. WRIGLEY, R. H.; PARK, R. D.; KONDE, L. J. *et al*. Ultrasonographic features of splenic hemangiosarcoma in dogs: 18 cases (1980-1986). *J. Am. Vet. Med. Assoc*., v. 192, n. 8, p. 1113-1117, 1988.

28. HAMMER, A. S.; COUTO, C. G.; FILPPI, J. *et al*. Efficacy and toxicity of VAC chemotherapy (vincristine, doxorubicin, and cyclophosphamide) in dogs with hemangiosarcoma. *J. Vet. Intern. Med*., v. 5, n. 3, p. 160-166, 1991.

29. HAMMER, A. S.; COUTO, C. G.; SWARDSON, C. *et al*. Hemostatic abnormalities in dogs with hemangiosarcoma. *J. Vet. Intern. Med*., v. 5, n. 1, p. 11-14, 1991.

30. TESKE, E.; RUTTEMAN, G.R.; KIRPENSTEIN, J. *et al.* A randomized controlled study into the efficacy and toxicity of pegylated liposome encapsulated doxorubicin as an adjuvant therapy in dogs with splenic haemangiosarcoma. *Vet. Comp. Oncol*., v. 9, n. 4, p. 283-239, 2011.

31. SORENMO, K.; SAMLUK, M.; CLIFFORD, C. *et al*. Efficacy and toxicity of intracavitary administration of pegylated liposomal encapsulated doxorubicin (DOXIL) in dogs with hemangiosarcoma. *Veterinary and Comparative Oncology*, v. 3, n. 1, p. 55-56, 2005.

32. KAHN, S.A.; MULLIN, C.M.; DE LORIMIER, L.P. *et al.* Doxorubicin and deracoxib adjuvant therapy for canine splenic hemangiosarcoma: a pilot study. *Can. Vet. J.*, v. 54, n. 3, p. 237-242, 2013.

33. LANA, S.; U'REN, L.; PLAZA, S. *et al.* Continuous low-dose oral chemotherapy for adjuvant therapy of splenic hemangiosarcoma in dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 21, n. 4, p. 764-769, 2007.

34. SPANGLER, W. L.; KASS, P. H. Pathologic factors affecting postsplennectomy survival in dogs. *J. Vet. Intern. Med*., v. 11, n. 3, p. 166-171, 1997.

35. JOHNSON, K. A.; POWERS, B. E.; WITHROW, S. J. *et al*. Splenomegaly in dogs. *J. Vet. Intern. Med*., v. 3, n. 3, p. 160-166, 1989.

36. KLEINE, L. J.; ZOOK, B. C.; MUNSON, T. O. Primary cardiac hemangiosarcomas in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc*., v. 157, n. 3, p. 326-337, 1970.

37. ARONSOHN, M. Cardiac hemangiosarcoma in the dog: a review of 38 cases. *J. Am. Vet. Med. Assoc*., v. 187, n. 9, p. 922-926, 1985.

38. YAMAMOTO, S.; HOSHI, K.; HIRAKAWA, A. *et al.* Epidemiological, clinical and pathological features of primary cardiac hemangiosarcoma in dogs: a review of 51 cases. *J. Vet. Med. Sci.*, v. 75, n. 11, p. 1433-1441, 2013.

39. DUNNING, D.; MONNET, E.; ORTON, E. C. *et al*. Analysis of prognostic indicators for dogs with pericardial effusion: 46 cases (1985-1996). *J. Am. Vet. Med. Assoc*., v. 212, n. 8, p. 1276-1280, 1998.

40. PLOYART, S.L.; LIBERMANN, S.; DORAN, I. *et al.* Thoracoscopic resection of right auricular masses in dogs: 9 cases (2003-2011). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 242, n. 2, p. 237-241, 2013.

41. BERG, R. J.; WINGFIELD, W. Pericardial effusion in the dog: a review of 42 cases. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc*., v. 20, n. 5, p. 721- 730, 1984.

42. DEMADRON, E.; HELFAND, S. C.; STEBBINS, K. E. Use of chemotherapy for treatment of cardiac hemangiosarcoma in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc*., v. 190, n. 7, p. 887-891, 1987.

43. SCHULTHEISS, P. C. A retrospective study of visceral and nonvisceral hemangiosarcoma and hemangiomas in domestic animals. *J. Vet. Diagn. Invest*., v. 16, n. 6, p. 522-526, 2004.

44. VON BEUST, B. R.; SUTER, M. M.; SUMMERS, B. A. Factor VIII-related antigen in canine endothelial neoplasms: an immunohistochemical study. *Vet. Pathol*., v. 25, n. 4, p. 251-255, 1988.

45. CLIFFORD, C. A.; HUGHES, D.; BEAL, M. W. Plasma vascular endothelial growth factor concentrations in healthy dogs and dogs with hemangiosarcoma. *Vet. Intern. Med*., v. 15, n. 2, p. 131-135, 2001.

46. FOSMIRE, S. P.; DICKERSON, E. B.; SCOTT, A. M. *et al.* Canine malignant hemangiosarcoma as a model of primitive angiogenic endothelium. *Lab. Invest.*, v. 84, n. 5, p. 562-572, 2004.

47. ABOU ASA, S.; MORI, T.; MARUO, K. *et al*. Analysis of genomic mutation and immunohistochemistry of platelet-derived growth factor receptors in canine vascular tumours. *Vet. Comp. Oncol.*, v. 13, n. 3, p. 237-245, 2015.

48. HALSEY, C. H.; WORLEY, D. R.; CURRAN, K. *et al*. The use of novel lymphatic endothelial cell-specific immunohistochemical markers to differentiate cutaneous angiosarcomas in dogs. *Vet. Comp Oncol.* 2014 Mar 5. [Epub ahead of print]

49. SHAW, S. P.; ROZANSKI, E. A.; RUSH, J. E. Cardiac troponins I and T in dogs with pericardial effusion. *J. Vet. Intern. Med*., v. 18, n. 3, p. 322-324, 2004.

50. GORDEN, B. H.;, KIM, J. H.; SARVER, A. L. *et al.* Identification of three molecular and functional subtypes in canine hemangiosarcoma through gene expression profiling and progenitor cell characterization. *Am. J. Pathol.*, v. 184, n. 4, p. 985-95, 2014.

51. THOMAS, R.; BORST, L.; ROTROFF, D. *et al.* Genomic profiling reveals extensive heterogeneity in somatic DNA copy number aberrations of canine hemangiosarcoma. *Chromosome Res.* 2014 Mar 6. [Epub ahead of print]

52. ANDERSEN, N. J.; NICKOLOFF, B. J.; DYKEMA, K. J. *et al.* Pharmacologic inhibition of MEK signaling prevents growth of canine hemangiosarcoma. *Mol. Cancer Ther.*, v. 12, n. 9, p. 1701-1714, 2013.

53. DICKERSON, E. B.; MARLEY, K.; EDRIS, W. *et al*. Imatinib and dasatinib inhibit hemangiosarcoma and implicate PDGFR-β and Src in tumor growth. *Transl. Oncol.*, v. 6, n. 2,

p. 158-168, 2013.

Bibliografia

BROWN, N. O. Hemangiosarcomas. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract*., v. 15, n. 3, p. 569-575, 1985.

CARPENTER, J. L.; ANDREWS, L. K.; HOLZWORTH, J. Tumors and tumor-like lesions. In: HOLZWORTH, J. *Diseases of the cat – medicine and surgery.* Philadelphia: W.B. Saunders, p. 406-596, 1987.

FRUCHTER, A. M.; MILLER, C. W.; O'GRADY, M. R. Echocardiographic results and clinical considerations in dogs with right atrial/auricular masses. *Can. Vet. J*., v. 33, n. 3, p. 171-174, 1992.

HAMMER, A. S.; COUTO, C. G. Diagnosing and treating canine hemangiosarcoma. *Vet. Med*., v. 87, n. 3, p. 188-201, 1992.

HENDRICK, M. J.; BROOKS, J. J.; BRUCE, E. H. Six cases of malignant fibrous histiocytoma of the canine spleen. *Vet. Pathol*., 29, n. 4, p. 351-354, 1992.

HIRSCH, V. M.; JACOBSEN, J.; MILLS, J. H. L. A retrospective study of canine hemangiosarcoma and its association with acanthocytosis. *Can. Vet. J*., v. 22, n. 5, p. 171-174, 1981.

HOLT, D.; WINKLE, T. V.; SCHELLING, C. *et al*. Correlation between thoracic radiographs and postmortem findings in dogs with hemangiosarcoma: 77 cases (1984-1989). *J. Am. Vet. Med. Assoc*., v. 200, n. 10, p. 1535-1539, 1992.

KEENE, B. W.; RUSH, J. E.; COOLEY, A. J. *et al*. Primary left ventricular hemangiosarcoma diagnosed by endomyocardial biopsy in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc*., v. 197, n. 11, p. 1501-1503, 1990.

MORRISON, W. B. Blood vascular, lymphatic, and splenic cancer. In: MORRISON, W. B. *Cancer in dogs and cats – medical and surgical management.* 2. ed. Jackson: Teton NewMedia, p. 679-688, 2002.

OGILVIE, G. K.; POWERS, B. E.; MALLINCKRODT, C. H. *et al*. Surgery and doxorubicin in dogs with hemangiosarcoma. *J. Vet. Intern. Med*., v. 10, n. 6, p. 379-384, 1996.

OKSANEN, A. Hemangiosarcoma in dogs. *J. Comp. Path*., v. 88, n. 4, p. 585-595, 1978.

SPANGLER, W. L.; CULBERTSON, M. R. Prevalence, type, and importance of splenic diseases in dogs: 1,480 cases (1985-1989). *J. Am. Vet. Med. Assoc*., v. 200, n. 6, p. 829-834, 1992.

THOMAS, W. P.; SISSON, D.; BAUER, T. G. *et al*. Detection of cardiac masses in dogs by two-dimensional echocardiography. *Vet. Radiol*., v. 25, n. 2, p. 65-71, 1984.

WALSH, P. J.; REMEDIOS, A. M.; FERGUSON, J. F. *et al*. Thoracoscopic *versus* open partial pericardectomy in dogs: comparison of postoperative pain and morbidity. *Vet. Surg*., v. 28, n. 6, p.

472-479, 1999.

WATERS, D. J.; HAYDEN, D. W.; WALTER, P. A. Intracranial lesions in dogs with hemangiosarcoma. *J. Vet. Intern. Med*., v. 3, n. 4, p. 222-230, 1989.

WEINSTEIN, M. J.; CARPENTER, J. L.; MEHLHAFF-SCHUNK, C. J. Nonangiogenic and nonlymphomatous sarcomas of the canine spleen: 57 cases (1975-1987). *J. Am. Vet. Med. Assoc*., v. 195, n. 6, p. 784-788, 1989.

WOOD, C. A.; MOORE, A. S.; GLIATTO, J. M. *et al*. Prognosis for dogs with stage I or II splenic hemangiosarcoma treated by splenectomy alone: 32 cases (1991-1993). *J. Am. Anim. Hosp. Assoc*. v. 34, n. 5, p. 417-421, 1998.

OceanofPDF.com

43 Neoplasias do Sistema Reprodutivo Feminino

Carlos Roberto Daleck, Fabiana Ferreira de Souza, Maria Isabel Mello Martins e Andrigo Barboza De Nardi

Introdução

As neoplasias dos órgãos reprodutivos das fêmeas das espécies canina e felina acometem ovários, útero, vagina, vestíbulo e glândulas mamárias. Os tumores mamários situam-se entre as neoplasias mais comuns nessas espécies. As neoplasias de ovários e útero são mais raras e com frequência representam desafios diagnósticos e terapêuticos. Em cadelas, as neoplasias de vagina e vestíbulo são as mais comuns do sistema reprodutivo, excluindo-se as das glândulas mamárias.

Essas neoplasias têm como característica a forma silenciosa com que progridem e em geral são assintomáticas ou promovem alterações correlatas à síntese excessiva de hormônios, induzindo modificações no estro, queda de pelos, hemometra, piometra e outras enfermidades indiretas.

Neoplasias ovarianas

Incidência

Os tumores ovarianos são descritos em todas as espécies, mas são raros. A incidência em cadelas e gatas é baixa, compreendendo entre 0,5 e 6% de todos os tumores caninos descritos e, em felinos, oscila entre 0,7 e 3,6%. Essa baixa incidência decorre da esterilização precoce dos animais, principalmente na Europa e nos EUA. No Brasil, não existem dados efetivos sobre a real ocorrência, mas se especula que seja maior, considerando-se que a esterilização de fêmeas jovens não é uma prática rotineira, principalmente fora dos grandes centros urbanos.

Comportamento natural

Há três categorias de neoplasias ovarianas divididas de acordo com o tipo celular de origem: células epiteliais, células germinativas e cordões sexuais-estromal. Em menor escala, também ocorrem tumores mesodermais e mesenquimais, como os fibromas (Figura 43.1) e leiomiomas (Figura 43.2). A rara descrição de três tipos de lesão no mesmo ovário foi relatada em uma cadela de 15 anos de idade e incluía o leiomioma – tumor de células da granulosa e cistos foliculares. O comportamento biológico, as metástases e a possibilidade de secreção de hormônios pelo tumor são influenciados pelo tecido que o originou. Raramente, o ovário é local para doenças metastáticas, mas já foram descritos casos de metástases provenientes de neoplasias mamárias e intestinais, carcinomas pancreáticos e linfomas.

Neoplasias de células epiteliais

As neoplasias epiteliais se originam das células do epitélio superficial do ovário estendendo-se até o córtex ovariano. Essa categoria inclui adenoma (cistadenoma), adenocarcinoma (cistadenocarcinoma) e carcinoma indiferenciado. Esse tipo de neoplasia corresponde a 40 a 50% dos tumores ovarianos em cadelas e é raro em gatas. Estão mais predispostos os animais de meia-idade a idosos e não há predisposição racial. O adenoma é um tumor benigno e representa a neoplasia mais comum de origem epitelial e a

segunda neoplasia ovariana mais frequente em cadelas. Em geral, caracteriza-se por múltiplas formações císticas e normalmente é unilateral, mas existem relatos de ocorrência bilateral.

O adenocarcinoma é a neoplasia ovariana maligna de origem epitelial mais frequente (64%) e, em geral, tem ocorrência bilateral. A forma clássica do adenocarcinoma é associada à implantação peritoneal difusa, além disso alguns mecanismos podem desenvolvê-la, como edema do tumor ovariano, que pode promover o extravasamento extracapsular de fluido; esfoliação de células tumorais, induzindo a metástase transcelômica, em que essas células implantadas podem exercer pressão e obstruir vasos linfáticos peritoneais e diafragmáticos; e ocorrência de secreções por células metastáticas peritoniais implantadas. Metástases de adenocarcinomas foram observadas em linfonodos renais e para-aóticos, omento, fígado e pulmões.

Carcinoma indiferenciado é o termo utilizado para denotar neoplasias cuja morfologia embrionária e ausência de secreção hormonal não permitem a identificação da origem de uma célula epitelial específica.

Neoplasias de células germinativas

As camadas das células germinativas são ectoderma, mesoderma e endoderma, podendo as neoplasias ter origem em uma ou em todas as camadas. Os tumores ovarianos de células germinativas mais comuns são o disgerminoma, o teratoma e o teratocarcinoma.

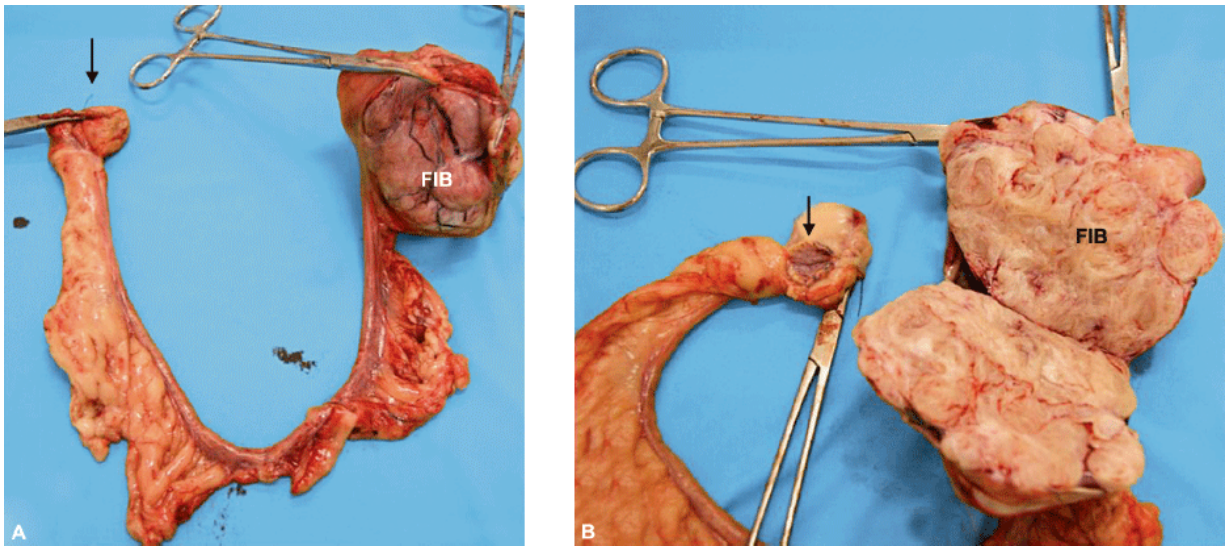


Figura 43.1 Fibroma ovariano (10,5 × 9,0 × 8,5 cm) de uma cadela adulta, sem raça definida. A. Nota-se o ovário contralateral sem alterações, envolvido pela bolsa ovariana. B. Aspecto macroscópico da neoplasia (FIB) e ovário contralateral (seta) sem alterações, seccionados no sentido longitudinal.



Figura 43.2 Leiomioma ovariano bilateral em cadela adulta, sem raça definida. A. Aspecto macroscópico externo. B. Aspecto macroscópico após secção longitudinal da neoplasia.

Disgerminomas surgem de células germinativas indiferenciadas e, portanto, consistem em uma população relativamente uniforme de células semelhantes às células germinativas primordiais ovarianas, por isso assemelham-se à morfologia testicular, sendo então denominados seminomas ovarianos. Sua apresentação é comumente unilateral, seu crescimento se dá por expansão e sua taxa de metástase está entre 10 e 30%,

sendo locais frequentes os linfonodos abdominais, havendo, porém, relatos de acometimento em fígado, rins, omento, pâncreas e glândulas adrenais. Os disgerminomas constituem aproximadamente 8% dos tumores ovarianos na espécie canina (Figura 43.3) e cerca de 20% das neoplasias ovarianas em gatos (Figura 43.4). Podem ser achados durante procedimentos cirúrgicos ou necropsia.

Já os teratomas são neoplasias compostas por células que se diferenciaram em duas ou mais camadas de células germinativas, podendo-se encontrar combinações de tecidos ectodérmicos, mesodérmicos ou endodérmicos. Esses tumores surgem nas gônadas de animais jovens, podendo originar-se no estádio embrionário ou fetal do desenvolvimento. A faixa etária por ocasião do diagnóstico em cadelas é de 1 a 11 anos e em gatas é de 2 a 6 anos.

Os teratomas foram descritos como cistos dermoides porque as massas são representadas por cistos revestidos por pelos e epitélio pavimentoso ceratinizado, envolvendo com frequência tecido adiposo, cartilagem, tecido ósseo, fibras musculares, dentes e tecido nervoso.

Radiograficamente, esses tumores são os com maior probabilidade, entre todos os tumores ovarianos primários, de demonstrar densidades calcificadas, em decorrência da presença de tecido ósseo na maioria deles.

Os teratocarcinomas são teratomas indiferenciados contendo tanto elementos maduros quanto embrionários. Em geral, observam-se metástases com taxa ao redor de 32%, sendo os órgãos abdominais os preferenciais, localizando-se também nos pulmões, no mediastino cranial e nos ossos.

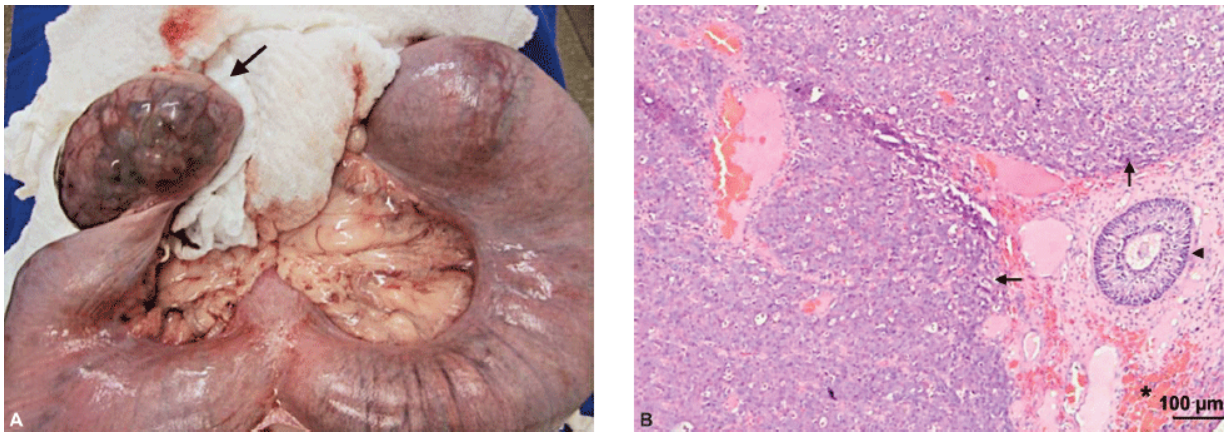


Figura 43.3 Disgerminoma ovariano (seta) de 12 × 7 × 6 cm em uma cadela adulta, sem raça definida, com distocia (útero gestante). A. Aspecto macroscópico da neoplasia. B. Aspecto microscópico da neoplasia. É possível notar a invasão das células neoplásicas no tecido ovariano (setas) com hemorragia focal (estrela). Folículo secundário degenerado (cabeça de seta) é observado próximo à neoformação. Bar = 100 µm hematoxilina-eosina.

Neoplasias gonadal-estromais

Os tumores originados do cordão sexual ovariano podem produzir estrogênio e progesterona, causando o surgimento de síndromes paraneoplásicas, como estro persistente, pancitopenia induzida pelo estrogênio, hiperplasia cística do endométrio ou piométrio.

As neoplasias mais frequentes de origem gonadal-estromal são tumores das células da granulosa, tumor das células de Sertoli, tecoma e luteoma.

O tumor das células da granulosa é a neoplasia ovariana mais frequente em cadelas e gatas, representando aproximadamente 50% em ambas as espécies. Normalmente, são tumores grandes, firmes e unilaterais (Figura 43.5).

Em cães, as neoplasias de células granulosas (Figura 43.6) apresentam comportamento maligno em mais de 20% dos casos, com metástases encontradas nos linfonodos sublombares, no fígado, no pâncreas e nos pulmões, podendo também desenvolver carcinomatose peritoneal.

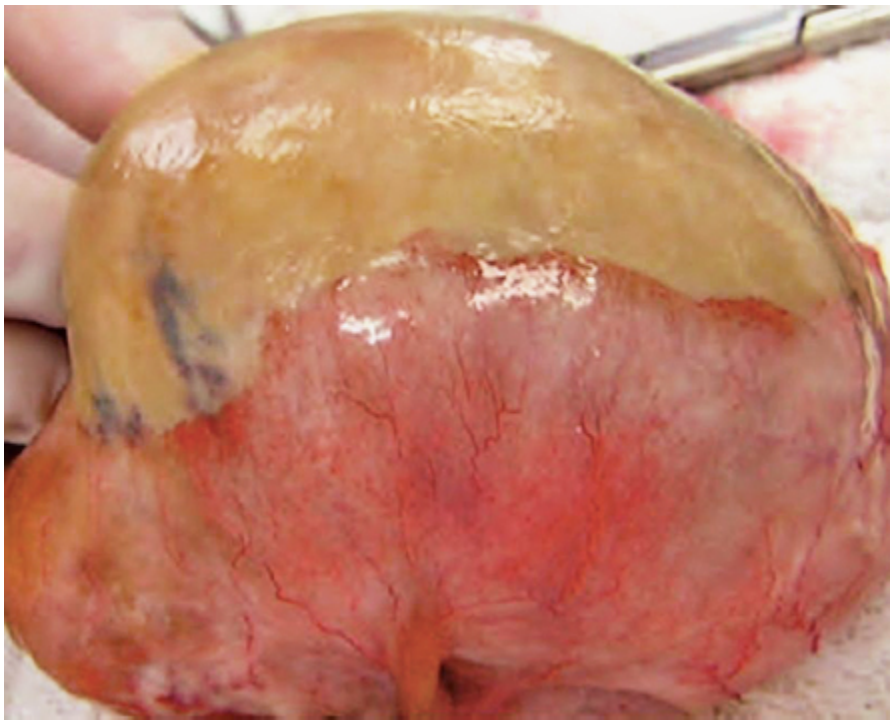


Figura 43.4 Disgerminoma ovariano de uma gata.

Os tecomas e luteomas são extremamente raros, apresentam comportamento benigno e não produzem metástases. Já foram relatados casos de tumores das células de Sertoli em cadelas e gatas, mas são raros e podem ser bilaterais.

Sinais clínicos

Os sinais clínicos de animais portadores de neoplasia ovariana são variados em razão da origem neoplásica. A faixa etária dos animais acometidos varia de meia-idade a idosos, com exceção dos teratomas, comumente observados em animais jovens.

Os animais com tumores de células epiteliais, principalmente os adenomas, apresentam-se assintomáticos até a apresentação de sinais clínicos correlacionados com a presença de massa na região ovariana. Aqueles com neoplasias epiteliais malignas podem apresentar anorexia, perda de peso, abdome dilatado, ascite e efusão torácica, ou ainda sintomatologia relacionada com as metástases, se estas ocorrerem.

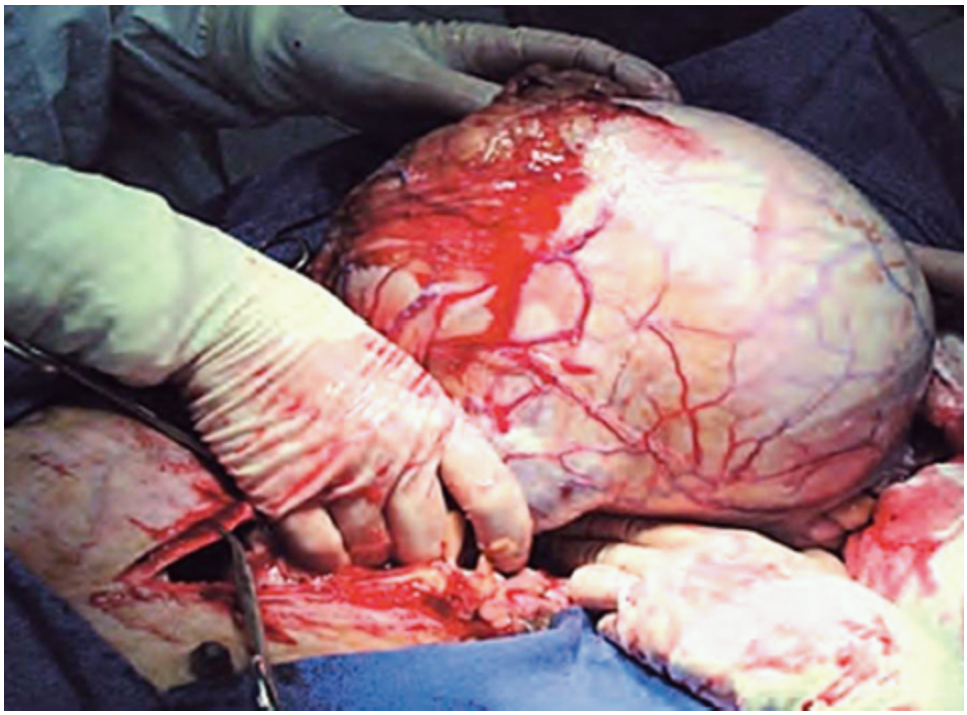


Figura 43.5 Tumor das células da granulosa em ovário de cadela adulta.

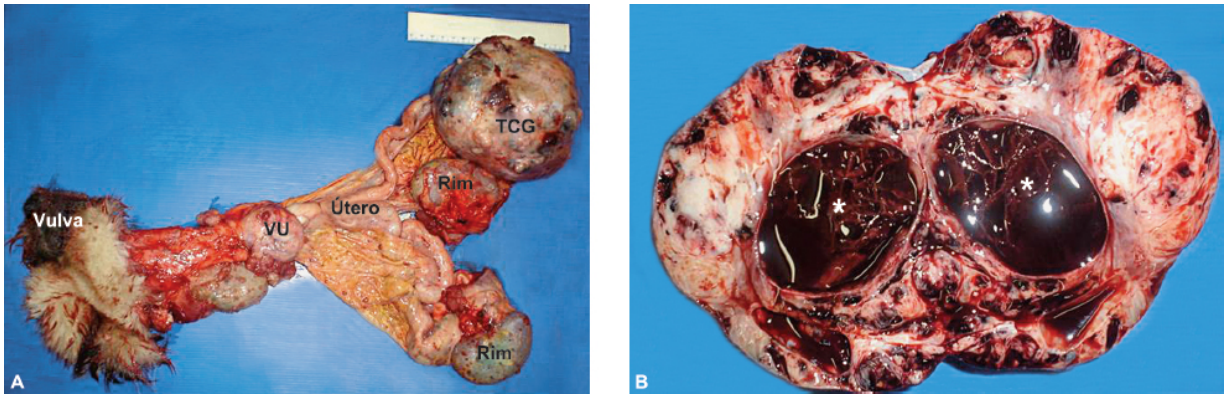


Figura 43.6 Tumor das células da granulosa (TCG) maligno e metastático em cadela adulta, sem raça definida. A. É possível observar a neoplasia no ovário direito, com dimensões de 15 × 15 × 13 cm. B. Aspecto macroscópico da neoplasia após secção no sentido longitudinal. É possível notar a cavidade cística (*) no interior da neoplasia.

Tumores de células germinativas podem estar associados com disfunções hormonais, mas o mais comum é que sejam assintomáticos. Alguns animais apresentam perda de peso, anorexia, distensão abdominal, depressão, vômito e existem relatos de gatas com disgerminoma que tiveram ascite. Apesar da associação com disfunções hormonais, há relatos de cadelas que

apresentaram ciclos estrais regulares e gestação, mesmo com um disgerminoma.

Os sinais clínicos associados aos tumores originados do cordão sexual ovariano podem estar relacionados com a produção hormonal. Os animais normalmente apresentam anorexia, perda de peso, aumento de volume abdominal e massa abdominal palpável. Os tumores funcionais produtores de estrogênio causam aumento de volume da vulva, corrimento vaginal sanguinolento, estro persistente, alopecia e pancitopenia. Os produtores de progesterona provocam o complexo da hiperplasia cística do endométrio/piométrio.

Diagnóstico

A idade média do diagnóstico das neoplasias ovarianas varia entre 3,5 e 13 anos. A avaliação dos ovários das cadelas e gatas deve ser incluída quando há anormalidade do ciclo estral, pois frequentemente as neoplasias ovarianas estão relacionadas com alterações estrais.

O histórico pode incluir prostração, anorexia, distensão abdominal e perda de peso. O exame físico pode detectar a presença de massa abdominal palpável e efusão pleural e/ou abdominal.

Não costumam ser encontradas alterações laboratoriais consistentes oriundas de neoplasias ovarianas. Portanto, técnicas diagnósticas por imagem são fundamentais, principalmente a ultrassonografia, capaz de detectar e avaliar de modo completo as características macroscópicas de massas, localização, lobulação, presença de cistos, dimensões, entre outras. Citologia aspirativa guiada por ultrassonografia não é recomendada em razão das características das neoplasias da região ovariana, capazes de se implantar na cavidade abdominal e no peritônio, podendo promover alastramento ou novas massas. A avaliação abdominal ou pleural, caso exista, pode auxiliar no diagnóstico. Ademais, radiografias abdominais podem identificar calcificações sugestivas de teratomas (Figura 43.7).

Mesmo sendo rara no momento do diagnóstico, a avaliação radiográfica completa para a identificação de possíveis metástases é importante. Tal avaliação se faz de forma intervalar, quando possível, em períodos mensais a trimestrais. Essa medida permite ao oncologista não apenas diagnosticar novas metástases, mas também planejar o tratamento e definir prognósticos.

Estadiamento

A classificação por estádios dos tumores ovarianos dos animais, organizada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), baseia-se na característica do tumor primário, linfonodos e presença de metástase distante:

- Tumor primário (T):
  - T0: sem evidência de tumor
  - T1: tumor limitado a um ovário
  - T2: tumor limitado a ambos os ovários
  - T3: tumor estendendo-se até a bolsa ovariana

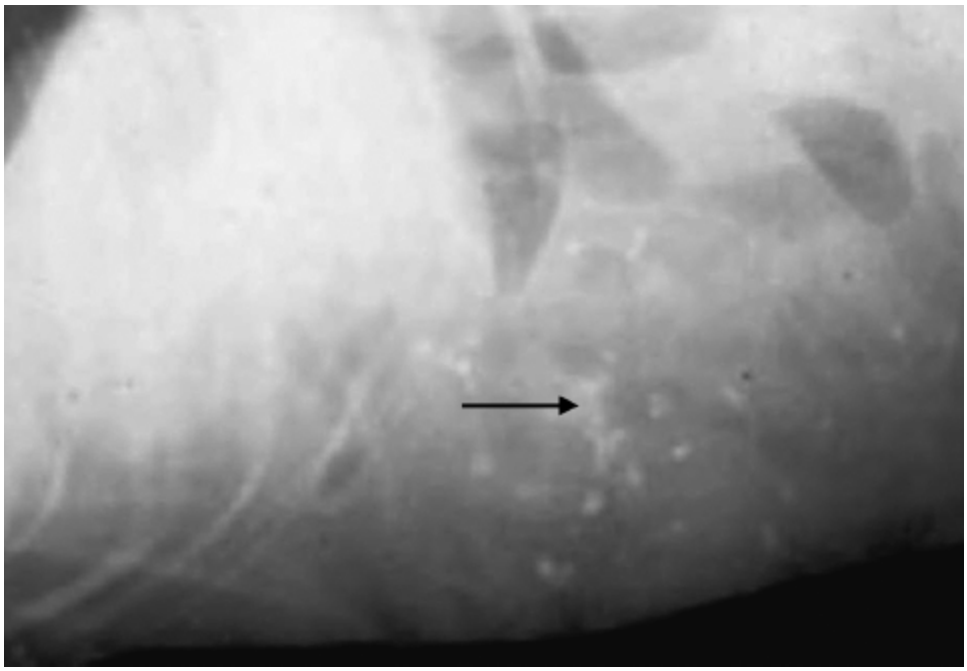


Figura 43.7 Aspecto radiográfico, na posição laterolateral direita, de um teratoma ovariano em cadela. É possível observar áreas de calcificação (seta).

- Linfonodos regionais (sublombares, N):
  - N0: sem envolvimento do linfonodo regional
  - N1: envolvimento do linfonodo regional
- Metástase a distância (M)
  - M0: sem evidência de metástase
  - M1: evidência de metástase
  - M1a: na cavidade peritoneal
  - M1b: além da cavidade peritoneal
  - M1c: tanto na cavidade peritoneal como além dela.

Tratamento

A cirurgia é a terapia de escolha para pacientes portadores de neoplasia ovariana. A ovarioisterectomia é a cirurgia indicada em pacientes com neoplasia ovariana, pois alguns tumores são bilaterais, além de poder ocorrer extensão ao útero. A excisão do tumor e apenas do ovário afetado pode ser realizada em pacientes jovens com massa ovariana fortemente sugestiva de teratoma (tumor com densidades calcificadas, sem evidência de metástases ou de secreção de esteroides pelo tumor). Exame cuidadoso de todas as superfícies serosas e remoção ou biopsia de quaisquer lesões suspeitas de doença metastática são recomendados para fins de estadiamento.

O cirurgião deve tomar cuidado para não romper os cistos cheios de líquido durante a cirurgia, minimizando assim a ocorrência de implantação peritoneal das células tumorais presentes nesse líquido.

Quimioterapias paliativas têm sido realizadas e descritas com sucesso, mas não há recomendação por protocolos específicos. Em casos de efusões malignas, podem ser utilizadas instilações intracavitárias de cisplatina.

Prognóstico

O prognóstico para animais tratados com excisão cirúrgica completa de massas ovarianas isoladas parece ser o mesmo, independentemente de sua

particularidade histológica. Em casos não metastáticos, o prognóstico é em geral bom. Quando há evidência de metástases, o prognóstico é pobre, principalmente quando nenhum tratamento é empregado.

O tratamento com quimioterápicos antineoplásicos pode ser considerado em animais portadores de doença metastática, já que demonstra potencial para diminuir ou impedir a progressão tumoral e aumentar a sobrevida. Entretanto, é válido confrontar os fatores sobrevida e qualidade de vida antes de programar essa modalidade de terapia.

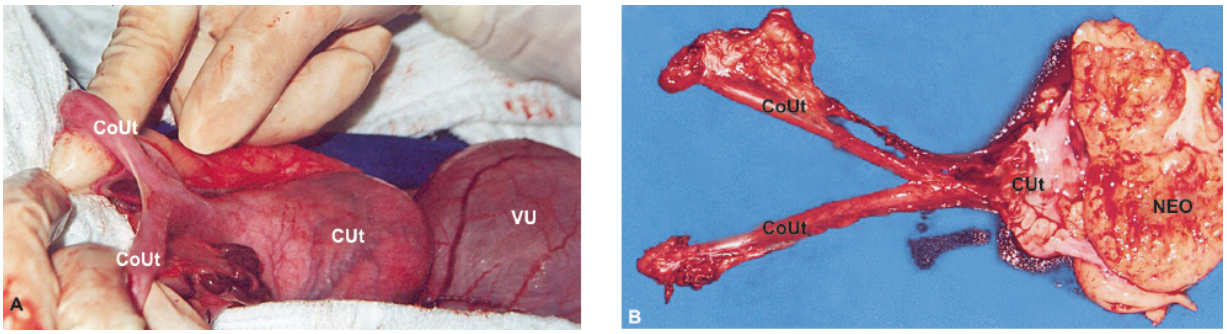


Figura 43.8 Tumor venéreo transmissível no útero (CoUt) de uma cadela jovem adulta, sem raça definida. A. É possível notar a integridade do tecido do corpo do útero (CUt) e a localização da neoplasia, dorsal à vesícula urinária (VU). B. Neoplasia (NEO) composta por tecido friável.

Neoplasias uterinas

Incidência

A incidência de neoplasias uterinas é tão rara que compreende taxas de 0,3 a 0,4% de todos os tumores em cadelas e de 0,2 a 1,5% em gatas. Os animais mais acometidos são adultos de meia-idade e não há predileção por raça nessas espécies.

Comportamento natural

Os tumores uterinos em animais de companhia podem ter origem epitelial (adenoma, carcinoma e adenocarcinoma) e mesenquimal (fibroma,

fibrossarcoma, leiomioma, leiomiossarcoma, lipoma e lipossarcoma). O hemangioma também já foi descrito no útero de gata e os tumores venéreos transmissíveis (TVT) também podem ser encontrados no tecido uterino (Figura 43.8) de cadelas, apesar de ser uma localização menos frequente.

Em cadelas, a neoplasia uterina mais frequente é o leiomioma (Figura 43.9), representando 85 a 90% de todos os tumores uterinos. É um tumor benigno de comportamento não invasivo em geral, não metastático e de crescimento lento. Contudo, pode acometer cadelas jovens que demonstram sinais de abdome agudo.

O leiomiossarcoma é a neoplasia uterina maligna mais comum nas cadelas, representando aproximadamente 10% dos tumores uterinos.

Em gatas, as neoplasias mais comumente encontradas são o carcinoma e o adenocarcinoma uterino. Há descrições e achados de metástases para linfonodos regionais, cólon, ovários, rins, fígado, pulmões, bexiga, diafragma, glândulas adrenais, olhos e cérebro.

Sinais clínicos

Os sinais clínicos dos animais portadores de neoplasia uterina dependem de tipo histológico, dimensões e padrão de metástases (caso tenham ocorrido). Em cadelas portadoras de leiomioma ou leiomiossarcoma, podem ocorrer aumento de volume abdominal e corrimento vaginal (Figura 43.10), mas há animais assintomáticos e os achados são observados na necropsia ou durante a castração. As hérnias inguinais, contendo o útero e o tumor, podem ocorrer (Figura 43.11). As gatas portadoras de adenocarcinoma normalmente apresentam sinais clínicos quando a doença está avançada. São frequentes os corrimentos vaginais, que variam de purulentos a mucoides até hemorrágicos enegrecidos. Outros sinais observados incluem ciclos estrais anormais, poliúria, polidipsia, êmese e distensão abdominal.

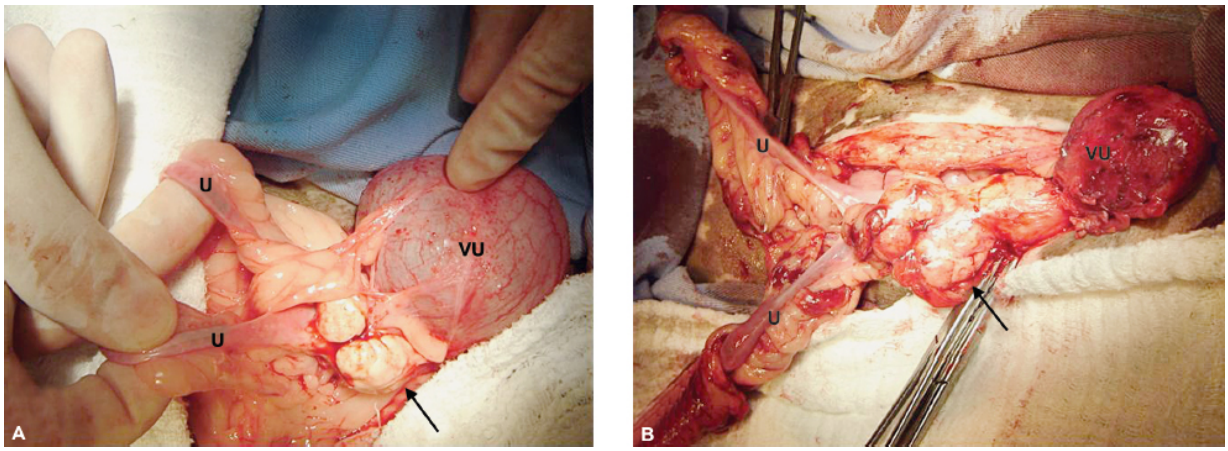


Figura 43.9 Leiomioma uterino de uma cadela adulta, sem raça definida. A. Neoplasia localizada na região de corpo uterino e cérvice (seta), com aderência à vesícula urinária (VU). Nota-se que os cornos uterinos (U) estão livres. B. É possível observar a extensão da neoplasia (seta) após desfazer a aderência à vesícula urinária.

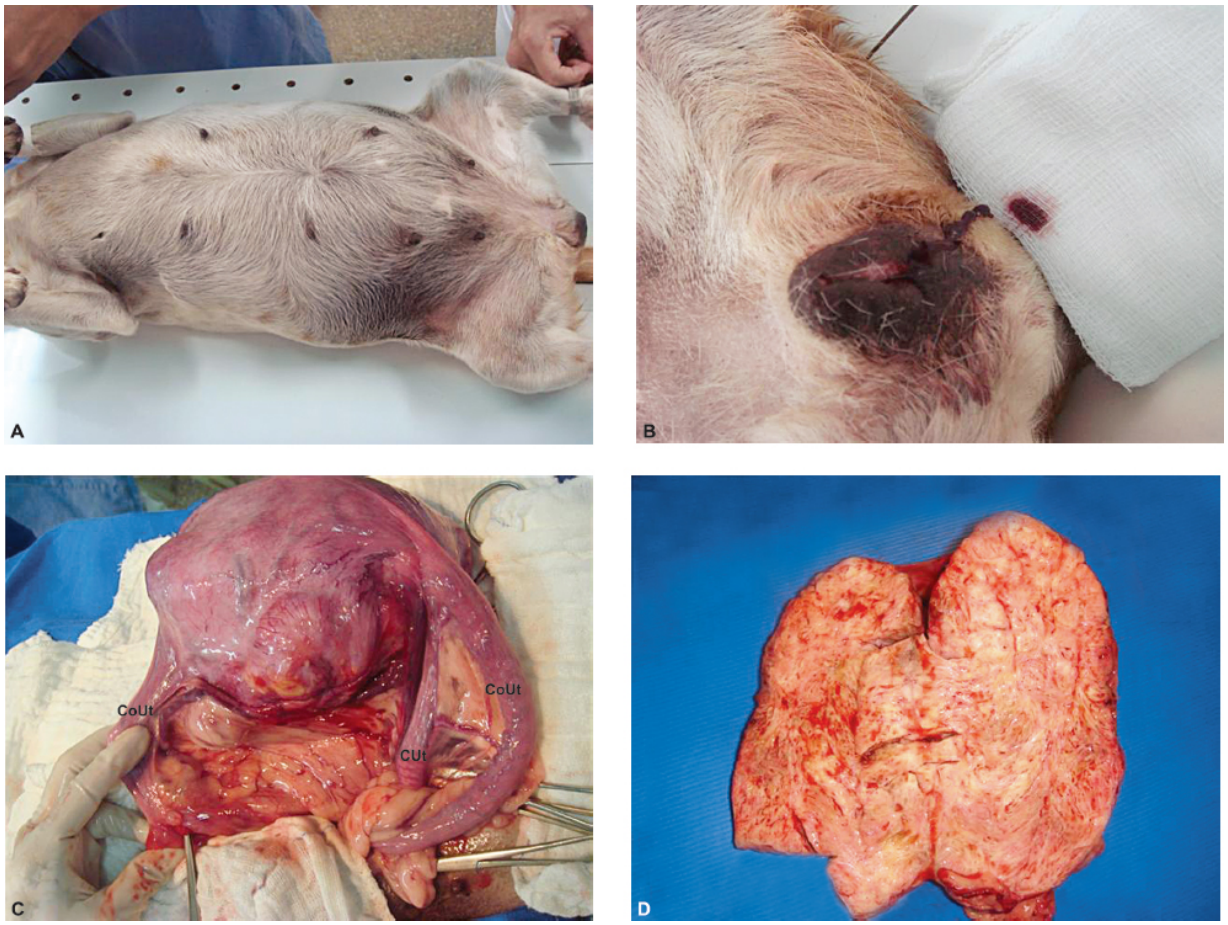


Figura 43.10 Leiomioma uterino em cadela adulta, sem raça definida. É possível notar o aumento de volume abdominal (A) e sangramento vaginal intenso (B) ocasionado pela

neoplasia. C. Localização da neoplasia em um dos cornos uterinos (CoUt), com o corpo do útero (CUt) íntegro. D. Aspecto mascrocópico da neoplasia após secção no sentido longitudinal.

Diagnóstico

A avaliação laboratorial não fornece resultados esclarecedores ou patognomônicos de neoplasia uterina, mas propicia melhor acompanhamento do paciente. Exames radiográficos permitem visualizar a massa abdominal ou uterina, assim como a ultrassonografia, que é capaz de expor com mais detalhes a neoplasia e sua origem, facilitando a abordagem cirúrgica.

Estadiamento

Os tumores uterinos em cadelas e gatas podem ser classificados por estádios, segundo a OMS, que adota como base o comportamento do tumor primário, o envolvimento de linfonodos regionais e a presença de metástases:

- Tumor primário (T):
  - T0: sem evidência do tumor
  - T1: tumor não invasivo e pequeno
  - T2: tumor invasivo ou grande
  - T3: tumor invadindo estruturas vizinhas
- Linfonodos regionais (sublombares, N):
  - N0: não há linfonodos regionais envolvidos
  - N1: linfonodo regional envolvido
  - N2: linfonodo justarregional envolvido
- Metástase a distância (M)
  - M0: sem evidência de metástase
  - M1: evidência de metástase
  - M1a: na cavidade peritoneal
  - M1b: além da cavidade peritoneal

– M1c: tanto na cavidade peritoneal como além dela.

Os linfonodos regionais que drenam o útero são os lombares, ilíacos internos e externos e sacrais..

Tratamento

O tratamento cirúrgico é a melhor opção, sendo a ovarioisterectomia a técnica de escolha. Durante o procedimento cirúrgico, é necessário inspecionar a cavidade à procura de foco metastático; caso seja encontrado, deve-se tentar sua remoção ou retirar um fragmento para enviá-lo a um exame histopatológico, a fim de estadiar corretamente a doença. Quimioterapia e radioterapia não são empregadas por falta de evidências de que possam colaborar com o tratamento do animal, mesmo que paliativamente.

Prognóstico

O prognóstico para pacientes com neoplasias benignas é excelente e, em geral, a cirurgia é curativa. Nos casos de tumores malignos, o prognóstico é bom, desde que não haja evidência de metástases e que seja possível a remoção completa do tumor. É importante salientar que, em geral, a identificação das neoplasias uterinas e ovarianas costuma ser tardia em decorrência de seu crescimento “silencioso” e o prognóstico deve ser mantido reservado até que seja realizada a avaliação histopatológica e o estadiamento tumoral. Em animais portadores de neoplasias aderidas a outros órgãos e inoperáveis, o prognóstico é ruim. Em gatas portadoras de carcinoma ou adenocarcinoma, em razão do alto poder metastático do tumor, o prognóstico é considerado de reservado a ruim.

Neoplasias vaginais e vulvares

Incidência

Após a incidência das neoplasias da glândula mamária, tumores vulvares e vaginais são os mais comumente observados na rotina oncológica do trato reprodutor feminino de cadelas (2,4 a 4,6%), considerando os tumores desta espécie. As neoplasias vaginais em gatas são extremamente raras.

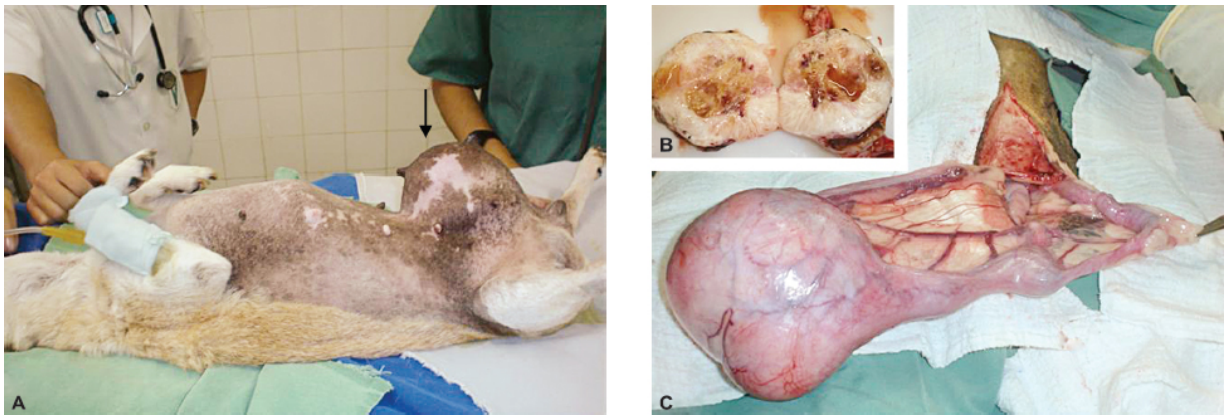


Figura 43.11 Leiomioma uterino em cadela adulta, sem raça definida, associado à hérnia inguinal. A. É possível verificar o aumento de volume da região inguinal (hérnia inguinal). B. Aspecto da neoplasia localizada no corno uterino. C. Aspecto macroscópico do leiomioma uterino, com cavidade cística.

A idade dos animais com a neoplasia vaginal varia dos 2 aos 18 anos, dependendo do tipo tumoral. Os TVT são transmitidos durante a cópula e pelo contato íntimo e, por isso, acometem cadelas mais jovens quando comparados com outros tipos de tumores vaginais. Fêmeas das raças Boxer, Poodle e Pastor-alemão apresentam maior incidência de neoplasias vaginais. Fêmeas não castradas são, com frequência, mais predispostas.

Comportamento natural

O tipo histológico mais comum de neoplasias vaginais ou vulvares são os leiomiomas (Figuras 43.12 e 43.13), que são tumores benignos e se caracterizam por apresentar crescimento lento e baixo poder metastático. Em torno de 85% dos leiomiomas ocorrem no trato reprodutor de cadelas, envolvendo vagina, vestíbulo e vulva. Em áreas endêmicas, o TVT é uma neoplasia comum. Outros tipos tumorais que podem ocorrer na vagina e na

vulva são leiomiossarcoma, fibroma (Figura 43.14), fibrossarcoma, lipossarcoma, carcinoma, mastocitoma (Figuras 43.15 e 43.16), linfossarcoma e neurofibroma. Outros tipos incluem lipomas, pólipos (Figura 43.17), melanomas, mixomas e mixofibromas, mas são raros.

As neoplasias vaginais podem se apresentar sob as formas intraluminais ou extraluminais. Os tumores extraluminais apresentam crescimento lento, causam edema na região perineal e é normal que sejam bem encapsulados e pobremente vascularizados. As neoplasias intraluminais são aderidas à parede vaginal ou vulvar por um fino pedículo (Figura 43.18). Normalmente, são tumores firmes e redondos, podendo ocorrer ulceração em razão da exposição ao meio externo.

Ainda é controverso o papel do estrógeno em leiomiomas. Tem-se verificado que leiomiomas não são observados em cadelas castradas precocemente, antes dos 2 anos de idade. Em outro estudo, observou-se a ocorrência de leiomiomas vaginais em cobaias que receberam estrogênio exógeno. A ocorrência de neoplasias vaginais tanto em cadelas inteiras quanto castradas é um argumento contra essa hipótese.

Além da associação de leiomiomas com a secreção de estrogênio, tem-se investigado a associação dessa neoplasia com cistos foliculares ovarianos, hiperplasia endometrial, hiperplasia mamária e neoplasia mamária.

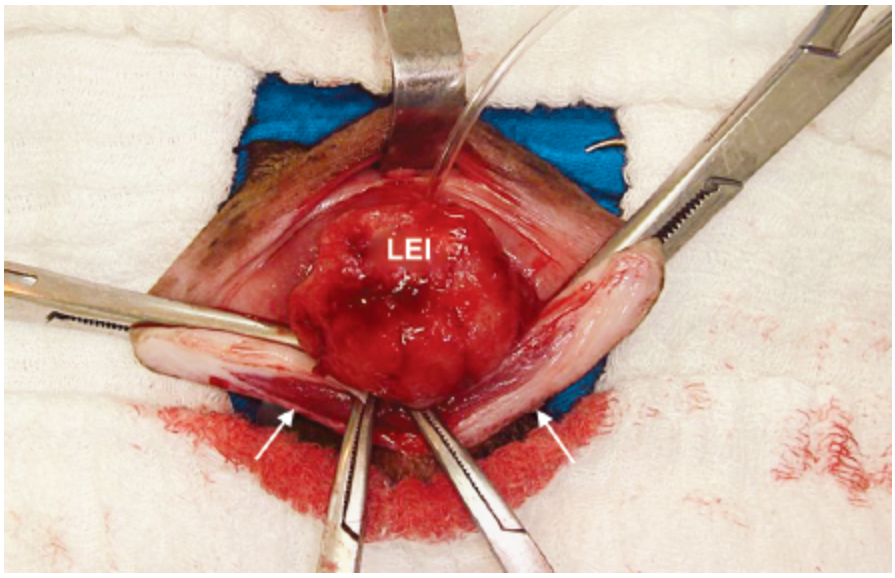


Figura 43.12 Leiomioma vaginal de uma cadela adulta, sem raça definida. É possível notar as bordas seccionadas da região perineal (setas) para proceder a epsiotomia.

Sinais clínicos

Os animais portadores de neoplasias vaginais e vulvares podem apresentar edema perineal, prolapso do tecido pela vulva, corrimento vaginal sanguinolento ou purulento, disúria, polaciúria, incontinência urinária e tenesmo.

Diagnóstico

O diagnóstico de animais portadores de neoplasias vaginais deve se basear no histórico e nos sinais clínicos em combinação com a palpação vaginal, a vaginoscopia, o exame citológico vaginal, a biopsia e, se necessário, a vaginografia contrastada para determinar a extensão da massa. A palpação transretal pode auxiliar a localização das massas vaginais em cadelas pequenas e gatas, principalmente quando não for possível a palpação vaginal.

O diagnóstico diferencial são os prolapsos vaginais e as hiperplasias vaginais. Os tumores vaginais primários são diferenciados dos prolapsos vaginais com base na idade da cadela (os prolapsos ocorrem em animais

jovens e os tumores, com exceção do TVT, surgem em animais idosos), na origem da massa (os prolapsos comumente originam-se na região ventral da vagina, cranialmente ao orifício uretral externo, e os tumores podem se originar de qualquer local) e no momento de ocorrência da massa em relação ao ciclo estral (o prolapso ocorre durante o proestro e o estro e raramente no período pós-parto; os tumores ocorrem em qualquer fase do ciclo estral). A hiperplasia vaginal, a exemplo do prolapso, é mais comum durante o proestro e o estro e as mucosas vaginal e vestibular tornam-se edemaciadas, espessas e túrgidas.

Estadiamento

As neoplasias vaginais em cadelas podem ser classificadas por estádios, segundo a OMS, que adota como base o comportamento do tumor primário, o envolvimento de linfonodos regionais e a presença de metástases:

- Tumor primário (T):
  - T0: sem evidência do tumor
  - T1: tumor menor ou igual a 1 cm em sua dimensão superficial
  - T2: tumor maior que 1 cm e menor que 3 cm em sua principal dimensão; infiltração mínima
  - T3: tumor maior que 3 cm ou com infiltração profunda presente
  - T4: tumor infiltrando-se em estruturas vizinhas
- Linfonodos regionais (sublombares, N):
  - N0: não há linfonodos regionais envolvidos
  - N1: linfonodos unilaterais móveis
  - N2: linfonodos bilaterais móveis
  - N3: linfonodos fixos
- Metástase a distância (M)
  - M0: sem evidência de metástase a distância
  - M1: metástase distante presente.

Tratamento

O tratamento cirúrgico é a terapia de eleição para animais portadores de neoplasias vaginais. Normalmente, é necessária a realização da episiotomia dorsal para a completa remoção da massa. A localização, a extensão e o estudo citológico esfoliativo do tumor devem ser determinados antes da cirurgia.



Figura 43.13 Leiomioma vaginal em uma cadela adulta, da raça Cocker Spaniel. A. É possível notar aumento de volume da região perineal. B. Aspecto macroscópico da neoplasia. C. Exérese cirúrgica da neoplasia; é possível verificar a sutura da mucosa vaginal (seta preta), após a retirada do tumor, a manutenção do lúmen vaginal (seta amarela) e uretra, com a colocação de sonda uretral (seta vermelha). D. Aspecto da região perineal imediatamente após a cirurgia.



Figura 43.14 Fibroma vaginal em cadela adulta, sem raça definida. A e B. Aspecto da região perineal e vulvar após exérese cirúrgica.



Figura 43.15 Evolução (aproximadamente 8 meses) de um mastocitoma na região perineal/vulvar em uma cadela adulta, sem raça definida. A. Aspecto macroscópico da neoplasia ao primeiro atendimento (1º dia). Evolução da neoplasia da região perineal (em B, 16º dia e em C, 20º dia) e invasão do tecido vulvar (em D, 47º dia), apesar do tratamento quimioterápico. E. Neoplasia na região perineal, no tecido vulvar e no linfonodo inguinal esquerdo (101º dia). F. Exérese cirúrgica (101º dia). G. Linfonodo inguinal direito comprometido (104º dia). H. Evolução da neoplasia na região abdominal, com intensa reação inflamatória (137º dia). I. Nova exérese cirúrgica da neoplasia (157º dia). J. Evolução da neoplasia, com retorno à região perineal e abdominal (204º dia). K. Evolução

da neoplasia; nota-se extensa área de necrose tecidual (233º dia). L. Caquexia intensa; optou-se pela eutanásia (233º dia).



Figura 43.16 Mastocitoma perivulvar (seta) em uma cadela adulta, da raça Pitbull.



Figura 43.17 Pólipo vaginal em uma cadela adulta, da raça Cocker Spaniel.



Figura 43.18 Leiomioma intraluminal (seta) observado após episiotomia em cadela.

Foram descritas vulvovaginectomia e uretrostomia perineal em três cadelas com neoplasia vaginal infiltrativa maligna, mas a dermatite causada

pela urina e a infecção do trato urinário foram complicações pós-operatórias significativas e a sobrevida das cadelas oscilou entre 9 semanas e 10 meses.

Em decorrência da hipótese do leiomioma ser hormônio-dependente e pela alta incidência de neoplasias vaginais em fêmeas intactas, a ovarioisterectomia é indicada no momento da cirurgia.

Prognóstico

Visto que grande parte dos tumores vaginais tem comportamento benigno, o prognóstico é considerado bom, pois a cirurgia geralmente é curativa. Em casos de neoplasias malignas, o prognóstico é considerado de reservado a ruim, em razão da recidiva local após a cirurgia e a ocorrência de metástases.

Bibliografia

BASARABA, R. J.; KRAFT, S. L.; ANDREWS, G. A. *et al.* An ovarian teratoma in a cat. *Vet. Pathol*., v. 35, n. 2, p. 141-144, 1998.

BERTAZZOLO, W.; DELL'ORCO, M; BONFANTI, U. *et al.* Cytological features of canine ovarian tumours: a retrospective study of 19 cases. *J. Small Anim. Pract.*, v. 45, n. 11, p. 539-545, 2004.

BILBREY, S. A.; WITHROW, S. J.; KLEIN, M. K. *et al.* Vulvovaginectomy and perineal urethrostomy for neoplasms of the vulva and vagina. *Vet. Surg.*, v. 18, n. 6, p. 450, 1989.

BOELONI, J. N.; SILVA, J. F.; NASCIMENTO, E. F. *et al.* Leiomioma ovariano, tumor de células da granulosa e ovário policístico em cadela: uma rara associação. *Arq. Bras. Med. Vet. Zoot.*; v. 65, n. 5, p. 1577-1580, 2013.

CAVE, T. A.; HINE, F.; THOMPSON, H. *et al.* Uterine carcinoma in a 10-month-old golden retriever. *J. Small Anim. Pract.*, v. 43, n. 3, p. 133-135, 2002.

COTCHIN, E. Canine ovarian neoplasms. Res. Vet. Scien., v. 2, p. 133-142, 1961.

COTCHIN, E. Neoplasm in small animals. *Vet. Records*, v. 63, p. 67-72, 1951.

COTCHIN, E. Some tumors of dogs and cats of comparative veterinary and human interest. *Vet. Records*, v. 71, p. 1040-1054, 1959.

DOW, C. Ovarian abnormalities in the bitch. *J. Comp. Pathol.*, v. 70, p. 59-69, 1960.

FERNANDEZ, T.; DIEZ-BRU, N.; GOMEZ, L. *et al.* Intracranial metastases from an ovarian dysgerminoma in a 2-year-old dog. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v. 37 n. 6, p. 553-556, 2001.

FREITAS, D. B. A.; GARMATZ, S. L.; GUIM, T. N. *et al.* Leiomioma uterino em cão - Relato de caso. Anais Sal. Intern. Ens. Pesq. Extens., v. 5, n. 1, p. 1, 2013.

FUKUI, K.; MATSUDA, H. Uterine haemangioma in a cat. *Vet. Records*, v. 113, n. 16, p. 375, 1983.

GOODWIN, J. K.; HAGER, D.; PHILLIPS, L. *et al.* Bilateral ovarian adenocarcinoma in a dog: ultrasonographic-aided diagnosis. *Vet. Radiol.*, v. 31, p. 265-267, 1990.

GREELEE, P. G.; PATNAIK, A. K. Canine ovarian tumors of germ cell origin. *Vet. Pathol.*, v. 22, n. 2, p. 117-122, 1985.

HEDLUND, C. S. Cirurgia dos sistemas reprodutivos e genital – neoplasias uterinas. In: FOSSUM, T. W. *Cirurgia de Pequenos Animais*. São Paulo: Roca, 2002, cap. 23, p. 594-596.

HORI, Y.; UECHI, M.; KANAKUBO, K. *et al.* Canine ovarian serous papillary adenocarcinoma neoplastic hypercalcemia. *J. Vet. Med. Scienc.*, v. 68, p. 979-982, 2006.

JERGENS, A. E.; KNAPP, D. W.; SHAW, D. P. Ovarian teratoma in a bitch. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 191, n. 1, p. 81-83, 1987.

JERGENS, A. E.; SHAW, D. P. Tumors of the canine ovary. *Comp. Contin. Educ. Practis. Vet.*, v. 9, n. 1, p. 489-495, 1987.

JOHNSTON, S. D. Sistemas reprodutivos. In: SLATTER, D. *Manual de Cirurgia de Pequenos Animai*s. Philadelphia: W.B. Saunders, 1998, cap. 159, p. 2566-2592.

KANG, T. B.; HOLMBERG, D. L. Vaginal leiomyoma in a dog. *Can.Vet. J.*, v. 24, p. 258-260, 1983.

KLEIN, M. K. Tumors of the female reproductive system. In: WITHROW, S. J.; MACEWEN, E. G. *Small Animal Clinical Oncology*. 3. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001, cap. 22, p. 445-454.

MANOTHAIUDOM, K.; JOHNSTON, S. D. Clinical approach to vaginal/vestibular masses in the bitch. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, v. 21, n. 3, p. 509-521, 1991.

MENDONÇA, M. L.; SOUZA, R. G.; CARVALHO, V. G. *et al.* Leiomioma vaginal em cadela SRD. Revista Eletrônica Nutritime, v. 9, n 4, p. 1875-1878, 2012.

MILLER, M. A.; RAMOS-VARA, J. A.; DICKERSON, M. F. *et al.* Uterine neoplasia in 13 cats. *J. Vet. Diagn. Invest.*, v. 15, p. 575-522, 2003.

MOOREA, S.; KIRK, C.; CARDOMA, A. Intracavitary cisplatin chemotherapy: experience with six dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 5, p. 227-231, 1991.

MORRISON, W. B. Cancer of the reproductive tract. In: MORRISON, W. B. Cancer in Dogs and Cats – Medical and Surgical Management. 2. ed. Jackson: Teton NewMedia, 2002. cap. 47, p. 679-688.

NAGASHIMA, Y.; HOSHI, K.; TANAKA, R. *et al.* Ovarian and retroperitoneal teratomas in a dog. *J. Vet. Med. Scienc.*, v. 62, p. 793- 795, 2000.

NASCIMENTO, E.F.; SANTOS, R.L. *Patologia da Reprodução dos Animais Domésticos*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

NORRIS, H. J.; GARNER, F. M.; TAYLOR, H. B. Comparative pathology of ovarian neoplasms iv. gonadal stromal tumours of canine species. *J. Comp. Pathol.*, v. 80, p. 399-405, 1970.

OLSEN, J.; KOMTEBEDDE, J.; LACKNER, A. *et al*. Cytoreductive treatment of ovarian carcinoma in a dog. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 8, p. 133-134, 1994.

ORTEGA-PACHECO, A.; GUTIÉRREZ-BLANCO, E.; JIMÉNEZ-COELLO, M. Common lesions in the female reproductive tract of dogs and cats. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, v. 42, n. 3, p. 547-559, 2012.

OWEN, L. N. TNM Classification of tumors in domestic animals. Genebra: World Health Organization, 1980.

PATNAIK, A. K.; GREELEE, P. G. Canine ovarian neoplasms: a clinicopathologic study of 71 cases, including histology of 12 granulosa cell tumors. *Vet. Pathol.*, v. 24, p. 509-514, 1987.

PAYNE-JOHNSON, C. E.; KELLY, D. F.; DAVIES, P. T. Endometrial carcinoma in a young dog. *J. Comp. Pathol.*, v. 96, p. 160-167, 1986.

SALOMON, J. F.; DENEUCHE, A.; VIGUIER, E. Vaginectomy and urethroplasty as a treatment for non-pedunculated vaginal tumours in four bitches. J. Small Anim. Pract., v. 45, n. 3, p. 157-161, 2004.

SONTAS, B. H.; ERDOGAN, Ö;. APAYDIN-ENGINLER, S. Ö. *et al.* Endometrial adenocarcinoma in two young queens. *J. Small Anim. Pract.*, v. 54, n. 3, p. 156-159, 2013.

STONE, E. A. Urogenital tumors. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, v. 15, n. 3, p. 597-608, 1985.

THACHER, C.; BRADLEY, R. L. Vulvar and vaginal tumors in the dog: a retrospective study. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 183, n. 6, p. 690-692, 1983.

YAMAGUCHI, Y.; SATO, T.; SHIBUYA, S. *et al.* Ovarian teratoma with a formed lens and nonsuppurative inflammation in a old dog. *J. Vet. Med. Scien.*, v. 66, n. 7, p. 861-864, 2004.

OceanofPDF.com

44 Neoplasias do Sistema Reprodutivo Masculino

Carlos Roberto Daleck, Fabiana Ferreira de Souza, Maria Isabel Mello Martins e Andrigo Barboza De Nardi

Introdução

As neoplasias do sistema reprodutivo masculino de gatos são raras, ao contrário do que ocorre com cães. Nestes, as neoplasias que aparecem com mais frequência são as testiculares, seguidas pelas penianas, prostáticas, prepuciais e escrotais. Em cães, as neoplasias testiculares são benignas em sua maioria, diferentemente das neoplasias prostáticas, que, em geral, são malignas. Com exceção do tumor venéreo transmissível, as neoplasias que envolvem escroto, pênis e prepúcio são semelhantes quanto ao prognóstico e ao comportamento biológico, com localização na derme e epiderme.

Neoplasias testiculares em cães

Incidência e etiologia

As neoplasias testiculares representam 86 a 91% de todas as neoplasias do sistema reprodutivo, sendo a segunda forma de afecções neoplásicas que mais acometem os cães machos e perde apenas para os tumores cutâneos.

Os tipos histológicos mais predominantes são os tumores de células de Sertoli ou sertoliomas (Figuras 44.1 e 44.2), os seminomas (Figura 44.3) e os leydigocitomas ou tumores das células intersticiais de Leydig (Figura 44.4). Os sertoliomas e seminomas parecem ser os mais frequentes, mas podem ocorrer em um mesmo animal dois ou três tipos de tumores (Figura 44.5). Os tumores mistos são observados em um terço dos casos de neoplasias testiculares.

A frequência de ocorrência das neoplasias é maior no testículo direito em comparação ao esquerdo, semelhantemente ao criptorquidismo. Outros tipos observados de neoplasias de rara ocorrência são: carcinoma embrionário, tumores de células da granulosa, hemangioma, hemangiossarcoma (Figura 44.6), fibrossarcoma, neurofibrossarcoma, carcinoma indiferenciado ou sarcoma.

A média de idade de diagnóstico é de 9 a 11 anos com uma amplitude de 2 a 19 anos. Os cães da raça Boxer são mais predispostos ao desenvolvimento desse tipo neoplásico e, nesses animais, a idade média de ocorrência é 7 anos. Apesar disso, os machos da raça Poodle (*toy*, miniatura e *standard*) também foram citados como os mais predispostos e acredita-se que possa haver influência genética. Outras raças também podem apresentar frequência relativamente alta, como Pastor-alemão, cujo tipo histológico mais comum é o seminoma, Weimaraner e Shetland Sheepdog, que apresentam maior incidência de tumores de células de Sertoli, Schnauzer Miniatura, Yorkshire Terrier, Husky Siberiano e Afghan Hound. As raças consideradas de baixa incidência são Dachshund, Beagle, Labrador Retriever e os sem raça definida.

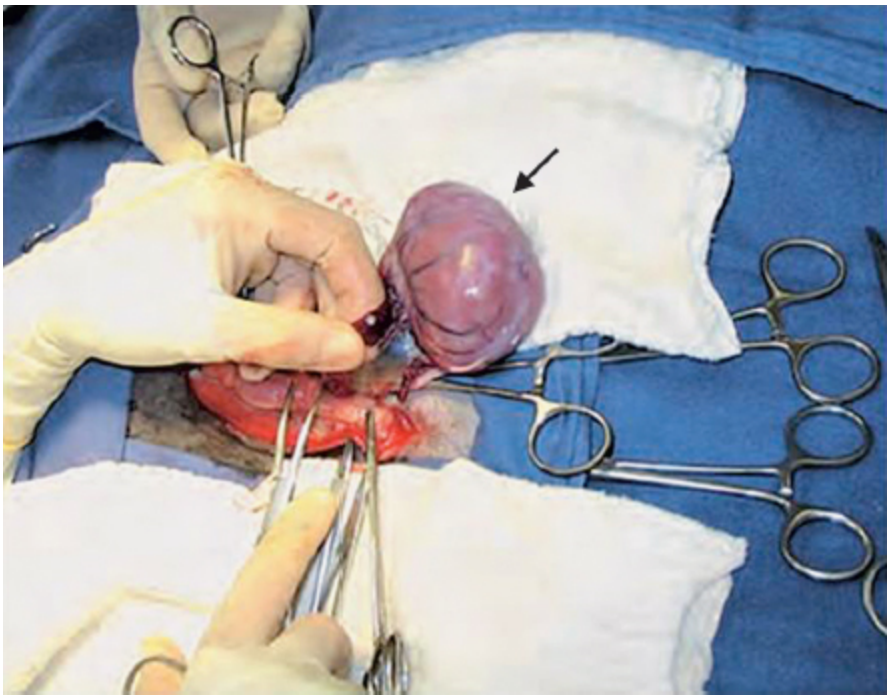


Figura 44.1 Tumor de células de Sertoli em um cão adulto, sem raça definida. O testículo ectópico estava localizado na região inguinal.

O criptorquidismo abdominal aumenta em 14 vezes as chances de desenvolvimento de neoplasias testiculares (tumores de células de Sertoli e seminoma) quando comparado com cães normais. Nos cães criptorquídicos, os tumores de células de Sertoli ocorrem em aproximadamente 60% dos casos e os seminomas, em 40%. É importante ressaltar que cães com testículos ectópicos tendem a desenvolver neoplasias testiculares em idade mais precoce. Provavelmente, a mais elevada temperatura a qual o testículo fora do escroto é submetido altera o desenvolvimento celular, e é uma das causas da predisposição para a formação de neoplasia em animais com criptorquidismo. Além disso, alterações no cariótipo e a presença de células aneuploides/poliploides, as quais estão relacionadas com o processo de oncogênese, podem ser a causa da maior incidência de neoplasias em testículos ectópicos.

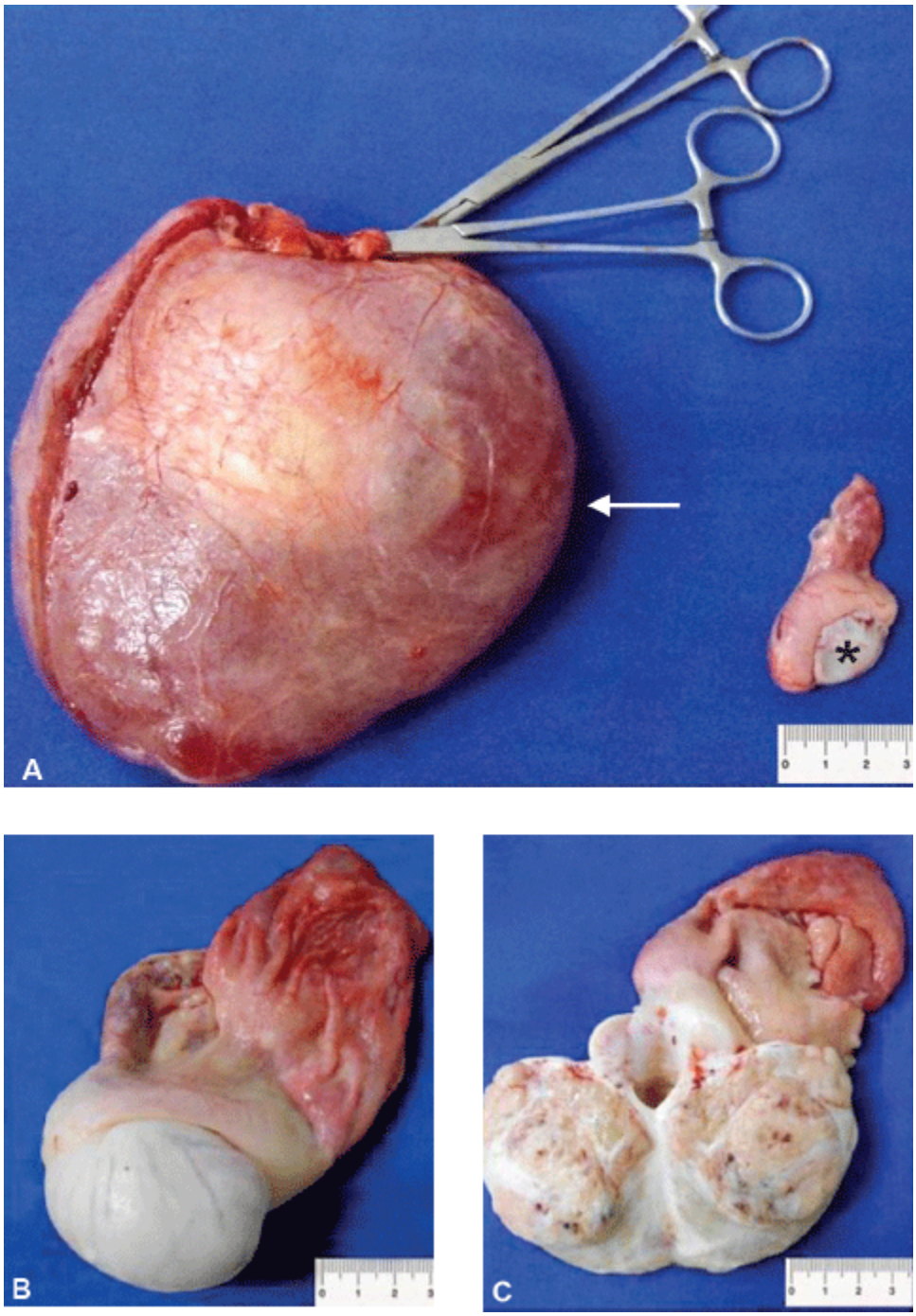


Figura 44.2 Aspecto macroscópico de um tumor de células de Sertoli unilateral de um cão adulto, da raça Husky Canadense, com dimensões 11 × 7,5 × 8 cm e localização parapeniana. A. É possível verificar a diferença de tamanho do testículo acometido (seta) pela neoplasia e o testículo localizado no escroto (*). Características externas (B) e internas (C) do testículo atrofiado com localização escrotal.

A ocorrência de neoplasias mamárias em machos acometidos com leydigocitomas em testículos retidos também já foi descrita, sendo consequência das alterações hormonais que esses animais são acometidos.

Comportamento natural

A grande maioria das neoplasias testiculares em cães não apresenta metástase, o que difere do comportamento agressivo das neoplasias testiculares em seres humanos. Metástases ocorrem em menos de 10% dos casos de seminomas e tumores de células de Sertoli e são raras nos leydigocitomas. Os linfonodos sublombares são os mais afetados pelas metástases. A extensão para o rim ipsilateral, glândulas adrenais ou outros locais adjacentes da cavidade abdominal tem sido observada em tumores de células de Sertoli abdominais de cães criptorquídicos. O sistema nervoso central, os olhos e o tecido subcutâneo também foram relatados como alvos de metástases.



Figura 44.3 Aspecto macroscópico de seminoma de um cão adulto, da raça Pastor-alemão. É possível verificar a diferença de tamanho entre o testículo neoplásico (seta) e o normal (*).

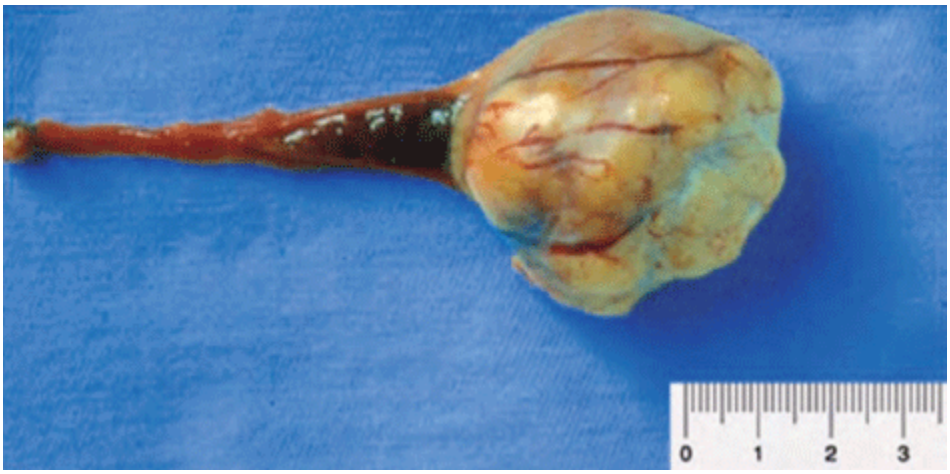


Figura 44.4 Aspecto macroscópico de um leydigocitoma em um cão adulto da raça Beagle.

Estudos demonstram que o tumor de células de Sertoli e o leydigocitoma apresentam raríssimas manifestações em tecidos extratesticulares. O sinal clínico normalmente observado nesses pacientes é a feminilização, desaparecendo após a orquiectomia.

A angiogênese exerce importante papel na progressão do câncer. Em razão disso, marcadores de angiogênese, como o fator de crescimento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor* – VEGF) e a microdensidade vascular, têm sido investigados por análises imuno-histoquímicas em cães normais e com seminomas, sendo as expressões de VEGF e microdensidade vascular maiores nos cães com seminomas do que nos cães normais. Isso ocorre principalmente nos seminomas difusos, que são anaplásicos quando comparados aos seminomas intratubulares e bem diferenciados. Esses achados sugerem que a progressão dos seminomas em cães possa estar parcialmente mediada pelo aumento do processo de angiogênese. Além disso, acredita-se que o VEGF possa ser um critério útil para avaliar a malignidade e o potencial de crescimento dos tumores testiculares caninos.

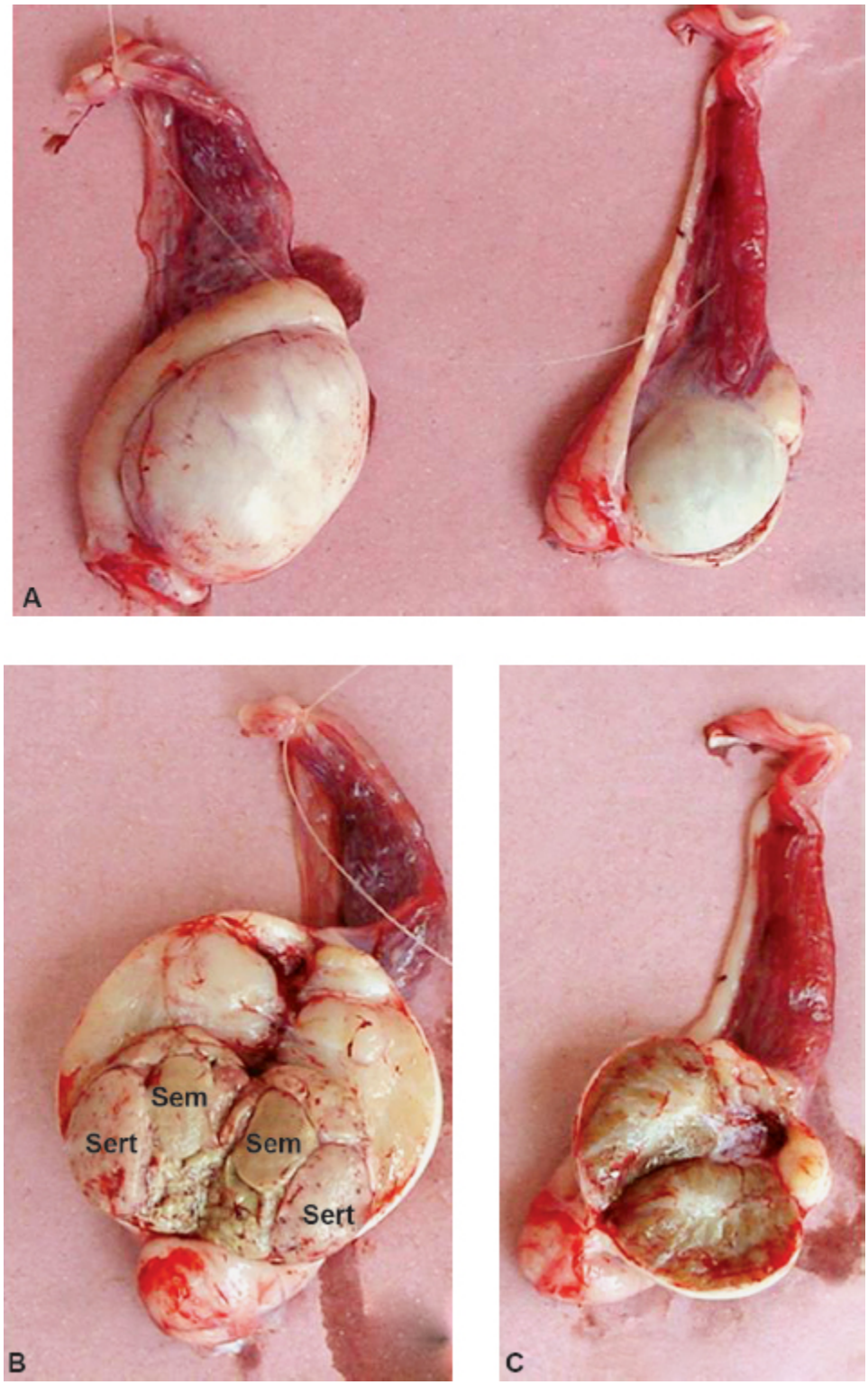


Figura 44.5 Neoplasia testicular mista sertolioma (Sert) e seminoma (Sem) em cão adulto, sem raça definida, 9 anos. A. Topografia do testículo neoplásico (esquerdo) e testículo sem alterações (direito). B. Aspecto mascroscópico da neoplasia testicular

(sertolioma/seminoma). C. Parênquima testicular saudável do testículo contralateral à neoplasia. Importante ressaltar que os dois testículos apresentavam localização escrotal.

Ainda, os seminomas podem ser classificados em dois tipos: seminomas clássicos (citoplasma PAS positivos, expressão de PLAP) e seminomas espermatocíticos (citoplasma PAS negativos, não expressam PLAP). Essa classificação utiliza a histoquímica com ácido periódico de Schiff (PAS), uma coloração específica para o glicogênio ou a imuno-histoquímica pela expressão da fosfatase alcalina placentária (PLAP) para identificação de gonócitos. As células do seminoma clássico são menos diferenciadas e, consequentemente, apresentam gonócitos, diferentemente do seminoma espermatocítico, que tem células mais diferenciadas. Um estudo (n = 43) identificou 20 seminomas clássicos e 23 espermatocíticos. Os seminomas espermatocíticos apresentaram maior pleomorfismo celular e maior índice mitótico, contudo ainda não se conhece nos cães a relevância clínica desses diferentes tipos e comportamento neoplásico do seminoma. Apesar disso, outros autores afirmam que o seminoma clássico pode não existir ou é raro em cães.



Figura 44.6 Hemangiossarcoma testicular de um cão adulto, sem raça definida. A. É possível verificar que o testículo neoplásico está na bolsa testicular (seta). B. Aspecto mascroscópico da neoplasia (seta) durante a exérese cirúrgica.

Sinais clínicos

Cerca de 10% das neoplasias testiculares de cães são achados acidentais durante exame físico ou necropsia. Quando há manifestações clínicas, essas dependem do tamanho e da localização do testículo envolvido, sendo bem mais raros os sinais de infertilidade. Se estes ocorrem, o são em razão da degeneração do epitélio seminífero normal causada por compressão tumoral, reação imunomediada contra as espermatogônias ocasionada pela ruptura da barreira hematotesticular e atrofia testicular induzida pelo hiperestrogenismo paraneoplásico. A atrofia testicular (testículo acometido pela neoplasia e o contralateral) está relacionada com a supressão da secreção do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) e consequentemente das gonadotrofinas LH (hormônio luteinizante) e FSH (hormônio foliculoestimulante) e pode ser evidente em alguns tipos neoplásicos.

A feminilização paraneoplásica ocorre em 24 a 39% dos cães com sertolioma. Os testículos neoplásicos com localização ectópica estão mais sujeitos a aumento na produção de estrógenos em comparação aos testículos neoplásicos de localização escrotal. Em estudo com 51 cães portadores de tumor de células de Sertoli, observou-se a feminilização paraneoplásica em cerca de 70% dos animais quando o testículo estava localizado no abdome; em 50%, quando localizado na região inguinal; em 16%, quando na região escrotal. Em contrapartida, cães com leydigocitomas raramente expressam esses sinais clínicos. Acredita-se que as causas do hiperestrogenismo sejam o aumento da conversão de testosterona e androstenodiona em estrógenos pelas células testiculares anormais ou um desequilíbrio hormonal, em que há decréscimo dos andrógenos e permanência de produção de estrógenos. Altas concentrações no sangue venoso periférico e testicular de estrógenos e inibina foram detectadas em cães com tumores das células de Sertoli e leydigocitoma, quando comparados aos cães sem neoplasia testicular. Em contrapartida, as concentrações de testosterona e LH estavam reduzidas

nesses mesmos animais, e as concentrações de FSH encontravam-se reduzidas apenas nos cães com tumor de células de Sertoli. Com base nesses resultados, concluiu-se que os tumores de células de Sertoli secretam um dímero da inibina, que não é biologicamente ativo. Como consequência, as concentrações de FSH permanecem altas, apesar das elevadas concentrações de estrógenos. As concentrações de hormônios nos cães com seminoma não diferiram dos cães sem alterações testiculares.

Os sinais clínicos de hiperestrogenismo são alopecia bilateral simétrica não pruriginosa (dorso, flanco, parte interna dos membros pélvicos, abdome, peito e base da cauda), hiperqueratose e hiperpigmentação (Figura 44.7), além de sinais de feminilização, como ginecomastia (Figura 44.8) com ou sem galactorreia, prepúcio pendular, atração de outros machos, atrofia do testículo contralateral e do pênis. Ainda pode ser notada elevada agressividade em cães acometidos pelo hiperestrogenismo. Os elevados níveis de estrógenos podem causar um efeito supressor do hormônio estimulador da tireoide (TSH) e ocasionar hipotireoidismo; consequentemente, os animais apresentam letargia ou outros sinais clínicos da alteração.

A hipoplasia ou aplasia medular grave tem sido relatada em cães que apresentam hiperestrogenismo decorrente das neoplasias testiculares. Os sinais clínicos relacionados com essa síndrome são hemorragia decorrente de trombocitopenia, anemia e infecções secundárias (granulocitopenia).



Figura 44.7 Tumor de células de Sertoli em um cão adulto, sem raça definida. A. É possível verificar alopecia, hiperpigmentação e hiperqueratose generalizadas. B. Testículo alterado na bolsa testicular. C. Prepúcio pendular (seta preta) e neoplasia (seta vermelha). D. Neoplasia localizada na região parapeniana direita (seta).

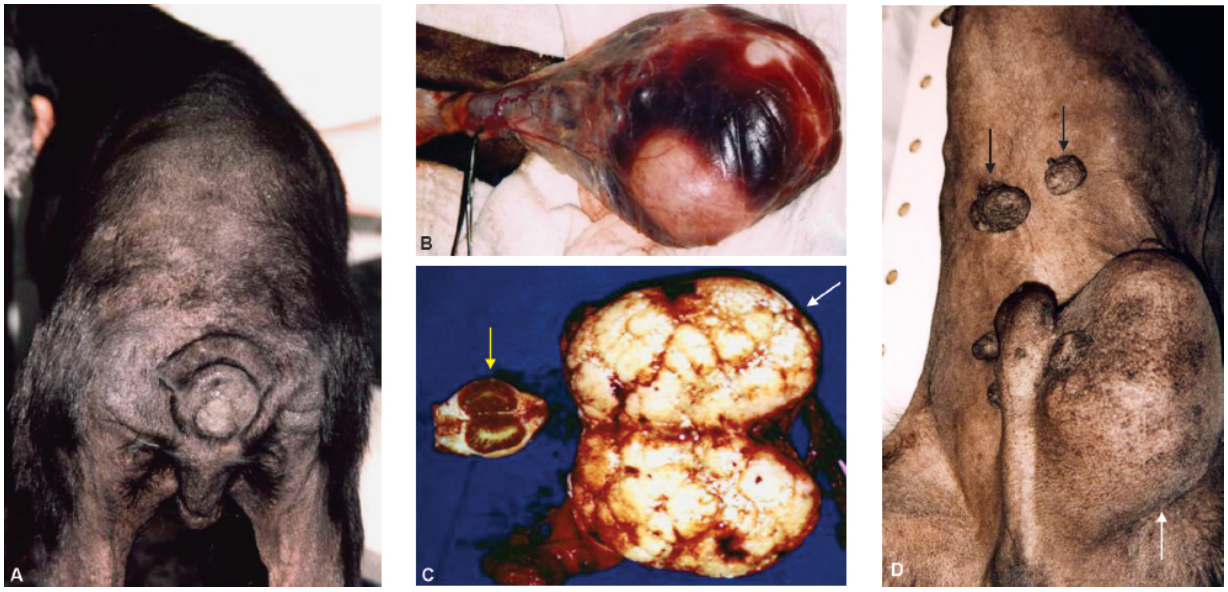


Figura 44.8 Tumor de células de Sertoli em um cão adulto, da raça Cocker Spaniel. A. Notam-se alopecia e hiperpigmentação da região dorsocaudal e membros pélvicos. B. Testículo retirado da região inguinal (orquiectomia). C. Testículo acometido pelo sertolioma (seta branca) e testículo atrofiado com localização escrotal (seta amarela). D. Nota-se a localização inguinal do testículo acometido por sertolioma (seta branca) e ginecomastia (setas pretas).

Suspeita-se que a causa da pancitopenia seja a interferência do estrógeno na diferenciação das células hematopoéticas, dificultando a utilização do ferro pelos eritrócitos e seus precursores, o que provavelmente inibe a produção de fatores estimulantes de eritrócitos.

O tumor de células de Sertoli é o tipo histológico mais frequente nos testículos ectópicos. As neoplasias variam de 1 a 12 cm de diâmetro com consistência firme. Os tumores com tamanhos excessivos (Figura 44.9) podem causar necrose e hemorragia no interior do tecido. A metaplasia escamosa (Figura 44.10) ou a hiperplasia prostática benigna, acompanhadas de cistos prostáticos, são comumente associadas ao hiperestrogenismo – por esse motivo, a glândula deve ser avaliada nesses casos.

Os seminomas apresentam aparência homogênea, coloração amarela a creme na superfície de corte e comumente ocupam um polo do testículo envolvido. De 5 a 10% dos seminomas desenvolvem metástases, principalmente para os linfonodos regionais ou para as vísceras abdominais. A feminilização paraneoplásica, em geral, é menos frequente nos cães com seminomas.

Em cães, os leydigocitomas são menores que os outros tumores testiculares, variando de 1 a 9 cm de diâmetro (88% têm menos de 2 cm de diâmetro), crescem lentamente, não são invasivos e apresentam coloração amarela ou marrom. Na maioria das vezes, são achados acidentais por ocasião da necropsia, em testículos que não estavam aumentados no período antemorte. O comportamento maligno é muito raro nesse tipo de neoplasia. Em geral, o leydigocitoma não está associado ao hiperestrogenismo, mas há relatos de que pode ocorrer hiperandrogenismo paraneoplásico, em razão da

secreção periférica de andrógenos pelo tumor, contribuindo para o aparecimento de neoplasias perineais e afecções prostáticas.

A torsão testicular associada às neoplasias testiculares pode ser uma complicação, especialmente quando o testículo está localizado no abdome. A torsão testicular não tem sido relacionada com alterações congestivas ou necrose, mas provocam dor abdominal. Tanto as torsões quanto a síndrome de feminilização são mais comuns nos sertoliomas de testículos retidos bilateralmente.

Diagnóstico

O diagnóstico confirmatório das neoplasias testiculares em cães se dá rotineiramente pela histopatologia que, em geral, se faz por biopsia excisional (orquiectomia) do testículo afetado. Porém, podem ser empregados métodos diagnósticos complementares como citologia aspirativa com agulha fina, ultrassonografia, principalmente em testículos não palpáveis no abdome, e radiografias abdominais. No exame ultrassonográfico, as neoplasias testiculares apresentam padrão heterogêneo com áreas hipoecoicas ou anecoicas e ecogenicidade mista de textura grosseira (Figuras 44.10 e 44.11), mas áreas hiperecoicas podem ser observadas em grandes massas e estão relacionadas com calcificação. A ultrassonografia pode identificar as massas intrabdominais ou testiculares, especialmente quando são pouco aparentes, mas estão associadas aos sinais clínicos. Os sinais clínicos (endócrinos), por sua vez, e os exames físicos (palpação) e laboratoriais (pancitopenia) ajudarão na elucidação do diagnóstico. A citologia prepucial não é um exame usado para o diagnóstico de neoplasia testicular, mas pode identificar células escamosas, que são indicativas do hiperestrogenismo (Figura 44.12). Nos casos em que a histopatologia torna-se inconclusiva, pode-se indicar a imuno-histoquímica para a diferenciação neoplásica.



Figura 44.9 Tumor de células de Sertoli em um cão adulto, da raça Cocker Spaniel. É possível observar a diferença de tamanho entre o testículo neoplásico (seta) e o testículo sem alterações (*).

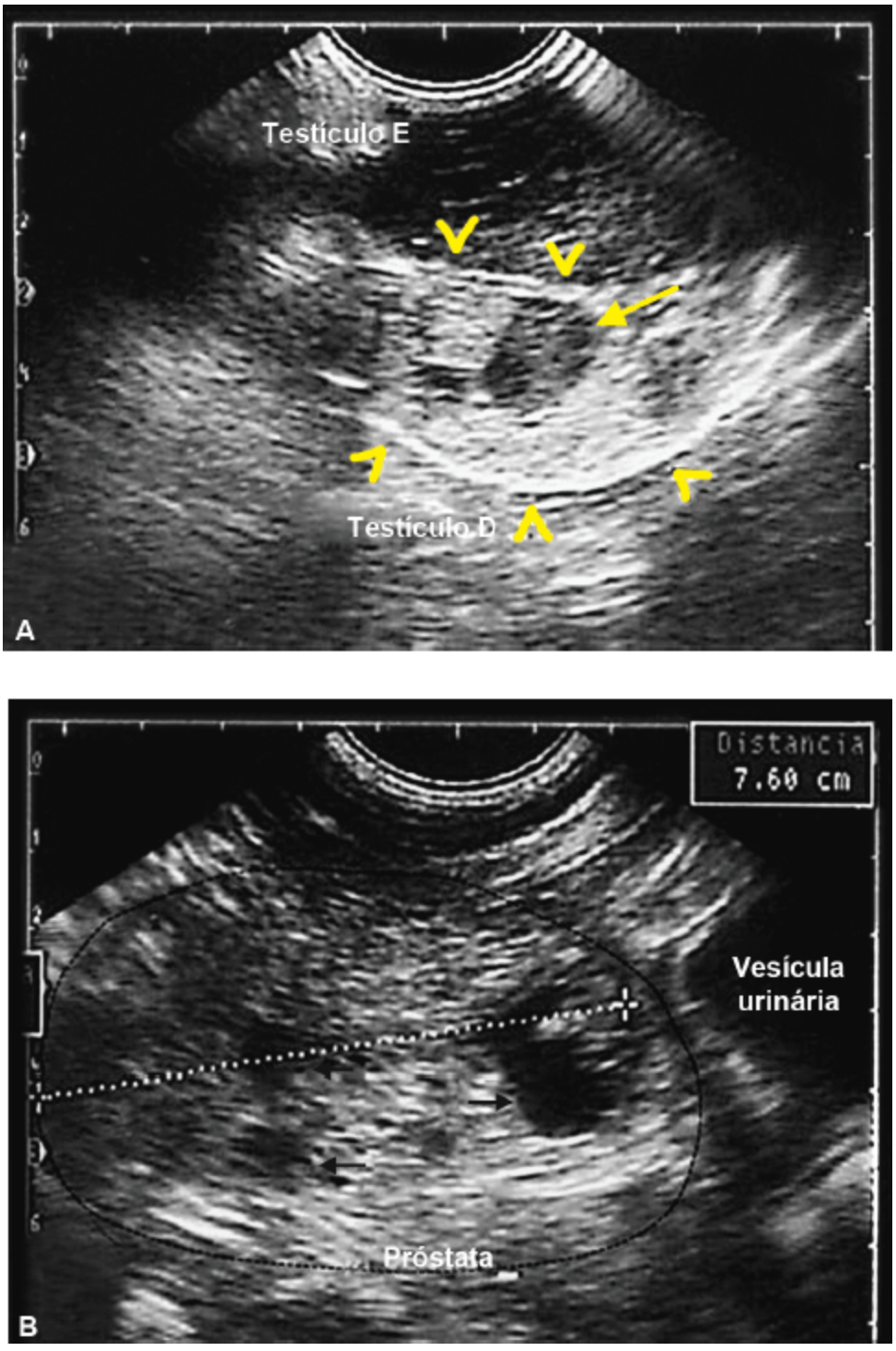


Figura 44.10 Exame ultrassonográfico dos testículos e próstata de cão adulto da raça Terrier Brasileiro, 12 anos, com tumor de células de Sertoli. A. Testículo direito (cabeças de seta) com estruturas hipoecoicas e anecoicas (seta). B. Próstata no sentido longitudinal (7,60 × 4,03 cm) contendo estruturas anecoicas (cistos), compatíveis com metaplasia escamosa.

Estadiamento

A classificação por estádios clínicos dos tumores testiculares de cães é realizada levando-se em consideração o comportamento do tumor primário, o envolvimento dos linfonodos regionais, sendo estes os sublombares e os inguinais, e a presença de metástase.

- Tumor primário (T):
  - T0: sem evidência do tumor
  - T1: tumor restrito aos testículos
  - T2: tumor invadindo a túnica albugínea
  - T3: tumor invadindo a *rete testis* e/ou epidídimo
  - T4: tumor invadindo o cordão espermático e/ou escroto
- Linfonodos regionais (sublombar, inguinal – N):
  - N0: sem envolvimento do linfonodo regional
  - N1: envolvimento do linfonodo regional ipsilateral
  - N2: envolvimento do linfonodo regional contralateral ou dos linfonodos regionais bilateralmente



Figura 44.11 Radiografia dorsoventral de um cão, sem raça definida, adulto, com leydigocitoma inguinal (seta).

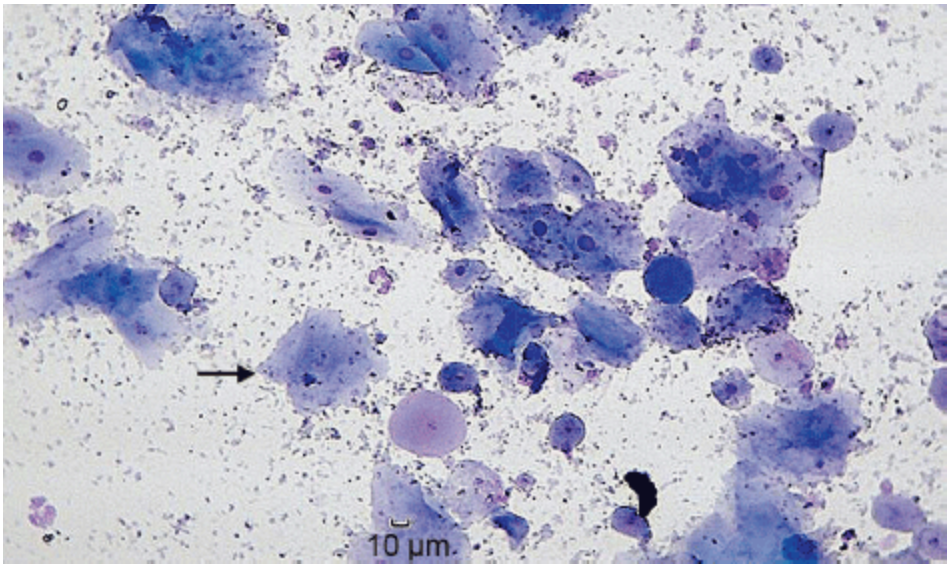


Figura 44.12 Fotomicrografia de células prepuciais colhidas de um cão com tumor de células de Sertoli. É possível notar o predomínio de células superficiais (seta). Coloração panótico rápido, aumento de 400 ×.

- Metástase a distância (M)
  - M0: ausência de metástases a distância
  - M1: presença de metástases a distância (especificar os locais).

Tratamento

O tratamento da neoplasia testicular em animais da espécie canina consiste na orquiectomia bilateral, não havendo necessidade de tratamento complementar, em virtude de seu baixo poder metastático. Caso haja maior aderência na derme, recomenda-se a ablação escrotal. A orquiectomia unilateral do testículo afetado pode ser realizada em cães reprodutores, caso a ultrassonografia do testículo contralateral não exiba evidência de neoplasia bilateral. A recuperação do testículo que permaneceu deve ser considerada 6 meses após a cirurgia, tempo exigido para o retorno da espermatogênese. A atrofia do testículo contralateral, em razão da elevação da temperatura intraescrotal causada pela neoplasia, pode reduzir a fertilidade. A orquiectomia bilateral é recomendada quando se observam alterações do cordão espermático ou de linfonodos regionais. Nos casos de testículos retidos, também se recomenda a orquiectomia bilateral, incluindo o testículo sem alterações, já que o criptorquidismo tem caráter hereditário, possivelmente causado por um gene recessivo.

A quimioterapia é raramente indicada, pois a cirurgia é curativa na maioria dos casos. Se forem observadas metástases, indica-se a quimioterapia, utilizando-se a cisplatina (agente mais comumente usado, com maior atividade antiblástica em neoplasias testiculares humanas), recomendando-se a dose de 60 a 70 mg/m^2, intravenosa (IV), em intervalos de 21 dias, de 3 a 6 infusões, sempre com protocolo de diurese salina para diminuir a nefrotoxicidade. A poliquimioterapia pode ser estabelecida, tendo como fármacos a vimblastina (dose de 2 mg/m^2 IV, na 1^a e 5ª semana do ciclo), a ciclofosfamida (dose de 200 mg/m^2 VO, na 3ª semana do ciclo) e o metotrexato (dose de 0,5 a 0,8 mg/m^2 IV, máximo de 25 mg, na 7^a

semana do ciclo). Os ciclos podem ser repetidos com intervalos de 2 semanas entre eles, quantas vezes forem necessárias, mas sempre se avaliando a possibilidade de o paciente manifestar grave mielossupressão e cistite hemorrágica.

A radioterapia com césio (17 a 40 Gy) também foi descrita em quatro cães com seminoma metastático (linofonodo regional), com regressão da neoplasia e sobrevivência por mais de 37 meses de três deles.

Prognóstico

O prognóstico para pacientes com neoplasia testicular é favorável, exceto quando ocorre aplasia de medula ou metástase. Em casos em que ocorre pancitopenia, a transfusão sanguínea pode ser indicada, inclusive antes da cirurgia. Os sinais de feminização desaparecem 4 a 6 semanas após a orquiectomia (Figura 44.13), exceto se ocorrerem metástases com produção contínua de estrógenos por parte das células metastáticas. A persistência da mielotoxicidade após a cirurgia por até 2 meses pode indicar prognóstico desfavorável, mesmo com a terapia auxiliar agressiva.

Perspectivas futuras

Estudo recente sobre alternativas de marcadores tumorais aponta para o uso da calretinina no tratamento de neoplasias testiculares em cães. Essa proteína é carreadora de cálcio, está presente de modo abundante nos tecidos neurais normais e tem sido evidenciada como um marcador viável em neoplasias testiculares humanas. Pela avaliação imuno-histoquímica de 102 amostras dos três tipos celulares mais frequentes de neoplasias testiculares e de tecido normal, concluiu-se que a expressão da calretinina foi restrita para as células de Leydig em tecidos tumorais. Sua expressão foi detectada em tumores de células de Sertoli, seminomas e leydigocitomas, sugerindo uma possível alternativa no uso de marcadores na imuno-histoquímica.

A avaliação do índice de proliferação celular, mediante a utilização de antígeno nuclear de proliferação celular e Ki-67, tem sido realizada em tumores de células de Sertoli e seminomas. Tumores anaplásicos normalmente expressam maior índice de proliferação celular quando comparados aos tumores bem diferenciados. Outro estudo com regiões organizadoras de nucléolo (AgNOR) demonstrou que seminomas invasivos intraductais e seminomas difusos apresentaram alta contagem de AgNOR, contrapondo-se à sua baixa contagem nos seminomas não invasivos intraductais bem diferenciados. Entretanto, são necessárias novas pesquisas para determinar se o AgNOR é um fator prognóstico seguro para cães portadores de sertolinoma e seminomas.



Figura 44.13 Tumor de células de Sertoli em um cão adulto, da raça Husky Canadense. A. Anterior ao tratamento, notam-se alopecia e hiperpigmentação generalizada. B. Crescimento inicial da pelagem 2 meses após o tratamento (orquiectomia). C. Pelagem totalmente restabelecida 4 meses após o tratamento.

Neoplasias prostáticas em cães

Incidência e etiologia

A neoplasia de maior frequência na próstata dos cães é o adenocarcinoma (Figura 44.14). Outros tipos são também relatados, como carcinoma pouco diferenciado, fibromioma, linfomas, liomioma, hemangiossarcoma,

sarcoma, carcinoma epidermoide e carcinoma das células transicionais. Em geral, esse último é secundário à neoplasia de bexiga e uretra.

O adenocarcinoma prostático geralmente é diagnosticado em cães mais idosos, sendo a média de idade entre 8 e 11 anos. Esse tumor ocorre tanto em machos castrados (44,2%) quanto em machos inteiros (55,8%), entretanto alguns autores relatam que machos inteiros são mais predispostos ao desenvolvimento da neoplasia. A orquiectomia pode aumentar a incidência e a agressividade de carcinomas prostáticos em cães, em especial quanto ao desenvolvimento de metástase pulmonar, quando comparados a cães inteiros. Não existem evidências de que as neoplasias prostáticas sejam hormônio-dependentes. Também não se relata predisposição racial no aparecimento desse tipo de neoplasia.

Comportamento natural

Os carcinomas prostáticos são localmente invasivos e podem se desenvolver dentro da uretra prostática, causando obstrução urinária. Podem também comprimir o reto, causando distúrbios intestinais. Outra possível complicação é a invasão tumoral para dentro da bexiga e musculatura pélvica. As metástases são comuns e ocorrem por vias hematógenas e linfáticas, acometendo principalmente linfonodos ilíacos, região lombar e pulmões. É comum observar metástases logo na primeira consulta, pois normalmente os cães são levados para o atendimento quando há sinais clínicos e consequentemente neoplasia em estádio avançado. A próstata não é um órgão incluído no exame clínico de rotina.

Os carcinomas prostáticos em cães e em seres humanos apresentam alta propensão a manifestar metástase óssea, especialmente nos ossos pélvicos (Figura 44.15). Em 24% dos cães com carcinoma prostático submetidos à necropsia, há metástase óssea, sendo esta a principal manifestação clínica de malignidade em 55% dos casos. Outra observação é que os animais que apresentam metástase óssea são mais jovens que aqueles que não a

apresentam. Esse resultado sugere uma possível influência da idade no comportamento biológico dessa neoplasia. Os principais órgãos-alvo da metástase são as vértebras lombares e a pelve.

Sinais clínicos

Os sinais clínicos das neoplasias prostáticas são em geral os mesmos observados nas neoplasias do trato urinário e podem ser disúria e hematúria. Sinais gastrintestinais, como constipação intestinal e tenesmo, e sistêmicos, como astenia, perda de peso e dor abdominal, também podem ser observados. Ataxia pode ser notada em razão da compressão da medula espinal nas vértebras em decorrência de metástases e, em alguns casos, as porções proximais do fêmur e da tíbia podem ser afetadas. Por fim, cães com metástase pulmonar difusa manifestam intolerância ao exercício, taquipneia e dispneia nos estádios mais avançados da doença.

Diagnóstico

No exame físico, é comum que a próstata se encontre aumentada, palpável, de dimensões variadas, firme, nodular, assimétrica e muitas vezes cística. Durante o exame clínico, por palpação retal, deve-se investigar se existe aumento de volume dos linfonodos sublombares.

O exame radiográfico da próstata com suspeita de neoplasias revela, em geral, aumento de volume de dimensões variáveis do órgão, podendo não diferir das dimensões da próstata de cães com hipertrofia prostática benigna. Em alguns casos de neoplasias prostáticas, observam-se densidades minerais parenquimatosas de formas irregulares. Irregularidades e defeitos no preenchimento da uretra prostática são observados na uretrografia retrógrada. Podem ocorrer estenose da uretra prostática e distribuição assimétrica do parênquima do órgão, mas esse achado não é suficiente para fechar o diagnóstico. A ultrassonografia da próstata traz informações importantes que podem sugerir a presença de uma neoplasia (Figura 44.16). A palpação transretal da glândula prostática pode revelar

aumento de volume, assimetria entre os lóbulos, aderência na cavidade pélvica, nodulações e aumento da sensibilidade, sendo considerado um exame inicial indicativo de neoplasia.

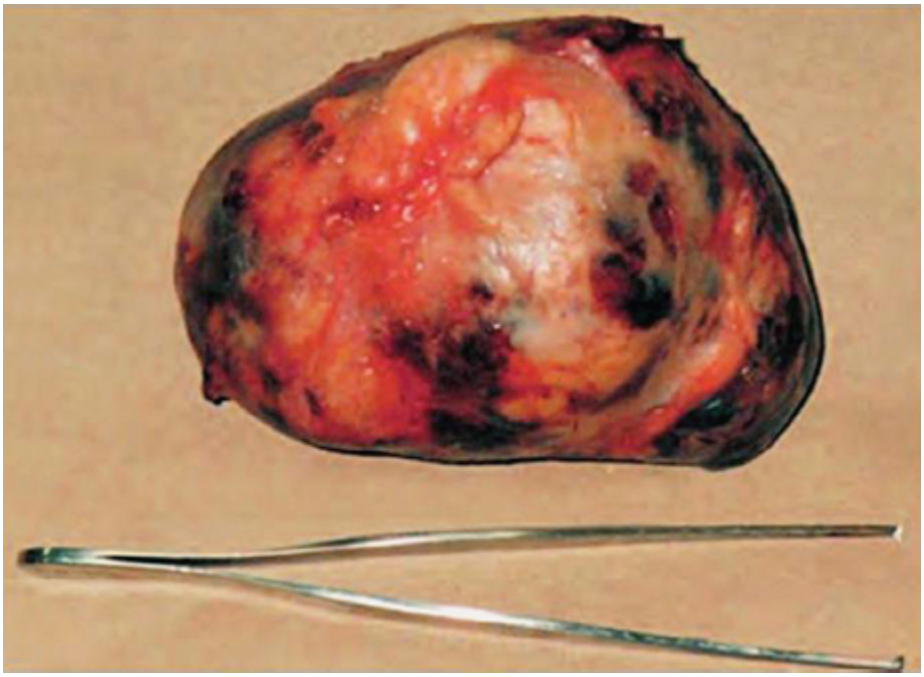


Figura 44.14 Aspecto macroscópico de adenocarcinoma prostático canino em um cão, sem raça definida, adulto.



Figura 44.15 Mestástase pélvica (ísquio seta) de neoplasia prostática (adenocarcinoma) em cão adulto da raça Dachshund, 8 anos.

O exame citológico do ejaculado e a massagem da próstata podem ser executados, sendo eficazes principalmente nos casos de adenocarcinoma, nos quais células neoplásicas podem ser encontradas. O diagnóstico definitivo somente será confirmado quando realizada biopsia excisional ou incisional para exame histopatológico.

A biopsia por punção com agulha fina pode ser realizada; para tanto, é importante o auxílio da ultrassonografia como guia. A abordagem deve ser por via perirretal ou transabdominal (Figura 44.17) com prévia sedação e anestesia local. Esse procedimento pode ser seguido por hematúria temporária. É importante lembrar que é comum a ocorrência de adenocarcinoma prostático em glândulas que também estão hipertrofiadas e que podem conter cistos ou infecção e, por isso, as amostras coletadas pela biopsia devem ser interpretadas com cautela. Em razão disso, as biopsias por punção de agulha estão contraindicadas caso esteja presente um abscesso, pois pode ocorrer peritonite localizada após esse procedimento. A terapia com antibióticos pode prevenir a infecção após a biopsia, contudo é

importante ressaltar que a próstata apresenta uma barreira hematoprostática, e nem todos os antibióticos são capazes de atravessar essa barreira.

Na Medicina, a concentração de proteína secretória da próstata (PSA) é utilizada para avaliar a presença de carcinomas prostáticos, mas em cães esse exame não é significativo, pois não existe diferença entre os animais normais e os que apresentam neoplasias. A CPSE (*canine prostate-specific arginine*) e a fosfatase ácida foram também testadas como marcadores de neoplasias prostáticas, porém não há valor diagnóstico dessas proteínas nos casos de neoplasias prostáticas nos cães.



Figura 44.16 Exame ultrassonográfico da próstata de um cão adulto, sem raça definida. É possível notar aumento do tamanho prostático, com presença de ecogenicidade mista.

Estadiamento

A classificação por estádios clínicos dos tumores da próstata se faz por comportamento do tumor primário, envolvimento dos linfonodos regionais e presença de metástases:

- Tumor primário (T):
  - T0: sem evidência do tumor
  - T1: tumor intracapsular, circundado por glândula normal
- Linfonodos regionais (ilíacos internos e externos, N):
  - N0: sem envolvimento do linfonodo regional
  - N1: envolvimento do linfonodo regional
  - N2: envolvimento dos linfonodos regionais e justar regionais
- Metástase a distância (M):
  - M0: ausência de metástases a distância
  - M1: presença de metástases a distância (especificar os locais).
  - Os linfonodos regionais são os ilíacos internos e externos.

Tratamento

Os únicos tratamentos para a neoplasia prostática em cães são a excisão cirúrgica total ou parcial e a radioterapia transcirúrgica. Nenhum desses procedimentos está associado ao prognóstico favorável, porque comumente a metástase ocorre antes do diagnóstico. A prostatectomia está associada à elevada incidência de incontinência urinária, como resultado de reduções nas pressões uretrais, em particular do esfíncter uretral externo e da instabilidade da musculatura detrusora.

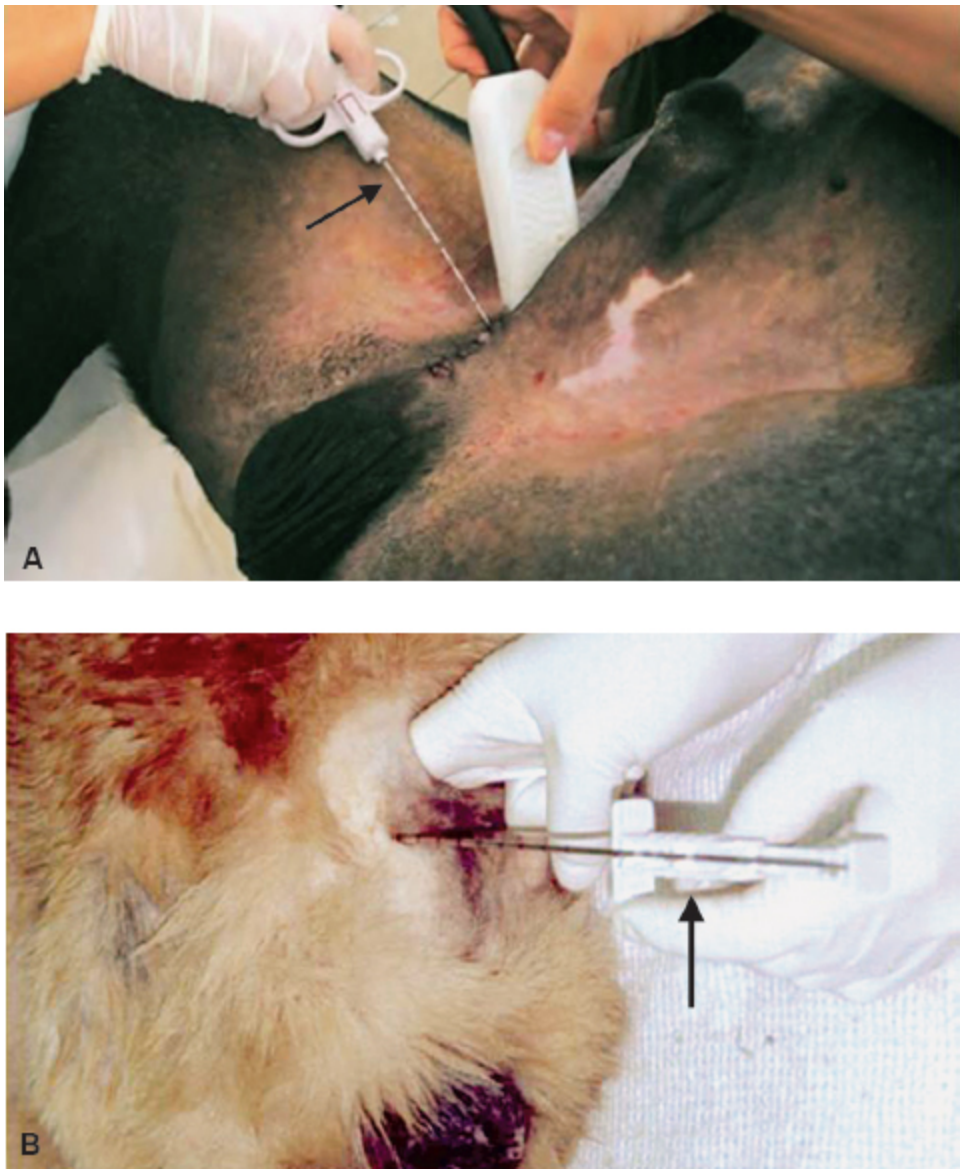


Figura 44.17 Realização de uma biopsia prostática transabdominal guiada por ultrassom (A) e perirretal (B) com agulha para biopsia (setas).

A radioterapia paliativa com 20 a 30 Gy, durante o transoperatório, proporcionou aumento da sobrevida dos cães (média de 114 dias). Em um relato de caso com terapia fotodinâmica, não houve progressão da neoplasia por 98 dias. Na prostatectomia parcial com *laser* de neodímio:ítrio-alumínio-granada (*neodymium:yttrium-aluminum-garnet* – Nd:YAG), em um estudo com oito cães, a média de sobrevida foi de 103 dias. Em relação à quimioterapia, ainda não há relatos sobre sua efetividade.

Em um estudo recente, de um total de 24 cães com neoplasias prostáticas, 11 foram submetidos à técnica de prostatectomia subtotal intracapsular, 10, à prostatectomia total e 3 sofreram eutanásia por solicitação dos proprietários. Observaram-se um tempo de sobrevida melhor e menos complicações pós-operatórias, principalmente na incontinência urinária dos animais submetidos à técnica intracapsular. Não há dados publicados que documentem o aumento do tempo de sobrevida após a prostatectomia em cães afetados nem quando são utilizados métodos terapêuticos antiandrógenos, como o cetoconazol e a finasterida.

Atualmente, sabe-se que a ciclo-oxigenase 2 (COX-2), principal responsável pela produção de prostaglandina E2, está envolvida na proliferação celular, na inibição da apoptose, na supressão do sistema imune e no aumento da angiogênese. Em um estudo recente, a expressão da proteína COX-2 em carcinomas prostáticos de cães foi de 88,2%, sugerindo que a utilização de inibidores da COX-2 (piroxicam) pode ser efetiva no aumento da sobrevida desses pacientes, maximizando os resultados da terapia antiblástica convencional.

Recentemente, a imunoterapia para o tratamento de neoplasias prostáticas em humanos foi testada com relativo sucesso, para auxiliar no tratamento de cães acometidos pelo adenocarcinoma prostático. Nesse sentido, o cão tem sido o principal modelo experimental para a realização desses estudos. O produto já está disponível no mercado para uso humano.

Prognóstico

O diagnóstico precoce pode ser acompanhado de um melhor prognóstico. O tempo de sobrevida após o diagnóstico de neoplasia prostática em cães depende do histopatológico e da presença ou ausência de metástases.

Perspectivas futuras

A inovação no âmbito do tratamento tende para o uso da biologia molecular para a caracterização das neoplasias prostáticas. Um estudo relata a

homologia entre a polissomia do cromossomo 13 do carcinoma prostático canino e o cromossomo 8 da próstata neoplásica em seres humanos. Esses cromossomos são responsáveis pela anormalidade citogenética do parênquima da referida glândula. O maior domínio do conhecimento da biologia molecular da próstata neoplásica sugere uma tentativa de entender o comportamento da malignidade das células alteradas, a fim de buscar terapêuticas mais eficazes para esse tipo de afecção na próstata. A terapêutica radical (prostatectomia) é ainda a mais eficaz, mas o uso de agentes antineoplásicos e com menor toxicidade para o organismo deve ser investigado para possibilitar melhor prognóstico.

Neoplasias de pênis, prepúcio e escroto em cães

As principais neoplasias de pênis nos cães são fibropapiloma, carcinoma de células escamosas, tumor venéreo transmissível e outros tumores mesenquimais (fibrossarcoma, linfossarcoma, hemangiossarcoma e mastocitomas) (Figura 44.18). Esses tumores constituem 0,24% dos tumores nos cães. A incidência da neoplasia peniana não é influenciada pela castração, exceto para o tumor venéreo transmissível. As neoplasias prepuciais e escrotais do cão seguem os mesmos comportamento e incidência que as neoplasias do sistema tegumentar. Sendo as mais comuns os mastocitomas (Figuras 44.19 e 44.20), os melanomas e os carcinomas das células escamosas.



Figura 44.18 Hemangiossarcoma localizado na região média do prepúcio de um cão adulto da raça Pitbull. O cão apresentava metástase no baço, removida na cirurgia.



Figura 44.19 Mastocitoma escrotal (seta em A) em cão adulto, sem raça definida. B. É possível notar o aumento de volume do escroto. C. É possível observar os testículos atrofiados e sem outras alterações aparentes.

Com exceção do tumor venéreo transmissível, o tratamento é o mesmo para as neoplasias de pênis, prepúcio e escroto, ou seja, exérese cirúrgica com amplas margens de segurança (Figura 44.21). Se necessário, estabelecer terapia adjuvante. Em algumas situações, são indicadas a penectomia parcial ou total e uretrostomia a fim de assegurar a ampla margem de segurança (Figuras 44.22 e 44.23).



Figura 44.20 Mastocitoma escrotal em um cão adulto, sem raça definida.

Neoplasias testiculares em gatos

Os relatos das afecções neoplásicas na genitália e nas glândulas de gatos são muito raros. De acordo com fontes norte-americanas, somente dois casos de neoplasias testiculares foram descritos. Um dos gatos era criptorquídico bilateral e ambos apresentaram tumor de células de Sertoli e não manifestaram sinais de feminilização ou alterações prostáticas (metaplasia escamosa). Um deles apresentou metástase no fígado e

mastocitoma no baço e o outro apresentou seminoma, além do tumor de células de Sertoli. A maior frequência de tumores testiculares em felídeos selvagens sustenta a explicação de que uma das possíveis causas da baixa incidência de neoplasias testiculares em gatos domésticos se dá pelo hábito de castrá-los. Ademais, a incidência de criptorquidismo nos gatos é menor (1,7%), quando comparada aos cães, e não se sabe se os testículos ectópicos no gato são passíveis de sofrer alterações neoplásicas com frequência como nos cães.

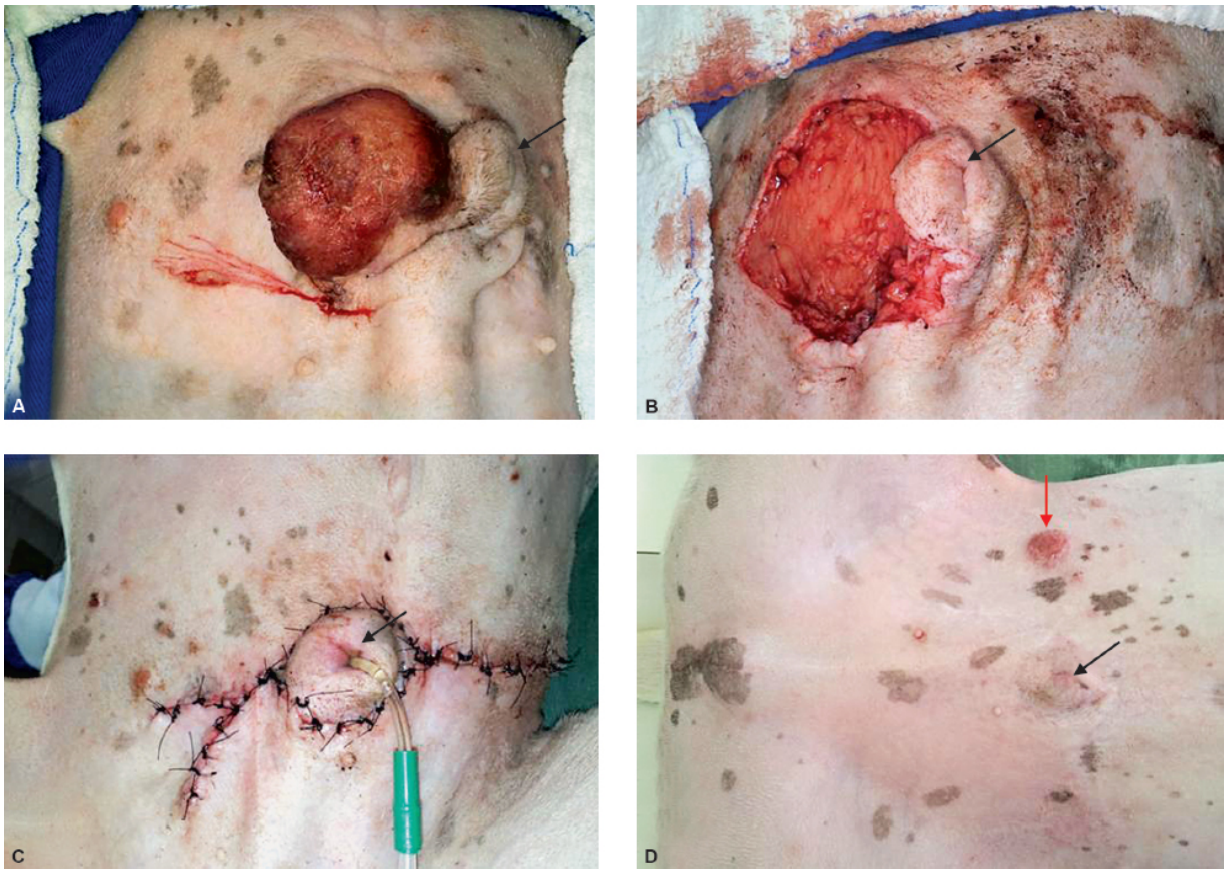


Figura 44.21 Carcinoma de células escamosas em cão adulto da raça Pitbull. A. Neoplasia localizada na região hipogástrica ventral, lateral esquerda à abertura prepucial (seta escura). B. Exérese da neoplasia com a preservação de parte do prepúcio e manutenção do pênis. C. Reconstrução da área afetada. D. Trinta dias após a cirurgia reconstrutiva; observa-se o desenvolvimento de outro nódulo (seta vermelha) retirado posteriormente.



Figura 44.22 Carcinoma de células escamosas em um cão adulto da raça Pitbull. A. Localização na bolsa testicular (seta). B. Localização prepucial, próximo à abertura do prepúcio (seta). C. Penectomia total, ablação da bolsa testicular e orquiectomia. D. Uretrostomia; notam-se a sonda uretral e a uretra seccionada na região escrotal (seta). E. Resultado após a cirurgia, com nova localização da abertura uretral (seta).

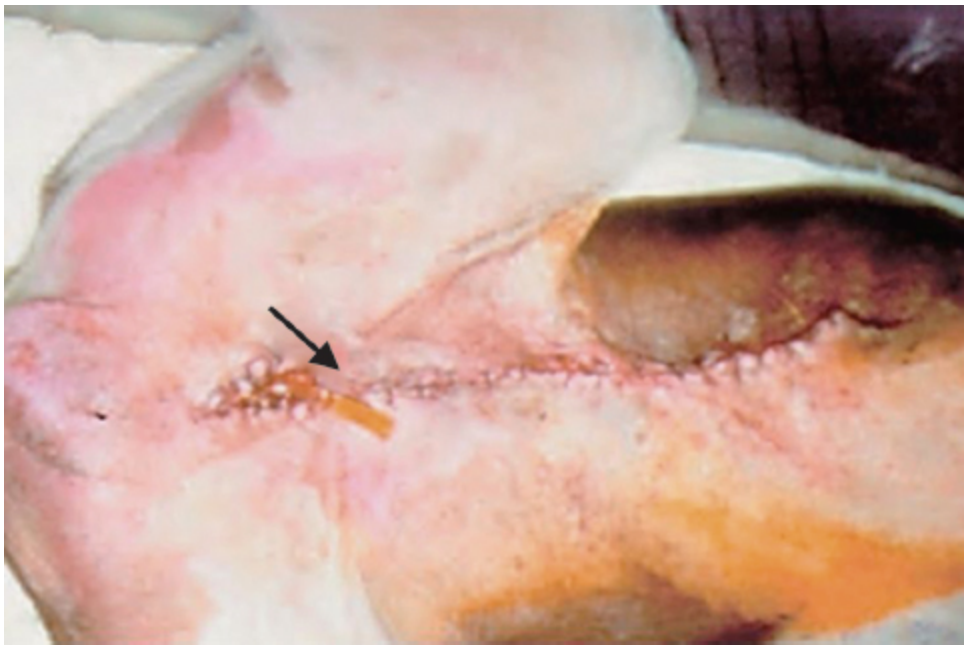


Figura 44.23 Aspecto de exérese cirúrgica de carcinoma de células escamosas com amplas margens de segurança em um cão adulto, sem raça definida. É possível verificar a realização de penectomia parcial e a colocação de uma sonda uretral (seta).

Neoplasias prostáticas em gatos

Adenocarcinoma prostático é raro em gatos e apenas sete casos foram relatados em animais entre 11 e 22 anos. Em um dos casos, o macho era castrado e apresentava metástases no pulmão e no coração.

Tumor benigno e fibroadenoma também foram relatados. Todos apresentaram sinais no trato urinário inferior, como hematúria, disúria e obstrução uretral. A constipação intestinal foi um problema somente em um dos gatos. O escasso número de casos dificulta o estabelecimento de um tratamento ideal, mas há relato de um gato tratado com prostatectomia e quimioterapia adjuvante de doxorrubicina e ciclofosfamida com sobrevida de 10 meses após a cirurgia. Analgesia e suporte nutricional devem ser considerados.

Bibliografia

BRODEY, R. S.; MARTIN, J. E. Sertoli cell neoplasms in the dog. *Journal of American Veterinary Medical Association*, v. 133, p. 249-257, 1958.

BUSH, J. M.; GARDINER, D. W.; PALMER, J. S. *et al*. Testicular germ cell tumours in dogs are predominantly of spermatocytic seminoma type and are frequently associated with somatic cell tumours. *International Journal of Andrology*, v. 34, n. 4, p. e288–e295, 2011.

COOLEY, D. M.; WATERS, D. J. Tumors of the male reproductive system. In: WITHROW, S.; MACEWEN, G. E. *Small Animal Clinical Oncology.* 3 ed. Philadelphia: W. B. Saunders, p. 478-489, 2001.

CORNELL, K. K.; BOSTWICK, D. G.; COOLEY, D. M. *et al*. Clinical and pathologic aspects of spontaneous canine prostate carcinoma: a retrospective analysis of 76 cases. *Prostate*, v. 45, n. 2, p. 173-183, 2000.

CORRIA, L. A. M.; GOLGSCHMIDT, B.; CARVALHO, E. C. Q. *et* al. Análise citogenética de cães criptorquidas. *Revista Brasileira de Ciência Veterinária*, v. 10, n. 3, p. 136-139, 2003.

DENIES, S.; SANDERS, N. N. Recent progress in canine tumor vaccination: potential applications for human tumor vacines. *Expert Review of Vaccines*, v. 11, n. 11, p. 1375-1386, 2012.

DHALIWAL, R. S.; KITCHELL, B. E.; KNIGHT, B. L. *et al*. Treatment of aggressive testicular tumors in four dogs. *Journal of the American Animal Association*, v. 35, n. 4, p. 311-318, 1999.

DOXSSE, A. L.; YAGER, J. A.; BEST, S. J. Extratesticular interstitial and Sertoli cell tumors in previously neutered dogs and cats: a report of 17 cases. *Canadian Veterinary Journal*, v. 47, n. 8, p. 763-766, 2006.

ENGLAND, G. C. Ultrasonographic diagnosis of non-palpable Sertoli cell tumours in infertile dogs. *Journal of the Small Animal Practice*, v. 36, n. 11, p. 476-480, 1995.

FAN, T. M.; LORIMIER, L. P. Tumors of the male reproductive system. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 4. ed. St. Louis: Saunders Elsevier, p. 637-648, 2007.

FELDMAN, E. C.: NELSON, R. W. Disorders of the canine male reproductive tract. In: *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction.* Philadelphia: W.B. Saunders, p. 496-499, 1987.

GRIECO, V.; RICCARDI, E.; RONDENA, M. *et al*. Classical and spermatocytic seminoma in the dog: histochemical and immunohistochemical findings. *Journal of Comparative Pathology*, v. 137, n. 1, p. 41-46, 2007.

HAYES, J. R. H. M.; WILSON, G. P.; PENDERGRASS, T. W. *et al*. Canine cryptorchism and subsequent testicular neoplasia: Case-control study with epidemiologic update. *Teratology*, v. 32, n. 1, p. 51-56, 1985.

JOHNSTON, S. D. Sistemas reprodutivos. In SLATTTER, D. *Manual de Cirurgia de Pequenos Animais*. Philadelphia: W. B. Saunders, v. 2, p. 2583-2591, 1998.

JOHNSTON, S. D.; KUSTRITZ, M. V. R.; *et al*. Disorders of the canine testes and epididymes. In: *Canine and Feline Theriogenology*. Philadelphia: W.B. Saunders, p. 324-329, 2001.

KIM, O.; KIM, K. S. Seminoma with hyperesterogenemia in aYorkshire terrier. *Journal of Veterinary Medical Science,* v. 67, n. 1, p. 121- 123, 2005.

L'EPLATTENIER, H. F.; VAN NIMWEGEN, S. A.; VAN SLUIJS, F. J. *et al*. Partial prostatectomy using Nd:YAG *laser* for management of canine prostate carcinoma. *Veterinary Surgery*, v. 35, n. 4, p. 406-411, 2006.

LEROY, B. E.; LECH, M. E.: Prostatic carcinoma causing urethral obstruction and constipation in a cat. *Journal of Feline Medical Surgery,* v. 6, p. 397-400, 2004.

LEROY, B. E.; THUDI, N. K. L.; NADELLA, M. V. *et al*. New bone formation and osteolysis by a metastática, highly invasive canine prostate carcinoma xenograft. *Prostate*, v. 66, n. 11, p. 1213-1222, 2006.

LIPOWITZ, A. J.; SCHAWARTZ, A.; WILSON, G. P. Testicular neoplasm and concomitant clinical changes in the dog. *Journal of American Veterinary Medical Association*, v. 163, p. 1364-1368, 1973.

LUCROY, M. D.; BOWLES, M. H.; HIGBEE, R. C.: Photodynamic therapy for prostatic carcinoma in a dog, *Journal of Veterinary Internal Medicine,* v. 17, p. 235-237, 2003.

MASSERDOTTI, C.; BONFANTI, U.; DE LORENZI, D. *et al*. Cytologic features of testicular tumors in dog. *Journal of Veterinary American Physiology and Pathology Clinical Medical*, v. 52, n. 7, p. 339-346, 2005.

MCENTEE, M. C. Reproductive oncology. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, v. 17, n. 3, p. 133-149, 2002.

MILLIS, D. L.; HAUPTMAN, J. G.; JOHNSON, C. A. Cryptorchidism and monorchism in cats: 25 cases (1980-1989). *Journal of American Veterinary Medical Association*, v. 200, p. 1128-1130, 1992.

MISCHKE, R.; MEURER, D.; HOPPEN, H. O. *et al*. Blood plasma concentrations of oestradiol-17β, testosterone and testosterone/oestradiol ratio in dogs with neoplastic and degenerative testicular diseases. *Research in Veterinary Science*, v. 73, n. 3, p. 267-272, 2002.

MOORE, A. S.; OGILVIE G. K. Tumors of the reproductive tract. In: OGILVIE G. K.; MOORE, A. S. *Feline Oncology: a comprehensive guide to compassionate care*. New Jersey: Veterinary Learning Systems, p. 347-348, 2001.

MORAES, L. A.; PEREIRA, A. C. A.; MONGER, S. G. B. *et al*. Canine solid leydigocitoma: case report. *Ciência Animal*, v. 22, n. 1, Supl., p. 560-563, 2012.

MORAES e SILVA, G. M.; SILVEIRA, B. M.; SILVA, G. R. *et al*. Nódulo mamário em cão criptorquídico – relato de caso. IX Jornada de Ensino, Pesquisa e Extensão – JEPEX. Recife,

CEGOE – Centro de Ensino de Graduação, 19 a 23 de outubro de 2009. Universidade Federal de Pernambuco, p. 1-2.

MORRISON, W. B. Cancer of the male reproductive tract. In: *Cancer in dogs end cats* 2. ed. Jackson: Teton New Media, p. 558-564, 2002.

OBRADOVICH, J.; WALSHAW, R.; GOULLAUD, E. Influence of castration on the development of prostatic carcinoma in the dog 43 cases (1978–1985). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 1, n. 4, p. 183-187, 1987.

PETERS, M. A. J.; JONG, F. H.; TEERDS, K. J. *et al*. Ageing, testicular tumours and the pituitary–testis axis in dogs. *Journal of Endocrinology*, v. 166, p. 153-161, 2000.

PETERS, M. A. J.; ROOIJ, D. G.; TEERDS, K. J. *et al*. Spermatogenesis and testicular tumours in ageing dogs. *Journal of Reproduction and Fertility Supplement*, v. 120, p. 443-452, 2000.

PETERS, M. A. J.; TEERDS, K. J.; VAN DER G. A. A. G. I. *et al*. Use of antibodies against LH receptor, 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase and vimentin to characterize different types of testicular tumour in dogs. *Reproduction*, v. 121, n. 2, p. 287-296, 2001.

PHILIBERT, J. C. Tumores do sistema reprodutivo. In: ROSENTHAL, R. *Segredos em Oncologia Veterinária*. NewYork: Hanley & Belfus, p. 202-205, 2001.

QUARTUCCIO, M.; MARINO, G.; GARUFI, G. *et al*. Sertoli cell tumors associated with feminizing syndrome and spermatic cord torsion in two cryptorchid dogs. *Journal of Veterinary Science*, v. 13, n. 2, p. 207-209, 2012.

RADI, Z. A.; MILLER, D. L. Immunohistochemical expression of calretinin in canine testicular tumours and normal canine testicular tissue. *Research Veterinary Science*, v. 79, n. 2, p. 125-129, 2005.

RESTUCCI, B.; MAIOLINO, P.; PACIELLO, O. *et al*. Evaluation of angiogenesis in canine seminomas by quantitative immunohistochemistry. *Journal of Comparative Pathology*, v. 128, n. 4, p. 252-259, 2003.

RODASKI, S.; DE NARDI, A. B. Protocolos quimioterápicos antineoplásicos. In: *Quimioterapia Antineoplásica em Cães e Gatos*. Curitiba: Maio, p. 175, 2003.

SILVA, J. F. Sertolinoma maligno em testículo ectópico de gato (Felis catus). *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*, v. 97, n. 542, p. 87-92, 2002.

SORENMO, K. I.; GOLDSCHMIDT, M. H.; SHOFER, S. S. Evaluation of cyclooxygenase-1 e cyclooxygenase-2 expression and the effect of cyclooxygenase inhibitors in canine prostatics carcinoma. *Veterinary Compendium Oncology*, v. 2, p. 13- 23, 2004.

SOUZA, F. F.; MARTINS, M. I. M. Afecções do aparelho reprodutor do cão e do gato – alterações da bolsa escrotal, testículos, epidídimos, pênis e prepúcio no cão e no gato. *MedVep*, v. 3, n. 9, p. 32-45, 2005.

SOUZA, F. F.; MARTINS, M. I. M. Afecções do aparelho reprodutor do cão e do gato – alterações prostáticas no cão. *MedVep*, v. 3, n. 9, p. 61-75, 2005.

SPUGNINI, E. P.; BARTOLAZZI, A.; RUSLANDER, D. Seminoma with cutaneous metastases in a dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*, v. 36, n. 3, p. 253-256, 2000.

TAKIGUCHI, M.; IIDA, T.; KUDO, T. *et al.* Malignant seminoma with systemic metastases in a dog. *Journal of the Small Animal Practice*, v. 42, n. 7, p. 360-362, 2001.

THE WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Internal Report of the First and Second WHO Consultations on the Biological Behaviour and Therapy of Tumors of Domestic Animals*. Genebra: WHO, 1978/1979.

TURSI, M.; COSTA, T.; VALENZA, F. *et* al. Adenocarcinoma of the disseminated prostate in a cat. *Journal of Feline Medicine & Surgery*, v. 10, n. 6, p. 600-602, 2008.

VLASIN, M.; RAUSER, P.; FICHTEL, T. *et al*. Subtotal intracapsular prostatectomy as a useful treatment for advanced stage prostatics malignancies. *Journal of the Small Animal Practice*, v. 47, n. 9, p. 512-516, 2006.

WALLACE, L. J.; COX, V. S. Canine crytorchidism. In: BONAGURA, J. D.; TWEDT, D. C. *Current Veterinary Therapy XIV*. Philadelphia: Saunders, p. 1244, 2008.

WINKLER, S.; REIMANN-BERG, N; ESCOBAR, H. M. *et al*. Polysomy 13 in a canine prostate carcinoma underlining its significance in the development of prostate cancer Journal Cancer Genetic and Cytogenetic, v. 169, n. 2, p. 154-158, 2006.

OceanofPDF.com

45 Tumores Ósseos

Carlos Roberto Daleck, Cláudia Sampaio Fonseca Repetti, Bruno Watanabe Minto e João Moreira da Costa Neto

Osteossarcoma apendicular

Os sarcomas ósseos são classificados em: tumores centrais ou medulares; e periféricos ou periosteais. Os centrais ou medulares são os mais comuns e representados pelo osteossarcoma (OSA), sendo este o mais frequente (80%) entre os sarcomas ósseos malignos diagnosticados no cão, seguidos pelo fibrossarcoma e hemangiossarcoma. Tumores periféricos ou periosteais são representados principalmente pelo condrossarcoma periosteal, fibrossarcoma periosteal e osteossarcoma periosteal, porém esses tumores são menos agressivos do que os centrais ou medulares.

O OSA é definido como um tumor maligno mesenquimatoso, produtor de matriz óssea de caráter reativo ou metaplásico, ou seja, é caracterizado pela proliferação de células mesenquimais primitivas malignas, com diferenciação osteoblástica, que produzem osteoide ou osso imaturo, cuja essa matriz óssea é de caráter reativo ou metaplásico.

Observa-se OSA apendicular com mais frequência em cães de raças grandes e gigantes, com probabilidade de desenvolvimento 61 a 185 vezes maior em cães com peso acima de 36,5 kg. As raças mais acometidas são São Bernardo, Dinamarquês, Setter Irlandês, Dobermann, Pastor-alemão,

Golden Retriever, Boxer, Rottweiler, Fila Brasileiro e Mastiff. Uma das hipóteses para a pouca frequência em cães de pequeno porte é que as placas epifisárias fecham-se precocemente em relação aos cães de grande porte, diminuindo a tendência a traumas nessa região.

Quanto à idade de aparecimento do OSA, existe certa variação. Alguns estudos demonstraram maior frequência em cães de média idade – em torno de 7,5 anos. Entretanto, já foi relatado um caso de OSA apendicular em um filhote de 6 meses de idade. Nas costelas, esse tumor acomete cães adultos em idade mais jovem, com média de 4 a 5,5 anos.

Cães machos apresentam frequência ligeiramente maior que as fêmeas (1,5:1), com exceção das raças São Bernardo, Rottweiler e Dinamarquês, em que se observa maior frequência nas fêmeas.

O OSA desenvolve-se principalmente (75% dos casos) em ossos longos, sendo conhecido como osteossarcoma apendicular; o restante, 25%, origina-se no esqueleto axial e no crânio. Observa-se que em cães com mais de 28 kg há maior frequência (92%) de osteossarcoma apendicular. Os membros torácicos são os mais acometidos, representando 74%; os membros pélvicos apresentam uma frequência menor, o que corresponde à proporção de 2:1, respectivamente. Essa incidência se deve ao fato de que aproximadamente 60% do peso corpóreo dos cães é distribuído nos membros torácicos. A maioria dos OSA origina-se no canal medular de ossos longos, geralmente na região de metáfise, mas alguns se originam na superfície cortical, no periósteo e em sítios extraesqueléticos, como glândula mamária, fígado, baço, intestino, tecido subcutâneo, rins, testículo, vagina, olhos, ligamento gástrico e glândula adrenal.

A região metafisária de ossos longos é o sítio primário mais comum de ocorrência do OSA apendicular. A porção distal do rádio (Figuras 45.1 e 45.2) é a mais frequentemente afetada, seguida pela porção proximal do úmero, representando 60% dos casos. Outros locais comuns são as porções distais do fêmur e da tíbia, proximal da tíbia, distal da ulna e, menos

comumente, a porção proximal do fêmur. É rara a ocorrência de OSA nas regiões ósseas adjacentes ao cotovelo.

A etiologia do OSA canino permanece desconhecida. Porém, especula-se a importância viral na origem dessa neoplasia, já que pode ocorrer em ninhadas e ser induzida experimentalmente pela injeção de células tumorais em fetos caninos. Entretanto, ainda não se isolou nenhum vírus responsável pelo surgimento do OSA. Outra teoria simples baseia-se na evidência de que o OSA tende a ocorrer nos ossos que sustentam os maiores pesos e em sítios adjacentes às fises de fechamento tardio, e que esses animais de grande porte são predispostos a pequenos e múltiplos traumas nas regiões metafisárias, sendo estas de maior atividade celular. A sensibilização de células nessa região pode iniciar a doença pela indução de sinais mitogênicos, aumentando a probabilidade de desenvolvimento de uma linhagem mutante. Existem relatos de OSA nos sítios prévios de fraturas associados a implantes metálicos e que são acometidos por osteomielite crônica e também em fraturas nas quais não se utilizou nenhuma forma de fixação interna.

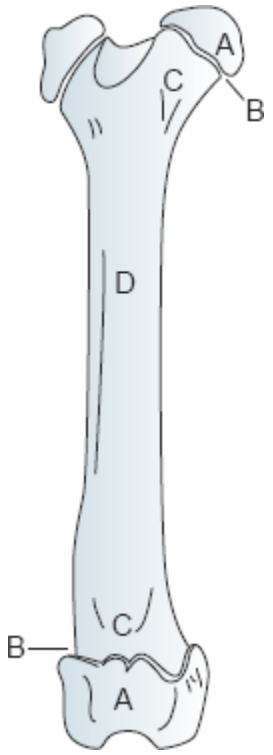


Figura 45.1 A. Epífise. B. Fise. C. Metáfise. D. Diáfise. Esquema representativo de fêmur, indicando os locais mais comuns do osteos-sarcoma, com destaque para a região metafisária.



Figura 45.2 Aumento de volume em região distal do rádio (osteos-sarcoma) de cão da raça Fila Brasileiro.

Infartos ósseos associados ao desenvolvimento de OSA apendicular têm sido relatados em cães. São mais frequentes em cães de pequeno porte, porém não são conhecidas suas implica-ções clínicas.

A forte associação entre raça e predisposição ao OSA sugere que fatores genéticos desempenham um papel fundamental na determinação da suscetibilidade à doença. Alterações genéticas foram observadas em cães com OSA e relatadas como importante fator de risco para o desenvolvimento desse tumor. A proteína p53 tem como função preservar a integridade do código genético das células[1], induzindo a morte celular e causando a supressão do tumor. As mutações do gene *p53* também podem resultar em uma alteração da função da proteína, relacionada com a

progressão tumoral e com a instabilidade gênica, o que leva a uma proliferação celular excessiva.[2] Logo, a mutação e a inativação do p53 estão associadas ao OSA canino, o que sugere que alguns cães podem ter uma predisposição genética. A doença é mais agressiva nos ossos longos, local onde ocorre com mais frequência.[3]

O antígeno nuclear de proliferação celular (PCNA) também pode ter sua expressão elevada no osteossarcoma e teria uma relação direta com a recidiva da doença, sugerindo assim que sua presença estaria relacionada com a resistência ao tratamento quimioterápico.[4] O PCNA mostrou-se importante marcador a fim de avaliar a proliferação celular e indicar um aumento na quantidade de células tumorais. O oncogene MET é o receptor para o fator de crescimento hepatócrito citocina e estimula o crescimento de células normais e neoplásicas e alta expressão e ativação do oncogene MET (receptor tirosinoquinase) é relacionada com o início da progressão do osteossarcoma canino. O oncogene MET é altamente expresso no crescimento, na invasão e na metástase de osteossarcoma, via linfogênica.[5]

A tropomiosina-quinase A (TrkA) é um protoncogene altamente expresso por células ósseas, promovendo efeitos antiapoptóticos na divisão dos osteoblastos. Em osteossarcoma, é expressa em tumores primários e lesões metastáticas pulmonares, justificando que recentes investigações com antagonistas de TrkA poderiam ser nova opção de tratamento.[6]

O excesso de flúor ingerido com alimentos e água pelos cães se acumula nos ossos, provocando seu enfraquecimento, o que aumentaria a probabilidade de osteossarcoma. Estudos feitos nos EUA demonstram que a maioria das rações contém níveis de fluoreto de 1,6 a 2,5 vezes acima do permitido (0,2 mg/kg peso) e a maior parte de flúor se encontra nas farinhas de origem animal e seus derivados. Fatores de ação do flúor como acúmulo nos ossos, mitogenicidade que estimula a divisão celular e provoca uma rápida proliferação óssea, agiriam nos sítios de crescimento ósseo podendo causar uma estimulação excessiva das células-tronco e desencadear o

aparecimento de neoplasias. O hormônio de crescimento (GH) depende da somatomedina, que é uma proteína com um efeito potencializante para o crescimento ósseo.[3] A produção local de GH está envolvida na formação osteoide e os osteossarcomas podem perder a capacidade de produzir GH localmente segundo Kirpensteijn *et al. apud* Bersano.[3]

Cães afetados por tumores apendiculares apresentam claudicação como principal sintoma (Figura 45.3), podendo haver histórico de trauma discreto antes da claudicação.

Alguns cães podem ter atrofia muscular do membro afetado causado pela claudicação persistente. O OSA apendicular causa dor e claudicação, que tem geralmente início gradual com evolução aguda ou crônica com o membro apoiado em pinça.

A dor decorre de microfraturas ou da interrupção do periósteo induzido pela osteólise do osso cortical e pela extensão tumoral no canal medular. A osteólise é uma resposta típica da atividade osteoblástica. Cães com osteossarcoma frequentemente apresentam hiperalgesia – que é o aumento da resposta dolorosa a um estímulo doloroso e alodinia, resposta dolorosa a um estímulo indolor.[7]

As lesões antigas tendem a ser menos dolorosas, e a dor pode ser contínua ou súbita. Fraturas espontâneas podem ser observadas durante a evolução da doença, em virtude da osteólise, em especial daquelas que sofreram consolidação complicada, a exemplo das que cursam com osteomielite. Fraturas patológicas associadas à neoplasia exacerbam a claudicação, causam aumento na pressão do líquido intersticial e diminuição do fluxo sanguíneo em relação aos tecidos moles íntegros adjacentes, e isso ocasiona redução na oxidação tecidual podendo impedir a ação medicamentosa. Por ser invasivo, após algum tempo o OSA causa uma compressão tecidual significativa, impedindo a drenagem linfática normal, levando à formação de edema e sinal de *godet* positivo. O inchaço da área afetada pode ter ou não o envolvimento de tecidos moles adjacentes; já a

apresentação aguda leva a um diagnóstico presuntivo de problemas ortopédicos não neoplásicos atrasando assim o diagnóstico e o tratamento definitivo. Com o aumento da lesão tecidual, nota-se uma limitação do movimento da articulação adjacente.



Figura 45.3 Cão com dificuldade em apoiar o membro pélvico direito.

Outros sinais como assimetria, formação periosteal, fibroplasia, deformidade, atrofia muscular do membro afetado, linfonodos regionais aumentados de volume e com consistência firme, dificuldade de sentar e levantar e aumento da temperatura local podem ser observados à palpação do tumor.

Os sinais sistêmicos como febre, anorexia e perda de peso são incomuns na fase aguda da doença. Também podem apresentar anormalidades respiratórias associadas à metástase pulmonar (Figura 45.4).

Diagnóstico

O diagnóstico é baseado na história clínica (claudicação, emagrecimento progressivo e dificuldade respiratória), no exame físico (aumento de volume, sinais neurológicos e atrofias musculares), nos achados radiográficos (lise óssea) e cintigráficos, sendo a confirmação feita por biopsia e exame histopatológico.

Avaliação radiográfica

As avaliações radiográficas são importantes para analisar a extensão do envolvimento ósseo e distinguir neoplasias ósseas de outras condições não neoplásicas, como fraturas, osteomielites e doenças ósseas metabólicas. É possível fazer um diagnóstico sugestivo de tumor ósseo em um cão de grande porte com lesão óssea de aspecto radiográfico típico em local de preferência do tumor. A radiografia de suspeita de tumor ósseo maligno primário demonstra lise cortical, margens fracas entre os tecidos normais e anormais e proliferação e reação óssea periosteal ativa caracterizando uma lesão óssea agressiva. Observam-se lise óssea, mineralização e espículas periosteais (Figura 45.5); sendo a lise cortical o achado mais frequente, o que promove áreas de descontinuidade do córtex, causando fraturas espontâneas. Podem ser líticos, produtivos ou mistos, com calcificação estendendo-se para os tecidos moles adjacentes. Os tumores originam-se no canal medular e expandem-se causando erosão da cortical óssea. As lesões envolvem a metáfise como principal característica. O tumor, ao invadir a camada cortical do osso, promove a elevação do periósteo, com formação de osso reativo entre o periósteo e o córtex. Tem como limite de crescimento a articulação, não atingindo o osso subsequente e podendo invadir o tecido mole periarticular, o que pode causar aumento de tecidos moles e edema.

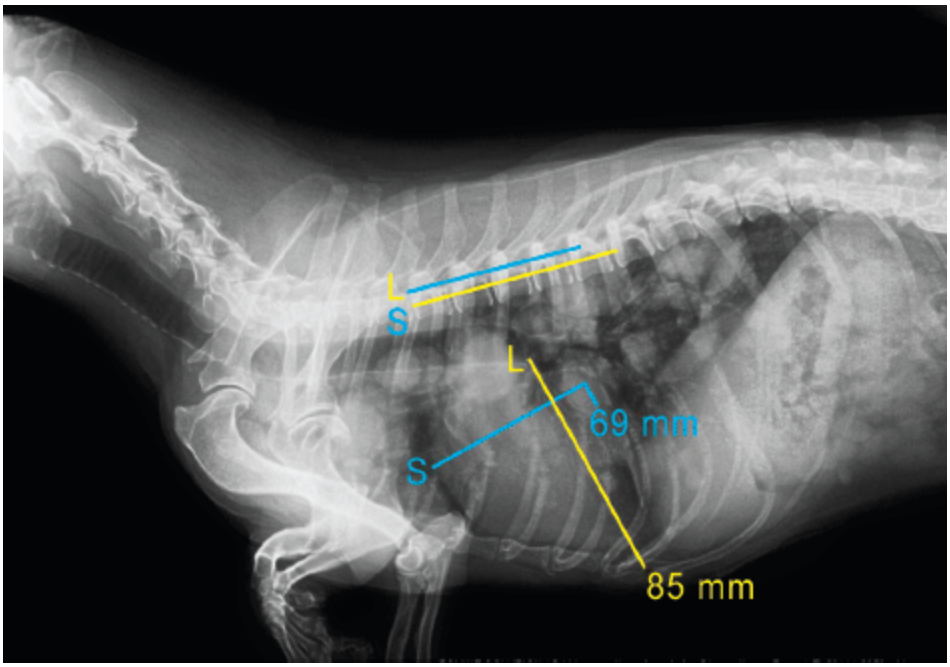


Figura 45.4 Radiografia do tórax de cão. É possível observar vários nódulos metastáticos no pulmão decorrentes de osteossarcoma apendicular.



Figura 45.5 Radiografia do membro torácico de cão na região distal da ulna. É possível observar lise cortical, mineralização e espículas periosteais.

Apresenta aspecto de “raios de sol” ou “explosão solar”, com triângulo de Codman: formação óssea densa na zona periférica da lesão, lise do padrão trabecular metafisário e destruição óssea com aspecto permeável em casos mais agressivos. Bordas irregulares com aspecto de “comido por traça” e contorno ósseo alargado ao longo de toda parte trabecular da epífise. Estes diagnósticos radiográficos são presuntivos, mas nenhum é patognômico.

Radiografias esqueléticas podem revelar neoplasias ósseas em aproximadamente 7% dos cães com sarcomas ósseos malignos primários confirmados. Como parte da rotina, radiografias torácicas, com incidências

laterais direita e esquerda e uma ventrodorsal, devem ser examinadas à procura de metástase pulmonar antes do tratamento.

Metástase no momento da consulta é detectada pelo exame radiográfico em apenas 5% dos animais[8], sendo a cintigrafia uma técnica de elevada sensibilidade para a detecção de lesões esqueléticas, porém não é específica para identificação de sítios ósseos tumorais, sendo qualquer região com atividade osteoblástica identificada pela cintigrafia óssea, incluindo osteoartrite e infecção. Detecção de metástases ósseas e avaliação de traumas são úteis ao estadiamento do tumor, sendo mais eficientes que o exame radiográfico. No Brasil, essa técnica é pouco empregada na Medicina Veterinária, em virtude de seu alto custo.

Ressonância magnética e tomografia computadorizada

A ressonância magnética (RM) é um meio diagnóstico com ótima qualidade de imagem indicada para estabelecer o estadiamento tumoral. É reconhecida como a melhor técnica de avaliação pré-operatória, especialmente na cirurgia de preservação do membro. Foi descrita como técnica com a melhor avaliação para extensão intramedular do tumor quando comparada à tomografia computadorizada (TC) ou cintigrafia óssea. Segundo Vignoli *et al.*[9], a RM não tem bom custo-benefício, por isso não está facilmente disponível na prática veterinária.

A TC avalia a extensão de envolvimento ósseo. Tem sido útil no planejamento da cirurgia, principalmente em tumores axiais, e também na avaliação de lesões metastáticas pulmonares com nódulos menores que 6 mm de diâmetro. Além disso, é excelente para avaliar tecidos moles adjacentes ao tumor ósseo.

Biopsia citológica e histopatológica

O diagnóstico definitivo de um tumor maligno em osso poderá ser sugerido por sinais clínicos, histórico, exame físico e achados de imagens.

Entretanto, o diagnóstico definitivo da neoplasia óssea requer biopsia do tecido tumoral e correta interpretação do tecido pela histopatologia.

Se o patologista relata presença de osso reativo, isso não deve ser interpretado como diagnóstico de neoplasia, porém não se pode descartar a presença de um processo patológico. Os tumores ósseos primários são circundados por uma cápsula fibrosa de tecido conjuntivo reativo e produtora de tecido periosteal; se a amostra é retirada da zona periosteal, não haverá a possibilidade de um diagnóstico preciso. Dessa forma, o problema não é a interpretação da lâmina, e, sim, como foi realizada a coleta da amostra.

A biopsia poderá ser aberta ou fechada. A aberta, ou seja, realizada por incisão de pele, permite a obtenção de quantidade ideal de tecido e maior precisão do resultado. Porém, essa técnica tem como desvantagem o risco de complicações pós-cirúrgicas, como formação de hematoma, infecção, disseminação do tumor e fraturas no momento da coleta da amostra.

A biopsia pode ser realizada com trépano (Figura 45.6) ou agulha de Jamshidi, cujo calibre pode ser variável; já o número da amostra deve ser múltiplo. Para realizar esse procedimento, é necessário aplicar anestesia geral.

Exame citológico

Embora a biopsia óssea para exame histopatológico permaneça como padrão para o diagnóstico de OSA canino, a citologia aspirativa com agulha fina (CAAF) pode propiciar o diagnóstico definitivo como meio menos invasivo e de baixo custo.

Cintigrafia óssea

A cintigrafia óssea, além de ótimo meio diagnóstico, pode ser útil no estadiamento de cães com OSA.

É uma técnica de elevada sensibilidade para detecção de lesões esqueléticas, porém não é específica para identificação de sítios ósseos tumorais. Com a cintigrafia, será identificada qualquer região com atividade osteoblástica, incluindo oste-oartrite e infecção.

Diagnóstico diferencial

Deve-se levar em conta qualquer lesão de aspecto lítico na radiografia como osteomielite bacteriana e micoses sistêmicas. A osteomielite bacteriana drena conteúdo purulento, e são observados sequestros na radiografia. Pode estar acompanhada de febre e alterações no leucograma, exceto nos casos crônicos. Incluem no diferencial avulsões e fraturas, displasias, doenças metabólicas ósseas, lesões em ligamentos e tendões, miopatias, lesões aos tecidos moles, corpo estranho, periostite, artrites, osteopatia hipertrófica pulmonar, panosteíte eosinofílica e osteopatia metafiseal, além de infartos ósseos e hipervitaminose A.

Tratamento

Antes de qualquer tratamento deve-se realizar hemograma, bioquímica sérica, urinálise, avaliação cardíaca e neurológi-ca, para desconsiderar outras patologias. É preciso descartar a presença de displasias ou mielopatias degenerativas que podem afetar as opções de tratamento.

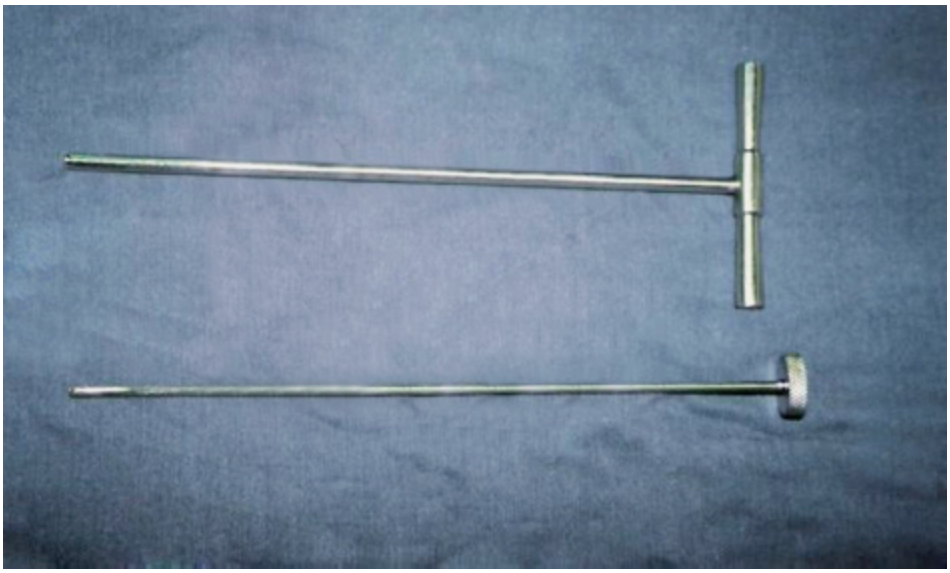


Figura 45.6 Trépano para biopsia óssea.

Após a confirmação de que não há metástases detectáveis, a etapa seguinte é a excisão do tumor primário por amputação ou uma técnica que poupe o membro. O objetivo terapêutico é a remoção do tumor primário para dar início à quimioterapia multimodal, pois sabe-se que esse tumor é bastante agressivo e tem como alvo principal os pulmões.

Tratamento cirúrgico

Amputação radical do membro

A maioria dos cães suporta bem a amputação no membro torácico ou pélvico. Uma vez ultrapassada a relação antropomórfica dos proprietários, estes consideram o resultado satisfatório, tanto do ponto de vista estético quanto em relação ao bem-estar animal. Em sua maioria, os cães apresentam pouco ou nenhum decréscimo na atividade física após a cirurgia.

A amputação deverá ser aconselhada por seu caráter radical e antiálgico, visando à melhoria no bem-estar e maior sobrevida ao animal. É o tratamento de eleição e mais efetivo para controle local do tumor e é indicado quando existem fraturas patológicas associadas à neoplasia que

podem causar aumento de infecções. Antes de se considerar a amputação, exames ortopédicos e neurológicos completos devem ser realizados para se ter a certeza de que não há outro problema passível de dificultar a deambulação com três membros. Os proprietários também são aconselhados a respeito dos cuidados após a amputação. Só deverá ser realizada após a avaliação do tórax (no mínimo, uma radiografia dupla do tórax, perfis direito e esquerdo). Não é aconselhada em raças gigantes, cães pesados com tumor no membro torácico quando existe metástase pulmonar e quando não há a aceitação do proprietário. Além de obesidade, afecções ortopédicas nos membros ou afecções neuromusculares deverão ser consideradas antes do procedimento cirúrgico.

A amputação deve ser realizada de maneira a assegurar completa ressecção do tumor primário, deixando margem de segurança de no mínimo 3 cm. Analgesia pré-operatória é importante para melhorar e diminuir o tempo de recuperação pós-cirúrgico. Recomendam-se a amputação completa envolvendo a retirada parcial ou total da escápula em lesões de membros torácicos e desarticulação coxofemoral para lesões de membros pélvicos para melhorar a função do membro e a aparência estética. Desarticulação escapuloumeral pode causar atrofia dos músculos escapulares expondo o osso sob a pele. Deambulação do membro deve ser estimulada e ocorre em até 24 h, sendo o tempo total de adaptação à amputação de até 4 semanas. Cães com membro torácico amputado têm maior dificuldade de equilíbrio. A capacidade de andar e a qualidade de vida após a amputação têm se mostrado excelentes até mesmo em cães muito grandes.

Preservação do membro

A cirurgia conservadora envolve a ressecção do tumor em blocos e sua substituição por enxertos ósseos. É uma alternativa viável à amputação do membro, especialmente se há contraindicações associadas ou quando os

proprietários rejeitam a possibilidade de amputação. Esse procedimento é indicado quando o tumor primário afeta 50% ou menos do osso ao exame radiográfico.

No período pré-operatório, a margem intramedular diafisária do tumor deve ser determinada por radiografia, cintigrafia ou TC.

Para realizar essa técnica, há necessidade de um banco de ossos. A conservação desses ossos poderá ser feita em baixas temperaturas ou com glicerina a 98% em temperatura ambiente. Outras possibilidades são os autoenxertos vascularizados, pasteurizados e irradiados, e uso de transporte ósseo intercalado com fixador externo circular, contudo o emprego delas é limitado, pois é necessário o treinamento cirúrgico, habilidade e acesso a equipamentos especializados.

A cirurgia de preservação é denominada *limb-sparing*, e é feita nas regiões distal do rádio e ulna, proximal do úmero, distal da tíbia e proximal do fêmur, com resultados mais favoráveis para tumores distais do rádio. Contraindicada em tumores localizados na porção distal do fêmur ou tíbia – pois há elevada taxa de infecção decorrente da escassez de recobrimento muscular – ou localizados na tíbia proximal ou no fêmur distal – pois representam problemas pela impossibilidade de salvar a articulação do joelho. A artrodese do carpo é bem tolerada em cães, entretanto em outros locais, como ombro, coxofemoral, joelho e tarso, está diretamente associada à função insatisfatória do membro. Em tumores primários em locais metafisários, a articulação vizinha deverá ser submetida à artrodese após a ressecção do tumor.

Os aloenxertos corticais têm sido utilizados na reconstrução, especialmente do rádio, após a ressecção tumoral. Após rigorosa esterilização, o canal medular do aloenxerto deverá ser preenchido com cimento ósseo esterilizado (polimetilmetacrilato) ou com polímero poliuretano de mamona, dando maior sustentação aos parafusos.

Poderá ser usado antibiótico aminoglicosídio, como a amicaína, para evitar infecções e mobilidade dos parafusos durante a revascularização e a reabsorção do enxerto. O preenchimento do enxerto diminui a incidência de perda do implante assim como fratura do aloenxerto, mas há resultados controversos em relação a possíveis retardos na incorporação do enxerto. A extensão da lise cortical pode limitar o uso dessa técnica.

O transporte ósseo segmentar é uma técnica que consiste em corticotomia proximal ou distal para retirar fragmento ósseo viável que será conduzido por tração lenta e tem apresentado sucesso na preservação de membro de casos selecionados, reduzindo a incidência de infecção. Kirpensteijn e Lucroy relatam ainda que nessa técnica pode se usar a radiação para esterilizar o osso afetado.[10,11]

A infecção após a cirurgia pode ser causada por campo cirúrgico extenso, tempo cirúrgico de até 3 h, emprego de enxertos muito grandes ou aloenxerto não viável e mínimo revestimento por tecidos moles principalmente em tumores distais dos membros, além de ampla ressecção com comprometimento de fluxo arterial, venoso e linfático e implantes metálicos.[7] O revestimento por tecido mole permite a revascularização dos ossos, assim como sua proteção.

O uso de aloenxertos corticais está associado a taxas de infecção de até 70% no local da ferida e recorrência local do tumor em até 28% dos cães sem terapias adjuvantes, o que influenciará na sobrevida do paciente. A infecção pode exigir remoção de aloenxerto ou amputação do membro.

As metástases ainda limitam o sucesso desse procedimento, e o tratamento medicamentoso adjuvante é recomendado antes, durante ou após a cirurgia. A quimioterapia neoadjuvante produz necrose no tumor primário, prevenindo a reatividade de micrometástases, já que, aparentemente, os tumores primários, quando removidos, poderiam aumentar o crescimento dessas micrometástases.

Terapias adjuvantes

Quimioterapia

Na Medicina Veterinária, o objetivo da quimioterapia é prolongar a vida do paciente enquanto se minimizam os efeitos colaterais. Por essa razão, a intensidade e a duração do tratamento são geralmente muito inferiores do que o praticado na Medicina com humanos.[12] A quimioterapia é mais usada em pós-operatório para aumentar a sobrevida e retardar o desenvolvimento de doença metastática, mas ainda existe resistência dos proprietários em aceitar a quimioterapia adjuvante. No caso dos tumores ósseos, por causa de seu alto poder metastático, a quimioterapia adjuvante é um tratamento necessário após o ato cirúrgico para diminuir a carga total do tumor, prolongar o intervalo livre da doença e aliviar os sintomas associados à neoplasia, melhorando assim a qualidade de vida do paciente.

A primeira quimioterapia não deve ser realizada isoladamente (sem amputação), pois seus resultados são decepcionantes. Apenas uma pequena proporção de células tumorais é sensível à quimioterapia, que pode modificar o comportamento biológico do tumor, resultando em maior prevalência de metástase óssea. As toxicidades dos agentes quimioterápicos deverão ser consideradas. Segundo Berg[12], quando iniciada antes de 2 semanas após a cirurgia, pode inibir a cicatrização da ferida e promover a supressão da medula óssea. Entretanto, evidências sugerem que o tempo de sobrevida é maior quando é iniciada 1 semana após a cirurgia.[13] A quimioterapia 10 dias após a cirurgia é recomendada, a fim de dar tempo de recuperação e evitar recidivas.

O tratamento quimioterápico na maioria das vezes produz um aumento na sobrevida do animal, sendo efetuado em 4 a 6 ciclos com duas aplicações medicamentosas diferentes em intervalos de 21 dias a cada ciclo. Dernell *et al.*[7] afirmam que a carboplatina, composto à base de platina de segunda geração menos nefrotóxico e que não requer pré-hidratação ou diurese, pode ser tão eficaz quanto a cisplatina no controle da metástase.

Apesar de menor nefrotoxicidade, é recomendada a diurese. A dose da carboplatina é de 300 mg/m². Tem menor potencial emético que a cisplatina, podendo ser dispensado o uso de antieméticos em alguns casos. A carboplatina causa neutropenia como efeito colateral e pode causar toxicidade medular, além de ter um custo elevado.

A cisplatina aumenta a sobrevivência do animal em até 1 ano de vida em até 45% dos casos. Além disso, reduz a incidência de doenças pulmonares metastáticas. Mangieri e Tondi[14] recomendam a aplicação da cisplatina logo após a amputação. Berg *et al. apud* Blackwood[15] dizem não haver diferença na sobrevivência do animal se a cisplatina for dada no 2º ou 10º dia após a cirurgia. A dose recomendada de cisplatina é 70 mg/m^2, sendo indicado protocolo de diurese salina com 4 h de hidratação para prevenir nefrotoxicidade. Toxicidade é relatada imediatamente ou menos de 2 dias após a cirurgia. Outros efeitos colaterais que poderão ser observados são náuseas, vômitos, mielossupressão, ototoxicidade e neurotoxicidade. Por ser nefrotóxica, recomendam-se a avaliação da função renal do paciente e a análise dos parâmetros hematológicos e renais, 24 h antes de cada sessão de quimioterapia. O uso de piroxicam com a cisplatina causa aumento de nefrotoxicidade. Para minimizar esses efeitos, são recomendados o uso de doses menores, a administração intravenosa de fluidos antes e após o tratamento e a administração de diuréticos osmóticos como furosemida ou metimazol, ou ambos, em animais sem doença renal, além de dissolução da cisplatina em uma solução hipertônica de NaCl (4,5%). A nefrotoxicidade da cisplatina é diminuída quando é adicionada uma fonte de glicina na dieta. A amifostina e a probenecida foram usadas para diminuir a concentração de platina nos túbulos renais e, consequentemente, minimizaram nefrotoxicidade da cisplatina.

Náuseas e vômitos são efeitos colaterais graves e indicativos da suspensão do tratamento. Pode se administrar ondansetrona a 0,4 mg/kg IV meia hora antes da primeira administração de cisplatina a cada 8 h e, no 2º

dia, a cada 12 h por 2 dias. Em estudos nos EUA e na Europa, o fármaco maropitan (Cerenia®) tem demonstrado grande eficácia no controle de vômitos e náuseas causados pela cisplatina. A quimioterapia intramedular com cisplatina proporciona controle eficaz em 50% dos cães com osteossarcoma em estádio avançado que não podem ser submetidos à amputação ou à cirurgia.

Um sistema de liberação da cisplatina com um polímero biodegradável OPLA-pt (ácido polilático com cisplatina) foi desenvolvido para liberar altas doses do quimioterápico no sítio da ferida cirúrgica ou local do enxerto e baixas concentrações sistemicamente. Pode ser importante no controle do tumor microscópico no sítio primário da doença, visto que este fármaco pode ser incorporado ao leito tumoral após ressecção cirúrgica incompleta. É indicado para controle de doença metastática a distância e reduz recidiva local do tumor. Essa liberação persiste por até 21 dias, permitindo melhor penetração nos tecidos e mais citotoxicidade. Dessa forma, diminui-se a recidiva local do tumor para 20%. A principal ocorrência desse sistema foi uma reação do tecido ao polímero ou à platina causando inchaço e infecção bacteriana secundária.

A doxorrubicina usada como único quimioterápico tem um efeito similar à cisplatina com menos efeitos tóxicos. A principal vantagem da doxorrubicina sobre a cisplatina é a relativa facilidade de administração por via IV lenta e sem necessidade de protocolo de diurese salina. A dose de doxorrubicina é de 30 mg/m^2, a cada 2 semanas, podendo ocorrer supressão da medula óssea em alguns casos. Pode causar ainda anafilaxia, cardiotoxicidade e toxicidade gastrintestinal. A cardiotoxicidade pode ocorrer após o término do tratamento e a dose não deve exceder 180 a 200 mg/m². Também deve ser feito um ecocardiograma, pois causa diminuição do débito cardíaco, especialmente em cães com cardiopatias congênitas. Dernell *et al.*[7] afirmam que, na tentativa de superar a resistência do fármaco, a quimioterapia é realizada com protocolos de combinação de

fármacos e tem intenção de obter um efeito aditivo sem sacrificar a dose individual, aumentando assim a sobrevida do animal. A quimioterapia em associação de cisplatina e doxorrubicina, iniciada 24 h após a cirurgia, garantiu uma sobrevida média de 18 meses. A toxicidade do protocolo foi considerada moderada, pois 12% dos cães em estudo tiveram suas doses ajustadas em razão da neutropenia iatrogênica. A média de sobrevivência utilizando a cisplatina e a doxorrubicina alternadas é de até 300 dias em 37% dos casos.

A combinação alternada da cisplatina com a doxorrubicina tem proporcionado resultados satisfatórios e aumentado a taxa de sobrevida de cães com osteossarcoma. A administração concomitante dos dois fármacos é feita na dose de 20 mg/m^2 de doxorrubicina, seguida de cisplatina na dose de 60 mg/m^2, devendo ser utilizado o protocolo de diurese de 4 h. O tratamento com esses fármacos requer monitoramento cardíaco e renal, além de controle de células sanguíneas. Couto[13] relata que tanto a carboplatina como a doxorrubicina têm resultados similares e seu uso combinado não é benéfico.

Radioterapia

A radiação paliativa da lesão primária é realizada nos cães que não podem ser submetidos à amputação ou à técnica de preservação do membro e resulta na diminuição da inflamação local e da progressão das lesões ósseas metastáticas, no alívio da dor e melhora a qualidade de vida. A radiação diminui a dor por causar a morte direta de células tumorais e inflamatórias, reduzindo a destruição óssea pelos osteoclastos e diminuindo o tumor.

Outros tratamentos

Produtos como o firocoxibe, o carprofeno e o meloxicam devem ser considerados em protocolos. O uso de inibidores seletivos da COX-2 (coxibes) bloqueia o crescimento de tumores pela antiangiogênese e pelos

efeitos pró-apoptóticos. Um destes produtos que os autores recomendam é o Previcox®. Segundo Mohammed *et al.*[16] e Albertus *et al.*[17], quase 80% dos osteos-sarcomas caninos expressam a enzima COX-2. A alta expressão da COX-2 observada em osteossarcomas em estágios avançados e em metástases é a base para uma nova estratégia de terapêutica anticâncer, baseada na combinação de inibidores seletivos da COX-2 e outras modalidades de tratamento. Seu uso com certos quimioterápicos teria um efeito sinérgico. Para Couto[13], é importante o controle da dor com uso de uma combinação de anti-inflamatórios não esteroidais em doses convencionais e tramadol (1 a 4 mg/kg VO, a cada 8 a 12 h).

Prognóstico

O tempo de sobrevida pós-cirúrgico é variável e depende de fatores como a presença de metástase; localização, diâmetro e volume do tumor; grau de agressividade; diagnóstico precoce e idade, peso e raça do animal e necrose tumoral pós-quimioterapia. Segundo Spodnick *et al.*[18], os cães jovens com osteos-sarcoma de alto grau parecem desenvolver metástases mais rapidamente que os cães idosos. Na época do diagnóstico, 90% dos cães com osteossarcoma já têm disseminação microscópica do tumor que não é detectável à avaliação diagnóstica inicial. A maior parte dos osteossarcomas apendiculares metastiza facilmente nos pulmões e em outros órgãos por via hematógena. Há relato também de metástases em linfonodos regionais, ossos e tecidos moles, como baço, fígado, medula, rins e miocárdio. Metástase em linfonodos é indicativa de mau prognóstico. A principal consideração ao tratar cães com osteossarcoma é que 90% deles morrem com doença metastática, apesar do controle a longo prazo do tumor primário. Em menos de 10% dos casos, é possível fazer o diagnóstico de metástase pulmonar no momento da primeira consulta.

Cães que têm membro amputado sem outros tratamentos têm sobrevida em média por 5 meses; 10% sobrevivem 1 ano; e 2% sobrevivem 2 anos.

Johnson e Watson[19] e Couto[13] relataram sobrevida de 10 a 14 meses em cães amputados e que receberam quimioterapia.

Johnson e Hulse[20] relataram períodos médios de sobrevida de 9 meses e 1 ano em 38 a 43% dos casos. Não há diferença nas taxas de sobrevida entre os procedimentos de preservação do membro e amputação quando associados à quimioterapia.

A dosagem da enzima fosfatase alcalina é considerada fator prognóstico quando se apresenta elevada (maior que 110 UI/ ℓ) no momento do diagnóstico do tumor; quando sua elevação ocorre após o tratamento primário do tumor, pode indicar evidência clínica ou radiográfica de metástase, garantindo um pior prognóstico.

Neoplasias ósseas do esqueleto axial

As neoplasias ósseas do esqueleto axial são incomuns na rotina de atendimento de cães e gatos, entretanto apresentam grande importância clínica em razão da frequente malignidade desses tumores, das escassas possibilidades de tratamento adjuvante e da necessidade de terapias cirúrgicas mutiladoras, especialmente por sua localização (ossos do crânio, costelas, coluna vertebral e pelve).

Elas podem originar-se primariamente do tecido ósseo (neoplasia óssea primária), ser resultado de metástases de outras neoplasias (epiteliais ou mesenquimais) ou, ainda, desenvolver-se por disseminação de uma neoplasia adjacente no tecido mole local. Destes, as primárias são as mais prevalentes.

Assim como no esqueleto apendicular, o OSA do esqueleto axial é a principal neoplasia primária óssea em cães, respondendo por aproximadamente 25% dos casos nessa espécie. O condrossarcoma (CSA) é o segundo tipo mais comum de neoplasia óssea e, frequentemente, acomete o esqueleto axial. Ele pode ser encontrado em mais de 60% dos casos em ossos chatos, sendo a cavidade nasal a localização mais frequente. O

fibrossarcoma é marcadamente mais raro, mas também pode ser visto especialmente nos ossos do crânio.

O comportamento biológico dos OSA axiais é semelhante aos apendiculares, com exceção dos mandibulares. Em média, as metástases ocorrem em 11 a 18%, entretanto algumas neoplasias podem apresentar características mais malignas, como os OSA de crânio, nos quais são relatadas metástases em até 40% dos casos. Uma diferença está na causa da morte, que, nos axiais, geralmente está associada à invasão local do tumor, e não às metástases.

Não são descritos na literatura veterinária padrões preestabelecidos ou características típicas de neoplasias que acometem os ossos do esqueleto axial em cães e gatos. Neste capítulo, serão apresentadas e descritas as principais formas de acometimento nesses ossos.

Principais neoplasias do esqueleto axial canino

Como o OSA representa a neoplasia mais comumente diagnosticada no esqueleto axial, ele foi utilizado como modelo principal para etiologia, comportamento biológico, diagnóstico, tratamento e prognóstico neste capítulo. Embora as ferramentas e modalidades de diagnóstico sejam semelhantes entre os tumores ósseos, o tratamento e o prognóstico podem variar de acordo com cada neoplasia em particular.

No esqueleto axial dos cães, OSA é mais frequentemente encontrado nos ossos da mandíbula e da maxila. Eles ainda são descritos na coluna vertebral, nos ossos do crânio, nas costelas, na cavidade nasal e nos seios paranasais e na pelve. Os condrossarcomas são mais comumente vistos na cavidade nasal, mas podem ser observados em outras localizações.

Pacientes de idade média a avançada e peso corpóreo elevado representam o grupo de maior risco descrito para os tumores do esqueleto axial, entretanto são relatados casos em pacientes jovens e de pequeno porte. Contraditoriamente, cães com peso inferior a 15 kg apresentam até

60% dos tumores ósseos no esqueleto axial. O sexo do paciente parece não influenciar, mas foi relatado um número maior de fêmeas acometidas por neoplasias no crânio e na pelve. A raça pode representar um fator de risco, mas não há evidências concretas que suportem essa afirmação. Cães da raça Boxer foram citados como predispostos a OSA da parede torácica (costelas e esterno), enquanto a raça Golden Retriever lidera os condrossarcomas quando comparada a outras raças puras.

Há evidências de que os OSA do esqueleto axial apresentem prognóstico ligeiramente melhor que os apendiculares, entretanto sua localização dificulta a remoção cirúrgica com margens de segurança, o que sobrecarrega o estabelecimento da terapia mais afetiva, equalizando a caracterização do prognóstico em termos gerais.

A apresentação clínica dessas neoplasias é dependente de sua localização, do padrão de crescimento e do grau de invasão para os tecidos adjacentes. A maioria das neoplasias cursa com aumento de volume e graus variáveis de compressão e interferência nas estruturas adjacentes.

A abordagem diagnóstica completa é semelhante à preconizada nas lesões apendiculares, entretanto mostra-se marcadamente desafiadora, especialmente em razão da localização das massas tumorais e da determinação de sua real extensão. Modalidades modernas de diagnóstico por imagem, como a TC, a RM e a cintigrafia, mostram-se úteis neste cenário. A realização de biopsias pré-operatórias é fundamental no planejamento terapêutico.

As bases do tratamento para as neoplasias axiais são as mesmas dos apendiculares. A associação da cirurgia radical com protocolos de quimioterapia e radioterapia é preconizada. Em um estudo retrospectivo, mais da metade dos cães que apresentavam OSA de mandíbula tratados com mandibulectomia parcial, com ou sem tratamento adjuvante, apresentou sobrevida superior a 1 ano. O grande desafio do tratamento dos OSA axiais é a remoção cirúrgica completa e, principalmente, com margens

cirúrgicas de segurança. A natureza da localização das massas tumorais não permite grande disponibilidade de técnicas cirúrgicas. Craniectomias parciais, craniotomias, laminectomias vertebrais, hemipelvectomias, entre outras técnicas cirúrgicas cruentas são comumente necessárias no tratamento das neoplasias do esqueleto axial.

Metástases pulmonares são comuns nos OSA, condrossarcomas axiais e osteocondrossarcomas multilobulares. A recidiva local após a remoção cirúrgica de condrossarcomas é relatada como comum.

Algumas neoplasias podem apresentar metástases ósseas, especialmente pela via hematógena. As vértebras lombares, as costelas e a pelve são alvos comuns desses tumores. Os tumores malignos do sistema urinário (próstata, bexiga e uretra) e os mamários são as principais fontes das metástases ósseas no esqueleto axial.

Neoplasias das costelas e do esterno

Os tumores ósseos que acometem as costelas e o esterno são raros e representam cerca de 5% dos tumores ósseos primários em cães. Entre eles, o OSA é o mais comumente diagnosticado, representando até 63% dos casos, entretanto são descritos casos de condrossarcomas, fibrossarcomas e hemangiossarcomas. Tipicamente, os OSA dessa região são agressivos localmente e com alto potencial metastático, muito semelhante ao apendicular. Não há predileção pela costela acometida, mas geralmente os tumores ocorrem nas junções costocondrais ou adjacente a elas.

Os sinais clínicos podem envolver aumentos de volume localizados, graus variáveis de distrição respiratória e outros sinais sistêmicos da doença neoplásica. Modalidades de diagnóstico por imagem e biopsias são fundamentais para o adequado planejamento terapêutico, que envolve, frequentemente, a remoção em bloco da neoplasia e diversas possibilidades de reconstrução da parede torácica, agora defeituosa. O fechamento primário pode ser utilizado em pequenos defeitos, entretanto é frequente a

necessidade de reconstrução da parede torácica após a remoção de grandes massas tumorais. Foi relatada a utilização com sucesso de um flape miocutâneo do latíssimo do dorso na correção de defeitos torácicos em cinco cães submetidos à remoção em bloco de condrossarcoma nas costelas. Outro relato refere-se à utilização em conjunto de malhas ou telas protéticas associadas aos flapes miocutâneos com resultados superiores à utilização de uma das técnicas isoladamente.

A aquisição de margens livres do tumor pode representar fator prognóstico importante. Os tratamentos adjuvante são indicados, especialmente nos casos de OSA. Os condrossarcomas tratados com a ressecção em bloco podem apresentar um bom prognóstico.

Foram compiladas e descritas 54 neoplasias da costela em cães, nas quais houve ampla prevalência de OSA (34 casos) frente ao menor número de CSA (15) e hemangiossarcomas e fibrossarcomas (3 e 2, respectivamente). Desses 54, 49 foram tratados com a excisão em bloco e aqueles que foram tratados com quimioterapia adjuvante apresentaram tempos de sobrevida maiores (240 dias em média). Os cães portadores de condrossarcoma apresentaram o melhor prognóstico, com média de sobrevida de 1.080 dias.

Neoplasias da pelve

Apesar de raro, a principal neoplasia óssea da pelve em cães é o OSA, correspondendo a quase 6% dos casos. O ílio é a porção mais acometida (Figura 45.7), seguido das regiões acetabular e isquiática. Ele é mais diagnosticado em fêmeas de raças gigantes ou de grande porte e com idade média a avançada. É relatado um maior número de casos em cães das raças Rottweiler (Figura 45.8), Pastor-alemão, Doberman Pinscher e Boxer. Seu comportamento biológico é semelhante ao descrito para tumores os apendiculares.

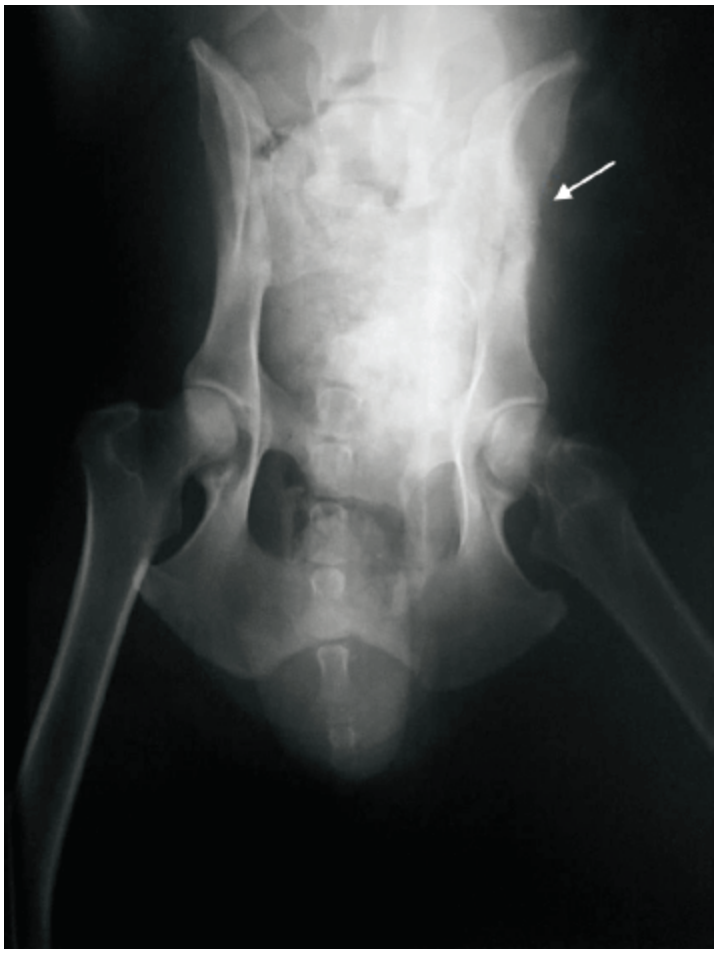


Figura 45.7 Radiografia da região pélvica em projeção ventrodorsal mostrando intensa lise óssea em corpos vertebrais do sacro, na primeira vértebra coccígea e no corpo do ílio direito (seta) em um cão sem raça definida de 7 anos de idade. O exame histopatológico, após a hemipelvectomia, revelou a presença de um osteossarcoma.

Animais com OSA pélvico podem apresentar tremores e atrofia muscular, dificuldade de se levantar, claudicação, impotência funcional do membro pélvico ipsilateral à pelve acometida, dor, incontinência urinária e fecal, além de apatia e anorexia. Exames radiográficos e citológicos podem ser suficientes para a determinação do diagnóstico, entretanto a biopsia do tecido tumoral e a avaliação histopatológica são as melhores formas para obtenção do diagnóstico definitivo. Radiografias torácicas devem ser realizadas antes do tratamento com o objetivo de detectar doença metastática. No entanto, exames como TC e RM permitem o diagnóstico muito mais precoce e detalhado dessas lesões.

A terapia cirúrgica radical associada aos protocolos de quimioterapia e radioterapia representa a melhor forma de tratamento para o OSA pélvico. Cirurgicamente, indica-se a realização da pelvectomia. Embora seja um procedimento cirúrgico exigente e desafiador, os resultados em relação à função locomotora e aparência do animal têm sido excelentes. A hemipelvectomia foi primeiro descrita em pacientes veterinários em 1992 e, em um estudo retrospectivo no qual foram descritas 100 intervenções, sendo 84 em cães e 16 em gatos, observou-se que eles se adaptaram de forma aceitável e relativamente precoce, com poucas complicações.

Neoplasias dos ossos do crânio

Diversas neoplasias podem acometer os ossos do crânio dos cães. Entre elas, os mais relatados são os osteocondrossarcomas multilobulares e os OSA. Raros relatos descrevem casos de condrossarcomas. Os tumores ósseos cranianos em gatos são bastante incomuns.

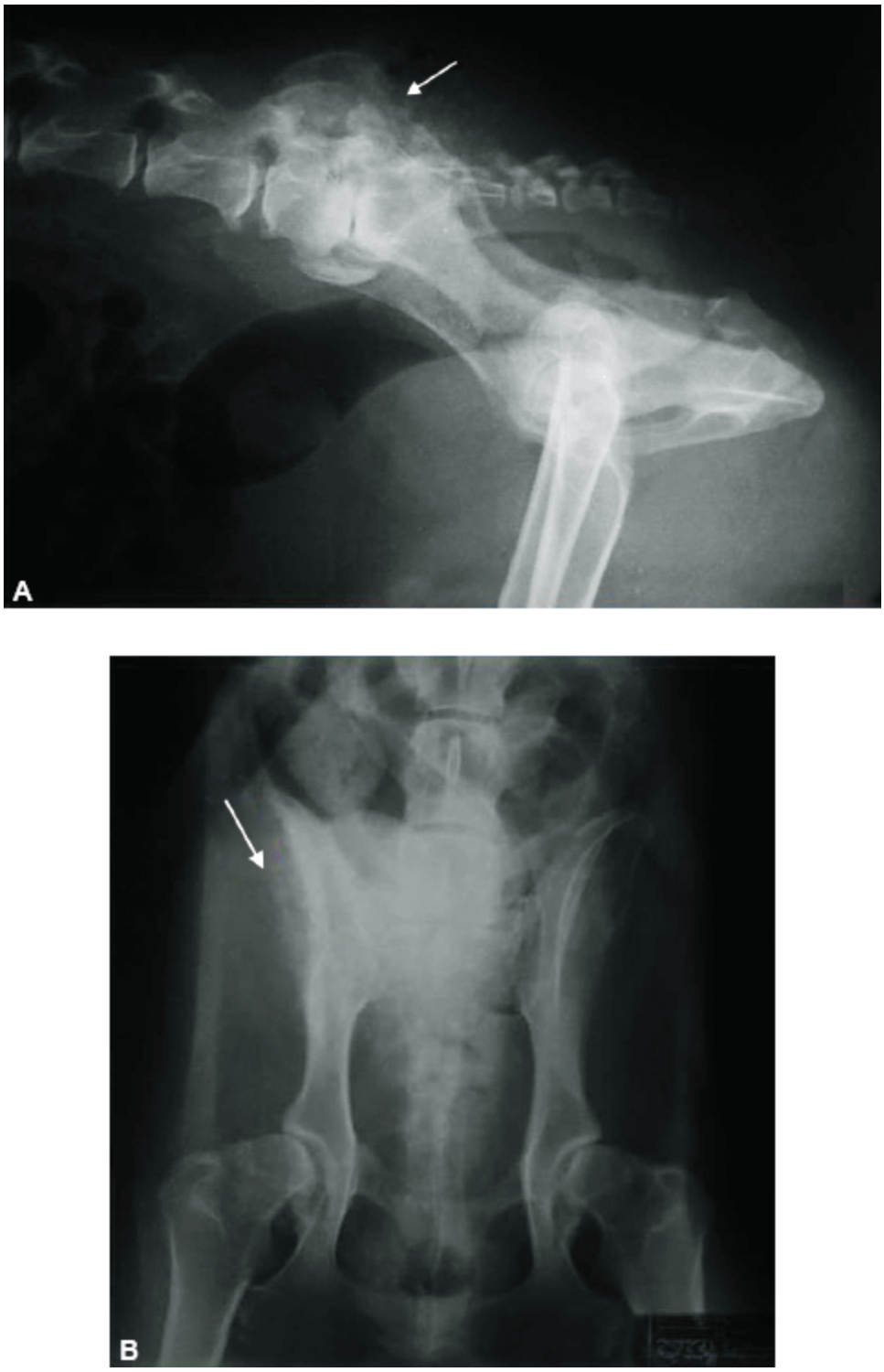


Figura 45.8 Radiografias da região pélvica em projeção lateral (A) e ventrodorsal (B) mostrando intensa lise óssea em corpo do ílio esquerdo (seta) em um cão da raça Rottweiler de 10 anos de idade. O exame histopatológico, após a hemipelvectomia, revelou a presença de um condrossarcoma.

Apesar de o tumor ósseo craniano ser o mais comumente relatado em cães, o osteocondrossarcoma multilobular é bastante raro e, tipicamente, origina-se nos ossos membranosos do crânio. Seu comportamento biológico é variável e, geralmente, é caracterizado por uma massa firme de crescimento lento. Ele tende a ocorrer em cães de porte médio a grande e de meia-idade a idosos. É potencialmente metastático e agressivo localmente, causando uma diversidade de sinais clínicos neurológicos na dependência da localização da massa. Sinais clínicos oculares e deformações da face e cabeça são comumente descritos. Sua aparência ao exame radiográfico e tomográfico é característica, apresentando-se com bordas nitidamente demarcadas com áreas limitadas de lise do osso adjacente; além disso, observa-se aspecto granular frequentemente chamado de “aspecto de pipoca” (*popcorn ball)*. O tratamento de escolha é a remoção cirúrgica com margens de segurança, que determina, na maioria dos casos, um prognóstico melhor. Não há relatos concretos dos reais benefícios das terapias adjuvantes.

Em um relato de 39 cães com osteocondrossarcoma multilobular, a idade média foi de 8 anos e o peso de 29 kg. Entretanto, não se observou predileção por sexo ou raça. Aproximadamente metade deles apresentou recidiva local ou metástases.

No geral, o prognóstico é reservado, com taxas de sobrevida após o tratamento cirúrgico de aproximadamente 21 meses.

O osteossarcoma da calvária é raro em cães, mas pode representar até 12% de todos os OSA do esqueleto axial (Figura 45.9). O comportamento biológico do OSA nesta região é semelhante ao descrito para o esqueleto apendicular. As diretrizes terapêuticas também são semelhantes, mas raros relatos estão disponíveis na literatura veterinária.

A cirurgia radical para tratamento das neoplasias ósseas é uma das bases da terapia mais efetiva, entretanto frequentemente não pode ser praticada nas massas cranianas por questões anatômicas. Nesse caso, a obtenção de

informações derivadas das modalidades de diagnóstico por imagem é fundamental. A craniectomia pode ser praticada no tratamento de tumores primários da calvária, preservando-se os tecidos adjacentes. As margens cirúrgicas de segurança devem ser de 1 a 2 cm. Nesses casos, a preservação da musculatura temporal é fundamental para a reconstrução dos defeitos criados, entretanto depende se ela foi invadida pelo tumor ou não. Alguns casos necessitam de reconstrução da calvária e diversas técnicas de cranioplastia foram descritas utilizando polimetilmetacrilato, telas de polipropileno, telas de titânio e enxerto de submucosa intestinal suína com o objetivo de proteger o tecido encefálico exposto. Técnicas avançadas e modernas de prototipagem têm sido descritas na atualidade e prometem revolucionar as cirurgias ósseas reconstrutivas. Esses modelos confeccionados a partir de imagens de TC apresentam grande potencial como substitutos em formato personalizado e, ainda, podem ter propriedades osteocondutoras.

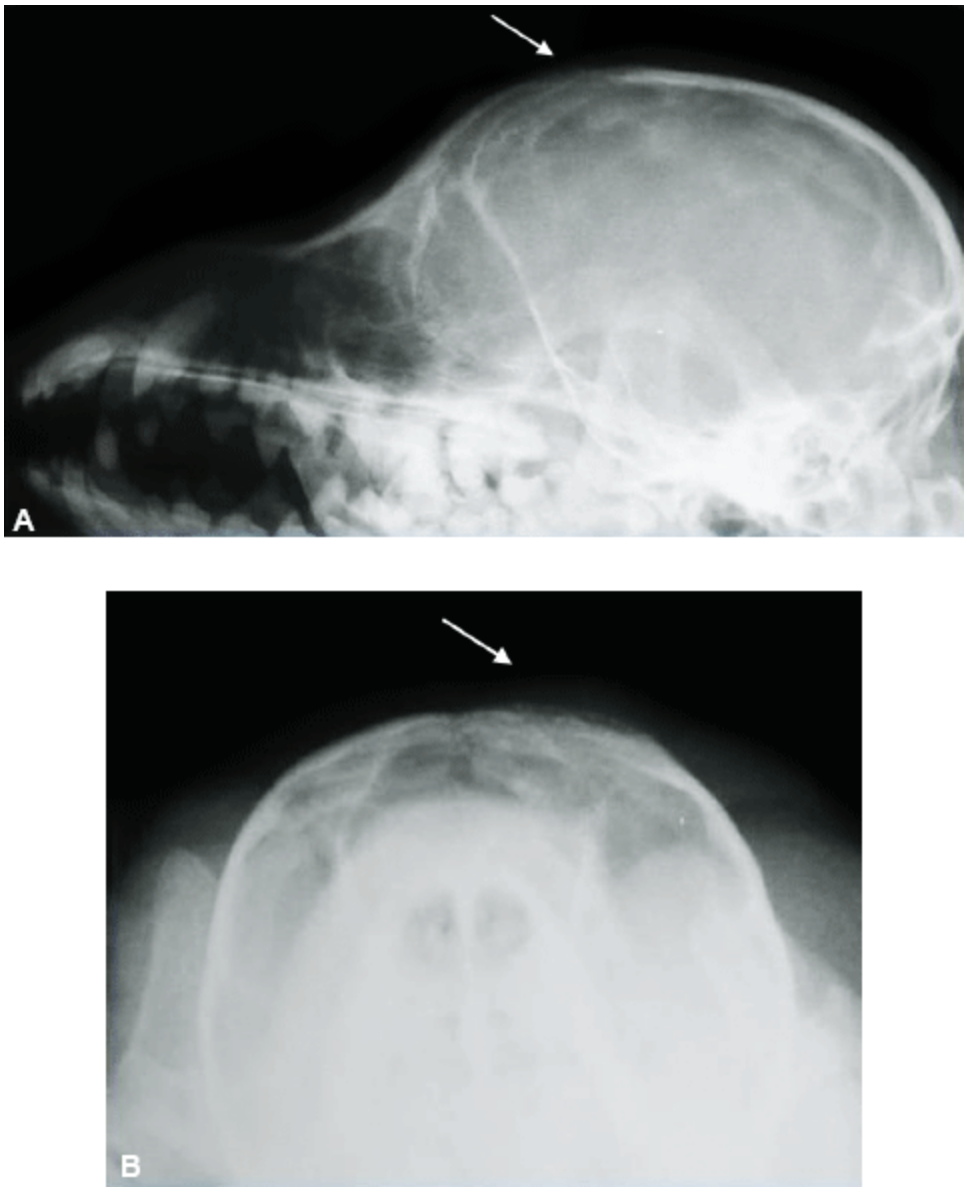


Figura 45.9 Radiografias lateral (A) e frontal (B) do crânio de um cão, fêmea, sem raça definida, 6 anos de idade, apresentando sinais de lise óssea no osso frontal (setas). A biopsia óssea constatou a presença de um osteossarcoma.

Com os recentes avanços das técnicas de diagnóstico por imagem, cirurgia oncológica, técnicas anestésicas e cuidados pós-operatórios, as cirurgias cranianas têm ganhado aceitação, com índices de sucesso significativamente maiores. Frequentemente, os tumores ósseos cranianos comprimem o tecido encefálico, mas raramente o invadem.

Modalidades de terapias adjuvantes como a radioterapia têm sido descritas com resultados promissores. A radioterapia com intenção de cura deve ser considerada nos casos nos quais a remoção cirúrgica é inviável. A radiocirurgia estereotáxica baseia-se na liberação de altas doses aos volumes-alvos com taxas significativamente baixas em áreas adjacentes e, geralmente, envolve 1 a 3 doses de radiação. Essa técnica já é utilizada rotineiramente na Medicina e tende a estar progressivamente mais disponível na Medicina Veterinária.

Neoplasias vertebrais

O termo neoplasia vertebral envolve uma variedade de tumores que podem acometer os diferentes segmentos da coluna vertebral. Em geral, os tumores são classificados em benignos e malignos, e os malignos podem ser primários ou secundários. Os secundários, por sua vez, podem ser metástases ou infiltração de tecidos adjacentes.

As massas tumorais localizadas na coluna vertebral representam um desafio diagnóstico e terapêutico para o veterinário, tendo como principais dificuldades a coleta de amostras e a remoção dos tumores sem a interferência na função dos órgãos (locomotora e neurológica).

Os efeitos secundários das neoplasias (sintomas) podem ser inaceitáveis para os proprietários, e os pacientes acabam sendo eutanaziados sem nem mesmo ter o tratamento iniciado. Por isso, até hoje, pouco está descrito na literatura.

O tumor vertebral primário mais comum em cães e gatos é o OSA e corresponde a 16% das neoplasias que acometem o esqueleto axial. Outros tumores primários em cães incluem condrossarcoma, mieloma múltiplo, fibrossarcoma, osteocondroma, hemangiossarcoma e tumor de células plasmáticas. Já os carcinomas podem ser encontrados como neoplasias vertebrais secundárias. A região cervical é o local mais comum, entretanto

tumores hematopoéticos, como o mieloma múltiplo, e algumas metástases tendem a afetar mais de uma vértebra.

Comumente, pacientes com neoplasia vertebral apresentam faixa etária superior a 5 anos, com variação de 5 meses a 12 anos. Com relação ao sexo, as cadelas são comumente mais acometidas pela maioria dos OSA do esqueleto axial, exceto aqueles localizados na costela ou coluna vertebral, nos quais nota-se uma predileção pelos machos. Além disso, mais de 50% são animais de raças grandes, sendo Golden Retriever, Labrador Retriever e Pastor-alemão as mais descritas.

Gatos com linfoma espinal têm em média 3,5 a 4 anos de idade, já as demais neoplasias da coluna vertebral surgem em gatos mais velhos com média de 7 a 12 anos. Os mais afetados são os domésticos de pelo curto.

Dor e déficits neurológicos são os sinais mais comuns, entretanto são relatados casos de OSA nos quais o animal não apresentava sinais neurológicos a despeito da dor. O decréscimo da função neurológica é causado por compressão da raiz nervosa ou da medula espinal. Controversamente, eles podem ser lentamente progressivos ou apresentarem-se de forma subaguda.

Os sinais clínicos são dependentes da localização da neoplasia, e síndromes espinais variadas são observadas. Neoplasias localizadas no segmento espinal C1-C5, por exemplo, resultam em sintomatologia relacionada com a interferência no neurônio motor superior, podendo causar ataxia proprioceptiva e paresia ou paralisia dos quatro membros. Conhecimentos de neuroanatomia e neurodiagnóstico são fundamentais neste cenário. Não raramente são observados sinais clínicos confusos e não característicos ou claros.

O diagnóstico das neoplasias vertebrais é marcadamente desafiador e pode depender de modalidades de diagnóstico por imagem e coleta do fluido cerebrospinal. Várias alterações radiográficas podem ser observadas em cães com tumores vertebrais, como lise do corpo vertebral, alteração no

diâmetro do forame intervertebral e do canal vertebral, presença ou ausência de proliferação óssea. O corpo e o arco vertebral são mais frequentemente acometidos que os processos espinais dorsais e que os transversos. Já os osteocondromas apresentam-se como lesões benignas bem circunscritas e envolvem com maior frequência o processo espinal e a lâmina dorsal (Figura 45.10).

A mielografia, a TC e a RM são bastante úteis no diagnóstico da lesão e no planejamento terapêutico. Entretanto, o mielograma por si só não consegue diferenciar a lesão intradural-extramedular de uma lesão intramedular, mas algumas alterações na mielografia incluem redução do espaço subaracnóideo e deslocamento unilateral ou assimétrico da medula espinal. Recursos mais avançados de imagem como TC e RM são importantes para determinar as margens do tumor, anteriormente à remoção cirúrgica ou realização do planejamento de radioterapia, ou ambas. Outro meio de diagnóstico é a cintigrafia nuclear que pode ser benéfica para identificar o local de uma ou múltiplas lesões, entretanto não diferencia OSA multifocal de múltiplas lesões metastáticas.

Por ser uma neoplasia de comportamento agressivo, é importante que sejam pesquisadas metástases, uma vez que a doença metastática é encontrada em 25% dos cães com OSA vertebral.

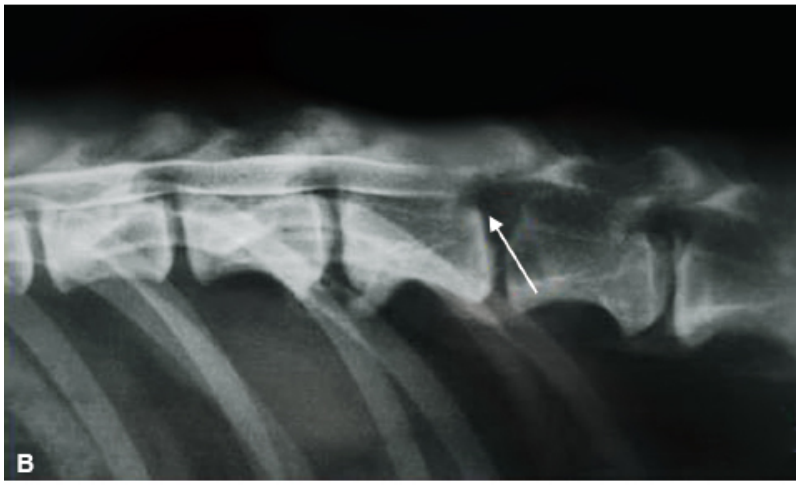
O diagnóstico definitivo das neoplasias vertebrais requer a avaliação histopatológica do tecido afetado. Isso geralmente não é possível sem uma intervenção cirúrgica. No entanto, a biopsia por agulha fina guiada por ultrassonografia ou por TC, em alguns casos, pode proporcionar tal oportunidade. A retirada de amostra para biopsia pela laminectomia é contraindicada em humanos em razão do risco de recidiva local do tumor, mas tem sido praticada com frequência na rotina veterinária.

O diagnóstico diferencial varia de acordo com a localização do tumor e a duração e o início dos sinais clínicos, uma vez que outras afecções também podem causar mielopatia progressiva, como doença do disco intervertebral,

seringomielia, espondomieolopatia cervical caudal, mielopatia degenerativa e a síndrome da cauda equina. Muitas vezes, esses diferenciais são mais frequentes quando comparados às neoplasias, e a sintomatologia pode ser muito semelhante.

A terapia para cães e gatos com tumores vertebrais pode ser dividida em tratamento de suporte e definitivo. A terapia de suporte é direcionada para tratar as sequelas da neoplasia como dor e edema, enquanto a definitiva tem o objetivo de remover o tecido neoplásico. As opções de tratamento definitivo incluem ressecção cirúrgica, estabilização ou ambas, além de radiação e quimioterapia. Essas opções dependem se o tumor é benigno, maligno ou se tem poder metastático, se ele foi excisado por completo ou não.


A


B

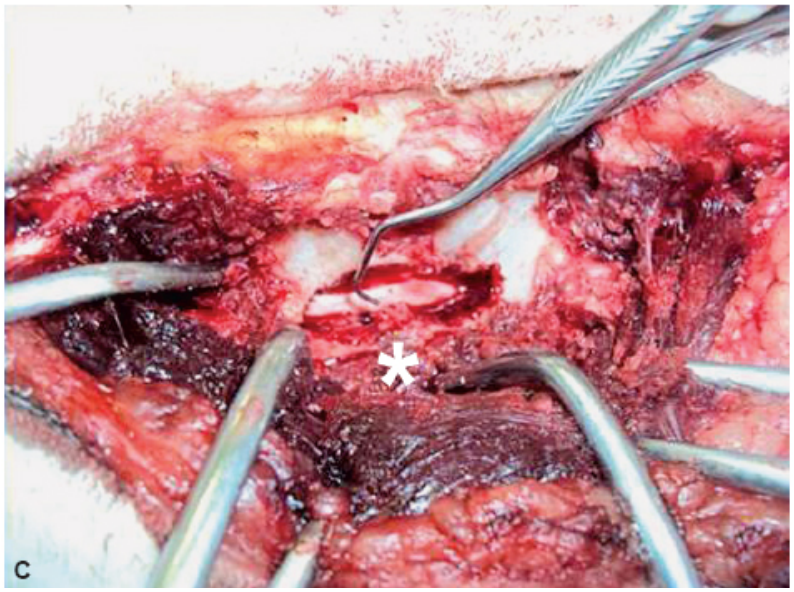

C

Figura 45.10 Osteocondroma em cão. A. Cão da raça Dálmata apresentando paraparesia não ambulatória de início agudo. B. Exame de mielografia mostrando elevação e bloqueio da coluna de contraste entre os espaços intervertebrais L1-L2 (seta). C. Imagem fotográfica intraoperatória da massa tumoral (asterisco), que comprimia ventralmente a medula espinal.

Vários sistemas de estadiamento têm sido descritos para o tratamento de tumores vertebrais em humanos, os quais podem ser aplicados para a Medicina Veterinária. Esse sistema consiste em dividir a vértebra em 12 zonas iguais, de modo semelhante a um relógio, e se basear nessas zonas para fazer a ressecção do tumor de acordo com a área afetada. Assim, há três principais tipos de estadiamento cirúrgico: vertebrectomia, ressecção sargital e ressecção da lâmina dorsal. A abordagem cirúrgica depende da localização (cervical, torácica, lombar ou sacral) e da extensão do tumor.

O tratamento de uma única vértebra acometida pode ser focado na ressecção cirúrgica. A vertebrectomia tem sido descrita em cães desde 1997, entretanto pouco se sabe sobre a utilidade dessa técnica em casos clínicos. Em razão da elevada morbidade associada ao procedimento, somente os cirurgiões com extensa experiência devem considerar essa cirurgia. Ela pode ser realizada em um ou dois estágios e, na maioria dos casos, é preferível efetuá-laem duas etapas. Posteriormente, deve-se fazer a reconstrução e a estabilização.

A ressecção sargital é recomendada para tumores localizados no centro do corpo vertebral, no pedículo ou no processo transverso. Pode ser realizado também em duas etapas, combinando o acesso dorsal e ventral, permitindo visibilidade de 300° da vértebra.

Em adição ao tratamento do tumor ou mesmo como método único de suporte, pode-se fazer a descompressão da medula espinal (laminectomia e hemilaminectomia) e das raízes nervosas, o que pode resultar em melhora clínica do paciente. A quimioterapia pode ser realizada primariamente para tumores hematopoéticos e OSA.

Independentemente do regime terapêutico, a média de sobrevida dos cães com OSA vertebral foi de 55 a 155 dias e, em raros casos, mais de 1 ano. Em outro estudo, 15 cães com OSA foram tratados com combinação de cirurgia e radiação ou quimioterapia, ou ambos, e obtiveram média de sobrevida de 4 meses.

A radioterapia ou tratamento adjunto é uma alternativa útil para tumores vertebrais. É indicado para tumores não excisados em sua totalidade e para pacientes cuja cirurgia não é recomendada. Pode ser usada para eliminar a neoplasia ou como paliativo para aliviar a dor e os sinais resultantes da osteólise ou da compressão medular. Em um estudo de OSA axial em cães, a média de sobrevida com radiação definitiva foi de 265 dias comparada à média dos animais que receberam radiação paliativa; além disso, 46% dos cães desenvolveram metástases e 55% morreram de doença local. Já o uso da quimioterapia parece não ter efeito preventivo do surgimento de metástases e na sobrevida dos cães.

A quimioterapia é indicada no tratamento do linfossarcoma e do mieloma múltiplo. Entretanto, com exceção do linfoma, tumor de células plasmáticas e osteossarcoma, existem informações limitadas da quimioterapia para tratamento dos tumores.

Os agentes bifosfonatos podem ser usados como tratamento adjuvante de tumores vertebrais que causam lise óssea. Esses fármacos inibem a reabsorção óssea sem inibir a mineralização primária por meio da indução de apoptose dos osteoblastos, resultando em diminuição da osteólise, estabilização ou melhora da mineralização e alívio da dor. Estudos *in vitro* com o OSA canino mostram que os bifosfonatos podem ter benefícios anticancerígenos. O bifosfonato mais comumente usado na Oncologia Veterinária é o pamidronato.

O prognóstico para muitos casos de neoplasia vertebral é considerado ruim e, por muito tempo, representou motivo para eutanásia, entretanto mais e mais pacientes têm sido tratados ou manejados paliativamente com

sucesso na atualidade. A cirurgia descompressiva pode causar alívio temporário dos sinais clínicos, entretanto pode predispor ao aparecimento de fraturas ou luxações patológicas em virtude da desestabilização da coluna vertebral.

Referências bibliográficas

1. CURCELLI, E. C. *Prognóstico em osteossarcoma: análise clínica, epidemiológica, histopatológica e imuno-histoquímica*. Tese (Doutorado em bases gerais da cirurgia). Faculdade de Medicina. Unesp, Botucatu, 2008.
2. SELVARAJAH, G.T.; KIRPENSTEIJN, J.; VAN WOLFEREN, M. E. *et al.* Gene expression profiling of canine osteosarcoma reveals genes associated with short and long survival times. *Molecular Cancer*. v. 8, n. 72, p. 1-18, 2009.
3. BERSANO, P. R. O. *Expressão imuno-histoquímica da ciclo-oxigenase-2(COX2) e quantificação das regiões organizadoras de nucléolos (NROs), nos diferentes padrões histológicos de osteossarcoma canino*. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal de Viçosa. Viçosa, 2006. Disponível em: http://www.tede.ufv.br/tedesimplificado/tde_busca/arquivo.php?codArquivo=684. Acesso em 1/9/2009.
4. ABADI, M. D. *Análise imuno-histoquímica do osteossarcoma em pacientes com e sem metástases e sua correlação prognóstica*. Dissertação (Mestrado em Ciências). Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina, São Paulo, 2005.
5. FIETEN, H.; SPEE, B.; IJZER, J. *et al.* Expression of hepatocyte growth factor and the proto-oncogenic receptor c-met in canine osteosarcoma. *Veterinary Pathology*, v. 46, p. 869-877, 2009.
6. FAN, T. M.; BARGER, A. M.; SPRANDEL, I. T. *et al.* Investigation TrkA expression in canine apendicular osteosarcoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 22, n. 5, p. 1181-1188, 2008.
7. DERNELL, W. S. *et al.* Tumors of the skeletal system. In: WITHROW, S. J.; McEwen, E. G. *Small Animal Clinical Oncology*. 4. ed. Elsevier, p. 540-582, 2007.
8. STRAW, R. C. Tumor of the skeletal system. In: WITHROW, S. J.; McEwen, E. G. *Small Animal Clinical Oncology*. 2. ed. Philadelphia: WB Saunders, p. 287-315, 1996.
9. VIGNOLI, M.; OHLERTH, S.; ROSSI, F. *et al.* Computed tomography-guided fine-needle aspiration and tissue-core biopsy of bone lesions in small animals. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, v.45, n. 2, p. 125-130, 2004.

10. KIRPENSTEIJN, J. C. Canine Osteosarcoma. Part 2: therapy, prognosis and comparison with the disease in humans. *European Journal of Companion Animal Practice*, v. 14, p. 35-46, 2004.

11. LUCROY, M. D. Advances in canine osteosarcoma. In: *Proceedings of the Navc Congress*. Orlando, Florida: Anais Ithaca: International Veterinary Information Service, p. 654-655, 2005. Disponível em: http://www.ivis.org/proceedings/navc/2005/SAE/267.pdf?LA=1. Acesso em: 1/9/2009.

12. BERG, J. Canine osteosarcoma: amputation and chemotherapy. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, v. 26, n. 1, p. 111-121, 1996.

13. COUTO, C. G. Diagnostico y tratamiento de sarcomas de hueso en el perro. In: *Proceedings of the Navc Congress*. Orlando, Florida: Anais Ithaca: International Veterinary Information Service, p. 343, 2007. Disponível em: http://www.ivis.org/docarchive/proceedings/NAVC/2007/SAE/117.pdf. Acesso em: 30/9/2009.

14. MANGIERI, J.; TONDI, A. Tratamiento del osteossarcoma apendicular canino. *Selecciones Veterinárias*, v.11, n. 3, p. 285-288, 2003.

15. BLACKWOOD, L. Chemotherapy for osteosarcoma: current status. In: *Proceedings of the European Society of Veterinary Orthopaedics and Traumatology*. Munich, Germany: Anais Ithaca: International Veterinary Information Service, p. 15-18, 2008. Disponível em: http://www.ivis.org/proceedings/esvot/2008/sa/Blackwood1.pdf. Acesso em: 17/9/2015.

16. MOHAMMED, S. I.; KHAN, K. N.; SELLERS, R. S. *et al.* Expression of cyclooxygenase-1 and 2 in naturally occurring canine cancer. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, v. 70, p. 479-483, 2004.

17. ALBERTUS, J. C. C.; GARCÍA, S. M.; MANCHADO, J. E. *et al. Diagnóstico y tratamiento del osteosarcoma canino*. Disponível em: http://argos.portalveterinaria.com/noticia.asp?ref=674&pos=315. Acesso em: 30/9/2009.

18. SPODNICK, G. J.; BERG, J.; RAND, W. M. *et al.* Prognosis for dogs with appendicular osteosarcoma treated by amputation alone: 162 cases (1978-1988). *Journal American Veterinary Medical Association*, v. 200, p. 995-999, 1992.

19. JOHNSON, K. A.; WATSON, A. D. J. Doenças esqueléticas. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. *Tratado de Medicina Interna Veterinária: Doen*ças do *C*ão e *do Gato*. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, p. 1988-2019, 2004.

20. JOHNSON, A. L.; HULSE, D. A. Neoplasias Ósseas. In: FOSSUM, T.W. *Cirurgia de Pequenos Animais*. 2. ed. São Paulo: Roca, p. 1165-1176, 2005.

Bibliografia

BARABAS, K. Cisplatin: a review of toxicities and therapeutic applications. *Veterinary and Comparative Oncology,* v. 6, n. 1, p. 1-18, 2008.

BRITT, T. Diagnosing appendicular osteosarcoma with ultrasound-guided fine-needle aspiration: 36 cases. *Journal of Small Animal Practice,* v. 48, p. 145-150, 2007.

BITETTO, W. V.; PATNAIK, A. K.; SCHRADER, S. C. *et al*. Osteosarcoma in Cats: 22 cases (1974–1984). *J. Am. Vet. Med. Assoc*., v. 190, n. 1, p. 91-93, 1987.

BOSTON, S. E. Craniectomy and orbitectomy in dogs and cats. *Can. Vet. J*., v. 51, n. 5, p. 537-540, 2010.

BRAY, J. P. Hemipelvectomy: outcome in 84 dogs and 16 cats. a veterinary society of surgical oncology retrospective study. *Vet. Surg*., n. 43, p. 27-37, 2014.

CAVALCANTI, J. N. Osteosarcoma in dogs: clinical-morphological study and prognostic correlation. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science,* v. 41, n. 5, p. 299-305, 2004.

CAVALCANTI, J. N. Osteossarcoma canino: estudo histopatológico, imunohistoquímico e da atividade proliferativa (tese de doutorado em ciências médicas). Campinas: Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas, 2007. 96 p.

COOLEY, D. M. Endogenous gonadal hormone exposure and bone sarcoma risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers & Prevention,* v. 11, p. 1434-1440, 2002.

COOMER, A. Radiation therapy for canine apendicular osteosarcoma. *Veterinary and Comparative Oncology,* v. 7, n. 1, p. 15-27, 2009.

COSTA, T. C. Osteossarcoma apendicular em cão: relato de caso. *Veterinária e Zootecnia*, v. 15, n. 3, p. 63-65, 2008.

COUTO, C. G. Bone Cancer in Greyhounds. In: *Proceedings of the Navc Congress*, jan.8-12, 2005. Orlando, Florida: Anais Ithaca: International Veterinary Information Service, p. 1107-1108, 2005.

DALECK, C. R.; FONSECA, C. S.; CANOLA, J. C. Osteossarcoma caninorevisão. *Revista de Educação Continuada CRMV-SP,* v. 5, n. 3, p. 233-242, 2002.

DALECK, C. R.; CANOLA, J. C.; STEFANES, S. A. *et al*. Estudo retrospectivo de osteossarcoma primário dos ossos da pelve em cães em um período de 14 meses. *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.*, v. 43, n. 1, p. 125-131, 2006.

DICKINSON, P. J.; MCENTEE, M. C.; LIPSITZ, D. *et al*. Radiation induced vertebral osteosarcoma following treatment of an intradural extramedullary spinal cord tumorin a dog. *Vet. Radiol. Ultrasound.*, v. 42, n. 5, p. 463-470, 2001.

DICKERSON, M. E.; PAGE, R. L.; LADUE, T. A. *et al*. Retrospective Analysis of Axial Skeleton Osteosarcoma in 22 Large-breed Dogs. *J. Vet. Intern. Med*., v. 15, n. 2, p. 120-124, 2001.

DERNELL, W. S. Treatment of canine bone tumors. In: *Proceedings of the Navc Congress*. Orlando, Florida: Anais Ithaca: International Veterinary Information Service, p. 638-640, 2005.

EGENVALL, A. Bone tumors in a population of 400000 insured swedish dogs up to 10 y of age: incidence and survival. *The Canadian Journal of Veterinary Research,* v. 71, p. 292-299, 2007.

FAN, T. M. Evaluation of intravenous pamidronate administration in 33 cancer-bearing dogs with primary or secondary bone involvement. *Journal of Veterinary Internal Medicine,* v. 19, p. 74-80, 2005.

FERRACINI, R. MET Oncogene in canine aberrant expression osteosarcoma. *Journal of Orthopaedic Research,* v. 18, n. 2, p. 253-256, 2000.

GOMES, L. C. Osteossarcoma canino: revisão. *Veterinária e Zootecnia*, v. 15, n. 2, p. 204-219, 2008.

HALFACREE, Z. J.; BAINES, S. J.; LIPSCOMB, V. J. *et al*. Use of a latissimus dorsi myocutaneous flap for one stage reconstruction of the thoracic wall after en blocresection of primary rib chondrosarcoma in five dogs. *Vet. Surg.*, v. 36, n. 6, p. 587-592, 2007.

HAMMER, A. S.; WEEREN, F. R.; WEISBRODE, S. E. *et al*. Prognostic factors in dogs with osteosarcomas of the flat or irregular bones. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v. 31, n. 4, p. 321-326, 1995.

HEYMAN, S. J.; DIEFENDERFER, D. L.; GOLDSCHMIDT, M. H. *et al*. Canine axial skeletal osteosarcoma. A retrospective study of 116 cases (1986 to 1989). *Vet. Surg.*, v. 21, n. 4, p. 304-310, 1992.

HAHN, K. A.; LEGENDRE, A. M.; SCHULLER, H. M. Amputation and dexniguldipine as treatment for canine appendicular osteosarcoma. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology,* v.123, p. 34-38, 1997.

HENRY, C. J. Osteosarcoma in dogs. In: *Proceedings of the World Small Animal Veterinary Association Congress*, 2007. Sydney, Australia: Anais Ithaca: International Veterinary Information Service, 2007.

LIPTAK, J. M. Canine appendicular osteossarcoma: diagnosis and palliative treatment. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, v. 26, p. 172-185, 2004a.

LIPTAK, J. M. Limb-sparing surgery in a dog with osteosarcoma of the proximal femur. *Veterinary Surgery*, v. 34, p. 71-74, 2005.

LIPTAK, J. M.; DERNELL, W. S.; RIZZO, S. A. *et al*. Reconstruction of chest wall defects after rib tumor resection: a comparison of autogenous, prosthetic, and composite techniques in 44 dogs. *Vet. Surg.*, v. 37, n. 5, p. 479-487, 2008.

LIPTAK, J. M.; KAMSTOCK, D. A.; DERNELL, W. S. *et al*. Oncologic outcome after curative-intent treatment in 39 dogs with primary chest wall tumors (1992-2005). *Vet. Surg.*, v. 37, n. 5, p. 488-496, 2008.

LÓPEZ, A. C.; MEJÍA, C. S. Protocolo diagnóstico y terapêutico en perros sospechosos de osteosarcoma (análisis retrospectivo de 28 casos clínicos). *Veterinária* México, v. 37, n. 1, p. 79-95, 2006.

MAYER, M. N; GRIER, C. K. Palliative radiation therapy for canine osteosarcoma. *The Canadian Veterinary Journal*, v. 47, n. 7, p. 707-710, 2006.

MC MAHON, M. B. *Gemcitabine in combination with carboplatin exhibits biologic activity against canine osteosarcoma* (thesis masters).Ohio: The Ohio State University, 2009. Disponível em: <http://etd.ohiolink.edu/view.cgi?acc_em um=osu1243317632>. Acesso em: 10/11/2009.

MOORE, A. S. Advances in Osteosarcoma in Dogs. In: *Proceedings of the World Small Animal Veterinary Association Congress*, 2005. Mexico City, Mexico: Anais Ithaca: International Veterinary Information Service, 2005. Disponível em: http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2005/92.pdf Acesso em: 25/9/2009.

MOORE, A. S. Osteosarcoma in dogs: managing a destructive disorder. *Veterinary Medicine*, p. 539-546, 2001.

PIRKEY-EHRHART, N.; WITHROW, S. J.; STRAW, R. C. *et al*. Primary rib tumors in 54 dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v. 31, n. 1, p. 65-69, 1995.

POWERS, B. A. Percent tumor necrosis as a predictor of treatment response in canine osteosarcoma. *Cancer*, v. 67, p. 126-134, 1991.

PSYCHAS, V.; LOUKOPOULOS, P.; POLIZOPOULOU, Z. S. *et al.* Multilobular tumour of the caudal cranium causing severe cerebral and cerebellar compression in a dog. *J. Vet. Sci.*, v. 10, n. 1, p. 81-83, 2009.

RODASKI, S.; DE NARDI, A. B. *Quimioterapia antineoplásica em cães e gatos*. Curitiba: Maio, 2004. 307 p.

ROSSMEISL, J. H.; LANZ, O. I.; WALDRON, D. R. *et al*. Surgical cytoreduction of the treatment of nonlymphoid vertebral and spinal cord neoplasms in cats: retrospective evaluation of 26 cases (1990-2005). *Vet. Comp. Oncology*, n. 4, p. 41, 2006.

SANCHES, D. S. *Estudo da expressão das proteínas de junções intracelulares do tipo "gap", as conexinas, em tecido ósseo normal e neoplásico de cães* **(**dissertação – mestrado em patologia experimental e comparada). São Paulo: Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, 2008. 72 p.

SANCHES, E. S. Expression of connexins in normal and neoplasic canine bone tissue. *Veterinary Pathology*, v. 46, n. 5, p. 846-859, 2009.

SÉGUIN, B. Development of a new canine osteosarcoma cell line. *Veterinary and Comparative Oncology*, v. 4, n. 4, p. 232-240, 2006.

SELVARAJAH, G. T.; KIRPENSTEIJN, J. Prognostic and predictive biomarkers of canine osteosarcoma. *Vet. J.*, v. 185, p. 28-35, 2010.

VAIL, D. M. Efficacy of injectable maropitant (cerenia™) in a randomized clinical trial for prevention and treatment of cisplatina-induced emesis in dogs presented as veterinary patients. *Veterinary and Comparative Oncology,* v. 5, n. 1, p. 38-46, 2007.

WALTER, C.U. Curative-intent radiation therapy as a treatment modality for appendicular and axial osteosarcoma: a preliminary retrospective evaluation of 14 dogs with the disease. *Veterinary and Comparative Oncology*, v. 3, n. 1, p. 1-7, 2005.

WOLFESBERGER, B. In vitro effects of meloxicam with or without doxorubicin on canine osteosarcoma cells. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics,* v. 29, n. 1, p. 15-23, 2006.

WOLFESBERGER, B. The tyrosine kinase inhibitor sorafenib decreases cell number and induces apoptosis in a canine osteosarcoma cell line. *Research in Veterinary Science,* p. 1-7, 2009.

WOLFE, T. D.; PILLAI, S. P. S.; HILDRETH III, B. E. *et al*. Effect of zoledronic acid and amputation on bone invasion and lugs metastasis of canine osteosarcoma in nude mice. *Clin. Experim. Metas.,* v. 28, p. 377-389, 2011.

OceanofPDF.com

46 Neoplasias Articulares em Cães e Gatos

Andrigo Barboza De Nardi, Rafael Ricardo Huppes e Bruno Watanabe Minto

Introdução

Tumores intra-articulares em cães e gatos são afecções neoplásicas raras, porém na maioria dos casos são de ocorrência maligna. As principais neoplasias que acometem as articulações são os sarcomas de células sinoviais, sarcomas histiocíticos, os mixomas sinoviais e condrossarcomas sinoviais, além dos lipossarcomas. As neoplasias benignas que são diagnosticadas no espaço articular são os sinoviomas em gatos e os lipomas em cães.

No entanto, pode haver presença de tumores que ocorrem próximos à articulação (extra-articulares) e, em virtude do comportamento invasivo, comprometem essa estrutura. Na maioria dos casos, a invasão intra-articular ocorre em razão da presença de sarcomas ósseos classificados como tumores centrais ou medulares, periféricos ou periosteais. Os centrais ou medulares são os mais comuns e são representados pelos osteossarcomas (OSA) e fibrossarcomas. Os periosteais são representados pelos condrossarcomas, fibrossarcomas e OSA, os quais são menos agressivos quando comparados com os tumores de origem medular.

Existem ainda outros tumores extra-articulares que podem invadir a articulação, como o rabdomiossarcoma, o hemangiossarcoma, os sarcomas histiocíticos, os plasmocitomas, os sarcomas sinoviais e os sarcomas indiferenciados. Porém, é raro o acometimento de uma articulação por neoplasias metastáticas.

Incidência

O sarcoma de célula sinovial é a neoplasia mais comumente encontrada nas articulações e é mais frequente em cães de porte grande com idade média a avançada, com média de 9 anos. Observa-se uma proporção de três machos para cada duas fêmeas e não há predisposição racial, apesar de estudos apresentarem frequência predominante em cães da raça Rottweiler. A articulação do joelho é a mais comumente acometida, mas pode ocorrer no cotovelo, ombro e tarso.

Os outros tumores intra-articulares primários em sua maioria são raros e podem ocorrer em cães de pequeno, médio e grande porte. Não há predileção para ocorrência em fêmeas ou machos e a média de idade é de 5 a 15 anos.

Um estudo realizado por Craig *et al.*[1] descreveu a presença de 39 casos de cães com mixoma sinovial, sendo as raças Doberman Pincher (26%) e Labrador Retriever (26%) as mais afetadas por essa neoplasia, seguidas por Basset Hound (10%), Rottweiler (8%) e Shetland (5%). A idade média foi de 8,5 anos e ocorreu maior incidência nas fêmeas (64%) do que nos machos (36%). Os locais de desenvolvimentos dos tumores foram joelho (38%), dígitos (26%), tarso (20%), cotovelo (8%), carpo (5%) e vértebras (3%).

Os tumores de origem óssea extra-articulares, que invadem o espaço articular, são mais comuns em cães de médio porte, grandes e gigantes, e as raças mais acometidas são São Bernardo, Dinamarquês, Rottweiler, Setter Inglês, Pastor-alemão, Golden Retriever, Fila Brasileiro e Mastiff. A idade

de maior ocorrência é em torno de 6 a 9 anos e os machos apresentam frequência ligeiramente maior que as fêmeas.

Etiologia

A etiologia exata das neoplasias intra-articulares ou extra-articulares que invadem as articulações ainda permanece desconhecida, porém traumas, processos inflamatórios crônicos, exposição constante à radiação ionizante, uso de implantes ortopédicos para correção de fraturas, mutações genéticas e infartos ósseos são indicados como fatores de predisposição ao desenvolvimento dessas neoplasias.

Comportamento biológico

As neoplasias intra-articulares malignas em cães e gatos apresentam comportamento localmente agressivo caracterizado por tumefação periarticular dos tecidos moles, lise e destruição óssea em um ou ambos os lados da articulação. Pode ocorrer invasão dos linfonodos satélites e das metástases a distância em parênquima pulmonar, fígado e baço.

Os sarcomas sinoviais podem iniciar seu desenvolvimento em áreas próximas às articulações, podem acometer tendões, região da bursa, bainhas tendíneas e ligamentos e, posteriormente, invadem as articulações, principalmente do joelho, tarso, carpiano, escapuloumeral e cotovelo.

Em Medicina com humanos, é descrita também a invasão de tendões, bainhas tendíneas, estruturas bursais, ligamentos e articulações. Sua maior incidência é em jovens na faixa etária de 15 a 35 anos e observa-se pequena predominância em pacientes do sexo masculino.

Já o comportamento das neoplasias extra-articulares de origem óssea que podem invadir as articulações depende muito da origem e da classificação. Por exemplo, neoplasias de origem central ou medular são mais agressivas que os tumores ósseos de origem periosteais. Entre essas neoplasias, o OSA é altamente invasivo e metastático, causando no local de desenvolvimento

da lesão tumefação das estruturas adjacentes (músculo, tendões, subcutâneo e pele), além de lise óssea, fissuras e microfraturas, que podem ocasionar fraturas patológicas. Os principais locais de implantação das metástases são linfonodos regionais, parênquima pulmonar, fígado, baço e outros ossos. Em Medicina, esses tumores apresentam calcificação irregular em 15% dos pacientes e caráter recidivante, além da ocorrência de metástase em linfonodos regionais e a distância, principalmente em parênquima pulmonar. Quando os pacientes apresentam recidiva após a exérese cirúrgica, o prognóstico é pior.

As neoplasias de caráter benigno intra ou extra-articular apresentam desenvolvimento lento, porém infiltrativo, no entanto não têm caráter metastático regional ou a distância e se caracterizam principalmente pela recidiva local quando não é possível a ressecção da lesão com margens adequadas de segurança.

Sinais clínicos

Os sinais clínicos das neoplasias intra-articulares primárias ou extra-articulares que invadem a articulação são semelhantes. Os pacientes podem apresentar sinais clínicos agudos ou desenvolver sintomas no decorrer da evolução da doença neoplásica.

Cães com neoplasias articulares manifestam anorexia e caquexia, aumento de volume regional, claudicação aguda ou crônica e dor. Além disso, os pacientes posicionam o membro e o apoiam em forma de pinça, provavelmente em virtude do acometimento do ligamento cruzado cranial e das formações osteofíticas, levando a desconforto e a instabilidade do joelho.

Em pacientes humanos, dor, aumento de volume, tumefação, hipertermia local e dificuldade de ambulação são os principais sintomas clínicos relatados.

No caso de neoplasias metastáticas, esses pacientes podem apresentar aumento de volume dos linfonodos regionais, dificuldade respiratória, efusão pleural em casos de metástases pulmonares e aumento de volume abdominal por formação de ascite secundária às metástases em fígado ou baço.

Diagnóstico

O diagnóstico das neoplasias articulares geralmente segue os princípios preconizados nas neoplasias do esqueleto apendicular, com algumas peculiaridades. Como citado anteriormente, as neoplasias articulares são raras e comumente não constituem as primeiras posições nos diagnósticos diferenciais de claudicações. Esse fato torna o diagnóstico desafiador para o médico-veterinário.

A maioria das neoplasias articulares não é identificada nas fases iniciais e, tipicamente, os pacientes são previamente submetidos a terapias recorrentes com agente anti-inflamatório em razão dos sinais de claudicação. Muitas vezes, a claudicação recorrente acaba confundindo essa condição patológica com outras afecções ortopédicas, como a displasia coxofemoral, a ruptura do ligamento cruzado cranial e a displasia do cotovelo. Há relatos de cães com diagnóstico de ruptura crônica do ligamento cruzado cranial que, após a artrotomia e a coleta de material para exame histopatológico, foram diagnosticados com sarcoma de célula sinovial.

Geralmente, é observado aumento de volume periarticular. Essas massas apresentam crescimento lento na maioria dos casos, mas podem apresentar um crescimento mais acelerado com o desenvolvimento da neoplasia e o grau de malignidade. Comumente, são tumefações de tamanho variável e firmes à palpação, podendo apresentar áreas flutuantes e pouco dolorosas.

Na maioria dos casos, a análise de histórico, anamnese, achados do exame físico e ortopédico não é suficiente para presumir o diagnóstico.

Mesmo o exame radiográfico, muito utilizado para direcionar o diagnóstico das neoplasias ósseas, não é considerado extremamente valioso nesses casos. Radiografias bem detalhadas da articulação acometida podem sugerir a presença de alterações articulares, as quais frequentemente são inespecíficas, podendo ser confundidas com fenômenos degenerativos decorrentes de osteoartrose. Contudo, algumas lesões são evidentes e podem, de fato, sugerir a presença de uma neoformação articular.

Diferentemente das neoplasias do esqueleto apendicular, os achados radiográficos das neoplasias articulares não são característicos, podendo ser encontrados diferentes padrões, como lesões de aspecto explosivo, líticas, proliferativas ou mistas. As neoformações que não invadem ou acometem as superfícies articulares ósseas podem ser muito discretas e inespecíficas ao exame radiográfico. É também comum o acometimento de ambos os lados das articulações envolvidas.

Outras modalidades de diagnóstico por imagem são fundamentais na determinação de uma neoplasia articular. A realização da tomografia computadorizada e/ou da ressonância magnética é muito útil no diagnóstico mais preciso da presença de possíveis neoformações articulares. As imagens adquiridas são mais específicas, com riqueza de detalhes, o que facilita sobremaneira a diferenciação das afecções articulares mais comuns. A tomografia computadorizada é utilizada rotineiramente para o diagnóstico da displasia do cotovelo em cães, enquanto a ressonância magnética pode ser muito valiosa na análise dos tecidos não ósseos da articulação. Essas modalidades de diagnóstico têm se tornado cada vez mais populares em Medicina Veterinária.

Mais recentemente, tem sido utilizada a artroscopia, que permite visualização direta do compartimento articular e, muitas vezes, a coleta de material para exame complementar.

Os exames de diagnóstico por imagem são úteis, mas frequentemente não é possível fechar o diagnóstico. Dessa forma, a coleta de fragmentos

articulares ou da massa neoformada é imprescindível para a determinação do diagnóstico definitivo. Nos aumentos de volume evidentes, pode-se utilizar desde a citologia aspirativa com agulha fina até a coleta de fragmentos de biopsia e análise histopatológica posterior. Algumas neoplasias podem ser diagnosticadas por meio da análise citológica do líquido sinovial, entretanto as alterações sinoviais, frequentemente, não são específicas.

As biopsias articulares (tecido ósseo ou mole) não são procedimentos simples, pois envolvem, muitas vezes, uma artrotomia. Dessa forma, necessitam de sedação ou anestesia dos pacientes. Nas lesões nas quais se prevê a artrotomia exploratória, é obrigatória a realização do procedimento em ambiente cirúrgico, respeitando-se todos os princípios de antissepsia. Quando o tumor é evidente e acomete as porções mais externas à articulação, pode ser possível a realização de uma biopsia ambulatorial (mediante sedação) ou mesmo a citologia por agulha fina. A utilização de trépanos ósseos ou agulhas para biopsia facilita a coleta das amostras. Apesar de não ser amplamente utilizado na rotina veterinária de pequenos animais, o fluoroscópio pode ser útil na realização de procedimentos de coleta menos invasivos, especialmente em lesões menos visíveis e palpáveis.

É importante salientar que os resultados dos exames de citologia devem ser interpretados com prudência, uma vez que os sarcomas não se esfoliam facilmente. São relatados cerca de 70% de diagnósticos corretos em citologias por agulha fina, entretanto um resultado negativo não exclui a possibilidade de neoplasia.

Antes de iniciar o tratamento, é recomendada a pesquisa por metástases, visto que a maioria das neoplasias articulares é maligna. As metástases não são comuns nos sarcomas de células sinoviais, mas metástases para pulmões, linfonodos e fígado são relatadas nos sarcomas histiocíticos. A realização de exames radiográficos ou tomográficos da cavidade torácica é

fundamental para a verificação de possíveis metástases pulmonares. Na ocasião do exame radiográfico, são recomendadas três posições (lateral esquerda e direita e ventrodorsal). A ultrassonografia abdominal é o exame de escolha para a pesquisa de metástases em órgãos abdominais. A seriação desses exames muitas vezes é necessária, pois micrometástases não visibilizadas podem apresentar crescimento no decorrer do tempo.

Após o tratamento, que na maioria dos casos é cirúrgico, a massa neoplásica deve ser encaminhada para o exame histopatológico (Figura 46.1) e imuno-histoquímico, mesmo que se tenha realizado a biopsia incisional antes da ressecção cirúrgica. A imuno-histoquímica tem sido utilizada efetivamente como ferramenta de diferenciação das principais neoplasias articulares, especialmente entre os sarcomas sinoviais, histiocíticos e mixomas.

Alguns OSA de ossos longos podem estar localizados próximos às articulações, mas raramente acometem essas estruturas. De qualquer forma, devem ser considerados diagnóstico diferencial, pois podem causar reação do periósteo adjacente e extenso edema de tecidos moles. As artrites e artroses de qualquer natureza podem ser confundidas com neoplasias articulares, mas há diversas ferramentas diagnósticas para diferenciá-las. As fraturas articulares mal tratadas podem causar alterações crônicas que eventualmente poderão ser confundidas, mas o histórico do paciente poderá revelar a presença dessa lesão. Não são comuns as fraturas patológicas secundárias às neoplasias articulares, diferentemente ao que é observado em pacientes com neoplasias ósseas malignas, especialmente os OSA do fêmur em cães. Os cistos sinoviais apresentam-se como massas bem circunscritas aderidas à cápsula articular ou bainha tendínea e devem ser diferenciados das neoplasias articulares.

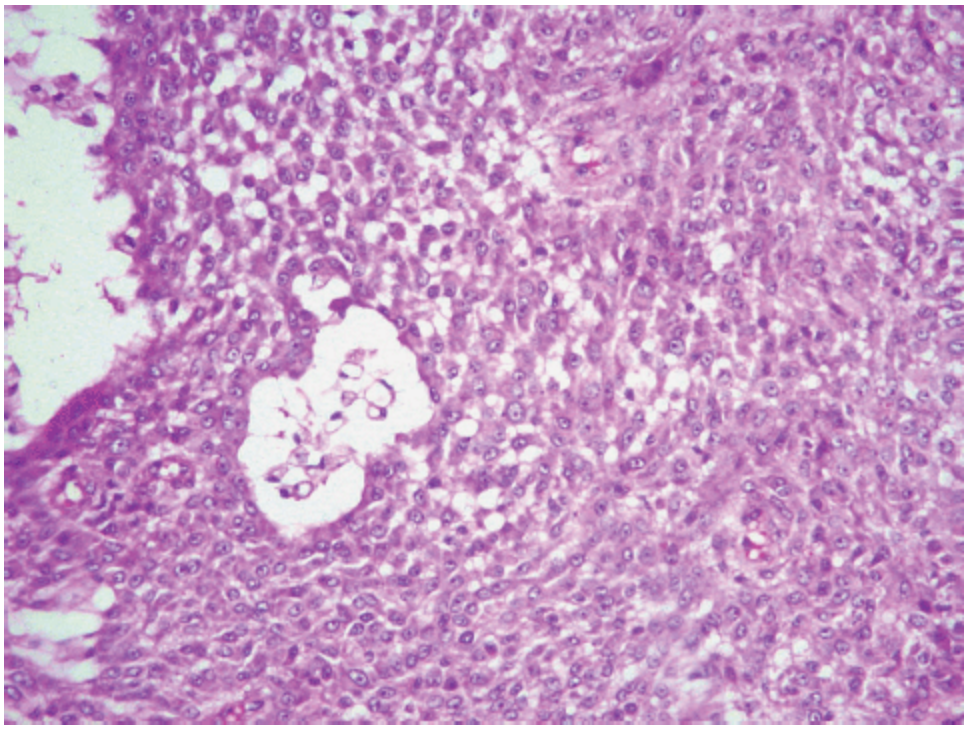


Figura 46.1 Sarcoma sinovial em articulação do cotovelo. Cão da raça Golden Retriever, fêmea, 6 anos. É possível notar a proliferação de células neoplásicas que têm forma discretamente alongada (componente fibroblástico) ou epitelioides (componente sinovioblástico). Elas proliferam-se formando lençol celular e algumas cavidades/fendas pelas células sinovioblásticas (coloração: hematoxilina e eosina de harris; aumento de 100 ×). Imagem cedida por Juliana Werner.

Estadiamento

Não são relatadas formas de estadiamento específicas para as neoplasias articulares, entretanto algumas adaptações podem ser feitas baseadas no estadiamento das neoplasias ósseas em cães e gatos.

Tratamento

O tratamento das neoplasias articulares não é bem estudado e descrito, entretanto, por serem condições geralmente malignas, a cirurgia radical é a forma mais utilizada na atualidade.

Com o avanço das modalidades de diagnóstico por imagem e das cirurgias preservadoras e reconstrutivas, espera-se que os tumores articulares possam ser tratados de forma diferente. Na Medicina Humana, utilizam-se os exames de tomografia computadorizada e ressonância magnética para determinar a real extensão das neoplasias articulares, tanto para os tecidos moles como para as estruturas ósseas. Associados aos avanços nas terapias neoadjuvantes e adjuvantes, consegue-se ter sucesso na preservação da função do membro nesses pacientes. É utilizada uma ampla gama de sistemas protéticos para auxiliar a reconstrução da função articular associados a conhecimentos de microcirurgia para as reconstruções de tecidos moles, incluindo vasos sanguíneos, tendões e estruturas nervosas.

Em Medicina Veterinária, muitos fatores ainda limitam a utilização desses princípios. A excisão está relacionada com altas taxas de recidiva. A amputação alta é o procedimento cirúrgico mais comumente realizado no tratamento das neoplasias articulares, especialmente em razão do baixo custo, da simplicidade da técnica e da reduzida taxa de complicações. Geralmente, os pacientes toleram muito bem a amputação, com exceção daqueles portadores de outras afecções ortopédicas ou neurológicas que não permitam a deambulação em três membros. É importante salientar que a qualidade de vida é ótima em pacientes amputados, assim como é observado em cães e gatos tratados para neoplasias ósseas malignas.

A cirurgia radical objetiva a obtenção de ampla margem de segurança, e as técnicas cirúrgicas e os princípios utilizados seguem as exigências das amputações das neoplasias ósseas malignas.

Naqueles pacientes nos quais a metástase encontra-se presente, a cirurgia deve ser avaliada cuidadosamente. Os reais benefícios da amputação e outras formas de tratamento adjuvante devem ser estudados. Na maioria dos casos, o tempo de sobrevida não é alterado após a realização da cirurgia. Até o presente momento, não são relatados tratamentos efetivos para os focos metastáticos nos casos de neoplasias articulares.

Quimioterápico antineoplásico

O emprego da quimioterapia antineoplásica no tratamento das neoplasias intra-articulares ou extra-articulares que invadem as articulações tem como objetivo aumentar a sobrevida dos pacientes, atuando principalmente no combate das lesões metastáticas. Porém, a utilização da quimioterapia como única forma de tratamento na maioria das vezes não proporciona bons resultados. Dessa forma, os melhores resultados são obtidos com a associação da quimioterapia com a cirurgia ou da quimioterapia com a radioterapia.

Os principais fármacos quimioterápicos utilizados no tratamento de neoplasias intra-articulares e extra-articulares que invadem articulação dos cães e gatos são cisplatina, carboplatina, doxorrubicina, mitoxantrona, actinomicina-D e ciclofosfamida, além dos inibidores de ciclo-oxigenase-2. Esses fármacos podem ser usados de forma isolada (monoquimioterapia) ou associados (poliquimioterapia), em geral, os melhores resultados são vistos com o emprego da poliquimioterapia. É importante lembrar que a cisplatina não deve ser utilizada em gatos em razão da sua alta toxicidade observada em pacientes desta espécie.

Craig *et al.*[1] utilizaram apenas a quimioterapia antineoplásica (doxorrubicina) associada ao piroxicam no tratamento de 3 cães, de um total de 39, com sarcoma sinovial. Os pacientes eram das raças Dobermann Pinscher, Rottweiler e outro era sem raça definida (SRD). Os cães apresentaram sobrevida, respectivamente, de 8, 3 e 7 meses. Nesse mesmo estudo, foi tratado um quarto cão, SRD, com quimioterapia (doxorrubicina e ciclofosfamida) associada à amputação. Nesse caso, o paciente apresentou sobrevida muito superior (5 anos) aos cães tratados somente com a quimioterapia antineoplásica.

Em humanos com neoplasias intra-articulares, os principais fármacos empregados no tratamento são ifosfamida, ciclofosfamida, dacarbazina, doxorrubicina e cisplatina. Beck *et al.*[2] relataram um caso de sarcoma

sinovial bifásico em tíbia proximal com invasão de tecidos moles em paciente humano que, após a amputação, foi utilizado como protocolo quimioterápico adjuvante a doxorrubicina, ifosfamida e dacarbazina. Até a data de publicação deste trabalho, o paciente apresentava 8 meses de sobrevida e ainda continuava em tratamento quimioterápico.

Em um estudo realizado por Eilber *et al*.[3], foi observado um maior tempo de sobrevida nos pacientes com sarcoma sinovial que receberam a quimioterapia adjuvante comparado aos que não receberam. Em trabalho de Lewis *et al*.[4], 42 pacientes receberam quimioterapia adjuvante; desses, 25 pacientes foram tratados apenas com um único agente (doxorrubicina) e 17 com poliquimioterapia (doxorrubicina, dacarbazina, ciclofosfamida, ifosfamida). Porém, nesse estudo, os pacientes que receberam quimioterapia adjuvante apresentaram taxas de metástases e mortalidade relacionadas com o tumor semelhantes às dos pacientes que não receberam a quimioterapia. Embora os sarcomas sinoviais apresentem sensibilidade à quimioterapia antineoplásica, alguns estudos não têm demonstrado de forma importante um benefício de sobrevivência.

Kampe *et al*.[5], por sua vez, realizaram um estudo que examinou a eficácia da quimioterapia adjuvante. Como resultado, 93% dos pacientes estavam livres da doença em um seguimento médio de 37 meses. Esses dados promissores devem ser vistos como um alerta principalmente em relação ao diagnóstico precoce, pois mais de um terço dos pacientes apresentava tumores pequenos (< 5 cm), fato que se relaciona com um melhor prognóstico.

Da mesma forma, dois estudos alemães – um conduzido por Schmidt *et al*.[6] e outro por Pappo *et al*.[7] –, que utilizaram poliquimioterapia para crianças e adolescentes com sarcoma sinovial, sugerem uma melhora na sobrevida em comparação com uma série histórica de pacientes submetidos à amputação cirúrgica somente. Porém, esses resultados são difíceis de serem avaliados, pois não foram estudos randomizados e a eficácia da

quimioterapia não foi estratificada de acordo com o tamanho do tumor. Além disso, os pacientes com recidiva ou doença metastática na apresentação foram incluídos nesses ensaios. Em um estudo retrospectivo realizado por Singer *et al*.[8] com pacientes apresentando sarcoma sinovial, o emprego da quimioterapia não se traduziu em uma maior sobrevida dos pacientes, quando comparados aos pacientes submetidos somente à cirurgia.

Mesmo com resultados controversos, a opinião dos autores deste capítulo é que a quimioterapia antineoplásica sempre deve ser instituída após a exérese do tumor, na tentativa de minimizar a ocorrência de lesões metastáticas. Além disso, novos protocolos quimioterápicos devem ser estudados para que no futuro o prognóstico dos pacientes submetidos à quimioterapia adjuvante seja melhor que nos dias atuais.

Radioterapia

A radioterapia é uma ótima modalidade para o tratamento de neoplasias localizadas, sendo utilizada como terapia única ou associada à quimioterapia antineoplásica ou à cirurgia. Assim como a quimioterapia, a radiação não é capaz de diferenciar células normais ou neoplásicas, danificando quaisquer células em proliferação. Em razão dessa ação, é observada a ocorrência de efeitos colaterais após a radiação das neoplasias.

A radioterapia na maioria das vezes é utilizada no tratamento de tumores localizados de origem sarcomatosa ou carcinomatosa que não respondem bem ao tratamento quimioterápico ou quando a exérese cirúrgica é complicada. Em casos de neoplasias intra-articulares, principalmente no tratamento dos sarcomas sinoviais, existe a indicação de controle local da neoplasia e não de cura, em virtude da incidência de metástases a distância. Além disso, assim como nas neoplasias ósseas, a utilização da radioterapia tem ação também no controle da dor.

Em Medicina Humana, a utilização do tratamento radioterápico em sarcomas sinoviais é comum nos casos em que não é realizada a amputação

do membro, e sim somente a exérese da lesão. Em razão da dificuldade de se obter margens limpas, a radioterapia é empregada para minimizar a ocorrência de recidiva local. Lewis *et al*.[4] observaram recorrência local de apenas 10% em sua série de 112 pacientes com sarcoma sinovial localizados em extremidade. A maioria dos pacientes (n = 87; 78%) foi submetida à ressecção da lesão, e não do membro. As margens cirúrgicas foram microscopicamente positivas em 15 casos. Além disso, 52 pacientes receberam radioterapia adjuvante. A braquiterapia foi administrada a 32 pacientes; já a irradiação de feixe externo foi utilizada para o tratamento de 14 casos; e a irradiação do feixe de externo combinado e a braquiterapia foram administradas a 6 pacientes. Aproximadamente metade dos pacientes neste estudo também foi submetida à radioterapia adjuvante. Os autores, assim, atribuíram essa menor taxa de recorrência à melhoria das técnicas cirúrgicas, assim como ao uso de radioterapia adjuvante.

Prognóstico

O prognóstico para as neoplasias intra-articulares ou extra-articulares que invadem a articulação é reservado em virtude da grande incidência de metástases a distância. Em pacientes humanos, os tumores com tamanhos acima de 5 cm apresentam maiores chances de desenvolver a metástase a distância quando comparados às lesões menores de 3 cm, portanto o tamanho dos tumores é um importante fator prognóstico.

Outro fator prognóstico relevante é a invasão metastática de linfonodos regionais no momento do diagnóstico. Esses pacientes apresentam uma sobrevida inferior à dos pacientes sem a presença de invasão metastática nesses sítios.

Em estudo realizado por Pappo *et al*.[7] com crianças apresentando sarcoma sinovial, tanto localizado como metastático no momento do diagnóstico, foi observada a importância do grau de invasão do tumor nas

estruturas como nervos, vasos e ossos, pois, quanto maior era o grau de invasão, pior o prognóstico desses pacientes.

Dessa forma, até o momento sabe-se que o prognóstico das neoplasias articulares está relacionado com o tamanho da lesão, o grau de invasão tumoral e a presença de metástases.

Perspectivas futuras

Por intermédio da realização de um maior número de estudos visando à elaboração de novos protocolos de tratamento em relação às neoplasias articulares, no futuro o prognóstico dos pacientes com essa afecção provavelmente será melhor que nos dias atuais. Além disso, será possível minimizar a ocorrência dos efeitos colaterais dos tratamentos existentes atualmente.

É importante que ocorra uma melhor conscientização dos proprietários de cães e gatos em relação ao diagnóstico precoce das mais variadas neoplasias, entre elas as articulares, pois, como já foi demonstrada em estudo com pacientes humanos, a precocidade de diagnóstico está relacionada com a obtenção de melhores resultados no tratamento dessas neoplasias.

No futuro, o uso de próteses articulares em cães e gatos em um maior número de casos contribuirá para reduzir as cirurgias de amputações em situações de neoplasias articulares, permitindo o controle local da lesão e contribuindo para uma boa recuperação pós-operatória.

Referências bibliográficas

1. CRAIG, L. E.; KRIMER, P. M.; CODY, A. J. Canine synovial myxoma: 39 cases. *Veterinary Patology*, v. 47, n. 5, p. 931-936, 2010.
2. BECK, S. E.; NILSEN, G. P.; RASKIN, K. A. *et al*. Intraosseus synovial sarcoma of the proximal tibia. *Int. J. Surg. Oncol.*, v. 2011, p. 184891, 2011.

3. EILBER, F. C.; BRENNAN, M. F.; EILBER, F. R. *et al*. Chemotherapy is associated with improved survival in adult patients with primary extremity synovial sarcoma. *Ann. Surg*, v. 246, n. 1, p. 105-113.
4. LEWIS, J. J.; ANTONESCU, C. R.; LEUNG, D. H. *et al*. Synovial sarcoma: a multivariate analysis of prognostic factors in 112 patients with primary localized tumors of the extremity. *Journal of Clinical Oncology*, v. 18, n. 10, p. 2087-2094, 2000.
5. KAMPE, C. E.; ROSEN, G.; EILBER, F. *et al*. Synovial sarcoma: a study of intensive chemotherapy in 14 patients with localized disease. *Cancer*, v. 72, n. 7, p. 2161-2169, 1993.
6. SCHMIDT, D.; THUM, P.; HARMS, D. *et al*. Synovial sarcoma in children and adolescents: a report from the kiel pediatric tumor registry. *Cancer*, v. 67, n. 6, p. 1667-1672, 1991.
7. PAPPO, A. S.; FONTANESI, J.; LUO, X. *et al*.: Synovial sarcoma in children and adolescents: the st jude children's research hospital experience. *J. Clin. Oncol.*, v. 12, p. 2360-2366, 1994.
8. SINGER, S.; BALDINI, E. H.; DEMETRI, G. D. *et al*. Synovial sarcoma: prognostic significance of tumor size, margin of resection, and mitotic activity for survival. *J. Clin. Oncol.*, v. 14, n. 4, p. 1201-1208, 1996.

Bibliografia

DALECK, C. R.; REPETTI, C. S. F.; MARTINS, M. R. *et al. Oncologia em Cães e Gatos*. São Paulo: Roca, p. 400-409, 2009.

FOALE, R.; DEMETRIOU, J. Princípios da radioterapia para o tratamento de câncer. In: FOALE, R.; DEMETRIOU, J. *Oncologia em Pequenos Animais*. Elsevier Saunders, p. 35-37, 2011.

FRANÇA, S. A.; SERAKIDES, R.; SILVA, A. E. *et al*. Extra-articular synovial sarcoma in dog. *Arquivo Brasileiro Medicina Veterinária e Zootecnia*, v. 56, n. 5, 2004.

HARRISON, L. B.; FRANZESE, F.; GAYNOR, J. J. *et al*. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in the management of completely resected soft tissue sarcomas of the extremity and superficial trunk. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, v. 27, n. 2, p. 259-265, 1993.

RODASKI, S.; DE NARDI, A. B.; PIEKARZ, C. H. Quimioterapia Antineoplásica. In: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B.; RODASKI, S. *Oncologia em Cães e Gatos*. São Paulo: Roca, p. 162-175, 2009.

ROSEN, G.; FORSCHER, C.; LOWENBRAUN, S. *et al*. Synovial sarcoma: uniform response of metastases to high dose ifosfamide. *Cancer*, v. 73, n. 10, p. 2506-2511, 1994.

WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 4. ed. Saunders Elsevier, p. 432-449, 2007.

OceanofPDF.com

47 Neoplasias Intracranianas, Espinais e de Nervos Periféricos

Ronaldo Casimiro da Costa

Neoplasias intracranianas

As neoplasias ou os tumores intracranianos, possivelmente, são as maiores causas de disfunção cerebral em cães acima de 7 anos. É comum ter-se a impressão de que neoplasias intracranianas ocorrem raramente, pelo fato de o diagnóstico ser confirmado somente por recursos neurodiagnósticos de imagem avançados, como tomografia ou ressonância, ou por necropsia, examinando especificamente os conteúdos intracranianos. E, como os dois procedimentos não são realizados rotineiramente na maioria das clínicas e hospitais veterinários do país, a impressão de raridade persiste. Outra dificuldade no reconhecimento dos tumores intracranianos é que muitas vezes os sinais iniciais de disfunção intracraniana são vagos e de progressão lenta, portanto facilmente atribuídos a alterações senis tipo disfunção cognitiva.

Entre os tumores que afetam o sistema nervoso de cães e gatos, as neoplasias intracranianas apresentam a maior prevalência. Contudo, as

neoplasias espinais e os tumores de nervos periféricos também são encontrados com grande frequência.

Incidência e etiologia

No início da década de 1980, foi proposta a incidência anual de 4,5 cães e 3,5 gatos com neoplasia intracraniana para cada 100 mil animais, porém esses números foram estabelecidos quando recursos diagnósticos, como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética, não eram comumente utilizados. Outros estudos sugerem que a prevalência de neoplasias do sistema nervoso em cães é similar ao encontrado em humanos, entre 1 e 3% de todas as neoplasias observadas à necropsia. Um estudo publicado recentemente indicou uma prevalência de 4,5% de tumores intracranianos em cães.

Comportamento natural

Os tumores intracranianos primários incluem aqueles que se originam no parênquima encefálico, nas células da camada interna e externa do encéfalo e nos elementos vasculares. Os tumores primários são mais comuns que os secundários. São eles: meningiomas, gliomas (astrocitoma, oligodendroglioma) e tumores neuroepiteliais (tumor do plexo coroide, ependimona).

O meningioma é o tumor intracraniano primário mais comum em cães e gatos. Os tumores das células da glia são menos comuns que os meningiomas, mas são frequentemente encontrados em cães, embora sua ocorrência seja rara em gatos. Compõem os tumores secundários os tumores hipofisários, o linfoma ou linfossarcoma, os carcinomas (principalmente o adenocarcinoma nasal), os osteossarcomas e as neoplasias metastáticas, como o hemangiossarcoma.

Os tumores secundários chegam ao encéfalo por extensão direta ou por via hematógena. Eles têm sido tradicionalmente considerados incomuns em cães e gatos, porém o encéfalo não é uma região comumente investigada

para metástases. De modo geral, os tumores primários têm um padrão de crescimento lento, enquanto os tumores metastáticos e os tumores ósseos frequentemente apresentam início agudo.

Os tumores primários ou secundários causam disfunção cerebral por conta dos efeitos primários que causam, como infiltração no tecido normal do encéfalo, compressão de estruturas adjacentes, interrupção da circulação sanguínea encefálica e necrose. Os efeitos secundários incluem hidrocefalia obstrutiva, aumento da pressão intracraniana, edema, principalmente vasogênico e intersticial, e herniações encefálicas (transtentorial e cerebelar).

O comportamento biológico de cada tumor depende de seu tipo histológico. Os tumores primários mais comumente diagnosticados serão abordados individualmente. Deve-se ter um conceito em mente: existe diferença entre malignidade citológica ou histológica e malignidade biológica. O principal tumor intracraniano é o meningioma. Embora existam diversos subtipos desse tumor, ele geralmente apresenta crescimento lento e não invade tecidos adjacentes, então muito raramente gera metástases. Essas características podem ser consideradas “benignas” do ponto de vista histológico, mas o crescimento de uma massa dentro do espaço intracraniano, que é inexpansível, gera alterações intracranianas primárias e secundárias (descritas anteriormente) e que são malignas do ponto de vista biológico.

Meningiomas

Meningiomas são tumores extra-axiais (tumores que se originam fora do parênquima encefálico) e surgem de qualquer uma das três meninges, mas aparentemente originam-se mais comumente da aracnoide. Existem nove subtipos de meningioma, a maioria deles de comportamento histológico benigno, mas alguns podem ter comportamento maligno, principalmente em cães. Os meningiomas de cães são mais infiltrativos que os de gatos, o que

faz com que seja difícil distinguir o limite entre o tumor e o tecido encefálico normal. Em alguns casos, meningiomas podem ser císticos ou policísticos (Figura 47.1). A situação em felinos é bem distinta, em que os meningiomas são mais fibróticos e mais bem demarcados do que o tecido encefálico normal (Figura 47.2), característica também compartilhada pelos meningiomas de seres humanos. Esses tumores em cães têm incidência variando de 33 a 49%, enquanto em gatos são ainda mais comuns, com incidência de 58,1% entre todos os tumores primários e secundários.

Na maioria dos estudos, os meningiomas desenvolvem-se em cães acima de 7 anos de idade e em gatos acima de 10 anos. No entanto, os meningiomas também têm sido observados em gatos jovens (menos de 3 anos de idade), quando geralmente estão associados a uma doença de acúmulo lisossomal denominada mucopolissacaridose tipo I. Os meningiomas acometem mais fêmeas caninas; já em gatos, os machos são um pouco mais acometidos. A maioria dos meningiomas localiza-se sobre os hemisférios cerebrais tanto em cães quanto em gatos, mas um número significativo também se localiza no assoalho do tronco encefálico ou do diencéfalo. Outros locais menos comuns são a região olfatória e o cerebelo. Em gatos, também é comum observar meningiomas entre os hemisférios cerebrais. Aproximadamente 14 a 17% dos gatos desenvolvem múltiplos meningiomas, mas essa ocorrência é muito mais rara em cães.

Astrocitomas

Os astrocitomas, uma forma de tumor glial, são provavelmente o segundo mais comum tumor intracraniano. Eles localizam-se principalmente no telencéfalo (cérebro) e no diencéfalo (tálamo). Embora existam diversos esquemas de classificação desses tumores, a divisão que relaciona a classificação histológica em relação ao prognóstico é a principal aplicação prática. Os tumores são classificados como astrocitoma, astrocitoma anaplásico e glioblastoma multiforme. A diferença entre estes três subtipos

é baseada no grau de hipercelularidade e pleomorfismo celular, na presença ou ausência de mitose, na proliferação vascular e na mitose. Quanto maior a presença dessas alterações, mais maligno o tumor, sendo o glioblastoma multiforme o de maior malignidade. Porém, esse tumor não é tão comum em cães quanto em humanos. Os astrocitomas são geralmente encontrados em cães de meia-idade ou idosos, porém há relatos em cães com menos de 6 meses de idade. São comuns em cães braquicefálicos, mas podem ocorrer também em qualquer raça. Além disso, não há diferença quanto à incidência entre machos e fêmeas. Astrocitomas de qualquer subtipo são incomuns em gatos, mas, quando presentes, tendem a invadir os ventrículos.

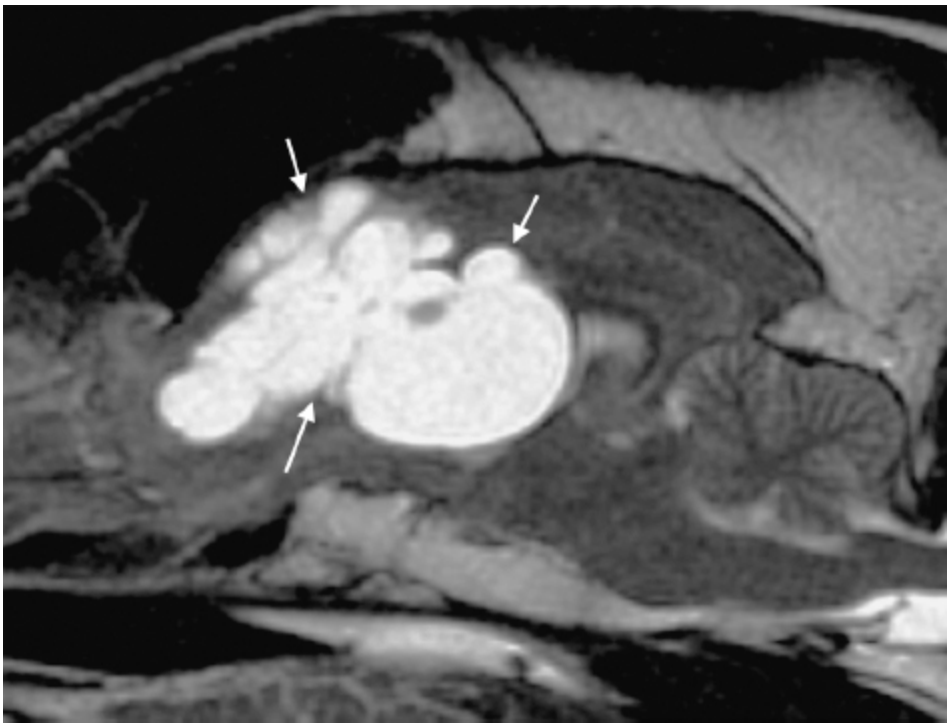


Figura 47.1 Imagem sagital de ressonância magnética em um cão com meningioma policístico (setas). Fonte: James *et al*., 2012.[1]

Oligodendrogliomas

Os oligodendrogliomas são outro tipo de tumor glial relativamente comum. Em um estudo recente com 173 casos, eles tiveram incidência pouco

inferior à dos astrocitomas. Eles tendem a se localizar principalmente no telencéfalo, principalmente na substância branca próxima aos ventrículos. Do mesmo modo que os astrocitomas, apresentam maior incidência em raças braquicefálicas. Os cães de meia-idade a idosos e machos são afetados mais comumente.

Papilomas do plexo coroide

Os papilomas do plexo coroide (PPC) ocorrem com certa frequência em cães. A maioria dos relatos sugere uma predileção para desenvolverem-se na região do quarto ventrículo, contudo um estudo recente sugere incidência pouco maior nos ventrículos laterais (Figura 47.3), seguido pelo quarto ventrículo e terceiro ventrículo (Figura 47.4). A maioria dos animais com PPC tem idade superior a 6 anos. Não existe predileção racial, embora cães de grande porte tenham maior incidência; além disso, um estudo mostrou que os machos são mais acometidos que as fêmeas. Em razão da localização comum do tumor no quarto ventrículo, na região clinicamente chamada de ângulo cerebelo-medulo-pontino, sinais de envolvimento do tronco encefálico e cerebelo são frequentes. Quando há disseminação de células tumorais no trajeto do sistema ventricular e espaço subaracnoide, estes tumores são denominados de carcinoma do plexo coroide. Se o envolvimento das meninges secundário a essa disseminação for muito extenso, eles podem ser denominados carcinomatose meníngea.

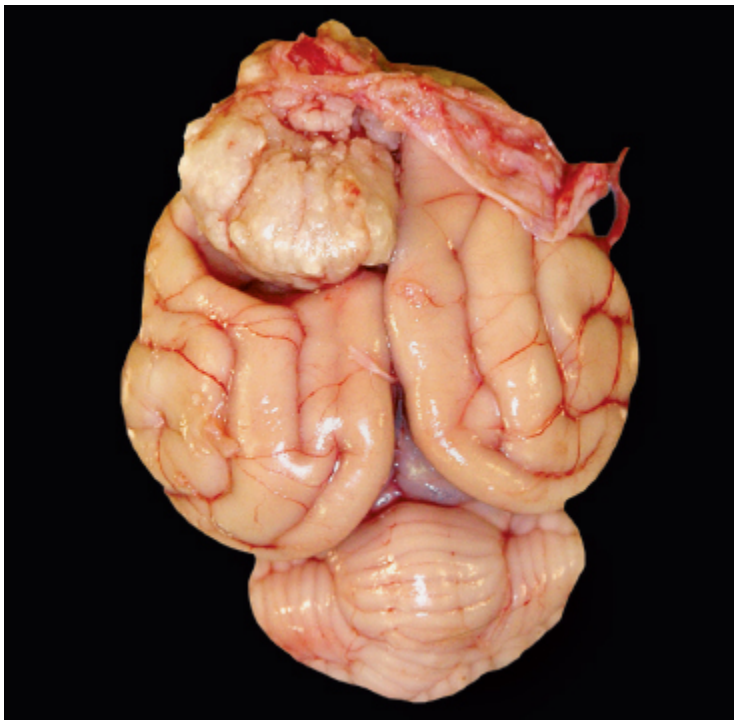


Figura 47.2 Aspecto macroscópico de meningioma em um gato de 12 anos. É possível observar a delimitação do tumor do parênquima encefálico adjacente e a relação da massa com a meninge.

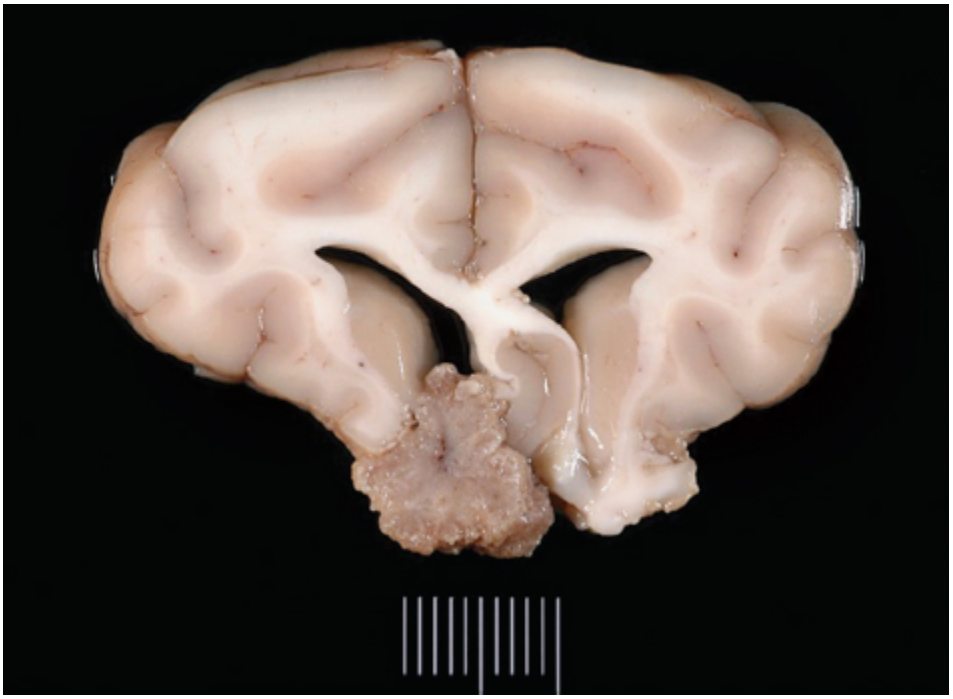


Figura 47.3 Aspecto macroscópico de papiloma do plexo coroide no ventrículo lateral em um cão.

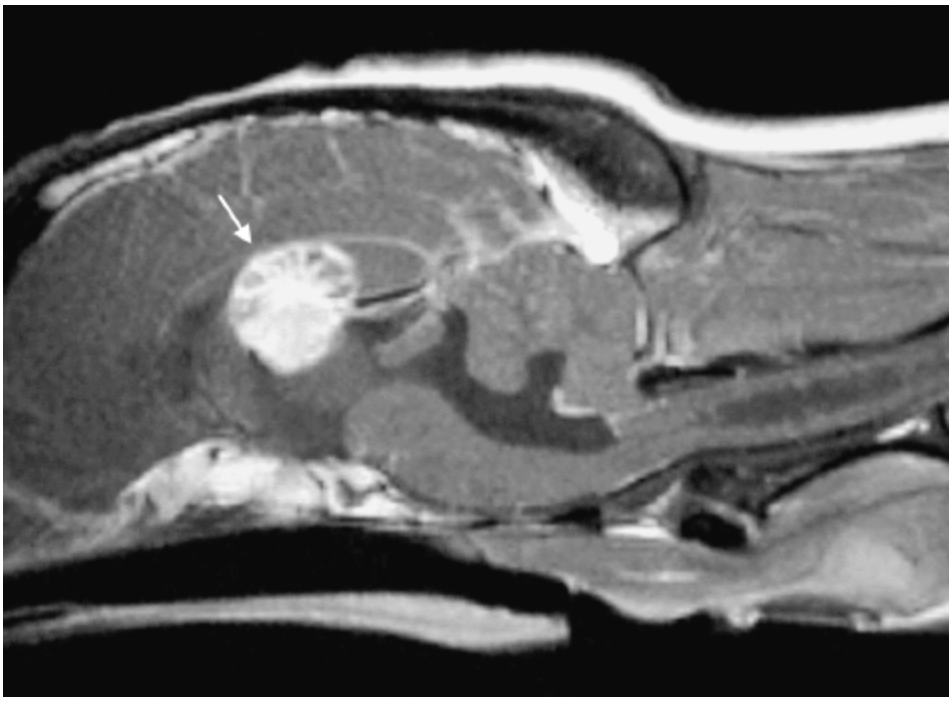


Figura 47.4 Imagem sagital de ressonância magnética (T1 após a administração de contraste intravenoso) de um papiloma do plexo coroide localizado no terceiro ventrículo de um Jack Russel Terrier de 7 anos de idade. É possível notar a presença da massa com grande captação de contraste na região central do encéfalo. Caudalmente à massa, pode-se observar dilatação do quarto ventrículo e do siringo-hidromielia (dilatação do canal central da medula espinal).

Ependimoma

Esse tumor localiza-se também em qualquer um dos ventrículos ou no canal central da medula espinal, mas é muito mais raro que o PPC. Em dois estudos retrospectivos com 608 cães, somente um caso de ependimoma foi observado.

Outros tumores primários

Os tumores discutidos nesta seção são raros, mas por apresentarem peculiaridades clínicas importantes eles merecem menção. Os meduloblastomas são classificados como tumor neuroectodérmico primitivo. Eles tipicamente localizam-se no cerebelo e desenvolvem-se principalmente em animais jovens. Gliomatose cerebral, por sua vez, é um

tipo de tumor em que as células neo-plásicas estão disseminadas por várias regiões do parênquima encefálico, podendo ou não haver formação de massa tumoral (Figura 47.5). Em estudo recente com cães com essa forma de neoplasia, não houve predileção racial, a idade média foi 6 anos e machos foram mais afetados que fêmeas. Outro tumor que também pode assumir característica disseminada é o linfoma primário. A ocorrência do linfoma envolvendo exclusivamente o sistema nervoso central (SNC) parece ser mais comum em cães do que em gatos, nos quais o linfoma encefálico secundário é mais comum.

Tumores metastáticos

A incidência de tumores metastáticos no SNC tem sido relatada em 17% dos casos, contudo esse índice tem aumentado significativamente nos últimos anos em razão da maior sobrevida de pacientes com neoplasia e capacidade de detecção de tumores com neuroimagem avançada. Metástases podem acometer o encéfalo por extensão direta ou por via hematógena. De modo geral, carcinomas (p. ex., mamário) fazem metástase para o SNC formando um nódulo tumoral encefálico. Por sua vez, sarcomas geralmente fazem metástases para estruturas adjacentes, como o osteossarcoma para os ossos do crânio. A exceção é o hemangiossarcoma que geralmente faz metástase direta para o encéfalo (Figura 47.6). Esses padrões metastáticos gerais fazem com que frequentemente os carcinomas (e o hemangiossarcoma) levem a uma evolução clínica mais rápida, em comparação com os sarcomas que desenvolvem sinais mais lentamente. Os tumores com disseminação hematógena tendem a se localizar mais frequentemente no córtex cerebral e cerebelar e no hipocampo. As características de disseminação hematógena também variam de acordo com o tumor. O melanoma maligno e o hemangiossarcoma geralmente produzem múltiplos pontos tumorais de diversos tamanhos disseminados pelo encéfalo (ver Figura 47.6). Os carcinomas (pulmonar e mamário)

tendem a formar massas maiores, únicas ou em pequeno número. O tumor metastático mais comum, representando 30% de todas as metástases, é o adenocarcinoma nasal (Figura 47.7). Outros comumente observados são os hemangiossarcomas, melanomas, carcinomas mamários, carcinomas de células gigantes e outros carcino-mas. A imensa maioria (80%) dos cães com esses outros tumores apresenta metástase pulmonar à necropsia. Em outro estudo com tumores intracranianos secundários, o hemangiossarcoma foi um dos mais prevalentes, seguido pelos tumores hipofisários, linfossarcomas e carcinomas metastáticos.





Figura 47.5 Imagens sagitais de ressonância magnética de cão com gliomatose cerebral. A. Imagem ponderada em T2. B. Imagem ponderada em T1. É possível observar uma massa expansiva no aspecto ventral do tronco encefálico (setas) e perda de definição da folia cerebelar. Não há captação de contraste. Fonte: Martín-Vaquero *et al*., 2012.[2]

Sinais clínicos

Os sinais neurológicos decorrentes do tumor são dependentes da localização, do tamanho e da taxa de crescimento tumoral. Os sinais clínicos e os achados do exame neurológico refletem a localização da principal lesão ou lesões no sistema nervoso, bem como os achados patológicos, como edema e herniação, que não são específicos para os tumores intracranianos. Embora a maioria dos tumores cause sinais localizados para uma região encefálica específica, alguns tumores, como os metástaticos, o linfoma, o hemangiossarcoma, o sarcoma histiocítico e a gliomatose cerebral causam envolvimento de várias regiões encefálicas. Nesses casos, os achados neurológicos indicarão envolvimento de várias regiões, dificultando assim uma neurolocalização específica. É importante ter isso em mente, pois sinais encefálicos multifocais são mais característicos de encefalites, mas, menos comumente, também podem ser vistos em casos de neoplasias intracranianas. A maioria dos tumores localiza-se na região talâmica e cortical (telencéfalo e diencéfalo), podendo ser observados sinais clínicos ou achados neurológicos caracterizados por crises epilépticas focais ou generalizadas, alterações no estado mental, principalmente sonolência, andar em círculos (comumente para o lado da lesão), mudanças comportamentais (agressão e excitabilidade), ausência de reação à ameaça, diminuição da sensibilidade nasal contralateral ao local da lesão e déficits nas reações posturais (posicionamento proprioceptivo, reação de salto e posicionamento tátil) contralaterais à lesão.

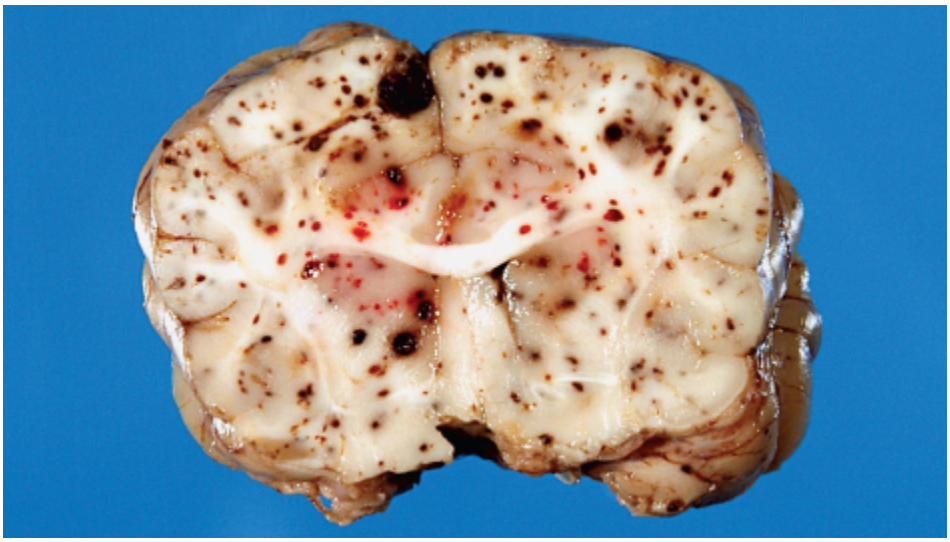
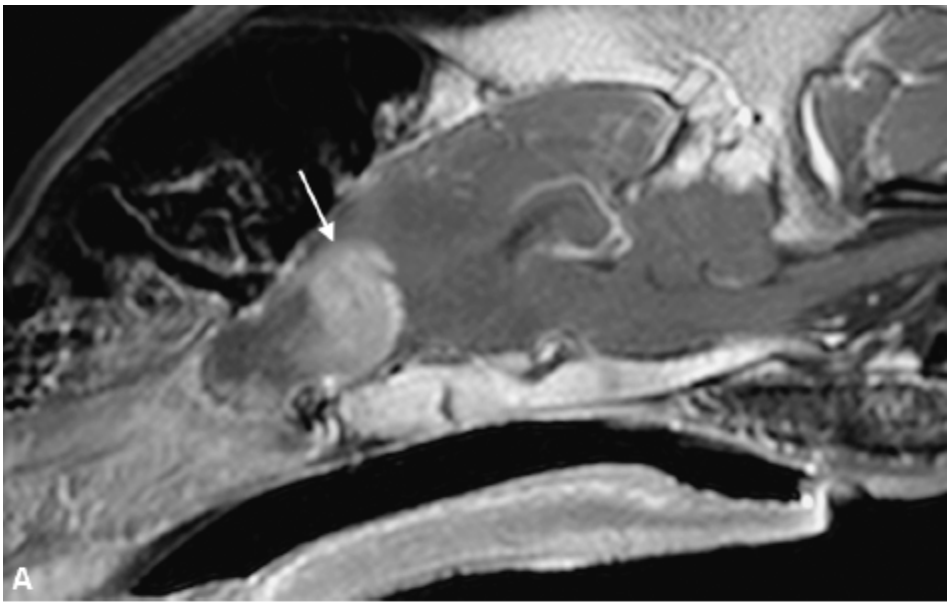


Figura 47.6 Secções transversais do encéfalo de um Labrador Retriever, 8 anos, com metástases de hemangiossarcoma disseminadas no encéfalo. É possível verificar os inúmeros pontos hemorrágicos localizados por todo o encéfalo. Clinicamente, o paciente apresentava sinais multifocais.


A


B

Figura 47.7 Imagens de ressonância magnética de um cão com adenocarcinoma nasal com extensão intracraniana. A. Imagem sagital ponderada em T1 pós-contraste mostrando lesão tumoral com captação de contraste (seta). B. Imagem dorsal ponderada em T2 mostrando a localização do tumor (seta longa) e da área de hiperintensidade caudal à lesão indicando edema peritumoral (seta curta).

De modo geral, crises epilépticas são o sinal clínico mais comum observado em cães. Entre aproximadamente 400 casos relatados de tumores intracranianos, crises epilépticas foram observados em 47,5% dos pacientes (variando de 45 a 51%). Cães com tumores primários ou secundários localizados no lobo frontal, com captação de contraste pelo tumor ou com herniação transtentorial, têm maiores chances de apresentarem crises.

Alterações comportamentais são provavelmente tão ou ainda mais comuns, mas infelizmente, ao contrário das crises epilépticas, passam facilmente despercebidas por alguns proprietários e clínicos. A menos que as alterações comportamentais sejam extremas (p. ex., o cão anda em círculos o tempo inteiro ou batendo em objetos como se estivesse cego), elas não serão observadas durante o atendimento clínico e dependem de uma anamnese bem realizada para serem identificadas.

Os tumores que afetam a região da hipófise ou do hipotálamo podem causar poliúria, polidipsia, polifagia, alteração na regulação da temperatura corporal, cegueira (secundária à compressão do quiasma óptico) e sinais clínicos compatíveis com doenças endócrinas, como o hiperadrenocorticismo.

Os tumores localizados no tronco encefálico ou que afetam o tronco encefálico de forma secundária causam principalmente sinais vestibulares centrais (alterações no estado mental, déficits nas reações posturais ipsilaterais). Tumores afetando o lobo floculonodular do cerebelo também causarão sinais vestibulares. O envolvimento de outros nervos cranianos é menos comum, mas pode acontecer afetando principalmente os nervos facial e trigêmeo. Alterações locomotoras, como ataxia proprioceptiva, hemiparesia ou tetraparesia, são menos comuns, mas podem ocorrer. Se o

tumor envolver o cerebelo, a coordenação e a regulação dos movimentos podem ficar comprometidas. Sendo assim, tumores cerebelares frequentemente causam sinais clínicos de dismetria (geralmente caracterizados por hipermetria), tremores intencionais da cabeça, postura com base ampla e movimentos oscilatórios do tronco.

Embora incomum, cegueira aguda pode ser a primeira manifestação clínica em alguns animais.

Em gatos a manifestação mais comum de neoplasias intracranianas é alteração dos níveis de consciência, como depressão, estupor ou coma (26%), seguida por andar em círculos (22,5%), crises epilépticas (22,5%), ataxia (16,9%) e alterações comportamentais (15,6%).

Diagnóstico

O diagnóstico de neoplasias intracranianas é dificultado pela limitada disponibilidade a recursos de neuroimagem avançados no Brasil. É importante ressaltar que os tumores intracranianos apresentam frequência razoável em cães e gatos idosos, então devem estar sempre incluídos na lista de diagnósticos diferenciais para a maioria das apresentações neurológicas em pacientes acima de 5 anos de idade. Mesmo que por motivos diversos a confirmação diagnóstica não possa ser feita *ante mortem,* é importante o clínico sempre buscar a obtenção do diagnóstico final, mesmo que seja por intermédio de necropsia e histopatologia.

Resenha

As neoplasias intracranianas são mais comuns em cães e gatos idosos. Em um estudo, 95% dos cães tinham idade igual ou superior a 5 anos no momento do diagnóstico. De modo geral, a idade média dos cães é de 9 anos, e a dos gatos é de 12 anos. As raças caninas mais afetadas incluem cães sem raça definida (SRD), Golden Retriever, Boxer, Labrador Retriever, Collie, Doberman Pinscher, Schnauzers e Airedale. As raças

braquiocefálicas com ancestral comum, como Boxer, English Bulldog e Boston Terrier, apresentam alta incidência de tumores gliais, enquanto cães dolicocefálicos têm maior incidência de meningiomas.

Anamnese

Uma boa anamnese é fundamental, principalmente porque alterações comportamentais são extremamente comuns e, se não questionados, os proprietários podem não comentá-las. Uma anamnese criteriosa pode revelar mudanças como sonolência, desorientação, alteração na defecação e micção, mudanças no apetite e no consumo de água ou alterações visíveis como andar compulsivo, incapacidade de desviar de objetos ou ficar preso em cantos da casa, além de comportamento agressivo e outras mudanças comportamentais. Muitos pacientes apresentam história de mudanças comportamentais lentas variando de semanas a meses, mas sinais agudos podem ocorrer. Quando há aparecimento agudo dos sinais, pode ser em razão da perda de compensação das estruturas intracranianas, do aumento progressivo da pressão intracraniana ou do surgimento de hemorragia ou infarto.

Exame físico

Um exame físico completo é essencial para avaliar a presença de alterações sistêmicas que possam ser responsáveis pelos sinais neurológicos. Existem diversas doenças inflamatórias/infecciosas e metabólicas que afetam o encéfalo e produzem também sinais sistêmicos.

Exame neurológico

Faz-se importante a realização de um exame neurológico completo, consistindo de avaliação do estado mental, da locomoção e postura, dos nervos cranianos, das reações posturais (p. ex., posicionamento proprioceptivo), dos reflexos espinais e da percepção dolorosa

(nocicepção). Como a maioria dos tumores localiza-se preferencialmente na região talamocortical, faz-se importante ressaltar os quatros testes neurológicos que fornecem informação específica sobre o estado funcional dessas áreas. São eles: avaliação do estado mental (comportamento e nível de consciência), reação à ameaça, sensibilidade nasal e posicionamento proprioceptivo.

Exames complementares

Como os tumores intracranianos são geralmente observados em pacientes geriátricos, a fim de avaliar a condição geral do paciente, é importante realizar exames complementares gerais, como hemograma, exames bioquímicos (no mínimo, proteína total, albumina, ALT, fosfatase alcalina, GGT, ureia e creatinina), bem como urinálise. Embora ainda não rotineiramente realizadas no Brasil, radiografias torácicas e ultrassonografia abdominal também devem ser feitas para pesquisa de evidência de doença metastática ou doenças concomitantes. Mesmo que na maioria dos casos esses exames sejam normais, faz sentido que se exclua a possibilidade de doença extracraniana como causa dos sinais clínicos e também que se estabeleça se o paciente está em condições de ser anestesiado para recursos neurodiagnósticos específicos. Adicionalmente, a presença de neoplasia em outros órgãos altera significativamente o prognóstico do paciente, e essa informação é fundamental para o clínico e o proprietário decidirem se procedem ou não com a realização de exames mais avançados que exigem custos significativos e expõem o paciente a risco anestésico.

Neuroimagem

Radiografia simples

Radiografias simples têm valor muito limitado no diagnóstico de neoplasias intracranianas. Visto que a imensa maioria das neoplasias envolve as meninges ou o parênquima encefálico, nenhuma alteração pode ser

visualizada. Radiografias simples identificariam apenas tumores ósseos, como o osteocondrossarcoma multilobular (que acomete os ossos do crânio) ou os tumores nasais (que afetam o encéfalo por extensão direta). O autor acredita que, a menos que seja detectada alguma massa craniana na palpação dos ossos da cabeça ou que haja suspeita de neoplasia nasal, o exame radiográfico do crânio é absolutamente desnecessário.

Radiografias do tórax devem ser realizadas rotineiramente porque o paciente pode ter metástases pulmonares.

Tomografia computadorizada e ressonância magnética

A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) propiciaram grande avanço no diagnóstico de tumores intracranianos. A RM é considerada o melhor método neurodiagnóstico intracraniano em casos em que neoplasia intracraniana seja um dos diagnósticos diferenciais. Esse exame apresenta sensibilidade de 99% na identificação de tumores encefálicos em humanos e deve apresentar índices similares no diagnóstico de neoplasia intracraniana em cães e gatos.

As vantagens da RM sobre a TC incluem a capacidade de se obter imagens com alta qualidade em múltiplos planos sem a necessidade de mudança no posicionamento do paciente, alta resolução de tecidos moles, como o encéfalo, alta sensibilidade na detecção de edema, ausência de radiação e ausência de artefatos no tronco encefálico, comuns com TC. As desvantagens da RM são disponibilidade limitada, necessidade de anestesia geral prolongada e custo mais elevado.

A TC é um método neurodiagnóstico menos sensível que a RM. Suas vantagens incluem excelente detecção de lesões ósseas, detecção de calcificação e hemorragias agudas, menor tempo de exame e menor custo quando comparado ao da RM. Anormalidades que podem passar sem ser identificadas incluem tumores que não captem contraste, tumores na fossa caudal e tumores que não causam efeito de massa. Lesões tomográficas

sugestivas de tumores intracranianos incluem uma massa focal com captação de contraste, desvio da linha mediana encefálica ou compressão ventricular (Figura 47.8). Em um estudo, a tomografia identificou 92% dos tumores intracranianos em cães. Na opinião do autor, esse é o principal problema da TC, visto que um exame normalmente não exclui a possibilidade de tumor com absoluta certeza, pois quase 10% dos tumores podem não ser identificados.

As características dos tumores intracranianos caninos e felinos à RM já foram relativamente bem documentadas. Os meningiomas demonstram grande captação de contraste e significativo efeito de massa (compressão do parênquima encefálico e/ou desvio da linha mediana). Frequentemente apresentam margens bem definidas, pois tendem a deslocar o parênquima encefálico em vez de invadi-lo, e apresentam base ampla que acompanha os ossos do crânio (Figuras 47.9 e 47.10). Quando se observa à RM a imagem de *sinal da cauda ou extensão dural* (uma área de captação de contraste linear na dura-máter adjacente a uma massa extra-axial nas imagens ponderadas em T1 com contraste), essa massa é provavelmente um meningioma (embora esse sinal também seja raramente observado com outros tumores). Em gatos, hiperostose óssea adjacente ou subjacente aos meningiomas pode ser observada.

Os gliomas são tumores intra-axiais, isto é, localizam-se dentro do parênquima encefálico. Geralmente não apresentam margens definidas e infiltram-se no parênquima. Já sua captação de contraste varia muito e pode ser muito pequena e irregular. Edema peritumoral varia de leve a grave. Alguns indícios de malignidade têm sido definidos nas imagens de RM, como presença de edema, margens tumorais sem definição, invasão nos tecidos adjacentes e crescimento ultrapassando a linha mediana.

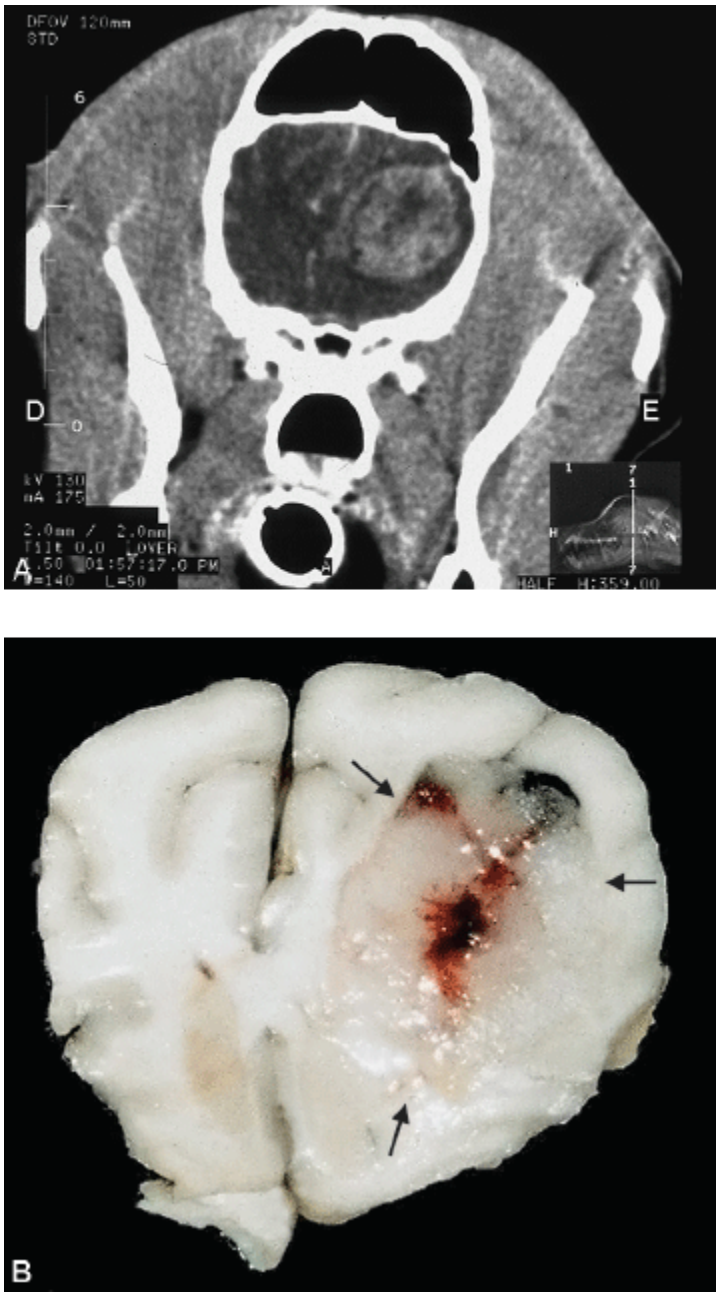


Figura 47.8 A. Imagem transversal de tomografia computadorizada após administração de contraste intravenoso de um astrocitoma em um cão Labrador Retriever, 9 anos, com queixa principal de agressividade. B. Imagem macroscópica de necropsia demonstrando a massa tumoral. É possível observar que a área hemorrágica e necrótica no centro do tumor corresponde à área sem captação de contraste à tomografia.

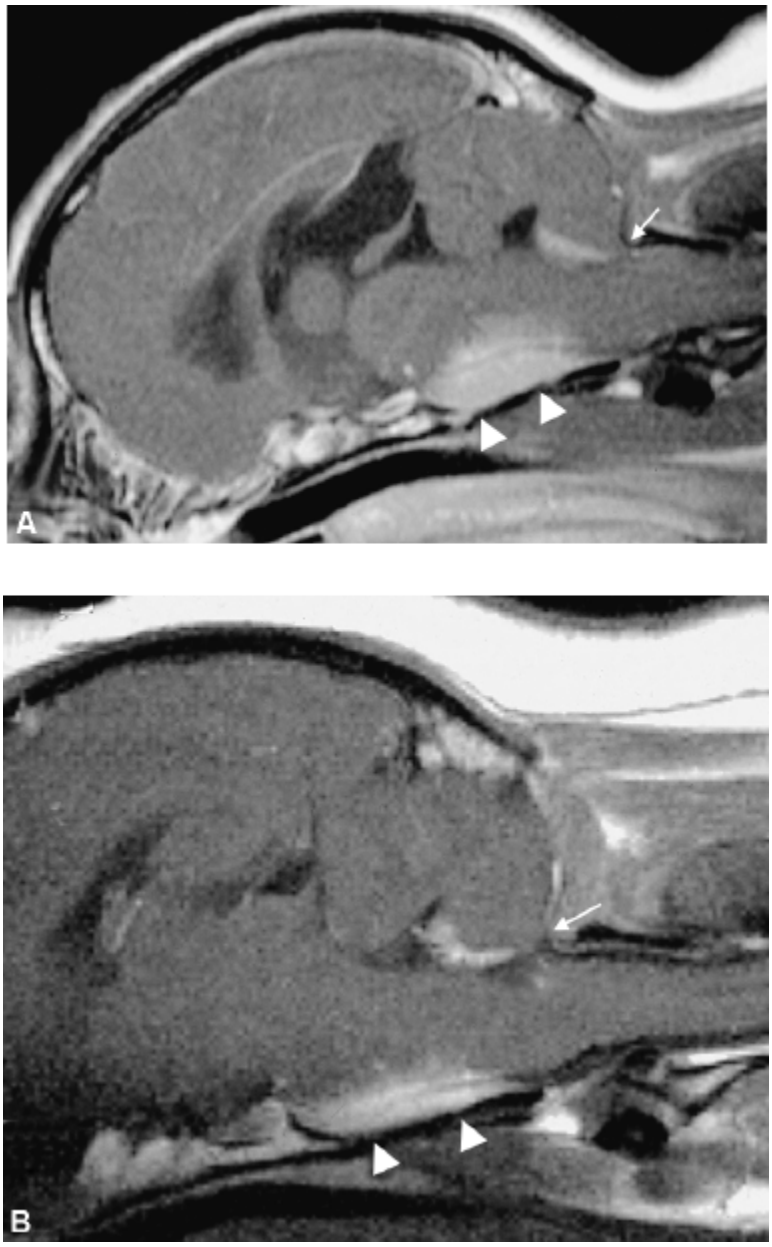


Figura 47.9 A. Imagem sagital de ressonância magnética (T1 após a administração de contraste intravenoso) de um provável meninigioma em um Pequinês de 11 anos de idade. É possível notar a massa na região ventral do tronco encefálico (ponta de setas); dorsalmente pode ser observada herniação cerebelar (seta). B. Imagem do mesmo paciente da Figura 47.2 B 6 meses após a obtenção da primeira imagem. O paciente foi tratado com corticosteroides e radioterapia por 4 semanas. O volume tumoral foi reduzido em aproximadamente 40% em comparação com a primeira imagem. Fonte: da Costa *et al*., 2004.[3]

Líquido cerebrospinal

A análise do líquido cerebrospinal (LCS) é sensível a alterações intracranianas, mas pouco específica. Existe significante controvérsia sobre o valor da análise de LCS em pacientes suspeitos de terem neoplasia intracraniana. Alguns autores sugerem que a coleta de LCS em cães e gatos com aumento de pressão intracraniana, como pacientes com tumor, pode gerar herniações cerebrais e, visto que as alterações liquóricas são inespecíficas (raramente se detectam células tumorais), o risco não justificaria a avaliação rotineira de LCS. Outros acreditam que o risco de herniação cerebral é extremamente baixo e praticamente inexistente em humanos, portanto a análise do LCS deve ser realizada, tendo em vista que alguns tumores têm características liquóricas relativamente específicas. Havendo planos para realização de TC ou RM, o autor prefere fazer o exame do LCS após a realização destes exames, pois, se houver evidência significativa de herniação cerebelar, evitar-se-ia a coleta do LCS. Caso não seja possível a realização de TC ou RM, a coleta e o exame do LCS podem ser realizados, e o autor acredita que o risco de herniações é realmente baixo, mas ressaltaria essa possível complicação aos proprietários para que tenham ciência dos riscos inerentes ao procedimento.

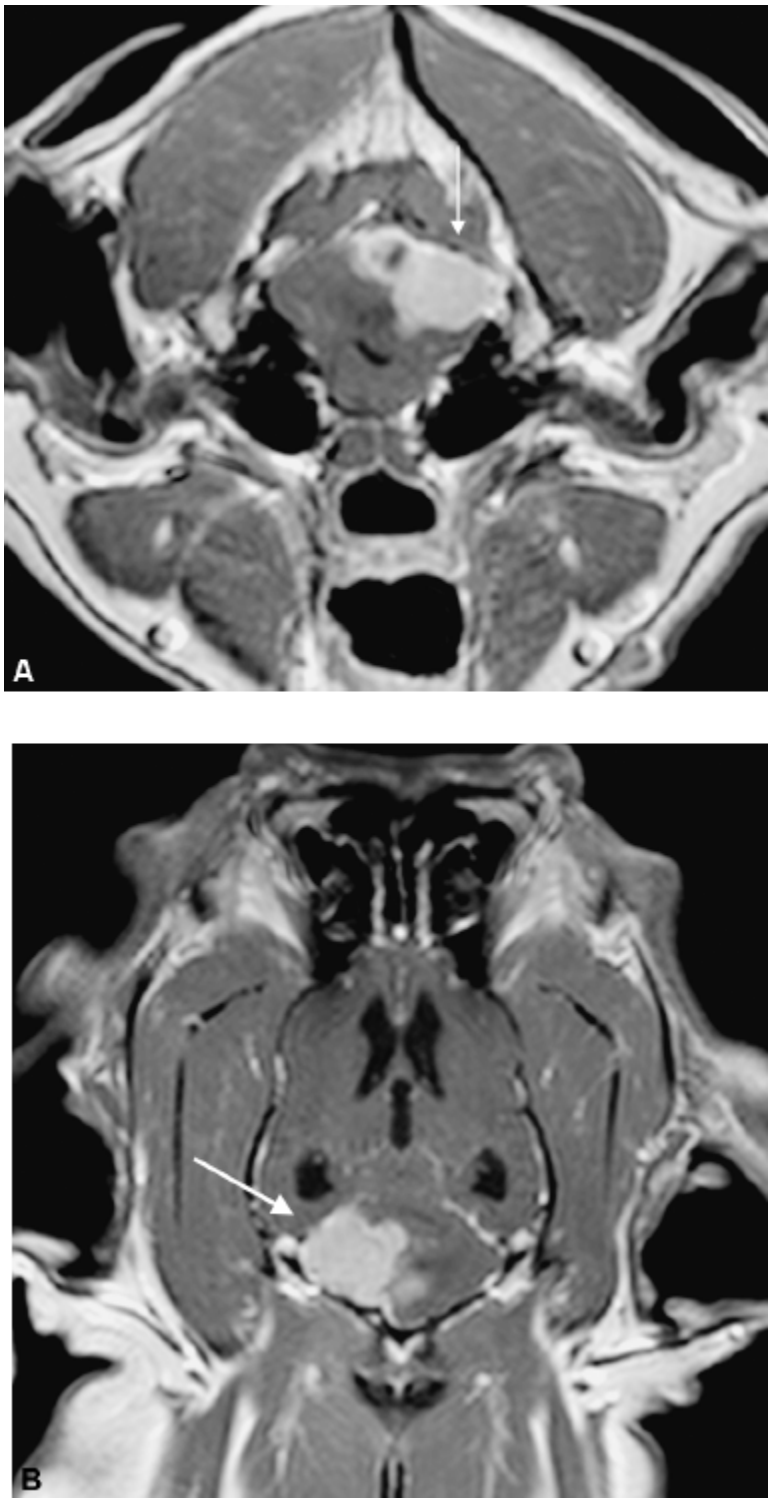


Figura 47.10 Imagens de ressonância magnética de cão com meningioma na região do ângulo cerebelomedular. A. Imagem transversal ponderada em T1 pós-contraste mostrando massa irregular com grande captação de contraste (seta). B. Vista dorsal do mesmo meningioma (seta).

A dissociação albuminocitológica (DAC), alteração em que a concentração de proteína total está significativamente elevada, sem aumento correspondente na contagem de leucócitos tem sido associada a neoplasias intracranianas, infartos cerebrovasculares e doenças degenerativas ou desmielinizantes. A DAC foi observada em 30% dos cães e 28,6% dos gatos em dois estudos recentes. O tumor mais comumente associado a altas concentrações proteicas liquóricas é o papiloma do plexo coroide. De modo geral, a alteração liquórica mais comumente observada é a pleocitose (aumento de leucócitos no LCS) mononuclear ou mista. Pleocitose foi observada em 71,4% dos gatos com neoplasias intracranianas. Alguns estudos mostraram que meningiomas em cães tinham a peculiaridade de apresentarem frequentemente pleocitose neutrofílica (com mais de 50 células/µℓ e mais de 50% do diferencial citológico de neutrófilos). Contudo, um estudo recente com 56 cães com meningioma sugere que a pleocitose neutrofílica não é tão comum como previamente descrito. Nesse recente estudo, o LCS de 73% dos cães com meningioma foi normal; e menos de 20% dos cães tiveram pleocitose neutrofílica. Já em gatos, os meningiomas não apresentam a característica de pleocitose neutrofílica.

O exame do liquor pode ser específico para o diagnóstico de tumores, quando células neoplásicas são encontradas, mas infelizmente isso é raramente observado. Talvez isso se deva ao método de preparação das células, visto que o mais usado, a citocentrifugação, não preserva bem as características citológicas. Em um estudo, quando a técnica de sedimentação celular foi usada, células neoplásicas foram identificadas na maioria dos cães (5 de 8 cães). A neoplasia mais comumente identificada na citologia do LCS é o linfoma, tanto em cães quanto em gatos.

Em resumo, embora seja importante salientar que as alterações liquóricas sejam inespecíficas, em apenas 10% dos casos o LCS de cães com tumores intracranianos é normal.

Eletrodiagnóstico

Testes eletrodiagnósticos como eletroencefalografia (EEG) e a audiometria do tronco encefálico (ATE), também conhecida como potenciais evocados auditivos do tronco encefálico (PEATE), têm sido usados para auxiliar na localização e caracterização de neoplasias intracranianas. Os exames eletrodiagnósticos fornecem informação única, pois avaliam a função das estruturas neurais. Em humanos, EEG é um teste amplamente utilizado para uma grande variedade de doenças. Em animais, o uso da EEG é o de menor valia em virtude das significativas diferenças anatômicas entre cães e humanos. Tanto o músculo temporal, que cobre grande parte do crânio, quanto o tamanho da cavidade craniana e a espessura da camada óssea cortical interferem no registro eletrencefalográfico. Além disso, por ser um exame prolongado, faz-se necessário o uso de tranquilizantes, que podem também interferir nas alterações eletrencefalográficas. Um estudo recente apresenta uma nova forma de montagem que permite melhor avaliação do córtex cerebral. Em um estudo sobre EEG e tumores intracranianos, os autores concluem que nenhuma alteração foi patognomônica para a localização ou para o tipo de neoplasia, e que as alterações eletrencefalográficas observadas em pacientes com tumores também são vistas em outras doenças neurológicas, como encefalites.

O PEATE é um teste que avalia a função das vias auditivas, proporcionando informação funcional a partir dos receptores cocleares até o córtex auditivo. Em alguns aspectos, o PEATE apresenta vantagens sobre o EEG, pois é mais simples de ser realizado e interpretado, de rápida e fácil execução, além de poder ser comumente realizado sem sedação. Contudo, o PEATE compartilha de alguns problemas com os métodos eletrodiagnósticos, como inespecificidade nos resultados e avaliação limitada a estruturas do tronco encefálico e receptores cocleares.

Em resumo, tanto o EEG quanto o PEATE simplesmente sugerem envolvimento anatômico de estruturas intracranianas e, portanto, não

excluem nem descartam diagnósticos diferenciais, tendo valor diagnóstico prático limitado como teste único.

Biopsia e histopatologia

Embora alguns achados de TC e RM sejam altamente sugestivos de neoplasia, o diagnóstico definitivo só pode ser estabelecido com biopsia ou necropsia. Nos últimos anos, as técnicas de biopsia guiadas por aparelhos estereotáxicos têm sido usadas cada vez mais frequência. Porém, esses equipamentos têm alto custo e ainda estão restritos a alguns centros na América do Norte, mas a tendência é de que eles se tornem cada vez mais acessíveis.

Estadiamento

Não foi definido para neoplasias intracranianas em cães e gatos.

Tratamento

O tratamento dos tumores intracranianos depende das características tumorais, como tipo, localização, história natural, morbidade e mortalidade associados ao método de tratamento, além do custo.

Tratamento de suporte

O tratamento de suporte é sempre recomendado independentemente da escolha do proprietário em realizar o tratamento definitivo. O tratamento consiste no uso de fármacos anti-inflamatórios e anticonvulsivantes. Os corticosteroides exercem seus efeitos terapêuticos principalmente pela redução da pressão intracraniana (PIC), por meio da redução do edema peritumoral e do volume tumoral e também pela diminuição na produção de LCS.

A dexametasona tem sido usada para tratamento sintomático de tumores intracranianos em humanos por quase 50 anos e foi a primeira medicação

eficaz em aliviar os sinais associados aos tumores. Doses anti-inflamatórias de corticosteroides reduzem o edema vasogênico peritumoral. Esse efeito possivelmente ocorre por redução do volume sanguíneo para o tumor (experimentalmente, dexametasona reduziu o volume sanguíneo em 29% após 6 h) e redução da permeabilidade da barreira hematencefálica na região peritumoral. Sabe-se que os corticosteroides são citolíticos para células linfoides malignas, mas existe controvérsia se apresentam ação citolítica contra tumores intracranianos primários. O autor usa como rotina a administração de fosfato sódico de dexametasona na dose de 0,15 a 0,25 mg/kg IV em dose única. Na maioria dos casos, há grande melhora no quadro clínico do paciente dentro de 24 a 48 h. O tratamento de manutenção é realizado com prednisona VO iniciando com a dose de 1,0 mg/kg q24 h, ajustando a dose de acordo com a resposta clínica. O objetivo é reduzir a dose e/ou a frequência da prednisona buscando utilizar a menor dose possível eficaz para evitar os efeitos colaterais associados ao uso crônico dos corticosteroides. Como estes não impedem o crescimento tumoral, se nenhuma forma de tratamento definitivo for instituída, haverá progressão do quadro clínico do paciente, que pode demorar dias, semanas ou meses, mas certamente ocorrerá.

Se o paciente apresentar crises epilépticas, há necessidade de uso contínuo de anticonvulsivantes. O fenobarbital e o brometo de potássio são os anticonvulsivantes de eleição para uso contínuo em cães. Em gatos, a melhor escolha é o fenobarbital, e a segunda escolha seria o diazepam. O autor prefere iniciar com fenobarbital (2 a 2,5 mg/kg q12 h) pelo rápido início de ação anticonvulsivante, facilidade em verificar os níveis séricos e melhor eficácia para crises focais. Caso as crises persistirem, mesmo com os níveis séricos adequados (15 a 35 μg/m ℓ), há a necessidade de associação com o brometo de potássio (30 a 40 mg/kg q24 h). Alguns pontos merecem atenção especial. Visto que a barreira hematencefálica está alterada pela presença do tumor, alguns cães podem tornar-se extremamente

sensíveis aos efeitos dos anticonvulsivantes. Nesse caso, é necessário reduzir a dose de manutenção. Outros cães, especialmente aqueles que apresentam crises focais com alta frequência, geralmente são refratários ao tratamento anticonvulsivante, mesmo com altas doses e concentrações, e apresentam prognóstico reservado a ruim.

Tratamento definitivo

O tratamento definitivo é direcionado ao controle prolongado ou cura por eliminação do tecido neoplásico e inibição do crescimento tumoral. O objetivo primário é proporcionar ao paciente uma boa qualidade de vida pelo maior tempo possível. Os métodos de tratamento definitivo incluem cirurgia, radioterapia e quimioterapia.

Cirurgia

A excisão cirúrgica é recomendada quando o tumor está localizado superficialmente e é relativamente bem definido, e este normalmente é meningioma felino. A cirurgia pode ser tentada também em áreas de mais difícil acesso e novas técnicas têm sido descritas, mas deve-se sempre levar em consideração o risco de iatrogenicidade quando os tumores estiverem localizados em regiões de difícil acesso, bem como a sobrevida oferecida com tratamento cirúrgico (ver prognóstico a seguir). Os meningiomas caninos apresentam comportamento biológico diferente dos meningiomas de gatos e seres humanos (nos quais cirurgia é sempre a primeira opção). Os meningiomas de cães infiltram o tecido encefálico adjacente, o que dificulta diferenciação da margem neoplásica do tecido normal. A remoção cirúrgica utilizando aspirador ultrassônico é altamente superior ao tratamento cirúrgico convencional para remoção de meningioma em cães e, portanto, quando possível, deve-se utilizar essa técnica. Em casos em que se realiza a remoção cirúrgica convencional com remoção tumoral incompleta, a radioterapia pode ser utilizada no pós-operatório. Alguns avanços no

tratamento cirúrgico foram descritos nos últimos anos. Além do aspirador ultrassônico, endoscopia ventricular, utilizada em humanos há vários anos, foi recentemente descrita para remoção de tumores intraventriculares em cães com resultados interessantes. Ultrassonografia transoperatória tem sido utilizada para auxiliar na remoção tumoral, e espera-se que tanto a TC e a RM também possam ser utilizadas para esse propósito.

As complicações associadas ao tratamento cirúrgico incluem hemorragia, pneumonia, herniação encefálica e crises epilépticas refratárias ao tratamento. Anemia parece ser um fator importante na mortalidade trans e pós-operatória em gatos. Outras complicações que podem ocorrer após a cirurgia são crises epilépticas focais ou generalizadas, mudanças na personalidade e no comportamento e déficits neurológicos persistentes. Na maioria dos relatos de remoção cirúrgica de tumores intracranianos em cães e gatos, existe mortalidade trans ou pós-operatória imediata em 16 a 19,3% dos pacientes. Esse alto índice de complicações deve-se, entre outros fatores, a não realização rotineira de monitoramento da pressão intracraniana no período trans e pós-operatório, e, portanto, quando a piora clínica é detectada, reflete uma evolução progressiva de alterações intracranianas já presentes por horas, sendo muitas vezes irreversível.

Radioterapia

A radioterapia é um tratamento eficaz para tumores intracranianos, podendo ser usado como tratamento único ou complementar à cirurgia (ver Figura 47.9). A radioterapia é mais eficaz no controle do crescimento tumoral, mas pode causar eliminação do tumor em algumas circunstâncias. A radioterapia claramente aumenta a sobrevida da maioria dos pacientes e melhora o estado neurológico. O método considerado ideal é a radiação externa com megavoltagens, usando acelerador linear ou cobalto 60. Apesar de o acelerador linear ser considerado a melhor forma de radioterapia, em um estudo não houve diferença em termos de eficácia entre as duas técnicas de

radioterapia. A dose de radioterapia é limitada pela quantidade de radiação que o encéfalo normal pode tolerar. O objetivo é usar a dose máxima para tratamento do tumor sem causar dano às áreas encefálicas adjacentes. De preferência, a dose total deve ser inferior a 50 Grays (Gy), fracionada em doses iguais ou inferiores a 3 Gy para minimizar os efeitos colaterais. O planejamento computadorizado com imagens tridimensionais demonstrou maiores eficácia e sobrevida.

Os protocolos radioterápicos comumente utilizados geralmente usam doses de aproximadamente 3 Gy diariamente durante 5 dias/semana (de segunda a sexta-feira) ou 3 vezes/semana (segundas, quartas e sextas-feiras). Em geral, há necessidade do tratamento por 3 a 5 semanas. Em um estudo, os autores usaram uma dose total de 38 Gy, em doses únicas semanais de 5, 7, 8, 9 e 9 Gy, por 5 semanas. O período de sobrevida foi comparável ao dos protocolos de 3 ou 5 doses semanais, mas a frequência de necrose cerebral pós-radioterapia foi mais alta.

Os efeitos colaterais da radioterapia incluem necrose precoce ou tardia do tecido encefálico, que parecerá como recidiva do tumor e não pode ser diferenciada clinicamente. Efeitos locais como dermatite e otite também podem ocorrer. Se o tumor localizar-se nos lobos olfatórios ou frontais e o globo ocular estiver no campo da radioterapia, lesão ocular permanente e cegueira podem ocorrer.

Recentemente, a técnica de radioterapia conhecida como radiocirurgia estereotáxica tem se tornado popular nos EUA. Apesar de ter esse nome, essa é uma técnica não invasiva de radioterapia que usa altas doses de radioterapia de forma altamente precisa, geralmente necessitando somente de um tratamento (mas pode variar de 1 a 5 sessões). Existem dois tipos de radiocirugia, mas os dois usados atualmente em Medicina Veterinária são chamados de *Gamma Knife* e *Cyberknife*. No tratamento com Gamma Knife, o equipamento emite 192 pontos de irradiação de forma circunferencial e colimados ao mesmo tempo. Cada um desses 192 pontos

de irradiação emite uma dose pequena, mas, quando combinados em uma região focal, eles têm grande eficácia. A grande vantagem da radiocirurgia sobre a radioterapia convencional é a facilidade do tratamento e a segurança. A radioterapia convencional envolve 20 doses e 20 sessões de anestesia geral em 1 mês. Isso pode ser arriscado para muitos cães idosos com doenças sistêmicas – e muitos proprietários não aceitam bem esse risco O tempo de sobrevida parece ser similar entre as técnicas convencionais e a radiocirurgia.

Quimioterapia

O papel da quimioterapia não está claramente estabelecido para o tratamento das neoplasias intracranianas em cães e gatos. De modo geral, a quimioterapia não é considerada eficaz quando comparada à radioterapia ou cirurgia. A eficácia reduzida da quimioterapia tem sido atribuída à penetração limitada dos agentes quimioterápicos através da barreira hematencefálica, contudo talvez a pouca sensibilidade das neoplasias intracranianas também possa contribuir para isso. Existe pouca informação quanto à eficácia da quimioterapia para tratamento de neoplasias intracranianas em cães e gatos. Atualmente, os três quimioterápicos descritos são lomustina, carmustina e hidroxiureia. A lomustina pode ser administrada por via oral em doses variando de 60 a 90 mg/m^2 a cada 4 a 6 semanas, podendo ser utilizada em 4 a 6 sessões. O principal efeito colateral da lomustina é mielossupressão dependente da dose, portanto é imperativo monitorar o hemograma semanalmente ou a cada 2 semanas, enquanto o paciente estiver recebendo lomustina. Se neutropenia grave ocorrer durante o tratamento (contagem inferior a menos de 1.000 células/ µℓ), deve-se iniciar antibioticoterapia de amplo espectro até a contagem leucocitária aumentar. O efeito máximo da lomustina ocorre nos primeiros 7 dias após a administração, mas pode acontecer mais tardiamente. Recentemente foi descrito que a lomustina pode também gerar

hepatotoxicidade tardia, quando usada em doses elevadas, que é irreversível e pode ser fatal. Como tanto o fenobarbital quanto a lomustina são metabolizados pelas mesmas enzimas hepáticas microssomais, seria indicado considerar o uso do brometo de potássio como anticonvulsivante, se necessário, para evitar menor eficácia quimioterápica da lomustina. A hidroxiureia, um inibidor da enzima rideonucleosídio difosfato redutase, tem sido recentemente descrita como uma opção no tratamento de meningiomas em cães. A hidroxiureia é administrada na dose de 30 a 50 mg/kg 3 vezes/semana. Os efeitos colaterais são leves e incluem anemia, vômito e diarreia e alterações dermatológicas, como onicomadese e dermatite grave na região digitial, que pode causar claudicação. Tanto a lomustina quanto a hidroxiureia estão disponíveis no Brasil e apresentam como vantagem adicional o baixo custo do tratamento.

Prognóstico

Em termos de prognóstico, a maioria dos estudos relaciona-se com a sobrevida de pacientes com meningioma em cães. Até pouco tempo, considerava-se que a melhor forma de tratamento para meningiomas era a remoção cirúrgica seguida por radioterapia. Os resultados da combinação de cirurgia e radioterapia propiciaram uma sobrevida média de 20,4 meses. Um estudo recente, no entanto, demonstrou que a sobrevida média de cães com meningioma tratados com cirurgia utilizando o aspirador cirúrgico ultrassônico foi de 41,8 meses, mais que o dobro do tratamento com cirurgia convencional e radioterapia. Outro estudo usando endoscopia para auxiliar a remoção completa demonstrou uma sobrevida de 70 meses. O tempo de sobrevida mediano de cães com meningioma tratados com remoção cirúrgica convencional é de apenas 7 meses.

O tempo de sobrevida com tratamento de suporte (corticosteroides e anticonvulsivantes) foi avaliado recentemente. A sobrevida média de 51 cães com o diagnóstico confirmado foi de 69 dias (variando de 18 a 201

dias). O único fator que teve influência no prognóstico foi a localização do tumor. Tumores rostrotentoriais (ou seja, talâmicos e corticais) tiveram sobrevida média de 178 dias, enquanto tumores caudotentoriais (afetando o tronco encefálico e o cerebelo) apresentaram sobrevida de 28 dias.

O tratamento radioterápico convencional fornece uma sobrevida média de aproximadamente 10 meses independentemente do protocolo. A sobrevida de cães com meningioma é aproximadamente 2 meses superior a de cães com glioma (11,5 meses *vs.* 9,4 meses). Contudo, um estudo recente utilizando planejamento computadorizado da radioterapia demonstrou uma sobrevida média de 23,3 meses, independentemente do tipo de tumor e da gravidade dos sinais clínicos.

O tempo de sobrevida com a radiocirurgia estereotáxica em 38 cães com meningiomas foi 13,3 meses em um estudo, pouco superior à radioterapia convencional, mas essa sobrevida foi atingida com apenas um tratamento radiocirúrgico.

Um estudo recente avaliou o tempo de sobrevida de 57 cães tratados com lomustina (em conjunto com terapia de suporte) e os comparou com 15 cães tratados somente com corticosteroides e anticonvulsivantes (tratamento de suporte). O tempo de sobrevida mediana do grupo que recebeu lomustina foi de 93 dias, enquanto a sobrevida do grupo-controle foi de 60 dias, o que mostrou que o uso da lomustina em um grupo grande de cães não aumentou o tempo de sobrevida de forma significativa.

Em gatos, existe evidência em termos de sobrevida apenas após remoção cirúrgica de meningiomas. Em geral, a sobrevida de gatos após a remoção cirúrgica de meningiomas é pouco inferior a 2 anos (média de 21,2 meses).

Alguns fatores parecem também influenciar negativamente o prognóstico de cães com tumores intracranianos. Os seguintes fatores têm sido descritos como indicadores prognósticos negativos: sinais neurológicos moderados a graves, envolvimento de múltiplas regiões encefálicas, rápida evolução dos sinais clínicos e presença de qualquer tumor que não seja meningioma. A

detecção de marcadores celulares, como o antígeno nuclear celular proliferativo e o fator de crescimento endotelial vascular, também tem sido usada para determinar quais subtipos de meningioma terão melhor ou pior resposta à terapia.

Perspectivas futuras

A última década propiciou avanços significativos no diagnóstico e tratamento das neoplasias intracranianas. O uso disseminado da RM e da radioterapia foi fundamental para isso. Apesar de o avanço ter sido significativo, existe muito ainda a ser investigado. Mais estudos são necessários para que se estabeleça o diagnóstico do tipo de tumor por meios de espectroscopia ou por biopsia estereotáxicas como rotina em vários centros. A sobrevida dos cães com meningioma é razoável, mas, dos cães com glioma, precisa melhorar muito. Terapias gênicas com nanopartículas e imunológicas estão sendo investigadas e talvez no futuro possam oferecer melhor sobrevida aos pacientes. Apesar das questões éticas, idealmente estudos com grupo-controle precisam ser realizados para que possa ser estabelecida claramente a eficácia dos métodos terapêuticos disponíveis.

Neoplasias da coluna vertebral e medula espinal

As neoplasias espinais são uma causa relativamente comum de dor espinal e sinais neurológicos locomotores (ataxia, paresia) em cães de grande porte de meia-idade à idosos. Algumas características fornecem indícios para que o clínico suspeite de neoplasia espinal em cães e gatos. Os tópicos seguintes propõem-se a discutir os principais tipos de neoplasias, as peculiaridades clínicas e as formas de tratamento atualmente disponíveis. Muito mais é conhecido sobre neoplasias intracranianas, portanto os fundamentos previamente discutidos em relação a alguns métodos de tratamento (p. ex., radioterapia) aplicam-se igualmente às neoplasias espinais.

Incidência e etiologia

Os tumores espinais apresentam incidência moderada dentro da casuística neurológica geral. Eles devem sempre ser considerados um diagnóstico diferencial em cães de grande porte, idosos, com sinais agudos ou crônicos. As neoplasias espinais mais comumente observadas em cães são os tumores ósseos, que tendem a afetar a região torácica cranial, e os meningiomas, que frequentemente acometem a região cervical. Entre as neoplasias espinais em gatos, a mais comum é o linfoma espinal. Outras são raramente observadas.

Do mesmo modo que para a maioria das neoplasias do encéfalo, a causa para o desenvolvimento dos tumores caninos é desconhecida atualmente. Em gatos, o vírus da leucemia felina tem sido associado ao desenvolvimento de linfoma.

Comportamento natural

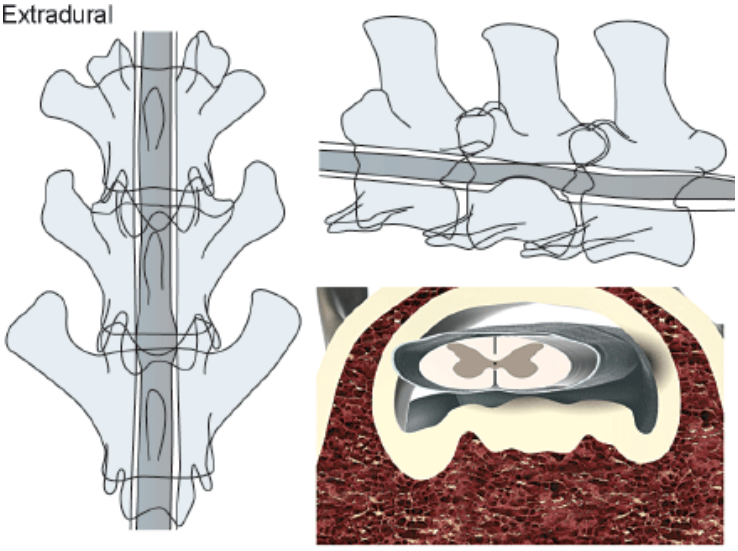
Os tumores espinais podem ser classificados histológica ou anatomicamente, sendo esta última a mais amplamente utilizada. Nesta, dividem-se os tumores em extradurais, intradurais-extramedulares e intramedulares (Figura 47.11).

Os tumores extradurais são os que ocorrem com maior frequência em cães, com incidência aproximada superior ou igual a 50 a 70%. Os tumores com localização intradural-extramedular compreendem aproximadamente a 30 a 35% dos casos e aqueles na região intramedular aproximadamente a 5 a 15%. Dentro de cada região, existem tumores que ocorrem com maior frequência e que apresentam características biológicas que são importantes para que se obtenha sucesso no diagnóstico e tratamento das neoplasias espinais.

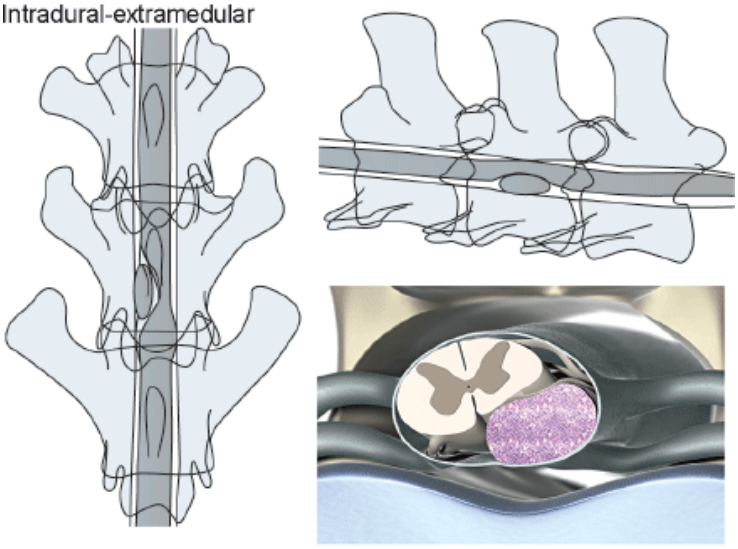
Tumores extradurais

Como a denominação sugere, esses tumores localizam-se externamente à dura-máter. A maioria apresenta evolução relativamente rápida (dias a semanas), com dor espinal e rápida deterioração neurológica. Os tumores podem se localizar em qualquer parte da vértebra ou no espaço peridural. A maioria dos tumores que acometem o corpo vertebral é formada pelos osteossarcomas, seguidos pelos fibrossarcomas, condrossarcomas, hemangiossarcomas e mielomas. Os tumores extradurais podem também ter origem metastática, como os osteossarcomas ou carcinomas.

Extradural



Intradural-extramedular



Intramedular

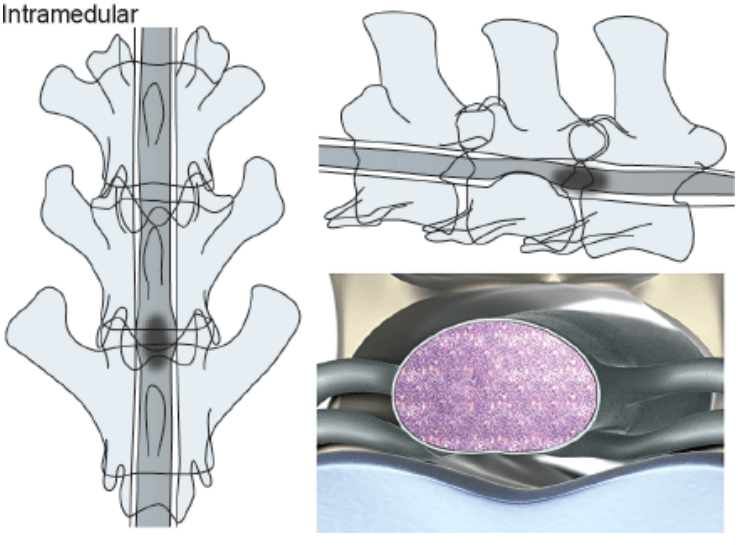


Figura 47.11 Classificação das neoplasias espinais de acordo com a classificação anatômica em extradural, intradural-extramedular e intramedular. Fonte: Dewey e da Costa, 2015.[4]

O osteossarcoma e o fibrossarcoma espinal mostram comportamento biológico similar, visto que ambos são caracterizados por invasão e recidivas locais. Os osteossarcomas espinais são moderadamente agressivos com taxa metastática de 17%.

Os tumores plasmocitários vertebrais podem se apresentar como plasmocitomas solitários ou mielomas múltiplos. Os plasmocitomas solitários geralmente não estão associados a síndromes paraneoplásicas e não causam gamopatia monoclonal. Por sua vez, os mielomas múltiplos causam gamopatia monoclonal, além disso outros sinais clínicos podem ocorrer secundários à hiperviscosidade ou a síndromes paraneoplásicas.

O linfoma espinal normalmente localiza-se no espaço epidural, mas pode também envolver a dura-máter e a medula espinal ou as raízes nervosas. A compressão medular é frequentemente epidural e a masssa pode ser confundida com gordura peridural, portanto, se nenhuma massa for identificada à necropsia, citologia por *imprint* da gordura epidural dever ser feita. O linfoma em cães é comumente uma manifestação de doença multicêntrica. Alguns cães mostram infiltração meníngea e a maioria apresenta linfócitos neoplásicos no LCS.

Tumores intradurais-extramedulares

Os tumores intradurais-extramedulares localizam-se, como o próprio nome sugere, no interior da dura-máter e externos à medula espinal. Os tumores mais comuns nessa categoria são os meningiomas e os tumores malignos dos nervos periféricos. Visto que os tumores malignos dos nervos periféricos são abordados com detalhe na seção de neoplasias dos nervos periféricos, a discussão seguinte concentra-se nas outras formas de neoplasias intradurais.

Os meningiomas geralmente causam dor e desconforto crônico com déficits neurológicos progredindo lentamente. Alguns cães com meningiomas extradurais podem apresentar grande edema medular, o que pode ser interpretado à mielografia como um padrão intramedular. De modo geral, os tumores tendem a ser massas extradurais bem delimitadas e de consistência firme. A maioria dos meningiomas localiza-se na região cervical, causando sinais neurológicos por compressão, e não por infiltração medular, mas alguns demonstram característica invasiva ao longo do espaço perivascular. Em um estudo com 13 meningiomas espinais, quatro apresentaram características invasivas.

O nefroblastoma é outro tipo de tumor intradural-extramedular que apresenta algumas peculiaridades importantes. O tumor é observado em cães jovens, geralmente com menos de 3 anos de idade (a maioria dos cães tem 1 a 2 anos), principalmente em cães das raças Pastor-alemão e Retrievers e frequentemente localiza-se entre a nona vértebra torácica (T9) e a segunda vértebra lombar (L2). Antigamente denominado neuroepitelioma, ependimoma ou tumor das células germinais, esse tumor é na realidade um nefroblastoma extrarrenal equivalente ao tumor de Wilms em humanos.

Tumores intramedulares

Esses tumores localizam-se dentro do parênquima medular e são os mais raros dos tumores espinais. Eles geralmente se localizam na região toracolombar. Um estudo com 53 tumores intramedulares mostrou que 66% dos tumores foram primários, enquanto 34% foram secundários (metastáticos). Entre os tumores primários, o mais comum foi o ependimoma (37%), seguido por astrocitoma, cordoma e oligodendroglioma. Os principais tumores metastáticos foram o hemangiossarcoma e o carcinoma de células transicionais.

Sinais clínicos

Do mesmo modo que se observa com neoplasias intracranianas, os sinais de neoplasias espinais dependem da localização do tumor. Na maioria dos casos, os sinais são compatíveis com uma mielopatia focal, porém sinais multifocais são observados ocasionalmente.

O sinal clínico mais importante para confirmar a presença de mielopatia (independentemente da causa) é a presença de ataxia proprioceptiva à locomoção. O envolvimento dos membros pélvicos, dos quatro membros ou de membros ipsilaterais permite iniciar o processo de localização das lesões. Os sinais clínicos e o exame neurológico são fundamentais para localizar a lesão e selecionar os métodos diagnósticos mais apropriados. É extremamente importante conhecer os princípios de neurônios motores superiores e inferiores para que a lesão seja localizada corretamente.

Dividindo-se a medula espinal em quatro regiões (cervical, torácica, lombar e sacral, ou seja, C, T, L, S), os sinais esperados com lesões afetando os seguintes segmentos são:

- C1-C5: tetraparesia e ataxia dos quatro membros (podendo em casos graves chegar à tetraplegia), tônus muscular e reflexos espinais normais ou aumentados nos membros torácicos e pélvicos
- C6-T2: tetraparesia e ataxia dos quatro membros ou ataxia evidente apenas nos membros pélvicos e ambulação rígida ou parética nos membros torácicos (podendo em casos graves chegar à tetraplegia), tônus muscular e reflexos espinais diminuídos nos membros torácicos, reflexos espinais normais a aumentados em membros pélvicos
- T3-L3: paraparesia e ataxia proprioceptiva ou paraplegia, reflexos espinais normais a aumentados em membros pélvicos
- L4-S3: paraparesia (e ataxia menos óbvia) ou paraplegia, com reflexos diminuídos a ausentes nos membros pélvicos. O reflexo perineal também pode estar diminuído ou ausente.

Entre esses possíveis locais de lesão, o mais comumente afetado por neoplasias é, na experiência do autor, a região torácica cranial ou central (da segunda à oitava vértebra torácica – T2 a T8; Figura 47.12). Essa região causará sinais clínicos compatíveis com uma lesão entre os segmentos medulares T3-L3. Não se deve esquecer que há diferença entre a localização dos segmentos medulares e vertebrais, sendo que o terceiro segmento medular torácico geralmente localiza-se dentro da segunda vértebra torácica. É extremamente importante ter conhecimento desse fato, pois cães com paraplegia ou paraparesia geralmente apresentam problemas na região toracolombar, sendo a região torácica cranial em geral não especificamente examinada. Faz-se necessário um exame neurológico criterioso com atenção especial à palpação da coluna vertebral (palpação epaxial) e ao reflexo cutâneo do tronco para localizar essas lesões especificamente.

Em qualquer um desses locais, os sinais podem ser assimétricos, com um lado pior do que o outro, principalmente em neoplasias intradurais-extramedulares. Nesses casos, deve-se basear a localização da lesão pelos sinais observados no lado mais afetado.

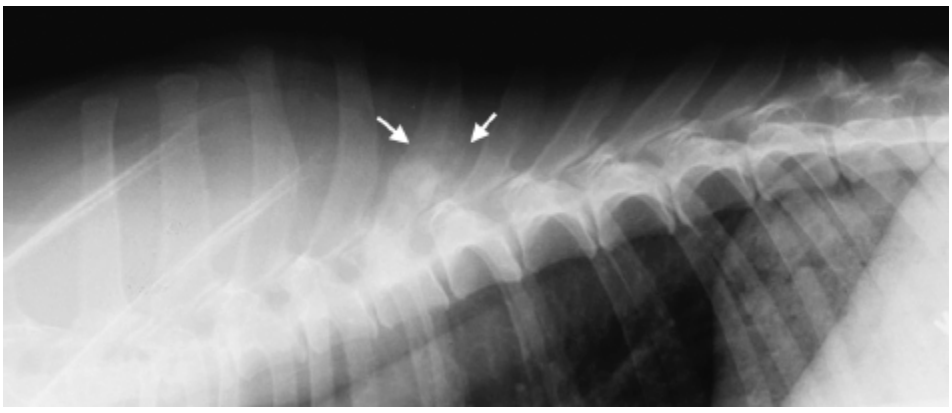


Figura 47.12 Radiografia lateral da coluna vertebral torácica de um cão Dálmata, 12 anos, com histórico de paraparesia por 4 dias. É possível observar lesão lítica e proliferativa no processo espinhoso da quinta vértebra torácica diagnosticada como osteossarcoma espinal (setas).

A presença de dor espinal varia com a localização da neoplasia. Dor espinal é comumente observada nas neoplasias extradurais e pode ser vista nos casos de tumores intradurais-extramedulares, além disso é raramente observada em neoplasias intramedulares. Em neoplasias na região da intumescência cervicotorácica (C6-T2) ou lombossacra (L4-S3), principalmente as que se desenvolvem próximo aos forames intervertebrais, podem ser observados sinais de claudicação do membro torácico ou pélvico. Isso é mais comumente observado na região cervicotorácica, além de que sinais de dor cervical frequentemente acompanham os sinais de claudicação.

Embora raramente observado, alguns animais com tumores intramedulares desenvolvem incontinência urinária ou fecal enquanto ainda são capazes de ambular.

Um sinal inespecífico que pode ser ocasionalmente observado seria a perda de peso progressiva. Em casos de neoplasia difusa ou metástases, pode ser observado envolvimento de outros sistemas corporais – mais comumente com linfomas.

Diagnóstico

Os sinais de mielopatia focal (p. ex., paraplegia) vistos em pacientes com neoplasia espinal são indistinguíveis de qualquer doença que cause uma mielopatia focal, como doença do disco intervertebral, portanto métodos diagnósticos complementares e a suspeita de possibilidade de neoplasia são fundamentais para o diagnóstico. As neoplasias espinais apresentam características que facilitam a suspeita dessa doença, abordadas especificamente a seguir.

Resenha

A maioria dos cães com tumores espinais pertence a raças de grande porte ou gigantes, sendo que em alguns estudos indicam uma incidência em raças

de grande porte próxima a 85%. A maioria dos cães afetados tem peso superior a 18 kg e são de meia-idade a idosos, com idade média de 8 anos. Não há predisposição quanto ao sexo. Contudo, esses tumores podem ser observados em cães de qualquer idade, tendo o autor observado neoplasia espinal em cães com apenas 1 ano de idade.

O linfoma em gatos geralmente acomete aqueles com menos de 5 anos de idade, sendo a idade média de 3 anos (variando de 6 meses a 17 anos). Os gatos machos são mais comumente afetados.

Histórico

Em princípio, os sinais clínicos de neoplasias devem evoluir de forma lenta e insidiosa, porém não é o que acontece na maioria dos casos. A experiência do autor, suportada pela literatura, indica que a maioria dos cães (53%) com neoplasia espinal apresenta sinais clínicos agudos ou subagudos. Algumas razões podem explicar essa evolução aguda. Uma delas é que fraturas patológicas podem ocorrer nos casos de neoplasias vertebrais ou de descompensação aguda, em que o cão tolera a compressão lenta da medula espinal até a descompensação súbita. Outra possibilidade é o tumor causar súbita interferência vascular, proporcionando áreas isquêmicas ou hemorrágicas. Esta característica faz com que neoplasia espinal seja, com a doença do disco intervertebral e embolia fibrocartilaginosa, o principal diagnóstico diferencial a ser considerado em cães de grande porte com paresia ou paralisia aguda ou subaguda, sem histórico claro de trauma (outros textos são recomendados para verificar as características clínicas desses outros diferenciais). O linfoma em gatos também apresenta rápida evolução clínica, com a maioria dos gatos desenvolvendo sinais neurológicos em menos de 1 semana e sendo incomum evolução de sinais de período superior a 4 semanas. O histórico de dor espinal é também comumente observado em neoplasias ósseas, que se deve à destruição óssea e compressão das raízes nervosas. Antes que óbvia dor espinal seja

observada pelos proprietários, sinais inespecíficos de desconforto podem ser reparados, como relutância em levantar-se ou subir escadas.

Exame físico e neurológico

Um exame físico completo deve sempre ser realizado na tentativa de identificar alterações sugestivas de neoplasia metastática. Quando se observa a evidência de neoplasia em outros órgãos ou sistemas, devem-se fazer todos os esforços diagnósticos possíveis para caracterizar o tipo de neoplasia. Os tumores que mais frequentemente causam alterações sistêmicas são linfoma, mieloma múltiplo e hemangiossarcoma.

O exame neurológico deve ser realizado por completo, prestando atenção especial à avaliação da região torácica cranial. Os componentes do exame neurológico que podem especificamente auxiliar na localização de lesões espinais torácicas craniais são a avaliação da locomoção e da postura, o reflexo cutâneo do tronco e a palpação epaxial.

Exames complementares

Do mesmo modo que para as neoplasias intracranianas é necessária a realização de exames complementares como hemograma, exames bioquímicos e urinálise para avaliar a presença de doença multissistêmica ou síndromes paraneoplásicas. Igualmente importante para exclusão de neoplasia metastática é a realização de radiografias torácicas e ultrassonografia abdominal. A maioria dos gatos (70%) com linfoma espinal tem linfoma renal, então sempre se recomenda realizar a ultrassonografia abdominal em gatos de meia-idade a idosos com sinais neurológicos. Alterações hematológicas que devem direcionar o clínico a suspeitar de doença multissistêmica são anemia (linfoma), hiperproteinemia (mieloma múltiplo) e hipercalcemia (linfoma).

Em gatos, o linfoma espinal geralmente é parte de doença multissistêmica, além de ser comum a presença de linfoblastos na medula

óssea. Portanto, um teste que pode fornecer a confirmação diagnóstica é o exame da medula óssea. Sorologia para o vírus da leucemia felina também deve ser rotineiramente avaliada em gatos com sinais de doença espinal. A imensa maioria dos gatos com linfoma é positiva para o antígeno p27.

Radiografia simples

Entre os métodos diagnósticos comumente disponíveis, as radiografias são de grande valor diagnóstico pela facilidade na obtenção, realização e baixo custo. Porém, para que todo potencial diagnóstico das radiografias seja utilizado, é fundamental que a lesão seja localizada o mais precisamente possível, pois lesões vertebrais pequenas podem passar despercebidas se um campo radiográfico muito grande for utilizado. Igualmente importante é o posicionamento radiográfico ideal, que, em um paciente com dor espinal, será impossível de ser obtido sem sedação profunda (com analgesia) ou anestesia. Radiografias da coluna vertebral são raramente diagnósticas para alterações de tecidos moles, como os tumores intradurais-extramedulares e intradurais. Contudo, se nenhuma alteração for visível, isso demonstra a ausência de lesões líticas vertebrais e exclusão de diagnósticos diferenciais importantes, como discoespondilite. Neoplasias ósseas geralmente causam lesões líticas com destruição da camada cortical óssea, do corpo vertebral e dos processos e placas fisárias, com ou sem fratura patológica vertebral. Independentemente de ser neoplasia primária ou secundária, o processo de osteólise predomina sobre o processo osteoproliferativo, em uma proporção de 2 ou 3:1, tanto para tumores primários como secundários. O mieloma múltiplo parece ser a neoplasia mais osteolítica entre os tumores primários, a ponto de destruir por completo porções vertebrais, sem causar proliferação óssea (Figura 47.13). Na grande maioria dos casos de tumores ósseos, a lesão envolve a região do corpo vertebral ou dos processos vertebrais e tende a poupar a região do disco intervertebral, bem como

acometer uma única vértebra, enquanto neoplasias metastáticas mais comumente afetam várias vértebras.

Neoplasias pélvicas, como o carcinoma de bexiga e o carcinoma prostático, podem invadir os corpos vertebrais, causando, nestes casos, uma grande reação periosteal e geralmente afetando mais de uma vértebra lombar. A proliferação de tecidos moles na forma de massas pélvicas paravertebrais ventrais é comumente observada associada à lesão periosteal. Embora difícil de ser observada, radiografias simples ocasionalmente demonstram alterações em casos de meningiomas e tumores malignos da bainha do nervo periférico.

Embora as radiografias sejam um exame diagnóstico fundamental, existem óbvias limitações quanto à sensibilidade da radiografia simples mesmo para detecção de alterações ósseas. Tem sido relatado que aproximadamente 50 a 75% do osso esponjoso do corpo vertebral precisa ser destruído para que seja possível visualizar a alteração em uma radiografia lateral. Como a maioria das neoplasias ósseas é progressiva, caso não seja possível realizar mielografia ou testes neurodiagnósticos avançados como tomografia ou ressonância, pode-se repetir as radiografias em 1 ou 2 semanas. Na experiência do autor, radiografias seriadas facilitam a identificação de neoplasias ósseas de difícil percepção inicial.

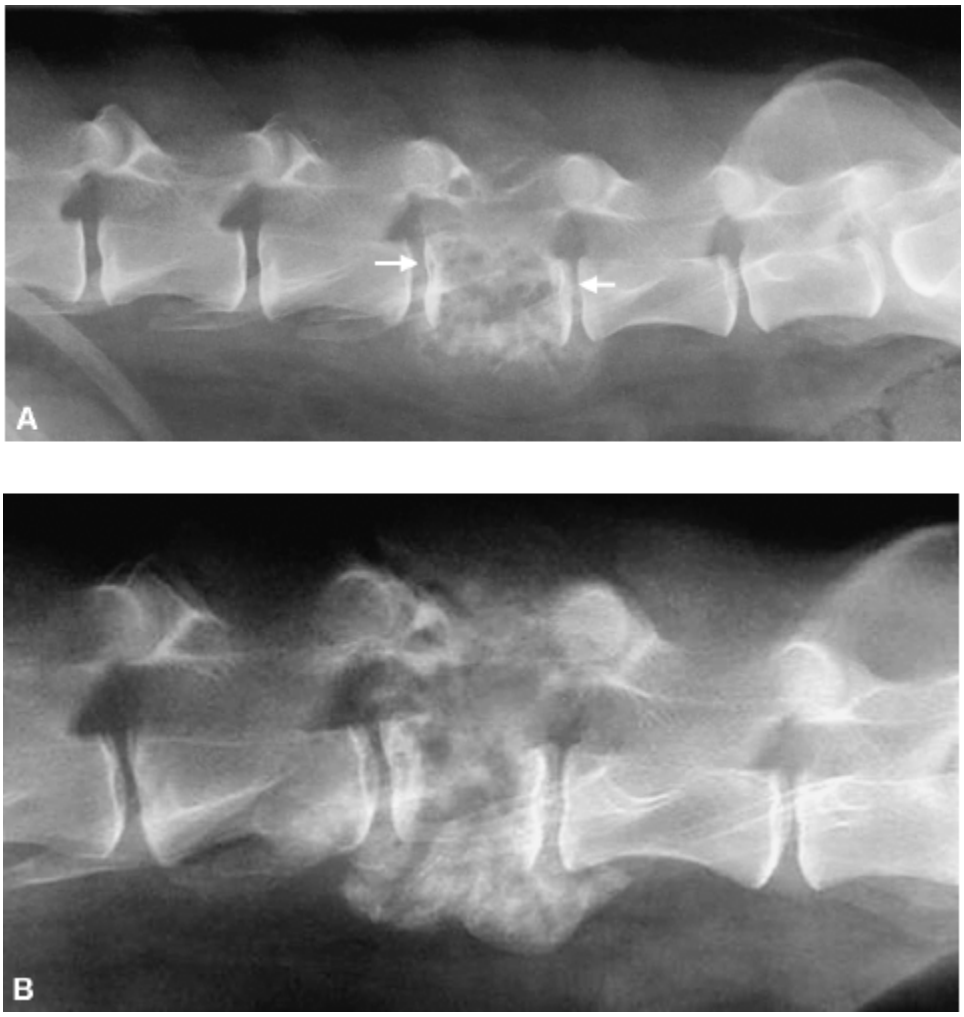


Figura 47.13 A. Radiografia lateral da coluna vertebral lombar de um cão, sem raça definida, 12 anos, com início agudo de dor espinal e grave paraparesia. É possível observar lesão no corpo da quinta vértebra lombar em um padrão de osteólise grave e osteoproliferação moderada na porção ventral do corpo vertebral. O cão tinha alterações hematológicas e ósseas compatíveis com o diagnóstico de mieloma múltiplo. B. Radiografia simples do mesmo cão obtida 7 meses após a primeira radiografia. É possível notar o colapso do corpo vertebral e grave proliferação óssea. Apesar de radiograficamente a lesão ter piorado, clinicamente o cão apresentou consistente melhora clínica desde a 1ª semana após o início do tratamento.

Líquido cerebrospinal

A análise do LCS frequentemente demonstra pleocitose leve a moderada e/ou dissociação albuminocitológica. Em um estudo em que avaliaram o LCS de 26 cães com meningioma, a concentração de proteína foi de 212

mg/d ℓ (referência < 35 mg/d ℓ), já a de leucócitos foi de 11 células (referência < 4 células/uL). Em somente 10 cães, o LCS foi considerado normal. Em casos suspeitos de linfoma, é sempre recomendado fazer citometria de fluxo no LCS ou o PCR (reação da cadeia de polimerase) para antígenos de linfócitos (PARR).

Mielografia

A mielografia propicia identificar e localizar o tumor dentro do canal vertebral, em relação à dura-máter e medula espinal (padrões extradurais, intradurais-extramedulares e intramedulares). O planejamento do tratamento depende fundamentalmente da localização da neoplasia. É fundamental obter as mielografias em dupla exposição – lateral e ventrodorsal – e, em alguns casos, exposições oblíquas também podem facilitar a visualização de tumores lateralizados. As neoplasias extradurais são caracterizadas por compressão ventral, lateral ou dorsal das colunas de contraste (Figura 47.14). Neoplasias intradurais-extramedulares demonstram uma imagem divergente de uma das duas colunas de contraste, formando uma imagem semelhante a uma taça. As neoplasias intramedulares apresentam imagem mielográfica caracterizada por divergência de ambas as colunas de contraste a partir da medula espinal. O padrão intramedular não é específico para neoplasia e pode ser visto em qualquer lesão que cause tumefação medular. A mielografia é uma modalidade diagnóstica importante, principalmente no Brasil, no qual a possibilidade de obtenção de tomografia ou ressonância ainda não é amplamente disponível. Contudo, deve-se ter ciência das limitações desse método diagnóstico, como grande variação na qualidade de imagem em razão de problemas técnicos, como vazamento de contraste ou preenchimento insuficiente do espaço subaracnoide. Além disso, como apenas as colunas de contraste são observadas, demonstrando o contorno da medula espinal, falsos-negativos podem ocorrer, especialmente em tumores

intramedulares, chegando a um índice de falha diagnóstica de 42% em humanos. A mielografia também é um procedimento invasivo, portanto deterioração do quadro neurológico do paciente pode ocorrer no período pós-mielográfico, ainda que essa deterioração geralmente seja temporária, com o paciente retornando à condição pré-mielográfica em 48 a 72 h.

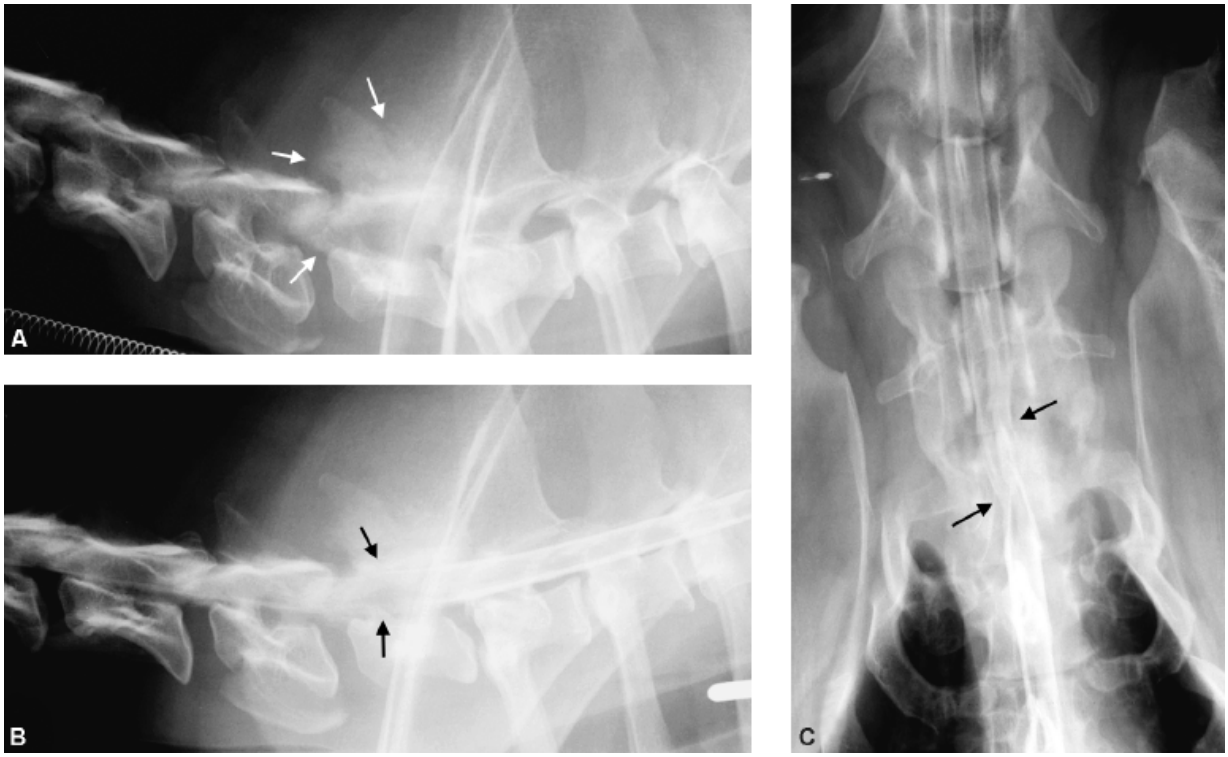


Figura 47.14 A. Radiografia lateral da coluna vertebral cervicotorácica de um cão Rottweiler, macho, 9 anos, com dor cervical e claudicação de membro torácico esquerdo. É possível observar lesão predominantemente proliferativa na lâmina vertebral e corpo espinhoso da sétima vértebra cervical (setas). B. Mielografia lateral demonstrando pobre preenchimento de contraste na região da sétima vértebra cervical (setas). C. Mielografia ventrodorsal demonstrando compressão extradural bilateral da medula espinal na região C7-T1 (setas) e definição óssea irregular dos processos articulares no lado esquerdo. O diagnóstico final foi de osteossarcoma espinal.

Tomografia computadorizada

A TC é excelente para identificação e caracterização de neoplasias ósseas (Figura 47.15), contudo deixa a desejar em termos de identificação de

neoplasias meníngeas e medulares. O uso de contraste intravenoso ou da mielografia combinada à tomografia (mielotomografia) pode facilitar a identificação de tumores de tecidos moles. Em um estudo comparando radiografia, mielografia e TC no diagnóstico de neoplasias espinais, foi demonstrado que a visualização de tumores ósseos é melhor na TC, porém não permitiu a distinção tão claramente entre tumores intradurais-extramedulares e intramedulares, sendo a mielografia melhor nesse caso.

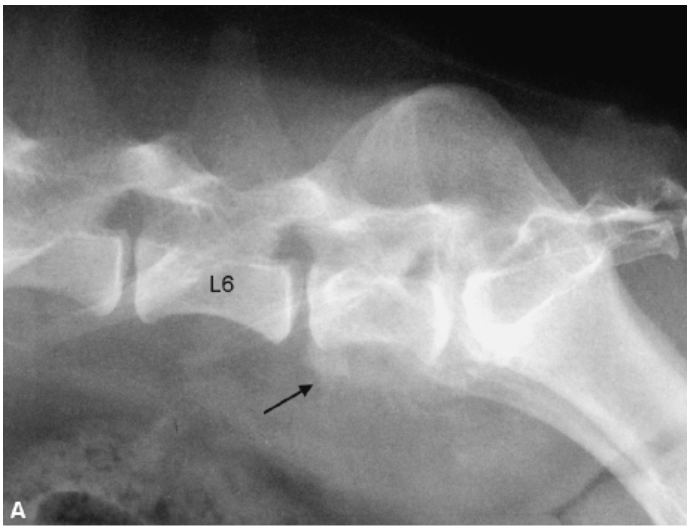
Ressonância magnética

Do mesmo modo que para neoplasias intracranianas, a RM é considerada a modalidade diagnóstica de eleição em casos suspeitos de neoplasias espinais. A RM proporciona excelente visualização da medula espinal e é superior à TC para avaliação de metástases e mielomas ocultos dentro da medula óssea. Imagens sagitais ponderadas em T2 fornecem excelente localização de lesões pela capacidade de identificação de edema peritumoral. As imagens transversais, sagitais e dorsais ponderadas em T1 com ou sem contraste permitem avaliar o grau de envolvimento medular (Figura 47.16). Do mesmo modo que para a TC, a RM nem sempre permite localizar se o tumor está na região intradural-extramedular ou intramedular. Cada tipo de tumor tem características mais comuns à RM. Por exemplo, o meningioma espinal geralmente apresenta hipersinal (ou hiperintensidade) nas imagens ponderadas em T1 e T2 em 80% dos casos, e 100% dos meningiomas apresentam captação de contraste (Figura 47.17).

Biopsia

A biopsia é fundamental para o planejamento do tratamento, pois alguns tumores podem ser efetivamente tratados com quimioterapia, enquanto outros requerem cirurgia ou radioterapia ou combinação dessas modalidades. A biopsia pode ser realizada com vários métodos (p. ex.,

aspirativa, incisional, excisional), e sua escolha depende da localização do tumor e dos métodos diagnósticos disponíveis ao clínico.


L6
A


B

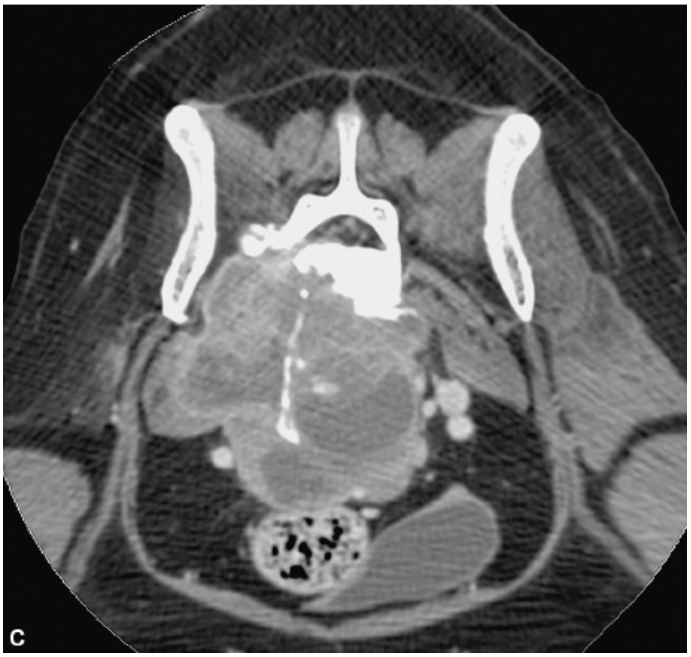

C

Figura 47.15 Imagens de cão com sarcoma na região lombossacra. A. Radiografia lateral mostrando proliferação óssea no aspecto ventral do corpo de L7 (seta). B. Tomografia sagital mostrando grande massa na região pélvica invadindo o corpo de L7. C. Tomografia transversal mostrando lise do corpo vertebral de L7 e invasão das raízes nervosas do lado direito. É possível notar também a atrofia muscular ipsilateral. Fonte: Dewey e da Costa, 2015.[4]

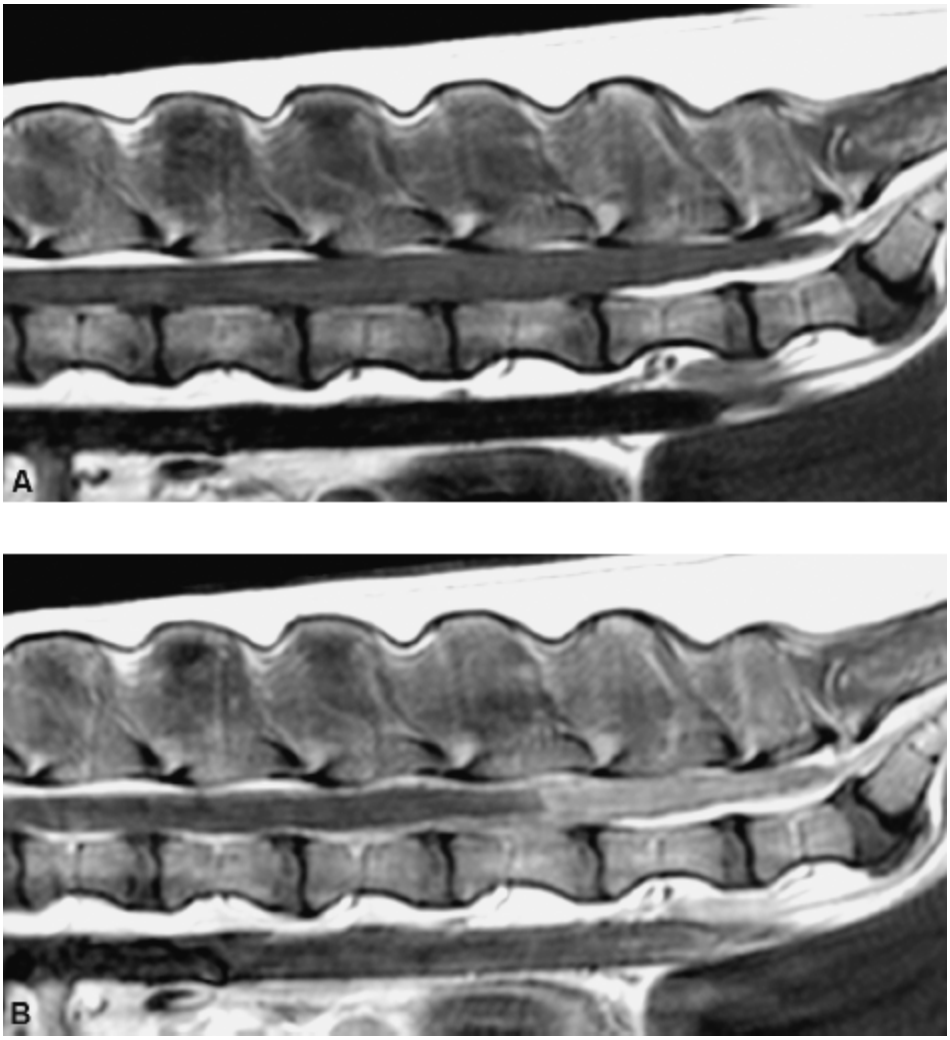


Figura 47.16 Imagens de um cão com linfoma intramedular. Imagens de ressonância ponderada em T1 antes (A) e depois (B) da administração de contraste intravenoso. É possível verificar grande captação de contraste entre L5 e L7. Fonte: Dewey e da Costa, 2015.[4]



Figura 47.17 Imagem transversal de ressonância magnética (ponderada em T1 após a administração de contraste intravenoso) ao nível da primeira e segunda vértebra cervical de um cão macho, sem raça definida, de grande porte, 7 anos. É possível observar massa homogênea com grande captação de contraste comprimindo grande parte da medula espinal (seta). Após remoção cirúrgica, o diagnóstico histológico foi meningioma espinal.

Estadiamento

Não foi definido para neoplasias espinais em cães e gatos.

Tratamento

Os princípios de tratamento das neoplasias espinais são os mesmos das neoplasias intracranianas. Contudo, sabe-se muito menos sobre neoplasias espinais e muitos dos protocolos são extrapolações de métodos usados no tratamento das neoplasias intracranianas. Há, contudo, diferenças

significativas. Existem neoplasias espinais, como o mieloma e o linfoma, que podem ser efetivamente tratadas com quimioterapia.

Tratamento médico

O tratamento paliativo consiste no uso de corticosteroides de forma similar ao uso nas neoplasias intracranianas. Em alguns casos em que o paciente demonstre significativa dor espinal, é importante o uso de analgésicos, de preferência opioides ou anti-inflamatórios não esteroidais. É importante lembrar que é absolutamente contraindicada a combinação de anti-inflamatórios esteroidais e não esteroidais em razão das graves complicações gastrintestinais.

O mieloma múltiplo é um tumor que responde bem ao tratamento quimioterápico. Os quimioterápicos de eleição são o melfalana e a prednisona. Os linfomas também respondem à quimioterapia. Como na maioria dos casos, a manifestação do linfoma faz parte de doença multicêntrica, um dos protocolos usados comumente para o tratamento de linfoma deve ser empregado (ver capítulo sobre neoplasias linfoides). Agentes como a citosina arabinosida podem ser adicionados ao protocolo, pois ela tem a capacidade de cruzar a barreira hematencefálica. Para o linfoma espinal felino, em virtude da característica multicêntrica da doença, os estudos realizados indicam que a quimioterapia deve sempre ser realizada, podendo ser associada à cirurgia ou radioterapia dependendo das características da lesão principal. A quimioterapia avaliada em gatos com linfoma espinal consiste da combinação de ciclofosfamida, vincristina e prednisona. Embora a remissão possa ser induzida na maioria dos gatos com linfoma espinal, a duração da remissão não é longa.

Do mesmo modo que para os meningiomas intracranianos, pode-se usar a lomustina e a hidroxiureia para os meningiomas espinais, contudo não existem estudos comprovando a eficácia desses quimioterápicos. Para os

osteossarcomas espinais, a administração de cisplatina local ou intravenosa (na dose 70 mg/m^2) também pode ser considerada.

Radioterapia

A radioterapia é um método de tratamento eficaz, principalmente se o tumor for radiossensitivo, como os meningiomas, linfomas ou mieloma múltiplo. Para tumores como o meningioma, o ideal é o uso da radioterapia complementando a cirurgia. É importante saber que cirurgias anteriores possivelmente diminuem a tolerância da medula espinal à radiação por causar lesões aos vasos sanguíneos locais. De modo geral, o tratamento radioterápico na medula espinal é mais complicado que no encéfalo. A radioterapia pode causar lesões tanto imediatas quanto tardias à medula espinal.

Cirurgia

Em virtude das limitações anatômicas do SNC, margens cirúrgicas amplas são raramente possíveis para tumores vertebrais e da medula espinal. Para minimizar recidivas e deterioração neurológica, a remoção de tumores vertebrais deve ser feita usando amplas margens a fim de remover a maior parte da massa e margens menores na porção mais próxima à medula espinal. De maneira geral, os princípios gerais da cirurgia oncológica devem ser seguidos de modo a assegurar um resultado final satisfatório. O objetivo da cirurgia é conseguir completa ressecção ou, no mínimo, reduzir o tumor a uma doença residual microscópica.

As cirurgias mais complexas são aquelas relacionadas com remoção completa ou parcial do corpo vertebral, quando tumores o envolvem. Nesses casos, estabilização vertebral com pinos e polimetilmetacrilato, parafusos, placas ou fixadores externos é essencial. Não é sabido no momento o efeito de radioterapia pós-operatória sobre os implantes. Nos casos de neoplasias intramedulares, o ideal é que seja feito um

planejamento pré-operatório com algum método de neuroimagem avançada para que se saiba exatamente a extensão e a característica da neoplasia. O uso de microscópio cirúrgico ou lupa de magnificação é essencial para minimizar trauma à medula espinal. Para a remoção das neoplasias intramedulares, faz-se necessária a realização de durotomia e/ou mielotomia. O uso de cautérios bipolares e do aspirador ultrassônico, se disponível, facilita a remoção das neoplasias e minimiza o trauma medular. A ultrassonografia transoperatória pode auxiliar na identificação das margens tumorais e assistir na remoção completa.

Prognóstico

O prognóstico para neoplasias espinais depende do tipo de tumor, de sua localização e da gravidade dos sinais neurológicos. De modo geral, quanto mais graves forem os sinais neurológicos, menor a sobrevida.

A sobrevida média de 20 cães com diversos tipos de neoplasias vertebrais (70% dos cães tinham osteossarcoma) foi de 4 meses e meio. Os cães foram tratados com cirurgia, quimioterapia e radioterapia em diversas combinações, mas nenhum tratamento ou combinação foi significativamente superior; contudo, cães que receberam mais de uma forma de tratamento tenderam à sobrevida mais prolongada. Em outro estudo, em 37 cães tratados com cirurgia a sobrevida média foi de 8 meses. Deve-se ressaltar que essa sobrevida foi baseada eliminando-se do cálculo mais de um terço dos pacientes que sofreram eutanásia ou morreram no período pós-operatório imediato.

O melhor prognóstico é para cães com mieloma múltiplo ou plasmacitoma. Entre quatro cães tratados, a sobrevida média foi de 28 meses, sendo que cães que receberam apenas quimioterapia tiveram uma sobrevida média de 21,5 meses.

Para os meningiomas, a sobrevida média com cirurgia de 21 cães compilados de três estudos foi de quase 2 anos (23,8 meses). O uso de

radioterapia pós-operatória não parece prolongar a sobrevida de cães com meningiomas espinais, pois em um estudo com seis cães tratados com cirurgia e radioterapia a sobrevida média foi de 15 meses. Em um estudo mais recente com 24 cães tratados com cirurgia com ou sem radioterapia pós-operatória, seis (25%) morreram no período transoperatório ou pós-operatório imediato, mostrando como a ressecção cirúrgica desses tumores principalmente na região cervical tem riscos relativamente altos. A sobrevida dos 18 cães que sobreviveram foi de 19 meses só com cirurgia e 43 meses quando receberam, além da cirurgia, radioterapia.

Dois estudos com 21 cães com nefroblastoma mostraram que a sobrevida desses cães é bem variada. Em um estudo, a sobrevida com tratamento paliativo foi de 55 dias, porém o número de cães tratados foi muito pequeno para avaliar a sobrevida. A sobrevida dos cães com cirurgia (com ou sem radioterapia) foi de 374 dias em um estudo e de 70,5 dias em outro.

Já em gatos, o prognóstico a longo prazo do linfoma espinal é ruim. Aproximadamente metade dos gatos responde à quimioterapia, e a sobrevida média em um estudo foi de 3,5 meses. A combinação de cirurgia (quando necessária) e quimioterapia pode propiciar sobrevida acima de 12 meses em alguns pacientes.

A sobrevida de 22 cães com tumores intramedulares tratados com cirurgia, radioterapia e tratamento paliativo foi de somente 20 dias (variando de 1 a 202 dias).

Perspectivas futuras

Comparado à neuro-oncologia em humanos ou mesmo ao conhecimento disponível sobre neoplasias intracranianas em cães, há um imenso campo de trabalho a ser explorado no diagnóstico e tratamento das neoplasias espinais. Como para a maioria das neoplasias, o diagnóstico precoce possibilita maiores chances de sucesso na terapia. Para isso, é fundamental o clínico sempre ter em mente a possibilidade de neoplasia vertebral como

diagnóstico diferencial em problemas espinais agudos ou crônicos. Uma terapia agressiva, utilizando diversos métodos de tratamento, pode oferecer cura ou sobrevidas prolongadas como já relatadas em um caso tratado com vertebrectomia, aloenxerto e vacina antitumoral.

Neoplasias dos nervos periféricos

Existe uma grande confusão na literatura quanto à terminologia dos tumores de nervos periféricos. Diversos termos têm sido utilizados, como schwanoma, neurofibroma, neurofibrossarcoma, neurilemoma e neurinoma. Na tentativa de padronizar e evitar confusões, atualmente a terminologia recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para tumores primários de nervos periféricos é tumor maligno da bainha dos nervos periféricos (TMBNP). Essa confusão sobre terminologia não auxilia muito do ponto de vista clínico, então, neste capítulo, serão utilizados os termos tumores de nervos periféricos ou a abreviação TMBNP. Apesar de o tumor mais comum ser o TMBNP, outros tumores primários ou metastáticos também podem ser ocasionalmente observados.

Incidência e etiologia

Os tumores primários dos nervos periféricos são a principal causa de claudicação neurogênica em cães. De modo geral, os tumores dos nervos periféricos assumem maior importância em cães em razão de sua incidência. Eles são raros em outras espécies, incluindo os felinos. Embora a real incidência seja desconhecida, a literatura indica que os tumores de nervos periféricos podem representar até 27% de todos os tumores do sistema nervoso de cães.

A etiologia dos tumores dos nervos periféricos é desconhecida, mas um estudo recente indica que alguns apresentam uma mutação pontual no oncogene *neu*. Essa mutação pode ser secundária à exposição precoce a

carcinógenos alquilantes ou a outros fatores ainda desconhecidos, mas nenhum deles foi identificado nos animais estudados.

Um estudo recente investigando neurofibromas (que geralmente se manifestam como nódulos cutâneos e subcutâneos) sugere a possibilidade de uma linha de mutação germinativa, pois 3 de 12 cães acometidos por essa enfermidade eram animais jovens.

Comportamento natural

Os TMBNP desenvolvem-se a partir de células da bainha de mielina dos axônios (célula de Schwann) dos nervos periféricos. Mais de 80% dos tumores localizam-se nas raízes nervosas, nos nervos espinais ou nos nervos periféricos do membro torácico. Aproximadamente, 45% dos tumores são proximais e estão localizados nas raízes nervosas e nos nervos espinais e, portanto, próximos da medula espinal (Figuras 47.18 e 47.19). Os outros 55% dos tumores localizam-se mais distalmente, no nível do plexo braquial ou lombossacro, ou nos nervos periféricos (p. ex., o nervo radial) (Figura 47.20). Em um estudo recente com 51 cães, 62% dos tumores foram classificados como proximais e 38% como distais.

As raízes nervosas mais frequentemente afetadas são (em ordem de frequência) C8, T1 e C7 no membro torácico, e L6 e L7 no membro pélvico.

Os TMBNP raramente causam metástases, embora existam relatos de metástases pulmonares, mas apresentam a característica de serem invasivos aos tecidos locais e, portanto, recidivas pós-operatórias são comuns. Envolvimento dos nervos cranianos é bem menos comum, sendo entre esses o nervo mais comumente envolvido o trigêmeo. Em alguns casos, os tumores podem invadir o parênquima cerebral.

Sinais clínicos

O sinal clínico mais comum é a claudicação crônica progressiva de um dos membros torácicos. Em poucos casos, a claudicação pode ter início agudo.

Aproximadamente 80% dos casos terão claudicação em membro torácico. Já em membro pélvico,acontece em aproximadamente 10% dos casos. A apresentação clínica similar a claudicações de origem ortopédica compõe a imensa maioria dos casos. Em alguns deles, os cães podem desenvolver ataxia proprioceptiva e hemiparesia ou tetraparesia, evoluindo de forma crônica, aguda ou subaguda, depois de um período de claudicação de membro torácico. Essa apresentação reflete invasão do tumor dentro da medula espinal. Nesses casos, outros sinais de envolvimento da medula espinal também podem ser detectados, como déficits proprioceptivos ipsilaterais ao lado do tumor e tônus e reflexos espinais normais a aumentados nos membros pélvicos caso o tumor tenha afetado a medula espinal entre C1-5 e C6-T2. Nos casos mais graves, o paciente pode apresentar tetraparesia não ambulatória.

A atrofia muscular, variando de moderada a grave (dependendo da duração dos sinais), é na opinião do autor o sinal que mais auxilia na diferenciação entre claudicações neurológicas e ortopédicas. Este achado tem sido observado também por outros autores. A atrofia muscular, por ser neurogênica, tende a ser mais grave que a atrofia por desuso, de origem ortopédica. Outros sinais que podem ser observados, mas não são característicos, são diminuição do tônus muscular e diminuição do reflexor flexor ou de retirada.

A palpação da região axilar deve ser realizada à procura de massas. Enquanto alguns estudos sugerem que é comum a presença de massas axilares, para outros este seria um achado incomum. O autor revisou 134 casos de diversos trabalhos de TMBNP nos quais palpação axilar foi realizada. Entre estes, massa axilar foi encontrada em 38 cães (28,3%). Esta porcentagem ainda parece alta considerando a casuística atual de tumores de nervos periféricos em que o diagnóstico é realizado mais precocemente do que 20 ou 30 anos atrás. Em um artigo recente com 51 cães, os autores conseguiram palpar os tumores somente em dois casos (4%). Portanto, não

se pode confiar na ausência de massa axilar para descartar a presença de TMBNP. Outro sinal que pode ser ocasionalmente observado é a dor à palpação axilar. Nos casos de neoplasias que envolvem os nervos do plexo lombossacro, a palpação retal deve sempre ser realizada. A presença de uma massa no canal pélvico é altamente sugestiva de tumor de nervos periféricos.

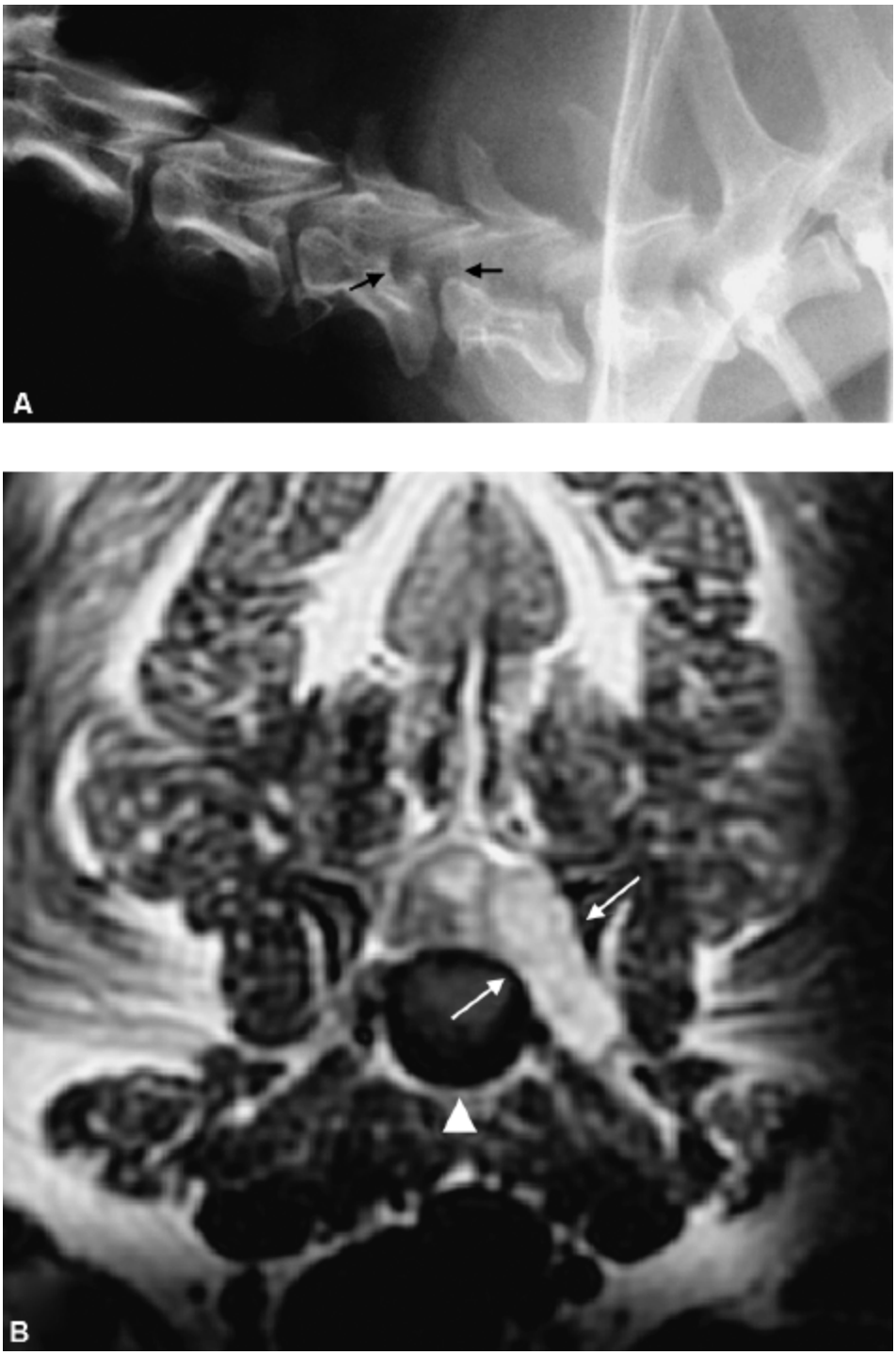


Figura 47.18 A. Radiografia simples da região cervical caudal de um cão Pembroke Welsh Corgi, 10 anos, com claudicação de membro torácico. É possível notar que o forame intervertebral entre C5-6 apresenta-se com tamanho aumentado se comparado aos forames intervertebrais craniais e caudais (setas). B. Imagem transversal de ressonância magnética (ponderada em T2). É possível observar a massa com grande captação de

contraste infiltrando a medula espinal, compatível com o diagnóstico de tumor maligno da bainha dos nervos periféricos.

Se o tumor envolver as raízes dos nervos C8, T1, T2 e T3, pode ser observada a presença de síndrome de Horner (miose, ptose, enoftalmia e protrusão da terceira pálpebra) e assimetria do reflexo cutâneo do tronco. Evidência cutânea de automutilação secundária a parestesias também pode ocorrer. Essas lesões geralmente localizam-se nas porções distais dos membros torácicos ou pélvicos.

Em casos de tumores presentes nos nervos cranianos, os sinais clínicos são compatíveis com o nervo afetado, sendo o sinal mais frequente a atrofia unilateral dos músculos mastigatórios (secundário ao envolvimento da função motora do nervo trigêmeo), mas podem incluir também diminuição do reflexo palpebral, inclinação da cabeça, disfagia, atrofia da língua e alterações do latido. Tumores de nervos periféricos, que acometem o parênquima encefálico, podem levar a alterações no nível de consciência, andar compulsivo, diminuição da resposta à ameaça e diminuição das reações posturais.

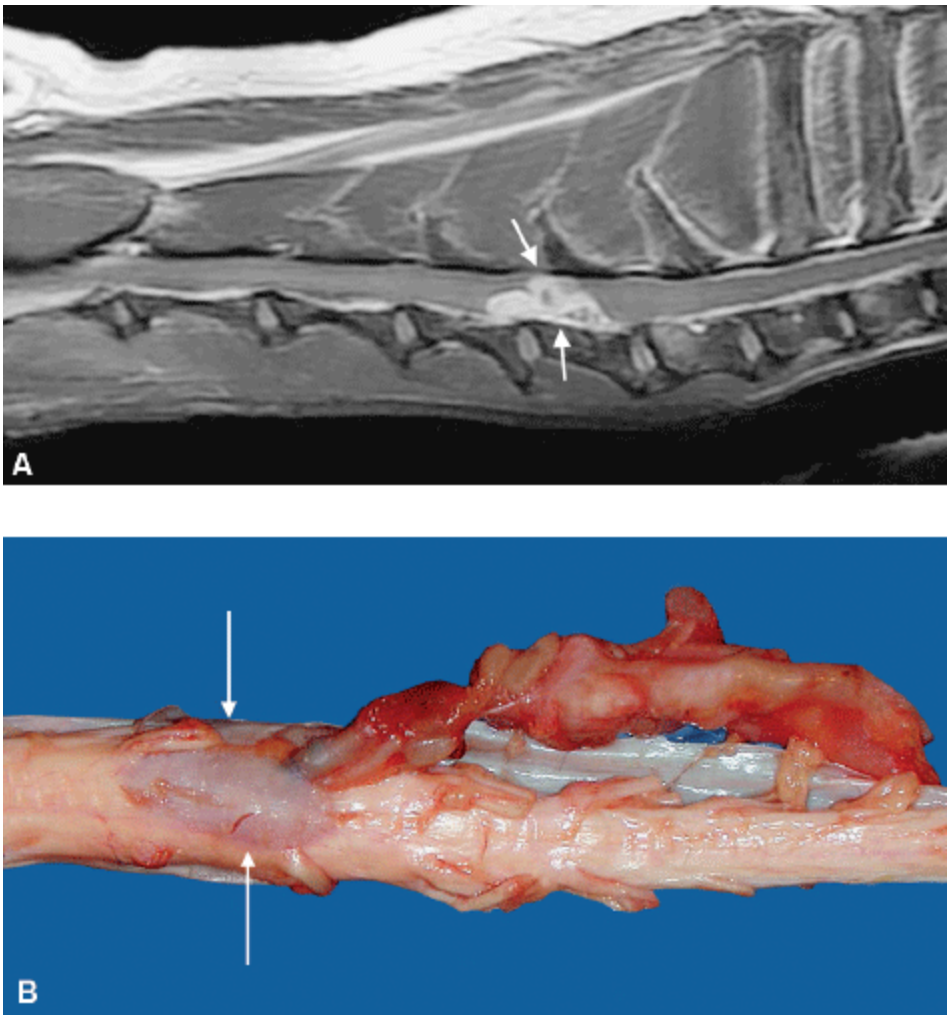


Figura 47.19 A. Imagem sagital de ressonância magnética (ponderada em T1 após administração de contraste intravenoso) de um cão sem raça definida, 11 anos. É possível verificar a massa irregular com captação de contraste dentro da medula espinal entre a região da quinta e da sexta vértebra cervical (setas). B. Imagem macroscópica do aspecto ventral medula espinal do mesmo cão da Figura 47.2 A demonstrando um tumor maligno da bainha do nervo periférico envolvendo o nervo periférico, as raízes nervosas e a medula espinal.


A
B

Figura 47.20 Ressonâncias de um cão com tumor maligno da bainha dos nervos periféricos com localização distal. A. Imagem transversal ponderada em T2 demonstrando área irregular de hiperintensidade (setas). B. Imagem transversal ponderada em T1 após administração de contraste intravenoso demonstrando captação irregular de contraste da mesma massa localizada na Figura 49.20 A (setas). A localização da medula espinal é delineada pela cabeça da seta. Fonte: Dewey e da Costa, 2015.[4]

Em gatos, apesar de os TMBNP serem raros, a apresentação clínica mais comum é o surgimento de uma massa subcutânea de crescimento lento e consistência variável, na porção distal do membro torácico sobre o carpo ou entre os dígitos. No entanto, esses TMBNP que se apresentam como massas subcutâneas podem desenvolver-se em qualquer região do corpo, como tronco ou face interna da coxa.

Diagnóstico

O diagnóstico de TMBNP geralmente não é fácil, pois a grande maioria dos pacientes apresenta apenas claudicação do membro torácico, sem outros sinais neurológicos evidentes. Portanto, deve-se sempre manter um índice de suspeição da presença de TMBNP naqueles casos de claudicação nos quais não se encontrem causas ortopédicas para explicar a claudicação e o paciente não responda ao tratamento com anti-inflamatórios não esteroidais.

Resenha

Embora não haja predisposição racial ao desenvolvimento de TMBNP, cães de grande porte parecem ser mais comumente afetados. A idade média dos cães acometidos é 8 anos, mas pode afetar cães de qualquer idade, sendo incomum em cães com menos de 3 anos. Embora também não exista clara predisposição sexual, em alguns relatos, machos foram mais acometidos que fêmeas. A prevalência de TMBNP em gatos é muito baixa para se verificar alguma predisposição.

Histórico

A história típica de casos de TMBNP seria a de um paciente com claudicação crônica que não responde a tratamento com anti-inflamatórios não esteroidais e/ou repouso. Pode haver um curso clínico intermitente, com períodos em que o cão fica praticamente normal e outros em que não apoia o membro no chão. Muitas vezes, existe um histórico de possível trauma, que serve apenas para diminuir a suspeição de outras causas para a claudicação. Embora incomum, a claudicação pode ter um início agudo. Em razão de a suspeita inicial geralmente envolver um distúrbio ortopédico, os TMBNP demoram a ser diagnosticados. Em um estudo, observou-se que a duração média dos sinais até o diagnóstico foi de 4,8 meses (variando de 2 semanas a 24 meses). A duração dos sinais clínicos é maior nos casos com tumores que envolvem o nervo periférico do que quando envolvem a raiz nervosa ou o plexo.

Em gatos, o histórico mais comum é o surgimento de nódulos flutuantes, de crescimento lento, em dorso, flanco, cabeça, pescoço, carpo e tarso, podendo afetar outras regiões do corpo, como lábios, língua, pálpebras.

Exame físico e ortopédico

O exame físico e ortopédico pode auxiliar na exclusão de causas musculoesqueléticas. Deve-se prestar grande atenção a problemas de articulações escápulo-humeral e húmero-radioulnar no membro torácico.

Exame neurológico

O exame neurológico completo deve sempre ser realizado. É preciso prestar atenção especial às características da locomoção para avaliar se há ataxia, fraqueza ou claudicação, bem como às reações posturais (propriocepção, saltitar) e aos reflexos espinais. O exame dos nervos cranianos não deve ser negligenciado, pois ele pode evidenciar a presença de síndrome de Horner total ou parcial (miose apenas).

Em casos de tumores presentes nos nervos cranianos, as alterações neurológicas dependem do nervo afetado, mas geralmente incluem atrofia unilateral dos músculos mastigatórios, diminuição do reflexo palpebral e da resposta à ameaça, disfagia e inclinação da cabeça.

Exames laboratoriais

Hemograma e bioquímicos

Nenhuma alteração geralmente é observada. Nos casos de tumores neurais secundários à linfoma, hipercalcemia pode ser observada.

Exame do líquido cerebrospinal

Os achados do LCS são geralmente normais. Hiperproteinemia liquórica pode ser observada em casos de extensão tumoral dentro ou ao redor da medula espinal.

Citologia

Biopsia aspirativa com agulha fina pode fornecer uma amostra diagnóstica. Nos casos de TMBNP, os achados citológicos são compatíveis com um sarcoma de tecidos moles. Observa-se grande quantidade de células estromais fusiformes ou ovais individualizadas ou agrupadas. O citoplasma das células era basofílico, com núcleo arredondado ou oval e nucléolo proeminente. Células multinucleadas, anisocariose e anisocitose também foram observadas.

Neuroimagem

Radiografias simples

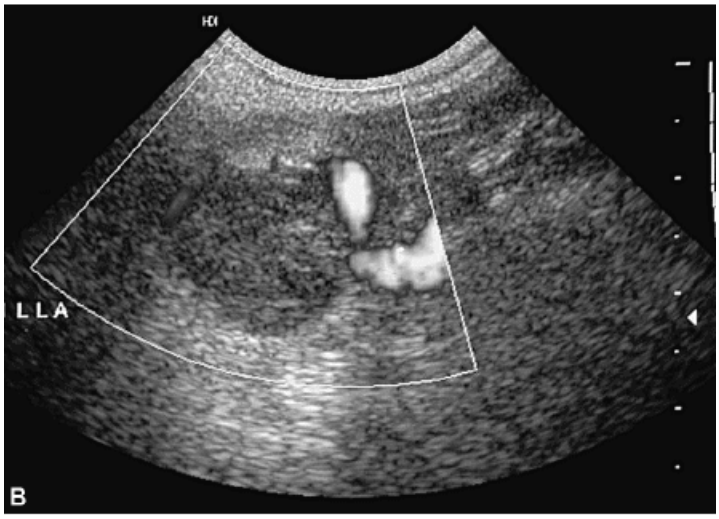
As radiografias simples podem demonstrar aumento no tamanho do forame intervertebral ou osteólise vertebral (ver Figura 47.18). Essa alteração é observada naqueles tumores que já invadiram ou estão invadindo a medula

espinal. São condições essenciais para visualização dessa alteração radiografias de alta qualidade, com o paciente anestesiado ou com sedação profunda e muito bem posicionado. Em um estudo, apenas 10% das radiografias de casos de TMBNP proximais demonstraram anormalidades, embora em outros estudos nenhuma alteração tenha sido detectada em radiografias simples. Nenhuma alteração radiográfica é esperada na coluna vertebral nos casos de tumores envolvendo o plexo ou porções distais de nervos periféricos. Baseando-se nas considerações citadas anteriormente, as radiografias simples têm valor diagnóstico muito limitado nos casos de TMBNP, contudo são uma etapa diagnóstica fundamental para descartar a presença de distúrbios ortopédicos.

Ultrassonografia

A ultrassonografia axilar é um método simples que propicia a identificação de tumores localizados no nível do plexo braquial ou distal. Na experiência do autor, mesmo quando não se detecta nenhuma massa à palpação axilar, a ultrassonografia pode identificar facilmente esses tumores. Uma grande vantagem da ultrassonografia é que ela pode ser utilizada para guiar biopsias aspirativas com agulhas finas ou biopsias teciduais e, portanto, permite a conclusão do diagnóstico com um exame simples, pouco invasivo e de baixo custo. Para a realização, o paciente deve ser sedado e posicionado em decúbito dorsal. Ambas as axilas devem ser examinadas e os achados, comparados. A ecogenicidade dos tumores é variável (Figura 47.21). Uma grande vantagem da ultrassonografia sobre outros testes é a possibilidade de obter o diagnóstico sem a necessidade de anestesia geral, visto que esta é necessária para os testes eletrodiagnósticos, bem como para mielografia, TC ou RM. Uma limitação da ultrassonografia é que apenas os tumores localizados no plexo ou distalmente podem ser detectados. Portanto, essa técnica tem o potencial de identificar aproximadamente pouco mais da metade dos TMBNP.


A


L L A
B

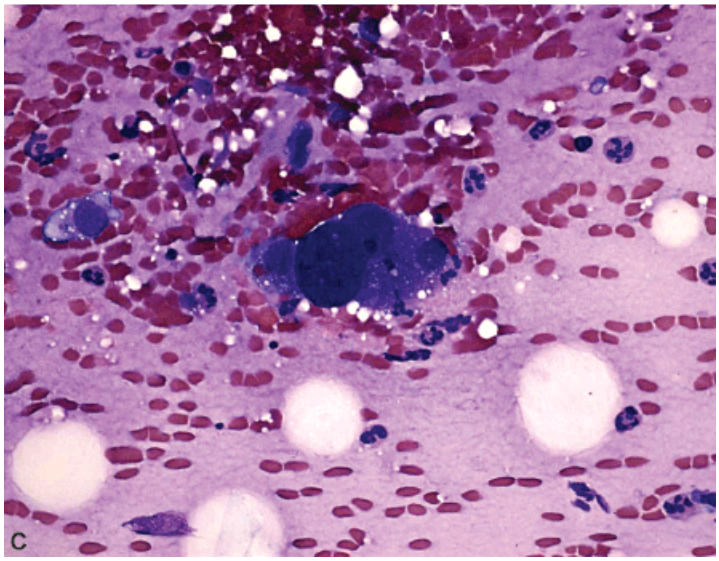

C

Figura 47.21 A. Imagem transversal de ressonância magnética (ponderada em T1 após a administração de contraste intravenoso) demonstrando massa com captação irregular de contraste na região da axila esquerda. B. Imagem ultrassonográfica da região axilar esquerda de um cão da raça Schnauzer Miniatura, 14 anos, com claudicação crônica do membro torácico esquerdo. É possível notar uma área hipoecoica ao lado dos vasos. C. Citologia obtida com aspiração com agulha fina da massa axilar diagnosticada como um sarcoma de tecidos moles à citologia. Exame histopatológico da massa após amputação do membro confirmou o diagnóstico de tumor maligno da bainha dos nervos periféricos.

Mielografia

A mielografia é indicada quando há suspeita de que o tumor tenha invadido o canal vertebral. O padrão clássico mielográfico é intradural-extramedular. Em razão da localização dos tumores, a mielografia pode diagnosticar menos de 50% dos casos. Nos episódios em que esteja presente invasão do canal vertebral, a mielografia é diagnóstica na maioria das vezes.

Tomografia computadorizada e ressonância magnética

A TC permite a identificação de tumores proximais e distais. Faz-se necessária, portanto, a obtenção de imagens tomográficas antes e depois da administração intravenosa de contraste. A maioria dos TMBNP apresenta captação do contraste nas margens do tumor, contudo o grau de captação de contraste pode ser bem variável e tumores grandes ou pequenos podem não ser detectados com TC. Um estudo mostrou que, quando radiologistas foram instruídos a avaliar TC ou RM de casos de suspeitos de TMBNP sem históricos ou achados clínicos (avaliação cega), 26% dos tumores não foram identificados usando TC, enquanto 100% dos tumores foram identificados com RM.

A RM propicia maior possibilidade de identificação de TMBNP pela maior definição de tecidos moles quando comparada à TC. A característica desses tumores à ressonância foi relatada em alguns estudos. A maioria dos TMBNP apresenta hiperintensidade nas imagens ponderadas em T2 e isointensidade nas imagens ponderadas em T1. A maioria dos tumores capta

contraste intravenoso e isso facilita a identificação e a caracterização da massa (ver Figuras 47.19 e 47.20). O achado mais consistente é hiperintensidade (ou hipersinal) nas imagens ponderadas em T2 (ver Figura 47.20). Como os tumores podem estar localizados no canal vertebral ou distal ao plexo braquial, faz-se necessário um amplo campo de imagem para ter certeza de que todas as estruturas proximais e distais possam ser visualizadas.

Testes eletrodiagnósticos

Os testes eletrodiagnósticos apresentam, de modo geral, grande sensibilidade (96 a 100%), mas pouca especificidade, devendo, portanto, sempre ser combinados a um método de neuroimagem, de preferência avançada. A eletromiografia é usada para avaliar se a atrofia muscular observada é neurogênica ou por desuso e é uma boa opção como teste diagnóstico funcional inicial, pois, caso haja disponibilidade de equipamento, pode ser realizada a um custo baixo, pois necessita apenas de anestesia geral. Caso sejam detectadas anormalidades eletromiográficas, pode-se então proceder com testes de neuroimagem. A atrofia muscular neurogênica gera anormalidades na atividade elétrica muscular, que podem ser detectadas pela presença de fibrilações e ondas positivas. Outros testes eletrodiagnósticos que podem ser utilizados para avaliação nervosa são a velocidade de condução nervosa tanto motora quanto sensitiva e potenciais tardios como as ondas F e H.

Exploração cirúrgica local

Nas situações em que não seja possível realizar os testes neurodiagnósticos citados anteriormente, pode-se tentar a exploração cirúrgica da região afetada. Esse procedimento pode servir para o diagnóstico e tratamento caso seja feita excisão da massa tumoral (biopsia excisional). No entanto, é extremamente recomendado que sejam realizadas ao menos radiografias da

região cervical e do membro afetado, bem como ultrassonografia axilar, antes de considerar a opção de cirurgia exploratória.

Estadiamento

Não foi definido para cães e gatos.

Tratamento

Infelizmente, o êxito no tratamento dos TMBNP é difícil de ser alcançado. Em razão da similaridade com apresentações ortopédicas, é comum o clínico demorar a suspeitar de TMBNP – e o diagnóstico tardio faz com que seja difícil a cura completa. É muito comum a recidiva local pós-operatória, tendo sido relatada em 72,3% dos casos em um estudo. A melhor chance de cura é por meio da remoção cirúrgica do tumor, seguindo os princípios da cirurgia oncológica. A abordagem cirúrgica depende da localização do tumor. A ressecção local é indicada principalmente nos casos que envolvem nervos periféricos distais ao plexo braquial ou lombossacro. A ressecção local do tumor sem amputação já foi realizada e obteve-se sucesso em alguns casos. Porém, uma desvantagem da ressecção local é o alto risco de recidiva. Caso seja feita apenas resseção tumoral local e o paciente desenvolva recidiva, é indicada a amputação. Nos casos de tumores localizados dentro do canal vertebral, faz-se necessária laminectomia dorsal, hemilaminectomia ou pediculectomia, com ou sem rizotomia. Quando há suspeita de que o tumor invadiu a medula espinal, é indicada a durotomia para avaliar a medula espinal e identificar se é possível a resseção do tumor. A remoção de tumores envolvendo a medula espinal pode ser realizada, mas deve-se tomar muito cuidado com a manipulação da medula, e o cirurgião deve estar familiarizado com procedimentos neurocirúrgicos e utilizar alguma forma de magnificação do campo operatório. Quanto mais proximal em relação à medula espinal estiver localizado o tumor, maiores as chances de recidiva. A radioterapia pós-operatória pode ser realizada, contudo não há evidência que altere as

chances de recidiva local ou prolongue a sobrevida. Até o momento, não existe nenhum protocolo quimioterápico único eficaz para essa doença, contudo um estudo mostrou que a quimioterapia metronômica pode ser uma terapia adjuvante válida quando combinada com cirurgia. Um estudo avaliou a terapia metronômica depois da ressecção cirúrgica incompleta de sarcomas de tecidos moles (grande parte sendo TMBNP) com ciclofosfamida (10 mg/mg^2) e piroxicam (0,3 mg/kg) administrados por via oral de forma contínua no período pós-operatório. Essa terapia foi instituída somente nos sarcomas que tiverem ressecção cirúrgica incompleta documentada com biopsia. O índice de recidivas foi reduzido significativamente nos cães tratados com a terapia metronômica, e o tempo sem recidivas foi o dobro no grupo tratado comparado com o grupo-controle.

Corticosteroides podem ser usados para minimizar a dor e a inflamação associada aos tumores. Tanto prednisona na dose de 0,5 a 1,0 mg/kg q24 h quanto dexametasona na dose de 0,1 a 0,25 mg/kg q24 h podem ser usadas. Em casos em que o paciente tenha dor neuropática, tratamento com gabapentina (5 a 20 mg/kg q8-12 h) VO apresenta bons resultados.

Prognóstico

Infelizmente, o prognóstico para cães com TMBNP é reservado a ruim. Entre as principais razões para o prognóstico pouco animador, está a grande demora para que o diagnóstico seja realizado, levando em média quase 5 meses. Esta demora deve-se a crença de que o problema locomotor é ortopédico e não neurológico. A outra razão para o prognóstico reservado a ruim envolve a alta taxa de recidiva local destes tumores depois da cirurgia. Dos casos com TMBNP que foram tratados com cirurgia e acompanhados até a morte natural ou eutanásia, 72% dos cães tiveram a morte relacionada com a presença do tumor.

A sobrevida média tem sido relatada em 5 a 6 meses para tumores localizados nas raízes nervosas e 12 meses para os tumores localizados no plexo. Não há dados definitivos sobre a sobrevida de pacientes com tumores localizados distais ao plexo braquial, mas aparentemente esses pacientes têm sobrevida mais prolongada.

Considerações finais

Para que se obtenha um melhor índice de sucesso no tratamento dos TMBNP, o primeiro passo deve ser a percepção precoce de que um paciente com claudicação que não responde a repouso e anti-inflamatórios pode ter um tumor nos nervos periféricos ou alguma outra doença neurológica. Deve-se enfatizar que a atrofia muscular é o principal sinal para diferenciar claudicações ortopédicas de neurogênicas. Caso haja suspeita de TMBNP, deve-se proceder com os exames neurológicos e complementares para diagnosticar a doença o mais precocemente possível. A eficácia de métodos complementares de tratamento como radioterapia e quimioterapia pode também evoluir e oferecer mais chances de sobrevida prolongada aos pacientes com TMBNP.

Referências bibliográficas

1. JAMES, F. M.; DA COSTA, R. C.; FAUBER, A. *et al*. Clinical and MRI findings in three dogs with polycystic meningiomas. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v. 48, n. 5, p. 331-8, 2012.
2. MARTÍN-VAQUERO, P.; DA COSTA, R. C.; WOLK, K. E. *et al.* MRI features of gliomatosis cerebri in a dog. *Vet. Radiol. Ultrasound*, v. 53, n. 2, 2012.
3. DA COSTA, R. C.; PARENT, J. M.; POMA, R. *et al*. Cervical syringohydromyelia secondary to a brainstem tumor in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 225, p. 1061-1064, 1048, 2004.
4. DEWEY, C. W.; DA COSTA, R. C. *Practical Guide to Canine and Feline Neurology.* 3. ed. Wiley Blackwell, 2016.

Bibliografia

ABRAHAM, L. A.; MITTEN, R. W.; BECK, C. *et al*. Diagnosis of sciatic nerve tumour in two dogs by electromyography and magnetic resonance imaging. *Aust Vet J*, v. 81, 42 a 46, 2003.

ADAMO, P. F.; FORREST, L., DUBIELZIG, R. Canine and feline meningiomas: diagnosis, treatment and prognosis. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.*, v. 26, p. 951-966, 2004.

AXLUND, T. W.; MCGLASSON, M. L., SMITH, A. N. Surgery alone or in combination with radiation therapy for treatment of intracranial meningiomas in dogs: 31 cases (1989-2002). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 221, p. 1597-1600, 2002.

BAGLEY, R. S. Spinal neoplasms in small animals. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, v. 40, p. 915-927, 2010

BAGLEY, R. S.; GAVIN, P. R.; MOORE, M. P. *et al*. Clinical signs associated with brain tumors in dogs: 97 cases (1992-1997). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 215, p. 818-819, 1999.

BAGLEY, R. S.; SILVER, G. M., GAVIN, P. R. Cerebellar cystic meningioma in a dog. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v. 36, p. 413-415, 2000.

BAILEY, C. S. Long-term survival after surgical excision of a schwannoma of the sixth cervical spinal nerve in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 196, p. 754-756, 1990.

BAILEY, C. S.; HIGGINS, R. J. Characteristics of cisternal cerebrospinal fluid associated with primary brain tumors in the dog: a retrospective study. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 188, p. 414-417, 1986.

BENTLEY, J. F.; SIMPSON, S. T.; HATHCOCK, J. T. *et al*. Metastatic thyroid solid-follicular carcinoma in the cervical portion of the spine of a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 197, p. 1498-1500, 1990.

BERG, J. M. Canine meningiomas – other approaches: hydroxyurea and ultrasonic aspirator (CUSA). *Proc. ACVIM Conference*, p. 340-342, 2004.

BLEY, C. R.; SUMOVA, A.; ROOS, M. *et al*. Irradiation of brain tumors in dogs with neurologic disease. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 19, p. 849-854, 2005.

BRADLEY, R. L.; WITHROW, S. J., SNYDER, S. P. Nerve sheath tumors in the dog. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v. 18, p. 915-921, 1982.

BREARLEY, M. J.; JEFFERY, N. D.; PHILLIPS, S. M. *et al*. Hypofractionated radiation therapy of brain masses in dogs: a retrospective analysis of survival of 83 cases (1991-1996). *J. Vet. Intern. Med.*, v. 13, p. 408-412, 1999.

BREHM, D. M.; VITE, C. H.; STEINBERG, H. S. *et al*. A retrospective evaluation of 51 cases of peripheral nerve sheath tumors in the dog. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v. 31, p. 349-359, 1995.

BREWER, D. M.; CERDA-GONZALEZ, S.; DEWEY, C. W. *et al*. Spinal cord nephroblastoma in dogs: 11 cases (1985-2007). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 238, p. 618-624, 2011.

BRISSON, B. A.; WHITESIDE, D. P., HOLMBERG, D. L. Metastatic anal sac adenocarcinoma in a dog presenting for acute paralysis. *Can. Vet. J.*, v. 45, p. 678-681, 2004.

BRITT, J. O.; SIMPSON, J. G.; HOWARD, E. B. Malignant lymphoma of the meninges in two dogs. *J. Comp. Pathol.*, v. 94, p. 45-53, 1984.

CARMICHAEL, S.; GRIFFITHS, I. R. Tumours involving the brachial plexus in seven dogs. *Vet. Rec.*, v. 108, p. 435-437, 1981.

CHAUVET, A. E.; HOGGE, G. S.; SANDIN, J. A. *et al*. Vertebrectomy, bone allograft fusion, and antitumor vaccination for the treatment of vertebral fibrosarcoma in a dog. *Vet. Surg.*, v. 28, p. 480-488, 1999.

CHERUBINI, G. B.; MANTIS, P.; MARTINEZ, T. A. *et al*. Utility of magnetic resonance imaging for distinguishing neoplastic from non-neoplastic brain lesions in dogs and cats. *Vet. Radiol. Ultrasound*, v. 46, p. 384-387, 2005.

CHIJIWA, K.; UCHIDA, K., TATEYAMA, S. Immunohistochemical evaluation of canine peripheral nerve sheath tumors and other soft tissue sarcomas. *Vet. Pathol.*, v. 41, p. 307-318, 2004.

COUTO, C. G.; CULLEN, J.; PEDROIA, V. *et al*. Central nervous system lymphosarcoma in the dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 184, p. 809-813, 1984.

CUDDON, P. A. Electrophysiology in neuromuscular disease. *Vet. Clin. North Am. Small. Anim. Pract.*, v. 32, p. 31-62, 2002.

DA COSTA, R. C. Nerve sheath tumors. In: TILLEY, L. P., SMITH, F. W. K. *Five minute veterinary consult: canine and feline*. 5. ed., Wiley- Blackwell, p. 889, 2011.

DAVIDSON, M. G.; NASISSE, M. P.; BREITSCHWERDT, E. B. *et al*. Acute blindness associated with intracranial tumors in dogs and cats: eight cases (1984-1989). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 199, p. 755-758, 1991.

DEANGELIS, L. M. Brain tumors. *N. Engl. J. Med.*, v. 344, p. 114-123, 2001.

DEWEY, C. W.; BAHR, A.; DUCOTE, J. M. *et al*. Primary brain tumors in dogs and cats. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.*, v. 22, p. 756-762, 2000.

DERNELL, W. S.; VAN VECHTEN, B. J.; STRAW, R. C. *et al*. Outcome following treatment of vertebral tumors in 20 dogs (1986-1995). *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v. 36, p. 245-251, 2000.

DICKINSON, P. J. Advances in diagnostic and treatment modalities for intracranial tumors. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 28, n. 4, p. 1165-85, 2014.

DICKINSON, P. J.; STURGES, B. K.; KASS, P. H. *et al*. Characteristics of cisternal cerebrospinal fluid associated with intracranial meningiomas in dogs: 56 cases (1985-2004). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 228, p. 564-567, 2006.

DROST, W. T.; LOVE, N. E., BERRY, C. R. Comparison of radiography, myelography and computed tomography in the evaluation of canine vertebral and spinal cord tumors in sixteen

dogs. *Vet. Radiol. Ultrasound,* v. 37, p. 28-33, 1996.

ELMSLIE, R. E.; GLAWE, P.; DOW, S. W. Metronomic therapy with cyclophosphamide and piroxicam effectively delays tumor recurrence in dogs with incompletely resected soft tissue sarcomas. *J. Vet. Intern. Med.,* v. 22, p. 1373-1379, 2008.

ESSMAN, S. C.; HOOVER, J. P.; BAHR, R. J. *et al*. An intrathoracic malignant peripheral nerve sheath tumor in a dog. *Vet. Radiol. Ultrasound,* v. 43, p. 255-259, 2002.

EVANS, R. W. Complications of lumbar puncture. *Neurol. Clin.,* v. 16, p. 83-105, 1998.

FINGEROTH, J. M.; PRATA, R. G., PATNAIK, A. K. Spinal meningiomas in dogs: 13 cases (1972-1987). *J. Am. Vet. Med. Assoc.,* v. 191, p. 720-726, 1987.

FISCHER, A.; OBERMAIER, G. Brainstem auditory-evoked potentials and neuropathologic correlates in 26 dogs with brain tumors. *J. Vet. Intern. Med.,* v. 8, p. 363-369, 1994.

FORTERRE, F.; FRITSCH, G.; KAISER, S. *et al*. Surgical approach for tentorial meningiomas in cats: a review of six cases. *J. Feline Med. Surg.,* v. 8, p. 227-233, 2006.

FORTERRE, F.; TOMEK, A.; KONAR, M. *et al*. Multiple meningiomas: clinical, radiological, surgical, and pathological findings with outcome in four cats. *J. Feline Med. Surg.,* v. 9, p. 36-43, 2007.

FOSTER, E. S.; CARRILLO, J. M.; PATNAIK, A. K. Clinical signs of tumors affecting the rostral cerebrum in 43 dogs. *J. Vet. Intern. Med.,* v. 2, p. 71-74, 1988.

FRANSSON, B. A.; BAGLEY, R. S.; GAY, J. M. *et al*. Pneumonia after intracranial surgery in dogs. *Vet. Surg.,* v. 30, p. 432-439, 2001.

FREEMAN, K. P., RASKIN, R. E. Cytology of the central nervous system. In: RASKIN, R. E., MEYER, D. J., eds. *Atlas of canine and feline cytology.* Philadelphia: Saunders, p. 357-359, 2001.

FULTON, L. M.; STEINBERG, H. S. Preliminary study of lomustine in the treatment of intracranial masses in dogs following localization by imaging techniques. *Semin. Vet. Med. Surg. Small Anim.,* v. 5, p. 241-245, 1990.

GALICICH, J. H.; FRENCH, L. A., MELBY, J. C. Use of dexamethasone in treatment of cerebral edema associated with brain tumors. *J. Lancet,* v. 81, p. 46-53, 1961.

GAVIN, P. R.; FIKE, J. R., HOOPES, P. J. Central nervous system tumors. *Semin. Vet. Med. Surg. Small Anim.,* v. 10, p. 180-189, 1995.

GILMAN, S. Imaging the brain. Second of two parts. *N. Engl. J. Med.,* v. 338, p. 889-896, 1998.

GLASS, E. N.; KAPATKIN, A.; VITE, C. *et al*. A modified bilateral transfrontal sinus approach to the canine frontal lobe and olfactory bulb: surgical technique and five cases. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.,* v. 36, p. 43-50, 2000.

GILSON, S. D. Neuro-oncologic surgery. In: SLATTER, D. H. *Textbook of small animal surgery.* Philadelphia: Elsevier, p. 1277-1286, 2003.

GOODELL, T. T.; MULLER, P. J. Photodynamic therapy: a novel treatment for primary brain malignancy. *J. Neurosci. Nurs.*, v. 33, p. 296-300, 2001.

GORDON, L. E.; THACHER, C.; MATTHIESEN, D. T. *et al*. Results of craniotomy for the treatment of cerebral meningioma in 42 cats. *Vet. Surg.*, v. 23, p. 94-100, 1994.

GRAHAM, J. P.; NEWELL, S. M.; VOGES, A. K. *et al*. The dural tail sign in the diagnosis of meningiomas. *Vet. Radiol. Ultrasound*, v. 39, p. 297-302, 1998.

GRECO, J. J.; AIKEN, S. A.; BERG, J. M. *et al*. Evaluation of intracranial meningioma resection with a surgical aspirator in dogs: 17 cases (1996-2004). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 229, p. 394-400, 2006.

GREVEL, M.; MACHUS, B. Diagnosing brain tumors with a CSF sedimentation technique. *Vet. Med. Rep.*, v. 2, p. 403-408, 1990.

HAYES, H. M.; PRIESTER JR., W. A.; PENDERGRASS, T. W. Occurrence of nervous-tissue tumors in cattle, horses, cats and dogs. *Int. J. Cancer*, v. 15, p. 39-47, 1975.

HEIDNER, G. L.; KORNEGAY, J. N.; PAGE, R. L. *et al*. Analysis of survival in a retrospective study of 86 dogs with brain tumors. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 5, p. 219-226, 1991.

HENDRICK, M. J.; MAHAFFEY, E. A.; MOORE, F. M. *et al*. World health organization international histological classification of mesenchymal tumors of skin and soft tissues of domestic animals. *Second Series*. *Armed Forces Institute of Pathology American Registry of Pathology*, v. 2, p. 26-27, 1998.

HEYMAN, S. J.; DIEFENDERFER, D. L.; GOLDSCHMIDT, M. H. *et al*. Canine axial skeletal osteosarcoma. A retrospective study of 116 cases (1986 to 1989). *Vet. Surg.*, v. 21, p. 304-310, 1992.

INZANA, K. D. Peripheral nerve disorders. In: ETTINGER, S. J., FELDMAN, E. C. *Textbook of veterinary internal medicine*. 5. ed. Philadelphia: Saunders, p. 676-677, 2000.

JEFFERY, N. D.; PHILLIPS, S. M. Surgical treatment of intramedullary spinal cord neoplasia in two dogs. *J. Small Anim. Pract.*, v. 36, p. 553-557, 1995.

JONES, B. R.; ALLEY, M. R.; JOHNSTONE, A. C.; *et al*. Nerve sheath tumours in the dog and cat. *N. Z. Vet. J.*, v. 43, p. 190-196, 1995.

JUNG, D. I.; KIM, H. J.; PARK, C. *et al*. Long-term chemotherapy with lomustine of intracranial meningioma occurring in a miniature schnauzer. *J. Vet. Med. Sci.*, v. 68, p. 383-386, 2006.

JUNG, D. I.; PARK, C.; KANG, B. T. *et al*. Acquired cervical syringomyelia secondary to a brainstem meningioma in a maltese dog. *J. Vet. Med. Sci.*, v. 68, p. 1235-1238, 2006.

KIPPENES, H.; GAVIN, P. R.; BAGLEY, R. S. *et al*. Magnetic resonance imaging features of tumors of the spine and spinal cord in dogs. *Vet. Radiol. Ultrasound*, v. 40, p. 627-633, 1999.

KLOPP, L. S. Long-term outcomes of intracranial endoscopes: an update. *Proc. ACVIM. Conference*, p. 310-311, 2003.

KLOPP, L. S.; RAO, S. Endoscopic-assisted intracranial tumor removal in dogs and cats: long-term outcome of 39 cases. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 23, p. 108-115, 2009.

KLOPP, L. S.; SIMPSON, S. T.; SORJONEN, D. A. *et al*. Ventral surgical approach to the caudal brain stem in dogs. *Vet. Surg.*, v. 29, p. 533-542, 2000.

KOBLIK, P. D.; LECOUTEUR, R. A.; HIGGINS, R. J. *et al*. CT-guided brain biopsy using a modified Pelorus Mark III stereotactic system: experience with 50 dogs. *Vet. Radiol. Ultrasound*, v. 40, p. 434-440, 1999.

KOBLIK, P. D.; LECOUTEUR, R. A.; HIGGINS, R. J. *et al*. Modification and application of a Pelorus Mark III stereotactic system for CT-guided brain biopsy in 50 dogs. *Vet. Radiol. Ultrasound.*, v. 40, p. 424-433, 1999.

KOSTOLICH, M.; DULISCH, M. L. A surgical approach to the canine olfactory bulb for meningioma removal. *Vet. Surg.*, v. 16, p. 273-277, 1987.

KRAFT, S.; EHRHART, E. J.; GALL, D. *et al*. Magnetic resonance imaging characteristics of peripheral nerve sheath tumors of the canine brachial plexus in 18 dogs. *Vet. Radiol. Ultrasound*, v. 48, p. 1-7, 2007.

KRAFT, S. L.; GAVIN, P. R. Intracranial neoplasia. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.*, v. 14, p. 112-123, 1999.

KRAFT, S. L.; GAVIN, P. R.; DEHAAN, C. *et al*. Retrospective review of 50 canine intracranial tumors evaluated by magnetic resonance imaging. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 11, p. 218-225, 1997.

KRAUS, K. H.; MCDONNELL, J. Identification and management of brain tumors. *Semin. Vet. Med. Surg. Small Anim.*, v. 11, p. 218-224, 1996.

KRISTAL, O.; RASSNICK, K. M.; GLIATTO, J. M. *et al*. Hepatotoxicity associated with CCNU (lomustine) chemotherapy in dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 18, p. 75-80, 2004.

LANE, S. B.; KORNEGAY, J. N.; DUNCAN, J. R. *et al*. Feline spinal lymphosarcoma: a retrospective evaluation of 23 cats. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 8, p. 99-104, 1994.

LE CHEVOIR, M.; THIBAUDJ, L.; LABRUYÈRE, J. *et al*. Electrophysiological features in dogs with peripheral nerve sheath tumors: 51 cases (1993–2010). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 241, p. 1194-1201, 2012.

LECOUTEUR, R. A. Current concepts in the diagnosis and treatment of brain tumours in dogs and cats. *J. Small Anim. Pract.*, v. 40, p. 411-416, 1999.

LECOUTEUR, R. A. Tumors of the nervous system. In: WITHROW, S. J., MACEWAN, E. G. *Small Animal Clinical Oncology.* Philadelphia: Saunders, p. 514-531, 2001.

LECOUTEUR, R. A.; FIKE, J. R.; CANN, C. E. *et al*. X-ray computed tomography of brain tumors in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 183, p. 301-305, 1983.

LEVY, M. S.; KAPATKIN, A. S.; PATNAIK, A. K. *et al*. Spinal tumors in 37 dogs: clinical outcome and long-term survival (1987-1994). *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v. 33, p. 307-312, 1997.

LEVY, M. S.; MAULDIN, G.; KAPATKIN, A. S. *et al*. Nonlymphoid vertebral canal tumors in cats: 11 cases (1987-1995). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 210, p. 663-664, 1997.

LIEBEL, F. X.; ROSSMEISL, J. H. ; LANZ, O. I. *et al.* Canine spinal nephroblastoma: long-term outcomes associated with treatment of 10 cases (1996-2009). *Vet. Surg.*, v. 40, p. 244-52, 2011.

LIPSITZ, D.; HIGGINS, R. J.; KORTZ, G. D. *et al*. Glioblastoma multiforme: clinical findings, magnetic resonance imaging, and pathology in five dogs. *Vet. Pathol.*, v. 40, p. 659-669, 2003.

LONG, S. N.; ANDERSON, T. J.; LONG, F. H. *et al*. Evaluation of rapid staining techniques for cytologic diagnosis of intracranial lesions. *Am. J. Vet. Res.*, v. 63, p. 381-386, 2002.

LUTTGEN, P. J. Neoplasms of the spine. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, v. 22, p. 973-984, 1992.

LUTTGEN, P. J.; BRAUND, K. G.; BRAWNER, W. R. *et al*. A retrospective study of twenty-nine spinal tumours in the dog and cat. *J. Small Anim. Pract.*, v. 21, p. 213-226, 1980.

MCDONNELL, J. J.; PLATT, S. R., CLAYTON, L. A. Neurologic conditions causing lameness in companion animals. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, v. 31, p. 17-38, 2001.

MCDONNELL, J. J.; TIDWELL, A. S.; FAISSLER, D. *et al*. Magnetic resonance imaging features of cervical spinal cord meningiomas. *Vet. Radiol. Ultrasound*, v. 46, p. 368-374, 2005.

MELLANBY, R. J.; JEFFERY, N. D.; BAINES, E. A. *et al*. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of lymphoma involving the brachial plexus in a cat. *Vet. Radiol. Ultrasound*, v. 44, p. 522-525, 2003.

MOISSONIER, P.; CRIGEL, M. H., TIMMERMAN, P. Spinal tumors in dogs: retrospective study of 18 cases. *Vet. Surg.*, v. 31, p. 301, 2002.

MOORE, M. P.; BAGLEY, R. S.; HARRINGTON, M. L. *et al*. Intracranial tumors. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, v. 26, p. 759-777, 1996.

MORGAN, J. P.; ACKERMAN, N.; BAILEY, C. S. *et al*. Vertebral tumors in the dog: a clinical, radiologic and pathologic study of 61 primary and secondary lesions. *Vet. Radiol.*, v. 21, p. 197-212, 1980.

NAFE, L. A. Meningiomas in cats: a retrospective clinical study of 36 cases. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 174, p. 1224-1227, 1979.

NAFE, L. A. The clinical presentation and diagnosis of intracranial neoplasia. *Semin. Vet. Med. Surg. Small Anim.*, v. 5, p. 223-231, 1990.

NIEBAUER, G. W.; DAYRELL-HART, B. L., SPECIALE, J. Evaluation of craniotomy in dogs and cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 198, p. 89-95, 1991.

NILES, J. D.; DYCE, J., MATTOON, J. S. Computed tomography for the diagnosis of a lumbosacral nerve sheath tumour and management by hemipelvectomy. *J. Small Anim. Pract.*, v. 42, p. 248-252, 2001.

PANCOTTO, T. E.; ROSSMEISL, J. H. JR; ZIMMERMAN, K. *et al*. Intramedullary spinal cord neoplasia in 53 dogs (1990-2010): distribution, clinicopathologic characteristics, and clinical behavior. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 27, p. 1500-1508, 2013.

PEARSON, G. R.; GREGORY, S. P., CHARLES, A. K. Immunohistochemical demonstration of Wilms tumour gene product WT1 in a canine “neuroepithelioma” providing evidence for its classification as an extrarenal nephroblastoma. *J. Comp. Pathol.*, v. 116, p. 321-327, 1997.

PELLEGRINO, F. C.; SICA, R. E. Canine electroencephalographic recording technique: findings in normal and epileptic dogs. *Clin. Neurophysiol.*, v. 115, p. 477-487, 2004.

PETERSEN, S. A.; STURGES, B. K.; DICKINSON, P. J. *et al*. Canine intraspinal meningiomas: imaging features, histopathologic classification, and long-term outcome in 34 dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 22, p. 946-953, 2008.

PLATT, S. R.; GRAHAM, J.; CHRISMAN, C. L. *et al*. Magnetic resonance imaging and ultrasonography in the diagnosis of a malignant peripheral nerve sheath tumor in a dog. *Vet. Radiol. Ultrasound.*, v. 40, p. 367-371, 1999.

PLATT, S. R.; SCASE, T. J.; ADAMS, V. *et al*. Vascular endothelial growth factor expression in canine intracranial meningiomas and association with patient survival. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 20, p. 663-668, 2006.

PLUHAR, G. E.; BAGLEY, R. S.; KEEGAN, R. D. *et al*. The effect of acute, unilateral transverse venous sinus occlusion on intracranial pressure in normal dogs. *Vet. Surg.*, v. 25, p. 480-486, 1996.

POWERS, B. E.; BECK, E. R.; GILLETTE, E. L. *et al*. Pathology of radiation injury to the canine spinal cord. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, v. 23, p. 539-549, 1992.

ROSE, S.; LONG, C.; KNIPE, M. *et al*. Ultrasonographic evaluation of brachial plexus tumors in five dogs. *Vet. Radiol. Ultrasound*, v. 46, p. 514-517, 2005.

ROSSMEISL, J. H. New treatment modalities for brain tumors in dogs and cats. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract*., v. 44, p. 1013-1038, 2014.

ROSSMEISL JR, J. H.; JONES, J. C.; ZIMMERMAN, K. L. *et al*. Survival time following hospital discharge in dogs with palliatively treated primary brain tumors. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 242, p. 193-198, 2013.

RUDICH, S. R.; FEENEY, D. A.; ANDERSON, K. L. *et al*. Computed tomography of masses of the brachial plexus and contributing nerve roots in dogs. *Vet. Radiol. Ultrasound*, v. 45, p. 46-50, 2004.

RUNGE, V. M.; SCHAIBLE, T. F.; GOLDSTEIN, H. A. *et al*. Gd DTPA. Clinical efficacy. *Radiographics*, v. 8, p. 147-159, 1988.

RUSBRIDGE, C.; WHEELER, S. J.; LAMB, C. R. *et al*. Vertebral plasma cell tumors in 8 dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 13, p. 126-133, 1999.

SANDERS, S. G.; BAGLEY, R. S.; GAVIN, P. R. *et al*. Surgical treatment of an intramedullary spinal cord hamartoma in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 221, p. 659-61, 2002.

SARFATY, D.; CARRILLO, J. M., PATNAIK, A. K. Cerebral astrocytoma in four cats: clinical and pathologic findings. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 191, p. 976-978, 1987.

SCHWARTZ, M.; LAMB, C. R.; BRODBELT, D. C. *et al*. Canine intracranial neoplasia: clinical risk factors for development of epileptic seizures. *J. Small Anim. Pract*., v. 52, p. 632-637, 2011.

SHARP, N. J. H., WHEELER, S. J. Neoplasia. In: SHARP, N. J. H., WHEELER, S. J. *Small Animal Spinal Disorders – Diagnosis and Surgery.* 2. ed. Philadelphia: Elsevier Mosby, p. 247-265, 2005.

SHIHAB. N.; SUMMERS, B. A.; BENIGNI, L. *et al*. Imaging diagnosis- malignant peripheral nerve sheath tumor presenting as an intra-axial brain mass in a young dog. *Vet. Radiol. Ultrasound*, v. 54, 278-282, 2013.

SIEGEL, S.; KORNEGAY, J. N., THRALL, D. E. Postoperative irradiation of spinal cord tumors in 9 dogs. *Vet. Radiol. Ultrasound*, v. 37, p. 150-153, 1996.

SNYDER, J. M; LIPITZ, L.; SKORUPSKI, K. A. *et al*. Secondary intracranial neoplasia in the dog: 177 Cases (1986-2003). *J. Vet. Intern. Med.*, v. 22, 172-177, 2008.

SNYDER, J. M.; SHOFER, F. S.; VAN WINKLE, T. J. *et al*. Canine intracranial primary neoplasia: 173 cases (1986-2003). *J. Vet. Intern. Med.*, v. 20, p. 669-675, 2006.

SONG, R. B.; VITE, C. H.; CROSS, J. R. *et al*. Postmortem evaluation of 435 cases of intracranial neoplasia in dogs and relationship of neoplasm with breed, age, and body weight. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 27, 1143-1152, 2013.

SPODNICK, G. J.; BERG, J.; MOORE, F. M. *et al*. Spinal lymphoma in cats: 21 cases (1976-1989). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 200, p. 373-376, 1992.

SPUGNINI, E. P.; THRALL, D. E.; PRICE, G. S. *et al*. Primary irradiation of canine intracranial masses. *Vet. Radiol. Ultrasound*, v. 41, p. 377-380, 2000.

STEINBERG, H. S. Brachial plexus injuries and dysfunctions. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, v. 18, p. 565-580, 1988.

STEISS, J. E.; COX, N. R.; HATHCOCK, J. T. Brain stem auditory-evoked response abnormalities in 14 dogs with confirmed central nervous system lesions. *J. Vet. Intern. Med*, v. 8, p. 293-298, 1994.

STEISS, J. E.; COX, N. R., KNECHT, C. D. Electroencephalographic and histopathologic correlations in eight dogs with intracranial mass lesions. *Am. J. Vet. Res.*, v. 51, p. 1286-1291,

1990.

STOICA, G.; TASCA, S. I., KIM, H. T. Point mutation of neu oncogene in animal peripheral nerve sheath tumors. *Vet. Pathol.*, v. 38, p. 679-688, 2001.

STURGES, B.K., DICKINSON, P.J., BOLLEN, A.W *et al*., Magnetic resonance imaging and histological classification of intracranial meningiomas in 112 dogs. *J. Vet. Intern. Med.,* v. 22, p. 86-95, 2008.

SUMMERS, B. A.; CUMMINGS, J. F., DE LAHUNTA, A. Neoplasia and the peripheral nervous system. In: SUMMERS, B. A.; CUMMINGS, J. F.; DE LAHUNTA, A. *Veterinary Neuropathology.* St. Louis: Mosby, p. 472-481, 1995.

SUMMERS, B. A.; CUMMINGS, J. F., DE LAHUNTA, A. Tumors of the central nervous system. In: SUMMERS, B. A.; CUMMINGS, J. F. DE LAHUNTA, A. *Veterinary Neuropathology.* St. Louis: Mosby, p. 351-401, 1995.

SUMMERS, B. A.; DELAHUNTA, A.; MCENTEE, M. *et al*. A novel intradural extramedullary spinal cord tumor in young dogs. *Acta Neuropathol. Berl.*, v. 75, p. 402-410, 1988.

TARGETT, M. P.; DYCE, J., HOULTON, J. E. F. Tumours involving the nerve sheaths of the forelimb in dogs. *J. Small Anim. Pract.*, v. 34, p. 221-225, 1993.

TAMURA, S.; TAMURA, Y.; OHOKA, A. *et al*. A canine case of skull base meningioma treated with hydroxyurea. *J. Vet. Med. Sci*., v. 69, n. 12, p. 1313-1315, 2007.

TERRELL, S. P.; PLATT, S. R.; CHRISMAN, C. L. *et al*. Possible intraspinal metastasis of a canine spinal cord nephroblastoma. *Vet. Pathol.*, v. 37, p. 94-97, 2000.

THOMAS, W. B.; SORJONEN, D. C.; HUDSON, J. A. *et al*. Ultrasound-guided brain biopsy in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, v. 54, p. 1942-1947, 1993.

TOMEK, A.; CIZINAUSKAS, S.; DOHERR, M. *et al*. Intracranial neoplasia in 61 cats: localisation, tumour types and seizure patterns. *J. Feline Med. Surg.*, v. 8, p. 243-253, 2006.

TROXEL, M. T.; VITE, C. H.; MASSICOTTE, C. *et al*. Magnetic resonance imaging features of feline intracranial neoplasia: retrospective analysis of 46 cats. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 18, p. 176-189, 2004.

TROXEL, M. T.; VITE, C. H.; VAN WINKLE, T. J. *et al*. Feline intracranial neoplasia: retrospective review of 160 cases (1985-2001). *J. Vet. Intern. Med.*, v. 17, p. 850-859, 2003.

TURREL, J. M.; FIKE, J. R.; LECOUTEUR, R. A. *et al*. Computed tomographic characteristics of primary brain tumors in 50 dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 188, p. 851-856, 1986.

VALLES, F.; FIANDACA, M. S.; BRINGAS, J. *et al*. Anatomic compression caused by high-volume convection-enhanced delivery to the brain. *Neurosurgery,* v. 65, n. 3, p. 579-585, 2009.

VAN MEERVENNE, S.; VERHOEVEN, P. S.; DE VOS, J. *et al*. Comparison between symptomatic treatment and lomustine supplementation in 71 dogs with intracranial, space-occupying lesions.

Vet. Comp. Oncol., v. 12, n. 1, p. 67-77, 2014.

VERNAU, K. M.; HIGGINS, R. J.; BOLLEN, A. W. *et al*. Primary canine and feline nervous system tumors: intraoperative diagnosis using the smear technique. *Vet. Pathol.*, v. 38, p. 47-57, 2001.

WALMSLEY, G. L.; HERRTAGE, M. E.; DENNIS, R. *et al*. The relationship between clinical signs and brain herniation associated with rostrotentorial mass lesions in the dog. *Vet J*, v. 172, p. 258-264, 2006.

WATERS, D. J.; HAYDEN, D. W. Intramedullary spinal cord metastasis in the dog. *J Vet Intern Med*, v. 4, p. 207-215, 1990.

WHEELER, S. J.; CLAYTON JONES, D. G., WRIGHT, J. A. The diagnosis of brachial plexus disorders in dogs: a review of twenty-two cases. *J Small Anim Pract*, v. 27, p. 147-157, 1986.

WILSON, W. J.; MILLS, P. C. Brainstem auditory-evoked response in dogs. *Am J Vet Res*, v. 66, p. 2177-2187, 2005.

WOLFF, C. A.; HOLMES, S. P.; YOUNG, B. D. *et al*. Magnetic resonance imaging for the differentiation of neoplastic, inflammatory, and cerebrovascular brain disease in dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, 26:589-597, 2012.

ZAKI, F. A.; HURVITZ, A. I. Spontaneous neoplasms of the central nervous system of the cat. *J. Small Anim. Pract.*, v. 17, p. 773-782, 1976.

ZISFEIN, J.; TUCHMAN, A. J. Risks of lumbar puncture in the presence of intracranial mass lesions. *Mt. Sinai. J. Med.*, v. 55, p. 283-287, 1988.

OceanofPDF.com

48

Neoplasias do Sangue e dos Órgãos Formadores do Sangue

Aureo Evangelista Santana, Meire Christina Seki, Fernanda Gomes Velasque Gama, Márcia Ferreira da Rosa Sobreira e Lucas Alves de Souza Santana

Introdução

O entendimento dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos nas várias doenças do sangue e dos órgãos formadores do sangue torna imperativo o conhecimento básico dos diferentes fatores que abrangem a produção, a distribuição e a destruição das células sanguíneas. Sabe-se que, durante a vida dos animais e do homem, há contínua produção e subsequente morte de células do sangue. A manutenção de tais células, semelhantemente a outros sistemas celulares de renovação rápida, como epitélios, espermatogênese e outros, requer a presença de uma pequena população de células que persista durante toda a vida e que possa realimentar o compartimento de células morfofuncionalmente maduras, sempre que necessário. Está bem claro, atualmente, que a cinética da produção de células do tecido sanguíneo e de outros sistemas celulares de renovação rápida acha-se fundamentada na existência de uma pequena população de células-tronco capazes de sofrer autorrenovação, diferenciação e maturação

apropriadas a não exaustão das células morfo e funcionalmente maduras. O tecido hematopoético contém, normalmente, uma célula-tronco para cerca de 500 a 1.000 células maduras. Tal fato demonstra que deve ocorrer uma enorme amplificação durante a proliferação, diferenciação e maduração das células sanguíneas. As células-tronco pluripotentes produzem, por intermédio do mecanismo de diferenciação, ampla variedade de células progenitoras "comprometidas", cujo desenvolvimento está restrito a somente uma ou duas linhagens celulares e, subsequentemente, células precursoras que se proliferam intensamente e amadurecem para repor células senescentes do sangue periférico. Ademais, está bem estabelecido o fato de que a grande maioria das células progenitoras formadoras de colônia (unidades formadoras de colônia – UFC), como de granulócitos e monócitos (UFC-GM), de blastos eritroides (UFC-E), de megacariócitos (UFC-Meg), de eosinófilos (UFC-Eos), de basófilos (UFC-Bas) e de monócitos (UFC- Mon), requer a presença dos chamados fatores estimuladores de colônia (FEC), como FEC-GM, FEC-Meg etc., para o seu desenvolvimento clonogênico. A multi e a monoespecificidade de tais fatores estão na dependência dos receptores de membrana, expressos por diferentes células do sangue. Além dos mecanismos concatenados de controle da atividade hematopoética já referidos, revela-se de capital importância o papel do meio microambiente na sustentação da produção de células sanguíneas, morfo e funcionalmente eficientes. O suporte experimental da influência do estroma no desenvolvimento das células hematopoéticas tem sido evidenciado por vários autores que demonstraram que os microambientes do baço e da medula óssea retêm integridade desenvolvimental; o estroma esplênico oferece melhores condições ao desenvolvimento das células eritroides e o estroma medular, à sustentação da granulopoese. No contexto da fisiopatologia, outras evidências aportam luzes adicionais ao entendimento da etiopatogenia das doenças do sangue e dos órgãos formadores do sangue, cujos fundamentos estão alicerçados na

falta de balanço entre o meio microambiente de sustentação da atividade hematopoética e o tecido hematopoético propriamente dito. Assim, linhagens de camundongos W/Wv e SL/SLd apresentam anemia aplásica geneticamente determinada. O quadro de anemia aplásica do camundongos W/Wv pode ser corrigido por intermédio da infusão de células hematopoéticas medulares de doadores normais. Entretanto, células medulares de camundongos W/Wv, portadores de anemia aplásica, são incapazes de recuperar camundongos letalmente irradiados. A evidência dos fatos é de que a anemia aplásica nos camundongos W/Wv implica defeito genético das células-tronco hematopoéticas. No caso da linhagem de camundongos SL/SLd, observou-se que suas células medulares hematopoéticas são capazes de promover a recuperação de camundongos W/Wv, bem como de receptores letalmente irradiados, evidência condizente com um defeito genético intrínseco do meio microam-biente medular dos camundongos SL/SLd.

Finalmente, é importante ressaltar que vários compostos químicos, incluindo solventes orgânicos e radioisótopos, fármacos (como antibióticos e sulfamídicos), hormônios, agentes infecciosos, particularmente viroses, e distúrbios genéticos e imunológicos, configuram-se como importantes causas de fundo nas neoplasias do sangue e dos órgãos formadores do sangue.

Leucemia linfoide

As leucemias linfoides também estão incluídas no grupo das chamadas doenças linfoproliferativas, tal qual o linfoma, plasmocitoma, inclusive mieloma múltiplo ou tumores solitários, com a diferença de que sua origem está associada à medula óssea.

De outra parte, as leucemias linfoides podem ser classificadas em agudas e crônicas, com base nos achados clinicopatológicos, e são denominadas leucemia linfoblástica aguda (LLA) e leucemia linfocítica crônica (LLC).

Só recentemente é que a leucemia linfoblástica aguda e a leucemia linfocítica crônica foram reconhecidas como entidades distintas em cães e gatos.

Leucemia linfoblástica aguda

Incidência e fatores de risco

Em cães, leucemias linfoides são mais comuns do que leucemias não linfoides e distúrbios mieloproliferativos (*myeloproliferative disorders* – MPD). Não se conhece a verdadeira incidência, porém verificou-se, em uma série de 30 casos de LLA, que a média de idade é de 5,5 anos, com variação situada entre 1 e 12 anos; dos 30 animais estudados, 8 apresentaram menos do que 4 anos. Nesse mesmo estudo, cães da raça Pastor-alemão perfizeram 27% da casuística, e a relação entre machos e fêmeas foi igual a 3:2.

Etiologia

Como no caso do linfoma, a etiologia da LLA é desconhecida. Retroviroses têm sido implicadas em diversas espécies de animais, como felinos, bovinos, primatas não humanos, roedores, pássaros, serpentes e peixes, porém não há evidências convincentes que implicam uma causa retroviral em cães. Recentemente, um retrovírus com morfologia típica de lentivírus foi isolado de células mononucleares obtidas do sangue periférico de um cão com LLA, porém se trata de um achado isolado e inconsistente.

Em seres humanos e roedores, as leucemias têm sido associadas à exposição a radiação ionizante, benzeno, fenilbutazona e agentes antineoplásicos. Além disso, agentes alquilantes podem causar danos aos cromossomos e ser verdadeiramente carcinogênicos.

Patologia e comportamento natural

Na LLA, as células jovens (ou blastos) quase sempre infiltram territórios não linfoides da medula óssea, resultando em graus variados de anemia, trombocitopenia e neutropenia. É comum a infiltração em órgãos como o baço e o fígado, além de outros sítios extramedulares, como sistema nervoso central, tecido ósseo e trato gastrintestinal. Alguns pacientes podem ter comprometimento de linfonodos e desenvolver linfadenopatia generalizada.

Histórico e sinais clínicos

Cães com LLA geralmente apresentam histórico de anorexia, perda de peso, poliúria com polidipsia e letargia. É comum esplenomegalia, e outras anormalidades físicas podem incluir hemorragias, linfadenopatias e hepatomegalia. Podem ser comuns anemia, trombocitopenia e elevação na contagem de leucócitos. A anemia pode ser séria e, em geral, de caráter normocítico-normocrômico e arregenerativo. As contagens leucocitárias geralmente estão aumentadas pela elevação nas contagens de linfoblastos circulantes (> 14.000 células/μℓ), ainda que os pacientes se apresentem neutropênicos (Figura 48.1). Em alguns casos, inclusive os cães linfomatosos apresentam-se leucopênicos.

Diagnóstico e estadiamento clínico

A infiltração maciça de células linfoides neoplásicas em territórios não linfoides da medula óssea é o achado característico (patognomônico) tanto da LLA como da LLC. Dessa forma, é essencial cuidadosa avaliação do sangue periférico e da medula óssea por hematologistas experientes para o estabelecimento do diagnóstico da leucemia linfoide. Se não for possível estabelecer um diagnóstico adequado em amostras medulares obtidas por aspiração, deve-se fazer a biopsia da medula óssea. Na LLA, os linfoblastos predominam na medula óssea e também estão presentes no sangue periférico. Em muitos casos, tais células são difíceis de ser diferenciadas de

blastos de outras linhagens hematopoéticas sem o emprego de marcadores citoquímicos e imunológicos. Linfócitos imaturos e que estão se diferenciando podem corar fortemente pela atividade da fosfatase alcalina, sugerindo que a utilização de tal coloração citoquímica não é específica para leucemia mieloide. Talvez a característica mais diferenciável de linfoblastos à microscopia de luz seja seu padrão de cromatina nuclear, que é mais condensada que a cromatina dos mieloblastos. Linfoblastos são maiores do que neutrófilos, tendo uma relação núcleo/citoplasma elevada e citoplasma azulado, em alguns casos acentuadamente basofílico. Nucléolos, embora presentes, são menos proeminentes em linfoblastos do que em mieloblastos. A infiltração da medula óssea por linfoblastos é acompanhada por concomitante diminuição nos territórios mieloide, eritroide e megacariocítico, como já realçado precedentemente.

Tratamento

A LLA, semelhantemente a outras neoplasias malignas infiltrativas da medula óssea, impõe forte estado de morbidade, por suprimir a função medular. A neutropenia, a trombocitopenia e a anemia podem ser sérias. Portanto, a terapia deve ser agressiva, de tal forma que se alcance uma redução logarítmica de cerca de 1,5 a 2 vezes no número de células leucêmicas (< 108 células). Os pacientes, em geral, necessitam de uma terapia de suporte com sangue total fresco, antibioticoterapia de amplo espectro de ação, fluidoterapia e suporte nutricional. Além disso, devem ser monitorados cuidadosamente para a detecção de hemorragias e tromboses, que podem ser a tradução inicial do desenvolvimento de coagulação intravascular disseminada.

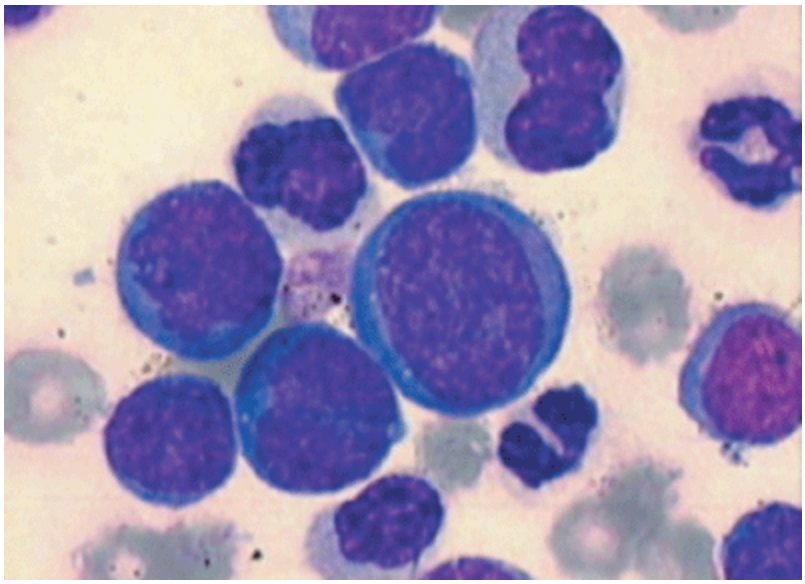


Figura 48.1 Leucemia linfoblástica. Punção-biopsia aspirativa de medula óssea de cão. Notam-se inúmeros linfoblastos com características neoplásicas. Objetiva de 100 ×.

O tratamento de LLA requer quimioterapia agressiva. A base para indução de remissão da LLA é a combinação de vincristina e prednisona com ou sem L-asparaginase. Estudos sobre a utilização de vincristina e prednisona em cães com LLA dão conta que 40% dos cães responderam ao tratamento, sendo que 20% apresentaram remissão completa e 20%, parcial. É provável que, com a adição de doxorrubicina e L-asparaginase, a taxa de remissão aumente com relação aos protocolos previamente relatados.

A fase de manutenção do tratamento inicia-se depois que o paciente alcança remissão completa, que é definida como 100% de regressão da doença, com base na avaliação do sangue periférico e da medula óssea. Deve-se, portanto, continuar o tratamento quimioterápico semanalmente, exceto quando se administra doxorrubicina, situação na qual é indicado um intervalo de 2 semanas antes da administração de outros fármacos. Ainda não se avaliou tal protocolo de maneira adequada em grande número de animais com LLA, mas, de acordo com experiências precedentes e já relatadas, esse protocolo é superior ao da vincristina e da prednisona sozinhas.

Prognóstico

Em geral, o prognóstico da LLA em cães é muito pobre. De 21 cães tratados com vincristina e prednisona, os que alcançaram remissão completa ou parcial apresentaram sobrevida em torno de 120 dias e poucos deles sobreviveram mais do que 8 meses. Em pelo menos um caso relatado, o paciente foi tratado com infusão de grande volume de plasma canino fresco e sangue total, mantendo-se em remissão completa por 19 meses sem terapia adicional. Essa foi uma resposta incomum e indica, provavelmente, que o sangue normal contém alguns fatores antileucêmicos.

Outros estudos revelaram casos de cães com leucemia linfoblástica nos quais os linfoblastos pareciam ser mais diferenciados (pró-linfócitos) comparados a muitos casos de LLA. Ainda são necessários estudos ulteriores para estabelecer a heterogeneidade das células neoplásicas, no contexto de sua evolução.

O tratamento da LLA vem evoluindo enormemente nos últimos 20 anos. O primeiro princípio de manejo é reduzir a população de células malignas para quase zero, se possível, mediante emprego de protocolos quimioterápicos intensivos. A remissão deve ser induzida por uma combinação de agentes citostáticos (p. ex., prednisona, vincristina, daunorrubicina e L-asparaginase). Uma vez induzida a remissão, deve-se estabelecer terapia de manutenção com fármacos, como 6-mercaptopurina, metotrexato e ciclofosfamida, por 2 anos ou mais. O sistema nervoso central é tratado com irradiação e quimioterapia citotóxica intratecal, geralmente utilizando-se o metotrexato. A taxa de cura total é maior do que 80% em jovens, contra 20 a 30% em adultos.

■ Leucemia linfocítica crônica

Incidência e fatores de risco

A LLC ou leucemia bem diferenciada é vista menos frequentemente do que a LLA, porém mais comumente do que as MPD. A idade média situa-se

entre 10 e 12 anos e, em um estudo de 22 casos, a relação entre machos e fêmeas revelou-se de 1,8:1.

Etiologia

A etiologia da LLC em cães é desconhecida, mas inclui componentes infecciosos, exposições a contaminantes ambientais, agentes radioativos, predisposições raciais e hereditariedade.

Patologia e comportamento natural

Os linfócitos na LLC são morfologicamente indistinguíveis de linfócitos pequenos normais. No geral, a medula é infiltrada por linfócitos maduros. A extensão da infiltração medular é menor do que aquela observada na LLA ou nas leucemias mieloides. Cães tendem a apresentar anemia, granulocitopenia e trombocitopenia discretas. É comum esplenomegalia, e os linfonodos podem estar discreta a moderadamente aumentados. Apesar do aspecto bem diferenciado dos linfócitos na LLC, tais células podem apresentar alterações funcionais. Alguns animais com LLC apresentam gamopatia monoclonal concomitante. Em um estudo de 22 cães com LLC, 60% apresentaram hipergamaglobulinemia e 68% exibiram gamopatias monoclonais. As altas taxas de imunoglobulinas encontradas no soro estão associadas à produção de imunoglobulinas da classe IgM ou IgA. Usa-se o termo macrogamaglobulinemia para descrever gamopatias envolvendo IgM. Cães com LLC e gamopatia monoclonal por IgM são referidos como portadores de macroglobulinemia de Waldenström. Cães também podem desenvolver síndrome de hiperviscosidade, que representa uma ou várias anormalidades clinicopatológicas resultantes de um grande aumento na viscosidade sanguínea, geralmente relacionado com macroglobulinemia por aumento de IgM, classe de imunoglobulina que apresenta elevado peso molecular. A alta viscosidade do plasma pode resultar em várias anormalidades, como diátese hemorrágica, sinais neurológicos, distúrbios

oftalmológicos e cardiomiopatias, sendo todas essas alterações decorrentes da baixa velocidade do sangue em pequenos vasos, levando ao transporte ineficiente de oxigênio (O_2) e nutrientes, além de anormalidades coagulativas.

Histórico e sinais clínicos

Na LLC, podem estar presentes linfadenopatia e esplenomegalia discretas. Muitos cães apresentam-se anêmicos (hematócrito < 35%) e ligeiramente trombocitopênicos (110.000 a 190.000 plaquetas/µℓ). A contagem leucocitária é geralmente superior a 30.000 células/µℓ, mas pode variar entre contagens normais e superiores a 100.000 células/µℓ, em razão do aumento no número de linfócitos maduros circulantes. Em geral, a linfocitose é persistente, e os granulócitos encontram-se em geral em número normal. Em alguns cães, a doença é identificada acidentalmente, enquanto o paciente está sendo submetido à avaliação do quadro hematológico.

Diagnóstico e estadiamento clínico

No caso da LLA, pode haver infiltração de células linfoides neo-plásicas na medula óssea, sendo tal achado tido como patognomônico. Os linfócitos na LLC são células maduras pequenas que ocorrem em excessivo número na medula óssea (≥ 30% de todas as células nucleadas).

A infiltração torna-se mais extensa conforme a doença progride lentamente e, eventualmente, as células neoplásicas substituem a medula normal.

Um sistema específico de estadiamento clínico para LLC tem sido utilizado em pacientes humanos, podendo ser facilmente adaptado para cães:[1]

Estádio 0: apenas linfocitose. Contagem absoluta de linfócitos igual ou superior a 15.000/µℓ ou mais, e a proporção de linfócitos na medula óssea

menor que 40% em medula hipercelular ou normocelular

- Estádio I: linfocitose associada a linfonodos aumentados
- Estádio II: linfocitose associada a hepato e/ou esplenomegalia
- Estádio III: linfocitose associada à anemia (hemoglobina < 7 g/dia)
- Estádio IV: linfocitose associada à trombocitopenia (plaquetas < 100.000/µℓ). Aumento de linfonodos ou hepato e/ou esplenomegalia que podem ou não estar presentes.

Tratamento da leucemia linfocítica crônica

Pela natureza indolente da LLC, há controvérsias sobre o tratamento e o monitoramento dos pacientes portadores de tal enfermidade. O clínico pode optar por observar o animal se a descoberta da LLC for acidental e não estiver acompanhada de sinais clínicos e anormalidades hematológicas significantes (estádio 0, como referido anteriormente). Porém, se o animal estiver anêmico ou trombocitopênico, apresentar evidência de linfadenopatia ou hepatoesplenomegalia ou exibir contagem linfocitária extremamente elevada (maior que 60.000 linfócitos/mℓ), deve-se instituir a terapia. O fármaco mais eficaz é a clorambucila, administrado oralmente na dose de 0,2 mg/kg ou 6 mg/m^2 por via oral (VO), 1 vez/dia, por 7 a 14 dias. Pode-se então reduzir a dose para 0,1 mg/kg ou 3 mg/m^2, diariamente. Para manutenção a longo prazo, pode-se ministrar a dose de 2 mg/m^2 a cada 2 dias. Se faz mister ajustar a dose com base na resposta clínica e na tolerância medular. Deve-se administrar a clorambucila em jejum, a fim de aumentar a taxa de absorção. A seguir são apresentados detalhes de dois protocolos para o tratamento de LLC:

- Tratamento 1:
  - Clorambucila: 0,2 mg/kg, VO, 1 vez por dia, por 7 a 14 dias; então 0,1 mg/kg, VO, continuamente, ou 2 mg/m^2, em dias alternados
  - Prednisona: 30 mg/m^2, VO, uma vez ao dia, por 7 dias; então 20 mg/m^2, VO, uma vez ao dia, por 7 dias; então 10 mg/m^2, VO, em dias

alternados

- Tratamento 2:
  - Vincristina: 0,02 mg/kg, IV, por semana (1, 2, 3)
  - Clorambucila: 0,2 mg/kg, VO, uma vez ao dia, por 7 dias; então 0,1 mg/kg, VO, uma vez ao dia, continuamente ou 0,2 mg/m^2, VO, em dias alternados
  - Prednisona: 30 mg/m^2, VO, uma vez ao dia, por 7 dias; então 20 mg/m^2, VO, uma vez ao dia, por 7 dias; então 10 mg/m^2, VO, em dias alternados, continuamente.

Se não obtiver resposta com clorambucila, substituir por ciclofosfamida 50 mg/m^2, VO, uma vez ao dia, por 4 dias. Repetir semanalmente.

Corticosteroides são linfocitolíticos e levam à morte celular por apoptose. Estudos em seres humanos demonstraram que a atividade antitumoral da clorambucila combinada com prednisona é melhor do que aquela com clorambucila somente. Quando a medula óssea está excessivamente infiltrada com linfócitos neoplásicos e, consequentemente, o paciente apresenta neutropenia, trombocitopenia e anemia, pode-se considerar o uso mais agressivo de um agente alquilante, como a ciclofosfamida (50 mg/m^2, 1 vez, por 4 dias, repetindo-se semanalmente) em combinação com prednisona (20 mg/m^2 VO, a cada 2 dias). Quando a clorambucila ou a ciclofosfamida, com ou sem prednisona, não faz efeito, o tratamento de escolha deve ser a quimioterapia semelhante àquela preconizada para linfoma. O tratamento da LLC é primariamente paliativo, com raros casos de remissão completa. Pela natureza indolente dessa doença, no entanto, o tempo de sobrevivência tem sido, em média, de 1 a 3 anos, com boa qualidade de vida.

Em seres humanos, a esplenectomia tem mostrado aumentar a sobrevivência na vigência de formas agressivas de LLC. A expressão fenotípica da LLC é geralmente estável, de meses a anos. No entanto, a doença pode evoluir para uma fase aguda, e alguns cães podem desenvolver

linfoma pleomórfico (imunoblástico) rapidamente progressivo. Em seres humanos, denomina-se síndrome de Richter. Para essa forma, o prognóstico para a resposta ao tratamento é pobre.

Prognóstico

A LLC é uma doença lentamente progressiva, e alguns animais não necessitam de terapia. É controversa a intervenção terapêutica, já que animais não tratados podem viver meses a anos. Recomendações para quimioterapia em cães e gatos incluem uma combinação de cloranbucil e prednisona, em cujo protocolo podem-se alcançar remissão efetiva e sobrevivência longa. O tempo médio de sobrevivência para cães é superior a 1 ano. Há relatos de que o tempo de sobrevivência é significativamente maior em cães com LCC não tratados (aproximadamente 450 dias) comparado àquele de cães com LLA não tratados (aproximadamente 65 dias). Relata-se que um cão com LLC foi observado por quase 2 anos sem tratamento. Para aqueles animais tratados, pode-se esperar a normalização da contagem leucocitária em 70% dos casos. Para 17 cães tratados com vincristina, clorambucila e prednisona, o tempo médio de sobrevivência foi de aproximadamente 12 meses, com expectativa de sobrevivência de até 2 anos para 30% deles. Em outros estudos, cães tratados intermitentemente com clorambucila e prednisona apresentaram remissões de 10 a 30 meses.

Perspectivas futuras

O emprego da reação em cadeia de polimerase (*polymerase chain reaction* – PCR), para detectar rearranjos de receptores antigênicos, permite a identificação de uma população clonal de células neoplásicas e, portanto, a diferenciação de distúrbios proliferativos de natureza neoplásica daqueles não neoplásicos.

Preparações citoscópicas de boa qualidade são essenciais para o diagnóstico laboratorial das leucemias, mas também são atualmente usadas

técnicas de imunofenotipagem, análise citogenética e uma variedade de ensaios moleculares para classificar as células leucêmicas tanto em seres humanos quanto em animais. Tais técnicas vêm gradualmente sendo utilizadas com critérios adicionais para a classificação de leucemias em cães e gatos. Assim, em seres humanos e em animais, sua classificação é muito importante para o estabelecimento do prognóstico e de protocolos terapêuticos específicos.

Leucemias linfoides em gatos

Em gatos, a leucemia linfoide é o tipo mais comum de leucemia. Em relatos de casos de neoplasias malignas linfoides espontâneas em gatos, na cidade de Boston, entre os anos de 1972 e 1975, 46% delas foram caracterizadas como leucemias verdadeiras com envolvimento primário do sangue e da medula óssea, na ausência de massas tumorais clinicamente detectáveis. Vale lembrar, entretanto, que os felinos também podem desenvolver leucemia linfoide associada a massas tumorais sólidas. Além disso, aproximadamente 25% dos gatos com linfoma desenvolvem quadro sanguíneo leucêmico, sendo, neste caso, o tipo linfoblástico o mais comumente diagnosticado nos felinos domésticos.

Os sinais clínicos são vagos e incluem palidez, letargia, fraqueza, anorexia, perda de peso e febre, além de hepatomegalia e linfadenopatia. Achados hematológicos invariavelmente mostram anemia, moderada a acentuada, e contagens leucocitárias variando de normal a abaixo da normalidade ou leucocitose extrema, porém poucos gatos apresentam leucocitose com blastos circulantes. Já a medula óssea em geral revela extensa infiltração de linfoblastos pouco diferenciados e pró-linfócitos. Aproximadamente 60 a 80% dos gatos com LLA são positivos para leucemia viral felina (*feline leukemia* vírus – FeLV), e muitas células malignas têm fenótipo de células T. São incomuns trombocitopenia e tendência a hemorragias.

O diagnóstico da LLA é estabelecido com base na demonstração da presença de linfócitos atípicos no sangue e/ou na medula óssea, a maioria dos linfócitos apresentando características imunológicas de células T. A medula óssea revela-se geralmente hipercelular, com intensa infiltração de linfoblastos e quantidade variável de pró-linfócitos.

A LLC é raramente relatada em gatos e é caracterizada por linfócitos maduros, pequenos e bem diferenciados presentes no sangue periférico e na medula óssea. Muitos gatos têm contagens leucocitárias elevadas, acima de 50.000/µℓ de sangue, e são FeLV negativos.

Em gatos, tem sido desapontador o uso da quimioterapia para a LLA. Usando-se uma combinação de ciclofosfamida, vincristina (Oncovin®) e prednisona (COP), relataram-se 27% de respostas completas. Pode-se tratar a LLC com clorambucila na dose de 0,2 mg/kg, ou 2 mg/gato, a cada 2 dias, e prednisona na dose de 1 mg/kg, VO, diariamente.

Neoplasias plasmocitárias

Caracterizam-se como a expressão fenotípica de proliferações celulares originárias de linfócitos B ou com diferenciação plasmocitária. Essas neoplasias são conhecidas por serem monoclonais (provenientes de uma linhagem celular), as quais produzem uma única classe de imunoglobulinas (Ig). As neoplasias plasmocitárias apresentam-se sob três formas distintas: mieloma múltiplo, macroglobulinemia M ou macroglobulinemia de Waldenström e plasmocitoma solitário (ósseo ou extramedular). Entre as neoplasias plasmocitárias anteriormente referidas, o mieloma múltiplo é a modalidade neoplásica mais importante no que diz respeito à incidência e à gravidade.

Mieloma múltiplo

Na maioria das vezes, o mieloma múltiplo é responsável pela síntese elevada de um tipo único de imunoglobulina, porém fragmentos de

imunoglobulinas também podem ser secretados, ambos denominados complemento M. O complemento M é representado por uma classe de Ig ou fragmentos de Ig, tais quais aqueles de cadeias leves (*Bence Jones*) ou pesadas.

Incidência e fatores de risco

O mieloma múltiplo compreende menos de 1% de todas as neoplasias que acometem os cães, 8% das neoplasias hematopoéticas e 3,6% dos tumores primários e secundários ósseos, na referida espécie. Já em felinos, sabe-se que a frequência é menor, porém não há informações precisas sobre sua incidência. Não há predileção por sexo ou raça, ocorrendo mais comumente em animais entre 8 e 9 anos de idade. Não se conhece a origem do mieloma múltiplo nos animais. No entanto, em humanos, tal neoplasia está correlacionada com fatores como predisposição genética, infecção viral, estimulação imunológica crônica e exposição a carcinógenos. Acredita-se que, em felinos, o mieloma múltiplo não esteja relacionado com a FeLV nem com a imunodeficiência viral felina (*feline immunodeficiency virus* – FIV).

Comportamento natural

A fisiopatologia associada ao mieloma múltiplo está intimamente correlacionada com o grau de infiltração de células neoplásicas em órgãos à presença de altas concentrações de complemento M no sangue ou ambos culminando em uma variedade de anormalidades no plano clínico. Entre as anormalidades observadas, incluem-se sangramentos espontâneos (diáteses hemorrágicas), síndrome de hiperviscosidade sanguínea, doença renal, hipercalcemia, imunodeficiência, citopenias e falência cardíaca.

A diátese hemorrágica ocorre pela combinação de vários fatores. A princípio, o complemento M pode interferir na coagulação pela inibição da agregação plaquetária e da liberação do fator 3 plaquetário, ensejando

menor adsorção de proteínas de coagulação e consequente polimerização anormal de fibrina, aliada a uma diminuição funcional do cálcio. A trombocitopenia é fator subjacente à ocorrência de diátese hemorrágica, se a infiltração neoplásica da medula óssea (mieloftise) for significativa.

A síndrome de hiperviscosidade, representada por uma variedade de anormalidades relacionadas com o aumento da viscosidade sanguínea, acomete cerca de 20% dos cães com mieloma múltiplo, sendo menos comum em felinos. A extensão da síndrome depende do tipo de complemento M envolvido, ocorrendo, dessa forma, com mais intensidade diante da IgM-macroglobulinemia. A alta viscosidade sanguínea pode desencadear diátese hemorrágica, sinais neurológicos (demência, depressão, convulsões e coma), alterações oftalmológicas (vasos retinais tortuosos e dilatados, hemorragias e descolamento de retina) e aumento do trabalho cardíaco, com potencial para o desenvolvimento de cardiomiopatias.

Em aproximadamente 30 a 50% dos cães, há evidência de doença renal aliada ao mieloma múltiplo. Nesse caso, excreção de proteínas de *Bence Jones* (imunoglobulinas de cadeias leves), infiltração neoplásica em tecidos renais, hipercalcemia, amiloidose, diminuição da perfusão renal relacionada com a síndrome de hiperviscosidade, desidratação e infecção urinária ascendente (pielonefrite) são possíveis consequências tanto em conjunto quanto isoladamente. No mieloma múltiplo, o equilíbrio da produção de imunoglobulinas de cadeias leves e pesadas é quebrado e, assim, pode ocorrer produção exacerbada de proteínas de cadeias leves, causando lesões tubulares renais, com excreção de cilindros contendo albumina e imunoglobulinas. Relatos também indicam a possibilidade de glomerulonefrite e consequente síndrome nefrótica. Observa-se proteinúria de *Bence Jones* em 25 a 40% dos cães acometidos, não sendo determinada sua incidência em felinos.

A hipercalcemia, que atinge aproximadamente 20% dos cães acometidos pelo mieloma múltiplo e que é raramente encontrada em gatos, ocorre

primariamente pela produção de fatores semelhantes ao paratormônio pelas células neoplásicas, os quais promovem reabsorção óssea, causando osteólises e outras lesões. Por sua vez, alguns autores citam a presença de proteínas relacionadas com o paratormônio em animais com mieloma múltiplo, porém sua ligação com a hipercalcemia não está claramente identificada. A hipercalcemia pode ser exacerbada se houver doença renal concomitante.

Os animais portadores de mieloma múltiplo apresentam-se imunocomprometidos e, consequentemente, suscetíveis a infecções, as quais, na maioria das vezes, impõem-lhes o óbito. Nesses pacientes, as concentrações de imunoglobulinas e de albumina estão diminuídas, além de se apresentarem neutropênicos, como resultado da infiltração neoplásica na medula óssea.

Citopenias variadas acompanham os quadros de mieloma múltiplo, cujas anemias normocíticas-normocrômicas e arregenerativas são observadas em aproximadamente dois terços dos cães e ocorrem pela infiltração da medula óssea por células neoplásicas (Figura 48.2), sendo ainda agravadas por diátese hemorrágica, anemia de doenças crônicas e destruição eritrocitária que acompanham os quadros de síndrome de hiperviscosidade. A anemia hemolítica autoimune tem sido associada ao mieloma múltiplo em alguns casos em pacientes humanos.

Em geral, doenças cardíacas estão relacionadas com trabalho cardíaco excessivo e hipoxia miocárdica, secundários a hiperviscosidade. Anemia e deposição de substância amiloide no miocárdio são fatores agravantes.

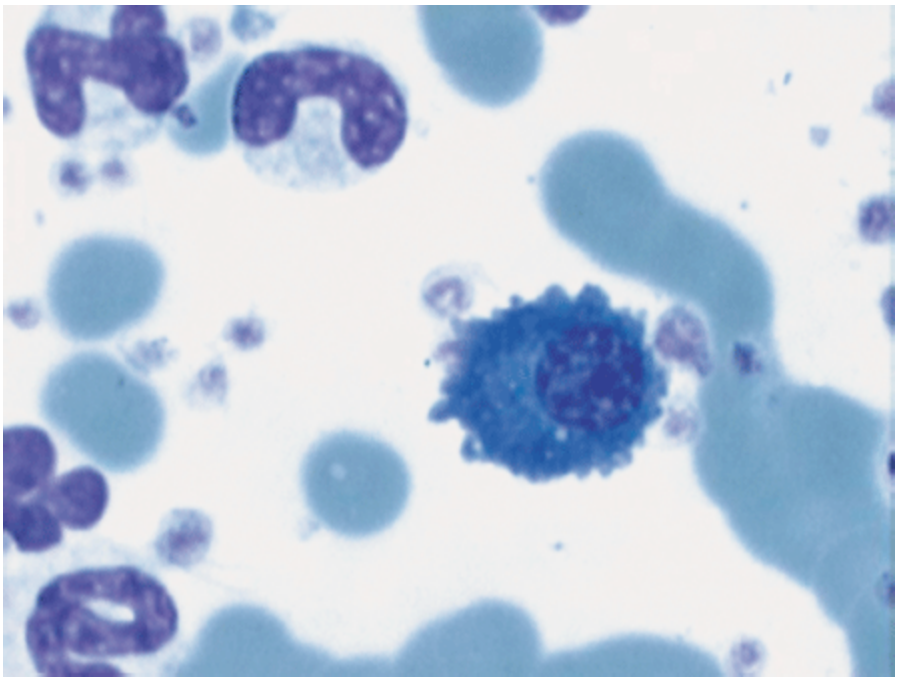


Figura 48.2 Mieloma múltiplo canino. Punção-biopsia aspirativa de medula óssea. Observação de plasmócito atípico em cão com histórico de gamopatia. Objetiva de 100 ×.

Sinais clínicos

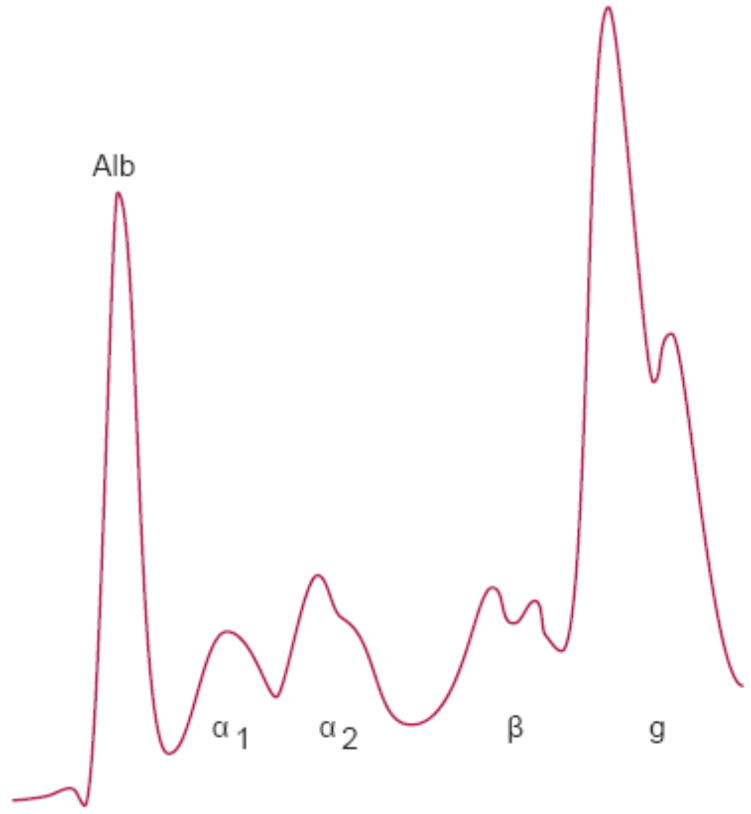
Diante da fisiopatologia do mieloma múltiplo, há uma grande variedade de sinais clínicos que podem se expressar no plano clínico, inclusive alguns até 1 ano antes do diagnóstico. Assim, a diátese hemorrágica se apresenta na forma de sangramentos espontâneos da gengiva e episódios de epistaxe. Poliúria e polidipsia podem resultar de hipercalcemia ou insuficiência renal. Entre os sinais neurológicos, observam-se demência, convulsões, coma, depressão e deficiências de corpo cerebral e mesencéfalo, secundários a hiperviscosidade e hipercalcemia. Além disso, podem ocorrer sinais relacionados com mielopatias secundárias à infiltração neoplásica da coluna vertebral, fraturas patológicas e também compressão por massa extradural. Anormalidades oftalmológicas retinais são traduzidas por hemorragias, dilatação e tortuosidade de vasos, além de descolamento de retina e cegueira.

Em felinos, anorexia e perda de peso são os sinais mais frequentes, além de histórico de doença respiratória crônica. Pode ocorrer paresia de membros posteriores em razão da osteólise de corpos vertebrais lombares, porém são incomuns lesões ósseas nesses animais. Podem estar presentes hepato e esplenomegalia secundárias à infiltração neoplásica. Alguns autores reportam hemorragias apresentadas sob a forma de epistaxes retinais ou sob a forma de derrames pleurais e peritoneais. Observam-se desidratação, poliúria e polidipsia, associadas à insuficiência renal.

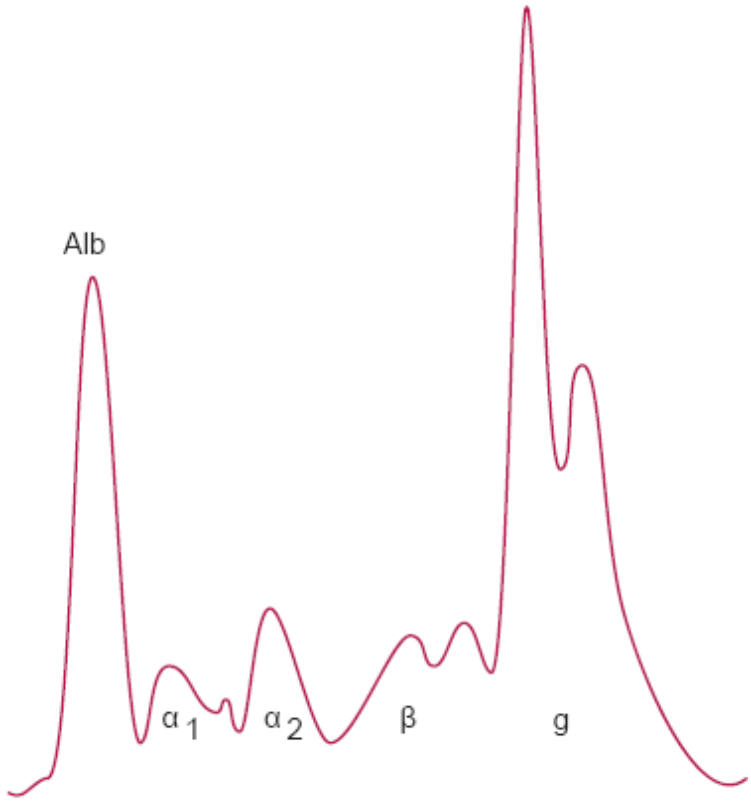
Diagnóstico e estadiamento

O diagnóstico do mieloma múltiplo é firmado com base na presença de plasmócitos, em grande quantidade na medula óssea, lesões osteolíticas (cães) e presença de proteínas (complemento M) em amostras séricas e/ou urinárias (Figura 48.3). Na ausência de lesões ósseas, a elevação do complemento M, bem como a presença de plasmocitose medular, podem ser suficientes para o diagnóstico. Algumas análises laboratoriais são essenciais em animais suspeitos de mieloma múltipo, entre as quais hemograma, perfil bioquímico sérico, bioquímica da urina, eletroforese de proteínas do soro e da urina, se possível, e, se for o caso, avaliação citoscópica da medula óssea. Deve-se investigar, com atenção, a função renal e, também, os níveis séricos de cálcio. Eletroforese e imunoeletroforese séricas são testes importantes a serem realizados, a fim de se identificar picos monoclonais de imunoglobulinas e o tipo de imunoglobulina envolvida, respectivamente. Apesar de haver um equilíbrio entre a incidência de picos monoclonais de imunoglobulinas A (IgA) e G (IgG), no cão, já foram relatados casos de participação de mais de um tipo de imunoglobulina, apresentando picos biclonais. Nos felinos, a maioria dos casos de mieloma múltiplo apresenta picos de IgG. Em amostras de urina, realizam-se a precipitação pelo calor e a eletroforese para a identificação de proteínas de *Bence Jones*, já que as

fitas reagentes usadas na urinálise não são capazes de detectar tal fração de imunoglobulinas.



A



B

Figura 48.3 Eletroforese em gel de agarose das proteínas séricas (A) e urinárias (B) de um cão com mieloma múltiplo. Notar os picos das frações de gamaglobulinas, definindo as gamopatias.

O diagnóstico definitivo de mieloma múltiplo é firmado com base na análise citológica ou histopatológica da medula óssea. O encontro de quantidades superiores a 5% de plasmócitos na medula óssea deve despertar a atenção para possível evolução de um quadro de mieloma múltiplo. O grau de diferenciação e os critérios de malignidade variam desde a observação ao exame microscópico de plasmócitos de aparência normal a células indiferenciadas, além, às vezes, do aparecimento de formas bizarras. Radiografias ósseas podem mostrar lesões osteolíticas discretas e isoladas (fraturas patológicas) ou até mesmo osteopenias difusas. Os ossos mais suscetíveis a lesões líticas são aqueles cuja atividade hematopoética é elevada, como vértebras, pelve, crânio, costelas e ossos longos. Aproximadamente 25 a 30% dos cães acometidos pelo mieloma múltiplo apresentam osteólises ou osteoporoses difusas. No entanto, essas lesões são raras em felinos. Todos os animais suspeitos devem passar por exames de fundo de olho para a avaliação detalhada da retina.

Deve-se estabelecer o diagnóstico diferencial diante das enfermidades que expressam quadros de gamopatias monoclonais, entre as quais distúrbios linfoproliferativos (linfomas e leucemias linfocíticas), doenças infecciosas crônicas (erliquiose, leishmaniose e peritonite infecciosa felina) e gamopatias monoclonais idiopáticas. Na suspeita de erliquiose, devem-se considerar exames sorológicos e o histórico, haja vista a possibilidade de plasmocitose medular.

Tratamento

O tratamento do mieloma múltiplo deve ter como alvos principais as células neoplásicas e os sinais clínicos apresentados no plano clínico. A terapia quimioterápica inicial é eficaz na diminuição da quantidade de células

neoplásicas e dos níveis de imunoglobulinas séricas, bem como no alívio da dor óssea. Apesar da pouca efetividade na eliminação total das células e da ocorrência de recidivas, o tratamento do mieloma múltiplo ainda assim é recomendado por favorecer melhor qualidade e tempo de vida ao paciente.

O protocolo terapêutico preconizado é a combinação de melfalano e prednisona. A dosagem inicial do melfalano é de 0,1 mg/kg VO, diariamente, durante 10 dias, sendo, depois, reduzida a 0,05 mg/kg. Preconiza-se a prednisona na dosagem de 0,1 mg/kg VO, diariamente, durante 10 dias, sendo, depois, reduzida a 0,05 mg/kg. Continua-se a terapia até que ocorra remissão clínica ou mielossupressão, principalmente trombocitopenia, quando há a necessidade de diminuição da dosagem. Deve-se realizar o monitoramento das contagens de células sanguíneas, inclusive plaquetas, 2 vezes/semana, durante 1 mês e, posteriormente, 1 vez/semana. No caso do desenvolvimento de neutropenias ou trombocitopenias importantes, é possível alterar a dosagem e a frequência do melfalano, administrando-se 7 mg/m^2 VO, diariamente, por 5 dias consecutivos, a cada 3 semanas. A quimioterapia com melfalano e prednisona também é utilizada em felinos, porém com respostas ineficientes. A ciclofosfamida tem sido sugerida como tratamento alternativo. No entanto, não há evidências de resultados melhores quando comparada aos quimioterápicos já citados. Mesmo assim, alguns autores defendem seu uso em animais com hipercalcemia ou sinais de alterações sistêmicas mais evidentes e que necessitam de resultados mais rápidos. Nesses casos, a dose única preconizada de ciclofosfamida é de 200 mg/m^2, IV, simultaneamente à primeira dose do melfalano. A clorambucila é outro agente quimioterápico utilizado na dose de 0,2 mg/kg VO, diariamente, em cães que apresentam IgM macroglobulinemia (macroglobulinemia de Waldenström).

Após o início da terapia, ocorre diminuição de dores ósseas, claudicações, letargia e anorexia em 3 a 4 semanas. As alterações

laboratoriais, incluindo as concentrações séricas elevadas de Ig e a proteinúria de *Bence Jones*, resolvem-se, pelo menos em parte, em 3 a 6 semanas, e a minimização das lesões osteolíticas ocorre em algumas semanas de tratamento, cuja resolução radiográfica acontece de forma parcial. Raramente ocorre a resolução completa do mieloma múltiplo, mas a redução do complemento M pela metade já é considerada boa resposta. Para avaliação segura do quadro seroproteico, devem-se realizar as mensurações das imunoglobulinas séricas e da proteína de *Bence Jones* urinária semanalmente até a evidência de uma boa resposta e, posteriormente, a cada 2 a 3 semanas. Deve-se realizar a avaliação citológica da medula óssea se houver indícios de elevações séricas recorrentes de complemento M ou do retorno dos sinais clínicos. Além disso, é necessário realizar tal avaliação citoscópica da medula óssea nos casos de citopenias evidentes, durante o tratamento, a fim de se diferenciar a mieloftise da mielossupressão induzida pela quimioterapia.

Com a instituição da terapia, podem-se controlar, a longo prazo, várias anormalidades sistêmicas, como hipercalcemia, síndrome de hiperviscosidade, diátese hemorrágica, doença renal, imunossupressão e fraturas patológicas. No entanto, a curto prazo, podem-se tomar algumas medidas para alívio mais imediato dessas complicações. Desse modo, a hipercalcemia geralmente se resolve após 2 a 3 dias do início da administração de melfalano e prednisona, mas pode-se utilizar como alternativa a diurese salina, ou seja, a fluidoterapia à base de soluções salinas fisiológicas (p. ex., cloreto de sódio 0,9%) ou, ainda, a administração de calcitonina, 4 a 8 U/kg IM ou subcutânea, 2 vezes/dia, diariamente. Recomenda-se a plasmaférese para o controle da síndrome de hiperviscosidade. Nesse processo, o sangue total do paciente é removido, centrifugado e o plasma é separado dos elementos figurados do sangue. Posteriormente, as células sanguíneas são resuspensas em solução fisiológica e reinfundidas. As diáteses hemorrágicas se resolvem, na

maioria das vezes, com o controle da síndrome de hiperviscosidade. No entanto, diante de trombocitopenias, podem-se realizar transfusões de plasma rico em plaquetas. Animais com mieloma múltiplo e função renal comprometida necessitam de fluidoterapia agressiva e profilaxia antibiótica para se evitar infecções, principalmente as urinárias. Procedimentos cirúrgicos simultaneamente à quimioterapia podem ser necessários na presença de fraturas patológicas de ossos longos ou de vértebras, com consequente compressão medular.

Se houver recidiva clínica após o início da terapia, ou seja, quando a combinação de melfalano e prednisona torna-se ineficaz, indica-se a associação de doxorrubicina (30 mg/m^2 IV, a cada 21 dias), vincristina (0,7 mg/m^2 IV, no 8º e 15º dia) e prednisona (1 mg/kg VO, diariamente), obedecendo a ciclos de 21 dias. A maioria dos cães responde bem a essa terapia, porém com sobrevida de poucos meses. Doses elevadas de ciclofosfamida (300 mg/m^2 IV, a cada 7 dias) têm sido utilizadas sem muito sucesso na terapia dos pacientes, nesse estádio.

Prognóstico

O prognóstico do mieloma múltiplo, a curto prazo, é bom, visto que, após a terapia, os cães apresentam remissão inicial do tumor e retorno da qualidade de vida, com sobrevida média de 540 dias. No entanto, a longo prazo, a maioria dos animais apresenta recidivas da neoplasia, que eventualmente não responde mais ao tratamento, e o óbito sobrevém à insuficiência renal, septicemia ou mesmo por eutanásia, tecnicamente recomendada em razão das repercussões ósseas e espinhais. Sinais como hipercalcemia, proteinúria de *Bence Jones* e osteólise extensa contribuem para pior prognóstico. Em felinos, o prognóstico é pobre, visto que a maioria responde ao tratamento convencional, porém por pouco tempo, vindo a óbito em 2 a 3 semanas após o diagnóstico.

Plasmocitoma solitário

Os plasmocitomas solitários são tumores originários de plasmócitos malignos, os quais podem se estabelecer nos ossos ou tecidos moles, sendo denominados plasmocitomas ósseos solitários ou plasmocitomas extramedulares. A maioria dos plasmocitomas ósseos se transforma em mielomas múltiplos. O comportamento dos plasmocitomas extramedulares depende de sua localização. Desse modo, tumores cutâneos ou de cavidade oral são benignos nos cães, porém os não cutâneos, como os localizados no trato digestório, são mais agressivos, podendo atingir esôfago, estômago e intestinos. Nos plasmocitomas do trato digestório, as gamopatias são incomuns, mas metástases para os linfonodos regionais são comuns. Atualmente, é possível identificar cinco tipos diferentes de plasmocitomas extramedulares por intermédio de exames histopatológicos e imuno-histoquímicos, porém tais ferramentas de investigação clinicopatológica não adicionam informações que possam contribuir na instituição de terapias ou na definição de prognóstico. Já se relataram casos de plasmocitomas extramedulares pulmonares em humanos.

Sinais clínicos

Raros casos de plasmocitomas estão relacionados com gamopatias e síndrome de hiperviscosidade. Além disso, os plasmocitomas cutâneos benignos não estão relacionados com sinais clínicos. No entanto, tumores ósseos estão associados a dor, claudicação e sinais neurológicos, se as vértebras forem acometidas. Já aqueles localizados no trato digestório geralmente expressam sinais sugestivos de doença gastrointestinal.

Diagnóstico

Os plasmocitomas solitários e extramedulares são diagnosticados pela biopsia tecidual. Porém, devem-se realizar punção aspirativa da medula óssea, eletroforese sérica e radiografias ósseas para se certificar de que o

processo neoplásico é local, e não difuso, antes de se iniciar uma terapia. No caso de um plasmocitoma pouco diferenciado e de difícil diagnóstico, recomenda-se a utilização de testes imuno-histoquímicos para diferenciação de outras neoplasias, principalmente de células redondas.

Prognóstico

Animais acometidos por plasmocitomas cutâneos são tratados com a excisão cirúrgica da massa. Já os portadores de plasmocitoma ósseo ou do trato digestório devem ser submetidos à excisão cirúrgica combinada com a quimioterapia para um tempo de sobrevivência relativamente longo, na maioria dos casos.

Doenças mieloproliferativas

Aplica-se a terminologia doenças mieloproliferativas (DMP) a todas as displasias e neoplasias não linfoides, que têm como origem as células-tronco hematopoéticas.

Incidência

As DMP ocorrem com frequência dez vezes menor que as linfoproliferativas, sendo de baixa ocorrência em cães. Em gatos, ocorrem 15,7 vezes mais frequentemente que em cães. Não há conhecimento de predisposição racial, idade ou sexo dominante.

Etiologia

Em cães, desconhecem-se as causas. Entretanto, podem estar associadas a fatores hereditários e ambientais, como exposição a radiação, fármacos ou produtos tóxicos. Embora em gatos as DMP estejam associadas a infecções por retrovírus oncogênicos, causadores da leucemia e da imunodeficiência felinas, não se demonstrou nenhum agente viral em cães.

Classificação

As DMP são classificadas de diversas maneiras. Os termos agudo e crônico referem-se ao grau de diferenciação celular das células leucêmicas, não estando correlacionados com o tempo de evolução da doença.

Doenças resultantes da proliferação descontrolada de células que perderam a capacidade de maturação (células jovens, pouco diferenciadas) são classificadas como DMP agudas ou leucemias não linfocitárias agudas. Por sua vez, doenças com acúmulo de células diferenciadas, mas com maturação irregular, incompleta ou defeituosa, são chamadas de DMP crônicas.

Outra forma de classificação é com relação à linhagem ou linhagens celulares envolvidas (eritroide, granulocítica, monocítica, megacariocítica ou estromal).

Contemporaneamente, novas técnicas estão sendo utilizadas para classificação mais acurada das leucemias. Além de colorações citoquímicas especiais e da análise de características ultraestruturais à microscopia eletrônica, a imunofenotipagem e a citogenética vêm sendo aplicadas à Medicina Veterinária.

Em 1991, o Grupo de Estudos de Leucemia em Animais, constituído por membros da Sociedade Americana de Patologistas Clínicos Veterinários, propôs uma nova classificação adaptada a partir do Sistema Francês-Americano-Britânico (*French-American-British System*). Em tal proposição, as DMP foram classificadas inicialmente com base na porcentagem de células jovens e as respectivas linhagens celulares determinadas por intermédio da contagem diferencial das células em preparações citoscópicas, do sangue periférico e da medula óssea (MO), coradas com coloração do tipo Romanowsky e marcadores citoquímicos (Quadro 48.1).

Doenças mieloproliferativas agudas

São caracterizadas pela proliferação aberrante de células imaturas na MO, cuja presença de blastos é igual ou superior a 30% das células nucleadas da referida MO, e vários precursores mieloides acham-se presentes no sangue periférico, em diferentes estádios evolutivos (Figura 48.4). A evolução da doença é rápida e, embora de ocorrência rara, é mais comum em cães jovens. A contagem global de leucócitos é variável, podendo ocorrer desde leucopenias a contagens superiores a 150.000 células/µ ℓ . Anemia, neutropenia e trombocitopenia são comuns. Em razão da diminuição ou ausência da produção de células sanguíneas normais, são frequentes infecções e hemorragias. As células blásticas podem estar presentes somente na MO, no baço, no fígado e nos linfonodos, podendo também ser acometidos outros tecidos, como amígdalas, rins, coração e sistema nervoso central, porém com menor frequência.

Quadro 48.1 Diferenciação das leucemias agudas pela citoquímica e pela imunofenotipagem.

Leucemia mieloide aguda sem diferenciação:

- Mieloperoxidase+
- Grânulos azurofílicos, bastões de Auer
- CAE neg, ANAE neg

Leucemia mieloide aguda com diferenciação:

- Mieloperoxidase+++
- Grânulos azurofílicos, bastões de Auer
- CAE +, ANAE neg; Sudan black B+

Leucemia promielocítica: • Mieloperoxidase+++ • CAE +, ANAE neg; Sudan black B+
Leucemia mielomonocítica: • Mieloperoxidase+++ • CAE+, ANAE+; Sudan black B+
Leucemia monocítica: • CAE neg, ANAE+
Eritroleucemia: • Mieloperoxidase+
Leucemia megacariocítica: • Peroxidase plaquetária+, CD41+; CD61+ – Mieloperoxidase –, acetil-colinesterase+

ANAE = alfa naftil acetato esterase (NaF resistente; esterase específica do monócito); CAE = cloroacetato esterase (esterase específica do granulócito). Adaptado de Feldman *et al*., 2000.[1]

As doenças mieloproliferativas agudas podem ser subdivididas em leucemia indiferenciada aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia promielocítica aguda, leucemia mielomonocítica agu-da, leucemia monoblástica ou monocítica aguda, eritroleucemia e leucemia megacarioblástica aguda.

Leucemia indiferenciada aguda

Caracteriza-se por células blásticas com núcleo excêntrico e pseudopodia, cuja linhagem ou linhagens envolvidas não são identificáveis, sendo, portanto, denominada leucemia indiferenciada aguda. Deve ser diferenciada das leucemias linfoides, tendo em vista que, nessa forma blástica de leucemia, todos os marcadores citoquímicos apresentam-se negativos.

Leucemia mieloide aguda

Também conhecida como leucemia mielocítica, mieloblástica ou granulocítica aguda, foi descrita em cães e no gatos. É subclassificada em diferenciada e indiferenciada. Além dos mieloblastos, estão presentes muitos progranulócitos com grânulos azurofílicos. Observam-se granulócitos com variações de tamanho e formatos de citoplasma e núcleo, hipersegmentação nuclear, plaquetas gigantes maiores que eritrócitos e plaquetas vacuolizadas com grandes grânulos basofílicos. A leucometria global é variável, compreendendo desde quadros de leucopenia até a leucocitose significativa, podendo haver anemia e hipercelularidade da MO.

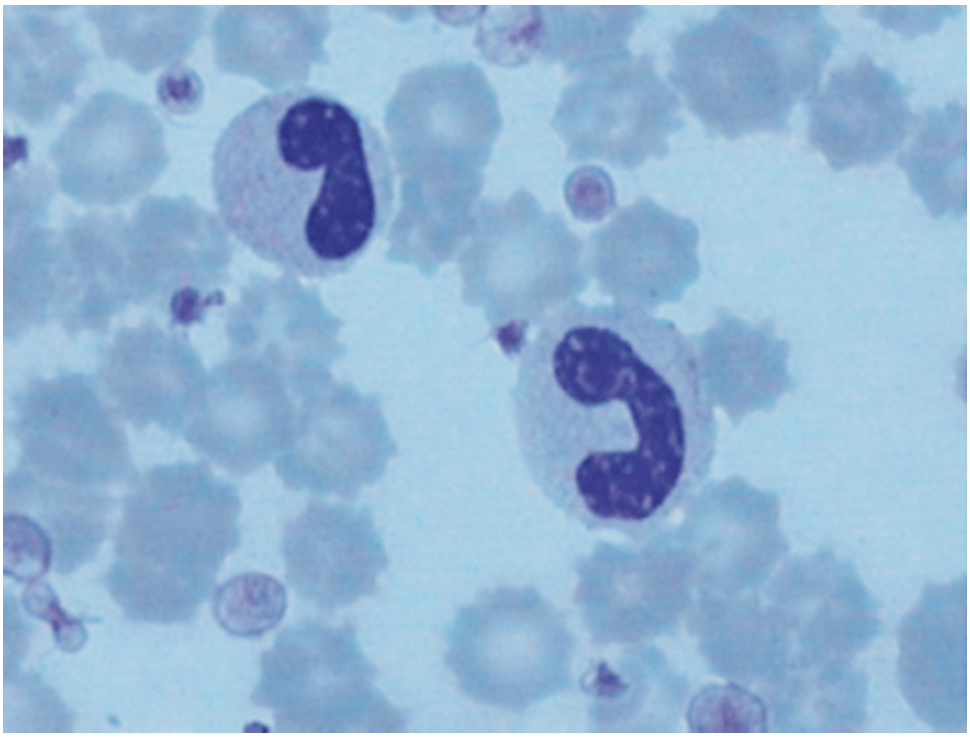


Figura 48.4 Presença de neutrófilos jovens em sangue circulante de cão com suspeita de leucemia mieloide. Objetiva de 100 ×.

O diagnóstico de leucemia é mais evidente nos casos de leucemia granulocítica aguda ou no caso de leucemia granulocítica crônica seguida de crise blástica. É rara a diferenciação basofílica ou eosinofílica. Contudo, com frequência, há necessidade do uso de citoquímica para identificação positiva da linhagem.

A leucemia mieloide aguda sem diferenciação pode confundir-se com a leucemia linfoblástica aguda. O diagnóstico diferencial é feito pela presença de grânulos azurofílicos e bastões de Auer em células de origem mielocítica e sua ausência em células de origem linfocítica. Indicam-se também a investigação citoquímica e a imunofenotipagem para o diagnóstico diferencial. Além disso, a leucemia mielocítica aguda deve ser diferenciada de reações leucemoides, associadas a infecções.

Leucemia promielocítica aguda

Nunca foi descrita em cães, tampouco em gatos.

Leucemia mielomonocítica

É resultante da produção irregular de neutrófilos e monócitos pela célula-tronco bipotente. A leucemia mielomonocítica é uma das moléstias mieloproliferativas mais comuns em cães, tendo sido também descrita em gatos. Os achados clinicopatológicos consistem na presença de leucocitose neutrofílica e monocitose, incluindo formas blásticas atípicas, anemia moderada e, às vezes, trombocitopenia. Os núcleos das células blásticas são, em geral, pleomórficos, com formatos arredondados a lobulados; o citoplasma pode conter grandes grânulos azurofílicos ou vacúolos e os neutrófilos podem apresentar-se hipersegmentados. Em gatos, observam-se corpúsculos de Döhle nos neutrófilos e eritrofagocitose. Na série eritroide, observam-
se formas imaturas, anisocitose, poiquilocitose, leptocitose. A mescla de monócitos e neutrófilos pode mudar durante a progressão do estado leucêmico, e ambas as linhagens celulares podem ser identificadas por meio da coloração citoquímica, principalmente na forma aguda da moléstia.

Leucemia monocítica

Também chamada de monoblástica, é mais comum em cães do que em gatos. Subdivide-se em diferenciada, quando a MO apresenta grande quantidade de pró-monócitos e monócitos, e, em indiferenciada, quando mais de 80% das células da MO são monoblastos. Essa forma de leucemia geralmente é acompanhada por anemia arregenerativa de grau leve a moderado, leucocitose com monocitose e trombocitopenia, além de hematopoese extramedular. É difícil diferenciar da leucemia mielomonocítica crônica.

Eritroleucemia

É a proliferação neoplásica concomitante de eritrócitos e leucócitos, em geral granulócitos. É mais comum em gatos do que em cães, estando

associada às infecções pelo FeLV e FIV. Cerca de 28% da contagem diferencial de células nucleadas corresponde a mieloblastos e eritroblastos. Observam-se anormalidades morfológicas, como núcleo duplo, assincronia de maturação nuclear e citoplasmática. Pode-se encontrar também anemia arregenerativa grave (hematócrito entre 7 e 10%). Em aspirados de MO, 50% das células são precursores eritroides e mais de 30% da série mieloide está na fase de mieloblastos. A eritroleucemia pode ser estádio na progressão de moléstia mieloproliferativa, cuja mielose eritrêmica evolui para eritroleucemia, terminando em leucemia mieloblástica.

Leucemia megacariocítica

Também conhecida como leucemia megacarioblástica ou mielose megacariocítica, já foi relatada tanto em cães quanto em gatos, podendo estar associada a disfunções plaquetárias. As leucometrias e plaquetometrias são variáveis, e as plaquetas podem variar de tamanho e formato (Figura 48.5). Podem-se encontrar os megacarioblastos no sangue, mimetizando morfologicamente os linfócitos, que são denominados micromegacariócitos, podendo exibir vacúolos e citoplasma irregular. Nas preparações citoscópicas de MO, observa-se hiperplasia megacariocítica (mais de 30% das células nucleadas são megacarioblastos). O diagnóstico depende da coloração citoquímica (ácido periódico de Schiff, alfa naftil acetato esterase, acetilcolinesterase e positividade para o fator VIII) e da microscopia eletrônica (grânulos alfa, grânulos densos e sistemas de membrana internos). Gatos com leucemia megacariocítica podem ser positivos para o teste da leucemia felina.

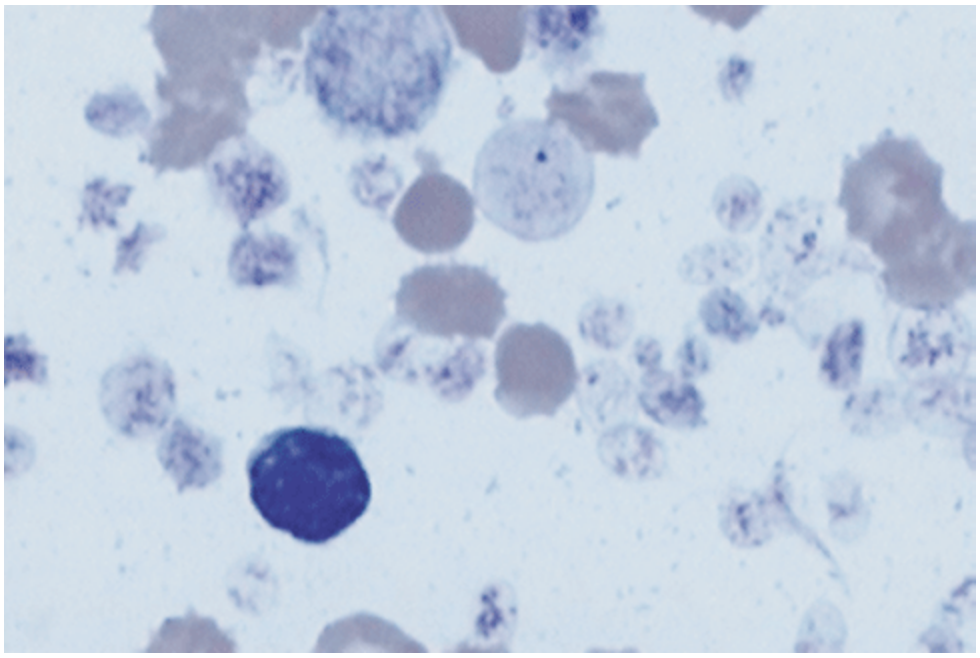


Figura 48.5 Leucemia megacariocítica. Esfregaço sanguíneo de cão. Nota-se grande quantidade de plaquetas irregulares, de tamanhos variáveis, de aparência bizarra. Observar plaqueta maior que linfócito. Objetiva de 100 ×.

Doenças mieloproliferativas crônicas

São doenças cuja medula óssea caracteriza-se pela produção excessiva de células mieloides diferenciadas. Podem ser subdivididas em leucemia mieloide crônica, leucemia eosinofílica crônica, leucemia basofílica crônica, policitemia vera, trombocitemia essencial e metaplasia mieloide consequente à mielofibrose.

Leucemia mieloide crônica

Também chamada de leucemia neutrofílica crônica, surge em decorrência da proliferação neoplásica da série neutrofílica, podendo ocorrer concomitantemente à diferenciação de eosinófilos e basófilos. Tanto células maduras quanto imaturas podem estar presentes, sendo as primeiras em maior quantidade. Às vezes, a maturação é desordenada, além de poder haver variações de tamanho e forma dos neutrófilos de um mesmo estádio de maturação, observando-se também hipersegmentação nuclear, picnose e

fragmentação nuclear. A medula óssea caracteriza-se por hiperplasia granulocítica, e há a possibilidade de haver anormalidades morfológicas dos neutrófilos e seus precursores. Tais precursores neutrofílicos acumulam-se tanto na medula óssea quanto no sangue periférico e podem infiltrar outros órgãos, principalmente fígado e baço. A contagem global de leucócitos é normalmente maior que 100.000 células/µℓ, podendo haver desvio à esquerda, eosinofilia e basofilia.

As linhagens eritroide e megacariocítica podem estar afetadas, resultando em anemia moderada, trombocitopenia e, mais raramente, trombocitose. Pode ocorrer também hematopoese extramedular tanto esplênica quanto hepática.

Em razão da disfunção neutrofílica e trombocitopenia, poderá haver complicações como infecções e hemorragias. Em muitos casos, pode haver evolução para crise blástica, em que há reversão dos granulócitos bem diferenciados em numerosas células jovens, pobremente diferenciadas, presentes no sangue periférico e na medula óssea. Gatos são frequentemente positivos para FeLV.

Como diagnóstico diferencial, devem-se considerar a leucocitose neutrofílica grave e as reações leucemoides secundárias a infecções ou a doenças autoimunes. Variantes da leucemia mieloide crônica incluem a leucemia mielomonocítica crônica e a leucemia monocítica crônica, cujo diagnóstico é feito com base na porcentagem de monócitos presentes na população celular leucêmica.

Leucemia eosinofílica crônica

É considerada uma variante da leucemia mieloide crônica, sendo já descrita em gatos. Contudo, em cães, ainda gera algumas controvérsias. Em gatos, observam-se contagens de eosinófilos superiores a 15.000 células/µℓ, com ou sem a presença de células jovens.

A medula óssea revela hiperplasia de precursores eosinofílicos e relação mieloide/eritroide significativamente aumentada.

No diagnóstico diferencial, devem-se considerar tanto a eosinofilia reativa, decorrente de parasitismo, dermatoses, doenças dos tratos gastrintestinal e respiratório, como o complexo granuloma eosinofílico e mastocitoma. É difícil, senão impossível, diferenciar a leucemia eosinofílica crônica das síndromes hiper-eosinofílicas. Tanto as reações leucemoides eosinofílicas quanto a leucemia eosinofílica têm sido observadas em gatos infectados experimentalmente e naturalmente pelo vírus da leucemia felina. Nesses casos, as células apresentam-se bem diferenciadas, e o diagnóstico é firmado pela observação de eosinófilos anormais (presença tanto de grânulos eosinofílicos quanto basofílicos no citoplasma), células jovens e ocorrência de infiltrados eosinofílicos em linfonodos, fígado e baço.

Leucemia basofílica crônica

Tanto no gato quanto no cão, a leucemia basofílica é extremamente rara. Desconhece-se a etiologia da leucemia basofílica canina, mas, em todos os casos de leucemia basofílica em gatos, os animais mostram-se positivos para o vírus da leucemia felina. Contagens globais de leucócitos elevadas, com alta proporção de basófilos no sangue periférico e na medula óssea, caracterizam essa doença. Podem estar presentes hepatoesplenomegalia, linfadenomegalia, anemia e trombocitose. Também é considerada uma variante da leucemia mieloide crônica. Contudo, a citoquímica pode ser útil no estabelecimento do diagnóstico, visto que pode ser difícil diferenciar leucemia basofílica de leucemia mastocitária. Além disso, deve ser diferenciada de reações de hipersensibilidade, inflamação ou síndromes paraneoplásicas associadas à mastocitose sistêmica.

Policitemia vera

Também conhecida como policitemia rubra vera, eritrocitose primária, a policitemia vera é um distúrbio das células eritroides precursoras que acarreta excesso de eritrócitos. Doença já descrita em gatos e em cães, principalmente de meia-idade, é rara, não havendo predisposição por sexo ou raça. Sugere-se o diagnóstico de policitemia em face da presença de membranas mucosas de coloração vermelho-tijolo, esplenomegalia, aumento do hematócrito (65 a 81%), da contagem global de hemácias e da concentração de hemoglobina, leucocitose, trombocitose e hipervolemia. Os eritrócitos circulantes revelam-se normais tanto na forma quanto na funcionalidade, havendo hiperplasia da medula óssea, mas a relação mieloide/eritroide apresenta-se normal. Deve ser diferenciada de outros estados de policitemia, como hemoconcentração e aumento de eritropoetina em razão de cistos ou tumores renais (carcinoma, fibrossarcoma ou linfossarcoma) ou hipoxia tecidual. O diagnóstico é firmado pela demonstração de massa eritrocitária expandida na presença de pressão arterial de oxigênio (Pa_O2) normal e de concentração sérica de eritropoetina normal ou reduzida.

Trombocitemia essencial

É uma moléstia mieloproliferativa crônica, extremamente rara, caracterizada pela proliferação de megacariócitos e, consequentemente, a ocorrência de plaquetometrias persistentemente elevadas. Descreveram-se casos prováveis de trombocitemia essencial em um cão e em um gato. As plaquetometrias, nesses animais, variaram de 1,97 a 4,95 × 10^6 plaquetas/ µℓ, levando a microtromboses e isquemia microvascular. A medula óssea, nesses casos, apresentou-se com aumento de megacariócitos e megacarioblastos, e foi observada a circulação de células blásticas. Verificaram-se plaquetas com formato anormal, formas gigantes bizarras e granulações anormais. Outros achados incluíram esplenomegalia, sangramento gastrintestinal, basofilia e anemia microcítica hipocrômica.

Deve-se diferenciar a trombocitemia essencial de policitemia vera e de outras doenças que levam à trombocitose, como inflamações, anemia hemolítica, deficiência de ferro, hemorragias agudas, trombocitopenia imunomediada e esplenectomia.

Metaplasia mieloide consequente à mielofibrose

A mielofibrose é um distúrbio no qual uma célula precursora anormal estimula os fibroblastos a produzirem quantidade excessiva de tecido fibroso, levando a metaplasia mieloide. Pode ocorrer anemia normocítica normocrômica com anisocitose e poiquilocitose, e os leucócitos e as plaquetas podem estar deformados, quando suas quantidades são capazes de sofrer grande variação. Ao final do processo, o tecido fibroso substitui uma parte tão grande da medula óssea que a produção de todas as células sanguíneas é reduzida, levando à hematopoese extramedular, principalmente no fígado e no baço, os quais podem aumentar de tamanho. Entretanto, essa hematopoese não é suficiente para prevenir ou corrigir a pancitopenia.

Em cães, a metaplasia mieloide ocorre de forma secundária a doenças mieloproliferativas, à exposição à radiação ionizante e a anemias hemolíticas congênitas. Em gatos, pode ser diagnosticada em pacientes soropositivos à leucemia viral felina e está diretamente associada à ação patogênica viral, não se caracterizando como decorrência da doença mieloproliferativa.

Síndrome mielodisplásica

Esse estado reflete alterações displásicas sérias das células hema-topoéticas, levando à hematopoese ineficaz. As síndromes mielodisplásicas têm um significado pré-leucêmico, tendo em vista que muitas vezes evolui para leucemia mieloide aguda. É rara em cães e, em gatos, está associada a infecções pelo vírus da leucemia felina. São comuns citopenias múltiplas,

mas a diminuição no número de células maduras de uma ou duas linhagens pode ser acompanhada por número normal ou aumentado de outras células. Na medula óssea hipercelular, menos de 30% das células são blásticas, ao contrário da eritroleucemia e da leucemia mieloide aguda, nas quais a contagem é maior que 30%.

A série eritroide apresenta aumento no número de rubroblastos e pró-rubrícitos na medula óssea, rubrícitos megaloblásticos (grandes, com núcleo menos maduro que o citoplasma), alterações nucleares, como multinucleação, fragmentação, lobulação, mitoses desorganizadas, cromatina anormal, nucléolos evidentes nos rubrícitos, e presença de sideroblastos e siderócitos. É comum anemia macrocítica arregenerativa. Em gatos, essa anemia é mais séria do que em cães. A série mieloide revela excesso de mieloblastos e progranulócitos na medula óssea, granulação anormal, hipersegmentação bizarra, hipossegmentação nuclear (Pelger-Huët adquirido), neutrófilos gigantes, neutrófilos monocitoides ou combinação destes. A série megacariocítica revela a presença de megacariócitos anões com um ou mais núcleos, megacariócitos com hipolobulação ou hiperlobulação de núcleo e plaquetas gigantes.

Histórico e sinais clínicos gerais das doenças mieloproliferativas

A característica mais comum é a ocorrência de quadros febris. Deve-se à produção de pirógenos pelas células neoplásicas, ao aumento do *turnover* celular, levando ao aumento do metabolismo e a doenças imunomediadas subjacentes, cuja funcionalidade das células fagocitárias normais está prejudicada, o que aumenta a suscetibilidade a infecções.

Hepatoesplenomegalia faz-se presente em decorrência de uma série de fatores, que podem estar associados ou não, por exemplo, à infiltração de células neoplásicas, hematopoese extramedular, expansão do sistema mononuclear fagocitário associada à anemia autoimune secundária,

hemorragia secundária à trombocitopenia ou trombocitopatia secundária a outras doenças.

Também são comuns históricos de letargia, inapetência, perda de peso, vômito e diarreia. Podem-se observar também emaciação, petéquias e, menos comumente, linfadenomegalia e aumento de amígdalas.

Ocorre anemia pela diminuição na produção de hemácias, ou aumento em sua destruição, eritropoese ineficaz ou associação de todas essas causas.

Da mesma forma, a trombocitopenia se deve ao aumento na destruição ou diminuição na produção de plaquetas. Como consequência, ocorrem perdas de sangue sérias e hemorragias focais. Os achados hematológicos que podem indicar doenças mieloproliferativas são:

- Anemia arregenerativa refratária
- Citopenia sem explicação, particularmente neutropenia
- Leucócitos morfologicamente anormais ou de células jovens em grande quantidade
- Trombocitopenia e/ou plaquetas grandes e com granulação anormal
- Trombocitose persistente
- Leucocitose significativa e aumento da papa leucocitária (*buffy coat*), no momento da obtenção do hematócrito ou volume globular
- Aumento no valor do hematócrito e da contagem global de hemácias.

Técnicas de diagnóstico

Em todos os casos de doenças mieloproliferativas, o diagnóstico depende do exame detalhado do sangue periférico e da medula óssea. Nas leucemias agudas, o diagnóstico baseia-se no achado de células blásticas com nucléolo claramente visível, presentes no sangue periférico e na medula óssea. Ocasionalmente, nos casos de leucemias hiperleucocíticas, as células neoplásicas podem estar presentes no liquor, com consequente comprometimento do sistema nervoso central. Esfregaços de aspirados de

órgãos, como linfonodos, fígado e baço, podem conter blastos, mas, de forma geral, contribuem pouco para o diagnóstico conclusivo.

A Figura 48.6 ilustra um esquema de orientação para o estabelecimento do diagnóstico de doenças mieloproliferativas agudas. Entretanto, colorações citoquímicas (ver Quadro 48.1), imunofenotipagem ou morfologia ultraestrutural por microscopia eletrônica podem ser necessárias para confirmar a natureza celular da neoplasia e sua subclassificação.

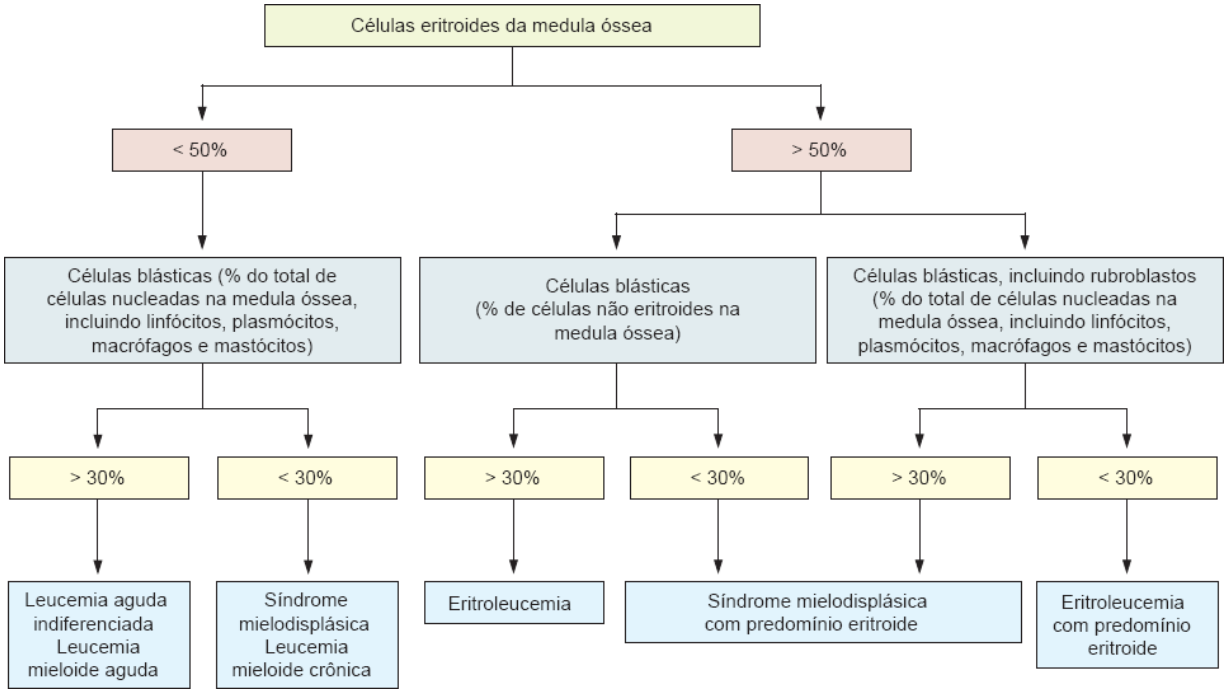


Figura 48.6 Esquema de orientação diagnóstica nas leucemias mieloides e síndromes mielodisplásicas em cães e gatos. Adaptada de Macewen e Young, 1996.[2]

Tratamento

Há poucos relatos em Medicina Veterinária sobre o sucesso terapêutico para doenças mieloproliferativas agudas, já que, em muitos casos, o animal vem a óbito ou é submetido à eutanásia logo após o diagnóstico. O tratamento baseia-se na erradicação das células neoplásicas e no restabelecimento da hematopoese. Podem-se utilizar diferentes quimioterápicos isolados ou em associação. Entre tais fármacos, há a doxorrubicina, ciclofosfamida,

vincristina, citarabina (citosina-arabinosídea), melfalano e prednisona. Alguns protocolos estão listados na Tabela 48.1.

Além da quimioterapia, deve-se instituir um tratamento de suporte paliativo. Podem ser necessárias transfusão de sangue total para o tratamento de anemias e a administração de plasma ou de coloides sintéticos para contra-arrestar a hipoproteinemia. Podem-se prevenir infecções com a antibioticoterapia. Pode ser necessária fluidoterapia intravenosa ou subcutânea para a manutenção da hidratação do paciente.

Na leucemia megacariocítica em gatos, o tratamento consiste na combinação de citarabina na dose de 100 mg/m^2, 4 vezes/dia por via subcutânea (SC) por 6 dias. Realiza-se o protocolo de manutenção com citarabina (100 mg/m^2, 3 vezes/dia, SC, no 1º e 4º dia da semana) e ciclofosfamida (100 mg/m^2, VO, no 6º dia da semana por 3 semanas), além de múltiplas transfusões de sangue.

O tratamento para leucemia mieloide crônica gera controvérsias, uma vez que os animais vivem meses, até anos, sem tratamento antes de ocorrer uma crise blástica. A quimioterapia não diminui as chances da ocorrência de uma crise blástica. Nesse caso, necessita-se somente de tratamento suporte. Em felinos, utiliza-se hidroxiureia na dose de 25 a 50 mg/kg, VO, 1 vez ao dia. Já em cães, a dose inicial de hidroxiureia é de 20 a 25 mg/kg/2 vezes/dia, devendo-se manter o tratamento até as contagens leucocitárias chegarem a valores de 15.000 a 20.000 células/µℓ. Após isso, deve-se reduzir a dose a 50% oralmente a cada 2 ou 3 semanas. Há outro protocolo com hidroxiureia na dose de 50 mg/kg, VO, 1 vez ao dia/14 dias. Quando os valores leucocitários atingem os valores normais, a frequência de administração deve ser a cada 3 dias. A dose de bussulfano é de 2 a 8 mg/cão 1 vez ao dia.

Na leucemia basofílica, indica-se o uso da hidroxiureia (50 mg/kg, 3 vezes/dia, VO), já que os basófilos neoplásicos são altamente sensíveis a

essa substância. Entretanto, a hidroxiureia pode levar à supressão séria da medula óssea.

Na leucemia eosinofílica, os gatos respondem pouco ao tratamento, sugerindo-se o uso de prednisona 2 mg/kg, VO, 3 vezes/dia.

Na policitemia vera, o tratamento baseia-se na redução da massa eritrocitária. O hematócrito pode reduzir a 50 a 60% ou para um sexto do volume inicial. Pode ser necessária flebotomia. Além disso, a administração de soluções coloides ou cristaloides pode repor a perda de eletrólitos; pode-se remover 20 mℓ de sangue total/kg de peso vivo a intervalos regulares. Em cães, o quimioterápico de escolha é a hidroxiureia, cuja dose inicial é de 30 mg/kg por 10 dias e redução da dose a 15 mg/kg, VO diariamente. O sucesso do tratamento é obtido quando se mantém o hematócrito dentro dos valores normais. Como os gatos apresentam maior sensibilidade à hidroxiureia do que cães, recomenda-se iniciar com a dose de 125 mg por gato/VO.

Tabela 48.1 Alguns protocolos de tratamento para doenças mieloproliferativas agudas encontradas na literatura.

Agente quimioterápico	Dose	Via de administração
Protocolo 1		
Indução		
Citarabina (citosina-arabinosídea)	100 mg/m^2	IV, por 30 a 60 min, a cada 12 h, por 3 a 6 dias
6-tioguanina	40 a 50 mg/m^2	VO, por 4 dias
Doxorrubicina	10 a 15 mg/m^2	IV, diariamente por 3 dias,

	30 mg/m^2	pré-tratamento com difenidramina 2 mg/kg, IM ou SC; ou IV, a cada 21 dias, pré-tratamento com difenidramina 2 mg/kg, IM ou SC
Prednisona	40 mg/m^2	VO, a cada 12 h, por 7 dias
Manutenção		
Citabarina	100 a 200 mg/m^2	SC ou IV, 1 a 2 vezes/semana
6-tioguanina	40 mg/m^2	VO, 3 vezes/semana
Doxorrubicina	30 mg/m^2	IV, a cada 21 dias, com pré-tratamento
Prednisona	20 mg/m^2	VO, a cada 6 h
Protocolo 2		
Indução		
Citabarina	100 a 200 mg/m^2	IV, lentamente por 12 a 24 h, diariamente por 3 dias e repetida semanalmente

Doxorrubicina	30 mg/m^2	IV, a cada 2 a 3 semanas, alternando com a citarabina
Manutenção (COAP)		
Ciclofosfamida	50 mg/m^2	VO, 4 vezes/dia durante 4 dias/semana ou por 4 dias da semana consecutivos
Vincristina	0,5 mg/m^2	IV, 1 vez/semana, por 8 semanas
Prednisona	20 mg/m^2	VO, dividido em 2 doses de 10 mg/m^2 a cada 12 h durante 7 dias
Citarabina	100 mg/m^2	IV, diariamente por 4 dias somente na 1ª semana
Protocolo 3		
Doxorrubicina	30 mg/m^2	IV, a cada 21 dias, com pré-tratamento
Ciclofosfamida	50 mg/m^2	VO, 4 vezes/dia
Prednisona	40 mg/m^2	VO, dividido em 2 doses

		por 7 dias, na dose 20 mg/m^2, VO, 4 vezes/dia
Protocolo 4		
Citarabina	100 mg/m^2	SC, a cada 8 h, repetidas a cada 5 a 9 dias

IV = intravenosa; VO = via oral; IM = intramuscular; SC = subcutânea.

Na trombocitemia essencial em cães, obteve-se sucesso terapêutico com a combinação do protocolo quimioterápico que inclui vincristina, citosina-arabinosídea, ciclofosfamida e prednisona. Para o controle inicial da trombocitose, pode-se utilizar a hidroxiureia. Em gatos, tem sido utilizado deca-durabolin 15 mg/por via intramuscular (IM).

Na síndrome mielodisplásica, não se estabeleceu nenhum protocolo terapêutico. Sugere-se o tratamento suporte com fluidoterapia intravenosa ou subcutânea, transfusão de sangue, suplementação vitamínica, suporte calórico e antibioticoterapia, para se evitar infecções secundárias.

Podem ser utilizados também no tratamento das DMP, imunomoduladores, fatores de crescimento e transplantes alogênicos de medula óssea.

Prognóstico

Em geral, o prognóstico para animais com doenças mieloproliferativas crônicas é melhor que naqueles acometidos por agudas. As leucemias mieloides agudas são sérias, de progressão rápida e não são responsivas ao tratamento. O prognóstico para policitemia vera e leucemia granulocítica crônica é reservado. O desenvolvimento de crises blásticas potencializa um prognóstico grave.

Referências bibliográficas

1. FELDMAN, B. F.; ZINKL, J. G.; JAIN, N. C. *Schalm's Veterinary Hematology*. 5. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, p. 654-659, 2000.
2. MACEWEN, E. G.; YOUNG, K. M. Canine lymphoma and lymphoid leukemias. In: WITHROW, S. J.; MACEWEN, E. G. *Small Animal Clinical Oncology*. 2. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, p. 479-495, 1996.

Bibliografia

BRUNO, B.; NASH, R. A.; WALLACE, P. M. *et al*. CD34+ selected bone marrow grafts are radioprotective and establish mixed chimerism in dogs given high dose total body irradiation. *Transplantation*, v. 68, p. 338-344, 1999.

CANIATTI, M.; ROCCABIANCA, P.; SCANZIANI, E. *et al*. Canine lymphoma: immunocytochemical analysis of fine-needle aspiration biopsy. *Veterinary Pathology*, v. 33, p. 204-212, 1996.

CARTER, R. F.; VALLI, V. E. O.; LUMSDEN, J. H. The cytology, histology, and prevalence of cell types in canine lymphoma classified according to the National Cancer Institute Working Formulation. *Canadian Journal of Veterinary Research*, v. 50, p. 154-164, 1986.

COUTO, C. G. Oncologia: linfoma no cão e no gato. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. *Medicina Interna de Pequenos Animais*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 882-889, 2001.

COUTO, C. G.; HAMMER, A. S. Afecções dos linfonodos e baço. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. *Tratado de Medicina Interna Veterinária*. São Paulo: Manole, p. 2667-2689, 1997.

COWELL, R. L.; DORSEY, K. E.; MEIHKOTH, J. H. Lymph node cytology. *The Veterinary Clinics of North America (Small Animal Practice)*. Philadelphia: Saunders, v. 33, p. 47-67, 2003.

COWELL, R. L.; TYLLER, R. D. *Cytology and Hematology of the Dog and Cat*. 2. ed. Philadelphia: Mosby, p. 338, 1999.

DOBSON, J. Classification of canine lymphoma: a step forward. *The Veterinary Journal*, v. 167, p. 125-126, 2004.

DOBSON, J. M.; GORMAN N. T. Canine multicentric lymphoma 2: Comparision of response to two chemotherapeutics protocols. *Journal of Small Animal Practice*, v. 35, p. 9-15, 1994.

DUNN, J. K. *Tratado de Medicina de Pequenos Animais*. São Paulo: Roca, 2001. 1088 p.

EVANS, R. J.; GORMAN, N. T. Myeloproliferative disease in the dog and cat: definition, aetiology and classification. *Veterinary Record*, v. 121, p. 437-443, 1987.

FAN, T. M. Lymphoma updates. *The Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, v. 33, p. 455-471, 2003.

FISHER, D. J.; NAYDAN, D.; WERNER, L. L. *et al*. Immunophenotyping lymphomas in dogs: a comparison of results from fine needle aspirate and needle biopsy samples. *Veterinary Clinical Pathology*, v. 24, p. 118-123, 1995.

FOURNEL-FLEURY, C.; MAGNOL, J. P.; BRICAIRE, P. *et al*. Cytohistological and immunological classification of canine malignant lymphomas: comparison with human non-Hodgkin's lymphomas. *Journal of Comparative Pathology*, v. 117, p. 35-59, 1997.

FOURNEL-FLEURY, C.; PONCE, F.; FELMAN, P. *et al*. Canine T-cell lymphomas: a morphological, immunological and clinical study of 46 cases. *Veterinary Pathology*, v. 39, p. 92-109, 2002.

FRAZIER, D. L.; HAHN, K. A. Commonly used drugs. In: HAHN, K. A.; RICHARDSON, R. C. *Cancer Chemotherapy – A Veterinary Handbook*. Malvern: Williams & Wilkins, p. 79-149, 1995.

FRENCH, R. A.; SEITZ, S. E.; VALLI, V. E. O. Primary epithelioptropic alimentary T-cell lymphoma with hepatic envolvement in a dog. *Veterinary Pathology*, v. 33, p. 349-352, 1996.

GENGOZIAN, N. Identification and isolation of hemopoietic progenitors. In: FELDMAN, B. F.; ZINKL, J. G.; JAIN, N. C. *Schalm's Veterinary Hematology*. Philadelphia: Williams & Wilkins, p. 91-96, 2000.

GORMAN, N. T.; EVANS, R. J. Myeloproliferative disease in the dog and cat: clinical presentations, diagnosis and treatment. *Veterinary Record*, v. 121, p. 490-496, 1987.

GREENLEE, P. G.; FILIPPA, D. A.; QUIMBY, F. W. *et al*. Lymphomas in dogs: a morphologic, immunologic, and clinical study. *Cancer*, v. 66, p. 480-490, 1990.

GRINDEM, C. B.; PAGE, R. L.; AMMERMAN, B. E. *et al*. Immunophenotypic comparison of blood and lymph node from dogs with lymphoma. *Veterinary Clinical Pathology*, v. 27, p. 16-20, 1998.

KATO, H. Gammopaty with two M-components in a dog with IgA-type multiple myeloma. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, v. 49, p. 161-168, 1995.

KITCHELL, B. E.; DHALIWAL, R. S. Hematology. Oncology, immunology: CVT update: anticancer drugs and protocols using traditional drugs. In: KIRK, R. W.; BONAGURA, J. D. *Current Veterinary Therapy XIII – Small Animal Practice*. Philadelphia: Saunders, p. 465-473, 2000.

KIUPEL, M.; TESKE, E.; BOSTOCK, D. Prognostic factors for treated canine malignant lymphoma. *Veterinary Pathology*, v. 36, p. 292- 300, 1999.

LONG, S. M.; JOHNSTON, P. E. G.; ANDERSON, T. J. Primary T-cell lymphoma of the central nervous system in a dog. *Journal of American Veterinary Medical Association*, v. 218, p. 719-722, 2001.

MICHELS, G. M.; KNAPP, D. W.; DAVID, M. *et al*. Penile prolapse and urethral obstruction secondary to lymphosarcoma of the penis in a dog. *Journal of American Animal Hospital Association*, v. 37, p. 474-477, 2001.

MOULTON, J. E.; HARVEY, J. W. Tumors of the lymphoid and hematopoietic tissues. In: MOULTON, J. E. *Tumors in Domestic Animals*. 3. ed. Berkeley: University of California Press, p. 23-82, 1990.

MYERS, N. C.; MOORE, A. S.; RAND, W. M. *et al*. Evaluation of a multidrug protocol (ACOPA II) in dogs with lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 11, p. 333-339, 1997.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. The non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification of non-Hogkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer*, v. 49, p. 2112-2135, 1982.

OGILVIE, G. K.; MOORE, A. S. Common therapeutic and supportive procedures: clinical briefing: chemotherapy – properties, uses, and patient management. In: *Managing the Veterinary Cancer Patient*. Trenton: Veterinary Learning Systems, p. 64-83, 1995.

PIARD, F. Solitary plasmocytoma of the lung with light chain extracellular deposits: a case report and review of the literature. *Histopathology*, v. 32, p. 356-361, 1998.

RASKIN, R. E. Sistema linfoide. In: RASKIN, R. E.; MEYER, D. J. *Atlas de Citologia de Cães e Gatos*. São Paulo: Roca, p. 620-625, 2003.

RODASKI, S.; DE NARDI, A. B. *Quimioterapia Antineoplásica em Cães e Gatos*. Curitiba: Maio, 2003. 307 p.

ROSENTHAL, C. R.; MACEWEN, E. G. Treatment of lymphoma in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 196, p. 774-781, 1990.

RUSLANDER, D. A.; GEBHARD, D. H.; TOMPKINS, M. B. *et al*. Immunophenotypic characterization of canine lymphoproliferative disorders. *Vivo*, v. 11, p. 169-172, 1997.

SHEAFOR, S. E.; GAMBLIN, R. M.; COUTO, C. G. Hypercalcemia in two cats with multiple myeloma. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v. 32, p. 503-508, 1996.

SUEIRO, F. A.; ALESSI, A. C.; VASSALLO, J. Canine lymphoma: a morphological and immunohistochemical study of 55 cases, with observations on p53 immunoexpression. *Journal of Comparative Pathology*, v. 131, p. 207-213, 2004.

TESKE, E. Canine malignant lymphoma: a review and comparison with human non-Hodgkin´s lymphoma. *The Veterinary Quarterly*, v. 16, p. 209-219, 1994.

TESKE, E.; VAN HEERDE, P. Diagnostic value and reproducibility of fine-needle aspiration cytology in canine malignant lymphoma. *The Veterinary Quarterly*, v. 18, p. 112-115, 1996.

VAIL, D. M. Lymphoma. In: FELDMAN, B. F.; ZINKL, J. G.; JAIN, N. C. *Schalm's Veterinary Hematology*. Philadelphia: Williams & Wilkins, p. 79-112, 2003.

VAIL, D. M. Plasma cell tumors and macroglobulinemia. In: FELDMAN, B. F.; ZINKL, J. G.; JAIN, N. C. *Schalm's Veterinary Hematology*. 5. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, p. 654-659, 2000.

VAIL, D. M.; KRAVIS, L. D.; KISSEBERTH, W. C. *et al*. Application of rapid CD3 immunophenotype analysis and argyrophilic nucleolar organizer region (AgNOR) frequency to fine needle aspirate specimens from dogs (AgNOR) frequency to fine needle aspirate specimens from dogs with lymphoma. *Veterinary Clinical Pathology*, v. 26, p. 66-69, 1997.

VAIL, D. M.; OGILVIE, G. K. Neoplasias Linfoides. In: BIRCHARD, S. J.; SHERDING, R. G. *Manual Saunders: clínica de pequenos animais*. 2. ed. São Paulo: Roca, p. 218-225, 1998.

VALLI, V. E.; JACOBS, R. M.; PARODI, A. L. *et al*. *Histological classification of Hematopoietic Tumors of Domestic Animals*. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, World Health Organization International Histological Classification of Tumors of Domestic Animals, 2002.

OceanofPDF.com

49 Linfomas

Sabryna Gouveia Calazans, Carlos Roberto Daleck e Andrigo Barboza De Nardi

Introdução

Linfomas são neoplasias caracterizadas pela proliferação clonal de linfócitos malignos. Também conhecidos como linfossarcoma ou linfoma maligno, originam-se principalmente de órgãos linfoides, como medula óssea, baço e linfonodos. Entretanto, os linfomas podem se desenvolver em praticamente qualquer órgão, pela contínua migração dos linfócitos pelos diferentes tecidos do organismo. De acordo com a terminologia humana, os linfomas que ocorrem nos animais domésticos são conhecidos como não Hodgkin, cujo comportamento biológico, epidemiologia, morfologia celular e fenotipagem são bastante similares entre os cães e os seres humanos. Contudo, linfomas tipo Hodgkin têm sido relatados em cães e gatos e são identificados pela presença de células de Reed-Sternberg, caracterizadas por serem células gigantes multinucleadas, semelhantes a olhos de coruja.

O linfoma não Hodgkin constitui cerca de 90% das neoplasias hematopoéticas nos cães e gatos. A incidência anual é de 6 a 30 casos novos para cada 100 mil cães e 200 casos novos para cada 100 mil gatos. Os animais adultos a idosos são os mais acometidos. Porém, existem relatos de animais jovens, com menos de 1 ano de idade. As raças de cães que apresentam maior incidência são Boxer, Rottweiler, Poodle, Chow-chow, Beagle, Basset Hound, Pastor-alemão, São Bernardo, Scottish Terrier, Airedale Terrier e Bulldog. Algumas raças podem apresentar alterações genéticas, resultando em predisposição familiar, como Bull Mastiff e Golden Retriever. É possível que esta última seja predisposta em virtude de uma deficiência nos mecanismos de reparo do

DNA. Gatos siameses e de raças orientais apresentam maior risco de desenvolver linfoma.

Desconhece-se a etiologia do linfoma nos cães, porém tem sido associada à exposição a agentes químicos (herbicidas de ácido fenoxiacético, clorofenóis, dioxinas, solventes orgânicos como benzeno, bifenilas policloradas, clordanos e fármacos imunossupressores) ou a campos eletromagnéticos, bem como a aberrações cromossômicas, à trombocitopenia imunomediada e aos retrovírus. Sabe-se que, na espécie humana, o vírus Epstein-Barr tem forte relação com alguns tipos de linfoma. Recentemente, anticorpos anti-Epstein-Barr e vírus tipo Epstein-Barr foram detectados no soro sanguíneo de cães e gatos do Reino Unido e dos EUA. Porém, sua possível relação com o linfoma ainda é um tema que requer investigação. Alterações genéticas herdadas ou adquiridas podem levar a ativação de proto-oncogenes (como os genes da família Bcl-2 e c-myc) e/ou inativação de genes supressores de tumor (p53, Rb), levando ao seu desenvolvimento. Semelhantemente ao que ocorre na espécie humana, cães com linfoma difuso de grandes células de imunofenótipo B frequentemente apresentam ativação do fator de transcrição NF-kappaB, um importante regulador da resposta imune mediada por linfócitos B. Mecanismos epigenéticos como metilação do DNA, alterações nas histonas e o envolvimento de micro-RNA também estão sendo estudados.

A imunossupressão é um estado que possivelmente predispõe cães e gatos a essa neoplasia. Em gatos, a imunodeficiência viral felina e a leucemia viral felina (FIV e FeLV, respectivamente) são consideradas fatores predisponentes ao linfoma, embora a incidência de felinos positivos para esses vírus tenha diminuído com a prática da vacinação. A leucemia viral felina (FeLV, *feline leukemia virus*) é causada por um retrovírus que se integra no DNA da célula hospedeira, alterando o crescimento celular, o que pode resultar na transformação maligna. Em contrapartida, a imunodeficiência viral felina (FIV, *feline immunodeficiency virus*) participa indiretamente da oncogênese, uma vez que, por ser imunossupressor, esse retrovírus compromete a habilidade do sistema imune em destruir as células malignas. Aproximadamente 25% dos gatos positivos para FeLV desenvolvem linfoma, sendo a incidência dessa neoplasia cinco vezes maior em gatos positivos para FIV em relação aos não infectados. Células linfomatosas de pacientes felinos, ambos negativos e positivos para FeLV, expressam um antígeno de membrana celular associado ao oncovírus felino (FOCMA, *feline oncovirus-associated cell-membrane antigen*), indicando a exposição dos animais de

ambos os grupos ao vírus da FeLV, sugerindo sua participação no desenvolvimento do linfoma.

Comportamento natural

O linfoma pode apresentar diferentes localizações anatômicas, sendo classificado em multicêntrico, mediastinal (ou tímico), alimentar, cutâneo e extranodal. Em gatos, essa classificação inclui ainda o linfoma nasal, renal e em sistema nervoso.

A forma multicêntrica é a mais comum nos cães e caracteriza-sepor linfadenomegalia regional (Figuras 49.1 e 49.2) ou generalizada. Podem-se visibilizar os linfonodos torácicos e mediastinais pelo exame radiográfico, bem como a hepatoesplenomegalia pela ultrassonografia. Dependendo do estádio clínico, alguns pacientes podem apresentar dor, apatia, hiporexia, emagrecimento e febre, mas a maioria permanece assintomática. É comum a observação de edema em um ou mais membros ou mesmo edema generalizado. Nos gatos, raramente se observa linfadenopatia periférica, sendo mais comum o envolvimento dos linfonodos mesentéricos, fígado, baço e, em alguns casos, o rim.

O linfoma mediastinal envolve os linfonodos mediastinais e/ou timo. Entretanto, pacientes com linfoma multicêntrico também podem apresentar aumento desses linfonodos. Na maioria dos animais com linfoma mediastinal, o prognóstico é desfavorável, particularmente os pacientes que desenvolverem linfomas de células T e/ou quando apresentarem hipercalcemia concomitante. A hipercalcemia é frequente em cães com linfoma mediastinal, mas rara nos gatos. Até pouco tempo, a maioria dos estudos apontava que a maior parte dos gatos com essa apresentação do linfoma era composta de animais jovens e positivos para o vírus FeLV. Pesquisas mais recentes realizadas após a era da vacinação contra FIV e FeLV demonstram que a frequência de positividade para os vírus em gatos com linfoma mediastinal vem diminuindo. Porém, é possível sugerir que essa apresentação acomete comumente gatos machos, siameses, com média de 3 anos de idade.



Figura 49.1 Cão da raça Boxer, com diagnóstico de linfoma multicêntrico, apresentando aumento de volume em linfonodo submandibular.

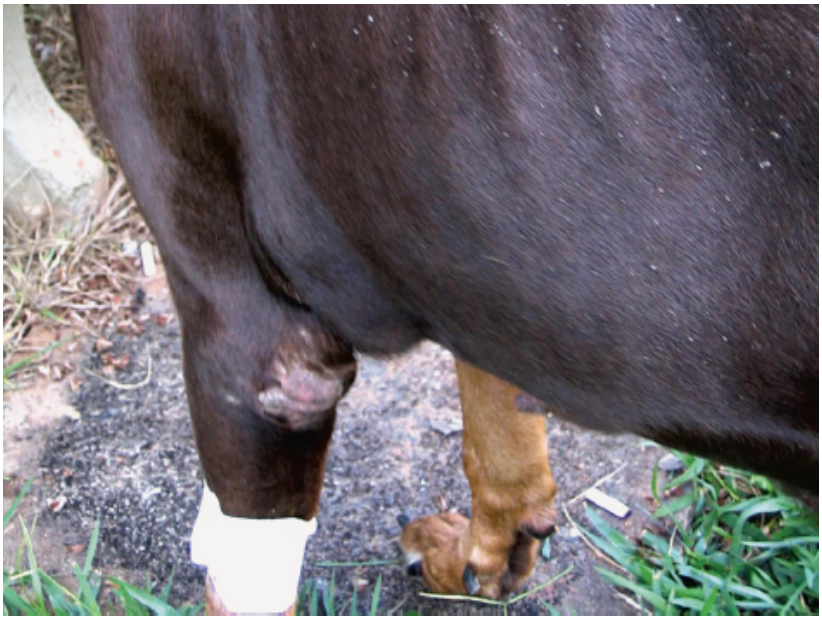


Figura 49.2 Aumento de linfonodos axilares (linfoma multicêntrico) em cão da raça Dobermann.

O linfoma alimentar é pouco comum nos cães e frequente nos gatos. A maioria dos gatos que apresentam esse tipo de linfoma tem idade avançada e é negativa para o vírus FeLV. Pode acometer qualquer segmento intestinal, sendo comum o envolvimento de linfonodos mesentéricos (Figuras 49.3 e 49.4). Os principais sintomas são anorexia, perda de peso e hipoproteinemia decorrente de má absorção, além de êmese e diarreia.

Em razão da sua alta incidência em gatos, essa localização do linfoma têm sido mais bem caracterizada particularmente nessa espécie. Estudos mais recentes consideram, histologicamente, dois grandes grupos de linfomas intestinais felinos: os de mucosa (quando envolvem a mucosa e lâmina própria) e os transmurais (quando há invasão da submucosa e musculatura). Mais de 90% dos linfomas intestinais felinos de células T são localizados no intestino delgado, ao passo que os de células B são geralmente múltiplos e não raro comprometem o estômago, o intestino grosso e a junção ileocecocólica concomitantemente. A maioria dos gatos com linfoma intestinal (mais de 80%) apresenta o linfoma T de mucosa de baixo grau, com tempo médio de sobrevida de 29 meses. Mais de 90% dos gatos com linfoma intestinal de células B são transmurais, localizados predominantemente em intestino grosso. Esses animais apresentam tempo médio de sobrevida de 3,5 meses. Apenas 30% dos linfomas intestinais de baixo grau em gatos apresentam aumento de volume palpável durante o exame clínico. Linfoma gástrico felino em estágios iniciais apresenta índice de remissão de 75%, já o tempo de sobrevida parece ser mais longo nos pacientes que alcançam remissão completa, comparando-se aos que apresentam apenas remissão parcial. Já nos cães, alguns estudos apontam que a localização em cólon e reto pode sugerir excelente prognóstico com média de sobrevida superior a 4 anos. Em sua maioria, são linfomas de células B, cujo procedimento cirúrgico pode ser curativo, a depender do estádio clínico.

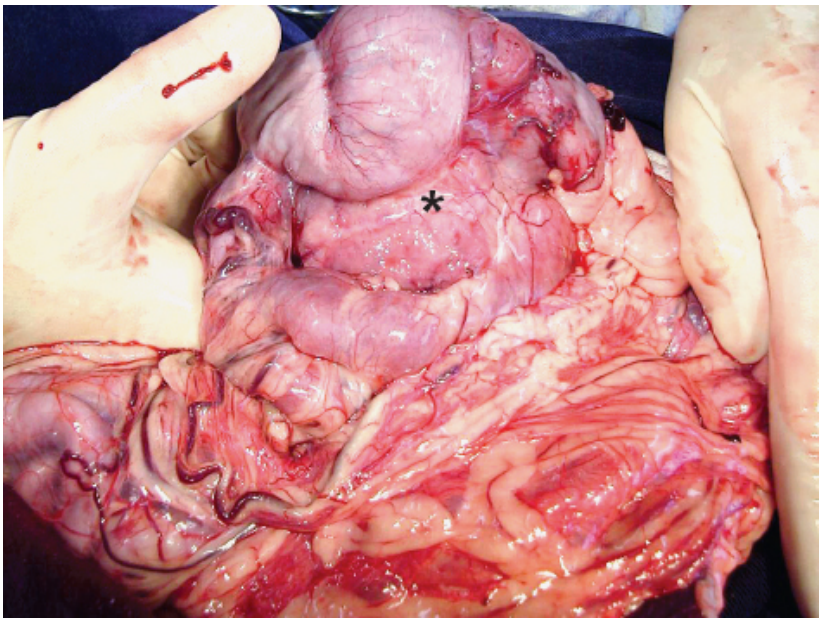


Figura 49.3 Linfoma alimentar em cão. É possível observar formação neoplásica (*) envolvendo alças intestinais.

*

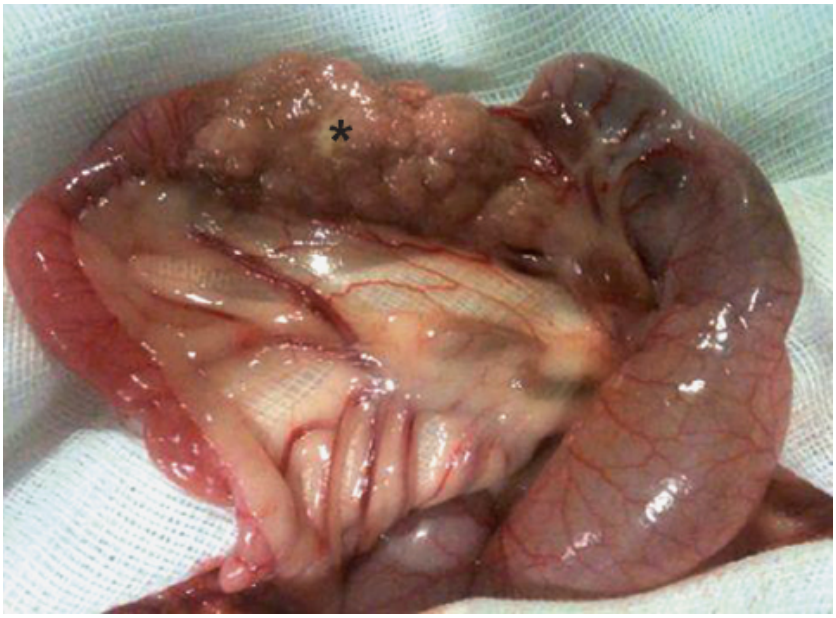


Figura 49.4 Linfoma alimentar em gato. É possível notar formação neoplásica (*) comprometendo segmento de alça intestinal.

Pode-se observar a inflamação linfocítica-plasmocítária pelo exame histopatológico, tornando complexa a diferenciação de enterites com esse tipo de infiltrado. Baço e fígado também podem estar comprometidos nessa apresentação do linfoma. Um subtipo do linfoma alimentar, raramente identificado nos gatos, é conhecido como linfoma de linfócitos grandes granulares (LLGG) e origina-se, na maior parte dos casos, nos órgãos do trato gastrintestinal, principalmente no estômago, no jejuno e nos linfonodos mesentéricos, podendo envolver em menor frequência outros órgãos, como fígado, baço, pâncreas, rins, vesícula urinária, glândula adrenal, coração, pulmão, glândula salivar, cérebro, coluna vertebral e pele. Os pacientes felinos com LLGG são, em geral, negativos para FeLV.

A apresentação cutânea nos cães é a forma mais complexa do ponto de vista terapêutico, uma vez que poucos animais respondem ao tratamento. Na espécie felina, ocorre em animais mais velhos e negativos para FeLV. O linfoma cutâneo pode envolver a mucosa oral e outros órgãos, como linfonodos, baço, fígado e medula óssea. Cerca de 50% dos cães apresentam comprometimento de mucosa. É classificado em epiteliotrópico (presença de linfócitos neoplásicos na epiderme, geralmente de origem T) e não epiteliotrópico (presença de linfócitos neoplásicos na derme, geralmente de origem B). O linfoma epiteliotrópico, também conhecido por micose fungoide (Figura

49.5), pode apresentar as variantes reticulose pagetoide (caracterizada pela presença de células malignas exclusivamente na epiderme) ou a rara e agressiva síndrome de Sézary, em que há presença acentuada das células neoplásicas no sangue periférico, constituindo a forma leucêmica da micose fungoide. Pelo exame histopatológico, em estádios mais avançados da micose fungoide, podem-se visibilizar agregados de linfócitos, plasmócitos, histiócitos e eosinófilos na porção superior da derme, comprimindo ou infiltrando a epiderme, conhecidos como microabscessos de Pautrier. Sua identificação ocorre em apenas 23% dos casos. Cães com micose fungoide apresentam em média 10 anos de idade e alcançam tempo médio de sobrevida de 5 meses.



Figura 49.5 Micose fungoide em cão sem raça definida. É possível observar lesões eritematosas, nodulares e em placa, com áreas crostosas em diferentes estádios de evolução.

Outras localizações comuns do linfoma incluem sistema nervoso, coração, olhos, nasofaringe, ossos, testículos, vesícula urinária e pênis, entre outros órgãos.

Sinais clínicos

Os sinais clínicos surgem de acordo com sua localização. Animais com linfoma multicêntrico em estádios iniciais podem apresentar-se assintomáticos. O sinal clássico é o aumento dos linfonodos, inicialmente dos submandibulares, pré-escapulares e axilares, progredindo para linfadenomegalia generalizada. Esse quadro pode levar a edema em um ou mais membros ou, em alguns casos, causar edema generalizado. É

comum a ocorrência de hepatoesplenomegalia, muitas vezes diagnosticada por palpação abdominal. Além da linfadenopatia, sinais inespecíficos comuns em cães e gatos com linfoma incluem dor (principalmente quando há abscedação do linfonodo) e desconforto, apatia, febre (síndrome paraneoplásica), hiporexia a anorexia (resultando em emagrecimento), efusão torácica e ascite. Observa-se a síndrome da veia cava cranial quando o aumento dos linfonodos mediastinais e torácicos comprime a veia cava cranial causando edema de cabeça (Figura 49.6) e pescoço, além disso é mais frequente nos linfomas mediastinais (Figura 49.7). Nesse tipo de linfoma, é comum que os animais apresentem alterações respiratórias, como dispneia e tosse, consequente à efusão pleural ou à formação neoplásica no mediastino. A compressão do esôfago pode comprometer a inervação simpática e causar engasgos, regurgitação e disfagia, além de, ocasionalmente, acarretar a síndrome de Horner (Figura 49.8). Podem-se observar também poliúria e polidipsia decorrentes da hipercalcemia. Em pacientes com linfoma alimentar, os principais sinais clínicos são hiporexia a anorexia, êmese, diarreia e perda de peso, além de desconforto abdominal. Porém, sinais de obstrução intestinal e peritonite podem dificultar seu diagnóstico. Já os sinais clínicos do linfoma cutâneo são variáveis. As lesões iniciam-se por eritema, descamação, despigmentação, alopecia, evoluindo para a formação de placas e nódulos, além de ulcerações locais. É comum que as lesões apresentem aspecto arciforme, serpiginoso ou mesmo em forma de ferradura (Figura 49.9). Cerca de 50% dos casos manifestam hipopigmentação focal. O prurido é variável, de ausente a intenso, mas é comum. Pode-se observar também o comprometimento de junções mucocutâneas, incluindo a cavidade oral (Figura 49.10). A micose fungoide apresenta curso crônico, e frequentemente os pacientes têm histórico de dermatite fúngica não responsiva a nenhum tipo de tratamento, daí a importância do diagnóstico diferencial entre as duas enfermidades.

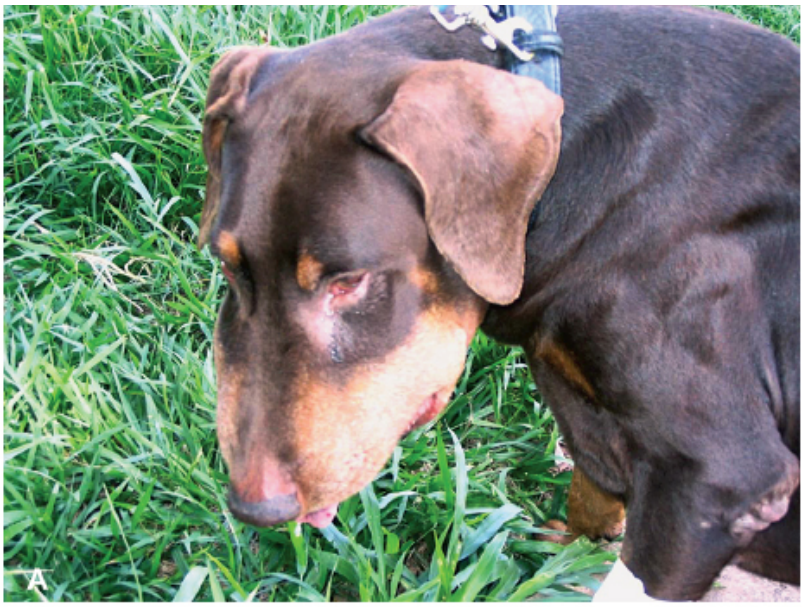




Figura 49.6 A. Cão da raça Dobermann com linfoma multicêntrico. É possível observar edema de face decorrente da compressão da veia cava cranial pelos linfonodos mediastinais e torácicos. B. Cão da raça Dobermann com linfoma multicêntrico. É possível verificar edema de cabeça decorrente da compressão da veia cava cranial pelos linfonodos mediastinais e torácicos.

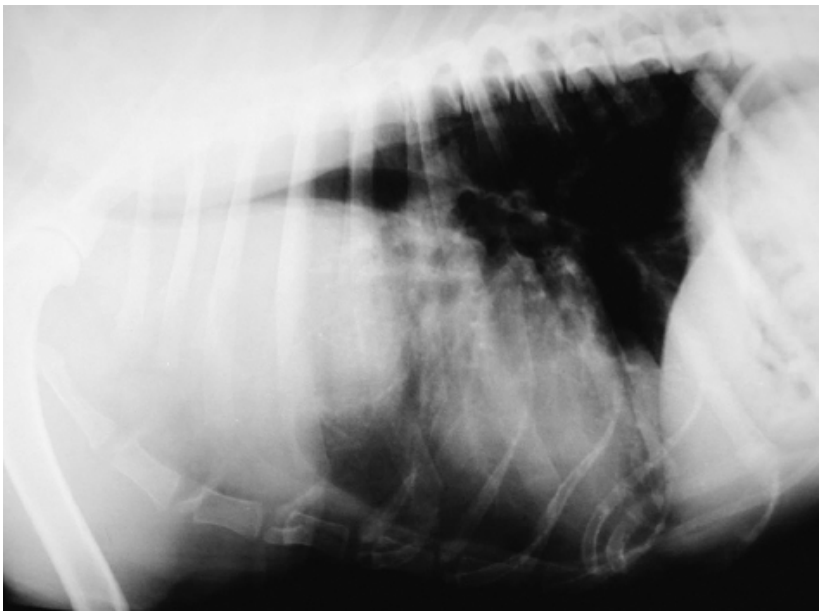


Figura 49.7 Projeção radiográfica lateral do tórax de um cão com linfoma mediastinal. É possível notar massa radiopaca cranial ao coração, promovendo deslocamento dorsal da traqueia.

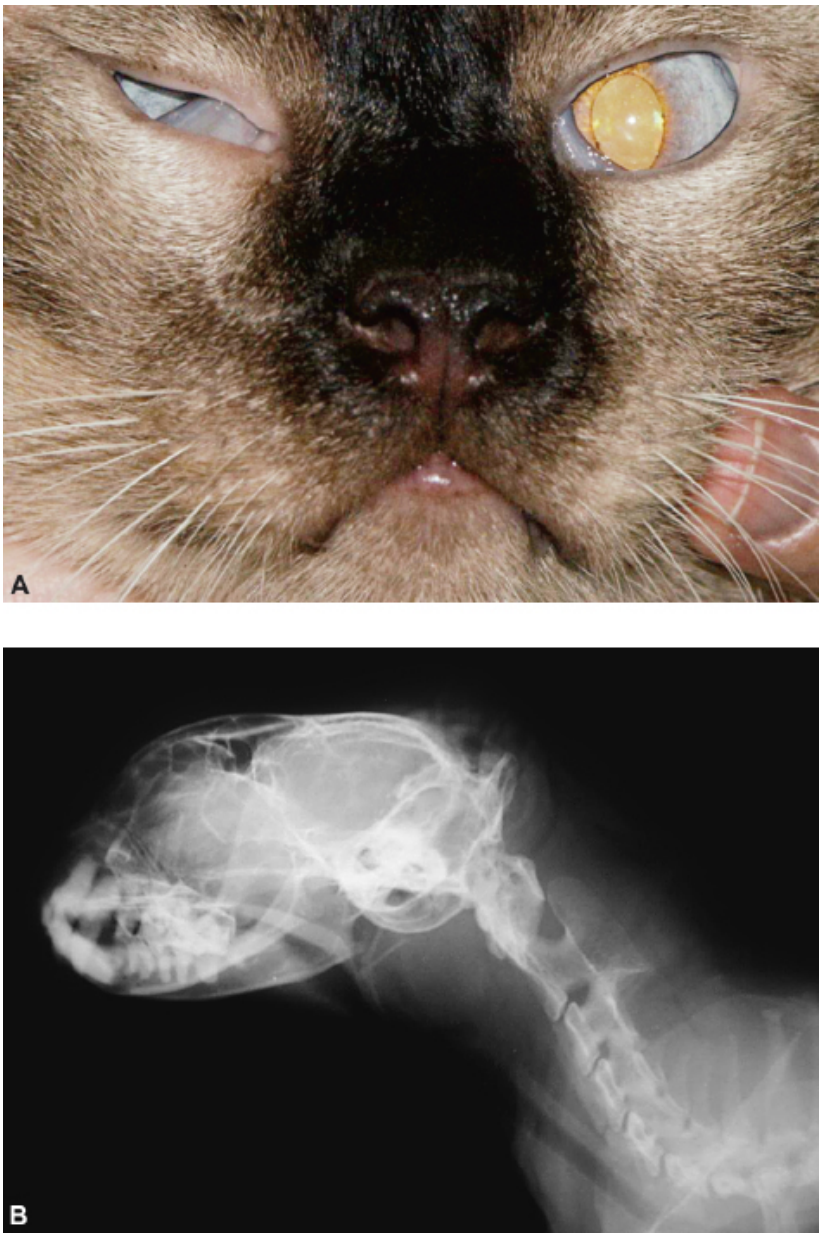


Figura 49.8 A. Gato da raça Siamês, com linfoma multicêntrico, apresentando síndrome de Horner. B. Projeção radiográfica lateral de região da faringe ilustrando a presença de massa radiopaca retrofaríngea projetando-se para o interior da região retrofaríngea.

Os sinais clínicos dos linfomas de localização extranodal variam de acordo com o órgão afetado. Animais com linfoma cardíaco costumam apresentar intolerância ao exercício, tosse e arritmias, decorrentes de efusão pericárdica e tamponamento cardíaco. Linfoma pericárdico também deve ser considerado, haja vista uma recente descrição em 7 gatos, dos quais 6 sobreviveram até 11 dias. Quando localizado no sistema nervoso central, o principal sinal é convulsão. Em gatos, o sistema nervoso central é local frequente de metástases dos linfomas renais. No linfoma ocular primário, ocorrem, com

frequência, uveíte, glaucoma, hipópio e hifema. É possível que ocorram formação de nódulos oculares, infiltração do nervo óptico e comprometimento da retina. Entretanto, a uveíte também pode ser secundária ao linfoma multicêntrico, principalmente nos cães e em estádios mais avançados (Figura 49.11). Os sinais de linfoma renal estão relacionados com insuficiência renal, e os rins podem estar aumentados de tamanho, firmes e irregulares. O linfoma renal em gatos é quase invariavelmente bilateral e cerca de 40% desenvolvem sinais neurológicos concomitantemente. O principal sinal clínico em gatos acometidos por linfoma nasal é a deformidade facial, frequentemente acompanhada por secreção serossanguinolenta (Figura 49.12).



Figura 49.9 Cão sem raça definida com linfoma cutâneo. É possível observar lesões arciformes eritematosas, características dessa apresentação.



Figura 49.10 Cão com linfoma cutâneo apresentando lesão na mucosa gengival.

Animais com anorexia, perda de peso, fraqueza muscular, letargia, poliúria e polidipsia geralmente apresentam hipercalcemia, que pode resultar em depressão do sistema nervoso central e coma. Podem-se observar também febre, caquexia e neuropatias em pacientes com linfoma. Todavia, esses sinais tendem a diminuir ou desaparecer com o início da terapia antineoplásica.

Diagnóstico

O plano diagnóstico deve incluir o exame citológico e/ou histopatológico do tecido comprometido. Entretanto, a realização de exames complementares é importante para caracterizar o estadiamento clínico, fornecendo informações sobre a extensão da doença no paciente. Os exames de auxílio diagnóstico mais utilizados compreendem hemograma, testes de função hepática e renal, proteinograma, mielograma, exames radiográficos do tórax, ultrassonografia abdominal e, em gatos, testes sorológicos para FIV e FeLV.

As anormalidades hematológicas resultam do comprometimento da medula óssea pelo linfoma, levando à redução da hematopoese, mas também podem ocorrer por destruição (imunomediada) das células ou sequestro esplênico. Anemia (normocítica normocrômica e não regenerativa) é comum e geralmente de caráter crônico ou, com menor frequência, hemolítica de origem imunomediada. Observa-se leucocitose com

aumento de neutrófilos bastonetes com maior frequência em relação à leucopenia, podendo indicar infecções secundárias.



Figura 49.11 Cão da raça American Pitbull com linfoma multicêntrico. É possível verificar uveíte bilateral.



Figura 49.12 Gato, sem raça definida, com linfoma nasal, apresentando deformidade facial.

Anemia, linfocitose, neutropenia, trombocitopenia e presença de linfócitos atípicos ou linfoblastos circulantes sugerem envolvimento da medula óssea, como ocorre em pacientes em estádio V do linfoma. Diante dessa suspeita, a punção da medula óssea, objetivando o mielograma, pode auxiliar na confirmação de seu comprometimento.

Nessa situação, a diferenciação entre linfoma e leucemia torna-se, algumas vezes, desafiadora.

O perfil bioquímico sérico de pacientes com linfoma encontra-se frequentemente alterado. O aumento de enzimas hepáticas sugere envolvimento do fígado (estádio IV), bem como permite avaliar a intensidade do comprometimento desse órgão, embora somente a avaliação histopatológica confirme seu comprometimento. A mensuração da enzima lactato desidrogenase (LDH) sérica é rotineiramente realizada em pacientes humanos com linfoma sob tratamento e apresenta relativa utilidade como marcador. Embora tenha a mesma utilidade, segundo alguns estudos realizados em cães com linfoma, esse índice ainda não é bem estabelecido para a espécie.

A hipercalcemia é a síndrome paraneoplásica mais frequentemente relatada em pacientes com linfoma, sobretudo nos de origem T. Acredita-se que uma das principais causas relacionadas com essa alteração seja decorrente da produção de uma proteína relacionada com o paratormônio (*parathyroid hormone-related protein* – PTH-rp), excretado pelas próprias células tumorais. Outras causas incluem reabsorção óssea local (por seu desenvolvimento na medula óssea) ou osteólise, quando ocorre em tecido ósseo. No entanto, deve-se ter cautela na interpretação dos valores de cálcio sérico, sobretudo quando o animal apresentar hipoalbuminemia, outra alteração bioquímica comum em pacientes com linfoma. Em indivíduos normais, aproximadamente 40% do cálcio sérico total está ligado à albumina e quase todo o restante apresenta-se ionizado, sendo essa a sua forma ativa. Portanto, é recomendável que se determine a concentração do cálcio sérico ionizado ou que se corrija a concentração do cálcio sérico total pelas concentrações de albumina ou de proteína total.

A função renal anormal frequentemente acompanha a hipercalcemia, responsável por causar azotemia renal pela precipitação dos íons de cálcio nos túbulos renais, progredindo para insuficiência renal. Dessa forma, a avaliação sequencial dos testes de função renal torna-se bastante útil no monitoramento do tratamento e da evolução da doença. Devem-se avaliar pacientes que exibem alta concentração de proteína total, comum nos linfomas alimentares, ou com evidência da fração de globulina alta no perfil bioquímico, mediante eletroforese sérica. Gamopatias monoclonais (comuns nos cães e raras nos gatos) constituem síndrome paraneoplásica e estão associadas principalmente aos linfomas de células B, que promovem síntese excessiva de uma imunoglobulina monoclonal ou uma subunidade da imunoglobulina, representada pelo aumento na fração gama no proteinograma. Podem-se observar hipoalbuminemia e picos nas frações

alfa-2 e beta em proteinogramas de cães com linfoma, resultantes do aumento de proteínas de fase aguda como parte da reação inflamatória.

Animais com linfoma multicêntrico ou mediastinal podem apresentar linfadenomegalia mediastinal, visível ao exame radiográfico do tórax. Deve-se realizar esse exame em três incidências diferentes, permitindo a investigação de metástase pulmonar, causada pela infiltração das células neoplásicas nos linfonodos torácicos e mediastinais. Assim, também se torna possível a identificação de efusão pleural ou pericárdica. Nos casos de linfoma cardíaco, deve-se realizar a ecocardiografia. Para avaliação abdominal, o exame radiográfico e a ultrassonografia são auxiliares na detecção de envolvimento hepático, esplênico, intestinal e de linfonodos mesentéricos, bem como para o diagnóstico de ascite. Indicam-se endoscopia e/ou colonoscopia para cães e gatos com linfoma alimentar, devendo-se realizar a biopsia incisional concomitantemente. É importante enfatizar que o linfoma intestinal pode se apresentar apenas por espessamento de alças, sem massa abdominal palpável, dificultando o diagnóstico. Tomografia computadorizada, ressonância magnética, cintigrafia e tomografia por emissão de pósitrons (PET/CT, *positron emission tomography/computed tomography*) são excelentes na determinação precisa da extensão e da localização da neoplasia, bem como na determinação de metástases a distância, mas a utilização dessas técnicas na Medicina Veterinária é limitada, principalmente pelo alto custo dos equipamentos.

A citologia aspirativa por agulha fina frequentemente permite definir o diagnóstico de linfoma em cães. Esse procedimento minimamente invasivo oferece vantagens, como diagnóstico quase imediato com baixo índice de falso-negativo e de fácil realização. O líquido ascítico ou de efusão torácica e o líquido cerebrospinal (nos linfomas em sistema nervoso) também devem ser submetidos à avaliação citológica. Contudo, deve-se efetuar a biopsia incisional ou excisional do tecido comprometido para avaliação e classificação histopatológica.

Atualmente, propõem-se vários esquemas de classificação histopatológica do linfoma não Hodgkin em seres humanos, sendo estes adaptados para os animais domésticos. As classificações histológicas mais apropriadas e que têm sido utilizadas em estudos com cães e gatos são a Kiel, a Working Formulation do National Cancer Institute (WF-NCI), a Revised European American Lymphoma Classification (REAL) e a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS). A primeira e a última são as que mais bem têm se adaptado ao diagnóstico dos linfomas em cães e gatos. Morfologicamente, são determinados o padrão de crescimento (difuso ou folicular) e a constituição celular

(células pequenas ou grandes, clivadas ou não e diferenciação plasmocitária). Com a avaliação histopatológica, é possível classificar os linfomas em diferentes categorias, de acordo com o grau de malignidade. Os linfomas de baixo a médio grau de malignidade abrangem os linfomas linfocítico, centrocítico, centrocítico-centroblástico, linfomas de células T pleomórfico, linfoplasmacítico e os linfomas de zona T. Cães com linfoma de zona T de baixo grau devem ser avaliados com cautela, considerando-se o estadiamento clínico da doença, uma vez que a quimioterapia pode estar associada a redução do tempo de sobrevida. Os linfomas de alto grau de malignidade classificam-se em imunoblástico, centroblástico, linfoblástico e linfoma de grandes células anaplásico. Os cães apresentam, com maior frequência, linfomas de médio a alto grau, independentemente do esquema de classificação histológica empregado. Aparentemente, em cães, o tipo histológico mais comum é o difuso de grandes células de origem B (centroblástico ou imunoblástico). Cães com linfoma T de alto grau são os que apresentam pior prognóstico. Adicionalmente, existe forte associação do índice mitótico com o grau de malignidade nos linfomas multicêntricos caninos. Em gatos, mais da metade dos linfomas é de alto grau e um terço do total é do tipo imunoblástico. Ainda para essa espécie, uma entidade particular de linfoma, que compreende aproximadamente 10% dos casos, pode ser identificada. Conhecido por LLGG, as células são caracterizadas morfologicamente por serem maiores, com citoplasma mais abundante e grânulos proeminentes azurofílicos, existindo associação entre a morfologia de linfócitos grandes granulares com as células *natural killer* (NK) e linfócitos T citotóxicos.

Outra classificação importante no diagnóstico do linfoma é a determinação do imunofenótipo T ou B. Este pode ser determinado por diferentes técnicas, entre elas a citometria de fluxo e a reação em cadeia de polimerase (*polymerase chain reaction* – PCR). A imunocitoquímica e a imuno-histoquímica são mais amplamente realizadas, utilizando-se anticorpos anti-CD3 e anti-CD79α. Linfomas de origem B apresentam imunorreatividade positiva para CD79α e negativa para CD3 (CD79a+/CD3-), ao passo que os de origem T são positivos para CD3+ e negativos para CD79a (CD3+/CD79a-). Opcionalmente, o anticorpo anti-CD20 pode ser utilizado como marcador para linfócitos B. Também é possível que ocorra imunorreatividade positiva para ambos os linfócitos B e T, confirmando celularidade mista. Porém, esse diagnóstico deve ser cauteloso, uma vez que alguns linfomas de origem B apresentam infiltrado de linfócitos T, caracterizando um linfoma de células B rico em células T. Quando não há imunorreatividade para esses anticorpos, o imunofenótipo é considerado nulo,

observado em menos de 5% dos casos de linfomas caninos. O imunofenótipo B é o mais comum entre cães e gatos, embora frequências equivalentes de T e B estejam sendo cada vez mais relatadas em cães. Pacientes com linfoma de células T apresentam prognóstico desfavorável e tempo em remissão e de sobrevida mais curtos, além de não responderem bem à quimioterapia antineoplásica. Contudo, para gatos, o imunofenótipo não é considerado fator prognóstico tão seguro, como se tem demonstrado nos cães e humanos.

Diagnóstico diferencial

Devem-se diferenciar outras enfermidades que causam linfadenomegalia nos cães do linfoma multicêntrico, como as de origem infecciosa (erliquiose, leishmaniose e toxoplasmose), imunomediada (como lúpus e pênfigo) ou mesmo metástase de outras neoplasias. Nos gatos, a linfadenopatia reacional, frequentemente observada nos animais jovens, pode provocar febre e gamopatia, alterações que também podem ser observadas em felinos com linfoma. Para os linfomas mediastinais ou multicêntricos que causam efusão pleural, o diagnóstico diferencial inclui insuficiência cardíaca, hemo, quilo ou piotórax, além de outras neoplasias, como mesotelioma e timoma. Doença intestinal inflamatória, enterites de infiltrado linfocítico-plasmocitário, corpos estranhos, gastrites ou úlceras e outras neoplasias do trato gastrintestinal consistem nas principais doenças do diagnóstico diferencial do linfoma alimentar. Muitos casos de linfoma cutâneo são equivocadamente identificados como dermatites fúngicas e bacterianas.

Estadiamento

Uma vez estabelecido o diagnóstico, deve-se determinar o estádio clínico de acordo com a extensão e a gravidade da doença em que o paciente se encontra (Quadros 49.1 e 49.2). O estadiamento clínico obedece às regras estabelecidas pela OMS e pode ser utilizado para cães e gatos. Para ambas as espécies, os estádios III, IV e V são os mais frequentes, haja vista a inabilidade dos proprietários em identificar os estádios iniciais. O estadiamento clínico é de fundamental importância para a definição do prognóstico e a escolha da terapia.

Tratamento

A poliquimioterapia é a modalidade terapêutica mais utilizada e eficaz no tratamento de cães com linfoma. Em geral, a remissão nos cães com linfoma multicêntrico é em torno

de 80% e o tempo em remissão varia de 4 a 8 meses. Nos gatos, o índice de resposta é menor e o tempo em remissão é mais curto.

Quadro 49.1 Estadiamento clínico para o linfoma em cães.

Estádio I: envolvimento limitado a um linfonodo ou tecido linfoide (exceto medula óssea)
Estádio II: envolvimento de linfonodos regionais
Estádio III: aumento generalizado dos linfonodos
Estádio IV: envolvimento do fígado e/ou baço, com ou sem estádios I, II ou III
Estádio V: envolvimento do sangue, medula óssea, com ou sem estádios I, II, III ou IV

a = sem sinais sistêmicos; b = com sinais sistêmicos. As letras a e b são subclassificações de todos os estádios.

Quadro 49.2 Estadiamento clínico para o linfoma em gatos.

Estádio I: • Nódulo solitário (extranodal) ou em um único linfonodo (ou órgão linfoide) • Inclui tumores intratorácicos
Estádio II: • Presença de um tumor extranodal com envolvimento do linfonodo regional • Envolvimento de dois ou mais linfonodos do mesmo lado do diafragma • Presença de dois tumores extranodais localizados do mesmo lado do diafragma, com ou sem envolvimento dos linfonodos regionais • Presença de um nódulo primário localizado no trato gastrintestinal excisável, comumente na região ileocecal, com ou sem envolvimento apenas do linfonodo mesentérico relacionado

Estádio III: • Presença de dois tumores extranodais em lados opostos do diafragma • Aumento de dois ou mais linfonodos acima e abaixo do diafragma • Nódulo intra-abdominal primário não excisável • Nódulos paraespinal ou epidural, independente das outras áreas tumorais
Estádio IV: estádios I, II ou III, com envolvimento do fígado e/ou baço
Estádio V: estádios I, II, III ou IV, com envolvimento inicial do sistema nervoso central e/ou medula óssea

a = sem sinais sistêmicos; b = com sinais sistêmicos. As letras a e b são subclassificações de todos os estádios.

A quimioterapia antineoplásica fundamenta-se em três etapas: indução, manutenção e reindução da remissão ou terapia de resgate. Na fase de indução, as doses são maiores e o intervalo entre as sessões de quimioterapia é mais curto. Após a remissão, durante a fase de manutenção, as doses utilizadas são menores e o intervalo entre as sessões é maior. O objetivo dessa fase é manter a remissão clínica da doença. A terapia de resgate é a tentativa de uma segunda ou terceira remissão com um curso agressivo de quimioterapia.

Pelo caráter mielossupressivo dos agentes antineoplásicos, deve-se realizar hemograma completo do paciente a cada sessão de quimioterapia, uma vez que a leucopenia é um fator limitante do tratamento. Os fármacos quimioterápicos que causam leve mielossupressão e são geralmente seguros mesmo com contagens baixas de leucócitos e plaquetas incluem prednisona, vincristina e L-asparaginase. Preconiza-se que os pacientes apresentem valores acima de 2.000 leucócitos/m ℓ e 70.000 plaquetas/m ℓ para administração dos antineoplásicos. Caso a contagem dessas células encontre-se abaixo desses valores, deve-se suspender a quimioterapia por 1 semana e restituir posteriormente, com doses menos intensas e frequentes. Após iniciado o tratamento, a resposta do paciente à quimioterapia deve ser monitorada a cada sessão e classificada em:

• Remissão completa: desaparecimento da doença clínica

• Remissão parcial: diminuição em 50% do tamanho do tumor, sem evidência de novos focos
• Doença estável: diminuição ou aumento em até 50% do tamanho do tumor, sem desenvolvimento de outro foco
• Doença progressiva: aumento de pelo menos 50% do tamanho do tumor ou o aparecimento de novos tumores.

Alguns fatores podem influenciar a resposta ao tratamento e devem ser considerados na escolha do protocolo a ser instituído. São eles:

• Localização anatômica: para o linfoma cutâneo epiteliotrópico, embora a resposta inicial possa ser favorável, é geralmente de curta duração
• Classificação histológica: linfomas de alto grau de malignidade apresentam remissão completa com maior frequência, em relação aos linfomas de baixo grau
• Imunofenótipo: cães com linfomas de células T apresentam tempo de remissão mais curto em relação aos de células B
• Estádio clínico: pacientes que não apresentam os sinais sistêmicos da doença (subestádio A) estão mais aptos a tolerar protocolos agressivos na indução da quimioterapia
• Hipercalcemia: relacionada com períodos de remissão mais curtos em relação aos animais que não apresentam essa síndrome paraneoplásica.

Outro fator decisivo na resposta do paciente ao tratamento é a resistência a múltiplos fármacos, fenômeno de resistência cruzada das células a uma variedade de agentes que não estão estrutural ou funcionalmente relacionados. O principal mecanismo conhecido está relacionado com uma glicoproteína de membrana conhecida como glicoproteína-P. As células que expressam essa proteína, após o primeiro contato com o quimioterápico, apresentam a capacidade de expulsá-lo para o meio extracelular. Assim, o potencial de ação dos antineoplásicos torna-se bastante reduzido. Por essa razão, a prednisona, se administrada anteriormente à quimioterapia, pode causar resistência aos fármacos e diminuir o tempo de sobrevida do paciente.

Em razão da alta sensibilidade dos linfócitos neoplásicos aos antineoplásicos, animais em estádio clínico mais avançado (IV e V) são suscetíveis ao desenvolvimento da síndrome de lise tumoral aguda. Esta é causada pela rápida lise das células tumorais logo após a quimioterapia, tendo sido relatada esporadicamente em cães. Com a morte das células neoplásicas, ocorre liberação de grande quantidade dos seus componentes intracelulares, causando hiperfosfatemia, hiperpotassemia, hipocalcemia e acidose

metabólica, com ou sem azotemia. Essa síndrome apresenta curso agudo e evolui para o choque. Deve-se realizar o tratamento imediatamente com fluidoterapia intensiva e correção dos distúrbios eletrolíticos e do desequilíbrio acidobásico. Podem-se adotar algumas medidas de prevenção para diminuir o risco de desenvolver essa síndrome em pacientes com maior risco. Esses animais devem ser submetidos à fluidoterapia alguns minutos antes da administração da quimioterapia e mantida por horas. Outra conduta é administrar o agente citotóxico em doses fracionadas.

Protocolos de quimioterapia

Há dezenas de protocolos atualmente disponíveis para o tratamento dos linfomas em cães e gatos. O protocolo com ciclofosfamida, vincristina e prednisona (COP) (Tabela 49.1) é um dos mais antigos e tem sido base para muitos outros protocolos quimioterápicos. Pode ser utilizado para linfomas de baixo grau ou em situações nas quais se deve evitar a doxorrubicina. Já o protocolo que adiciona a citarabina ao COP na fase de indução é denominado COAP (Tabela 49.2). A citarabina é indicada para os linfomas felinos de localização renal ou nos casos de linfomas que comprometem o sistema nervoso. Este protocolo é amplamente utilizado na Universidade de Ohio e é seguido por uma fase de manutenção com clorambucila, metotrexato e prednisona, administrados exclusivamente por VO. Contudo, vários estudos comprovam que os protocolos que introduzem a doxorrubicina (hidroxidaunomicina) à combinação ciclofosfamida-vincristina-prednisona (CHOP) são os que promovem tempo em remissão e de sobrevida mais longos. Os protocolos que têm proporcionado melhores resultados são os da Universidade de Wisconsin (UW; Tabelas 49.3 e 49.4), uma vez que grande parte dos pacientes apresenta sobrevida de 1 a 2 anos. O protocolo de eleição para cães é o *UW; Short* de 19 semanas (UW-19), um protocolo curto, intensivo e que não requer manutenção. Todavia, alguns animais mais debilitados não toleram a administração semanal dos fármacos, principalmente a partir da 2ª semana, fazendo-se necessário aumentar o intervalo entre as aplicações.

Tabela 49.1 Protocolo COP (ciclofosfamida, vincristina e prednisona) para cães e gatos.

Semana de administração	Ciclofosfamida 300 mg/m², VO ou IV	Vincristina 0,75 mg/m², IV	Prednisona* 1 a 2 mg/kg, VO
Indução			

1ª	x	x	x
2ª		x	x
3ª		x	x
4ª	x	x	x
Manutenção (durante 1 ano)			
7ª	x	x	x
10ª	x	x	x
13ª	x	x	x
16ª	x	x	x
19ª	x	x	x
22ª	x	x	x

* Cães: 1 mg/kg/dia na primeira semana. A partir da segunda semana, administrar em dias alternados; gatos: iniciar na dose de 2 mg/kg. VO = via oral; IV = via intravenosa.

A escolha do protocolo ainda é um desafio no tratamento dos linfomas. Em razão da facilidade em se diagnosticar linfomas pelo exame citológico, a falta de hábito em se realizar o exame histopatológico e a imunofenotipagem nesse tumor impede a determinação precisa do grau de malignidade. Consequentemente, o aprimoramento e a adequação dos protocolos de quimioterapia são prejudicados. Portanto, o que se faz na maioria dos casos é utilizar protocolos que comprovadamente promovam tempo de sobrevida mais duradouro, como o UW-19. Possivelmente, muitos animais com linfoma de baixo grau são desnecessariamente tratados com esse protocolo intensivo apesar de apresentarem um curso longo se tratados apenas com clorambucila e prednisona (como alguns linfomas alimentares felinos).

Tabela 49.2 Protocolo COAP (ciclofosfamida, vincristina, citarabina e prednisona) para cães e gatos[#].

Semana de administração	Ciclofosfamida* 50 mg/m^2, VO	Vincristina 0,5 mg/m2, IV	Citarabina** 100 mg/m^2, IV	Prednisona*** 40 mg/m^2, VO
1ª	x	x	x	x
2ª	x	x		x
3ª	x	x		x
4ª	x	x		x
5ª	x	x		x
6ª	x	x		x
7ª	x	x		x
8ª	x	x		x

Observação: a manutenção é feita com clorambucila, 20 mg/m^2, VO; metotrexato, 2,2 mg/m^2, VO; e prednisona, 20 mg/m^2,VO. Nessa fase, a clorambucila é administrada em semanas alternadas, o metotrexato, a cada 2 dias, e a prednisona, em dias alternados. O tratamento é realizado exclusivamente VO. Manter por 1 ano ou até ocorrer recidiva.

Gatos: a fase de indução é realizada até a 6ª semana.

* Administrar a dose de 50 mg/m^2 em dias alternados em cães; administrar 200 a 300 mg/m^2 a cada 3 semanas em gatos.

** Cães: 100 mg/m^2, IV (gotejamento), uma vez ao dia, ou 50 mg/m^2, SC, duas vezes ao dia, durante 4 dias; gatos: realizar apenas em 2 dias.

*** 40 mg/m^2 diariamente na primeira semana. A partir da segunda semana, administrar 20 mg/m^2 em dias alternados.

VO = via oral; IV = via intravenosa; SC = via subcutânea.

Tabela 49.3 Protocolo UW-Madison-Short (19 semanas) para cães.

Semana de administração	Prednisona* 2 mg/kg^2, VO	Vincristina 0,7 mg/m^2, IV	Ciclofosfamida** 250 mg/m^2, IV	Doxorrubicina*** 30 mg/m^2, IV

1ª	x	x		
2ª	x		x	
3ª	x	x		
4ª	x			x
6ª		x		
7ª			x	
8ª		x		
9ª				x
11ª		x		
12ª			x	
13ª		x		
14ª				x
16ª		x		
17ª			x	
18ª		x		
19ª				x

* 2 mg/kg, VO, diariamente na primeira semana; 1,5 mg/kg na segunda; 1 mg/kg na terceira; 0,5 mg/kg na quarta semana.

** Opcionalmente, a ciclofosfamida pode ser administrada VO. Para evitar a cistite hemorrágica estéril, administra-se furosemida na dose de 1 mg/kg, IV. Caso ocorra, a ciclofosfamida deve ser substituída por clorambucila na dose de 1,4 mg/m^2 VO.

*** Recomenda-se a administração prévia de difenidramina na dose de 1 mg/kg, IM, para prevenir o risco de reação de hipersensibilidade.

IV = via intravenosa; VO = via oral.

Tabela 49.4 Protocolo UW para gatos.

Semana	L-asparaginase 400 UI/kg, SC	Prednisona* 2 mg/m^2, VO	Vincristina 0,5 a 0,7 mg/m^2, IV	Ciclofosfamida**200 mg/m2, IV	Doxorrubicina*** 25 mg/m^2 ou 1 mg/kg, IV
1ª	x	x	x		
2ª		x		x	
3ª		x	x		
4ª		x			x
6ª			x		
7ª				x	
8ª			x		
9ª					x
11ª			x		
13ª				x	
15ª			x		
17ª					x
19ª			x		

21ª				x	
23ª			x		
25ª					x

* 2 mg/kg, VO, diariamente na 1ª e 2ª semanas; 1 mg/kg na 3ª e 4ª; a partir da 5ª semana, administrar em dias alternados.

** Opcionalmente, a ciclofosfamida pode ser administrada por VO.

*** Recomenda-se a administração prévia de difenidramina na dose de 1 mg/kg, IM, para prevenir o risco de reação de hipersensibilidade.

IV = via intravenosa; VO = via oral.

Alguns protocolos de resgate podem ser empregados em cães com linfoma recidivantes, proporcionando resultados variáveis. Uma vez diagnosticada recidiva, a terapia de resgate pode ser realizada repetindo-se o protocolo de indução, caso o linfoma tenha recidivado depois de pelo menos 3 meses em remissão. Se a recidiva ocorrer em menos de 3 meses de remissão, a recomendação é que se utilizem novos fármacos. A lomustina tem sido utilizada na terapia de resgate, pois não causa resistência cruzada com outros agentes alquilantes. Apresenta habilidade em ultrapassar a barreira hematencefálica, sendo, portanto, indicada nos casos de linfoma em sistema nervoso. A dose recomendada é de 90 mg/m^2 VO, a cada 3 a 6 semanas. Essa dose deve ser reduzida para 70 mg/m^2, caso ocorra leucopenia séria (< L). Animais submetidos ao tratamento com 500 neutrófilos/lomustina devem ser monitorados regularmente mediante realização de hemograma, testes de função renal e principalmente de função hepática. Depois de muitos anos sendo utilizada na fase de indução, a L-asparaginase passou a ser empregada apenas como terapia de resgate, já que comprovadamente não aumenta o tempo de sobrevida quando utilizada inicialmente. Atualmente, existem duas indicações para utilização da L-asparaginase: quando se deseja resposta rápida (como nos casos de síndrome da veia cava cranial) e na terapia de resgate. Quando em associação com a lomustina, constitui um dos protocolos de resgate mais efetivos (Tabela 49.5). Outras opções de terapia de resgate são o protocolo com doxorrubicina e dacarbazina (Tabela 49.6) (caso o paciente não tenha desenvolvido cardiomiopatia secundária à doxorrubicina) e o D-MAC (Tabela 49.7), que consiste na associação de dexametasona, melfalana, actinomicina-D e citarabina.

Há poucos estudos que comprovam a eficácia dos protocolos de resgate na espécie felina. A maioria dos gatos responde apenas parcialmente. Os fármacos de eleição são

basicamente a L-asparaginase e a lomustina. Porém, o último deve ser utilizado com cautela, obedecendo a dose máxima de 60 mg/m^2 e ao intervalo de 3 a 6 semanas entre as administrações.

Tratamento do linfoma cutâneo

Pouco se tem evoluído no tratamento do linfoma cutâneo, haja vista seu baixo índice de resposta à quimioterapia. Podem-se tratar lesões solitárias com excisão cirúrgica e/ou radioterapia. Lesões múltiplas ou extensas podem ser tratadas com quimioterapia, empregando-se os protocolos convencionais. Contudo, o efeito da quimioterapia não costuma ser duradouro.

O linfoma cutâneo epiteliotrópico de imunofenótipo T, mais precisamente a micose fungoide, é um dos poucos casos em que a lomustina é instituída como primeira escolha. Esse fármaco, na dose mínima de 50 mg/m^2 VO, induz remissão na maioria dos casos. A administração da L-asparaginase, quando realizada na dose de 30 UI/kg, 2 vezes/semana, IM, pode proporcionar redução no eritema e na seborreia. Porém, a combinação de lomustina e L-asparaginage, assim como são utilizadas na terapia de resgate, também é recomendada. A dacarbazina também pode promover remissão significativa, quando administrada na dose de 1.000 mg/m^2 IV, a cada 3 semanas.

Aproximadamente 70 a 80% das micoses fungoides caninas apresentam receptores de retinoides RAR e RXR, tornando-se possíveis alvos terapêuticos. A isotretinoína (3 a 4 mg/kg/dia) e o etretinato (1,25 a 1,45 mg/kg/dia) têm proporcionado remissão variável em cães com linfoma cutâneo. A vitamina A participa da regulação do crescimento e da diferenciação do tecido epitelial e, possivelmente, seus análogos, como a isotretinoína e o etretinato, sejam capazes de regular a diferenciação do tecido epitelial e reverter a transformação maligna. Por sua vez, a expressão da ciclo-oxigenase-2 é infrequente nas micoses fungoides de cães, limitando a utilização dos coxibes como parte do tratamento para essa neoplasia.

Tabela 49.5 Protocolo prednisona, lomustina e L-asparaginase para cães.

Semana de administração	Prednisona* 2 mg/m^2, VO	Lomustina 70 mg/m^2, VO	L-asparaginase 400 UI/kg, SC
1ª	X	X	X
2ª	X		

3ª	x		
4ª	x	x	x
5ª	x		
6ª	x		
7ª	x	x	
8ª	x		
9ª	x		

Observação: repetir a 7ª a 9ª semana até remissão. Após remissão completa, repetir a 7ª e a 9ª semana duas vezes.

* 2 mg/kg, VO, diariamente na primeira semana; 1,5 mg/kg na segunda; 1 mg/kg na terceira semana. A partir da quarta semana, manter a dose de 1 mg/kg em dias alternados durante todo o protocolo. VO = via oral; SC = via subcutânea.

Tabela 49.6 Protocolo doxorrubicina e dacarbazina (ADIC) para cães.

Semana de administração	Doxorrubicina* 30 mg/m², IV	Dacarbazina** 700 a 1.000 mg/m², IV
1ª	x	x

Observação: repetir a cada 21 dias.

* Recomenda-se a administração prévia de difenidramina na dose de 1 mg/kg, IM, para prevenir o risco de reação de hipersensibilidade.

** A infusão deve durar 6 a 8 h. IV = via intravenosa.

Mais uma alternativa para o tratamento da micose fungoide consiste na quimioterapia tópica. Pode-se aplicar a mecloretamina como uma solução aquosa ou oleosa. A resposta apresentada pelo paciente é variável e frequentemente apenas paliativa. Animais tratados com essa mostarda nitrogenada comumente apresentam reações alérgicas e dermatite, além de toxicidade medular e gastrintestinal. A carmustina tópica (BCNU) causa menor toxicidade que a mecloretamina.

Cirurgia

Se realizada com fim terapêutico, é eficaz apenas nos estádios iniciais (I ou II) ou para nódulos isolados. Entretanto, a biopsia incisional ou excisional é fundamental para a caracterização morfológica do linfoma, independentemente de sua localização. Indica-se a esplenectomia nos linfomas esplênicos não responsivos à quimioterapia, parecendo ser efetiva no tratamento das citopenias secundárias em humanos. Em alguns casos, os pacientes com linfoma esplênico apresentam aumento do tempo de sobrevida quando submetidos à quimioterapia antineoplásica associada à esplenectomia. Em geral, realiza-se o procedimento cirúrgico após o término do protocolo quimioterápico.

Radioterapia

A natureza sistêmica do linfoma limita a utilidade dessa modalidade de tratamento. Quando aplicada ao corpo inteiro, causa intensa mielossupressão e, por essa razão, deve ser associada ao transplante autólogo de medula óssea. A radioterapia é indicada apenas em situações críticas, no tratamento de nódulos isolados, em associação ou não à quimioterapia antineoplásica, quando se deseja rápida redução do tamanho tumoral.

Contudo, sua utilidade no tratamento do linfoma resistente à quimioterapia é uma alternativa válida. A radioterapia (200 Gy, dividida em 6 sessões ao longo de 2 semanas) pode promover a redução completa do tecido neoplásico. O alto custo dos equipamentos é outro fator que restringe sua utilização na Medicina Veterinária.

Prognóstico

São considerados indicadores prognósticos nos cães: localização anatômica, imunofenótipo, resposta inicial à quimioterapia e hipercalcemia. Cães com linfoma multicêntrico apresentam maior tempo de sobrevida e respondem melhor ao tratamento. Em contrapartida, pacientes caninos com linfoma mediastinal geralmente vivem poucas semanas ou meses e apresentam resposta variável à quimioterapia. Os linfomas de células T e os que acompanham a hipercalcemia são invariavelmente as formas mais agressivas dessa neoplasia e são frequentemente observados em concomitância. Outra síndrome paraneoplásica que pode ser considerada importante fator prognóstico em cães é a anemia, pois esta pode reduzir o tempo de sobrevida desses animais. O tempo médio de sobrevida de cães com linfoma multicêntrico que apresentam remissão completa durante a quimioterapia é maior em relação aos que não respondem ao tratamento ou apresentam remissão parcial. A administração prévia de corticosteroides, como a

prednisona, é controversa, porém deve-se evitar este tratamento por um longo período antes de a poliquimioterapia ser instituída.

O tempo médio de sobrevida de gatos com linfoma é de 8 meses. A resposta inicial à quimioterapia é o fator prognóstico mais seguro nessa espécie. Aqueles que alcançam remissão completa apresentam tempo de sobrevida significativamente maior em relação aos que apresentam remissão parcial, embora a qualidade de vida durante esse período seja questionável. A localização anatômica do linfoma também representa um indicador prognóstico relevante, uma vez que gatos com linfoma nasal ou em linfonodos periféricos apresentam tempo de sobrevida maior em relação aos gatos cujo linfoma localiza-se nos rins ou no sistema nervoso. Apesar de a maior parte dos gatos com linfoma intestinal ser de baixo grau e apresentar curso longo, aqueles que apresentarem linfoma transmural de células T sobrevivem, em média, pouco mais de 1 mês.

Tabela 49.7 Protocolo D-MAC (dexametasona, melfalana, actinomicina, citarabina) para cães.

Semana de administração	Dexametasona 0,23 mg/kg, VO ou SC	Melfalana* 20 mg/m^2, VO	Actinomicina-D 0,75 mg/m^2, IV	Citarabina 200 a 300 mg/m^2, IV** ou SC
1ª	x		x	x
2ª	x	x		

Observação: repetir o ciclo 4 a 6 vezes até remissão.

* Em razão do risco de trombocitopenia, após quatro administrações, substituir por clorambucila na dose de 20 mg/m^2.

** A infusão deve durar 4 h. VO = via oral; SC = via subcutânea; IV = via intravenosa.

O prognóstico é desfavorável para os pacientes soropositivos para FIV e FeLV. Contudo, nesses indivíduos, a resposta inicial à quimioterapia é bastante satisfatória. Em cães e gatos com linfoma de grau histopatológico intermediário a alto, bem como em estádios clínicos mais avançados ou o subestádio B, o tempo de sobrevida é menor e o prognóstico é, em geral, desfavorável.

Perspectivas futuras

A utilidade dos marcadores tumorais na Medicina Veterinária ainda é limitada quando comparada à Medicina Humana, cujo diagnóstico precoce é comum. Em termos práticos, o fato de a maioria dos animais apresentar estádios avançados e a duração da remissão ser relativamente curta, o custo-benefício é um fator limitante no monitoramento da doença mediante o uso de tais marcadores. Entretanto, são crescentes as pesquisas sobre esse tema. Uma variedade de substâncias encontradas no sangue, na urina ou nos tecidos é potencial candidata a se tornar marcadores tumorais.

Entre possíveis marcadores tumorais para o linfoma, destacam-se as metaloproteinases. Essas enzimas são capazes de degradar colágeno tipo IV, contribuindo para a degradação da matriz extracelular, fundamental para o processo metastático e para o desenvolvimento de novos vasos sanguíneos. Confirmou-se a superexpressão das metaloproteinases 2 e 9 em cães com neoplasias, entre elas o linfoma. As altas concentrações dessas enzimas podem estar relacionadas com tempo de remissão mais curto após tratamento com doxorrubicina, e também parecem diminuir com a quimioterapia, mantendo-se em baixos níveis até algumas semanas antes da recidiva.

Alvo de inúmeras pesquisas na atualidade, a detecção das células T reguladoras (Tregs) no sangue tem demonstrado forte correlação com os linfomas caninos. As Tregs são linfócitos supressores da resposta imune, uma vez que modulam a ação dos linfócitos T efetores. Cães com linfoma multicêntrico apresentam níveis séricos de Tregs significativamente mais elevados em relação a cães saudáveis. Com o tratamento, seja com a mono ou a poliquimioterapia, essas células tendem a diminuir com a remissão clínica. Sendo assim, acredita-se que as Tregs possam predizer possíveis recidivas e que se tornem importantes marcadores de resposta à terapia.

Outro marcador tumoral em evidência é a timidina quinase, enzima relacionada com a síntese de DNA. A atividade dessa enzima parece estar associada ao estádio clínico de cães com linfoma, além de diminuir com a remissão. Já em gatos, sua atividade já foi analisada comparativamente com gatos acometidos por outras neoplasias não hematopoéticas, gatos com doenças inflamatórias (como doença intestinal inflamatória e peritonite infecciosa felina), além de gatos sadios. A atividade da timidina quinase está significativamente aumentada naqueles com linfoma, o que demonstra sua especificidade para a neoplasia na espécie em questão.

O desenvolvimento de neoplasias pode causar alteração de algumas proteínas de fase aguda, que são, em sua maioria, glicoproteínas sintetizadas pelo fígado e reguladas por citocinas. Em pacientes humanos com doenças linfoproliferativas, essas proteínas têm

sido úteis no auxílio diagnóstico e como indicadores de prognóstico, permitindo detectar precocemente a sepse. Estudos realizados em cães com linfoma revelaram que as proteínas ceruloplasmina e haptoglobina apresentam concentrações séricas mais altas em relação aos animais sadios. A determinação das concentrações de glicoproteína ácida, outra proteína de fase aguda, é capaz de estimar a carga tumoral e suas alterações permitiram predizer a recidiva do linfoma semanas antes de sua manifestação clínica em cães com linfoma tratados com doxorrubicina.

Com o conhecimento dos genomas e a evolução de metodologias em genética molecular, surgem novos esquemas de classificação, cada vez mais específicos, que se baseiam na genética e na biologia do câncer. Dessa forma, terapias direcionadas a vias ou estruturas moleculares alteradas são mais eficientes e menos tóxicas em relação à quimioterapia com agentes citotóxicos não específicos. A tendência dos tratamentos antineoplásicos é de que se tornem personalizados de acordo com as alterações genéticas de cada indivíduo. Fármacos com alvo molecular específico, imunoterapia e terapia gênica constituem, seguramente, as modalidades de tratamento do câncer no futuro.

Dos alvos moleculares potenciais em animais com linfoma, destacam-se o gene supressor de tumor *p53* (embora não esteja alterado com frequência, tem demonstrado forte correlação com prognóstico em cães), o oncogene BCL-2 e o NFkappaB. Pesquisas atuais também têm sido destinadas à angiogênese, processo essencial no desenvolvimento tumoral. Assim, o fator de crescimento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor* – VEGF), importante regulador da angiogênese, é mais um dos alvos para o desenvolvimento de novos medicamentos.

A atividade da telomerase (uma transcriptase reversa reguladora da senescência em células normais) pode estar alterada em cães com linfoma, sendo esta mais um alvo para o desenvolvimento de terapias ou mesmo um marcador tumoral. Atualmente, pesquisa-se o efeito de uma vacina antitelomerase em cães com linfoma de células B. Quando associada à quimioterapia (ciclofosfamida, vincristina e prednisona), essa vacina pode aumentar o tempo de sobrevida dos cães em até 60 semanas em média. Algumas vacinas estão sendo testadas, porém o efeito benéfico ainda é variável e há poucos resultados consistentes. Há vacinas que utilizam linfócitos B ativados (CD40) e, quando associadas à quimioterapia de resgate convencional, parecem proporcionar tempo em remissão mais duradouro em cães com linfoma.

Com o objetivo de promover maior tempo de sobrevida e assegurar qualidade de vida aos animais com linfoma, o aprimoramento dos protocolos de quimioterapia e o acesso

a uma variedade de novos fármacos são fundamentais para o progresso das terapias antineoplásicas. Porém, o sucesso de ensaios clínicos depende da população estudada que, no caso dos linfomas, frequentemente envolve grupos heterogêneos, compostos por animais com diferentes tipos histológicos, imunofenótipos e estádios clínicos, prejudicando os resultados almejados na prática veterinária. Além disso, a resistência à quimioterapia ainda é a principal causa de morte em cães e gatos acometidos por linfoma. Embora se conheçam vários mecanismos, pouco se evoluiu no sentido de reverter efetivamente esse fenômeno.

Bibliografia

AMATI, M.; VENCO, L.; ROCCABIANCA, P. *et* al. Pericardial lymphoma in seven cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, p. 1-6, 2013.

AMORIM, F. V.; ANDRADE, V. M.; SOUZA, H. J. M. *et al.* Linfoma mediastinal em gato FIV e FeLV negativo – relato de caso. *Clínica Veterinária*, p. 68-72, 2006.

ANAI, L. A.; JARK, P. C.; TERRA, E. M. *et* al. Linfoma cardíaco primário em cão. *Semina*, v. 34, p. 2375-2380, 2013.

BARDAGÍ, M.; FONDEVILA, D.; FERRER. Cyclooxygenase-2 is not expressed by canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma. *Veterinary Dermatology*, v. 23, p. 460-461, 2012.

BARGER, A. M.; GRINDEM, C. B. Hematologic abnormalities associated with cancer therapy. In: FELDMAN, B. F.; ZINKL J. G.; JAIN, N. C. *Schalm's Veterinary Hematology*. 5. ed. Canada: Lippincott Williams & Wilkins, p. 676-681, 2000.

BARRS, V. R.; BEATTY, J. A. Feline alimentary lymphoma: classification, risk factors, clinical signs and non-invasive diagnostics. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 14, p. 182-190, 2012.

BARRS, V. R.; BEATTY, J. A. Feline alimentary lymphoma: further diagnostics, therapy and prognosis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 14, p. 191-201, 2012.

BERGMAN, P. J. Multidrug resistance. In: KIRK, R. W.; BONAGURA, J. D. *Current Veterinary Therapy XIII – Small Animal Practice.* Philadelphia: Saunders, p. 479-481, 2000.

BHANG, D. A.; CHOI, U. S.; KIM, M. K. *et al.* Epitheliotropic cutaneous lymphoma (mycosis fungoides) in a dog. *Journal of Veterinary Science*, v. 7, p. 97-99, 2006.

BOYCE, K. L.; KITCHELL, B. E. Treatment of canine lymphoma with COPLA/LVP. *Journal of American Animal Hospital Association*, v. 36, p. 395-403, 2000.

CALAZANS, S. G. *Hemograma e constituintes bioquímicos do sangue de cães com linfoma submetidos ou não à poliquimioterapia (ciclofosfamida, sulfato de vincristina e prednisona).* Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista "Júlio Mesquita Filho" – Campus de Jaboticabal, 2006. 90 p.

CALAZANS, S. G.; DALECK, C. R.; FAGLIARI, J. J. *et* al. Proteinograma sérico de cães sadios e com linfoma obtido por eletroforese em gel de poliacrilamida (SDS-PAGE). *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v. 61, p. 1044-1048, 2009.

CALAZANS, S. G.; RODIGHERI, S. M.; FERNANDES, S. C. *et* al. Imunorreatividade da p53 associada à ausência de mutações no gene TP53 em linfomas caninos. *Ciência Rural*, v. 40, p. 1444-1447, 2010.

CARDOSO, M. J. L.; MACHADO, L. H. A.; MOUTINHO, F. Q. *et* al. *Archives of Veterinary Science*, v. 9, p. 25-29, 2004.

CARIOTO, L. M.; KRUTH, S. A.; BETTS, D. H. *et* al. Telomerase activity in clinically normal dogs and dogs with malignant lymphoma. *American Journal of Veterinary Research*, v. 62, p. 1442-1446, 2001.

CHUN, R.; GARETT, L. D.; VAIL, D. M. Evaluation of a high dose chemotherapy protocol with no maintenance therapy for dogs with lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 14, p. 120-124, 2000.

DAMICO, C. B.; SOUZA, H. J. M.; CORGOZINHO, K. B. Linfoma mediastinal em gatos. *Medvep*, v. 4, p. 35-44, 2006.

DHALIWAL, R. S.; KITCHELL, B. E.; EHRHART, E. J. *et al*. Clinicopathologic significance of histologic grade, pgp, and p53 expression in canine lymphoma. *Journal of the American Animal Hospital Association*, v. 49, p. 175-184, 2013.

DHALIWAL, R. S.; KITCHELL, B. E.; MESSICK, J. B. Canine lymphosarcoma: clinical features. *The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, v. 25, p. 573-581, 2003.

DHALIWAL, R. S.; KITCHELL, B. E.; MESSICK, J. B. Canine lymphosarcoma: diagnosis and treatment. *The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, v. 25, p. 584-599, 2003.

DOBSON, J. Classification of canine lymphoma: a step forward. *The Veterinary Journal*, v. 167, p. 125-126, 2004.

DOBSON, J. M.; GORMAN N. T. Canine multicentric lymphoma 2: comparision of response to two chemotherapeutics protocols. *Journal of Small Animal Practice*, v. 35, p. 9-15, 1994.

DORFMAN, M.; DIMSKI, D. S. Paraproteinemias in small animal medicine. *The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, v. 14, p. 621-632, 1992.

ETTINGER, S. N. Principles of treatment for canine lymphoma. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, v. 18, p. 92-102, 2003.

FAN, T. M. Lymphoma updates. *The Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, v. 33, 2003.

FAN, T. M.; KITCHELL, B. E. An update on diagnosing and treating canine lymphosarcoma. *Veterinary Medicine*, v. 97, p. 58-67, 2002.

FAN, T. M.; LORIMIER, L. Treating lymphoma in dogs and cats. *Veterinary Medicine*, v. 100, p. 285-294, 2005.

FINCO, D. R. Interpretations of serum calcium concentration in the dog. *The Compendium on Continuing Education*, v. 5, p. 778-787, 1983.

FONTAINE, J.; HEIMANN, M.; DAY, M.J. Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma: a review of 30 cases. *Veterinary Dermatology*, v. 21, p. 267-275, 2010.

FOURNEL-FLEURY, C.; PONCE, F.; FELMAN, P. *et al.* Canine T-cell lymphoma: a morphological, immunological, and clinical study of 46 new cases. *Veterinary Pathology*, v. 39, p. 92-109, 2002.

FRAZIER, D. L.; HAHN, K. A. Commonly used drugs. In: HAHN, K. A.; RICHARDSON, R. C. *Cancer Chemotherapy – A Veterinary Handbook*. Malvern: Williams & Wilkins, p. 79-149, 1995.

FRIMBERGER, A. E. Hematology. Oncology, imunology: anticancer drugs: new drugs or applications for veterinary medicine. In: KIRK, R. W.; BONAGURA, J. D. *Current Veterinary Therapy XIII – Small Animal Practice*. Philadelphia: Saunders, p. 474-478, 2000.

GAVAZZA, A.; LUBAS, G.; FRIDMAN, A. *et* al. Safety and efficacy of a genetic vaccine targeting telomerase plus chemotherapy for the therapy of canine B-cell lymphoma. *Human Gene Therapy*, v. 24, p. 728-738, 2013.

GIRAUDEL, M. J.; PAGÈS, J.; GUELFI, J. Monoclonal gammophaties in the dog: a retrospective study of 18 cases (1986-1999) and literature review. *Journal of the American Animal Hospital Association*, v. 38, p. 135-147, 1992.

GRAY, K. N.; RAULSTON, G. L.; GLEISER, C. A. *et al.* Histologic classification as an indication of therapeutic response in malignant lymphoma of dogs. *Journal of American Veterinary Medical Association*, v. 184, p. 814-817, 1984.

GREENLEE, P. G.; QUIMBY, F. W.; CALVANO, S. E. *et al.* Lymphomas in dogs. *Cancer*, v. 66, p. 480-490, 1990.

GUSTAFSON, T. L.; VILLAMIL, A.; TAYLOR, B. E. *et* al. A retrospective study of feline gastric lymphoma in 16 chemotherapy-treated cats. *Journal of the American Animal Hospital Association, v. 50, p. 46-52, 2013.*

HAHN, K. A.; FREEMAN, K. P.; BARNHILL, M. A. *et al.* Serum α_1 acid glycoprotein concentrations before and after relapse in dogs with lymphoma treated with doxorrubicina. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 214, p. 1023-1025, 1999.

HAMMER, A. S.; COUTO, C. G.; AYL, R. D. *et al.* Treatment of tumor-bearing dogs with actinomycin-D. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 8, p. 236-239, 1994.

HARRIS, N. L.; JAFFE, E. S.; BANKS, P. M. *et al.* A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the international lymphoma study group. *Blood*, v. 84, p. 1361-1392, 1994.

HARRIS, N. L.; JAFFE, E. S.; DIEBOLD, J. *et al.* The World Health Organization classification of neoplasms of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of clinical advisory committee meeting, Airlie house, Virginia, November, 1997. *The Hematology Journal*, v. 1, p. 53-66, 2000.

HOSOYA, K.; KISSEBERTH, W. C.; LORD, L. K. *et* al. Comparison of COAP and UW-19 protocols for dogs with multicentric lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine, v. 21, p. 1355-1363, 2007.*

ISAACSON, P. G. The current status of lymphoma classification. *British Journal of Haematology*, v. 209, p. 258-266, 2000.

JAGIELSKI, D.; LECHOWSKI, R. *et al.* A retrospective study of the incidence and prognostic factors of multicentric lymphoma in dogs (1998-2000). *Journal of Veterinary Medicine A*, v. 49, p. 419-424, 2002.

KELLER, E. T.; MACEWEN, E. G.; ROSENTHAL, R. C. *et al.* Evaluation of prognostic factors and sequential combination chemotherapy with doxorrubicina for canine lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 7, p. 289-295, 1993.

KITCHELL, B. E.; DHALIWAL, R. S. Hematology. Oncology, imunology: CVT update: anticancer drugs and protocols using traditional drugs. In: KIRK, R. W.; BONAGURA, J. D. *Current Veterinary Therapy XIII – Small Animal Practice.* Philadelphia: Saunders, p. 465-473, 2000.

KIUPEL, M.; TESKE, E.; BOSTOCK, D. Prognostic factors for treated canine malignant lymphoma. *Veterinary Pathology*, v. 36, p. 292-300, 1999.

KOCHEVAR D. T.; MEALEY, K. Principles of cancer chemotherapy. *Veterinary Medicine*, v. 92, p. 339-349, 1997.

KOMORI, S.; NAKAMURA, S.; TAKAHASHI, K. *et al.* Use of lomustine to treat cutaneous nonepitheliotropic lymphoma in a cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 226, p. 237-239, 2005.

LANORE, D.; DELPRAT, C. *Quimioterapia Anticancerígena*. São Paulo: Roca, 2004. 191 p.

LEBLANC, A. K.; MAULDIN, G. E.; MILNER, R. J. *et* al. Efficacy and toxicity of BOPP and LOPP chemotherapy for the treatment of relapsed canine lymphoma. *Veterinary and Comparative Oncology*, v. 4, p. 21-32, 2006.

LINGARD, A. E.; BRISCOE, K.; BEATTY *et al.* Low-grade alimentary lymphoma: clinicopathological findings and response to treatment in 17 cases. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 11, p. 692-700, 2009.

LONG, S. M.; JOHNSTON, P. E. G.; ANDERSON, T. J. Primary T-cell lymphoma of the central nervous system in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 218, p. 719-722, 2001.

LUSTOZA, M. D.; KOGIKA, M. M.; LAZARETTI, P. *et al.* Avaliação dos valores séricos de cálcio ionizado pelo método eletrodo íon seletivo em cães hígidos. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v. 57, p. 177-180, 2005.

MACDONALD, V. S.; THAMM, D. H.; KURZMAN, I. D. *et al.* Does L-asparaginase influence efficacy or toxicity when added to a standard CHOP protocol for dogs with lymphoma? *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 19, p. 732-736, 2005.

MACEWEN, E. G.; HAYES, A. A.; MATUS, R. E. *et al.* Evaluation of some prognostic factors for advanced multicentric lymphosarcoma in the dog: 147 cases (1978-1981). *Journal of American Veterinary Medical Association*, v. 190, p. 564-568, 1987.

MADDISON, J. E.; PEASTON, A.; CHURCH, D. B. Treatment of 42 cases of canine lymphosarcoma with combination chemotherapy: 1987-1993. *Aust. Vet. Practit*., v. 24, p. 94-101, 1994.

MADEWELL, B. R. Editorial: serum thymidine kinase activity: an alternative to histologic markers of celular proliferation in canine lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 18, p. 595-596, 2004.

MAEDA, H.; OZAKI, K.; HONAGA, S. *et al.* Hodgkin's like lymphoma in a dog. *Journal of Veterinary Medicine A*, v. 40, p. 200-204, 1993.

MALIK, R.; GABOR, L. J.; FOSTER, S. F. *et al.* Therapy for Australian cats with lymphosarcoma. *Australian Veterinary Journal*, v. 79, p. 808-817, 2001.

MARCONATO, L. The staging and treatment of multicentric high-grade lymphoma in dogs: A review of recent developments and future prospects. *The Veterinary Journal*, v. 188, p. 34-38, 2013.

MELLANBY, R. J.; HERRTAGGE, M. E.; DOBSON, J. M. Treatment of canine lymphoma by veterinarians in first opinion practice in England. *Journal of Small Animal Practice*, v. 43, p. 198-202, 2002.

MELLO SOUZA, C. H.; VALLI, V. E. O.; SELTING, K. A. *et al.* Immunohistochemical detection of retinoid receptors in tumors from 30 dogs diagnosed with cutaneous lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 24, p. 1112-1117, 2010.

MICHELS, G. M.; KNAPP, D. W.; DAVID, M. *et al.* Penile prolapse and urethral obstruction secondary to lymphosarcoma of the penis in a dog. *Journal of American Animal Hospital Association*, v. 37, p. 474-477, 2001.

MINISCALCO, B.; GUGLIELMINO, R.; MORELLO, E. *et al.* Clinical usefulness of peripheral blood lymphocyte subsets in canine lymphoma. *Veterinary Research Communications*, v. 27, p. 407-409, 2003.

MITCHELL, L.; DOW, S. W.; SLANSKY, J. E. *et* al. Induction of remission results in spontaneous enhancement of antitumor cytotoxic T-lymphocyte activity in dogs with B cell lymphoma. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, v. 145, p. 597-603, 2012.

MOORE, A. S.; COTTER, S. M.; RAND W. M. *et al.* Evaluation of a discontinuous treatment protocol (VELCAP-S) for canine lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 15, p. 248-354, 2001.

MOORE, A. S.; LONDON, C. A.; WOOD, C. A. *et al.* Lomustine (CCNU)

for the treatment of resistant lymphoma in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 13, p. 395-398, 1999.

MOORE, A. S.; OGILVIE, G. K. Lymphoma. In: *Feline Oncology – A Comprehensive Guide to Compassionate Care*. New Jersey: Veterinary Learning Systems, cap. 36, p. 191-219, 2001.

MOORE, A. S.; OGILVIE, G. K.; RUSLANDER, D. *et al.* Evaluation of mitoxantrone for treatment of lymphoma in dogs. *Journal of American Veterinary Medical Association*, v. 205, p. 1903-1905, 1994.

MOORE, P. F.; RODRIGUEZ-BERTOS, A.; KASS, P. H. Feline gastrintestinal lymphoma: mucosal achitecture, immunophenotype and molecular clonality. *Veterinary Pathology*, v. 49, p. 658-668, 2012.

MORRISON, W. B. *Lymphoma in Dogs and Cats*. Jackson: TetonNew Media, 2005. 124 p.

MOURA, V. M. B. D.; SEQUEIRA, J. L.; AMORIM, R. L. *et* al. Aspectos epidemiológicos do linfoma canino (na região de Botucatu – SP). *Nosso Clínico*, v. 6, p. 32-38, 2003.

MOURA, V. M. B. D.; SEQUEIRA, J. L.; AMORIM, R. L. *et* al. Classificação citohistológica dos linfomas caninos. *Revista de Educação Continuada do CRMV-SP*, v. 4, p. 53-59, 2001.

MOURA, V. M. B. D.; SEQUEIRA, J. L.; AMORIM, R. L. *et* al. Imunofenotipagem dos linfomas caninos em tecido incluído em parafina. *Revista de Educação Continuada do CRMV-SP*, v. 4, p. 71-75, 2001.

MUDALIAR, M. M.; HAGGART, R. D.; MIELE, G. *et al.* Comparative gene expression profiling identifies common molecular signatures of NF-κB activation in canine and human diffuse large B cell lymphoma (DLBCL). *PLoS One*, v. 8, e72591, 2013.

MUKARATIRWA, S. Prognostic and predictive markers in canine tumours: Rationale and relevance. A review. *Veterinary Quarterly*, v. 27, p. 52-64, 2005.

MUNHOZ, T. D. *Células T reguladoras em cães com linfoma multicêntrico: quantificação em sangue periférico no momento do diagnóstico e após etapa inicial do tratamento quimioterápico*. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista "Júlio Mesquita Filho" – Campus de Jaboticabal, 2013. 45 p.

MYERS III, N. C.; MOORE, A. S.; RAND, W. M. *et al.* Evaluation of a multidrug protocol (ACOPA II) in dogs with lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 11, p. 333-339, 1997.

NASIR, L.; ARGYLE, D. J. Mutational analysis of the tumor suppressor gene p53 in lymphosarcoma in two bull mastiffs. *Veterinary Record*, v. 145, p. 23-24, 1999.

NORTHRUP, N. C.; RASSNICK K. M.; SNYDER, L. A. *et al.* Neutropenia associated with vincristine and L-asparaginase induction chemotherapy for canine lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 16, p. 570-575, 2002.

OGILVIE, G. K.; MOORE, A. S. Management of specific diseases: clinical briefing: lymphoma. In: *Managing the Veterinary Cancer Patient*. New Jersey: Veterinary Learning Systems, p. 228-259, 1995.

OGILVIE, G. K.; WALTERS, L. M.; GREELEY, S. G. *et al.* Concentration of α_1-acid glycoprotein in dogs with malignant neoplasia. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 203, p. 1144-1146, 1993.

OWEN, L. N. *TNM Classification of Tumors in Domestic Animals*. Geneva: World Health Organization, p. 47. 1980.

PERUZZI, D.; GAVAZZA, A.; MESITI, G. A vaccine targeting telomerase enhances survival of dogs affected by b-cell lymphoma. *Molecular Therapy*, v. 18, p. 1559-1567, 2010.

PESSOA, A. W. P. *Classificação citoistológica, imunoistoquímica, lesão de dna, morfometria e índice de proliferação celular dos linfomas em cães*. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista "Júlio Mesquita Filho" – Campus de Botucatu, 2005. 227 p.

PIEK, C. J.; RUTTEMAN, G. R.; TESKE, E. Evaluation of the results of a L-asparaginase-based continuous chemotherapy protocol *versus* a short doxorubicin-based induction chemotherapy protocol in dogs with malignant lymphoma. *Veterinary Quarterly*, v. 21, p. 44-49, 1999.

PONCE, F.; MAGNOL, J.; LEDIEU, D. *et al.* Prognostic significance of morfological subtypes in canine malignant lymphomas during chemotherapy. *The Veterinary Journal*, v. 167, p. 158-166, 2004.

PONCE, F.; MARCHAL. T.; MAGNOL, J. P. *et al.* A morphological study of 608 cases of canine malignant lymphoma in France with focus on comparative similarities between canine and human lymphoma morphology. *Veterinary Pathology*, v. 47, p. 414-433, 2010.

POSTORINO, N. C.; SUSANECK, S. J.; WITHROW, S. J. *et al.* Single agent therapy with adriamycin for canine lymphosarcoma. *Journal of The American Animal Hospital Association*, v. 25, p. 221-225, 1989.

PRICE, G. S.; PAGE, R. L.; FISCHER, B. M. *et al.* Efficacy and toxicity of doxorubicin/cyclophosphamide maintenance therapy in dogs with multicentric lymphosarcoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 5, p. 259-262, 1991.

RASSNICK, K. M.; MAULDIN, G. E.; AL-SARRAF, R. *et al.* MOPP chemotherapy for treatment of resistant lymphoma in dogs: a retrospective study of 117 cases (1989-2000). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 16, p. 576-580, 2002.

RODASKI, S.; DE NARDI, A. B. *Quimioterapia Antineoplásica em Cães e Gatos.* Curitiba: Bio, 2006.

ROGERS, K. S.; BARTON, C. L.; BENSON, P. A. *et al.* Effects of single dose L-asparaginase on coagulation values in healthy and dogs with lymphoma. *American Journal of Veterinary Research*, v. 53, p. 580-584, 1992.

ROGERS, K. L-asparaginase for treatment of lymphoid neoplasia in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 194, p. 1626-1630, 1989.

ROGERS, K. Special considerations for cancer chemotherapy in cats. *Veterinary Medicine*, v. 92, p. 365-369, 1997.

ROSENTHAL, R. C.; MACEWEN, E. G. Treatment of lymphoma in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 196, p. 774-781, 1990.

ROSOL, T. J.; CAPEN, C. C. Cancer-associated hypercalcemia. In: FELDMAN, B. F.; ZINKL, J. G.; JAIN, N. C. *Schalm's Veterinary Hematology.* 5. ed. Canada: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. p. 660-666.

ROSOL, T. J.; CAPEN, C. C. Pathophysiology of calcium, phosphorus, and magnesium metabolism in animals. *The Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, v. 26, p. 1155-1184, 1996.

RUSLANDER, D.; MOORE A. S.; GLIATTO, J. M. *et al.* Cytosine Arabinoside as a single agent for the induction of remission in canine lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 8, p. 229-301, 1994.

SIEDLECKI, C. T.; KASS, P. H.; JAKUBIAK, M. J. *et al.* Evaluation of an actinomycin-D-containing combination chemotherapy protocol with extended maintenance therapy for canine lymphoma. *Canadian Veterinary Journal*, v. 47, p. 52-59, 2006.

SIMS, C. S.; TOBIAS, A. H.; HAYDEN, D. W. *et al.* Pericardial effusion due to primary cardiac lymphosarcoma in a dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 17, p. 923-927, 2003.

SOKOLOWSKA, J.; CYWINSKA, A.; MALICKA, E. p53 expression in canine lymphoma. *Journal of Veterinary Medicine*, v. 52, p. 172- 175, 2005.

SORENMO, K. U.; KRICK, E.; COUGHLIN, C. M. *et al.* CD40-Activated B cell cancer vaccine improves second clinical remission and survival in privately owned dogs with non-hodgkin's lymphoma. *PLoS One*, v. 6, e24167, 2011.

SOUZA, C. A.; VIGORITO, A. C.; ARANHA, F. J. P. *et* al. Terapêutica citoprotetora em pacientes tratados com quimio e/ou radioterapia antineoplásica. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 22, p. 123-128, 2000.

SQUIRE, R. A.; BUSH, M.; MELBY, E. C. *et* al. Clinical and pathological study of canine lymphoma: clinical staging, cell classification and therapy. *Journal of the National Cancer Institute*, v. 51, p. 565-574, 1973.

STANTON, M. E.; LEGENDRE, A. M. Effects of cyclophosphamide in dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 188, p. 1319-1322, 1986.

STAVRVSKAYA, A. A. Cellular mechanisms of multidrug resistance of tumor cells. *Biochemistry*, v. 65, p. 95-106, 2000.

SUEIRO, F. A. R.; ALESSI, A. C.; VASSALLO, J. Canine lymphomas: a morphological and immunohistochemical study of 55 cases, with observations on p53 immunoexpression. *Journal of Comparative Pathology*, v. 131, p. 207-213, 2004.

TAYLOR, S. S; DODKIN, S.; PAPASOULIOTIS, K. *et al.* Serum thymidine kinase activity in clinically healthy and diseased cats: a potential biomarker for lymphoma. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v.15, p. 142-147, 2013.

TESKE, E. Canine malignant lymphoma: a review and comparison with human non-Hodgkin's lymphoma. *The European Journal of Companion Animal Practice*, v. 6, p. 59-71, 1996.

TESKE, E.; HEERDE, P. V.; RUTTERMAN, G. R. *et al.* Prognostic factors for treatment of malignant lymphoma in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 205, p. 1722-1728, 1994.

THAMM, D. H.; GRUNERUD, K. K.; ROSE, B. J. *et* al. DNA repair deficiency as susceptibility marker for spontaneous lymphoma in Golden retirever dogs: a case-control study. *PLoS One*, v. 23, e69192, 2013.

TWOMEY, L. N.; ALLEMAN, A. R. Cytodiagnosis of feline lymphoma. *The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, v. 27, p. 17-31, 2005.

VAIL, D. M.; PINKERTON, M. E.; YOUNG, K. M. Canine lymphoma and lymphoid leukemias. In: WITHROW, S.; MACEWEN, G. E. *Small Animal Clinical Oncology.* 4. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, p. 608-638, 2013.

VAIL, D. M. Feline lymphoma and leukemia. In: WITHROW, S.; MACEWEN, G. E. *Small Animal Clinical Oncology.* 4. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, p. 638-653, 2013.

VALERIUS, K. D.; OGILVIE, G. K.; MALLINCKRODT, C. H. *et al.* Doxorrubicina alone or in combination with asparaginase, followed by cyclophosphamide, vincristine, and prednisone for treatment of multicentric lymphoma in dogs: 121 cases (1987-1995). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 210, p. 512-516, 1997.

VALLI, V. E.; JACOBS, R. M.; PARODI, A. L. *et al.* In: *WHO Histological Classification of Hematopoietic Tumours of Domestic Animals*. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, American Registry of Pathology, v. 3, 2002.

VALLI, V. E.; KASS, P. H.; SAN MYINT, M. *et al.* Canine lymphomas: association of classification type, disease stage, tumor subtype, mitotic rate, and treatment with survival. *Veterinary Pathology*, v. 50, p. 738-748, 2013.

VAN DEN STEEN, N.; BERLATO, D.; POLTON, G. *et* al. Rectal lymphoma in 11 dogs – a retrospective study. *Journal of Small Animal Practice*, v. 53, p. 586-591, 2012.

VELDHOEN, N.; STEWART, J.; BROWN, R. *et al.* Mutations of the p53 gene in canine lymphoma and evidence for germ line p53 mutations in the dog. *Oncogene*, v. 16, p. 249-255, 1998.

VEZZALI, E.; PARODI, A. L; MARCATO, P. S. Histopathological classification of 171 cases of canine and feline non-Hodgkin lymphoma according to the WHO. *Veterinary and Comparative Oncology*, v. 8, p. 36-49, 2009.

WELLER, R. E.; HOFFMAN, W. E. Renal function in dogs with lymphosarcoma and associated hypercalcemia. *Journal of Small Animal Practice*, v. 33, p. 61-66, 1992.

WELLER, R. E.; HOLMBERG, C. A.; THEILEN, G. H. Canine lymphosarcoma and hypercalcemia: clinical, laboratory and pathologic evaluation of twenty-four cases. *Journal of Small Animal Practice*, v. 23, p. 649-658, 1992.

WELLER, R. E.; HOLMBERG, C. A.; THEILEN, G. H. Histologic classification as a prognostic criterion for canine lymphossarcoma. *American Journal of Veterinary Research*, v. 41, p. 1310-1314, 1980.

WHITE, S. D.; ROSYCHUK, R. A. W.; SCOTT, K. V. *et al.* Use of isotretinoin and etretinate for the treatment of benign cutaneous neoplasia and cutaneous lymphoma in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 202, p. 387-391, 1993.

WILLIAMS, L. E.; BROUSSARD, M. T.; JOHNSON, J. L. *et al.* Comparision of results of clinicians' assessments, cytologic examination of fine needle lymph node aspirates, and flow cytometry for determination of remission status of lymphoma in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 226, p. 562-566, 2005.

WILLIAMS, L. E.; RASSNICK K. M.; POWER, H. T. *et al.* CCNU in the treatment of canine epitheliotropic lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 20, p. 136-143, 2006.

WOLFESBERGER, B.; TONARC, Z.; FUCHS-BAUMGARTINGER, A. *et al.* Angiogenic markers in canine lymphoma tissues do not predict survival times in chemotherapy treated dogs. *Research in Veterinary Science*, v. 92, p. 444-450, 2012.

YARBO, J. W.; MASTRANGELO, M. J. First International Workshop on Nuclear Oncology. *Seminars in Oncology*, v. 32, suppl. 1, 2005.

ZANATTA, R.; ABATE, O.; D'ANGELO, A. *et al.* Diagnostic and prognostic value of serum lactate dehydrogenase (LDH) and LDH isoenzymes in canine lymphoma. *Veterinary Research Communications*, v. 27, suppl. 1, p. 449-452, 2003.

ZEMMAN B. I.; MOORE, A. S.; RAND, W. M. *et al.* A combination chemotherapy protocol (VELCAP-L) for dogs with lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 12, p. 465-470, 1998.

ZOIA, A.; HUGHES, D.; CONNOLLY, D. J. Pericardial effusion and cardiac tamponade in a cat with extranodal lymphoma. *Journal of Small Animal Practice*, v. 45, p. 467-471, 2004.

ZWAHLEN, C. H.; LUCROY, M. D.; KRAEGEL, S. A. *et al.* Results of chemotherapy for cats with alimentary malignant lymphoma: 21 cases (1993-1997). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 213, p. 144-1149, 1998.

OceanofPDF.com

50 Mastocitoma

Carlos Roberto Daleck, Noeme Sousa Rocha e
Marília Gabriele Prado Albuquerque Ferreira

Introdução

O termo *mastocytoma* foi primeiro utilizado por Bloom, em 1942, citado por Macy em 1985.[1] Ainda na língua inglesa, outros termos podem ser empregados, como *mast cell tumor*, *mast cell sarcoma* e *mastocytosis*, sendo os dois últimos em geral utilizados quando há acometimento sistêmico.

Os mastócitos são células do tecido conjuntivo que participam do sistema imune e são encontrados principalmente nos tecidos subcutâneos e nas mucosas do homem e de outros animais. Compartilham a glicoproteína de membrana CD45 com outros leucócitos e há indicação de que essas células são derivadas de células-tronco hematopoéticas. Assim, essas células deixam a medula óssea como células indiferenciadas e assumem sua estrutura e função após o transporte aos seus locais nos tecidos, principalmente na pele. Acredita-se que desempenhem papel fundamental na expressão de resistência do hospedeiro a determinados parasitas e que essa função possa variar conforme a espécie de parasita, o hospedeiro e o local da lesão. Além disso, os mastócitos são fundamentais para determinadas respostas cutâneas dependentes de imunoglobulina E (IgE).

Após a formação do complexo antígeno-IgE na superfície dos mastócitos, ocorre a ativação celular, com liberação dos conteúdos dos grânulos, como histamina e heparina. Um dado interessante é que quase sempre os mastócitos estão acompanhados por eosinófilos. Morfologicamente, quando aderidos aos tecidos, os mastócitos são alongados e, quando isolados, apresentam a morfologia arredondada. O citoplasma dessas células está quase sempre repleto de grânulos que se coram metacromaticamente por corantes básicos, como o azul de toluidina. A metacromasia é o resultado da presença de heparina, um glicosaminoglicano rico em grupamentos sulfato presente no interior dos grânulos. Dados da literatura relatam que a heparina também pode ser visualizada por coloração seletiva, como o sulfato de berberina. Essa coloração até o presente não foi utilizada na rotina de citopatologia dos autores.

Participação dos mastócitos nos processos lesivos da pele

A pele é um órgão extenso e complexo que tem partes hirsutas e glabras, composta por epiderme, derme, folículos pilosos, anexos digitais e glândulas sebáceas e sudoríparas. A estrutura microscópica varia muito entre as diferentes áreas e entre as diferentes espécies de animais. O tecido subcutâneo conecta a epiderme e a derme às fáscias e à musculatura subjacente.

As reações alérgicas da pele são as manifestações mais frequentes atribuídas aos mastócitos e suas características lesivas dependem do local da pele no qual o processo ocorre. As variações observadas nos processos lesivos alérgicos dependem da sensibilidade do órgão-alvo, dos mediadores liberados pelos mastócitos e da natureza do antígeno presente no local. Quando o paciente é exposto a uma estrutura estranha à pele, o linfócito passa a produzir imunoglobulina que se liga à superfície do mastócito. Em

seguida, o antígeno pode se ligar na IgE e desencadear o processo de degranulação. As consequências desse processo são aumento da permeabilidade vascular e chegada de células leucocitárias, principalmente eosinófilos, neutrófilos, macrófagos, linfócitos e plasmócitos.

A proliferação desordenada de mastócitos pode ser local ou sistêmica. No último caso, denomina-se mastocitose sistêmica, que se caracteriza por aumento inexplicável de mastócitos em tecidos específicos, como medula óssea, estômago e pulmão. No primeiro caso, ou seja, crescimento desordenado local, denomina-se mastocitoma, uma neoplasia quase exclusiva da pele, por vezes única ou múltipla, não encapsulada, localizada em geral nos membros e troncos dos animais, altamente infiltrativa para as camadas mais profundas da pele.

Incidência e etiologia

O mastocitoma canino é a terceira neoplasia cutânea mais comum em cães, respondendo por 20,9 a 22,4% de todos os tumores cutâneos nessa espécie. A literatura descreve uma maior ocorrência dessa neoplasia em cães sem raça definida (SRD) e em cães das raças Boxer, Boston Terrier, Bulldog, Labrador Retriever, Golden Retriever, Beagle, Teckel e Sharpei. Alguns autores descrevem haver uma predisposição genética para a ocorrência desse tumor em também cães das raças Boxer, Bull Terrier e Boston Terrier, visto que tais raças são oriundas do cruzamento de cães da raça Bulldog com Terrier Inglês, sugerindo assim que haja uma causa genética subjacente. Recentemente, alguns autores observaram associação significativa entre a expressão de IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1), que está envolvido na via ativadora da mitose, da transcrição e na via inibidora da apoptose, e o porte de animais acometidos por mastocitoma. Logo, sugere-se que o porte possa influenciar no surgimento de mastocitomas, ligados aos receptores do tipo tirosinoquinase e seus ligantes, como no caso do IGF-1.

Não há relatos que descrevam predisposição sexual para a ocorrência dessa neoplasia. Contudo, sua incidência aumenta de acordo com a idade, com média em torno de 8,5 anos. Entretanto, alguns autores descreveram a ocorrência dessa neoplasia em cães jovens da raça Sharpei.

Sua etiologia ainda é pouco compreendida, embora alguns estudos terem sugerido o envolvimento de inflamações crônicas, carcinógenos tópicos, fatores hereditários e inclusive transmissões horizontais, por meio de infecções virais.

Entretanto, estudos demonstraram que interações de fatores de crescimento com o receptor tirosinoquinase Kit são necessárias para a diferenciação, a sobrevivência e o funcionamento de mastócitos não neoplásicos. E, nos últimos anos, estudos têm evidenciado que mutações no proto-oncogene *c-KIT*, principalmente no éxon 11, podem estar envolvidas na etiologia dessa neoplasia. Tal alteração torna o receptor Kit ativo, mesmo na ausência de fatores estimuladores, culminando com uma sinalização amplificada e/ou persistente, responsável pela multiplicação anômala dos mastócitos. Aponta-se que a mutação no proto-oncogene *c-KIT* esteja presente em 25 a 40% dos mastocitomas, estando inclusive relacionada com o prognóstico do paciente, visto que sua ocorrência normalmente está associada a tumores indiferenciados.

Outra possibilidade que vem sendo discutida nos últimos anos é o envolvimento da via de sinalização PI3 K/AKT/mTOR (fosfaditilinositol 3 quinase/proteinoquinase B/alvo da rapamicina em mamíferos), que é responsável pela regulação de uma variedade de processos celulares, entre eles a sobrevivência, a migração, a síntese proteica e a progressão do ciclo celular. Esta tem sido apontada como a segunda via mais alterada em processos neoplásicos. Alguns autores, inclusive, demonstraram que a via de sinalização da PI3K apresenta um papel essencial no crescimento, na sobrevivência e no funcionamento de mastócitos não neoplásicos. Recentemente, observou-se que essa via desempenha papel crucial no

desenvolvimento do mastocitoma canino, já que a utilização de inibidores específicos da via foi capaz de inibir o crescimento de linhagens celulares de mastocitoma canino; além disso, recentemente foi verificada associação significativa entre diferentes intensidades de imunomarcação de componentes dessa via, como as proteínas AKT fosforilada no seu sítio treonina 308 e S6 K1 fosforilada em seu sítio treonina 389 e o prognóstico de cães com mastocitoma cutâneo.

Sinais clínicos

Os mastócitos podem ser encontrados em abundância nos pulmões e no trato gastrintestinal. Contudo, a maioria tem sede na derme e no tecido subcutâneo. Os presentes na derme e no tecido subcutâneo são, inerentemente, mais suscetíveis a eventos carcinogênicos comparados àqueles encontrados nos pulmões e no trato gastrintestinal.

Os mastocitomas apresentam-se nas formas cutânea (Figura 50.1) e extracutânea. O cutâneo normalmente cursa como um nódulo único, embora 11 a 14% dos cães apresentem múltiplas lesões. Aproximadamente 50% dos mastocitomas cutâneos localizam-se no tronco e nas regiões perineal, genital e inguinal, 40% nos membros e 10% na cabeça e no pescoço. Outros locais, como conjuntiva, glândula salivar, nasofaringe, laringe, cavidade oral, trato gastrintestinal, ureter e coluna, também já foram descritos.



Figura 50.1 Forma cutânea do mastocitoma. Pela análise histológica, trata-se de um mastocitoma baixo grau ou grau I em cão da raça Boxer.

A forma visceral do mastocitoma, também denominada mastocitoma sistêmico, ocorre em cães e normalmente precede uma lesão cutânea primária indiferenciada. Nesse caso, as principais alterações observadas são linfadenopatia, esplenomegalia e hepatomegalia. Não é raro observar também efusão peritoneal e pleural. Já a apresentação denominada mastocitose disseminada normalmente resulta da expansão sistêmica do mastocitoma cutâneo primário, embora possa ocorrer de forma independente, e acomete principalmente órgãos como baço, fígado, linfonodos ou medula óssea.

Com aparência clínica extremamente variada, os mastocitomas cutâneos apresentam duas apresentações, os dérmicos e os do tecido subcutâneo, sendo possível diferenciar as duas apresentações apenas com o auxílio da análise histopatológica.

Os mastocitomas cutâneos podem se manifestar de maneira agressiva como nódulos, massas ou placas eritematosas, com grandes dimensões, firmes, ulceradas, aderidas e infiltrativas, com múltiplos nódulos a lesões

com características benignas como nódulos únicos, pequenos, macios, bem delimitados, não aderidos, não ulcerados.

O mastocitoma é um tumor que em 50% dos casos está acompanhado por sinais clínicos decorrentes da degranulação de mastócitos e liberação de histamina, heparina, fator quimiotático para eosinófilos e enzimas proteolóticas. Esses eventos podem resultar em ulcerações gastroduodenais, descritas em 35 a 83% dos pacientes com mastocitoma. Essa complicação ocorre em virtude do aumento dos níveis sanguíneos de histamina, o que estimula os receptores H2 das células parietais levando a uma produção excessiva de ácido gástrico e aumento da motilidade gástrica. A histamina também está associada a liberação de fibrolisina e danos ao endotélio vascular de arteríolas e vênulas da parede gástrica, o que pode ocasionar trombose intravascular e necrose isquêmica da mucosa. A presença de ulcerações no trato grastrintestinal está associada a sinais clínicos como hematêmese, anorexia, hematoquesia, melena, anemia, dor abdominal, podendo até mesmo ocorrer perfurações intestinais e peritonite.

Retardos na cicatrização tecidual também estão relacionados com a presença de mastocitomas, visto que a liberação de enzimas proteolíticas e animas vasoativas pelo mastócito neoplásico pode acarretar supressão do fator fibroblástico e consequente redução da fibroplasia. É comum, também, ocorrer deiscência de sutura em razão da liberação local de histamina (Figura 50.2).

Outros sinais associados ao mastocitoma são glomerulonefrites, aumento do tempo de coagulação — relatado em 30% dos casos em decorrência da liberação de heparina — e até mesmo choque anafilático, em casos de liberação maciça de histamina pelo mastócito neoplásico.

Diagnóstico

Histopatologia do mastocitoma

O diagnóstico, geralmente, é estabelecido por meio de exames cito e histopatológico, associados aos sinais clínicos. Atualmen-te, a graduação histopatológica é considerada o fator prognós-tico mais importante para o mastocitoma canino, além de for-necer informações pertinentes ao estadiamento e terapêutica.

A classificação proposta por Patnaik *et al*.[2] vem sendo, há anos, utilizada por médicos-veterinários na determinação do diagnóstico e do prognóstico do paciente. Esta classificação divide os mastocitomas em três graus, de acordo com a diferencia-ção tumoral.

Os tumores classificados como grau I são compostos por mastócitos bem diferenciados, dispostos em fileiras com núcleos arredondados, pequenas granulações intracitoplasmáticas, confinados à derme com mínima reação estromal ou necrose. Não se observam células binucleadas, e figuras de mitose raramente são visualizadas. Os mastocitomas grau II apresentam moderado pleomorfismo, núcleos arredondados e/ou pleomórficos com granulações intracitoplasmáticas de tamanhos variados, estendem-se para a derme profunda, subcutâneo e até mesmo planos profundos. Pode-se observar até duas figuras de mitose por campo de grande aumento, além de áreas de edema, necrose e hialinização do colágeno. Já os mastocitomas grau III são tumores altamente celulares, com acentuado pleomorfismo, núcleos vesiculares, arredondados e pleomórficos, contendo diversos nucléolos proeminentes. Pode-se visualizar de 3 a 6 figuras de mitose por campo de grande aumento, áreas de hemorragia, necrose, edema e hialinização do colágeno.

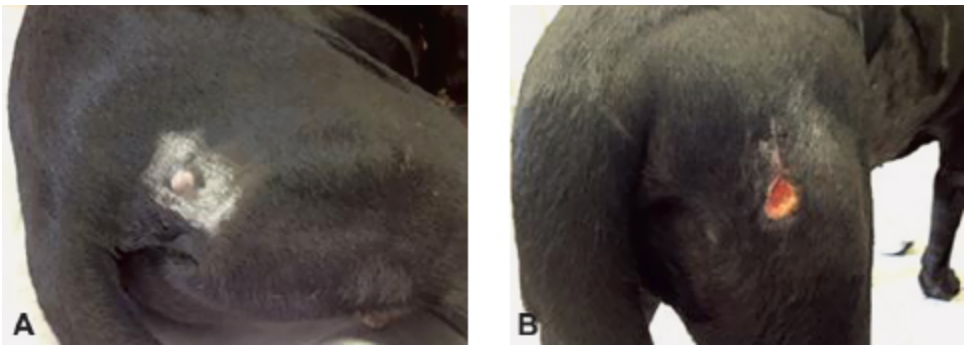


Figura 50.2 A e B. Deiscência de sutura após 7 dias da excisão do mastocitoma cutâneo em cão.

Segundo esses autores, 94% dos cães com mastocitomas grau I apresentam tempo de sobrevida superior a 1.500 dias. Esse mesmo tempo de sobrevida é observado em apenas 56% dos cães com mastocitoma grau II e 7% dos cães com mastocitoma grau III.

Entretanto, essa classificação tem gerado algumas discussões. A primeira delas é a variação entre patologistas na graduação do mesmo tumor, visto que esta classificação baseia-se em critérios subjetivos. A segunda é a alta ocorrência de MCT grau II, dificultando dessa forma a determinação do prognóstico do paciente.

Por essa razão, recentemente, Kiupel *et al.*[3] propuseram uma nova classificação que divide os tumores em dois graus: alto e baixo. Segundo essa proposta, tumores que contemplem uma das seguintes características: pelo menos sete figuras de mitose contadas em 10 campos de grande aumento (cga), pelo menos três células multinucleadas (três ou mais núcleos) em dez cga, pelo menos três núcleos bizarros (núcleos acentuadamente pleomórficos) em 10 cga e cariomegalia (diâmetro nuclear de pelo menos 10% das células neoplásicas) são classificados como mastocitomas de alto grau de malignidade. Os tumores que não apresentam essas características são, então, classificados como de baixo grau de malignidade.

Essa proposta também está relacionada com o tempo de sobrevida médio dos pacientes, visto que cães com mastocitomas de alto grau apresentaram

tempo de sobrevida médio inferior a 4 meses, enquanto pacientes com tumores classificados como baixo grau apresentaram tempo de sobrevida superior a 24 meses.

Durante a análise histopatológica, é possível que o patologista visualize características dos diferentes sistemas de gradação em uma mesma neoplasia. Nesse caso, recomenda-se que sejam consideradas as características predominantes, isto é, as que melhor representem uma e tão somente uma graduação, ou seja, se grau I, II ou III. Entretanto, quando aparecerem as características do grau III, principalmente a célula multinucleada, mesmo que em discreta quantidade, deve prevalecer essa gradação, não se esquecendo de deixar o clínico ciente dessas nuanças, pois isso auxiliará na conduta terapêutica e no prognóstico do paciente.

O índice mitótico (IM), representado pela contagem do número de figuras de mitose em 10 cga, determinado durante a avaliação histopatológica, tem sido descrito como um fator prognóstico independente de outras características histopatológicas, estando fortemente associado ao prognóstico do paciente, visto que tumores com elevado IM estão associados a piores prognósticos ao paciente.

Além do exame histopatológico, colorações como o *giemsa*, azul de toluidina, *alcian blue-safranina* podem ser utilizadas no auxílio da determinação de diagnósticos diferenciais em casos de tumores de células redondas indiferenciados.

Citologia

As Figuras 50.3 a 50.7 mostram os diferentes graus de malignidade do mastocitoma.

Imuno-histoquímica do mastocitoma

A avaliação imuno-histoquímica do receptor tirosinoquinase (Kit) também desempenha um importante papel no diagnóstico de mastocitomas indiferenciados, visto que esse receptor é mantido pelas células neoplásicas,

e sua expressão é infrequente em outras neoplasias de células redondas, tornando-se uma ferramenta útil na determinação do diagnóstico em casos de tumores de células redondas indiferenciados.

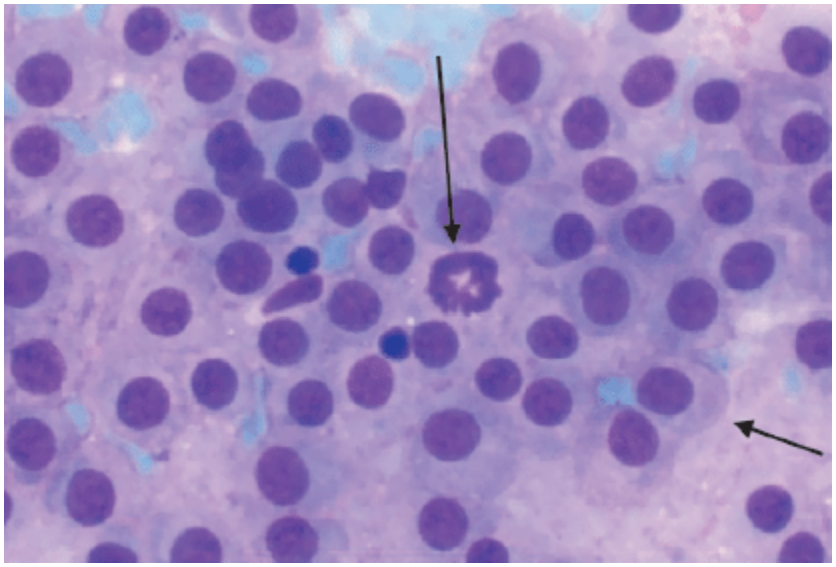


Figura 50.3 Mastocitoma de alto grau de malignidade da pele de cão. É possível observar alta celularidade, escassez de grânulos citoplasmáticos (seta curta), mitose atípica (seta longa) ausência de eosinófilos. Em amostra por citopunção, fixada pelo metanol e corada por *giemsa*, 400 ×.

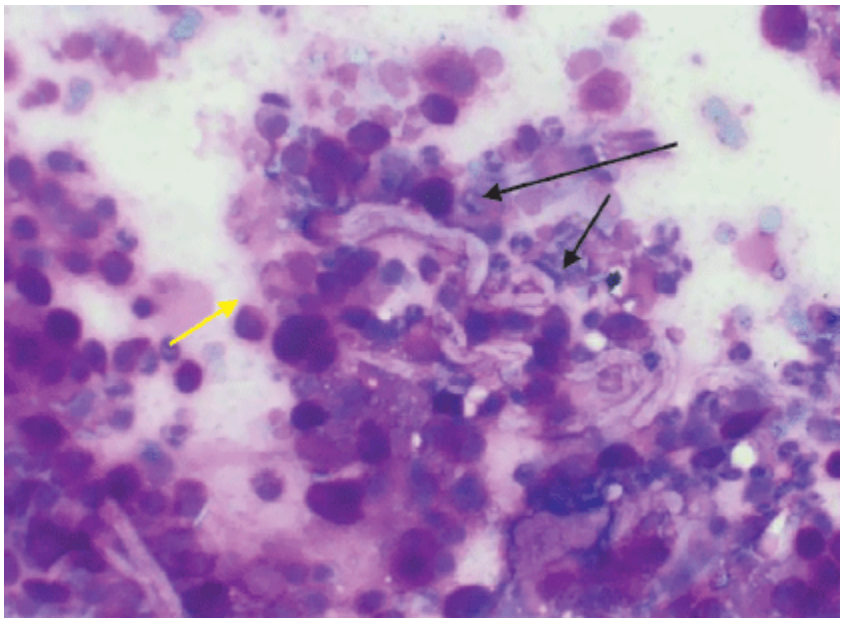


Figura 50.4 Mastocitoma de baixo grau de malignidade da pele de cão. É possível notar mastócitos bem diferenciados (seta amarela), presença de eosinófilos (seta longa) e colágeno (seta curta). Em amostra por citopunção, fixada pelo metanol e corada por *giemsa*, 400 ×.

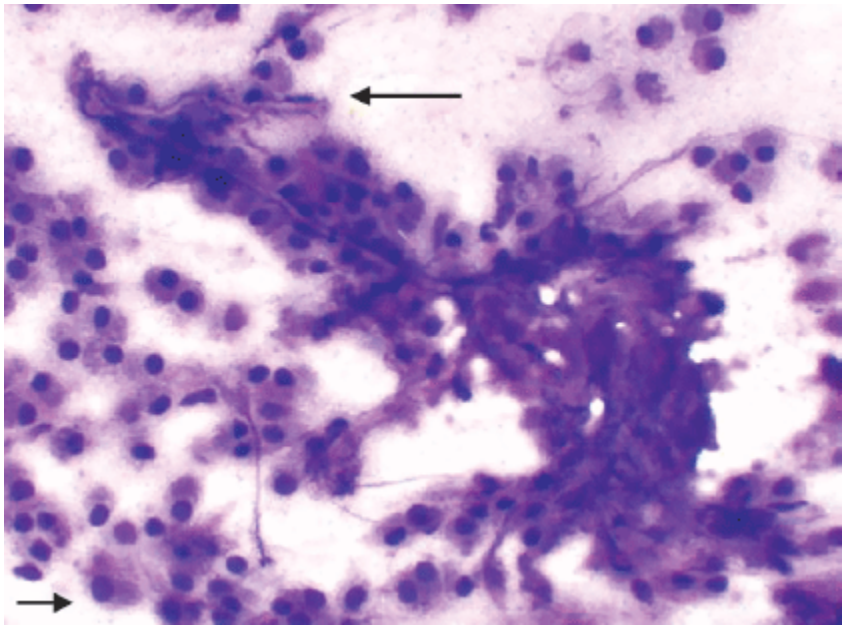


Figura 50.5 Mastocitoma de grau de malignidade intermediário da pele de cão. É possível verificar alta celularidade; os mastócitos já exibem perda de diferenciação (seta pequena) e presença de colágeno (seta grande). Em amostra por citopunção, fixada pelo metanol e corada por *giemsa*, 400 ×.

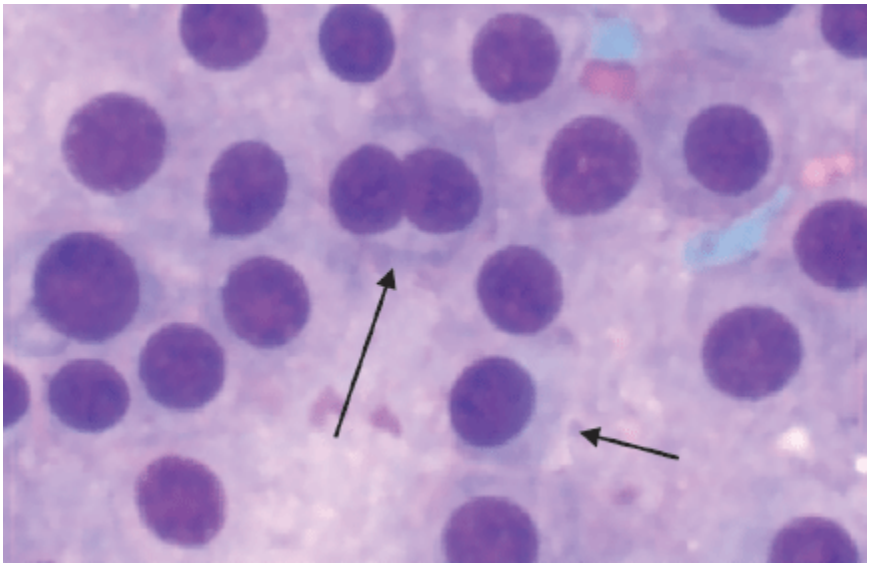


Figura 50.6 Mastocitoma de alto grau de malignidade da pele de cão. Observar alta celularidade, escassez de grânulos citoplasmáticos (seta curta), mastócito binucleado (seta longa) e ausência de eosinófilos. Em amostra por citopunção, fixada pelo metanol e corada por *giemsa*, 400 ×.

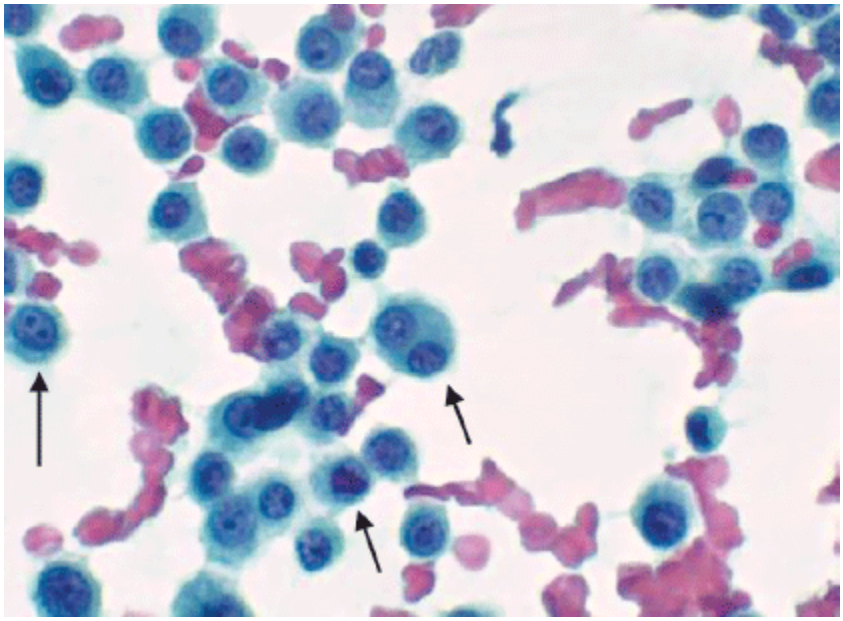


Figura 50.7 Mastocitoma de alto grau de malignidade da pele de cão. É possível observar que a coloração específica define melhor citoplasma das células, além de colocar em destaque a quantidade e a forma dos núcleos e nucléolos dos mastócitos (setas). Em amostra por citopunção, fixada pelo álcool absoluto e corada por Papanicolaou, 400 ×.

Além de sua importância para o diagnóstico dessa neoplasia, o receptor Kit desempenha importante papel na determinação do prognóstico do paciente com mastocitoma, visto que alguns autores descreveram três padrões de imunomarcação para essa proteína: Kit I (membranoso), Kit II (citoplasmático focal) e Kit III (citoplasmático difuso), e observaram relação entre os padrões citoplasmáticos e um pior prognóstico ao paciente.

A imuno-histoquímica também é utilizada para a imunomarcação de Ki-67, proteína expressa praticamente durante todo o ciclo celular, desde o início de G1 à fase de mitose. Apresenta meia-vida curta, sendo degradada em aproximadamente 1 h após a mitose. Torna-se, então, uma opção bastante interessante na avaliação do índice proliferativo de um tumor e,

consequentemente, na determinação do prognóstico desse paciente. A utilização dessas proteínas como marcadores prognósticos do paciente com mastocitoma será discutida adiante neste capítulo.

Estadiamento clínico

O estadiamento clínico é de fundamental importância na determinação do prognóstico e da terapêutica do paciente. Diante do alto potencial dos mastocitomas de desenvolver metástases, todos os pacientes acometidos devem ser submetidos ao estadiamento clínico com o intuito de se determinar a extensão da doença e o estado geral do paciente.

Visto que o sistema proposto pela Organização Mundial da Saúde (OMS) tem gerado discussões no que tange a atribuição de um pior prognóstico (estádio III) para pacientes com nódulos múltiplos, em 2008, durante o 1º Encontro Mundial de Oncologia Veterinária (ESVONC/VCS), em Copenhagen, foi proposto um novo sistema de estadiamento clínico para o mastocitoma cutâneo de cães (Tabela 50.1).

Os principais sítios metastáticos do mastocitoma cutâneo são baço, fígado, linfonodos (Figura 50.8) e medula óssea. Para a realização do estadiamento clínico, além dos exames laboratoriais de rotina, o paciente deve ser submetido a exames de imagem, como radiografia torácica e ultrassonografia abdominal, além de punções biopsia aspirativas (PBA) de linfonodos e medula óssea. Contudo, recentemente foi demonstrada a baixa sensibilidade do exame ultrassonográfico na detecção de metástases em baço (43%) e fígado (0%), sugerindo a necessidade da realização da PBA e posterior análise citológica e/ou histopatológica de órgãos-alvo de metástases em todos os casos de mastocitoma.

Fatores prognósticos

Em muitos casos, a determinação do prognóstico do paciente com mastocitoma é bastante complicada, em virtude de seu comportamento biológico, progressão e apresentação clínica serem extremamente variados. Fazendo com que, na grande maioria dos casos, seja necessária a associação de diversos parâmetros para a determinação do prognóstico do paciente.

Além da determinação do grau histopatológico e do estadiamento clínico, nos últimos anos outras características sabidamente associadas ao prognóstico vêm sendo utilizadas, como tamanho, ocorrência de recidivas, presença de sinais sistêmicos, localização, velocidade de crescimento tumoral, predisposição racial, índice mitótico, marcador de proliferação Ki-67 e AgNOR e padrão de marcação de Kit.

Tabela 50.1 Estadiamento clínico para o mastocitoma cutâneo canino.

Estádio	Tumor	Linfonodo regional	Metástase
I	Único, < 3 cm, bem circunscrito	–	–
II	+1 nódulo, < 3 cm, com distância interlesional > 10 cm, bem circunscrito	–	–
III	1 ou +, > 3 cm, com distância interlesional < 10 cm, mal circunscrito ou ulcerado	–	–
IV	Qualquer tipo lesional	+	–
V	Qualquer tipo lesional	– ou +	+



Figura 50.8 A e B. Acometimento de linfonodo inguinal em cão. Massa primária incompletamente excisada em escroto.

Alguns autores têm relacionado a presença de tumores maiores que 3 cm e a ocorrência de ulcerações tumorais ao prognóstico do paciente, visto que tais fatores foram relacionados com uma maior ocorrência de recidivas e

metástases. Recidivas locais tendem a agravar o prognóstico da doença, assim como a presença de sinais sistêmicos que, quando associados ao tumor, sugerem, em grande parte dos casos, uma forma tumoral mais agressiva.

No que tange à localização anatômica dos mastocitomas, essa característica ainda gera algumas discussões, visto que alguns autores defendem a associação deste parâmetro ao prognóstico, enquanto outros discordam. Contudo, localizações como cavidade oral, cabeça e pescoço, leito ungueal ou regiões inguinal, prepucial e perineal são consideradas mais predispostas à ocorrência de recidivas ou metástases quando comparadas às demais localizações.

É descrito em literatura que tumores indiferenciados, normalmente, apresentam rápida velocidade de crescimento, o que confere um pior prognóstico ao paciente. E associações significativas entre essa característica e o menor tempo de sobrevida dos pacientes já foram relatadas em mastocitomas cutâneos de cães.

Com relação à predisposição racial, alguns autores já relataram que cães da raça Boxer tendem a desenvolver tumores mais diferenciados e consequentemente menos agressivos quando comparados a mastocitomas que acometem cães das raças Sharpei e Labrador Retriever.

Entre os marcadores proliferativos associados ao prognóstico do mastocitoma, pode-se citar o IM, o Ki-67 e o AgNOR. No que diz respeito ao IM, alguns autores já apontaram associação significativa entre o menor tempo de sobrevida médio de pacientes com mastocitoma cutâneo e contagens de figuras de mitose superior a 5, visto que tais pacientes apresentaram média de sobrevida de 2 meses, enquanto pacientes com IM inferior ou igual a 5 apresentaram tempo médio de sobrevida superior a 70 meses.

O Ki-67 também está significativamente associado ao prognóstico do paciente, e já foi demonstrado que tumores com contagens de Ki-67

superior a 23 estão associados a aumentos da mortalidade do paciente, recidivas e metástases. A contagem das regiões organizadoras nucleolares argirofílicas (AgNOR) também representa valor prognóstico nos mastocitomas caninos, visto que, aproximadamente, 75% dos pacientes cujos tumores apresentam altas contagem de AgNOR vieram a óbito em decorrência do tumor em até 4 meses após a intervenção cirúrgica. Essa avaliação está fortemente relacionada com a graduação histopatológica do tumor, conferindo uma maior objetividade à classificação proposta por Patnaik *etal.*[1]. Contudo, a dificuldade na padronização e na interpretação dessa técnica pode inviabilizar sua realização na rotina clínica.

Como citado anteriormente, os padrões citoplasmáticos de Kit (Kit II e III) foram associados a aumentos na ocorrência de recidivas locais e a um menor tempo de sobrevida dos pacientes, além de já ter sido observada correlação significativa entre as graduações histopatológicas II e III segundo Patnaik *et al.*[1] e alto grau segundo Kiupel *et al.*[2] e o padrão citoplasmático difuso de Kit (III), conferindo, dessa forma, um potencial prognóstico para essa proteína em mastocitomas cutâneos de cães.

A presença de mutações no éxon 11 do proto-oncogene *c-KIT*, detectada por intermédio do exame de reação em cadeia da polimerase (PCR), é responsável pela fosforilação constitutiva desse receptor, tornando-o ativo, o que culminará com o crescimento descontrolado de mastócitos neoplásicos. A ocorrência da mutação está intimamente ligada ao grau de diferenciação tumoral e está associada a tumores indiferenciados, o que confere um pior prognóstico ao paciente. Também já foi demonstrada correlação significativa entre a presença de mutações no proto-oncogene *c-KIT* e as imunomarcações citoplasmáticas do receptor Kit, que também estão relacionadas com um pior prognóstico. Contudo, a positividade para a mutação pode orientar escolhas terapêuticas, demonstrando a importância da realização desse exame, uma vez que seu resultado apresenta valor prognóstico e preditivo para o mastocitoma cutâneo de cães. A utilização

dos inibidores do receptor tirosinoquinase no tratamento do mastocitoma será discutida adiante neste capítulo.

Tratamento

O tratamento para o mastocitoma pode ser realizado utilizando uma técnica isolada, ou mesmo a associação de algumas abordagens terapêuticas. As opções disponíveis incluem a excisão cirúrgica, a quimioterapia antineoplásica, a eletroquimioterapia, os inibidores dos receptores tirosinoquinase e a radioterapia.

A escolha da abordagem terapêutica depende, em grande parte, dos fatores prognósticos, tendo como principal ponto de apoio os achados histopatológicos e imuno-histoquímicos e o estadiamento clínico.

Cirurgia

A exérese cirúrgica ampla é indicada para todos os mastocitomas. Embora esses tumores se apresentem como massas macroscopicamente delimitadas, microscopicamente a maioria estende-se além das bordas palpáveis. Portanto, a ressecção deve respeitar, sempre que possível, as margens de segurança considerando 3 cm nas laterais e pelo menos um plano profundo não comprometido, permitindo assim a remoção do tumor em bloco (Figura 50.9).

Quando o tumor está localizado na face ou na extremidade de membros (Figura 50.10), essa margem de segurança pode não ser alcançada. No caso de acometimento de membros, uma boa opção seria a amputação radical do membro envolvido. Comumente, os tumores podem ser observados em região de bolsa escrotal e prepúcio (Figura 50.11). Quando presente em bolsa escrotal, é recomendada a realização de ablação da bolsa escrotal associada à orquiectomia; em caso de acometimento de região prepucial, é indicada a penectomia associada à uretrostomia. A manipulação excessiva da neoplasia deve ser evitada, pois esse processo pode desencadear a

degranulação dos mastócitos e, com isso, efeitos adversos sistêmicos no paciente. Além da exérese da massa, é de suma importância realizar a remoção dos linfonodos sentinelas, a qual deve ser feita, segundo alguns autores, antes da remoção da massa ou após, desde que seja substituído todo material e campos cirúrgicos, com o intuito de evitar possíveis contaminações da região com células neoplásicas.



Figura 50.9 A a D. Exérese de mastocitoma em bloco de região umeral de cão.



Figura 50.10 Mastocitoma grau III localizado em porção distal de dígito de cão.

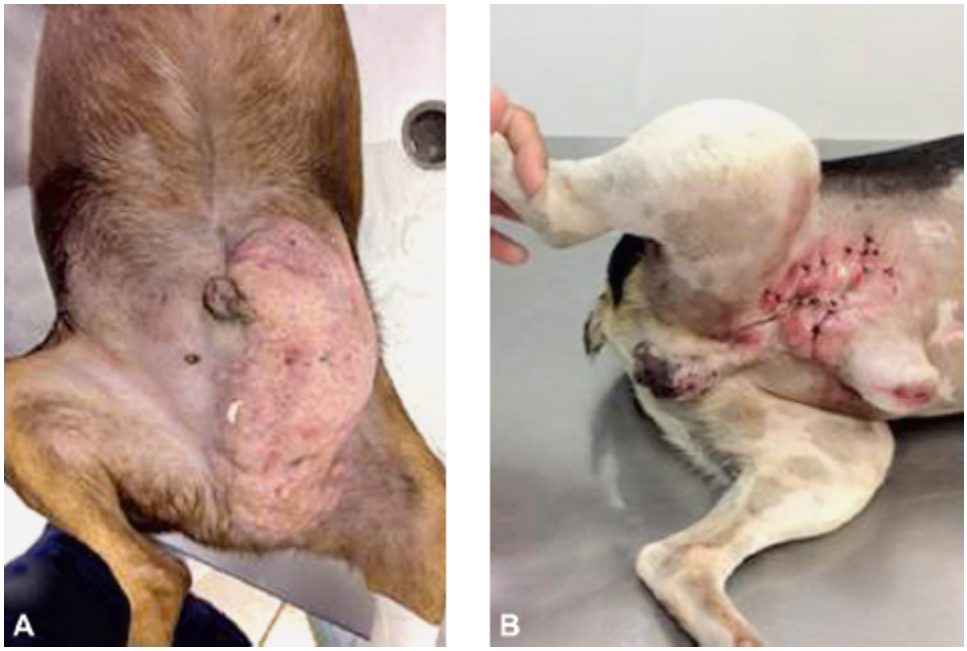


Figura 50.11 A e B. Mastocitomas grau III em cão, localizados em região inguinal e prepucial. B. É possível notar comprometimento da circulação linfática, edema de membro pélvico direito.

Todo tecido excisado deve ser submetido à análise histopatológica. É imperativo o exame cuidadoso das margens do tecido excisado. As margens lateral e profunda devem ser identificadas para que o patologista possa detectar, de forma precisa, qualquer área de excisão incompleta. No entanto, margens livres do tumor ao exame histopatológico não descartam a

possibilidade de recorrência da neoplasia, principalmente no que se refere aos mastocitomas de graus II, III e alto grau.

Quimioterapia antineoplásica

A quimioterapia é indicada após a excisão de mastocitomas grau III e alto grau e de mastocitomas metastáticos, bem como para o tratamento de tumores irressecáveis, ou na presença de células remanescentes de tumores grau I, grau II e baixo grau. Indica-se também para o tratamento de mastocitomas sistêmicos e para promover a citorredução de massas tumorais, possibilitando, assim, a posterior excisão cirúrgica.

Em geral, a quimioterapia para mastocitomas macroscópicos não tem apresentado resultados satisfatórios, e as respostas a longo prazo não têm sido demonstradas em experimentos controlados. Inúmeros estudos têm avaliado a taxa de resposta dos mastocitomas a vários quimioterápicos em diferentes protocolos. Respostas parciais em até 78% dos cães com mastocitoma têm sido relatadas, sugerindo que protocolos com associação de fármacos possam ser mais efetivos comparados ao uso de um único agente.

Muitos estudos utilizam a vimblastina – alcaloide vegetal que inibe a polimerização de microtúbulos e, consequentemente, impede a metáfase e mitose celular –, associada à prednisona, hormônio que atua em receptores específicos e em células sensíveis, causando a cisão do DNA e inibindo a divisão celular (Tabela 50.2).

A prednisona não é mielossupressiva, contudo pacientes tratados com este fármaco podem desenvolver hiperadrenocorticismo iatrogênico. Já a toxicidade da vimblastina, em cães, está relacionada com a dose e é representada por alterações hematológicas, caracterizadas principalmente pela neutropenia com nadir em torno de 7 dias, além de alterações gastrintestinais, neurológicas, dermatológicas e outras. Alguns estudos têm sugerido o aumento escalonado da dose da vimblastina para 2,33, 2,67 e 3

mg/m^2 semanalmente, visando a aumentar a eficácia desse quimioterápico no tratamento de mastocitomas caninos.

A eficácia da associação da vimblastina com a prednisona foi avaliada em cães com mastocitoma grau III após a ressecção cirúrgica. Observou-se, então, que cães sem metástases em linfonodos obtiveram tempo de sobrevida médio de 800 dias, enquanto pacientes que apresentavam comprometimento linfonodal, tiveram tempo de sobrevida médio de 481 dias após o diagnóstico. O benefício da utilização desse protocolo como terapia adjuvante em pacientes com mastocitoma grau III já havia sido descrito anteriormente.

Outra combinação de fármacos também bastante utilizada é a vimblastina associada à prednisona e à ciclofosfamida (Tabela 50.3). A ciclofosfamida, um agente alquilante, atua inibindo a síntese e a divisão do DNA, sendo um fármaco antineoplásico ciclocelular inespecífico. Porém, esse quimioterápico pode causar efeitos colaterais hematológicos, gastrintestinais, dermatológicos urológicos, caracterizados principalmente pela cistite hemorrágica estéril, entre outros.

Tabela 50.2 Protocolo quimioterápico de associação da vimblastina com a prednisona para o tratamento de mastocitomas em cães.

Semana	Vimblastina2 mg/m^2, IV	Prednisona, VO
1ª	X	1 mg/kg
2ª	X	1 mg/kg
3ª	X	0,5 mg/kg
4ª	X	

6ª	X	
8ª	X	
10ª	X	
12ª	X	

IV = via intravenosa; VO = via oral.

Tabela 50.3 Protocolo quimioterápico de associação da vimblastina com a prednisona e com a ciclofosfamida para o tratamento de mastocitomas em cães.

Dia	Vimblastina2 mg/m², IV	Prednisona1 mg/kg, VO(1 vez ao dia)	Ciclofosfamida50 mg/m², VO(1 vez ao dia)
1º	X	X	
2º ao 11º		X	
8º ao 11º			

Observação: a partir do 12º dia, repetir o esquema durante 6 meses. VO = via oral.

Alguns autores mostraram que a associação da vimblastina com a prednisona e ciclofosfamida apresentou melhores resultados quando comparada a protocolos que utilizaram a prednisona isolada, a prednisona associada à vimblastina, a lomustina isolada e a clorambucila associado a prednisolona em pacientes com doença avançada.

A lomustina é um fármaco bastante utilizado na terapia antineoplásica de pacientes com mastocitoma e pode ser utilizada como agente único na dose

de 60 a 90 mg/m^2, a cada 21 dias, em um total de duas sessões, com o objetivo de promover citorredução (quimioterapia neoadjuvante). Pode ser, também, utilizada em associação com a vimblastina (Tabela 50.4) como terapia adjuvante ou neoadjuvante. A citorredução, alcançada com fármacos antineoplásicos, normalmente apresenta resposta temporária com duração média de 40 a 70 dias, sendo indicada a intervenção cirúrgica nesse período.

A lomustina é um agente alquilante, que atua inibindo a síntese de DNA e RNA, sendo um quimioterápico ciclo celular inespecífico, cujos principais efeitos colaterais estão relacionados com alterações hematológicas, caracterizadas principalmente pela neutropenia com nadir em torno de 5 a 7 dias, além de alterações gastrintestinais, entre outras.

Alguns autores avaliaram a eficácia da associação da vimblastina com a lomustina em pacientes com mastocitoma graus II e III, bem como a tolerância dos pacientes aos fármacos. Foi observado que o protocolo foi bem tolerado pelos pacientes e mostrou resultado satisfatório no controle da doença, visto que a duração da resposta foi maior em comparação a outros protocolos.

Outro protocolo utilizado para o mastocitoma em cães associa a vimblastina com a lomustina e prednisona (Tabela 50.5). Observou-se, então, que em 17 cães com mastocitomas irressecáveis houve resposta em 65% dos casos, sendo que cinco pacientes apresentaram remissão completa e seis remissão parcial.

Tabela 50.4 Protocolo quimioterápico de associação da vimblastina com a lomustina para o tratamento de mastocitomas em cães.

Dia	Vimblastina2 mg/m^2, IV	Lomustina60 a 90 mg/m^2, VO
1º	X	

15º		X

IV = via intravenosa; VO = via oral.

Tabela 50.5 Protocolo quimioterápico de associação da vimblastina com a lomustina e prednisona para o tratamento de mastocitomas em cães.

Semana	Vimblastina 3,5 mg/m², IV	Lomustina 70 mg/m²	Prednisona
1ª		X	2 mg/kg/SID/14 dias
3ª	X		1 mg/kg/SID/14 dias
5ª		X	1 mg/kg/SID/EDA
7ª	X		
9ª		X	
12ª	X		
15ª		X	
18ª	X		
21ª		X	
24ª	X		

EDA = em dias alternados; SID = 1 vez ao dia.

A utilização de glicocorticoides como forma única de tratamento para o mastocitoma de cães ainda permanece controversa com relação à indução de resistência a múltiplos fármacos. Os glicocorticoides produzem uma marcante redução do número de mastócitos em mastocitomas e promovem alterações citoplasmáticas de vacuolização e aglutinação de grânulos nas células remanescentes. A suscetibilidade dos mastocitomas poderia estar relacionada com a presença de receptores glicocorticoides intracitoplasmáticos. Alguns autores observaram que a utilização da prednisona como único fármaco no tratamento do mastocitoma foi capaz de induzir remissão parcial da neoplasia, contudo a duração da resposta foi curta, visto que 81% dos pacientes apresentaram resposta máxima por 3 semanas.

Eletroquimioterapia

A eletroquimioterapia baseia-se na associação do processo de eletroporação com aplicação de quimioterápicos visando a potencializar seu efeito citotóxico. Sua eficácia como forma única de tratamento tem sido comparada à eficácia da exérese cirúrgica isolada e sua utilização de forma adjuvante à intervenção cirúrgica incompleta tem mostrado resultados promissores, uma vez que 85% dos pacientes tratados com as duas modalidades terapêuticas apresentaram tempo médio livre da doença de 52,7 meses. Como efeito colateral à utilização dessa técnica, foi relatada apenas a ocorrência de edema local em dois pacientes dos 28 tratados com essa modalidade terapêutica.

Inibidores dos receptores tirosinoquinase

Como citado anteriormente, mutações no proto-oncogene *c- KIT* levarão à fosforilação constitutiva do receptor Kit, cursando com a proliferação celular descontrolada. Além de seu envolvimento no processo de multiplicação celular, os receptores tirosinoquinase estão envolvidos no processo de angiogênese, por meio dos fatores de crescimento endotelial e

fator de crescimento derivado de plaquetas. Visto que a participação do receptor tirosinoquinase Kit já foi demonstrada em mastocitomas caninos, inúmeros estudos têm sido conduzidos no intuito de desenvolver fármacos que possam inibir esses receptores.

Nesse contexto, foram desenvolvidos os inibidores dos receptores tirosinoquinase – fármacos que bloqueiam a ligação da molécula de ATP ao receptor por meio de um mecanismo de inibição competitiva que impede a fosforilação e o envio de sinais para proliferação celular e angiogênese. E já que a utilização desses fármacos também atuará no processo de angiogênese, pacientes que não apresentam mutação no proto-oncogene *c-KIT* podem beneficiar-se da utilização desses inibidores, contudo a resposta à terapia tende a ser inferior quando comparada à resposta daqueles pacientes que apresentam a mutação em *c-KIT.*

Alguns autores sugerem que esses fármacos sejam utilizados em casos de tumores resistentes a múltiplos fármacos, tumores irressecáveis, tumores graus II e III avançados, presença de metástases, ocorrência de recidivas e como terapia de resgate. As doses preconizadas são toceranib (Palladia®): 3,25 mg/kg, VO, em dias alternados; masitinib (Kinavet®/Masivet®): 12,5 mg/kg, VO, 1 vez ao dia; e o imatinibe (Gleevec®): 5 a 10 mg/kg, VO uma vez ao dia.

Radioterapia

Em pacientes com mastocitoma, a radioterapia pode ser realizada previamente à cirurgia, no pós-operatório ou de forma paliativa. Essa modalidade de tratamento foi extremamente efetiva na eliminação de remanescentes tumorais microscópicos após excisão incompleta de mastocitomas graus I e II. Alguns autores descreveram resultados satisfatórios após a utilização da radioterapia em pacientes com mastocitoma grau II incompletamente excisados, visto que 94 a 97% desses pacientes apresentaram 12 meses de sobrevida livre da doença. Resultados

satisfatórios também já foram apontados em mastocitomas grau III incompletamente excisados. É recomendado que a irradiação seja feita no local acometido pela neoplasia e também no linfonodo regional, comprometido ou não, já que alguns autores relataram melhores resultados quanto ao período livre de doença.

A radioterapia paliativa, por sua vez, também tem sido empregada no tratamento de cães com mastocitomas de grau elevado não passíveis de excisão cirúrgica. Embora esse método possa resultar na melhora da qualidade de vida, não há aumento significativo da sobrevida dos pacientes.

Alguns autores relatam a ocorrência de efeitos colaterais locais, como eritema, alopecia, hiperpigmentação e espessamento da pele na região acometida, sem alterações mais graves compatíveis com a degranulação de mastócitos e liberação de histamina.

Terapia de suporte

Pacientes diagnosticados com mastocitoma devem ser tratados previamente com fármacos que bloqueiem alguns ou todos os efeitos decorrentes da liberação de histamina. Assim, os antagonistas dos receptores H1 (prometazina, difenidramina) e os antagonistas dos receptores H2 (cimetidina, ranitidina e famotidina) podem ser utilizados de forma preventiva. Alternativamente, o omeprazol pode ser empregado. Esse fármaco não é um antagonista H2 direto, mas inibe a bomba de prótons das células parietais, necessária à secreção do ácido gástrico. O uso do sucralfato também é indicado para cães com evidência de ulceração gastrintestinal. Esse agente reage com o ácido gástrico, formando uma substância altamente condensada, viscosa e adesiva, que se adere às superfícies com ulcerações gástricas e duodenais. A barreira formada nesses locais protege a úlcera das propriedades ulcerogênicas potenciais da pepsina, do ácido gástrico e da secreção biliar, permitindo sua cicatrização.

Em razão de o sucralfato interferir na absorção da cimetidina, tais fármacos devem ser administrados separadamente, com intervalo mínimo de 2 h.

Referências bibliográficas

1. MACY, D. W. Canine mast cell tumors. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 15, n. 4, p. 783-803, 1985.
2. PATNAIK, A.; EHLER, W.; MACEWEN, E. Canine cutaneous mast cell tumor: morphologic grading and survival times in 83 dogs. *Veterinary Pathology*, v. 21, p. 469-474, 1984.
3. KIUPEL, M.; WEBSTER, J. D.; BAILEY, K. L. *et* al. Proposal of a 2-tier histologic grading system for canine cutaneous mast cell tumors to more accurately predict biological behavior. *Veterinary Pathology*, v. 48, n. 1, p. 147-155, 2011.

Bibliografia

ABADIE, J.; AMARDEILH, M.; DELVERDIER, M. Immunohistochemical detection of proliferating cell nuclear antigen and Ki-67 in mast cell tumors from dogs. *Journal of American Veterinary Medicine Association*, v. 215, n. 11, p. 1629-34, 1999.

ABADIE, J.; CHRISTOPHE, J.; DELVERDIER, M. *et al*. Immunohistochemical detection of the oncoprotein KIT as a prognostic marker in canine and feline mast cell tumor. *23rd Meeting of the European Society of Veterinary Pathology*, Padova, Italy, 2005.

AGARWAL, R.; CAREY, M.; HENNESSY, B. *et al*. PI3 K pathway-directed therapeutic strategies in cancer. *Current Opinion in Investigational Drugs*, v. 11, p. 615-628, 2010.

AMAGAI, Y.; TANAKA, A.; MATSUDA, A. *et al*. The phosphoinositide 3-kinase pathway is crucial for the growth of canine mast cell tumors. *Internal Medicine*, v. 75, n. 6, p. 791-793, 2013.

AYL, R.; COUTO, C.; HAMMER, A. *et al*. Correlation of DNA ploidy to histologic grade, clinical variables, and survival in dogs with mast cell tumors. *Veterinary Pathology*, v. 29, p. 386-90, 1992.

BAKER-GABB, M.; HUNT, G. B.; FRANCE, M. P. Soft tissue sarcomas and mast cell tumours in dogs; clinical behaviour and response to surgery. *Australian Veterinary Journal*, v. 81, p. 732-780, 2003.

BLACKWOOD, L.; MURPHY, S.; BURACCO, P. *et al*. European consensus document on mast cell tumours in dogs and cats. *Veterinary and Comparative Oncology*, v. 10, p. e1-e29, 2012.

BOSTOCK, D. Neoplasms of the skin and subcutaneous tissues in dogs and cats. *Brasilian Veterinary Journal*, v. 142, p. 1-19, 1986.

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

CHEN, Y.; TAN, K. A.; PANG, L. Y. *et al.* The class I PI3 K/Akt pathway is critical for cancer cell survival in dogs and offers an opportunity for therapeutic intervention. *BMC Veterinary Research*, v. 8, n. 73, p. 1-15, 2012.

COHEN, D.; REIF, J. S.; BRODEY, R. S. *et al*. 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.

COUTO, C. G. Tumores de mastócitos em cães e gatos. NELSON R. W.; COUTO, C. G. *Medicina Interna de Pequenos Animais*, 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 1109-1111, 2006.

DALECK, C. R.; ROCHA, N. S.; FURLANI, J. M. *et al*. Mastocitoma. In: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B.; RODASKI, S. *Oncologia em Cães e Gatos*, 1. ed. São Paulo: Roca, p. 281-292, 2008.

DOBSON, L. B.; GLOUCESTER, J. M. British Small Animal Veterinary Association, p. 161-67, 2007.

FERIOLI, R. B.; NETO, R. T.; COSTA, S. S. *et al*. Relação da expressão de fatores de crescimento celular (IGF-1) e (SCF) com fatores prognósticos e o alvo da rapamicina em mamíferos (m-TOR) em mastocitomas cutâneos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 33, n. 4, p. 549-556, 2013.

FERREIRA, M. G. P. A.; COSTA, M. T.; AMORIM, R. L. *et al*. *Expressão proteica da via PI3 K/AKT/mTOR em mastocitomas caninos*. Dissertação (Metrado em Clínica Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, 2014.

FURLANI, J. M.; DALECK, C. R.; VICENTI, F. A. M. *et al*. Mastocitoma canino: estudo retrospectivo. *Ciência Animal Brasileira*, v. 9, n. 1, p. 242-250, 2008.

GIEGER, T. L.; THÉON, A. P.; WERNER, J. A. *et al*. Biologic behavior and prognostic factors for mast cell tumors of the canine muzzle: 24 cases (1990-2001). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 15, n. 5, p. 697-92, 2003.

GINN, P. E.; FOX, L. E.; BROWER, J. C. *et al*. Immunohistochemical detection of p53 tumor-suppressor protein is a poor indicator of prognosis for canine cutaneous mast cell tumors. *Veterinary Pathology*, v. 37, n. 1, p. 33- 39, 2000.

GLEIXNER, K. V.; MAYERHOFER, M.; CERNY-REITERER, S. *et al*. KIT-D816V-independent oncogenic signaling in neoplastic cells in systemic mastocytosis: role of Lyn and Btk-activation and disruption by dasatinib and bosutinib. *Blood*, v. 118, p. 1885-1898, 2011.

GOLDSCHMIDT, M. H.; HENDRICK, M. J. Tumors of the skin and soft tissues. In: MEUTEN, D.J. *Tumors in Domestic Animals*, 4. ed. Ames: Iowa State, p. 105-109, 2002.

GOVIER, S. M. Principles of treatment for mast cell tumors. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, v. 18, n. 2, p. 103-106, 2003.

HAHN, K. A.; KING, G. K.; CARRERAS, J. K. Efficacy of radiation therapy for incompletely resected grade-III mast cell tumors in dogs 31 cases (1987–1998). *Journal of American Veterinary Medical Association*, v. 224, p. 79-82, 2004.

HAHN, K. A.; OGILVIE, G.; RUSK, T. *et al*. Masitinib is safe and effective for the treatment of canine mast cell tumors. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 22, p. 1301-1309, 2008.

HOTTENDORF, G.; NIELSEN, S. Pathologic report of 29 necropsies on dogs with mastocytoma. *Veterinary Pathology*, v. 5, p. 102-121, 1968.

KIM, M. S.; RADINGER, M.; GILFILLAN, M. The multiple roles of phosphoinositide 3-kinase in mast cell biology. *Trends in Immunology*, v. 29, p. 493-501, 2008.

KIUPEL, M.; WEBSTER, J. D.; KANEENE, J. B. *et al*. The use of kit and tryptase expression patterns as prognostic tools for canine cutaneous mast cell tumor. *Veterinary Pathology,* v. 41, p. 371-377, 2004.

KIUPEL, M.; WEBSTER, J. D.; MILLER, R. A. *et al*. Impact of tumour depth, tumour location and multiple synchronous masses on the prognosis of canine cutaneous mast cell tumours. *Journal of Veterinary Medicine*, v. 52, p. 280-286, 2005.

LADUE, T.; PRICE, G. S.; DODGE, R. *et al*. Radiation therapy for incompletely resected canine mast cell tumors. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, v. 39, p. 57-62, 1998.

LOMBARD, L.; MOLONEY, J. Experimental transmission of mast cell sarcoma in dogs. *Federation Proceedings*, v. 18, p. 490-495, 1959.

LONDON, C.; KISSEBERTH, W.; GALLI, S. *et al*. Expression of stem cell factor receptor (c-kit) by the malignant mast cells from spontaneous canine mast cell tumours. *Journal of Comparative Pathology*, v. 115, p. 399-414, 1996.

LONDON, C. A.; SEGUIN, B. Mast cell tumors in the dog. *Veterinary Clinics of Small Animal*, v. 33, p. 473-489, 2003.

LONDON, C. A.; THAMM, D. H. Mast cell tumors. In: WITHROW e MacEWEN'S. *Small Animal Oncology*. 5. ed. China: Saunders Elsevier, p. 335-355, 2013.

MA, P.; MALI, R. S.; MUNUGALAVADLA, V. *et al*. The occurrence of mast cell tumors in young Sharpeis. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, v. 7, p. 360-363, 1995.

MORINI, M.; BETTINI, G.; PREZIOSI, R. *et al*. C-kit gene product (CD117) immunoreactivity in canine and feline paraffin sections. *Journal Histochemistry and Cytochemistry*, v. 52, n. 5, p. 705-708, 2004.

MULLINS, M.; DERNELL, W.; WITHROW, S. *et al*. Evaluation of prognostic factors associated with outcome in dogs with multiple cutaneous mast cell tumors treated with surgery with and

without adjuvant treatment: 54 cases (1998-2004). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 228, n. 1, p. 91-95, 2006.

NORTHRUP, N.; HARMON, B.; GIEGER, T. *et al*. Variation among pathologists in histologic grading of canine cutaneous mast cell tumors. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, v. 17, p. 245-48, 2005.

O'CONNELL, K.; THOMPSON, M. Evaluation of prognostic indicators in dogs with multiple, simultaneously occuring cutaneous mast cell tumours: 63 cases. *Veterinary Comparative Oncology*, v. 11, n. 1, p. 51-62, 2011.

PINCZOWSKI, P.; NETO, R. T.; FABRIS, V. E. *et al*. Mastocitoma cutâneo canino: variação entre observadores na graduação histopatológica. *Clínica Veterinária*, n. 77, p. 76-78, 2008.

PREZIOSI, R.; MORINI, M.; SARLI, G. Expression of the KIT protein (CD117) in primary cutaneous mast cell tumors of the dog. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, v. 16, p. 554-561, 2004.

PREZIOSI, R.; SARLI, G.; PALTRINIERI, M. Multivariate survival analysis of histological parameters and clinical presentation in canine cutaneous mast cell tumours. *Veterinary Research Communications*, v. 31, p. 287-296, 2007.

RECH, R. R.; GRAÇA, D. L.; KOMMERS, G. D. *et al*. Mastocitoma Cutâneo Canino. Estudo de 45 casos. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v. 56, n. 4, p. 441-448, 2004.

REGUERA, M.; RABANAL, R.; PUIGDEMONT, A. *et al*. Canine mast cell tumors express stem cell factor receptor. *American Journal of Dermatopathology*, v. 22, n. 1, p. 49-54, 2000.

RIVA, F.; BRIZZOLA, S.; STEFANELLO, D. *et al*. A study of mutations in the c-KIT gene of 32 dogs with mastocytoma. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, v. 17, p. 385-388, 2005.

RODRIGUEZ, S.; FADLALLA, K.; GRAHAM, T. *et al*. Immunohistochemical evaluation of AKT protein activation in canine mast cell tumours. *Journal of Comparative Pathology*, v. 147, n. 2-3, p. 171-176, 2012.

ROMANSIK, E.; REILLY, C.; KASS, P. *et al*. Mitotic index is predictive for survival for canine cutaneous mast cell tumors. *Veterinary Pathology*, v. 44, p. 335-341, 2007.

SAKAI, H.; NODA, A.; SHIRAI, N. *et al*. Proliferative activity of canine mast cell tumours evaluated by bromodeoxyuridine incorporation and ki-67 expression. *Journal of Comparative Pathology*, v. 127, p. 233-238, 2002.

SCASE, T.J.; EDWARDS, D.; MILLER, J. *et al*. Canine mast cell tumors: correlation of apoptosis and proliferation markers with prognosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 20, p. 151-158, 2006.

SCOTT, M. A.; STOCKHAM, S. L. Basophils and mast cells. In: FELDMAN, B. F.; ZINKL, J. G; JAIN, N. C. Schalm's *Veterinary Haematology*. 5. ed. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins, p. 308-315, 2000.

SÉGUIN, B.; BESACON, M.; MCCALLAN, J. *et al*. Recurrence rate, clinical outcome, and cellular proliferation indices as prognostic indicators after incomplete surgical excision of cutaneous grade ii mast cell tumors: 28 dogs (1994-2002). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 20, p. 933-940, 2006.

SÉGUIN, B.; LEIBMAN, N.; BREGAZZI, V. *et al*. Clinical outcome of dogs with grade-II mast cell tumors treated with surgery alone: 55 cases (1996-1999). *Journal of American Veterinary Medicine Association*, v. 218, n. 7, p. 1120-1123, 2001.

SFILIGOI, G.; RASSNICK, K.; SCARLETT, J. *et al*. Outcome of dogs with mast cell tumors in the inguinal or perineal region *versus* other cutaneous locations: 124 cases (1990-2001). *Journal of American Veterinary Medicine Association*, v. 226, n. 8, p. 1368-1374, 2005.

SHIN, J.; PAN, H.; ZHONG, X. P. Regulation of mast cell survival and function by tuberous sclerosis complex 1. *Blood*, v. 119, p. 3306-3314, 2012.

SIMÕES, J.; SCHONING, P. Canine mast cell tumors: a comparison of staining techniques. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, v. 6, p. 458-465, 1994.

STREFEZZI, R. F; KLEEB, S. R; XAVIER, J. G *et al*. Avaliação da proliferação celular como indicador prognóstico para mastocitomas cutâneos caninos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 30, n. 7, p. 559-565, 2010.

STREFEZZI, R. F; KLEEB, S.R; XAVIER, J. G. *et al*. Prognostic indicators for mast cell tumours. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*, v. 2, n. 2, p. 110-121, 2009.

STREFEZZI, R.; XAVIER, J.; CATÃO-DIAS, J. Morphometry of canine cutaneous mast cell tumors. *Veterinary Pathology*, v. 40, p. 268-275, 2003.

TAKEUCHI, Y.; FUJINO, Y.; WATANABE, M. *et al*. Aberrant autophosphorylation of c-KIT receptor in canine mast cel tumor cell lines. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, v. 137, n. 3-4, p. 208-216, 2010.

THAMM, D. H.; MAULDIN, E. A.; VAIL, D. M. Prednisone and vinblastine chemotherapy for canine mast cell tumor–41 cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 13, p. 491-497, 1999.

THAMM, D.; TUREK, M.; VAIL, D. Outcome and prognostic factors following adjuvant prednisone/vinblastine chemotherapy for high-risk canine mast cell tumour: 61 cases. *Journal of Veterinary Medicine Science*, v. 68, n. 6, p. 581-587, 2006.

THAMM, D.; VAIL, D. Mast cell tumors. Withrow & MacEwen'S. *Small Animal Oncology*. Philadelphia: WB Saunders Company, p. 261-282, 2001.

THAMM, D.; VAIL, D. Mast cell tumors. Withrow & MacEwen'S. *Small Animal Clinical Oncology*. St Louis: Saunders Elsevier, p. 402-24, 2007.

WEBSTER, J. D.; KIUPEL, M.; YUZBASIYAN-GURKAN, V. Evaluation of the kinase domain of c-KIT in canine cutaneous mast cell tumors. *BMC Cancer*, v. 6, p. 85, 2006.

WEBSTER, J. D.; YUZBASIYAN-GURKAN, V.; MILLER, R. A. *et al*. Cellular proliferation in canine cutaneous mast cell tumors: associations with c-KIT and its role in prognostication. *Veterinary Pathology*, v. 44, p. 298-308, 2007.

WELLE, M. M.; BLEY, C. R.; HOWARD, J. *et al*. Canine mast cell tumours: a review of the pathogenesis, clinical features, pathology and treatment. *Veterinary Dermatology*, v. 19, p. 321-339, 2008.

OceanofPDF.com

51 Distúrbios Histiocíticos

Paulo César Jark e Sabrina Marin Rodigheri

Introdução

Os histiócitos são células que apresentam um precursor medular CD34+ em comum e se diferenciam em dois grandes grupos: células dendríticas e macrófagos. As células dendríticas têm como função a apresentação de antígenos aos linfócitos T. Podem ser subdivididas em células dendríticas de Langerhans, localizadas no epitélio da pele e dos tratos respiratório, reprodutor e alimentar, e células dendríticas intersticiais, localizadas na região perivascular da maioria dos órgãos, com exceção do sistema nervoso central, no qual estão restritas às leptomeninges e ao plexo coroide. Os macrófagos, por sua vez, têm como principal função a fagocitose de partículas inertes, restos celulares e microrganismos.

Os distúrbios histiocíticos abrangem um amplo espectro de enfermidades caracterizadas por variados comportamentos biológicos. Cães e gatos podem manifestar desde lesões não neo-plásicas reacionais até neoplasias benignas e tumores malignos altamente agressivos. Em cães, as células dendríticas de Langerhans podem originar o histiocitoma e a histiocitose de células de Langerhans, que compreendem uma forma disseminada da doença (Tabelas 51.1 e 51.2). Em gatos, as células dendríticas de

Langerhans podem originar a histiocitose pulmonar de células de Langerhans. As células dendríticas intersticiais são responsáveis pela maioria dos distúrbios histiocíticos em cães e gatos, incluindo a histiocitose reativa canina, o sarcoma histiocítico e a histiocitose progressiva felina. Os macrófagos geralmente estão associados a distúrbios agressivos, como o sarcoma histiocítico de macrófagos.

Histiócitos e diferenciação histiocítica

Diversas citocinas e fatores de crescimento influenciam no desenvolvimento e na diferenciação dos histiócitos. O crescimento das células dendríticas é influenciado pelo fator de crescimento estimulante de colônias granulocítica e macrofágica, FLT3, *stem cell fator*, fator de necrose tumoral α, interleucina-4 e fator de crescimento de transformação β1. O desenvolvimento e a diferenciação de macrófagos são influenciados pelo fator de crescimento estimulante de colônias granulocítica e macrofágica e pelo fator de crescimento estimulante de colônia de macrófagos.

O desenvolvimento de anticorpos monoclonais direcionados à marcação de células dendríticas e macrófagos permitiu a identificação dessas células em tecidos de cães e gatos e, consequentemente, o diagnóstico dos distúrbios histiocíticos (Tabela 51.3).

Em razão da sua principal função – de apresentação de antígenos aos linfócitos T –, as células dendríticas expressam molécula de CD1a que, com o complexo maior de histocompatibilidade (MHC classes I e II), são responsáveis pela apresentação de peptídios, lipídios e moléculas glicolípidicas ao linfócito T. As moléculas de CD1a são mais específicas para as células dendríticas, enquanto o MHC é amplamente expresso em uma variedade de células.

Tabela 51.1 Principais distúrbios histiocíticos em cães.

Histiócito	Distúrbio
Célula dendrítica de Langerhans	Histiocitoma Histiocitose de células de Langerhans
Célula dendrítica intersticial	Histiocitose reativa Sarcoma histiocítico
Macrófago	Sarcoma histiocítico hemofágico

Tabela 51.2 Principais distúrbios histiocíticos em gatos.

Histiócito	Distúrbio
Célula dendrítica de Langerhans	Histiocitoma pulmonar de células de Langerhans
Célula dendrítica intersticial	Histiocitose progressiva felina Sarcoma histiocítico
Macrófago	Sarcoma histiocítico hemofágico

Tabela 51.3 Principais marcadores imuno-histoquímicos utilizados no diagnóstico dos distúrbios histiocíticos.

Anticorpo	Histiocitoma	Histiocitose reativa	Sarcoma histiocítico	Sarcoma histiocítico hemofágico

CD18	+	+	+	+
E-caderina	+	–	–	–
CD1a*	+	+	+	– ou baixa expressão
MHC II	+	+	+	+
Thy-1 (CD90)	–	+	–	–
CD11c*	+	+	+	–
CD11d	–	–	–	+

*Realizado apenas em material congelado.

O complexo de β-integrinas (CD11/CD18) é importante no processo de adesão celular e está expresso em todos os leucócitos. São moléculas heterodiméricas que consistem de uma única subunidade β (CD18 ou β2) e quatro subunidades CD11 (CD11a, CD11b, CD11c e CD11d). O CD18/CD11c é expresso em células dendríticas intersticiais e de Langerhans. Macrófagos expressam CD11b ou CD11d, sendo este último específico para macrófagos residentes em sítios hematopoéticos, como a polpa vermelha esplênica e a medula óssea. CD11d é um marcador específico para sarcomas histiocíticos hemofágicos oriundos de macrófagos. Uma parcela de células dendríticas intersticiais da derme também expressa CD11b.

O complexo de β-2 integrinas também é detectado em tecidos felinos, porém anticorpos monoclonais específicos para CD11a e CD11c ainda não estão disponíveis para a espécie. CD11b e CD11d são detectados em

reações cruzadas utilizando anticorpos caninos. O CD18 canino e felino é detectado por anticorpos espécie-específicos e pode ser utilizado em tecido parafinado, o que facilita a utilização no estudo dos distúrbios histiocíticos. O CD11b e o CD11c estão disponíveis apenas em material congelado.

As células dendríticas de Langerhans se diferem das células dendríticas intersticiais da derme pela expressão de E-caderina e por serem negativas a Thy-1 (CD90), que é um marcador positivo para células dendríticas intersticiais reativas.

Distúrbios histiocíticos em cães

Histiocitoma cutâneo

Incidência e comportamento natural

Os histiocitomas são neoplasias benignas originárias de células de Largerhans comumente diagnosticadas em cães. São tumores dinâmicos que apresentam rápido crescimento seguido de regressão espontânea em 1 a 4 meses. Esta regressão está associada à imunidade antitumoral mediada por linfócitos, entretanto os fatores que determinam o início da regressão tumoral permanecem desconhecidos. Estudos recentes sugerem que a redução da expressão da E-caderina está associada à infiltração linfoide e consequente regressão dos tumores.

Essas neoplasias afetam preferencialmente cães jovens, com menos de 3 anos de idade, entretanto podem se desenvolver em cães de qualquer faixa etária. As raças que apresentam maior risco para o desenvolvimento dessa neoplasia são Boxer, Bulldog, Doberman Pinscher, Labrador Retriever, Rottweiler, Cocker Spaniel, Schnauzer e Scottish Terrier.

Sinais clínicos

Os histiocitomas apresentam-se como nódulos isolados, alopécicos, bem circunscritos, de 0,2 a 3 cm de diâmetro, de consistência firme, coloração

rósea ou avermelhada e abrangência epidermodermal. Podem estar associados à ulceração cutânea e inflamação peritumoral. Em virtude de sua aparência, os histiocitomas são descritos como tumores com aspecto de botão, que se localizam preferencialmente em região de cabeça, pavilhão auricular, pescoço e membros (Figura 51.1).

A ocorrência de histiocitomas múltiplos é também denominada histiocitose de células de Langerhans. É caracterizada pelo envolvimento da pele, dos linfonodos e, raramente, dos órgãos internos. Nesses casos, as lesões podem persistir por mais de 10 meses, antes da regressão espontânea. Um estudo revelou predisposição da raça Sharpei ao desenvolvimento dessa forma da doença.

Diagnóstico

A biopsia aspirativa com agulha fina, seguida de avaliação citopatológica, frequentemente confere o diagnóstico presuntivo dos histiocitomas cutâneos. Avaliação histopatológica e imuno-histoquímica podem ser necessárias em histiocitomas disseminados ou tumores que não tenham regredido espontaneamente. A aparência histológica dos histiocitomas é extremamente variável, dependendo do tempo de evolução do tumor e do grau de inflamação secundária. Figuras mitóticas são numerosas, entretanto, atipia nuclear e formas multinucleadas são raras. Densos agregados de plasmócitos e linfócitos maduros são comumente observados. As células de Langerhans expressam CD1a, MHC- II, CD11c e E-caderina. A imunomarcação para Thy-1 e CD4 é negativa.



Figura 51.1 Apresentação clínica do histiocitoma cutâneo. Nódulo alopécico, bem circunscrito, eritematoso, localizado em lábio inferior de cão da raça Bernese Mountain Dog (A) e em membro pélvico de cão da raça Boxer (B).

Tratamento e prognóstico

A observação sem tratamento pode ser indicada para a maior parte dos histiocitomas, em virtude de sua capacidade dedescartar o envolvimento

sistêmico regressão espontânea. Terapias imunossupressoras, incluindo o uso de corticosteroides, são contraindicadas por prejudicarem a regressão tumoral mediada por linfócitos. A excisão cirúrgica ou a criocirurgia podem ser recomendadas em tumores que estejam promovendo desconforto ao paciente. O prognóstico dos histiocitomas é bom, exceto nos casos de histiocitose de células de Langerhans que eventualmente não regridem espontaneamente e podem proporcionar complicações no manejo de extensas áreas de ulceração tumoral.

Histiocitose reativa

A histiocitose reativa caracteriza-se pela proliferação não neo-plásica de células dentríticas intersticiais. De acordo com a localização das lesões, é classificada em histiocitose cutânea (HC) e histiocitose sistêmica (HS). A etiopatogenia dessas afecções permanece desconhecida, entretanto acredita-se na ocorrência de um desequilíbrio nos mecanismos de resposta do sistema imune.

Histiocitose reativa cutânea

Incidência e comportamento natural

A HC foi descrita em 1986 como um distúrbio proliferativo de histiócitos caracterizado pelo desenvolvimento de nódulos, placas, úlceras ou crostas na pele e no tecido subcutâneo, sem envolvimento sistêmico. A idade dos pacientes afetados pode variar entre 2 e 11 anos, sem predisposição sexual. Um estudo realizado em 32 cães sugeriu maior incidência da histiocitose reativa em cães das raças Golden Retriever, Dogue Alemão e Boiadeiro das Flandres.

Sinais clínicos

A HC pode apresentar-se como lesões isoladas (Figura 51.2) ou multifocais (Figura 51.3), localizadas em cabeça, pavilhão auricular, plano nasal,

mucosa nasal, membros, escroto e tronco. As lesões, por sua vez, podem apresentar-se como nódulos, placas, úlceras ou crostas, de crescimento lento ou acelerado. Estudo recente revelou que 10 dos 32 cães avaliados apresentavam lesões envolvendo as narinas ou o plano nasal, sendo estas acompanhadas por edema, eritema, despigmentação e respiração estertorosa.

Diagnóstico

O diagnóstico da histiocitose cutânea é estabelecido mediante o histórico do paciente, os sinais clínicos e a avaliação histopatológica e imuno-histoquímica das lesões. Os principais diagnósticos diferenciais incluem histiocitoma, linfoma cutâneo, mastocitoma e enfermidades piogranulomatosas. Na avaliação histopatológica, observa-se um infiltrado de grandes histiócitos difusamente dispersos na derme, acompanhados por neutrófilos e linfócitos. Figuras de mitose são ocasionais. Na avaliação imuno-histoquímica, as células dendríticas intersticiais expressam CD1a, CD11c, MHC-II, Thy-1 e CD4, mas são negativas para E-caderina. Frente ao diagnóstico histopatológico e imuno-histoquímico de histiocitose reativa, devem ser realizados exames complementares, incluindo hemograma, perfil bioquímico sérico, radiografia de tórax e ultrassonografia abdominal, para descartar o envolvimento sistêmico (HS).



Figura 51.2 Histiocitose cutânea reativa em cão. Lesão nodular, eritematosa, alopécica, localizada em narina direita. Imagem cedida por Marconi Rodrigues de Farias.

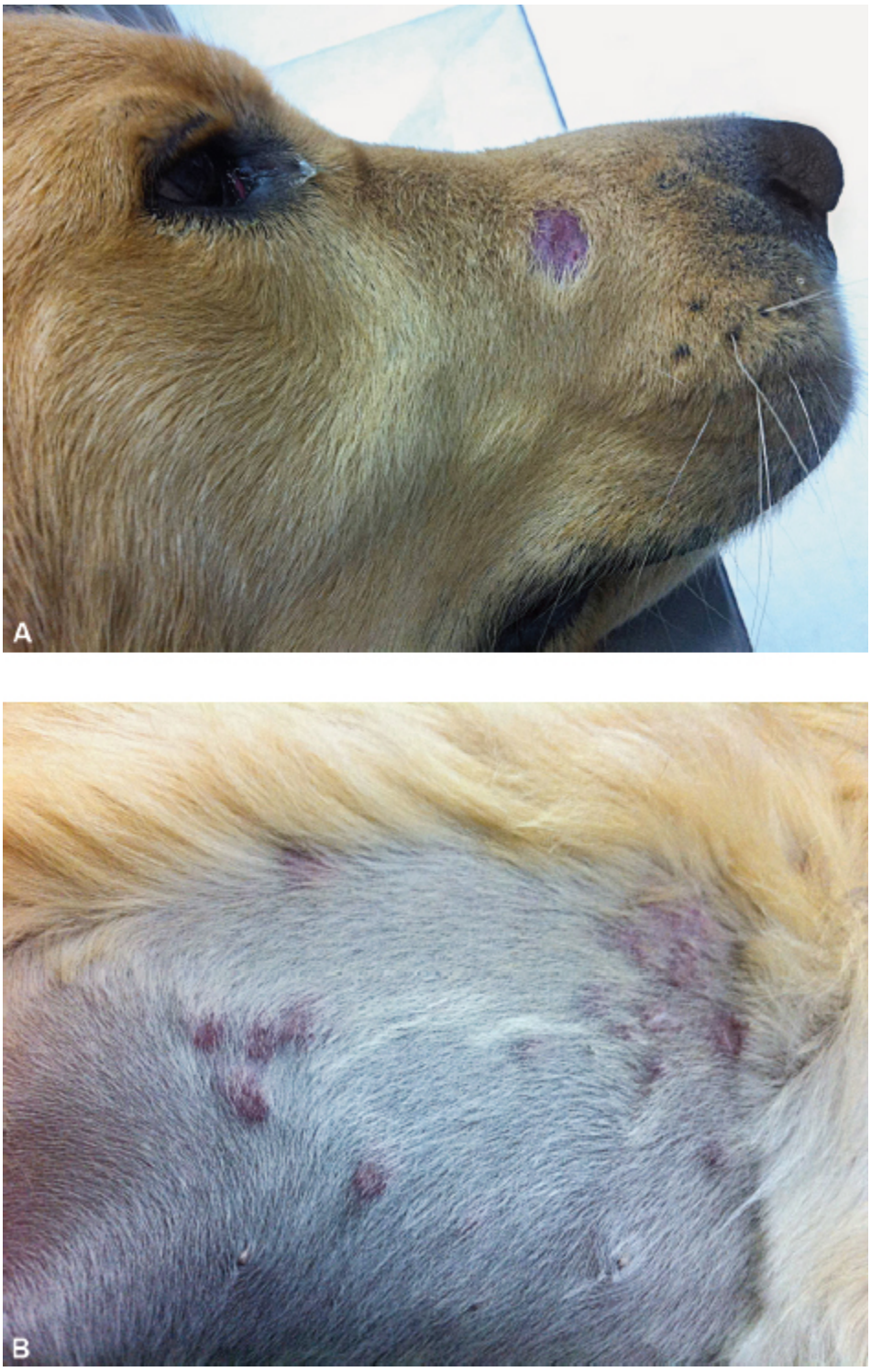


Figura 51.3 Histiocitose cutânea reativa em cão da raça Golden Retriever. **A.** Lesão alopécica, bem circunscrita, localizada em região de face. **B.** Múltiplas placas eritematosas, disseminadas em região do tronco.

Tratamento e prognóstico

Existem poucos relatos que avaliam a resposta ao tratamento da histiocitose cutânea. Ocasionalmente, alguns animais podem apresentar regressão espontânea das lesões. A excisão cirúrgica proporciona resultados satisfatórios em um número limitado de animais, sendo frequente o surgimento de novas lesões.

Em razão do fato de ser um distúrbio no sistema imune, o uso de corticosteroides sistêmicos acompanha índices de remissão em cerca de 50% dos casos. A maioria dos animais tratados com prednisona oral necessitam de terapias de manutenção a longo prazo, para que não ocorram recidivas. As doses utilizadas de prednisona variam de 0,5 a 2 mg/kg a cada 24 h.

Fármacos imunossupressores, como azatioprina e ciclosporina, são recomendados em lesões refratárias a corticosteroides, ou cães com efeitos deletérios associados ao uso prolongado de prednisona oral. Esses fármacos podem ser associados a ácidos graxos essenciais e vitamina E. Um relato de caso de histiocitose cutânea em um cão, da raça Cocker Spaniel, de 12 anos de idade, apresentando lesões nodulares, alopécicas, eritematosas e ulceradas, localizadas em região interdigital, revelou remissão completa com terapia com cliclosporina oral, na dose de 5 mg/kg a cada 24 h, durante 6 meses. O paciente não apresentou efeitos colaterais com o tratamento.

Estudo recente demonstrou resposta terapêutica satisfatória com o uso de tetraciclina e niacinamida, na dose de 250 mg a cada 8 h, para cães com peso inferior a 10 kg, ou na dose de 500 mg a cada 8 h, para cães com peso superior a 10 kg. Estudos anteriores revelaram que a associação de tetraciclina e niacinamida garante efeitos imunorreguladores. Os efeitos colaterais associados a essa terapia incluem anorexia, letargia, vômito e diarreia.

O prognóstico da histiocitose cutânea é reservado em virtude do elevado índice de recorrência das lesões e da necessidade de terapia

imunossupressora a longo prazo. Entretanto, o índice de óbito associado à enfermidade é extremamente baixo.

Histiocitose reativa sistêmica

Incidência e comportamento natural

A HS é um distúrbio histiocítico proliferativo de ocorrência incomum em cães. A principal diferença da histiocitose sistêmica em relação à histiocitose cutânea é o envolvimento simultâneo de múltiplos órgãos. As lesões são observadas comumente na pele e no tecido subcutâneo, nas membranas mucosas, nas pálpebras, na esclera, nos linfonodos, no pulmão, no baço, no fígado e na medula óssea. A HS manifesta-se preferencialmente em cães com idade entre 3 e 9 anos e das raças Rottweiler, Golden Retriever e Bernese Mountain Dog.

Sinais clínicos

Os sinais clínicos variam de acordo com os órgãos afetados e a gravidade da doença. Anorexia, letargia, perda de peso, linfonodomegalia, conjuntivite e dispneia são comumente associadas a nódulos, placas ou úlceras cutâneas.

Diagnóstico

As lesões cutâneas da histiocitose sistêmica são histologicamente semelhantes às lesões da histiocitose reativa cutânea, o mesmo ocorrendo com o painel imuno-histoquímico. A aparência das lesões em outros órgãos consiste da proliferação perivascular de grandes histiócitos associada a infiltrado de linfócitos, neutrófilos e eosinófilos. O diagnóstico definitivo é estabelecido mediante os sinais clínicos e achados de exames complementares compatíveis com envolvimento sistêmico. Anemia, trombocitopenia, monocitose e linfopenia são frequentemente relatadas.

Tratamento e prognóstico

As lesões associadas à histiocitose sistêmica raramente apresentam regressão espontânea. Terapias isoladas com corticosteoides aparentemente são ineficazes a longo prazo. Já o uso de azatioprina ou ciclosporina proporcionou resposta satisfatória em alguns animais. Porém, um estudo demonstrou indução de remissão em apenas 6 de 26 cães com histiocitose sistêmica tratados com ciclosporina sistêmica ou doxorrubicina. Lesões oculares podem responder favoravelmente à terapia tópica com ciclosporina A (0,2 a 1%). O prognóstico da HS é desfavorável em decorrência dos episódios alternados de resposta terapêutica à recidiva dos sinais clínicos. Alguns animais, portanto, não respondem favoravelmente às terapias imunossupressoras.

Sarcoma histiocítico

Incidência e etiologia

O sarcoma histiocítico é uma neoplasia maligna derivada de células dendríticas intersticiais. Outra forma da doença, oriunda de macrófagos, é denominada sarcoma histiocítico hemofágico. O sarcoma histiocítico foi descrito primeiro em cães da raça Bernese Mountain Dog, sendo sugerida uma associação familiar pela identificação de herança poligênica nessa raça. Além dos Berneses, raças como Rottweiler, Golden Retriever e Flat-Coated Retriever são predispostas ao desenvolvimento dessa neoplasia. Os sarcomas histiocíticos acometem preferencialmente cães de meia-idade a idosos, porém já foram descritos em pacientes com menos de 3 anos.

Em um levantamento de dados realizado na Holanda sobre a causa de óbito de 1.092 cães da raça Bernese Mountain Dog e 536 da raça Flat-Coated Retriever, foi observado que o câncer foi o responsável por 55,1% e 63,8% dos óbitos nessas duas raças respectivamente, e que o sarcoma histiocítico representou 64,4% dos casos de câncer em Bernese Mountain Dog e 46,4% em Flat-Coated Retriever.

Estudos recentes envolvendo cães das raças Bernese Mountain Dog e Flat Coated Retriever apontaram anormalidades em importantes genes supressores de tumor, como o *PTEN*, o *RB1* e o *CDKN2A/B*, que também são descritos em sarcomas histiocíticos humanos e podem participar com outros genes do desenvolvimento tumoral.

Comportamento natural

Em razão da ampla distribuição das células dendríticas intersticiais no organismo, os sarcomas histiocíticos podem se desenvolver em quase todos os tecidos. A forma de apresentação da doença pode ser localizada (originada em um único órgão, com focos solitários ou múltiplos) (Figura 51.4) ou disseminada (com envolvimento de múltiplos órgãos). Antigamente, utilizava-se o termo histiocitose maligna para descrever a forma disseminada da doença, entretanto o termo mais aceito atualmente é sarcoma histiocítico disseminado.

Os principais órgãos acometidos por essa neoplasia são baço, linfonodos, fígado, pulmão, medula óssea, pele, subcutâneo, musculatura esquelética, cérebro e região articular de ossos longos, embora existam relatos de envolvimento do estômago, pâncreas, mediastino, cavidade nasal, cavidade oral, testículo, rins, próstata, glândulas adrenais e olhos. Em relação à forma localizada da doença, esta parece ser mais comum em tecido subcutâneo de membros (Figuras 51.4 e 51.5), enquanto a forma disseminada da doença ocorre mais comumente em baço, fígado, medula óssea, linfonodos e pulmão e pele (Figura 51.6). Os índices de metástase variam entre 70 e 91% e o envolvimento linfonodal é um evento frequente em virtude da capacidade circulante das células dendríticas intersticiais durante a apresentação de antígeno nos linfonodos (Figura 51.7).

O sarcoma histiocítico em sistema nervoso central pode ser primário ou consequência de metástase de sarcoma histiocítico disseminado. Como as células dendríticas intersticiais do sistema nervoso são restritas às meninges

e ao plexo coroide, esses tumores em geral se originam nas leptomeninges e se estendem para o cérebro. Geralmente, as lesões são focais, apresentando-se como massas solitárias subdurais; menos comumente, apresentam-se como infiltrado difuso nas meninges. Os sarcomas histiocíticos primários do sistema nervoso central (SNC) raramente causam metástases extracranianas, porém é possível ocorrer metástase em SNC de sarcomas histiocíticos extracranianos. Na avaliação de 177 casos de neoplasias intracranianas secundárias, foi relatada a ocorrência de sete sarcomas histiocíticos. Em um trabalho publicado sobre sarcomas histiocíticos em SNC, a raça Welsh Corgi Pembroke foi a mais predisposta (7/15 animais), porém, em dados de revisão da Universidade de Davis, com mais de 70 casos de sarcoma histiocítico primário de SNC, esta raça não foi representada.



Figura 51.4 Sarcoma histiocítico localizado na face plantar dos dígitos do membro pélvico de cão da raça Dobermann.

O sarcoma histiocítico articular geralmente é uma forma localizada da doença, que acomete a região intra-articular ou periarticular de ossos

apendiculares (Figura 51.8). As articulações do joelho e cotovelo são as mais afetadas, seguidas pela articulação coxofemoral. Foi sugerida uma associação entre doenças articulares prévias e o desenvolvimento de sarcomas histiocíticos neste local em cães da raça Bernese Mountain Dog. Em estudo retrospectivo com 35 casos de tumores articulares, o sarcoma histiocítico representou 51,4% dos tumores nessa localização e os cães da raça Rottweiler foram os mais prevalentes.

A ocorrência de sarcomas histiocíticos ósseos também é relatada. Um estudo avaliou 19 casos de envolvimento ósseo, sendo que 15 animais apresentavam a forma disseminada e 4, a forma localizada da doença. As raças Rottweiler e Golden Retriever foram as mais predispostas e as localizações mais frequentes foram as regiões periarticular, vertebral, úmero proximal e costela.

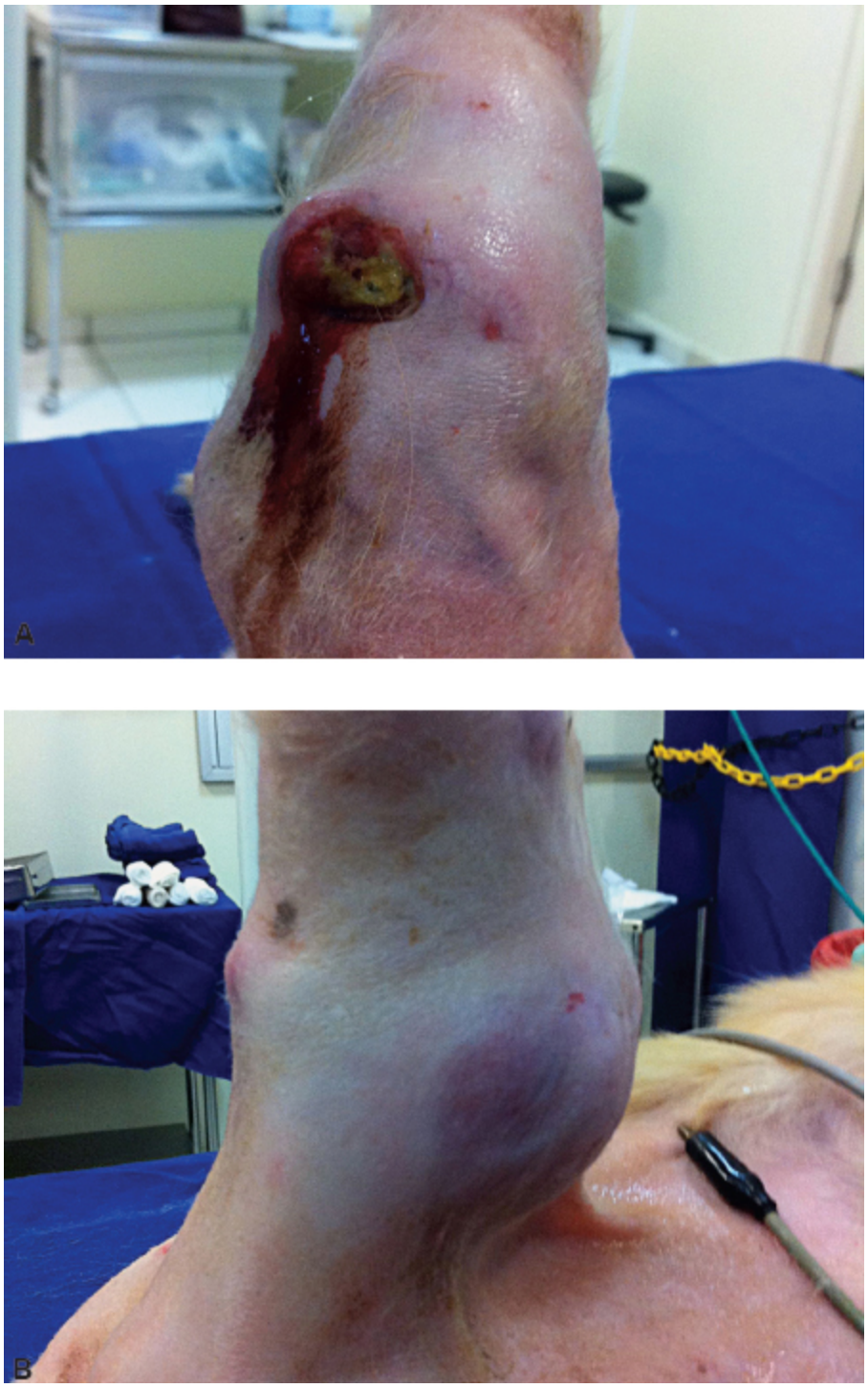


Figura 51.5 Sarcoma histiocítico localizado em membro pélvico de cão sem raça definida. A. Massa envolvendo toda a circunferência e extensão do membro pélvico, com área de ulceração na superfície craniolateral. B. Aspecto macroscópico da face medial do membro pélvico acometida pelo tumor.



Figura 51.6 Sarcoma histiocítico cutâneo disseminado em um cão sem raça definida. Imagem cedida por Samanta Aires Celeste.

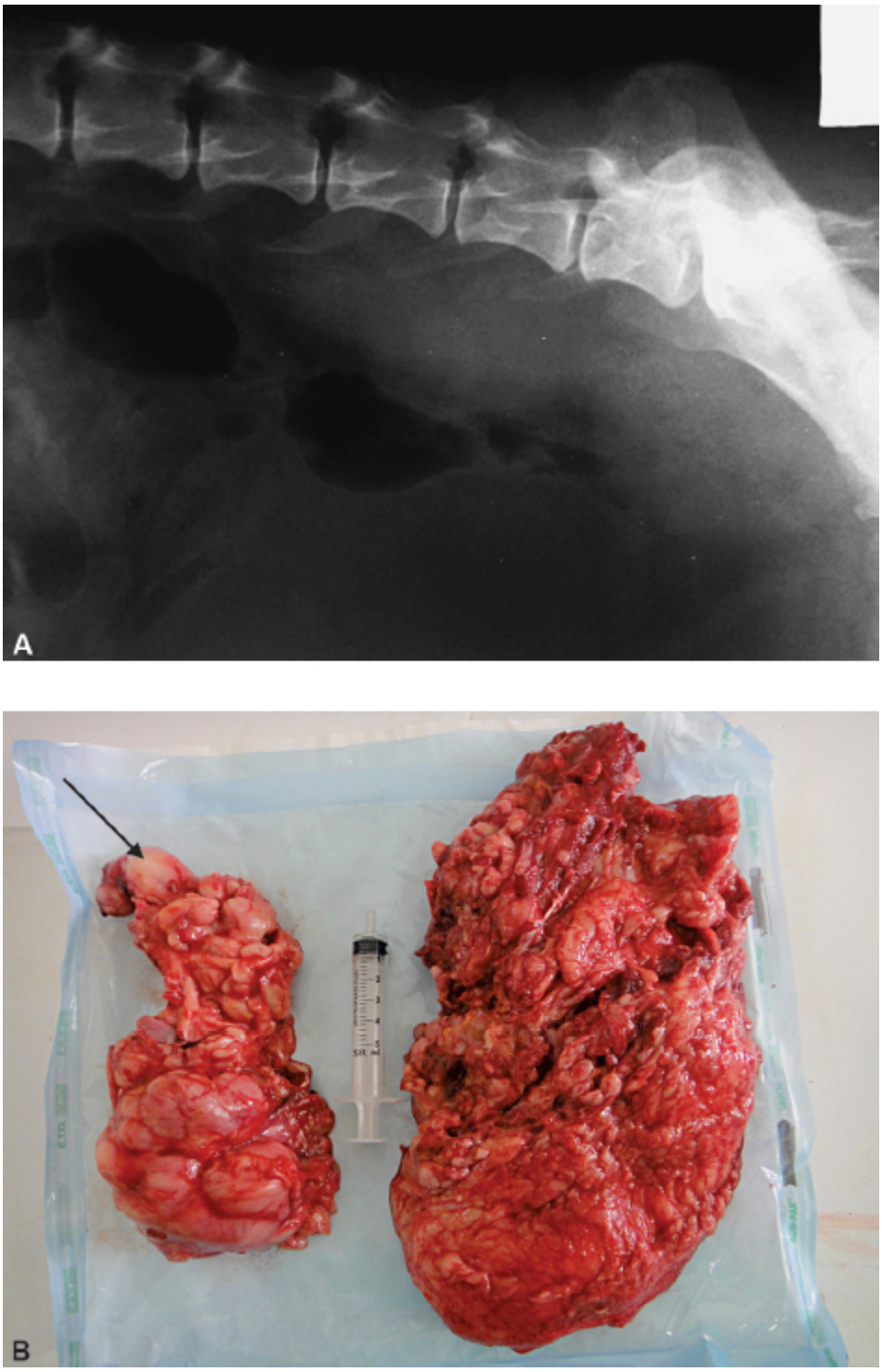


Figura 51.7 Sarcoma histiocítico em cão. A. Radiografia abdominal revelando uma massa em região de retroperitônio com envolvimento de linfonodo, em cão com diagnóstico de sarcoma histiocítico. B. Linfonodo (seta) e massa em região de retroperitônio.



Figura 51.8 Sarcoma histiocítico articular em cão da raça Rottweiler. A. Aumento de volume na articulação fêmuro-tíbio-patelar. B. Aspecto macroscópico da lesão no exame de necropsia.

O envolvimento ocular em casos de sarcoma histiocítico foi avaliado em estudo envolvendo 26 casos, dos quais 11 apresentavam sinais sistêmicos da doença. As raças Rotweiller, Golden Retriever e Labrador Retriever foram as mais acometidas pela doença. A presença de massa intraocular visível foi constatada em 10 dos 26 pacientes avaliados.

Sinais clínicos

Os sinais clínicos dos sarcomas histiocíticos costumam ser inespecíficos, incluindo anorexia, perda de peso e apatia. A presença de linfadenomegalia é comum e muitas vezes pode ocorrer em sítios distantes do tumor primário. Outros sinais clínicos são dependentes dos órgãos acometidos pela doença e do grau de infiltração tumoral.

Animais com envolvimento pulmonar geralmente apresentam tosse e dispneia. Sarcomas histiocíticos em SNC levam ao desenvolvimento de convulsões, incoordenação e paralisia. Sinais de dor e claudicação são

observados nos pacientes com localização articular ou periarticular. Nos sarcomas histiocíticos ósseos, os sinais variam desde dor e claudicação até o desenvolvimento de paralisia, quando ocorrem o acometimento vertebral e a compressão medular concomitante.

Os principais sinais clínicos descritos nos casos de sarcoma histiocítico intraocular foram exoftalmia, buftalmia, hifema, cegueira, massas intraoculares, dor, secreção ocular, edema corneal, aumento da pressão intraocular, blefaroespasmo e hiperemia conjuntival.

Diagnóstico

O diagnóstico do sarcoma histiocítico pode ser obtido por meio de achados citológico e histopatológico, entretanto o diagnóstico definitivo em tumores pleomórficos, que têm características semelhantes às de carcinomas e neoplasias de células redondas, necessita de avaliação imuno-histoquímica.

As células dos sarcomas histiocíticos geralmente são grandes, mononucleares e associadas à presença de células gigantes multinucleadas. Apresentam anisocitose e anisocariose marcantes, os núcleos são redondos, ovais com nucléolo proeminente, citoplasma moderado a abundante, levemente basofílico e vacuolizado. A presença de inúmeras figuras de mitose e de figuras de mitose atípicas é comum. Algumas lesões podem se apresentar com células fusiformes, isoladas ou combinadas com células mononucleares e células gigantes multinucleadas.

Os histiócitos neoplásicos expressam moléculas características das células dendríticas, como CD1a e MHC de classes I e II, que são moléculas responsáveis pela apresentação de peptídios, lipídios e glicolipídios para os linfócitos T. Além dos marcadores já citados, ocorre a expressão de CD11c/CD18, importantes moléculas de adesão no processo de apresentação de antígenos. A marcação de CD18 é comum a todos os leucócitos, embora em diferentes graus de marcação, portanto faz-se necessário excluir a origem linfoide de células marcadas com CD18 por

meio da marcação com anticorpos mais específicos para linfócitos, como CD3, CD79a e CD20.

Outro marcador imuno-histoquímico recentemente avaliado para sarcomas histiocíticos foi o CD204. Os autores testaram a expressão de CD204 em 50 casos de sarcoma histiocítico e compararam com a expressão desse marcador em outros 19 casos de sarcomas não histiocíticos e 62 casos de neoplasias de células redondas. Houve positividade em 100% dos sarcomas histiocíticos e nenhum outro sarcoma apresentou marcação para o CD204. Apenas 1/62 casos (5,3%) de neoplasias de células redondas foi positivo para o marcador, sugerindo que o CD204 é um marcador imuno-histoquímico sensível e que pode ser usado em material parafinado.

Além da marcação imuno-histoquímica, a expressão do CD204 foi recentemente avaliada em preparados citológicos por teste de imunocitoquímica. Foram avaliados dez casos de sarcoma histiocítico canino e 45 casos de outros tumores. Todas as amostras citológicas de sarcoma histiocítico apresentaram marcação positiva em mais de 50% das células, enquanto outros tumores deram negativo para esse marcador, sugerindo que este pode ser um exame de triagem rápido e sensível para o diagnóstico da doença em cães.

Em razão do caráter invasivo e do elevado potencial metastático dos sarcomas histiocíticos, é importante o estadiamento dos pacientes acometidos por essa neoplasia mediante exames laboratoriais de imagem.

Os principais achados das radiografias torácicas em casos de sarcoma histiocítico com envolvimento pulmonar são a presença de lesões nodulares e o envolvimento de linfonodos esternais, mediastinais ou traqueobrônquicos. A presença de infiltrado difuso ou efusão pleural é menos frequente. Os sarcomas histiocíticos ósseos geralmente cursam com lesões líticas, porém a presença de lesões proliferativas também pode ser vista, assim como o aumento de volume dos tecidos moles adjacentes.

As alterações ultrassonográficas mais frequentes são hepatomegalia, esplenomegalia ou presença de nódulos ou massas nesses órgãos. O envolvimento de outros órgãos da cavidade abdominal assim como a linfadenomegalia marcante também são achados possíveis no exame ultrassonográfico desses pacientes.

A avaliação hematológica por intermédio de hemograma e perfil bioquímico sérico também é recomendada. Anemia não regenerativa e trombocitopenias leves a moderadas são comumente detectadas em animais com sarcomas histiocíticos, o que difere da anemia regenerativa grave e trombocitopenia marcante detectadas em cães com sarcoma histiocítico hemofágico. O mielograma pode revelar o infiltrado neoplásico na medula óssea, principalmente em cães portadores de pancitopenias. Alterações na função hepática e hipercalcemia podem ser detectadas em exames bioquímicos.

Autores descrevem a presença de hiperferritinemia em cães portadores de sarcoma histiocítico, porém destacam que esse é um achado laboratorial comum em portadores de linfoma, alterações inflamatórias hepáticas e anemias hemolíticas.

Tratamento e prognóstico

A evolução clínica do sarcoma histiocítico disseminado costuma ser rápida e fatal. A forma localizada da doença, se diagnosticada de forma precoce, possibilitando a intervenção cirúrgica e o tratamento quimioterápico adjuvante, pode ter prognóstico mais favorável.

Os sarcomas histiocíticos de localização periarticular estão relacionados com melhor prognóstico quando comparados a outras localizações da doença. Em estudo comparativo envolvendo 19 cães com sarcoma histiocítico periarticular e 31 cães com sarcoma histiocítico em outras localizações, a média de sobrevida dos pacientes foi de 391 e 128 dias, respectivamente. Quando avaliados em relação ao estadiamento da doença,

pacientes com sarcoma histiocítico periarticular que não apresentavam metástase a distância no momento do diagnóstico apresentaram tempo médio de sobrevida de 980 dias, enquanto os animais com metástase tiveram tempo médio de sobrevida de 253 dias. Em relação aos sarcomas histiocítico intraoculares, a sobrevida de 14 pacientes avaliados após enucleação variou de 5 dias a 6 meses.

A utilização de terapia local (cirurgia e/ou radioterapia), associada à quimioterapia antineoplásica com lomustina (60 a 90 mg/m²) para o tratamento de sarcoma histiocítico na forma localizada, resultou em aumento da sobrevida em estudo realizado com 16 cães. O intervalo livre de doença foi de 243 dias e o tempo médio de sobrevida, de 568 dias.

A eficácia da lomustina (60 a 90 mg/m²) no tratamento dos sarcomas histiocíticos foi avaliada em 59 cães (56 cães com doença macroscópica e 3 cães com doença residual). Dos 56 animais com doença macroscópica, a taxa de resposta ao protocolo quimioterápico foi de 46% (5 remissões completas e 21 remissões parciais) e o tempo médio de resposta foi de 85 dias. O tempo médio de sobrevida dos animais que obtiveram resposta inicial (completa ou parcial) foi de 172 dias e dos animais que não apresentaram resposta (doença estável ou progressiva) foi de 60 dias. Os 3 cães que apresentavam doença residual no início da quimioterapia apresentaram recidiva da doença 164, 231 e 250 dias após o início do tratamento, sendo que um cão veio a óbito após 568 dias e 2 animais estavam vivos 433 e 884 dias após o diagnóstico inicial.

A administração de vinorelbina em regime paliativo foi avaliada em nove cães com sarcoma histiocítico. Neste estudo, foram observados quatro casos de doença estável (por um tempo médio de 61 dias), um caso de remissão completa (com tempo livre de doença e sobrevida de 162 e 227 dias, respectivamente), um caso de remissão parcial (com tempo livre de doença e sobrevida de 771 e 1.264 dias, respectivamente) e três casos de doença progressiva.

Outros quimioterápicos, como a doxorrubicina e o paclitaxel, foram avaliados de forma isolada ou em um pequeno número de animais, não existindo até o momento estudos em larga escala publicados sobre a eficácia desses fármacos no tratamento do sarcoma histiocítico em cães.

Após a observação de que os bisfosfonatos apresentam efeitos deletérios sobre a viabilidade de macrófagos, um estudo foi realizado avaliando a eficácia da combinação dos agentes quimioterápicos com os bisfosfonatos no tratamento *in vitro* de células de linhagem de sarcomas histiocíticos caninos. Três linhagens celulares de sarcomas histiocíticos foram incubadas com diversos agentes quimioterápicos isolados (doxorrubicina, clorambucila, vincristina, carboplatina, lomustina) e também de forma isolada com alguns bisfosfonatos (clodronato, zoledronato, pamidronato, alendronato, etidronato). Após esse procedimento, as mesmas linhagens celulares foram incubadas com todas as combinações possíveis de quimioterápico e bisfosfonatos. Foi observada diminuição na viabilidade das células tumorais nas combinações de vincristina e clodronato, doxorrubicina e zoledronato, doxorrubicina e pamidronato e doxorrubicina e alendronato. As linhagens celulares tratadas com vincristina e clodronato e doxorrubicina com zoledronato apresentaram um aumento na porcentagem de apoptose. Além desses efeitos sobre a viabilidade das células, o estudo demonstrou que a combinação de vincristina e clodronato acarreta um bloqueio do ciclo celular das células neoplásicas de sarcomas histiocíticos caninos *in vitro* e que a administração de zoledronato com a doxorrubicina aumenta a captação da doxorrubicina pelas células neoplásicas testadas, aumentando o efeito antineoplásico desse fármaco. Os mecanismos envolvidos em todos esses processos ainda não estão totalmente elucidados e os autores sugerem mais estudos sobre a utilização dessa combinação de terapias no tratamento do sarcoma histiocítico canino.

Sarcoma histiocítico hemofágico

Incidência

O sarcoma histiocítico hemofágico é atualmente o único distúrbio histiocítico descrito em cães que se origina de macrófagos, precisamente aqueles localizados na polpa vermelha esplênica e na medula óssea. Dados epidemiológicos de estudo com 17 casos de sarcoma histiocítico hemofágico citam as raças Bernese Mountain Dog (6 casos), Golden Retriever (4 casos), Rottweiler (3 casos) e Labrador Retriever (2 casos) como mais predispostas. A idade dos animais acometidos nesse trabalho variou entre 2,5 e 13 anos e não houve predisposição sexual.

Comportamento natural e diagnóstico

Cães com sarcoma histiocítico hemofágico apresentam uma síndrome clínica diferente dos animais portadores de sarcoma histiocítico de células dendríticas, sendo esta caracterizada por anemia hemolítica moderada a grave em razão da eritrofagocitose pelas células neoplásicas e da trombocitopenia de consumo.

A presença de anemia hemolítica associada à trombocitopenia pode inicialmente confundir o diagnóstico com síndrome de Evans, porém os testes de detecção de anticorpos antieritrocitários (Coombs) são negativos. Os cães portadores de sarcoma histiocítico hemofágico geralmente apresentam moderada hiperbilirrubinemia, sem icterícia, nas apresentações iniciais da doença. Outros achados laboratoriais importantes incluem hipoalbuminemia e hipocolesterolemia, provavelmente secundários à produção de citocinas inflamatórias, como IL-6 e TNF-α, que diminuem a síntese hepática de albumina e colesterol. Além dos achados descritos, é comum a ocorrência de alterações hemostáticas, como prolongamento do tempo de tromboplastina parcial (TTP).

Os animais geralmente apresentam esplenomegalia difusa, sem a presença de grandes nódulos visíveis em baço e nos sítios metastáticos, como pulmão e fígado. A avaliação citológica dos aspirados de baço e

medula óssea de animais com sarcoma histiocítico hemofágico pode revelar desde histiócitos bem diferenciados (principalmente na medula óssea) até células com características neoplásicas marcantes, encontradas principalmente em baço. Mesmo nos casos em que as células se apresentem bem diferenciadas, o comportamento da doença é agressivo, com invasão subsequente de pulmão e fígado.

O exame histopatológico revela a presença de infiltrado difuso de histiócitos na polpa vermelha esplênica, com marcada eritrofagocitose, acompanhados de focos de hematopoese extramedular, trombos e infarto. Nos casos metastáticos, há presença de eritrofagocitose na vasculatura pulmonar, nos sinusoides hepáticos e na medula óssea. A formação de trombos também é um evento comum em fígado e pulmão. O envolvimento dos linfonodos ocorre com menor frequência.

A identificação dos macrófagos mediante técnica imuno-histoquímica pode variar de acordo com o tecido envolvido. Macrófagos expressam CD11b/CD18 (células de Kupffer, micróglia, células tipo A sinovial), porém macrófagos de sítios hematopoéticos, como os que dão origem ao sarcoma histiocítico hemofágico, expressam moléculas de CD11d/CD18, ambos marcadores disponíveis para serem usados em tecidos fixados em formalina. A expressão de CD1a, frequente nos distúrbios histiocíticos de células dendríticas apresentadoras de antígenos, normalmente é fraca ou ausente nos macrófagos que dão origem ao sarcoma hemofágico, uma vez que a principal função dos macrófagos é a fagocitose e não a apresentação de antígeno.

Tratamento e prognóstico

Tratamentos efetivos para o sarcoma histiocítico hemofágico ainda não foram estabelecidos e atualmente utilizam-se os mesmos fármacos adotados para a variante de células dentríticas. O sarcoma histiocítico hemofágico está relacionado com o pior prognóstico de todos os distúrbios histiocíticos,

com tempo de sobrevida de 1 a 2 meses. Os fatores que contribuem para o pior prognóstico incluem a grave anemia e o desenvolvimento de coagulopatias.

Histiocitoma fibroso maligno

O termo histiocitoma fibroso maligno refere-se a um grupo de tumores com características histológicas que se assemelham tanto a histiócitos como a fibroblastos. O uso de técnicas de imuno-histoquímica permitiu delinear a linhagem do tumor. A positividade para vimentina, desmina e S100 e a ausência de marcação para CD18 e CD11 permitiram diferenciá-lo dos distúrbios histiocíticos descritos. Atualmente, o histiocitoma fibroso maligno não é considerado um distúrbio histiocítico, e sim um sarcoma de tecidos moles.

Nódulos fibro-histiocitários esplênicos

O termo nódulos fibro-histiocitários esplênicos foi introduzido em 1998 com o intuito de fornecer informações para os clínicos e patologistas a respeito de um complexo de alterações esplênicas de tipo indeterminado. Infelizmente, o termo abrange diversas doenças com prognósticos distintos, desde processos reacionais até neoplasias mais agressivas, envolvendo tipos celulares diferentes. Portanto, em virtude da falta de especificidade diagnóstica, sugere-se que este termo não seja mais utilizado, e sim deva ser realizada a caracterização precisa do tipo de doença envolvida.

Distúrbios histiocíticos em gatos

Histiocitose progressiva felina

Incidência e comportamento natural

A histiocitose progressiva felina (HPF) é uma neoplasia originária de células dendríticas recentemente descrita em gatos. Aparentemente, as

fêmeas são mais afetadas do que os machos e a idade de ocorrência pode variar entre 2 e 17 anos.

As lesões desenvolvem-se inicialmente na pele e, com o passar dos meses ou anos (o tempo de evolução varia de 1 mês a 3 anos, com média de 13,4 meses), progridem para linfonodos e múltiplos órgãos. A apresentação cutânea da neoplasia caracteriza-se pela presença de múltiplos nódulos alopécicos, de consistência firme, abrangência epidermodermal, localizados preferencialmente em região de cabeça e membros (Figura 51.9). Eventualmente, podem ser detectados tumores em abdome, região lateral do tórax, flanco e dorso. Com o passar do tempo, as lesões podem aumentar gradualmente, gerando ulceração cutânea e formação de placas coalescentes. Os principais sinais clínicos que acompanham o envolvimento sistêmico da neoplasia incluem anorexia, perda de peso, dispneia e linfonodomegalia.



Figura 51.9 Histiocitose progressiva felina em membro pélvico. Imagem cedida por Claudia Custódio.

Diagnóstico

O diagnóstico da HPF é realizado mediante avaliação histopatológica das lesões. Inicialmente, as células tumorais são monomórficas e exibem baixo índice mitótico, anisocitose e anisocariose leve, caracterizando uma neoplasia de baixo grau de malignidade, com curso clínico indolente. Nas fases avançadas da doença, pode-se constatar pleomorfismo intenso, anisocitose, aumento do índice mitótico e presença de células gigantes multinucleadas.

O estadiamento clínico deve ser efetuado com o objetivo de investigar o envolvimento de linfonodos, pulmões e vísceras abdominais nas fases avançadas da doença. Os principais diagnósticos diferenciais incluem

doenças fúngicas e microbacterianas, linfoma cutâneo epiteliotrópico, mastocitoma e sarcoma histiocítico. A avaliação imuno-histoquímica pode ser necessária para definir o diagnóstico definitivo. Sem o histórico prévio das lesões, pode não ser possível diferenciar a histiocitose progressiva felina em fase final do sarcoma histiocítico.

Apesar da HPF ser historicamente classificada como doença originada de células dendríticas intersticiais, em um estudo recente com 5 casos de HPF, quatro foram positivos para imunomarcação de E-caderina. Os autores sugerem que novos estudos por microscopia eletrônica ou novos marcadores imuno-histoquímicos são necessários para confirmar a origem exata dessa doença.

Tratamento e prognóstico

A excisão cirúrgica auxilia no controle de lesões isoladas diagnosticadas na fase inicial da doença, entretanto é comum o aparecimento de novas lesões com o passar dos meses ou anos. Terapias com corticosteroides, ciclosporina, interferon-γ, vincristina, vimblastina e L-asparaginase não revelaram resultados satisfatórios, sendo constatada progressão da neoplasia. Até o presente momento, não há terapia descrita para a histiocitose progressiva felina. Dessa forma, o prognóstico é considerado reservado.

■ Histiocitose pulmonar de células de Langerhans

Incidência

A histiocitose pulmonar de células de Langerhans é um distúrbio descrito em gatos idosos, com idade entre 10 e 15 anos, caracterizada por quadro respiratório progressivo com evolução desfavorável.

Comportamento natural e diagnóstico

Os animais afetados apresentam sinais respiratórios, incluindo dispneia, taquipneia e aumento dos esforços respiratórios, podendo estes ser de evolução aguda ou crônica. As radiografias torácicas podem revelar padrão broncointersticial difuso a miliar.

Em humanos, essa doença apresenta caráter reacional, principalmente em pacientes fumantes. A origem certa em felinos não foi estabelecida. Em razão da possibilidade de invasão de outros órgãos e das características citológicas das lesões, sugere-se um processo neoplásico, entretanto testes de clonabilidade apresentaram resultados conflitantes, necessitando de mais estudos para confirmar o tipo de processo envolvido.

O diagnóstico normalmente é realizado após a necropsia dos animais, sendo observado processo infiltrativo envolvendo todos os lobos pulmonares, com pulmões difusamente firmes, pequenos nódulos mal definidos e coalescentes que se estendem a partir de locais peribronquiolares até a superfície pleural. A presença de lesões extrapulmonares também foi descrita, com envolvimento de pâncreas, rins, fígado e linfonodos. Os linfonodos traqueobronquiais e os que drenam os órgãos abdominais acometidos normalmente estão aumentados.

As alterações microscópicas caracterizam-se pelo infiltrado de histiócitos nas paredes e lúmen das vias respiratórias, com extensão para ductos alveolares e alvéolos. As células apresentam moderado pleomorfismo, anisocariose e anisocitose. Na avaliação imuno-histoquímica, as células apresentam marcação positiva para CD18 e E-caderina, sendo que a marcação para CD1 ainda não foi avaliada em virtude da ausência de material congelado dessas lesões. A marcação de E-caderina costuma ser reduzida nas lesões extrapulmonares, sugerindo a perda de expressão durante o processo de migração dessas células.

Tratamento e prognóstico

O tratamento de suporte nos poucos casos descritos na literatura não demonstrou resultado, tornando o prognóstico até o momento desfavorável.

Sarcoma histiocítico felino

Os sarcomas histiocíticos em felinos podem ser localizados ou disseminados e são observados com menor frequência em relação aos cães. As duas variantes são descritas, tanto de células dendríticas como de macrófagos. Os principais órgãos afetados são baço, fígado, medula óssea e linfonodos, embora existam relatos na literatura de envolvimento pulmonar, de traqueia, mediastino, rins, vesícula urinária, SNC e cavidade nasal. A presença de anemia e trombocitopenia marcantes pode ser decorrente do envolvimento da medula óssea ou da variante hemofágica oriunda de macrófagos.

Diferentemente de cães, em que há dados compilados de casos de sarcomas histiocíticos, em felinos a literatura disponível relata casos isolados. A ausência de alguns marcadores específicos para felinos pode dificultar o diagnóstico em algumas situações e os marcadores utilizados em cada caso descrito na literatura diferem entre os relatos.

O sarcoma histiocítico felino foi diagnosticado em três casos em que os animais apresentaram sinais vagos de apatia, anorexia, perda de peso e febre. Os exames laboratoriais demostraram anemia, trombocitopenia e aumento do TTPA. O diagnóstico foi firmado por meio de análise citológica, histopatológica e imuno-histoquímica. Os animais apresentaram envolvimento esplênico, hepático e marcada eritrofagocitose. Todos os casos apresentaram evolução desfavorável, com ausência de resposta ao tratamento utilizado.

A amputação de membro como tratamento para um sarcoma histiocítico felino localizado na pele da região do tarso foi descrita em um trabalho, porém, segundo os autores, houve aparecimento de múltiplas lesões 60 dias após a cirurgia e o animal foi submetido à eutanásia.

Além dos sarcomas histiocíticos de origem de células dendríticas, foi descrito um caso de sarcoma histiocítico de origem macrofágica em cavidade nasal de felino. A análise citológica e histopatológica foi sugestiva de sarcoma histiocítico e o diagnóstico foi firmado por meio de imuno-histoquímica pela positividade para CD18, MHCII e lisozima e ausência de marcação para CD3, CD79a, CD1a, CD11c e E-caderina, sugerindo assim a origem macrofágica do tumor. O paciente apresentou sobrevida de 3 meses e, durante a necropsia, foi observado envolvimento da medula óssea.

Na literatura, existem outros casos relatados de sarcoma histiocítico hemofágico em gatos, sendo diagnosticados após anemia persistente e esplenomegalia. Os achados histopatológicos demonstraram infiltrado neoplásico em baço, fígado e medula óssea e presença de eritrofagocitose, semelhantemente ao descrito em cães. A imuno-histoquímica confirmou a origem de macrófagos. Autores japoneses diagnosticaram um sarcoma histiocítico hemofágico em um felino com anemia, perda de peso e múltiplos nódulos esplênicos. A citologia e a histopatologia esplênica revelaram histiócitos atípicos e presença de hemafagocitose. Foi realizado imuno-histoquímica para confirmação da neoplasia. O animal foi submetido à quimioterapia antineoplásica com lomustina, e a sobrevida relatada foi de 107 dias. O exame *pos mortem* revelou a presença de infiltrado neoplásico em medula óssea, fígado, linfonodo e glomérulo.

Assim como em cães, o SNC também pode ser um local para o desenvolvimento de sarcoma histiocítico em felinos. Foi relatado um caso de tumor em SNC detectado mediante ressonância magnética em felino com sinais neurológicos. O diagnóstico definitivo de sarcoma histiocítico foi realizado no exame *pos mortem*, 43 dias após a consulta inicial, por intermédio das características histopatológicas associadas ao exame imuno-histoquímico.

O tratamento efetivo para sarcomas histiocíticos em felinos não foi descrito, embora existam citações do uso de quimioterapia antineoplásica

com lomustina em casos isolados. O prognóstico parece ser semelhante ao descrito em cães, com curso clínico agressivo e altamente metastático.

Bibliografia

ABADIE, J.; HÉDAN, B.; CADIEU, E. *et. al*. Epidemiology, pathology, and genetics of histiocytic sarcoma in the Bernese Mountain Dog Breed. *Journal of Heredity*, v.100, p. 19-27, 2009.

AFFOLTER, V. K.; MOORE, P. M. Feline progressive histiocytosis. *Veterinary Pathology*, v. 43, p. 646-655, 2006.

AFFOLTER, V. K.; MOORE, P. M. Localized and disseminated histiocytic sarcoma of dendritic cell origin in dogs. *Veterinary Pathology*, v. 39, p. 74-83, 2002.

BELL, R.; PHILBEY, A. W.; MARTINEAU, H. *et al*. Dynamic tracheal colapse associated with disseminated histiocytic sarcoma in a cat. *Journal of Small Animal Practice*, v. 47, p. 461-464, 2006.

CLIFFORD, C. A.; SKORUPSKI, K. A.; MOORE, P. F. Histiocytic disease. In: WITHROW, S. J.; MACEWEN, E. G. *Small Animal Clinical Oncology.* 5. ed. Philadelphia: WB Sauders, p. 706-715, 2013.

COOMER, A. R.; LIPTAK, J. M. Canine histiocytic diseases. *Compendium*, p. 202-217, 2008.

CRAIG, L. E.; JULIAN, M. E.; FERRACONE, J. D. The diagnosis and prognosis of synovial tumors in dogs: 35 cases. *Veterinary Pathology*, v. 39, p. 66-73, 2002.

CUNHA, N. P.; GHISLEINE, G.; SCARAMPELLA, F. *et al.* Cytologic and immunocytochemical characterization of feline progressive histiocitosis. *Vet. Clin. Pathol.*, v. 43, n. 3, p. 428-436, 2014.

ERICH, S. A.; RUTTEMAN, G. R.; TESKE, E. Causes of death and the impact of histiocytic sarcoma on the life expectancy of the Dutch population of Bernese mountain dogs and Flat-coated retrievers. *The Veterinary Journal*, v. 198, p. 678-683, 2013.

FANT, P.; CALSIN, M.; FURLANELLO, T. *et al*. Primary gastric histiocytic sarcoma in a dog – a case report. *Journal of Veterinary Medicine,* v. 51, p. 358-362, 2004.

FRIEDRICHS, K. R.; THOMAS, C.; PLIER, M. *et al*. Evaluation of serum ferritin as a tumor marker for canine histiocytic sarcoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine,* v. 24, p. 904-911, 2010.

FRIEDRICHS, K. R.; YOUNG, K. M. Histiocytic sarcoma of macrophage origin in a cat: case report with a literature review of feline histiocytic malignancies and comparison with canine hemophagocytic histiocytic sarcoma. *Veterinary Clinical Pathology*, v. 37, n. 1, p. 121-128, 2008.

FULMER, A. K.; MAULDIN, G. Canine histiocytic neoplasia: an overview. *Canadian Veterinary Journal*, v. 48, p. 1041-1050, 2007.

HAFEMAN, S. D. Use of liposomal bisphosphonates to deplete macrophages for cancer immunotherapy. Dissertação (Doutorado em Fisiologia – Cell and Molecular Biology) do Colorado State University, 2011.

HAFEMAN, S. D.; LONDON, C.; ELMSLIE, R. Evaluation of liposomal clodronate for treatment of malignant histiocytosis in dogs. *Cancer Immunology and Immunotherapy*, v. 59, p. 441-452, 2010.

HAFEMAN, S. D.; VARLAND, D.; DOW, S. W. Bisphosphonates significantly increase the activity of doxorubicin or vincristine against canine malignant histiocytosis cells. *Veterinary and Comparative Oncology*, v. 10, n. 1, p. 44-56, 2012.

IDE, K.; SETOGUCHI-MUKAI, A.; NAKAGAWA, T. Disseminated histiocytic sarcoma with excessive hemophagocytosis in a cat. *The Journal of Veterinary Medical Science*, v. 71, n. 6, p. 817-820, 2009.

IDE, T.; UCHIDA, K.; KAGAWA, Y. *et.al*. Pathological and immunohistochemical features of subdural histiocytic sarcomas in 15 dogs. *Journal* of *Veterinary Diagnostic Investigation*, v. 23, p. 127-132, 2011.

IDE, T.; UCHIDA, K.; TAMURA, S. *et al*. Histiocytic sarcoma in the brain of a cat. *The Journal of Veterinary Medical Science*, v. 72, n. 1, p. 99-102, 2010.

KAIM, U.; MORITZ, A.; FAILINGAND, K. et al. The regression of a canine Langerhans cell tumour is associated with increased expression of IL-2, TNF-a, IFN-c and iNOS mRNA. *Immunology*, v. 118, p. 472-482, 2006.

KATO, Y.; FUNATO, R.; HIRATA, A. *et al.* Immunocytochemical detection of the class A macrophage scavenger receptor CD204 using air-dried cytologic smears of canine histiocytic sarcoma. *Veterinary Clinical Pathology*, v. 43, p.589-593, 2014.

KATO, Y.; MURAKAMI, M.; HOSHINO, Y. *et al*. The class A macrophage scavenger receptor CD204 is a useful immunohistochemical marker of canine histiocytic sarcoma. *Journal of Comparative Pathology*, v. 148, p. 188-196, 2013.

KLAHN, S. L.; KITCHELL, B. E.; DERVISIS, N. G. Evaluation and comparison of outcomes in dogs with periarticular and nonperiarticular histiocytic sarcoma. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 239, n. 1, p. 90-96, 2011.

KRAJE, A. C.; PATTON, C. S.; EDWARDS, D. F. Malignant Histiocytosis in 3 Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 15, p. 252-256, 2001.

MOORE, P. M. A review of histiocytic diseases of dogs and cats. *Veterinary Pathology*, v. 51, n. 1, p. 167-184, 2014.

MOORE, P. M. Systemic histiocytosis of Bernese mountain dogs. *Veterinary Pathology*, v. 21, p. 554-563, 1984.

MOORE, P. M.; AFFOLTER, V. K.; VERNAU, W. Canine hemophagocytic histiocytic sarcoma: a proliferative disorder of CD11 d+ macrophages. *Veterinary Pathology*, v.43, p. 632-645, 2006.

NARANJO, C.; DUBIELZIG, R. R.; FRIEDRICHS, K. R. Canine ocular histiocytic sarcoma. *Veterinary Ophthalmology.* v. 10, n. 3, p. 179-185, 2007.

PALMEIRO, B. S.; MORRIS, D. O.; GOLDSCHMIDT, M. H. *et al*. Cutaneous reactive histiocytosis in dogs: a retrospective evaluation of 32 cases. *Veterinary Dermatology*, v.18, p. 332-340, 2007.

PIRES, I.; QUEIROGA, F. L.; ALVES, A. *et al*. Decrease of E-Cadherin expression in canine cutaneous histiocytoma appears to be related to its spontaneous regression. *Anticancer Research*, v. 29, p. 2713-2718, 2009.

RASSNICK, K. M.; MOORE, A. S.; RUSSELL, D. S. Phase II, open-label trial of single-agent CCNU in dogs with previously untreated histiocytic sarcoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 24, p. 1528-1531, 2010.

RIOS, A. M. Histiocitosis cutánea reactiva en un perro tratada con ciclosporina: un caso clinico. *Clin. Vet. Peq. Anim*, v. 29, n. 1, p. 29-33, 2009.

SCHULTZ, R. M.; PUCHALSKI, S. M.; KENT, M. *et al*. Skeletal lesions of histiocytic sarcoma in nineteen dogs. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, v. 48, n. 6, p. 539-43, 2007.

SKORUPSKI, K. A.; CLIFFORD, C. A.; PAOLONI, M. C. *et al*. CCNU for the treatment of dogs with histiocytic sarcoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 21, p. 121-126, 2007.

SKORUPSKI, K. A.; RODRIGUES, C. O.; KRICK, E. L. Long-term survival in dogs with localized histiocytic sarcoma treated with CCNU as adjuvant to local therapy. *Veterinary and Comparative Oncology*, v. 7, n. 2, p. 139-144, 2009.

SNYDER, J. M.; LIPITZ, L.; SKORUPSKI, K. A. *et al*. Secondary intracranial neoplasia in the dog: 177 cases (1986-2003). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 22, p. 172-177, 2008.

TAMURA, S.; TAMURA, Y.; NAKAMOTO, Y. *et. al*. MR imaging of histiocytic sarcoma of the canine brain. *Veterinary Radiology and Ultrasoud*, v. 50, n. 2, p. 178-181, 2009.

TESHIMA, T.; HATA, T.; NEZY, Y. *et al*. Amputation for histiocytic sarcoma in a cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery,* v. 14, n. 2, p. 147-150, 2012.

TSAI, S.; SUTHERLAND-SMITH, J.; BURGESS, K. Imaging characteristics of intrathoracic histiocytic sarcoma in dogs. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, v. 53, n. 1, p. 21-27, 2012.

TZIPORY, L.; VERNAU, K. M.; STURGES, B. K. *et al*. Antemortem diagnosis of localized central nervous system histiocytic sarcoma in 2 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 23, p. 369-374, 2009.

WONG, V. M.; SNYMAN, H. N.; ACKERLEY, C. *et al*. Primary nasal histiocytic sarcoma of macrophage myeloid cell type in a cat. *Journal of Comparative Pathology,* v. 147, p. 209-213, 2012.

WOUDA, R. M.; MILLER, M. E.; CHON, E. *et al.* Clinical effects of vinorelbine administration in the management of various malignant tumor types in dogs: 58 cases (1997-2012). *Journal of the American Veterinary Medical Association,* v. 246, p. 1230-1237, 2015.

OceanofPDF.com

52 Tumor Venéreo Transmissível Canino

Mirela Tinucci Costa e Karina Ferreira de Castro

Introdução

Aparentemente, o tumor venéreo transmissível (TVT) canino é o mais antigo tumor do mundo. Estudos genéticos sugerem que tenha surgido há cerca de 11 mil anos em canídeos e lobos e aproximadamente há 500 anos nos canídeos modernos. Todavia, a partir de 1820 é que se encontram na literatura as primeiras descrições do TVT atribuídas a um pesquisador chamado Huzard. Em 1828, em um livro intitulado *Les Eléments de Pathologie Vétérinaire*, Vatel referiu-se ao TVT como um tumor situado em genitália externa de cães. No mesmo ano, Delabere-Blaine, um médico inglês, descreveu o TVT como um "acúmulo sanguinolento" procedendo de "lesões ulcerosas de vagina e pênis de cães, de aparência verrugosa ou cancerosa". Anos mais tarde, Novinsky (1876) obteve êxito pela primeira vez na transplantação experimental do TVT em três cadelas, empregando técnicas de incisão e sutura.

Apesar do crescente número de referências feitas ao TVT, o tumor ficou consagrado somente pelo importante trabalho realizado por Sticker (1905-1906), em que se referiu ao TVT como um sarcoma ou linfossarcoma,

sendo então, por muitos anos, chamado de tumor de Sticker. Condiloma canino, granuloma venéreo, sarcoma infeccioso, linfossarcoma venéreo e tumor venéreo transmissível canino são algumas das sinonímias dadas ao tumor ao longo dos anos. Filogeneticamente, o TVT parece ter se originado em lobos ou em cães de raças asiáticas há cerca de 200 a 2.500 anos.

O TVT é um tumor de ocorrência natural, transmitido pelo coito e transplantável a espécies suscetíveis. Os aspectos histológicos dos tumores naturais ou transplantados são preservados, mas o comportamento biológico do tumor de ocorrência natural e de transplantação em cães difere muito no que se refere à duração do tumor no hospedeiro. Apesar de existirem suspeitas de que o tumor de ocorrência natural possa regredir após sua instalação no hospedeiro, são escassos os relatos nesse sentido na literatura. Por sua vez, inúmeras são as descrições de regressão espontânea dos tumores transplantados, ou em menores proporções, do TVT gerando metástases. Essas peculiaridades existentes entre os tumores de ocorrência natural e os de transplantação fornecem também modelos experimentais acessíveis para estudos de transplantação, enxertos, tolerância, metástases e regressão tumoral, envolvendo mecanismos imunológicos, além de resistência à quimioterapia.

Incidência e etiologia

A incidência do TVT está mais restrita à idade de maior atividade sexual e em países onde a população canina não esteja sujeita a um rigoroso controle epidemiológico. Pesquisas realizadas em Jaboticabal, SP, descrevem a maior incidência de TVT entre 3 e 4 anos e 8 meses de idade. Em Curitiba, PR, há relatos de 2 a 7 anos e em Botucatu, SP, de 2 a 5 anos e 3 meses.

A possível participação de um vírus na transmissão do TVT foi muito explorada, existindo autores que chegaram a identificar partículas virais em tecido tumoral, por meio da microscopia eletrônica, muito embora outros tenham contestado esses achados, atribuindo-lhes o aspecto de organelas

celulares em degeneração. Estudos sobre o TVT sugerem que não há agente oncogênico nos cães transplantados e que o sistema imune desempenharia papel vital na inibição do crescimento tumoral ou no aparecimento de metástases.

Pesquisa realizada no ano de 1963 mostrou que, em 17 diferentes casos de TVT, os tumores eram compostos de modo uniforme por uma célula-tronco, cariotipicamente diferente dos tecidos caninos normais e que os cromossomos diferiam não apenas em número (59 contra 76), como na morfologia em relação aos tecidos caninos normais. Estudos subsequentes comprovam esses resultados e apontam que amostras de TVT de diversos continentes mantêm o mesmo número de cromossomas e frequência similar dos metacêntricos. Por diferir geneticamente de seu hospedeiro canino, o TVT tem sido considerado um tumor parasita.

A implantação de células viáveis em tecido escarificado é a forma mais aceita de transmissão natural do TVT. A transmissão experimental de TVT por extrato livre de células tem na literatura resultados conflitantes, existindo pesquisadores que obtiveram sucesso e outros que falharam em suas tentativas. Entretanto, a maioria dos pesquisadores não conseguiu reproduzir o tumor com extratos livres de células ou com células de TVT mortas.

Estudos autorradiográficos confirmaram a transmissão celular, em que células de doadores tratadas com timidina radioativa (3H-timidina) foram transplantadas para hospedeiros normais. Nesse novo tumor, caracterizado como TVT, demonstrou-se a presença de 3H-timidina. Em experimento subsequente, foi comprovado, de modo definitivo, a transmissão do TVT por transplantação de células tumorais vivas de um cão a outro.

Apesar de alguns pesquisadores não terem observado predisposição sexual entre a população canina acometida, outros relatam maior incidência em fêmeas.

Não há predisposição racial na incidência do TVT, embora os trabalhos realizados no Brasil citem o cão sem raça definida (SRD) como o mais acometido.

Entre os tumores que afetam a espécie canina, o TVT é particularmente frequente, junto com mastocitomas, histiocitomas, melanossarcomas, fibromas, adenomas, linfomas, osteossarcomas, carcinomas, papilomas e fibrossarcomas.

No Brasil, a frequência do TVT é bastante elevada, mas existem poucos trabalhos que mostram estatisticamente sua incidência. Um levantamento feito entre 1980 e 1992, no Hospital Veterinário da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias de Jaboticabal da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (FCAV-UNESP), com o objetivo de estudar a prevalência de TVT nessa região do estado, mostrou que, entre 932 casos de cães portadores de tumores, 43% (400 animais) receberam diagnóstico de TVT. Anos mais tarde, no mesmo hospital veterinário, constatou-se que de 535 casos de doenças neoplásicas em cães provenientes do atendimento do serviço de oncologia, a maior frequência foi de tumor mamário (40%), seguido por TVT (25%), carcinoma espinocelular (5%), mastocitomas (4%) e linfomas (4%). No período de 1 ano, no Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da UNESP, campus de Botucatu, foram diagnosticados seis novos casos de TVT por mês. Os tumores de mama também foram os mais frequentes (45,52%) em estudo realizado no estado do Paraná, seguidos por mastocitomas (11,7%), TVT e linfomas (3,3%).

A presença de TVT foi assinalada em todos os continentes, com maior prevalência nas zonas de clima tropical, em grandes cidades, sendo pouco frequente na Inglaterra, na Dinamarca e na Suíça. Nos EUA, demonstrou-se que a prevalência do TVT era inversamente relacionada com a latitude geográfica e positivamente relacionada com regiões mais chuvosas e com temperaturas anuais médias mais altas. Em um estudo desenvolvido na

região de Jaboticabal, SP, constatou-se que o diagnóstico de TVT foi mais frequente nos meses de janeiro, agosto e setembro, o que poderia estar relacionado com a estação estral das cadelas, e não com as estações do ano.

O TVT está praticamente erradicado em países de primeiro mundo, em razão de leis que coíbem maus-tratos aos animais e dificultam o abandono e o livre acesso à rua. Em Jaboticabal, SP, a casuística de TVT vem se reduzindo em decorrência de um programa de castração voluntária viabilizado por uma parceria entre a FCAVJ-UNESP, a Prefeitura do Município e a APA (Associação Protetora de Animais), vigente desde 1999, embora não existam dados estatísticos demonstrativos.

Comportamento biológico de ocorrência natural e transplantado

O TVT é uma neoplasia de ocorrência natural, transmitida pelo coito entre os cães ou por transplantação experimental em hospedeiros alogênicos. A localização em mucosas dos órgãos genitais de canídeos é o sítio mais comum, sendo visto com mais frequência em pênis e prepúcio dos machos e na vulva e vagina das fêmeas (Figura 52.1).



Figura 52.1 Aspecto da vulva de cadela com tumor venéreo transmissível. Observar a deformação do órgão.

Experimentalmente, o TVT é transplantável em canídeos, normalmente passando por uma fase de progressão, seguida por um período de crescimento latente e, por último, de regressão, em um período de 2 a 6 meses. Contudo, na literatura não existem relatos de regressão espontânea do tumor de ocorrência natural, embora alguns pesquisadores reconheçam que a regressão possa ocorrer.

Por muitos anos, foi o único tumor transplantável de que se tinha conhecimento. Recentemente, descreveram-se dois outros tumores transmissíveis, possivelmente por picada de mosquitos ou brigas em colônias de *hamsters* sírios e em diabos-da-tasmânia, respectivamente. Mais recentemente, foi descrito outro câncer contagioso e fatal na costa leste da América do Norte em moluscos, mexilhões e ostras semelhante a leucemia.

Há classificações do TVT quanto ao estádio evolutivo e ao grau de infiltração. Pesquisadores classificaram o TVT transplantado em estádio maduro e em estádio regressivo. No tumor maduro, encontravam-se células tumorais íntegras e degeneradas e, quando o tumor atingia seu maior tamanho, o número de células degeneradas tendia a aumentar e o de íntegras, a diminuir. Entretanto, no tumor em regressão havia maior quantidade de tecido conjuntivo entremeado ao parênquima tumoral, poucas células tumorais e grande número de leucócitos infiltrados, primariamente linfócitos, alguns eosinófilos, neutrófilos e raros macrófagos. Koike *et al*. classificaram o TVT em tipo difuso e tipo localizado, relacionando o difuso aos cães jovens e o localizado aos adultos. Classificação quanto ao estádio evolutivo do TVT de ocorrência natural foi feita por Pérez *et al*. por meio de observações realizadas 1 semana antes da excisão cirúrgica dos tumores.[1-3]

No tumor em regressão, observou-se que células tumorais sofrem alterações de formato, chegando a assumir aspecto semelhante ao de fibroblastos. Essas mudanças no formato das células tumorais em regressão ocorreram onde havia maior infiltrado inflamatório e pontes de colágeno,

mas poucas células tumorais íntegras, sugerindo-se que a indução da diferenciação celular aconteça possivelmente por ação de linfocinas produzidas pelos linfócitos T infiltrados no TVT.

Transmissões experimentais podem ser obtidas por inoculações parenterais de células vivas de TVT, pela deposição de células de TVT em pele ou em mucosa escarificadas, mas não se desenvolvem quando depositadas em conjuntiva ou mucosa intactas. Tratamento das células do tumor com glicerina, sua dessecação, aquecimento ou filtrados acelulares não transmitem o TVT.

Quanto às vias de inoculação, a subcutânea é uma das mais empregadas, sendo inclusive apontada como a que proporciona os melhores resultados (Figura 52.2).

Pesquisadores têm observado que o surgimento do TVT transplantado em via SC não ocorre sempre no mesmo tempo. Alguns relatam o surgimento do TVT entre 2 e 3 semanas; outros de 7 a 10 dias e ainda outros entre 2 e 4 meses.

Relatos da transplantação de TVT em outras espécies animais, como gatos, coelhos, cobaias, camundongos, ratos, macacos, galinhas, porcos e cavalos, têm sido contraditórios em relação à transmissão do tumor. Em camundongos isogênicos das linhagens BalbC e C57BL6, resultam em nódulos tipo granulomas de corpo estranho (de acordo com experiências pessoais). Entretanto, a inoculação de TVT no subcutâneo de camundongos *nude*, a implantação de fragmentos de TVT no subcutâneo decamundongos de laboratório e a inoculação de células vivas de TVT pelas vias subcutânea e intraperitoneal, ou subcutânea e/ou intravenosa em ratos *rowett nude* resultaram em sucessos nas transplantações do tumor (Figura 52.3).

Muitos pesquisadores têm descrito que as células de TVT (células redondas), de origem natural ou transplantada, primário ou metastático, conservam os padrões morfológicos básicos.

Imunidade

Estudos sobre o TVT sugerem que o sistema imune desempenha importante papel na inibição do crescimento tumoral ou no aparecimento de metástases.



Figura 52.2 Nódulo de tumor venéreo transmissível em fase de progressão presente no flanco esquerdo de cão transplantado com células do tumor SC.



Figura 52.3 Rato *rowett nude* com nódulo subcutâneo (seta) de tumor venéreo transmissível resultante da transplantação xenogênica.

A regressão do TVT transplantado tem sido atribuída a mecanismos imunológicos, humorais e celulares, principalmente à ação das células

invasoras, primordialmente os linfócitos T. A infiltração de leucócitos no TVT foi assinalada pela primeira vez por Wade, em 1908, e desde então muitos relatos se seguiram. Sugere-se que a infiltração leucocitária no TVT seja uma reação de rejeição do hospedeiro ao tumor.

Observou-se que, após a regressão tumoral, os animais se tornam imunes a novas implantações, sugerindo que a completa regressão do TVT transplantado decorra do desenvolvimento de um estado de imunidade ativa, uma vez que filhotes de mães que tiveram TVT são resistentes à implantação do tumor.

Imunidade passiva foi demonstrada em cães portadores de tumores em fase de progressão tratados com soro de cães imunes, tornando-se mais evidente nos cães que haviam recebido simultaneamente células tumorais via SC e soro imune IV, não desenvolvendo tumor palpável no sítio da inoculação.

Altas concentrações de um componente dirigido diretamente contra as células do TVT foram detectadas em soro de cães que sofreram regressão espontânea do tumor. Observou-se que o soro de cães que tiveram o tumor inibe a formação de colônias de células tumorais na ausência do complemento, ao passo que, no soro de cães com tumores em fase de progressão, ou de cães normais, a inibição não é detectada. O efeito inibidor do soro regressivo poderia ser bloqueado pela prévia incubação com células do TVT, ou com soro de cães com o tumor em fase de progressão ou desenvolvendo metástases. Pesquisadores identificaram um fator inibidor presente no soro de cães com tumores em regressão e o fator bloqueador em soro de cães com tumor em progressão como uma imunoglobulina (Ig) G2a.

Demonstrou-se imunidade humoral ao TVT em presença do antígeno tumoral. Entretanto, a adsorção de soro anti-TVT com células do TVT reduziu a reatividade dos soros, permanecendo inalterada se a adsorção se desse com linfócitos sanguíneos do mesmo cão, demonstrando a reação imune desenvolvida contra o TVT.

Utilizando a cultura mista de linfócitos e células tumorais (CMLT), observou-se que as células do TVT não estimulam linfócitos de cães normais ou de portadores de tumor quando as células tumorais são provenientes de cão em fase progressiva do TVT. Linfócitos sanguíneos, tanto de cães normais quanto de portadores do tumor, respondem de modo igual à estimulação pela fitoemaglutinina. Isso demonstra que esses linfócitos permanecem reativos.

Linfócitos oriundos de cães com o TVT em fase de regressão apresentam alta resposta blastogênica aos antígenos da célula de TVT, ao passo que, quando oriundos de cães com metástases ou em fase de progressão do tumor, a resposta torna-se muito pequena ou quase nula.

Em uma revisão sobre o TVT, foram abordados dados importantes sobre a resposta imune ao tumor. Antígenos de transplantação estavam expressos na superfície da célula tumoral e havia indícios de que a mínima parte da resposta de anticorpo anti-TVT era dirigida contra os produtos do gene do complexo principal de histocompatibilidade (*major histocompatibility complex* – MHC). Nessa mesma revisão sobre o TVT, comenta-se que linfócitos de cães normais reagem com soro anti-TVT de fase pós-regressiva, sugerindo que nessa fase os anticorpos estão direcionados contra os antígenos de linfócitos caninos expressos na superfície da célula tumoral.

Observou-se que 80% das células no TVT não expressam beta-2-microglobulina (β_2-m) em sua superfície, ao passo que as demais células a expressam fortemente, tendo sido estas, porém, identificadas como células plasmáticas infiltradas. β_2-m é um peptídio de MHC-I e, assim, sua expressão adviria das células do hospedeiro, e não das células tumorais.

Anticorpos monoclonais antiantígenos MHC classes I e II foram úteis em demonstrar que as células tumorais em fase progressiva não expressam os antígenos, mas em 30 a 40% das células do tumor em regressão os antígenos MHC estão presentes. Esse parece ser um dos mecanismos de escape dos tumores em crescimento ao reconhecimento do sistema imune.

Resposta imune humoral foi detectada nas três fases de desenvolvimento do tumor, mas o mecanismo desse processo ainda necessita ser mais bem elucidado. Dois antígenos associados ao TVT foram identificados, um ligado à célula tumoral e outro presente no soro de cães adultos portadores do tumor, mas ausente em filhotes com metástases. Em estudos preliminares com ensaios de imunocitoquímica, de adsorção e *imunoblot*, constatou-se que esses anticorpos (o ligado à célula e o presente no soro) eram diretamente contra o antígeno associado ao tumor (*tumor-associated antigen* – TAA) e ao MHC. Outros estudos evidenciaram um TAA por meio de imunoeletromicroscopia, empregando-se um anticorpo híbrido anti-TAA-antiferritina, localizado primariamente no citoplasma da célula de TVT, mas não associado a organelas, detectando-se uma mínima parte na superfície da célula.

Dois dias após a transplantação de TVT, foi possível detectar um antígeno circulante de TVT, mas níveis persistentes surgiram entre o 19º e o 34º dia depois da transplantação, coincidindo com o desenvolvimento do tumor.

Imunidade humoral contra o TVT em soros de cães portadores naturais do tumor ou de animais imunizados com antígeno solúvel de TVT também foi identificada por técnicas de imunodifusão em gel de ágar e reação de imunofluorescência indireta (RIFI; Figura 52.4). Empregando células de TVT ou linfócitos de cães normais como substratos antigênicos, 73,18% (n = 30) dos soros revelaram intensa fluorescência na membrana das células de TVT e 21,96% (n = 9) na superfície de linfócitos caninos, embora de menor intensidade. Contudo, a adsorção de soros anti-TVT com células de TVT, linfócitos de cães normais, ou ambos simultaneamente reduziu a intensidade de fluorescência nas membranas das células empregadas como substratos antigênicos, evidenciando reação cruzada dos antígenos de TVT com linfócitos caninos.

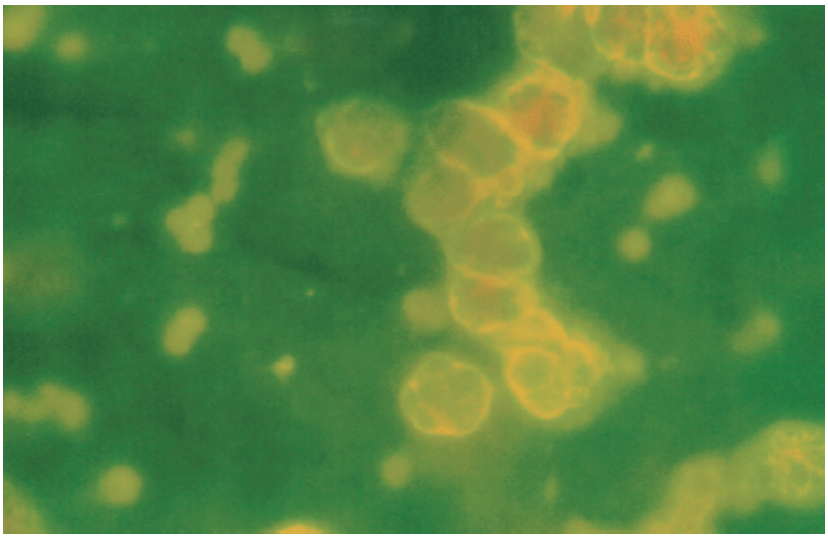


Figura 52.4 Células de tumor venéreo transmissível mostrando intensa fluorescência, quando incubadas com soro antitumor venéreo transmissível, na reação de imunofluorescência indireta.

Resposta imune humoral ao TVT tem sido observada por diversos métodos e por vários pesquisadores, mas o papel desses anticorpos ainda não foi elucidado. Células de TVT marcadas pelos anticorpos anti-IgM, anti-IgG, anti-IgG4 e anti-MHC classe II têm sido detectadas, sendo os dois últimos verificados somente nos tumores em regressão.

No TVT em fase de regressão, são vistos, em grande quantidade, leucócitos e macrófagos infiltrando a massa tumoral, sugerindo uma reação de rejeição do hospedeiro ao tumor.

Pesquisadores que buscaram caracterizar a infiltração de leucócitos no TVT observaram que existe uma grande influência da fase em que está o tumor e da quantidade e tipo celular envolvido. Os primeiros a caracterizarem os linfócitos infiltrados no TVT foram Cockrill e Beasley.[4] Esses pesquisadores observaram redução de células tumorais e aumento de leucócitos infiltrados no TVT, à medida que ocorria a regressão. Outros pesquisadores verificaram, na fase de regressão, que 60% eram linfócitos T, 26% linfócitos B e, na fase de progressão, 34% eram linfócitos T e 37% linfócitos B.

Tinucci-Costa, empregando imunoterápicos anti-TVT, fator de transferência dialisável e RNA imunes no tratamento de cães portadores naturais de TVT, também observou que a regressão do tumor natural em cães tratados estava diretamente associada à detecção positiva de imunidade celular.[5]

Outros autores também fazem menção à efetiva participação dos linfócitos T na rejeição de tumores. Observou-se que na fase de regressão tumoral a proporção de células TCD8+ é significativamente maior que na fase de progressão. Todavia, em outro experimento foram observados linfócitos de imunofenótipo TCD3 igualmente expressos nos tumores transplantados em fase de progressão e regressão em comparação aos tumores em latência e de ocorrência natural, ao passo que TCD4 e TCD8 estavam em maior número nos tumores em fase de progressão do que na fase de regressão tumoral, como seria o esperado. Também nesse experimento, células imunomarcadas pelos antígenos MHCII foram identificadas em maior número nos tumores naturais e na fase de progressão do que na fase de regressão tumoral. O inverso ocorreu com o CD79-alfa, marcador de linfócitos B. Entre as várias conjecturas levantadas pelo autor, uma diz respeito à transplantação, que nesse caso teve dois diferentes cães como doadores de TVT de ocorrência natural, com base na análise de alguns dos resultados de expressão que diferiu entre os tumores provenientes de um ou outro doador.

A expressão de antígenos de histocompatibilidade das classes I e II (MHCI e MHCII) estava baixa no TVT em progressão e, à medida que o TVT transplantado regredia, essa expressão aumentava de modo significativo. Atribuiu-se esse evento a uma substância sensível ao calor extraída de leucócitos infiltrados nos tumores em fase de regressão. Experimentos posteriores do mesmo grupo de pesquisa mostraram que essa substância era a interleucina-6 (IL-6) e que células do TVT em cultura sintetizam o fator de crescimento transformador-beta (TGF-β). Diante

desses achados, os autores propuseram que a IL-6 inibiria a atividade supressora do TGF-β e, assim, o TVT regrediria. Outro estudo mostrou expressões significativamente maiores do TGF-β nas três fases de desenvolvimento do tumor transplantado em relação ao tumor de ocorrência natural.

Sinais clínicos

O TVT localiza-se na genitália externa de cães, normalmente acompanhado de secreção serossanguinolenta, deformidade, odor intenso, algumas vezes com necrose, ulceração, chegando a haver exposição do tecido anormal (Figura 52.5). Descarga prepucial, lambedura da região, disúria, sangue vivo na urina, fimose ou parafimose (ocasionalmente) podem ser encontrados no macho com TVT.

Na genitália de cães, o TVT pode permanecer por muitos anos, com crescimento muito lento ou inaparente, muito embora possa eventualmente invadir e formar metástases (Figura 52.6), identificadas em pele, lábios, mucosa oral, linfonodos inguinais, esqueleto e fossas nasais, cérebro ou somente na pituitária, no fígado, nos rins, na pleura, no mesentério e no baço, ou disseminada na cavidade abdominal, no globo ocular e no conduto auditivo externo. Recentemente, relatou-se um caso de múltiplas metástases viscerais e em subcútis, com massa vulvar em uma cadela intacta de 2 anos.

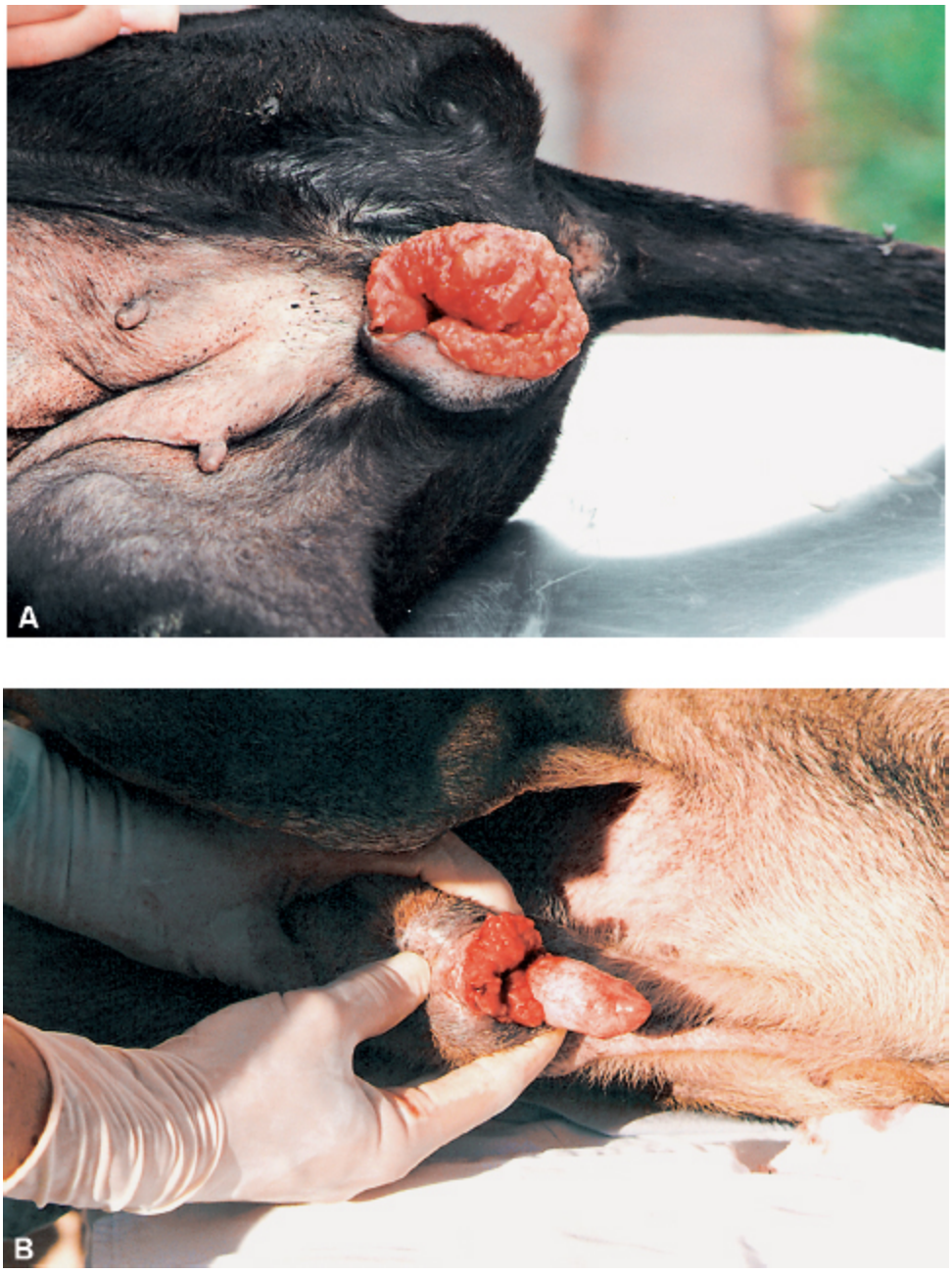


Figura 52.5 Aspecto do tumor venéreo transmissível na vagina e vulva (A) e no pênis e prepúcio (B) de cães com o tumor de ocorrência natural. É possível observar a deformação dos genitais.

Metástases em locais extracutâneos são raras, afetando cerca de 1% dos animais. Em casos de transplantações experimentais, as metástases ocorrem na frequência de 1,5 a 6%.

Embora o TVT apresente alta contagiosidade entre os cães, em geral sua presença no hospedeiro não acarreta grandes danos à saúde desses animais. O perfil hematológico de cães com TVT transplantado ou de ocorrência natural não exibe alterações graves na maioria das vezes. Anemia normocítica normocrômica e leucocitose neutrofílica foram descritas em cães com TVT de ocorrência natural. Há registros de anemia normocítica hipocrômica em cães com TVT de ocorrência natural e trombocitopenia em cães com TVT em fase de latência, sem outras alterações no hemograma de cães com TVT transplantado. Parâmetros normais para a espécie foram relatados quando se estudou a celularidade de medula óssea de cães transplantados com o tumor ou com TVT de ocorrência natural.

Mais do que à presença do próprio tumor, as alterações nos parâmetros sanguíneos de cães com TVT natural costumam ser atribuídas a vários fatores, como a negligência dos proprietários nos cuidados higiênico-sanitários dos cães e a localização anatômica dos tumores, que favorecem contaminação bacteriana e traumatismos, a crônica perda de sangue, em associação com infestações parasitárias concomitantes e a má nutrição desses cães. Contudo, autores comentam que a anemia normocítica e normocrômica é diagnosticada com frequência na presença de neoplasias, compondo um dos aspectos das síndromes paraneoplásicas.

Quanto ao perfil bioquímico de cães com TVT, as referências são escassas. Observaram-se níveis de ureia normais em cães transplantados com TVT, mas, quando esses tumores transplantados estavam em seu maior tamanho, havia polidipsia e poliúria como mecanismo compensatório pela hiperviscosidade sanguínea e redução nos níveis de ureia. Outros pesquisadores não encontraram alterações nas dosagens séricas de fosfatase alcalina, aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT), antes ou após o tratamento quimioterápico de cães portadores naturais de TVT.

Dosagens de proteínas plasmáticas totais, albumina, globulinas, a relação albumina:globulina e as frações seroproteicas foram estudadas no TVT por Fabeni e Aptekmann *et al*.[6,7] Cães com TVT de ocorrência natural mostraram aumento de alfaglobulina e redução da fração albumina, que, na fase pré-experimental e em todas as fases de desenvolvimento do TVT transplantado, praticamente não se alteraram. Hiperalbuminemia, hipoglobulinemia e aumento da relação albumina:globulina foram identificados em cães com TVT em fase de progressão, latência e regressão, sendo exatamente o inverso identificado em cães com TVT de ocorrência natural.

Experiências clínicas de veterinários oncologistas sugerem que, por ocasião do diagnóstico, 1 entre 4 cães portadores de neoplasias pode apresentar sinais e sintomas da síndrome paraneoplásica. Embora em seres humanos os sinais e sintomas relacionados com a síndrome paraneoplásica sejam frequentes, em cães com TVT raramente são identificados, exceto em alguns casos em que o tumor se dissemina. Policitemia e aumento nos níveis séricos de eritropoetina em cães com TVT transplantado muito volumoso (acima de 300 cm^3) foram observados, sendo atribuídos à síntese desse hormônio pelas células de TVT. Em pesquisas realizadas pelo grupo da autora, observaram-se correlações positivas entre a área do TVT transplantado em cães e as contagens de eritrócitos e destes com proteína sérica total e albumina, o que aponta para um distúrbio hemodinâmico. Por sua vez, as correlações positivas entre as contagens de leucócitos totais, neutrófilos e linfócitos sugerem que no desenvolvimento do TVT transplantado exista uma importante participação de um processo inflamatório, além do imunológico, ou mesmo uma inflamação imunomediada. Segundo a literatura, a policitemia secundária decorrente de hemoconcentração é a forma de policitemia mais frequente em animais portadores de algumas neoplasias.



Figura 52.6 Aspectos de metástases do tumor venéreo transmissível no olho (A), no pênis e no prepúcio (B) e no linfonodo inguinal (seta) do mesmo animal de B (C) e na pele (D) de cães com o tumor de ocorrência natural.

Diagnóstico

Na rotina clínica veterinária, o diagnóstico de TVT em cães normalmente pode ser suspeitado quando o animal apresentar secreção serossanguinolenta e deformidade na região genital, embora outros sinais clínicos possam estar presentes (ver item Sinais Clínicos). Quando em localização extragenital, o diagnóstico preciso de TVT primário ou metastático só pode ser firmado com auxílio de exame citológico (por

impressão da massa em lâmina, esfoliação, punção aspirativa com agulha fina) ou histopatológico (Figura 52.7).

Macroscopicamente, o TVT é formado por um ou vários nódulos de formato irregular, friável, avermelhado, podendo apresentar ulcerações; tem aspecto vegetante, séssil ou pedunculado. Em cortes fixados em formol e corados por hematoxilina-eosina, as células tumorais são redondas, ovaladas ou poliédricas, demonstrando uniformidade de tamanho e aparência.

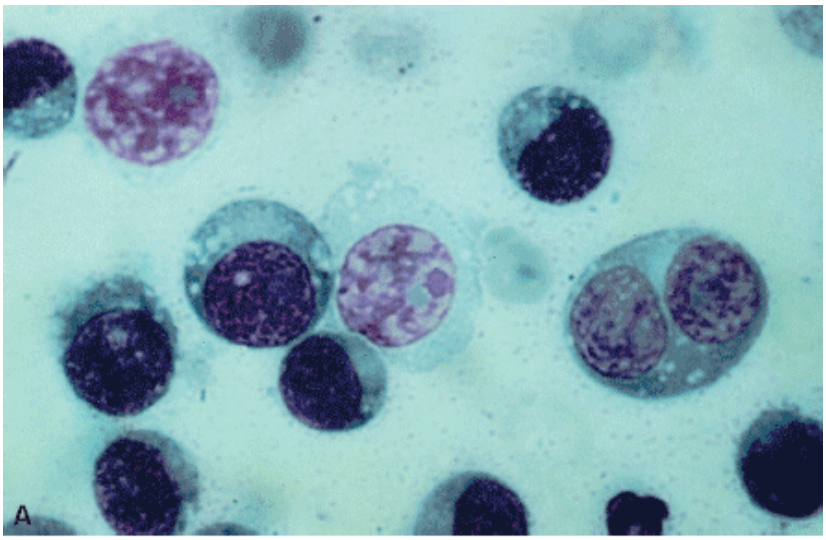
Núcleo é grande e central, redondo ou oval, com cromatina agregada e nucléolo excêntrico e proeminente. O citoplasma é abundante, finamente granular e normalmente vacuolizado. São frequentes as figuras de mitose. As células são arranjadas em grupos ou cordões ao longo de trabéculas de tecido conjuntivo fibroso, contendo vasos sanguíneos.

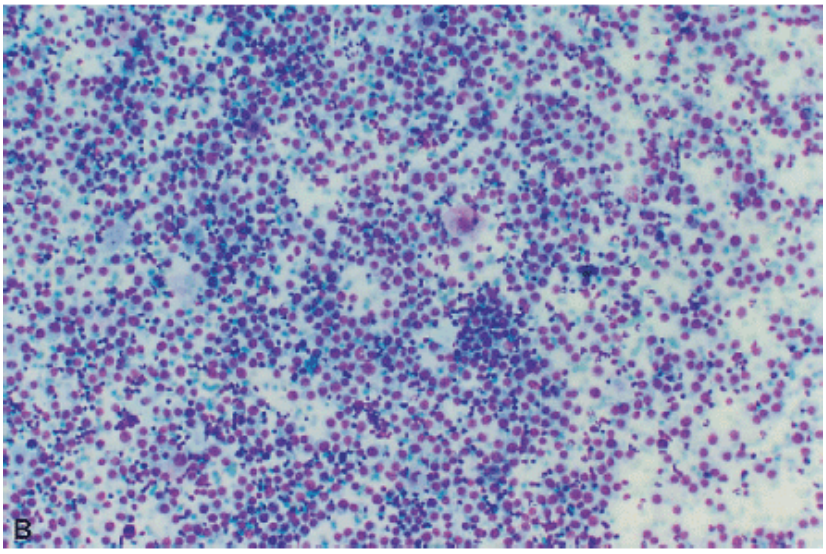
À microscopia eletrônica, as células se apresentam arredondadas, com alta relação núcleo/citoplasma e grande nucléolo. No citoplasma, são vistos vários retículos endoplasmáticos granulares, grandes mitocôndrias, vacúolos, aparelho de Golgi e ribossomos agrupados ou isolados. Veem-se também numerosos microvilos e interdigitações entre as células adjacentes.

No tumor em regressão, além de características degenerativas, observou-se que células tumorais sofrem alterações de formato, chegando a assumir aspecto semelhante ao de fibroblastos, além de apresentarem um complexo lamelar de natureza desconhecida.

Estudos recentes têm classificado o TVT como de padrão plasmocitoide, linfocitoide, ou misto, quando a maioria das células que compõem o parênquima tumoral se mostra de aspecto semelhante a plasmócitos e linfócitos, ou uma mistura entre os dois padrões, respectivamente. Aparentemente, os tumores de padrão linfocitoide são os mais frequentes e os de padrão plasmocitoide mais malignos, pois, além de serem vistos na maioria dos tumores não primários, apresentam a maior quebra de ácido desoxirribonucleico (*deoxyribonucleic acid* – DNA) pelo teste do cometa,

maior índice de proliferação celular avaliado por região organizadora nucleolar argirofílica (*agyrophilic nucleolar organizer region* – AgNOR) e Ki67, maior expressão da glicoproteína-P (gp-P) e menor resposta ao agente quimioterápico.


A


B

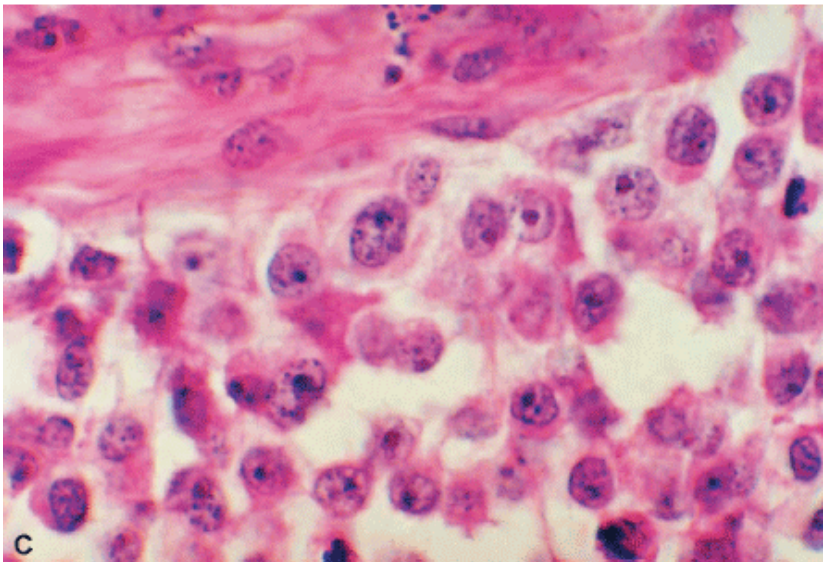

C

Figura 52.7 Fotomicrografias do tumor venéreo transmissível de ocorrência natural, mostrando as células redondas características do tumor (A, coloração: Rosenfeld; objetiva de 100 ×), a citologia por impressão da massa tumoral (B, coloração de Rosenfeld; objetiva de 20 ×) e o parênquima tumoral conservado em parafina (C, coloração de hematoxilina-eosina; objetiva de 40 ×).

A relação da superexpressão da gp-P com o desenvolvimento de resistência a múltiplos fármacos nas células neoplásicas também foi estudada no TVT de ocorrência natural e nos que apresentaram resposta parcial à quimioterapia com o sulfato de vincristina. Os resultados mostraram que não houve diferença significativa entre o TVT natural e o resistente à quimioterapia.

Morfologicamente, o TVT está incluso no grupo dos chamados tumores de células redondas, com os mastocitomas, os linfomas (incluindo o sarcoma de células reticulares) e os histiocitomas, em razão das frustradas tentativas de classificação. O diagnóstico diferencial dos tumores de células redondas, pelo exame histológico sem a concomitante caracterização citológica, pode, muitas vezes, depender mais da idade do animal, da taxa de crescimento, da localização do tumor, do número de tumores e do envolvimento de linfonodos do que do critério histológico. Quando em local extragenital, a diferenciação de outros tumores de células redondas deve ser criteriosa.

Quanto à classificação do TVT, ao longo dos anos autores descreveram as células tumorais como células reticulares jovens, pouco diferenciadas, ou do tipo retículo-histiocitário. Também existem descrições do TVT como um retículo-sarcoma-histiocitário, com clara diferenciação linfoblástica. Outros acreditavam que as células tumorais eram semelhantes a histiócitos. E outros descreveram as células do TVT como células redondas (*round cells*), indiferenciadas, de origem reticuloendotelial. Há também descrições que classificaram o TVT como um linfossarcoma.

Métodos histoquímicos têm sido utilizados para estudar a histogênese do tumor. Trabalhos descreveram que células de TVT apresentam forte

atividade de fosfatase ácida e são tartarato-sensíveis. Em seres humanos, características semelhantes, ou seja, forte atividade de fosfatase ácida e resistência ao tartarato estão relacionadas com células reticulares, reticulose leucêmica e linfoma cutâneo histiocítico. Talvez, a provável controvérsia existente entre as várias descrições das células tumorais decorra das diferentes fases em que o TVT se apresenta no hospedeiro, principalmente observadas no tumor transplantado.

Com o advento da imuno-histoquímica, foi possível um avanço na definição precisa do tipo celular de muitas neoplasias, naqueles casos em que é impossível o reconhecimento morfológico. Associado a isso, o desenvolvimento de anticorpos monoclonais específicos facilitou grandemente a identificação de produtos ou marcadores celulares, podendo-se determinar a histogênese ou a presença de antígenos relacionados com determinados tecidos.

Pesquisas na Medicina Veterinária têm sido direcionadas para a caracterização de leucócitos caninos por anticorpos monoclonais. Contudo, como ainda é insuficiente o número de anticorpos espécie-específicos, os anticorpos monoclonais ou policlonais contra antígenos humanos ou de outras espécies animais são empregados em tecidos caninos, normais ou patológicos, evidenciando reações cruzadas em muitos casos.

Desde 1989, emprega-se a imuno-histoquímica no TVT, principalmente objetivando esclarecer sua histogênese. Pesquisas investigando a expressão de citoqueratinas no TVT foram sempre negativas, mostrando que o TVT não tem origem epitelial. Outra evidência que exclui uma origem epitelial para o TVT foi a não detecção do antígeno carcinoembrionário (*carcinoembryonic antigen* – CEA), um marcador de células de origem epitelial.

A proteína S-100 e o filamento intermediário vimentina foram alvos de muitas pesquisas, as quais se mostraram reativas no TVT, o que aponta para uma origem mesenquimal do tumor. A expressão de lisozima e alfa-1-

antitripsina, anticorpos úteis na diferenciação de alguns tumores de células redondas em cães, pois sua expressão exclui linfomas, melanomas amelanocíticos, carcinomas e mastocitomas pobremente diferenciados, pode ser empregada no diagnóstico diferencial de TVT.

A reatividade do TVT ao anticorpo ACM1, que reconhece macrófagos caninos, foi um dos primeiros indícios da possível origem histiocítica do TVT. Outros experimentos realizados pelo grupo de pesquisa da autora mostraram células de TVT reativas a marcadores de macrófagos em diferentes graus de ativação (MAC-1, MAC-2, MAC-3), à enzima sintase induzida de óxido nítrico (*inducible nitric oxide-synthase* – iNOS), além do filamento intermediário antivimentina (Figura 52.8) e da proteína S-100, reforçam a possibilidade de o TVT ter origem histiocítica. Também foi observado que, à medida que o TVT transplantado regride, aumentam as concentrações de óxido nítrico produzido pelas células do TVT em cultura. Em síntese, células de linhagem histiocítica-macrofágica são as principais células produtoras de óxido nítrico, quando estimuladas. Adicionalmente, identificou-se atividade fagocítica das células do TVT semelhante à de células de linhagem monocítica. Amastigotos de Leishmania foram detectados no citoplasma de células de tumores de ocorrência natural e no parênquima do TVT, além de canibalismo e fagocitose de neutrófilos segmentados.

A ausência de reatividade de células de TVT a marcadores de células de origem linfocitária (CD3, CD4, CD8, CD1a e LCA, CD79-alfa) sugere que esse tumor não seja de origem linfomatosa. Contudo, a origem histiocítica do TVT foi questionada quando se detectou em células do tumor a expressão de CD45 e de seu receptor (CD45R), marcadores de células de linhagem leucocitária. Esses resultados levaram os pesquisadores a propor que o TVT seja composto por leucócitos imaturos.

A reatividade de células de TVT a anticorpos marcadores de imunoglobulinas IgM, IgG, IgG4 e MHCII demonstra células recobertas

por anticorpos, o que poderia representar um mecanismo de escape do tumor.

Células de TVT também foram marcadas pelo antígeno nuclear de proliferação celular (*proliferatinf cell nuclear antigen* – PCNA; clone: PC10), que, em tumores humanos e animais, pode ser associado ao prognóstico. Quanto maior o grau de detecção da atividade proliferativa, empregando-se o PCNA ou o anticorpo Ki67, pior o prognóstico.

Pesquisadores demonstraram também que o aumento da área média da proteína de organização nucleolar, corada pela prata (Ag-NOR), em relação à área nuclear é um parâmetro útil para se estabelecer o potencial de invasão e metástase no TVT. A atividade proliferativa do TVT foi avaliada por Ag-NOR antes e após 7 dias da aplicação do quimioterápico à base de sulfato de vincristina. Os pesquisadores observaram que o quimioterápico reduziu a atividade metabólica da célula e diminuiu a proliferação. Sugeriram que a determinação da atividade proliferativa por Ag-NOR pode ser empregada para se distinguir entre TVT em fase de regressão e de progressão, pois, nesta última, a área impregnada pela prata foi muito maior.

Também, no laboratório dos autores, a p53 foi detectada em espécimes de TVT primário, TVT resistente à quimioterapia e TVT metastático. A detecção da p53 no TVT sugere que há uma anormalidade funcional no gene *p53* e seus produtos, havendo possível envolvimento desse gene na oncogênese do tumor.

Os mapeamentos dos genes caninos normais (76 cromossomos) e do TVT (59 cromossomos), incluindo os oncogenes, foram comparativamente analisados por técnicas de bandas ou hibridização *in situ*, revelando nos genes do tumor uma alteração estrutural na banda C e não sendo encontrado qualquer oncogene pelos métodos empregados.

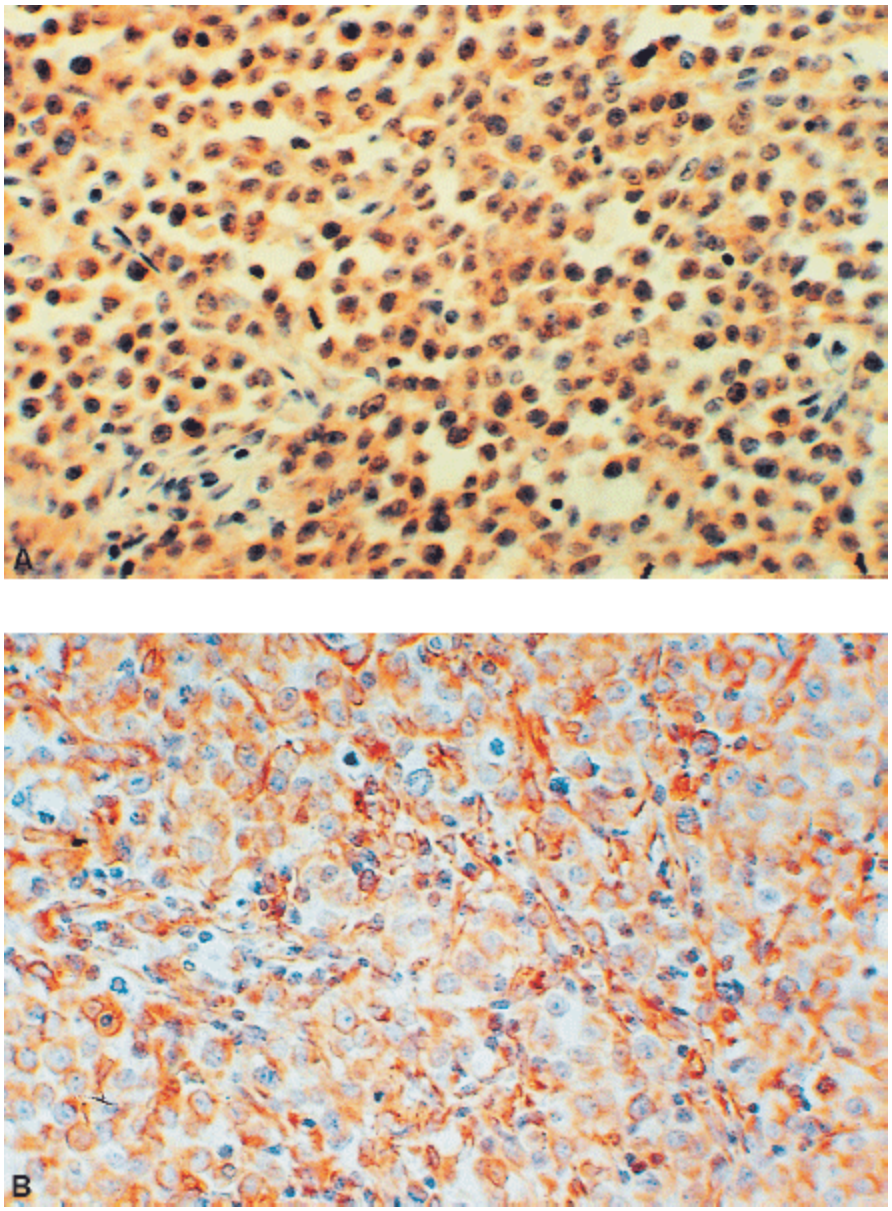


Figura 52.8 Fotomicrografias do tumor venéreo transmissível intensamente marcado pelo óxido nítrico induzido (A) e pelo filamento intermediário antivimentina (B). Reação de imuno-histoquímica. Método avidina-biotina-peroxidase (ABC) e contracoloração pela hematoxilina de Mayer. Objetiva de 40 ×.

Pesquisadores buscaram o oncogene *c-myc* em células de TVT e do baço de um mesmo cão. Observaram no DNA do tumor e do baço duas bandas coincidentes. Além delas, no tecido tumoral havia uma banda adicional, atribuída pelos autores a um rearranjo de *c-myc*. Anos mais tarde, o mesmo grupo de pesquisadores amplificou a junção LINE/*c-myc* de uma série de

tumores e notou que a sequência era exatamente de igual comprimento e o rearranjo gênico idêntico, apoiando a ideia da origem celular única do TVT. Outros pesquisadores também identificaram LINE-1 e um padrão de mutação no gene *p53* no TVT. Esses estudos sugerem que a inserção LINE-1 parece ser um marcador confiável para identificação do TVT. Além de o TVT apresentar o rearranjo do gene *MYC*[8], tem perda de homozigose de *SETD2* e um rearranjo envolvendo *ERG* com fusão gênica *NEK1-ERG*.[9]

A presença do rearranjo específico LINE-1/c-myc em TVT de diferentes países fornece evidências da origem clonal desta neoplasia, e pode ser considerado um marcador do diagnóstico molecular do TVT.

Estadiamento

Poucos são os estudos que tenham estabelecido o estadiamento clínico do TVT, pois a localização genital, sem outro envolvimento, é a forma de apresentação mais frequente. Em um desses estudos, de 127 casos que receberam diagnóstico de TVT, 122 se localizavam em genitália externa e 22 em região nasal ou cutânea. Também em um levantamento no Hospital Veterinário da UNESP, campus de Botucatu, verificou-se que 89,6% dos cães apresentavam o TVT em genitália, seguido por apresentação nasal (5,9%), ocular (1,4%), anal e subcutânea (0,7%). Desses cães, 7 encontravam-se em N3 (nodo) (o que significa que os linfonodos inguinais estavam invadidos pelo tecido tumoral) e 26 em M1 (que apresentavam metástase detectada).

Tratamento

Várias são as modalidades de tratamento para o TVT. Algumas estão praticamente abandonadas, como a cirurgia como método único de tratamento, em razão das recidivas. A radioterapia é uma modalidade bastante eficiente, mas dispendiosa, pois requer instalações apropriadas,

técnicos treinados e aparelhagem específica, o que restringe sua utilização. A quimioterapia com um único agente, em vez de associações, tem se mostrado a mais efetiva. Terapias alternativas, como imunoterapia específica ou inespecífica, terapia fotodinâmica, plasmaférese, eletroporação e radiofrequência foram empregadas no TVT e os resultados muitas vezes se mostraram encorajadores. A terapia celular adotiva vem sendo usada em seres humanos com tumores com resultados promissores. Em cães portadores de TVT ou de outras neoplasias, essa metodologia parece ser uma alternativa terapêutica.

Cirurgia

A excisão cirúrgica pode resultar no controle do TVT, embora as experiências dos vários centros de oncologia veterinária tenham observado recidivas.

Para alguns, a ressecção cirúrgica é o tratamento de escolha para tumores vaginais e vulvares, mas deve-se tomar cuidado para identificar e preservar a papila uretral. Ressalte-se que a ressecção deve ser combinada com a ovarioisterectomia para prevenir a recidiva do tumor, pois pode haver forte associação da maioria dos tumores com a produção de estrógeno. Porém, no caso específico do TVT, essa afirmação carece de comprovação, já que células do tumor não expressam receptores de estrógeno, mesmo quando o tecido vaginal de cadelas com TVT demonstra alta expressão desse marcador.

Tumores penianos são raramente tratados com excisão cirúrgica local e a amputação do pênis é, em geral, a opção recomendada. Caso a amputação seja realizada cranialmente ao bulbo, a bainha é deixada intacta, mas a amputação mais radical, cranialmente ao escroto, requererá uretrostomia escrotal, castração e ablação escrotal e prepucial. Contudo, cirurgia radical geralmente não é necessária nos casos de TVT. Tratamentos por métodos eletrocirúrgicos parecem oferecer prognóstico mais favorável.

Radioterapia

A radioterapia é um método muito eficiente, resultando na completa eliminação do TVT, mas os custos inviabilizam seu emprego na rotina clínica. Sendo o TVT radiossensível, a radioterapia pós-operatória com doses relativamente baixas de radiação (15 Gy) pode ser apropriada se houver apenas lesões superficiais.

Quimioterapia

Experiências de veterinários oncologistas sugerem que a terapia mais eficiente para o TVT é a quimioterapia citotóxica. Cerca de 90% dos cães respondem ao sulfato de vincristina e uma pequena porcentagem é resistente ao tratamento quimioterápico. A casuística de TVT refratários ao tratamento quimioterápico é muito baixa. Nos anos de 1995 a 1997, apenas três casos foram identificados no Hospital Veterinário da UNESP, campus de Jaboticabal, SP.

Sulfato de vincristina na dose de 0,5 mg/m^2, a cada 7 dias, costuma resultar em remissão completa do TVT entre 4 e 6 semanas de tratamento.

De 70 casos de TVT submetidos à quimioterapia à base de sulfato de vincristina, 77,15% (54 cães) apresentaram resposta completa; 20% (14 cães), resposta parcial, pois foi necessária a cauterização para se obter a remissão; e 2,86% (2 cães) não apresentaram resposta.[10]

A doxorrubicina na dose de 30 mg/m^2 por via venosa, a cada 21 dias, pode ser uma alternativa para o tratamento de TVT resistente ao sulfato de vincristina. Todavia, há relatos de reações adversas em cães pelo uso de quimioterápicos antineoplásicos.

Sulfato de bleomicina (20 UI/cm^3) intratumoral também se mostrou eficiente no tratamento de TVT resistente a outros quimioterápicos.

Spugnini *et al.* também empregaram a bleomicina na concentração de 1,5 mg/mℓ e, após 5 min, submeteram a cadela com TVT resistente ao sulfato

de vincristina à eletroquimiterapia conseguindo bons resultados na remissão do tumor.[11]

Terapia fotodinâmica

A terapia fotodinâmica se baseia na irradiação de células neoplásicas, que acumularam uma substância fotossensível, previamente administrada, 3 a 9 vezes mais que o tecido normal, resultando em alterações térmicas no tecido e consequente necrose. Autores submeteram massas de TVT à terapia fotodinâmica, após prévio tratamento com a substância fotossensível Photofrim® (Axcan Pharma Ltd., Irlanda, derivada de hematoporfirina), e observaram relação direta do aumento da energia com a necrose tumoral e redução do diâmetro do tumor. Outros experimentos mostraram que o melhor momento para irradiar o TVT é 60 a 105 min depois da aplicação do ácido 5-aminolevulínico (*5-aminolevulinic acid* – 5-ALA), substância fotossensível.

Imunoterapia

Imunoterapia se baseia na utilização direta ou indireta do sistema imune do hospedeiro com a finalidade de combater o câncer. A imunoterapia pode ser específica, quando é produzida contra um antígeno específico, ou inespecífica. É também conhecida como terapia biológica, bioterapia e terapia com modificadores da resposta biológica.

Imunoterapia inespecífica com o bacilo Calmette-Guérin (BCG), na dose de 2 a 8 × 10^8 bacilos viáveis, diluídos em solução fisiológica e aplicados por via intralesional, 3 vezes/semana, ou a vacina BCG (2 a 4 × 10^6 bacilos viáveis), por via intralesional (conforme experiência pessoal), mostraram bons resultados no tratamento do TVT. Outro experimento empregou o BCG (2,5 × 108 CFU) intralesional, na dose de 5 mℓ/dia, em um grupo de cães com TVT; em outro grupo sulfato de vincristina (0,025 mg/kg); em um terceiro grupo associou o BCG à vincristina. Observou-se regressão nos três

grupos, mas ela foi mais rápida quando se associou o imunoterápico ao quimioterápico.

Vacinas formolizadas e plasmaférese também foram empregadas no tratamento do TVT. Knapp *et al*. conseguiram remissão parcial de TVT em um cão com o emprego de piroxicam (Feldene®, Pfizer Inc.).[12]

Pai *et al*. produziram um híbrido de células dendríticas com células tumorais e empregaram como vacina. Aplicaram em 7 cães com TVT 3 doses com intervalo de 2 semanas via SC e conseguiram bons resultados e sem efeitos adversos.

O fator de transferência dialisável (TFd), como imunoterápico inespecífico, ou o TFd anti-TVT (TFd imune) e o ácido ribonucleico (*ribonucleic acid* – RNA) anti-TVT, empregados como única terapia antitumoral em cães com TVT de ocorrência natural, mostraram resultados encorajadores em alguns animais (ver Figura 52.9).[13]

Terapia celular adotiva foi empregada, na qual leucócitos circulantes (10^3 células/mℓ) de cães com TVT de ocorrência natural foram incubados *in vitro* com RNA anti-TVT e reinfundidos de modo autólogo. De 6 cães tratados por esse método, 4 tiveram regressão total (25%; Figura 52.10) ou parcial (75%) do TVT.

Estudo experimental demonstrou que própolis em solução alcoólica tem efeito citotóxico em células de TVT *in vitro*, dependentes do tempo e da dose. Chou *et al*. produziram um plasmídeo IL-6 e IL-15, sendo a IL-6 empregada para antagonizar o TGF-β e a IL-15 para ativar células *natural killer*. Aplicou-se o biológico por via intratumoral usando eletroporação, conseguindo estimular a expressão de MHC, aumentar células CD8 e células produtoras de interferona.[14]

Radiofrequência

Ablação tumoral por radiofrequência é uma terapia térmica por condução elétrica, minimamente invasiva, que objetiva atingir uma corrente elétrica

capaz de causar necrose coagulativa no tumor.

O TVT foi empregado como modelo experimental para se testar a aplicação da radiofrequência isolada ou acompanhada pelo pré-tratamento com solução salina a 36%. A radiofrequência associada à aplicação de solução salina, com a finalidade de aumentar a condutividade elétrica, causou necrose coagulativa da massa tumoral.

Prognóstico

Nos tumores de ocorrência natural, o prognóstico é considerado bom, uma vez que a resposta à quimioterapia é em geral dramática e apenas uma pequena porcentagem é resistente ao tratamento quimioterápico. Outro fator a se considerar no prognóstico desse tumor é a existência de tratamentos prévios e regressão incompleta. Este pode ser um sinal de resistência ao quimioterápico anteriormente empregado. Sendo assim, o prognóstico nesses casos passa a ser reservado.

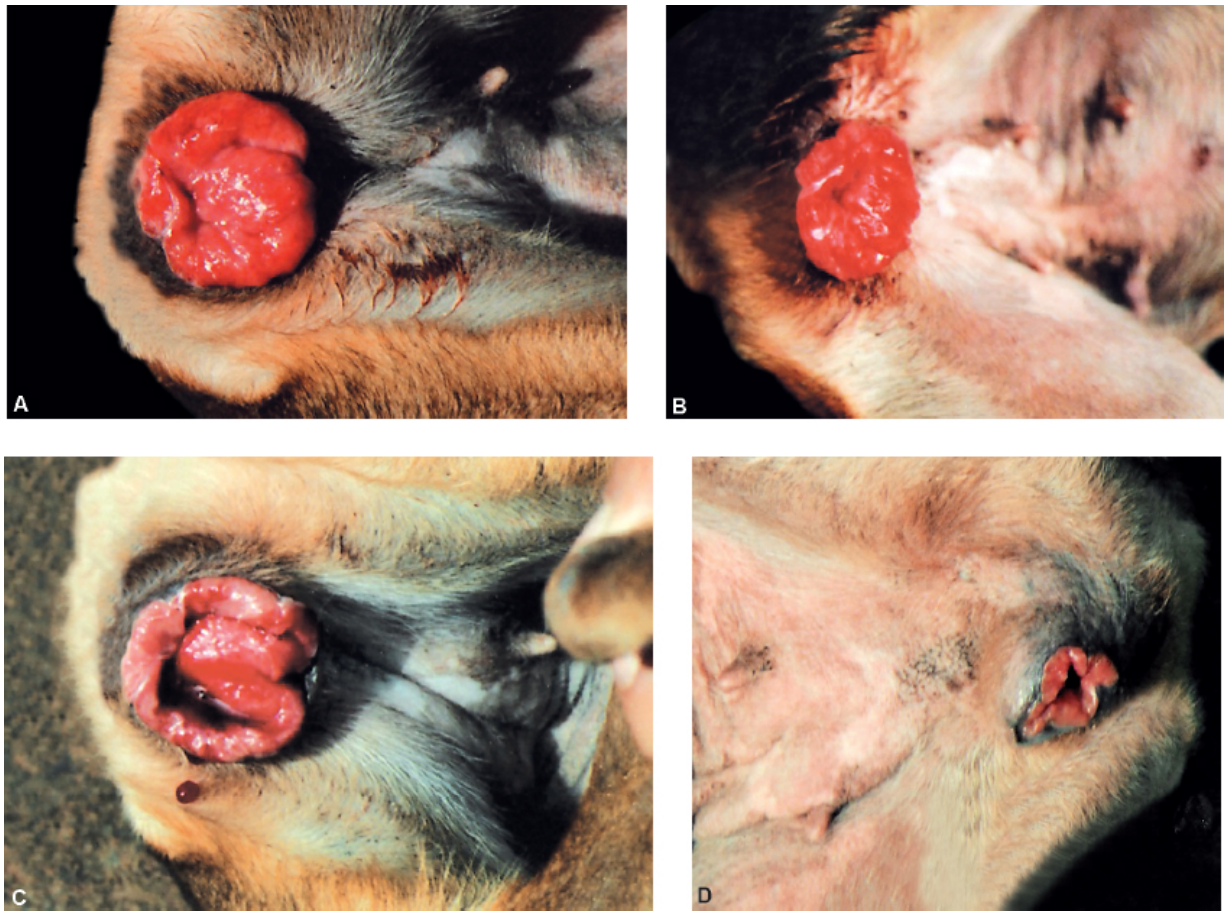


Figura 52.9 Efeito do tratamento com o fator de transferência dialisável (TFd) antitumor venéreo transmissível (TFd imune) em uma cadela portadora de tumor venéreo transmissível de ocorrência natural, antes (A), aos 7 dias (B), aos 14 dias (C) e ao término das observações após 30 dias (D).


A


B

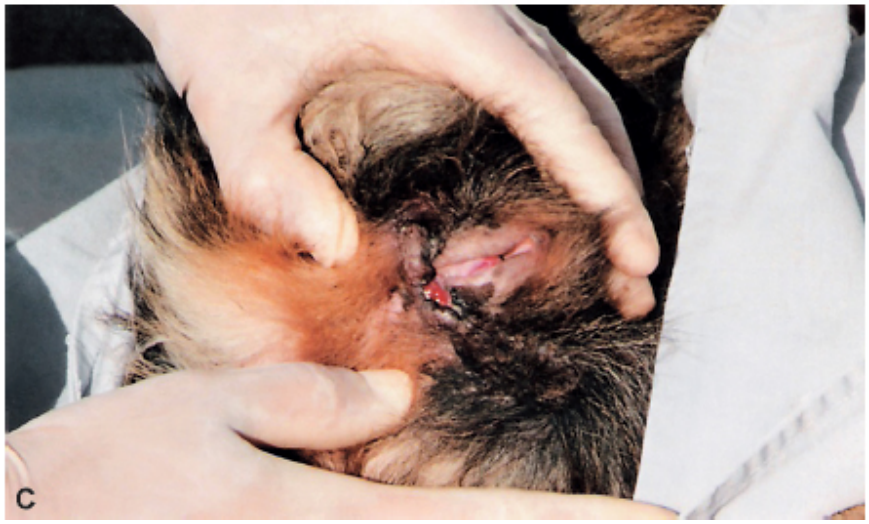

C

Figura 52.10 Efeito do tratamento de uma cadela portadora de tumor venéreo transmissível de ocorrência natural, com o ácido ribonucleico (RNA) exógeno antitumor venéreo transmissível (RNA de interferência), antes (A), aos 7 dias (B) e ao término das observações (C).

A regressão do TVT transplantado é atribuída a mecanismos imunológicos, humorais e celulares, principalmente à ação das células invasoras, primordialmente células T. Aparentemente, quanto maior a infiltração leucocitária no TVT, melhor o prognóstico. Todavia, apenas o número de mastócitos infiltrados foi correlacionado com o prognóstico no TVT. Percebeu-se que maior número de mastócitos foi detectado nos tumores em fase de progressão e esse aumento era acompanhado por maior densidade de microvasos, indicativo de pior prognóstico.

Pesquisas em tumores humanos sugerem que as interações entre as células do tumor com as do hospedeiro possam ter efeitos estimulantes ou inibitórios na imunidade antitumor, em decorrência da composição celular heterogênea das células infiltradas e das diferentes interações das células do tumor com as do hospedeiro. Células tumorais *in vivo* e *in vitro* produzem constitutivamente citocinas com capacidade de modular a própria infiltração de leucócitos. Embora essas pesquisas não tenham sido realizadas com o TVT, é possível que eventos semelhantes ocorram.

Perspectivas futuras

A diversidade bioquímica das células que compõem um único tipo histológico de neoplasia representa um grande entrave no progresso da cura do câncer. A heterogeneidade das células neoplásicas decorre de instabilidade genética e mudanças genéticas nos proto-oncogenes e nos genes supressores de tumores durante a reparação do DNA, sendo em combinação com as interações intra e extracelulares responsabilizadas pelo desenvolvimento de células de fenótipo heterogêneo.

Atenção especial tem sido concentrada na ocorrência de câncer em bovinos e em animais de estimação, porque os agentes etiológicos podem ser transmitidos ao homem por meio de subprodutos alimentares ou por dividirem o ambiente, em estreito relacionamento. Compartilhando o meio ambiente com o homem, os animais de estimação podem "funcionar" como sentinelas para doenças humanas.

Estudos sobre tumores com o emprego de modelos animais têm contribuído grandemente. Muitos conhecimentos sobre a imunologia de tumores humanos foram obtidos de resultados de experimentos com modelos animais.

O tumor venéreo transmissível canino, por ser um tumor de ocorrência natural e transplantável a espécies suscetíveis, torna-se um interessante modelo experimental, envolvendo inúmeros aspectos da relação tumor/hospedeiro.

Referências bibliográficas

1. KOIKE, T.; OTOMO, K.; KUDO, D. Clinical examination of canine transmissible venereal sarcoma: relationship between hematological and histological findings. *J. Jpn. Vet. Med. Assoc*., v. 32, n. 3, p. 137-140, 1979.
2. PÉREZ, J.; BAUTISTA, M. J.; ROLLÓN, E. *et al*. Immunohistochemical characterization of hemangiopericytomas and other spindle cell tumors in dog. *Vet. Pathol.*, v. 33, p. 391-397, 1996.
3. PÉREZ, J.; DAY, M. J.; MOZOS, E. Immunohistochemical study of the local inflammatory infiltrate in spontaneous canine transmissible venereal tumour at different stages of growth. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, v. 64, p. 133-147, 1998.
4. COCKRILL, J. M.; BEASLEY, J. N. Ultrastructural characteristics of canine transmissible venereal tumor at various stages of growth and regression. *Am. J. Vet. Res.*, v. 36, p. 677-681, 1975.
5. TINUCCI-COSTA, M. *Utilização do fator de transferência dialisável (TFD) e Rna imune na imunoterapia de cães portadores naturais do tumor venéreo transmissível canino (TVT).* Jaboticabal, 1994. 130 p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista.

6. FABENI, R. C. S. P. S. *Avaliação hematológica, seroprotéica e imunomoduladora do óxido nítrico in vivo e in vitro no tumor venéreo transmissível de ocorrência natural e de transplantes alogênicos experimentais*. Jaboticabal, 2002. 82 p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista.
7. APTEKMANN, K. P.; TINUCCI-COSTA, M.; FABENI, R. C. *et al*. Avaliação comparativa da hemopoiese e do perfil seroprotéico de cães portadores de tumor venéreo transmissível de ocorrência natural e induzido através de transplantes alogênicos. *Vet. Notícias*, v. 11, n. 1, p. 25-34, 2005.
8. KATZIR, N.; RECHAVI, G.; COHEN, J. B. *et al*. "Retroposon" insertion into the cellular oncogene c-myc in canine transmissible venereal tumor. *Proc. Natl. Acad. Sci*., v. 82, p. 1054-1058, 1985.
9. MURCHISON, E. P.; WEDGE, D. C.; ALEXANDROV, L. B. *et al*. Transmissible dog cancer genome reveals the origin and history of an ancient cell lineage. *Science*, v. 343, n. 24, 2014.
10. BRANDÃO, C. V. S.; BORGES, A. G.; RANZANI, J. J. T. *et al*. Tumor venéreo transmissível: estudo retrospectivo de 127 casos (1998- 2000). *Rev. Edu. Contin*., v. 5, n. 1, p. 25-31, 2002.
11. SPUGNINI, E. P.; MUDROV, I. N.; CITRO, G. *et al*. Biphasic pulses enhance bleomycin efficacy in a spontaneous canine genital tumor model of chemoresistance: sticker sarcoma. *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, v. 27, p. 58, 2008.
12. KNAPP, D. W.; RICHARDSON, R. C.; BOTTOMS, G. D. *et al*. Phase I trial of piroxicam in 62 dogs bearing naturally occurring tumors. *Cancer Chemother. Pharmacol*., v. 29, p. 214, 1992.
13. PAI, C-C, KUO, T-F.; MAO, S.T.T. *et al*. Immunopathogenic behaviors of canine TVT in dogs following an immunotherapy using dendritic/tumor cell hybrid. *Vet. Immunol. Immunopathol*., v. 139, p. 187-199, 2011.
14. CHOU, P-E.; CHUANG, T-F.; JAN, T-R. *et al*. Effects of immunotherapy of IL-6 and IL-15 plasmids on TVT in beagles. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, v. 130, p. 25-34, 2009.

Bibliografia

ADAMS, E. W.; SLAUGHTER, L. J. A canine venereal tumor with metastasis to the brain. *Path. Vet*., v. 7, p. 498-402, 1970.

AHMED, M.; MELVYN LOBO, S.; WEINSTEIN, J. *et al*. Improved coagulation with saline solution pretreatment during radiofrequency tumor ablation in a model. *J. Vasc. Interv. Radiol.*, v. 13, p.717-724, 2002.

AJELLO, P. Transmissione del tumore di Sticker con materiale acellulare. *Nuova Vet*., v. 36, p.179-183, 1960.

ALBANESE, F.; POLI, A.; MILLANTA, F. *et al*. Primary cutaneous extragenital canine transmissible venereal tumour with Leishmania- laden neoplastic cells: a further suggestion of histiocytic origin? *Vet. Dermatol*., v. 13, p. 243-246, 2002.

ALEXANDER, J. W.; BRAUNTEIN, H.; ALTEMEIER, W. Transplantation studies of the venereal sarcoma of dogs. *J. Surg. Res*., v. 4, n. 4, p.151-159, 1964.

AMARAL, A. S. *Tumor venéreo transmissível canino: critérios citológicos de malignidade e caracterização citomorfológica correlacionada a imunocitoquímica e lesões de DNA*. Botucatu, 2005. 188 p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista.

AMARIGLIO, E. N.; HAKIN, I.; BROK-SIMONI, F. *et al*. Identity of rearranged LINE/c-MYC junction sequences for the canine transmissible venereal tumor. *Proc. Natl. Acad. Sci*. v. 88, n. 8, p.8136-8139, 1991.

ANDREASEN, C. B.; MAHAFFEY, E. A.; DUNCAN, J. R. Intermediate filament staining in the cytologic and histologic diagnosis of canine skin and soft tissue tumors. *Vet. Pathol*., v. 25, p. 343-349, 1988.

BACCHI, C. A.; SÁNCHEZ NEGRETTE, M. Ausência de citoqueratina en tumor venéreo transmisible canino por la técnica de inmunoperoxidase. *Rev. Med. Vet*., v. 71, n. 4, p.158-160, 1990.

BARBER, M. R.; YANG, T. J. Tumor infiltrating lymphocytes: CD8 + lymphocytes in canine transmissible venereal sarcomas at different stages of tumor growth. *Anticancer Res*., v. 19, p. 1137-1142, 1999.

BENNETT, B. T.; TAYLOR,Y.; EPSTEIN, R. Segregation of the clinical course of transmissible venereal tumor with DL-A haplotypes in canine families. *Transplant. Proc.*, v. 7, p. 503-505, 1975.

BERRINGTON, A. J.; JIMBOW, K.; HAINES, D. M. Immunohistochemical detection of melanoma-associated antigens on formalin-fixed, parafin-embedded canine tumors. *Vet. Pathol*., v. 31, p. 455-461, 1994.

BRITO, C. P. *Avaliação imunoistoquímica dos receptores de estrógeno e progesterona no tumor venéreo transmissível (TVT) e tecido vaginal de cadelas portadoras e hígidas em diferentes fases do ciclo estral*. São Paulo: USP, 2004. 70 p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, 2004.

BROWN, N. O.; MACEWEN, E. G.; CALVERT, C. Transmissible venereal tumor in dog. *Calif. Vet*., v. 3, p. 6-10, 1981.

CABANIE, P.; VAN HAVERBEKE, G.; MAGNOL, J. P. Etude ultrastructurale du sarcome de Sticker du chien a differente stades de son evolution. *Rev. Med. Vet*., v. 124, p. 1239-1253, 1973.

CALVERT, C. A.; LEIFER, C. E.; MACEWEN, G. *et al*. Vincristine for treatment of transmissible venereal tumor in dog. *J. Am. Med. Assoc*., v. 181, n. 2, p. 163-164, 1982.

CAMACHO, A. A.; LAUS, J. L. Estudo sobre a eficiência da vincristina no tratamento de cães com tumor venéreo transmissível canino. *Ars. Vet*., v. 3, n. 1, p. 37-42, 1987.

CATONE, G.; MARINO, G.; POGLAYEN, G. *et al*. Canine transmissible veneral tumor parasited by Leishmania infantum. *Vet. Res. Commun*., v. 27, p. 549-553, 2003.

CHABANNE, L.; MARCHAL, T.; DENEROLLE, P. *et al*. Lymphocyte subset abnormalities in German shepherd dog pyoderma (GSP). *Vet. Immunol. Immunopathol.*, v. 49, p. 189-198, 1995.

CHANDLER, J. P.; YANG, T. J. Canine transmissible venereal sarcoma distribution of the T and B lymphocytes in blood, draining lymph nodes and tumor at different stages of growth. *Br. J. Cancer*, v. 44, p. 514-521, 1981.

CHOI, Y.; KIM, C. Sequence analysis of canine LINE-1 elements and p53 gene in canine transmissible venereal tumor. *J. Vet. Sci*., v. 3, n. 4, p. 285-292, 2002.

CHOU, P-E.; CHUANG, T-F.; JAN, T-R. *et al*. Effects of immunotherapy of IL-6 and IL-15 plasmids on TVT in beagles. *Veterinary Immunology Immunopathology*, v. 130, p. 25-34, 2009.

CHU, R. M.; LIN, C. Y.; LIU, C. C. *et al*. Proliferation characteristics of canine transmissible venereal tumor. *Anticancer Res*., v. 21, n. 6A, p. 4017-4024, 2001.

COBBOLD, S.; METCALFE, S. Monoclonal antibodies that define canine homologues of human CD antigens: summary of the First International Canine Leucocyte Antigen Workshop (CLAW). *Tissue Antigens*, v. 43, p. 137-158, 1994.

COCKRILL, J. M.; BEASLEY, J. N. Transmission of transmissible venereal tumor of the dog to the coyote. *Am. J. Vet. Res*., v. 40, n. 3, p. 409-410, 1979.

COHEN, D. *In vitro* cell-mediated cytotoxicity and antibody-dependent cellular cytotoxicity to the transmissible venereal tumor of the dog. *J. Natl. Cancer Inst*., v. 64, n. 2, p. 317-321, 1980.

COHEN, D. The mechanism of transmission of the transmissible venereal tumor of the dog. *Transplant*, v. 17, p. 8-11, 1974.

COHEN, D. The transmissible venereal tumor of the dog – a naturally occurring allograft?. (a review). *Isr. J. Med. Sci*., v. 14, n. 1, p.14- 19, 1978.

COHEN, D. The transmissible venereal tumor: a unique result of tumor progression. *Adv. Cancer Res*., v. 43, p.75-112, 1985.

COHEN, D.; SHALEV, A.; KRUP, M. Lack of b2-microglobulin on the surface of canine transmissible venereal tumor cells. *J. Nat. Cancer Inst*., v. 72, n. 2, p. 395-401, 1984.

COHEN, D.; STEEL, G. G. Thymidine labelling studies in a transmissible venereal tumor of the dog. *Br. J. Cancer*, v. 26, p. 413-419, 1972.

COLASANTE, A.; CASTRILLI, G.; AIELLO, F. B. *et al*. Role of cytokines in distribution and differentiation of dendritic cell/Langerhans' cell lineage in human primary carcinomas of the lung. *Hum. Pathol*., v. 26, n. 8, p. 866-872, 1995.

COTRAN, R. S.; ROBBINS, S. L.; KUMAR, V. (eds.). *Robbins Pathologic Basis of Disease*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, p. 241-303, 1994.

COUTO, C. G. Oncologia. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. (eds.). *Fundamentos de Medicina Interna em Pequenos Animais*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.611-657, 1994.

CROW, S. E. Biologia dos tumores. In: ETTINGER, S. J. (ed.). *Tratado de Medicina Interna Veterinária – Moléstias do Cão e do Gato*. 3. ed. São Paulo: Manole, v. 1, p.539-552, 1992.

DALECK, C. L. M.; DALECK, C. R.; PINHEIRO, L. E. L. *et al*. Avaliação de diferentes métodos diagnósticos do tumor venéreo transmissível (TVT) em cães. *Ars. Vet*., v. 3, n. 2, p.187-184, 1987.

DAS, U.; DAS, A. K. Review of canine transmissible venereal sarcoma. *Vet. Res. Communications*, v. 24, p. 545-556, 2000.

DE NARDI, A. B.; RODASKI, S.; SOUSA, R. S. *et al*. Prevalência de neoplasias e modalidades de tratamentos em cães, atendidos no hospital veterinário da Universidade Federal do Paraná. *Archives Vet. Sci*., v. 7, n. 2, p. 15-26, 2002.

DOZZA, G.; TORLONE, V. Riproduzione sperimentale de tumores di Sticker con celule trispiunizzate e con frazioni cellulari. *Vet. Ital*., v. 11, p. 647-658, 1960.

DUNCAN, J. R.; PRASSE, K. W. Cytology of canine cutaneous round cell tumors. Mast cell tumor, histiocytoma, lymphosarcoma and transmissible venereal tumor. *Vet. Pathol*., v. 16, p. 673-679, 1979.

EPSTEIN, R. B.; BENNETT, B. T. Histocompatibility typing and course of canine venereal tumors transplanted into unmodified random dogs. *Cancer Res*., v. 34, p. 788-793, 1974.

FENTON, M. A.; YANG, T. J. Role of humoral immunity in progressive and regressive and metastatic growth of the canine transmissible venereal sarcoma. *Oncology*, v. 45, n. 3, p. 210-213, 1988.

FIDLER, I. J. The biology of human cancer metastasis. *Acta Oncologica*, v. 30, n. 6, p.669-675, 1991.

FIDLER, I. J. Therapy of cancer metastasis by systemic activation of macrophage. *Adv. Pharmacol*., v. 30, p. 271-276, 1994.

FIDLER, I. J.; POSTE, G. The cellular heterogeneity of malignant neoplasm: implications for adjuvant chemotherapy. *Semin. Oncol*., v. 12, p. 207-212, 1985.

FLEUREN, G. J.; GORTER, A.; KUPPEN, P. J. K. *et al*. Tumor heterogeneity and immunotherapy of cancer. *Immunol. Rev*., v. 145, p. 91-92, 1995.

FUJINAGA, T.; YAMASHITA, M.; YOSHIDA, M. C. *et al*. Chromosome analysis of canine transmissible sarcoma cells. *J. Vet. Med. Assoc*., v. 36, p.481-489, 1989.

GALKOWSKA, H.; WALDEMAR, L. O.; WOJEWODZKA, U. Reactivity of antibodies directed against human antigens with surface markers on canine leucocytes. *Vet. Immunol. Immunopathol*., v. 53, p. 329-334, 1996.

GASPAR, L. F. J. *Caracterização citomorfológica do tumor venéreo transmissível canino correlacionada com danos citogenéticos, taxa de proliferação e resposta clínica à quimioterapia*. Botucatu, 2005. 164 p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista.

GERARDI, D. G.; TINUCCI-COSTA, M.; SILVEIRA, A. C. T. *et al*. Expression of P-glycoprotein, multidrug resistance-associated protein, glutathione-S-transferase pi and p53 in canine transmissible venereal tumor. *Pesq. Vet. Bras*., v. 34, n. 1, 2014.

GERDES, J.; STEIN, H.; PILERI, S. *et al*. Prognostic relevance of tumor-cell growth fraction in malignant non-Hodgkin's lymphomas. *Lancet*, v. 2, p. 448-449, 1987.

GINEL, P. J.; MOLLEDA, J. M.; NOVALES, M. *et al*. Primary transmissible venereal tumour in the nasal cavity of a dog. *Vet. Rec*., v. 136, n. 4, p. 222-223, 1995.

GINN, P. E. Immunohistochemical detection of P-glycoprotein in formalin-fixed and paraffin-embedded normal and neoplastic canine tissues. *Vet. Pathol*., v. 33, p. 533-541, 1996.

GONZALEZ, C. M.; GRIFFEY, S. M.; NAYDAN, D. K. *et al*. Canine transmissible venereal tumour: a morphological and immunohisto- chemical study of 11tumours in growth phase and during regression after chemotherapy. *J. Comp. Path*., v. 122, p. 241-248, 2000.

GREATTI, W. F. P.; AMARAL, A. S.; SILVA, S. B. *et al*. Índices proliferativos do tumor venéreo canino transmissível pelas técnicas do CEC e Ki-67 na citologia aspirativa com agulha fina. *Archives Vet. Sci*., v. 9, n. 1, p. 53-59, 2004.

GROSS, L. The contagious venereal dog sarcoma. In: *Oncogenic Viruses*. New York: Pergamon, p.117-122, 1983.

HAGE, R.; DUARTE, J.; MARTIN, A. *et al*. PDD applied in the dog transmissible venereal tumour. *Adv. Biom. Clin. Diag. System*, v. 4958, p. 313-317, 2003.

HARDING, M. W.; YANG, T. J. Regulation of leukocytes glass adherence and tube leukocyte adherence inhibition (LAI) reactivity by serum factors in dogs with progressing or spontaneously regressing canine transmissible venereal sarcoma (CTVS). *Cancer Immunol. Immunoth*., v. 19, p. 168-176, 1985.

HARMELIN, A.; ZUCKERMAN, A.; NYSKA, A. Correlation of Ag-NOR protein measurements with prognosis in canine transmissible venereal tumour. *J. Comp. Path.*, v. 112, p. 429-433, 1995.

HASHIMOTO,Y.; HIRANO, T.;YAMAGUCHI, N. Novel after-loading interstitial photodynamic therapy of canine transmissible sarcoma with photofrin II and excimer dye *laser*. *Jpn. J. Cancer*

Res., v. 86, p. 239-244, 1995.

HAYES, H. M.; BIGGAR, R. J.; PICKLE, L. W. *et al*. Canine transmissible venereal tumor: a model for Kaposi's sarcoma? *Am. J. Epidemiol*., v. 117, n. 1, p. 108-109, 1983.

HELLSTRÖM, I; HELLSTRÖM, K. E. Tumor immunology: an overview. In: BYSTRYN, J. C.; FERRONE, S.; LIVINGSTON, P. (eds.). Specific Immunotherapy of Cancer with Vacines. NewYork: Annals of the New York Academy of Sciences, v. 690, p. 24-33, 1993.

HIGGINS, D. A. Observations on the canine transmissible venereal tumor as seen in the Bahamas. *Vet. Rec*., v. 79, p. 67-71, 1966.

HILL, D. L.; YANG, T. J. Immunoelectron microscopic localization of a tumor-associated antigen (TAA) in the canine transmissible venereal sarcoma by anti-TAA-antiferritin hybrid antibodies. *J. Nat. Cancer Inst*., v. 75, n. 4, p. 725-732, 1985.

HILL, D. L.; YANG, T. J.; WACHTEL, A. Canine transmissible venereal sarcoma: Tumor cell and infiltrating leukocyte ultrastructure at different growth stages. *Vet. Pathol.*, v. 21, p. 39-45, 1984.

HOLMES, J. M. A 125IUdR technique for measuring the cell loss from subcutaneously growing canine transmissible venereal tumours. *Res. Vet. Sci.*, v. 31, p. 306-311, 1981b.

HOLMES, J. M. Measurement of the rate of death of canine transmissible venereal tumor cells transplanted into dogs and nude mice. *Res. Vet. Sci*., v. 30, p. 248-250, 1981

HSIAO, Y. W.; LIAO, K. W.; HUNG, S. W. *et al*. Effect of tumor infiltrating lymphocytes on the expression of MHC molecules in canine transmissible venereal tumor cells. *Vet. Immunol. Immunoph*., v. 87, p. 19-27, 2002.

HSIAO, Y. W.; LIAO, K. W.; HUNG, S. W. *et al*. Tumor-infiltrating lymphocytes secretion of IL-6 antagonizes tumor derived TGF-beta 1 and restores the lymphokine-activated killing activity. *J. Immunol*., v. 172, p.1508-1514, 2004.

JACOBSEN, C. N.; AASTED, B.; BROE, M. K. *et al*. Reactivities of 20 anti-human monoclonal antibodies with leucocytes from ten different animal species. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, v. 39, p. 461-466, 1993.

JAIN, S.; FILIPE, M. I.; HALL, P. A. *et al*. Prognostic value of proliferating cell nuclear antigen in gastric carcinoma. *J. Clin. Pathol*., v. 44, p. 655-659, 1991.

KARSON, A. G.; MANN, F. C. The transmissible venereal tumor of dogs: observations of forty generations of experimental transfers. *Ann. N.Y. Acad. Sci*., v. 54, p. 1197-1123, 1952.

KENNEDY, J. R.; YANG, T. J.; ALLEN, P. L. Canine transmissible venereal sarcoma: electron microscopic changes with time after transplantation. *Br. J. Cancer*, v. 36, p. 375-385, 1977.

KROGER, D.; GREY, R. M.; BOYD, J. W. An unusual presentation of canine venereal tumor. *Canine Pract*., v. 16, n. 6, p. 16-21, 1991.

KUDO, T.; KOIKE, D.; OTOMO, K. *et al*. Transplantation of canine transmissible venereal tumor: autoradiographic study with thymidine 3 h. *Jap. J. Vet. Res*., v. 22, p. 105-110, 1974.

LAGING, C.; KRONING, T. Observations on the transmissible venereal tumor (Sticker) in the dog. A review of the tumors set into the Institute for Animal Pathology of Ludwig-Maximilian University, Munich, from 1975 to 1987. *Tierarztl. Prax*., v. 17, n. 1, p.85-87, 1989. Resumo.

LOAR, A. S. Tumores de sistema genital e glândulas mamárias. In: ETTINGER, S. J. (ed.). *Tratado de Medicina Interna Veterinária: moléstias do cão e gato*. São Paulo: Manole, p. 1897, 1992.

LOMBARD, C.; CABANIE, P.; IZARD, J. Images eévoquant l'aspect de virus dans les celules du sarcome de Sticker. *J. Microsc*., v. 6, n. 1, p.81-84, 1967.

LOMBARD, C.; CABANIE, P.; IZARD, J. Le sarcome Sticker. *Revue* Méd. *Vét*., v. 119, n. 6, p. 565-586, 1968.

LUSTER, A. D. Chemokines – chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N. Engl. J. Med.*, v. 338, n. 7, p. 436-445, 1998.

MACEWEN, E. G. Transmissible venereal tumor. In: WITHROW, S. J. *Small Animal Clinical Oncology*. 2. ed. Philadelphia: Saunders, p. 533-538, 1996.

MACLACHLAN, N. J.; KENNEDY, P. C. Tumors in genital systems. In: MEUTEN, D. J. (ed.). *Tumors in Domestic Animals*. 4. ed. Ames: Iowa State, p. 547-573, 2002.

MAKINO, S. Some epidemiologic aspects of venereal tumors of dogs as revealed by chromosome and DNA studies. *Annals N.Y. Acad. Sci*., v. 108, p. 1106-1122, 1963.

MARCHAL, T.; CHABANNE, L.; KAPLANSKI, C. *et al*. Immuno-phenotype of the canine transmissible venereal tumour. *Vet. Immunol. Immunopath*., v. 57, p. 1-11, 1997.

MCKENZIE, J. L.; FABRE, J. W. Studies with a monoclonal antibody on the distribution of Thy-1 in the lymphoid and extracellular connective tissue of the dog. *Transplantation*, v. 31, p. 275-282, 1981.

MELANI, C.; PUPA, S. M.; STOPPACCIARO, A. *et al*. An *in vivo* model to compare human leucocyte infiltration in carcinoma xenografts producing different chemokines. *Int. J. Cancer*., v. 62, p. 572-578, 1995.

METZGER, M. J.; REINISCH, C.; SHERRY, J. *et al*. Horizontal transmission of clonal cancer cells causes leukemia in soft-shell clams. *Cell., v. 161, n. 2, p. 255-63, 2015.*

MIALOT, J. P. Pathologie de la reprodution chez les carnivores domestiques. Maisons-Alfort: Point Veterinaire, 1984.

MISDORP, W. Veterinary cancer epidemiology. *Vet. Quart*., v. 18, n. 1, p. 32-36, 1996.

MIZUNO, S.; FUGINAGA, T.; HAGIO, M. Role of lymphocytes in spontaneous regression of experimentally transplanted canine transmissible veneral sarcoma. *J. Vet. Med. Sci*., v. 56, n. 1, p. 15-20, 1994.

MIZUNO, S.; FUGINAGA, T.; KUROSAWA, T. Changes in lymphokine-activated killer activity in peripheral blood lymphocytes from canine transmissible venereal sarcoma models. *Exp. Anim*., v. 45, n. 3, p. 289-282, 1996.

MIZUNO, S.; FUGINAGA, T.; TAJIMA, M. *et al*. Role of lymphocytes in dogs experimentally re-challenged with canine transmissible sarcoma. *Jpn. J. Vet. Sci*., v. 51, n. 1, p. 86-95, 1989.

MOHANTY, G. C.; RAJYA, B. S. Growth and morphological characteristics of canine venereal tumor cells *in vitro*. *Vet. Pathol.*, v. 14, p. 420-425, 1977.

MOORE, P. F.; ROSSITTO, P. V.; DANILENKO, D. M. Canine leucocyte integrins: characterization of a CD18 analogue. *Tissue Antigens*, v. 36, p. 211-221, 1990.

MORO, J. V.; TINUCCI-COSTA, M., SILVEIRA, A. C. T. *et al*. Reactivity of p53 protein in canine transmissible venereal tumor. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, v. 62, p. 318-323, 2010.

MORRIS, J.; DOBSON, J. (eds.). *Small Animal Oncology*. London: Blackwell Science, 2001.

MORRISON, W. B. Cancers of the reproductive tract. In: MORRISON, W. B. (ed.). *Cancer in Dogs and Cats*. Baltimore: Williams & Wilkins, p. 581-590, 1998.

MOULTON, J. E. Tumor of the genital systems. In: *Tumours in Domestic Animals*. 2. ed. Los Angeles: University of California, p. 326-330, 1978.

MUKARATIRWA, S.; CHIWOME, T.; CHITANGA, S. *et al*. Canine transmissible venereal tumor: assessment of mast cell numbers as indicators of growth phase. *Vet. Res. Commun*., v. 30, p. 613-621, 2006.

MUKARATIRWA, S.; CHITANGA, S.; CHIMATIRA, T. *et al*. Combination therapy using intratumoral bacillus Calmette-Guerin (BCG) and vincristine in dogs with transmissible venereal tumours: therapeutic efficacy and histological changes. *Tydskr. S. Afr. Vet. Ver*., v. 80, n. 2, p. 92-96, 2009

MURGIA, C.; PRITCHARD, J. K.; KIM, S. Y. *et al*. Clonal origin and evolution of a transmissible cancer. *Cell*, v. 126, n. 11, p. 477- 487, 2006.

NAYAK, N. C.; SAMADDAR, J. Extragenital transmissible venereal tumour in a bitch. *Indian Vet. J*., v. 65, p. 537, 1988.

O'SULLIVAN, C.; LEWIS, C. E. Tumor-associated leucocytes: friends or foes in breast cancer carcinoma. *J. Pathol*., v. 172, p. 229-235, 1994.

OLGIVIE, G. K. Paraneoplastic syndromes. In: WITHROW, S. J. *Small Animal Clinical Oncology*. 2. ed. Philadelphia: Saunders, p. 32-42, 1996.

OLGIVIE, G. K.; MOORE, A. S. Tumors of reproductive system. In: OLGIVIE, G. K.; MOORE, A. S. (eds.). *Managing the Veterinary Cancer Patient*. Trenton: Veterinary Learning Systems, p. 415-429, 1995.

OUGHTON, S. M. J.; OWEN, L. N. Transplantation of dog neoplasms into the mouse mutant nude. *Res. Vet. Sci*., v. 17, p. 414-416, 1974.

PACE, L. W. Immunohistochemical staining of feline malignant fibrous histiocytomas. *Vet. Pathol*., v. 31, p. 168-172, 1994.

PAI, C. C.; KUO, T. F.; MAO, S.T.T. *et al*. Immunopathogenic behaviors of canine TVT in dogs following an immunotherapy using dendritic/tumor cell hybrid. *Vet. Immunol. Immunopathol*., v. 139, p. 187-199, 2011.

PALKER, T. J.; YANG, T. J. Detection of immune complexes in sera of dogs with canine transmissible venereal sarcoma (CTVS) by a conglutinin-binding assay. *J. Comp. Pathol.*, v. 95, p. 247-258, 1985.

PALKER, T. J.; YANG, T. J. Identification and physicochemical characterization of a tumor-associated antigen from canine transmissible venereal sarcoma. *J. Natl. Cancer Inst.*, v. 66, n. 4, p. 779-787, 1981.

PANDEY, S. K.; DHAWEDKAR, R. G.; PATEL, M. R. Canine transmissible venereal sarcoma: clinical trial eighth autogenous formolized vaccine. *Indian Vet. J.*, v. 54, p. 852-853, 1977.

PAPAZOGLOU, L. G.; KOUTINAS, A. F.; PLEVRAKI, A. G. *et al*. Primary Intranasal transmissible venereal tumour in dog: a retrospective study of six spontaneous cases. *J. Vet. Med*., v. 48, p. 391-400, 2001.

PAREJO, J. S. Estudio experimental de la contagiosidad del linfossarcoma de Sticker. *Arch. Zootec*., v. 19, n. 74, p. 167-212, 1970.

PARK, M. S.; KIM, Y.; KANG, M. S. *et al*. Disseminated transmissible venereal tumor in a dog. *J. Vet. Diagn. Invest*., v. 18, p.130- 133, 2006.

PEREIRA, J. S.; SILVA, A. B.; MARTINS, A. L. *et al*. Immunohistochemical characterization of intraocular metastasis of a canine transmissible venereal tumor. *Vet. Ophthalmol*., v. 3, n. 1, p. 43-47, 2000.

POWERS, R. D. Immunologic properties of canine transmissible venereal sarcoma. *Am. J. Vet. Res*., v. 29, n. 8, p. 1637-1645, 1968.

PRIER, J. E.; JOHNSON, J. H. Malignancy in a canine transmissible venereal tumor. *J. Am. Vet. Med. Assoc*., v. 145, n. 11, p. 1092- 1094, 1964.

RAMALHO, F. M.; TINUCCI-COSTA, M.; MINE, S. Complicações do tratamento quimioterápico em cão portador do tumor venéreo transmissível. In: XXI Congresso Brasileiro De Clínicos Veterinários de Pequenos animais (Anclivepa) e Conferência Sul-Americana de Medicina Veterinária. Rio de Janeiro – RJ, 2000. Anais do XXI Congresso Brasileiro de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais (Anclivepa) e da Conferência Sul-Americana de Medicina Veterinária, 2000. Niterói: EdFF, p. 83, 2000.

RICHARDSON, R. C. Canine transmissible venereal tumor. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.*, v. 3, n. 11, p. 951-959, 1981.

ROGERS, K. S. Transmissible venereal tumor. *Comp. Cont. Educ. Pract. Vet*., v. 19, n. 9, p. 1036-1045, 1997.

RUBIN, E.; FARBER, J. L. *Pathology*. 2. ed. Philadelphia: Lippincott, p. 143-198, 1994.

RUNNELLS, R. A.; MONLUX, W. S.; MONLUX, A. W. *Principios de Patología Veterinaria – Anatomía Patológica*. México: Continental, p. 17-34.

SANCHES, R. C.; REGONATO, E.; ZILIOTTO, L. *et al*. Doenças neoplásicas em cães: estudo retrospectivo de 535 casos. In: Congresso Brasileiro de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária, 2000. Goiânia. *Anais do Congresso Brasileiro de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária*. Goiânia: Editora da Universidade Federal de Goiás, p. 42, 2000.

SANDUSKY, G. E.; CARLTON, W. W.; WIGHTMAN, K. A. Diagnostic immunohistochemistry of canine round cell tumors. *Vet. Pathol*., v. 24, p. 495-499, 1987.

SANTOS, F. G. A.; VASCONCELOS, A. N.; NUNES, J. E. S. *et al*. O tumor venéreo transmissível canino – aspectos gerais e abordagens moleculares (revisão de literatura). *Biosci. J*., v. 21, n. 3, p. 41-53, 2005.

SANTOS, J. A. *Patologia Geral dos Animais Domésticos*. 2. ed. Rio de Janeiro: Interamericana, p. 261-263, 1978.

SHEN,Y.; SHIGEYOSHI, F. A tumor-specific Th2 clone initiating tumor rejection via primed CD8 + citotoxic T-lymphocyte activation in mice. *Cancer Res.*, v. 56, p. 5005-5011, 1996.

SILVA, S. B. *Efeito da própolis sobre a agressividade do tumor venéreo transmissível canino*: *ensaios* in vitro. Botucatu, 2005. 124 p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista.

SILVEIRA, A. C. T.; GERARDI, D.G.; MOURO, J. V. *et al*. Immunohistochemical expression of B and T-lymphocytes and TGF-ß in experimentally transplanted canine venereal tumor. Ciência Rural, Santa Maria, v. 39, n. 4, p. 1148-1154, 2009.

SOBRAL, R. A.; TINUCCI-COSTA, M.; CAMACHO, A. A. Ocorrência de tumor venéreo transmissível em cães na região de Jaboticabal. Brasil. *Ars. Vet*., v. 14, n. 1, p. 1-10, 1998.

SOUZA, F. F.; LÉGA, E.; FARIA JR., D. *et al*. Doxorubicin treatment for recurrent canine transmissible venereal tumor. In: XXIII Congress of the World Small Animal Veterinary Association, 1998. Buenos Aires, Argentina. Proceedings of XXIII Congress of the World Small Animal Veterinary Association, p. 772, 1998.

SOUZA, J.; SAITO, V.; NARDI, A. B. *et al*. Características e incidência do tumor venéreo transmissível (TVT) em cães e eficiência da quimioterapia e outros tratamentos. *Archives Vet. Sci*., v. 5, p. 41- 48, 2000.

TAYLOR, C. R.; COTE, R. J. (eds.). *Immunonecroscopy: a diagnostic tool for the surgical pathologist.* 2. ed. Philadelphia: WB Saunders, 1994.

THEILEN, G. H.; MADEWELL, B. R. Tumors of the skin. In: *Vet. Cancer Med*. Philadelphia: Lea & Febiger, p. 171-174, 1979.

THRALL, D. E. Orthovoltage radiotherapy of canine transmissible venereal tumors. *Vet. Radiol*., v. 23, n. 5, p. 217-219, 1982.

THRALL, P. A.; YANG, T. J. Canine transmissible venereal sarcoma: quantitation of T-lymphocyte subpopulations during progressive growth and spontaneous tumor regression. *J. Natl. Cancer Inst*., v. 74, n. 2, p. 461-467, 1985.

TINUCCI-COSTA, M. O tumor venéreo transmissível canino. *Rev. Edu. Contin.*, v. 2, n. 3, p. 46-52, 1999.

TINUCCI-COSTA, M. Tumor venéreo canino – um caso de localização em ouvido externo. In: *XIV Encontro de Pesquisas Veterinárias,* 1992. Jaboticabal. Resumos do XIV Encontro de Pesquisas Veterinárias. Jaboticabal: Universidade Estadual Paulista, 1992.

TINUCCI-COSTA, M. *Tumor venéreo transmissível canino*: *estudos imuno-histoquímicos e de transplantados xenogênicas e alogênicas.* Ribeirão Preto, 1999. 149 p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

TINUCCI-COSTA, M.; MACHADO, R. Z.; CUNHA, F. Q. *et al*. Reatividade imunoistoquímica do tumor venéreo transmissível canino (TVT). In: *XX Congresso Brasileiro de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais (Anclivepa),* 1999. Águas de Lindóia. Anais do XX Congresso Brasileiro de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais, p. 112, 1999.

TINUCCI-COSTA, M.; MACHADO, R. Z.; FIGUEIREDO, F. Ratos Rowett nude: um modelo experimental para o tumor venéreo transmissível canino. Estudos preliminares. In: *XX Congresso Brasileiro de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais (Anclivepa),* 1999. Águas de Lindóia. Anais do XX Congresso Brasileiro de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais, p. 11, 1999.

TINUCCI-COSTA, M.; MACHADO, R. Z.; FIGUEIREDO, F. Tumor venéreo transmissível canino: Um modelo experimental de policitemia secundária. Estudos preliminares. In: *IX Encontro Nacional de Patologia Veterinária (Enapave),* 1999. Belo Horizonte. Anais do IX Encontro Nacional de Patologia Veterinária (Enapave). Belo Horizonte: Minas Gerais, p. 77, 1999.

TSUKAMOTO, T.; KUMAMOTO, Y.; MIYAO, N. *et al*. Interleukin-6 in renal cell carcinoma. *J. Urol*., v. 148, p. 1778-1783, 1992.

VARASCHIN, M. S.; WOUTERS, F.; BERNIS, V. M. O. *et al*. Tumor venéreo transmissível canino na região de Alfenas, Minas Gerais: formas de apresentação clínico-patológicas. *Clínica Vet*., n. 32, p.32-38, 2001.

VERMOOTEN, M. I. Canine transmissible veneral tumor (TVT): a review. *J. S. Afr. Vet. Assoc*., v. 58, n. 3, p. 147-150, 1987.

VICENTE, W. R. R.; TONIOLLO, G. H. *et al*. Tumor venéreo transmissível (TVT) com metástases intra-abdominais. *Ars Vet*., v. 3, n. 2, p. 223-226, 1987.

WILLIANS, D. L. Studies of canine leucocytes antigens: a significant advance in canine immunology. *Vet. J*., v. 153, n. 1, p. 31-39, 1997. WITHROW, S. J.; MACEWEN, E. G. *Small Animal Clinical Oncology*. 2. ed. Philadelphia: Saunders, 1996.

YANASE, M.; TSUKAMOTO, T.; KUMAMOTO,Y. Cytokines modulate *in vitro* invasiveness of renal cell carcinoma cells through action on the process of cell attachment to endothelial cells. *J. Urol*., v. 153, p. 844-848, 1995.

YANG, T. J. Immunobiology of a spontaneous regressive tumor, the canine transmissible venereal sarcoma. *Anticancer Res*., v. 8, n. 1, p. 93-95, 1988.

YANG, T. J.; CHANDLER, J. P.; DUNNE-ANWAY, S. Growth stage dependent expression of MHC antigens on the canine transmissible venereal sarcoma. *Br. J. Cancer*., v. 55, p. 131-134, 1987.

YANG, T. J.; JONES, J. B. Canine transmissible venereal sarcoma: transplantation studies in neonatal and adult dogs. *J. Nat. Cancer Inst*., v. 51, p. 1915-1918, 1973.

YANG, T. J.; PALKER, T. J.; HARDING, M. W. Tumor size, leucocyte adherence inhibition and serum levels of tumor antigen in dogs with the canine transmissible venereal sarcoma. *Cancer Immunol. Immunother*., v. 33, n. 4, p. 255-262, 1991.

YANG, T. J.; ROBERTS, R. S.; JONES, J. B. Quantitative study of lymphoreticular infiltration into canine transmissible venereal sarcoma. *Virchows Arch. B. Cell. Pathol*., v. 20, p. 197-204, 1976.

ZANDER, A. R.; SARPELL, S.; CUNNINGHAM, B. *et al*. Plasmapheresis as immunotherapeutic modality in the treatment of the canine venereal tumor. *International Society for Experimental Hematology*, v. 6, n. 9, p.1123-1128, 1980.

OceanofPDF.com

53 Mesotelioma

Livia Maria Souza Semolin, Giovanni Vargas-Hernández e Andrigo Barboza De Nardi

Incidência

Os mesoteliomas são neoplasias originadas a partir das células mesoteliais do revestimento seroso das cavidades corpóreas, incluindo cavidade torácica, abdominal e pericárdica, nos cães e gatos, e túnica vaginal do testículo, nos cães. Aparentemente, não há predileção por raça ou sexo, sendo os animais idosos mais suscetíveis, apesar de haver relatos da ocorrência em filhotes. Além disso, são raros, perfazendo menos de 0,2% das neoplasias da espécie canina, com frequência ainda menor nos gatos.

Sua etiologia não está totalmente elucidada nos animais domésticos, mas, em humanos, sabe-se que a exposição crônica às fibras de amianto tem grande relação com o desenvolvimento dos mesoteliomas. Dessa forma, cães cujos proprietários apresentam alguma forma de exposição ao produto, utilizado na indústria automobilística, de refrigeração, entre outras, são mais predispostos a essa neoplasia. Esta associação não está restrita ao mesotelioma pleural, pois o mesotelioma peritoneal também ocorreu em humanos expostos ao amianto. O mecanismo pelo qual essas fibras levam ao desenvolvimento do mesotelioma baseia-se em uma interação direta e indireta do amianto com as células mesoteliais, levando a alterações

genotípicas e fenotípicas das células afetadas. Experimentalmente, este tumor foi induzido em camundongos que receberam amianto, fibra de vidro ou óxido de alumínio via inalatória ou injetável.

Além disso, o processo inflamatório crônico, como infusão pericárdica hemorrágica idiopática, vem sendo estudado como fator transformador neoplásico das células mesoteliais, predispondo os pacientes ao desenvolvimento do mesotelioma.

Comportamento natural

Os mesoteliomas podem ser epiteliais ou mesenquimais, dependendo do tipo celular predominante, ou ainda a combinação de ambos, sendo denominado, nesse caso, bifásico. Nos cães e gatos, as formas mais comuns são as epiteliais e bifásicas.

O mesotelioma epitelial assemelha-se a um carcinoma ou adenocarcinoma, enquanto a forma mesenquimal, também conhecida como esclerosante, assemelha-se a um sarcoma, sendo necessária, em alguns casos, a diferenciação dessas neoplasias por meio de técnicas imuno-histoquímicas.

Outra forma de apresentação, o mesotelioma peritoneal cístico, já foi relatada no cão; e, no homem, é uma forma bem descrita pelo comportamento benigno pouco agressivo, de evolução lenta, tratado cirurgicamente quando a doença está localizada.

Embora alguns autores defendam a possibilidade de existência de alguns mesoteliomas benignos, a maioria dos patologistas caracteriza essa neoplasia como exclusivamente maligna em virtude do fato de as células neoplásicas sobre as superfícies serosas serem invasivas por implantação.

Macroscopicamente, o mesotelioma caracteriza-se por múltiplos nódulos de consistência firme, tamanhos variáveis, amarronzados a róseos, localizados de forma difusa nas serosas parietal e/ou visceral. A ocorrência

de metástase é rara nos cães e gatos, mas já foi relatada em pulmões, linfonodos mesentéricos e fígado.

Sinais clínicos

A sintomatologia encontrada no mesotelioma está relacionada com a formação de massas nas cavidades torácica e abdominal, pericárdio e túnica vaginal, em ordem decrescente de frequência, com acúmulo de líquido hemorrágico ou leitoso decorrente da exsudação da própria neoplasia ou da compressão linfática provocada por ela.

Dessa forma, pacientes com mesotelioma pleural em geral apresentam-se com quadros respiratórios inespecíficos como dispneia, intolerância ao exercício, tosse e perda de peso. No mesotelioma pericárdico, observa-se ainda tamponamento cardíaco à auscultação e, na apresentação peritoneal, distensão abdominal.

No mesotelioma esclerosante, há formação de tecido fibroso espesso na cavidade peritoneal ou pleural, podendo levar a restrições ao redor dos órgãos e sinais clínicos obstrutivos, como vômito e disfunções urinárias.

Diagnóstico

O diagnóstico presuntivo da neoplasia é determinado pelo histórico, sinais clínicos e exame físico do paciente. Mas o diagnóstico definitivo dos mesoteliomas é definido pelo exame histopatológico. Como esse tumor se origina das células de revestimento (mesotélio) das cavidades pleural, peritoneal, pericárdica e as túnicas vaginais e testiculares, a abordagem diagnóstica dependerá do local onde se desenvolve o tumor – em alguns casos, mais de uma cavidade pode estar involucrada no processo, causando uma variedade de sinais clínicos e, consequentemente, sendo necessário realizar diversos testes diagnósticos.

Esses tumores geralmente estão associados a efusões pleurais (Figura 53.1), pericárdicas, abdominais e escrotais, detectadas durante o exame físico e com a ajuda das imagens diagnósticas (radiografias e ultrassonografia), razão pela qual essa doença tem que se diferenciar de outras entidades que apresentam este sinal (Tabela 53.1). Assim, a citologia deste fluido é o primeiro estudo diagnóstico realizado pelo clínico. A efusão pode ter característica de transudato modificado ou de exsudato; além disso, caracteristicamente são viscosas a gelatinosas por causa do conteúdo de ácido hialurônico (níveis elevados > 8 mg/d ℓ são sugestivos de mesoteliomas); em outras ocasiões, a efusão pode se apresentar hemorrágica.

Na citologia, são detectadas numerosas agrupações de células neoplásicas mesoteliais com características anormais, como anisocitoses, citoplasma basofílico, cromatina solta e núcleos evidentes, sendo estes claros critérios de malignidade. No entanto, a diferenciação entre hiperplasia de células mesoteliais, mesotelioma e carcinomatose pode ser difícil ou mesmo impossível; células mesoteliais reativas em efusões não neoplásicas podem ser muito parecidas com as neoplásicas. Vários trabalhos relataram uma sensibilidade de 83,3% da citologia quando comparada à histopatologia. A sensibilidade da citologia é de extrema importância no momento de decidir ou não fazer uma biopsia, já que os riscos anestésicos do procedimento podem colocar em risco a vida do paciente. Ela está fortemente ligada à experiência dos citopatologistas, que deve ser levada em consideração; também está associada ao local da coleta — efusões abdominais e torácicas, que oferecem maior sensibilidade que as coletas de efusões pericárdicas. Apesar das vantagens mencionadas, o diagnóstico citológico definitivo de mesotelioma não pode ser dado somente baseando-se na avaliação do sedimento da efusão. São necessários também exames complementares de patologia clínica, imaginologia, histopatologia e, em alguns casos, imuno-

histoquímica, para estabelecer não apenas um diagnóstico definitivo, como também um prognóstico.



Figura 53.1 Aspecto da efusão em um cão com mesotelioma pleural.

Pela histologia, há três tipos de mesoteliomas definidos: epitelioide, sarcomatoide e bifásico ou misto. A forma mais comum é a epitelial, chamada assim pela semelhança entre as células tumorais e as epiteliais. O tipo sarcomatoide é similar em aparência ao fibrossarcoma e a menos frequente. O tipo bifásico ou misto denota mesoteliomas que carregam ambas as características dos tipos epitelioides e sarcomatoides.

Algumas técnicas diagnósticas especializadas, como imunohistoquímica e imunocitoquímica, permitem diferenciar neoplasias de processos hiperplásicos não neoplásicos (displasia epitelial, hiperplasia do tecido

conjuntivo e câmbios epiteliais pós-inflamatórios). Existe um grupo de anticorpos específico que identifica as células mesoteliais (anticitoqueratina, antivimentina e antidesmina) e permite diferenciar mesoteliomas de carcinomas/adenocarcinomas. Citoqueratina e viventina são positivas, já que as células mesoteliais revelaram a expressão constante de filamentos intermediários típicos tanto para as células epiteliais como para as mesenquimais. A desmina é fortemente expressa nas células mesoteliais caninas.

Tratamento

Não existe um protocolo terapêutico satisfatório para o mesotelioma. Ressecção cirúrgica, quimioterapia e radioterapia podem ser usadas como opções terapêuticas, sendo a radioterapia em muitos casos inviável em razão da apresentação difusa da neoplasia. Em humanos, o tratamento é considerado paliativo com respostas geralmente pobres.

Tabela 53.1 Doenças ou condições que podem se assemelhar ao mesotelioma canino pelo tipo de efusão que apresentam.

Localização do mesotelioma	Outros distúrbios
Peritoneal	Insuficiência cardíaca congestiva
	Hemangiossarcoma, linfoma, adenocarcinoma hepático
	Hipertensão portal intra-hepática
	Trauma abdominal
	Pancreatite

	Peritonite séptica
	Peritonite biliar
Pleural	Insuficiência cardíaca congestiva
	Linfoma mediastinal, timoma, carcinomas pulmonares
	Torção do lóbulo pulmonar
	Trauma torácico
Pericárdico	Hemangiossarcoma, quemodectomas
	Efusão pericárdica idiopática
	Efusão pericárdica bacteriana
	Efusão pericárdica hemorrágica (CID)
Túnica vaginal testicular	Comprometimento da drenagem linfática Hérnia inguinal
	Orquite ou epididimite
	Seminoma, teratoma, células de Sertoli e Leydig, sarcoma miofibroblástico, carcinoma epididimal, linfomas
	Trauma

CID = coagulação intravascular disseminada.

No campo da Medicina Humana, uso da cisplatina como único agente quimioterapêutico é considerado a opção mais apropriada contra os mesoteliomas. A cisplatina intracavitária reduz a produção de fluidos e leva a uma obliteração artificial dos espaços pleural e peritoneal. Esse contato entre as membranas cavitárias diminui ainda mais o desconforto causado pela acumulação de fluidos, porém, mais que o tumor, as efusões são o fator que mais afeta a qualidade de vida do paciente. O efeito antineoplásico da quimioterapia intracavitária é pobre em razão da pouca penetração do fármaco na massa tumoral (2 a 3 mm). A quimioterapia pode ser em alguns casos a única opção terapêutica em virtude da distribuição das lesões. Em cães, protocolos terapêuticos com agentes únicos ou combinados não têm mostrado resultados satisfatórios. Existem relatos com o uso de cisplatina intracavitária como único agente, assim como protocolos usando quimioterapia sistêmica (cisplatina e doxorrubicina IV) combinada com quimioterapia intracavitária (cisplatina), alcançando-se intervalos livres de enfermidade até por 27 meses. O uso de cisplatina a 50 mg/m^2 com intervalo de 21 já foi usado como terapia paliativa em mesotelioma que comprometiam tanto a pleura como o peritônio, alcançando um tempo de sobrevida de 5 meses. Outra opção para mesoteliomas avançados é o protocolo com piroxicam na dose de 0,3 mg/kg, VO, uma vez ao dia, e cisplatina na dose de 50 mg/m^2 a cada 3 semanas por via intraperitoneal, já que foi evidenciado um sinergismo entre ambos os medicamentos, potencializando-se o efeito quimioterapêutico da cisplatina.

No caso de mesoteliomas localizados no pericárdio, o tratamento visa a diminuir os sinais de tamponamento cardíaco (hipotensão, distensão de jugulares, taquicardia, dispneia, entre outros). A abordagem inicial é a drenagem da efusão mediante pericardiocentese. Porém, esse é um tratamento paliativo, já que a recidiva acontece com frequência, motivo pelo qual a preicardiectomia parcial ou total é uma boa alternativa com o fim de diminuir o risco de morte por tamponamento, assim como coletar

material para confirmar ou diagnosticar a doença, embora esse procedimento ainda é paliativo.

O mesotelioma maligno da túnica vaginal testicular tem poucos relatos na literatura de pequenos animais. A orquiectomia é a primeira linha de tratamento. Porém, como a túnica vaginal é uma extensão do peritônio, em algumas ocasiões o mesotelioma da túnica vaginal testicular pode se infiltrar na cavidade abdominal por intermédio do canal vaginal testicular, sendo difícil sua remoção. Com os poucos relatos existentes, a eficácia da quimioterapia e radioterapia neste tipo de mesoteliomas não foi determinada claramente.

Prognóstico

O prognóstico geralmente é pobre, com uma sobrevida média de 4 a 12 meses em pacientes não tratados e tratados (cirurgia, radioterapia ou quimioterapia), respectivamente. Em razão dos poucos estudos em pequenos animais, características como localização e tamanho do tumor, assim como seu estádio, ainda devem ser estudadas a para determinar seu impacto no prognóstico do paciente.

Perspectivas futuras

Abordagens experimentais propostos para o tratamento de mesoteliomas em seres humanos incluem o bloqueio dos receptores de vários fatores de crescimento [fator de crescimento do endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento derivado de plaquetas e fator de crescimento epidérmico], já que estas moléculas estão sobre-expressas nas células mesoteliais neoplásicas. Essas terapias ainda estão na fase experimental.

Bibliografia

AVAKIAN, A.; ALROY, J.; ROZANSKI, E. *et al*. Lipid-rich pleural mesothelioma in a dog. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation,* v. 20, p. 665-667, 2008.

CERIBASI, S.; OZKARACA, M.; CERIBASI, A. O. *et al*. Pericardial mesothelioma in a German Shepherd dog: a case report. *Veterinária Medicina,* v. 58, n. 11, p. 594-598, 2013.

CIHAK, R. W.; ROEN, D. R.; KLAASSEN, J. Malignant mesothelioma of the tunica vaginalis in a dog. *J. Comp. Pathol.*, v. 96, p. 459-462, 1986.

CLOSA, J. M.; FONT, A.; MASCORT, J. Pericardial mesothelioma in a dog: long-term survival after pericardiectomy in combination with chemotherapy. *J. Small Anim. Pract.*, v. 40, p. 383-386, 1999.

CURRAN, D.; SAHMOUD, T.; THERASSE, P. *et al*. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: the European Organization for Research and Treatment of Cancer experience. *J. Clin. Oncol.*, v. 16, p. 145-152, 1998.

ESCRIBANO, A. M.; VAQUERO, J. M. Mesotelioma pleural maligno. In: CAMPOS, J. G. S. *Manual de diagnóstico y terap*é*utica en neumología*. Madrid: Ergon, 2005.

FARAON, A.; TOURRUCOO, A. C.; FERREIRA, K. C. R. S. *et al*. Mesotelioma pleural em um cão da raça rottweiler. *Acta Scientiae Veterinariae*, v. 38, n.1, p. 77-80, 2009.

GARRETT, L. D. Mesothelioma. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M.; PAGE, R. L. *Small animal clinical oncology*. St. Louis: Saunders Elsevier, p. 696-710, 2013.

GUEDES, R.M.C.; ZICA K.G.B.; COELHO-GUEDES M.I.M. *et al*. Accuracy of cytological exam for diagnosis of inflammatory and proliferative process in domestic animals. Arq. Bras. Med. Vet. Zootec., v. 52, p. 437-439, 2000

KAVULA, L. A.; LATIMER, K. S.; BAIN P. J. Mesothelioma in dogs. Veterinary Clinical Pathology Clerkship Program, 2009. Disponível em: http://www.vet.uga.edu/vpp/clerk/kavula/#. Acesso em: 18/10/2009.

LEDECKÁ, K.; ŠEVČÍKOVÁ, Z.; MIHÁLY, M. *et al*. Mesothelioma of the pericardium in a bernese mountain dog a case report. *Veterinarski Arhiv*, v. 80, n. 6, p. 797-806, 2010.

MCDONOUGH, S. P.; MACLACHLAN, N. J.; TOBIAS, A. H. Canine pericardial mesothelioma. *Veterinary Pathology Online*, v. 29, p. 256-260, 1992.

MERLO, W. A.; ROSCIANI, A. S. Mesothelioma in domestic animals:cytological and anatomopathological aspects. *Mesotheliomas – synonyms and definition, epidemiology, etiology, pathogenesis,cyto-histopathological features, clinic, diagnosis, treatment, prognosis,* 2012. Disponível em: http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/27670.pdf. Acesso em: 17/09/2015.

MOORE, A. J., PARKER, R. J., WIGGINS, J. Malignant mesothelioma. *Orphanet J. Rare Dis.,* v. 3, p. 34, 2008

MOTT, F. E. Mesothelioma: a review. *The Ochsner Journal*, v. 12, p. 70-79, 2012.

PIACENTI, A. M.; OCARINO, N. M.; SILVA, A. E. *et al*. Mesotelioma pleural com metástase renal em gato. Arq. Bras. Med. Vet. Zoot., v. 56, n.4, p. 558-561, 2004.

PRZEŹDZIECKI, R.; SAPIERZYŃSKI, R. Using of immunocytochemistry in differential diagnosis of neoplasms of serosal cavities in dogs. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, v. 17, n. 1, 149-159, 2014.

REGGETI, F.; BRISSON, B.; RUOTSALO, K. *et al*. Invasive epithelial mesothelioma in a dog. *Veterinary Pathology online*. v. 42, p. 77-81, 2005.

SEO, K. W.; CHOI, U. S.; JUNG, Y. C. *et al*. Palliative intravenous cisplatin treatment for concurrent peritoneal and pleural mesothelioma in a dog. *J. Vet. Med. Sci*., v. 69, p. 201-204, 2007

SERAKIDES, R.; CASSALI, G. D.; SANTANA, F. J. F. *et al*. Mesotelioma peritoneal em cão: relato de caso. *Arquivo Brasileiro Medicina Veterinária e Zootecnia*, v.53, n.2, 2001.

SPUGNINI, E. P.; CRISPI, S.; SCARABELLO, A. *et al*. Piroxicam and intracavitary platinum-based chemotherapy for the treatment of advanced mesothelioma in pets: preliminar observations. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, v. 27, n. 6, 2008.

SUTTON, R. H., Mesothelioma in the tunica vaginalis of a bull. *J. Comp. Pathol.*, v. 99, p. 78-82, 1988.

VASCELLARI, M.; CARMINATO, A.; CAMALI, G. *et al*. Malignant mesothelioma of the tunica vaginalis testis in a dog: histological and immunohistochemical characterization. *J .Vet. Diagn. Invest.*, v. 23, p.135-139, 2011.

VOLL, C. V.; STEDILE, R.; BECK, C. A. C. *et al*. Pericardiectomia parcial toracoscópica em um cão. *Acta Scientiae Veterinariae*, v. 37, p. 79-83, 2009.

VURAL, S. A.; OZYILDIZ, Z.; OZSOY, S. Y. Pleural mesothelioma in a ninemonth-old dog. *Irish Veterinary Journal*, v. 60, n. 1, p. 30-33, 2007.

OceanofPDF.com

54 Timoma

Neide Mariko Tanaka, Carlos Alfredo Calpa Oliva e Andrigo Barboza De Nardi

Incidência e etiologia

O timoma é uma neoplasia que se localiza no mediastino anterior, em geral benigno e a ocorrência de metástase é rara. Uma vez que o timo apresenta elementos linfoides e epiteliais, é possível que qualquer um desses elementos, ou ambos, sirva como células de origem para neoplasias.[1]

Os timomas são raros em cães e muito menos comuns em gatos e em geral ocorrem em animais mais velhos. A média de idade dos cães com timoma é de 11 anos, ao passo que em gatos é de 9,5 anos. Embora não exista predisposição racial relatada nessas espécies, cães de raças grandes, particularmente Pastor-alemão, Golden Retriever e Labrador Retriever, são mais comumente afetados do que os cães pequenos. Embora a predisposição sexual não tenha sido identificada[2], maior prevalência dessa neoplasia é observada em fêmeas de cães (65%).[3]

Comportamento natural

Os timomas se originam do epitélio tímico e podem ser infiltrados por linfócitos maduros.[4] As massas neoplásicas localizadas no mediastino são, na maioria das vezes, encapsuladas, nodulares e frequentemente císticas,

podendo apresentar áreas necróticas. Já a consistência varia de macia a firme e a coloração é branco-acinzentada, que, ao corte, podem apresentar áreas de coloração vermelho-enegrecida, caracterizando focos hemorrágicos e necróticos.[1]

A classificação da neoplasia em benigna ou maligna é alicerçada na capacidade de invasão do tumor e na possibilidade de remoção cirúrgica. Os timomas benignos são bem encapsulados e não invasivos, ao passo que os malignos invadem as estruturas adjacentes, como veia cava cranial, traqueia, esôfago e pericárdio, dificultando ou impedindo a remoção cirúrgica. As metástases são incomuns, mas podem ocorrer em pulmões, fígado e ossos. Aparentemente, não existe correlação entre a avaliação histopatológica e o prognóstico.

Sinais clínicos

Os sinais clínicos de pacientes com timoma geralmente estão relacionados com o deslocamento dos órgãos da cavidade torácica em virtude da presença de massas mediastinais e incluem letargia, tosse, taquipneia e dispneia. Além desses, podem aparecer sinais menos frequentes[4], como disfagia, regurgitação, hiporexia, perda de peso, intolerância ao exercício e, em alguns casos, salivação excessiva.[3] Os pacientes com timomas não invasivos podem não exibir quaisquer sinais clínicos ou, ainda, podem manifestar sinais inespecíficos.[5]

Alguns pacientes apresentam síndrome de Horner, em virtude do envolvimento do tronco vagossimpático. Síndrome da obstrução da veia cava cranial pode ocorrer em razão da obstrução do retorno venoso e linfático de cabeça, pescoço e membros torácicos, resultando em edema nesses locais.

A prevalência de efusões pleurais em cães e gatos com timomas ou linfomas parece ser similar. Portanto, esse achado não pode ser usado para ajudar no diagnóstico diferencial dessas duas neoplasias.

As síndromes paraneoplásicas associadas a timomas em cães e gatos são miastenia *gravis* (MG), polimiosite, dermatite esfoliativa (apenas em gatos), hipercalcemia e bloqueio atrioventricular.[6] Foi relatado também eritema multiforme em cão associado à timoma, possivelmente por hipersensibilidade de células específicas do paciente contra antígenos associados aos ceratinócitos, os quais são alterados. Esses ceratinócitos unem-se às células T linfocíticas provocando apoptose. Porém, os sinais do eritema multiforme sumiram após remoção do timoma.[7]

Miastenia *gravis* associada a timoma

A presença de MG é documentada em mais de 40% dos casos de timoma em cães, mas sua ocorrência é rara em gatos.[8] Essa alteração se caracteriza por fraqueza muscular e megaesôfago. A MG adquirida é uma doença imunomediada, na qual há produção de anticorpos contra receptores nicotínicos de acetilcolina nas junções neuromusculares (mas comumente imunoglobulina G). Isso resulta em menor quantidade desses receptores na superfície do sarcolema pós-sináptico, ocasionando prejuízo na junção neuromuscular representada por sinal clínico de fraqueza musculoesquelética. A MG adquirida caracteriza-se por três apresentações clínicas: MG focal com sinais clínicos de laringe, faringe, esôfago ou disfunção dos músculos faciais; MG generalizada apresentando debilidade muscular nos membros anteriores e posteriores com ou sem MG focal; e MG fulminante aguda caracterizada pelo início rápido e grave da debilidade que pode progredir em insuficiência respiratória grave por debilidade muscular intercostal e diafragmática. A MG aguda pode desenvolver-se em gatos no período pós-cirúrgico após timectomia.[9]

A fim de se diagnosticar a MG, o sinal mais específico é a presença no soro sanguíneo de anticorpos contra o receptor de acetilcolina (AChRAb). O título de AChRAb acima de 0,3 nmol/ℓ é diagnóstico para MG, embora

gatos com título abaixo de 10 nmol/ℓ podem não demonstrar fraqueza muscular no momento do diagnóstico.[10]

O timoma é a causa mais comum para a manifestação de MG, embora outras neoplasias possam ser relatadas por induzi-la, como osteossarcoma, adenocarcinoma, linfoma e carcinoma do ducto biliar.[11]

Em relação ao tratamento para a MG, usam-se medicamentos que possam diminuir a ação da colinesterase, os fármacos anticolinesterásicos. A diminuição da degradação da acetilcolina faz com que esta atue por mais tempo, facilitando a transmissão neuromuscular. Apesar de não modificar o número de receptores, melhora sua eficiência. O tratamento com os anticolinesterásicos, como a piridostigmina, é benéfico, mas em muitos casos não é suficiente.

A timectomia, muitas vezes, é outro tratamento indicado. Inúmeros pacientes podem apresentar remissão ou melhoras significativas dos sinais clínicos da miastenia com a timectomia. O tratamento da MG orientado à recessão do tumor produz rápida melhoria e diminuição dos anticorpos receptores da acetilcolina. Como coadjuvante, pode-se utilizar prednisona (2 mg/kg/dia VO).[11]

O uso de imunossupressores como a ciclosporina é eficaz, produzindo a remissão dos sintomas, pois diminui a produção de anticorpos contra os receptores de acetilcolina. No entanto, seu uso costuma ser prolongado e sujeito a efeitos colaterais indesejáveis.

Diagnóstico

Ao exame físico, o paciente pode apresentar edema de face, pescoço e membros torácicos em virtude da obstrução da veia cava cranial. A auscultação torácica pode revelar redução dos sons pulmonares – principalmente no mediastino cranial, em virtude da presença do tumor – ou redução dos sons nos campos pulmonares ventrais em decorrência da

efusão pleural. Os sons cardíacos podem ser ouvidos na porção dorsal e caudal do tórax em razão do deslocamento cardíaco provocado pelo tumor.

O diagnóstico do timoma, portanto, deverá se basear na identificação e nas características determinantes de acordo com as condutas diagnósticas sugeridas na Tabela 54.1.

A avaliação laboratorial não é útil para ser correlacionada com o diagnóstico dos timomas. No entanto, quando há megaesôfago e pneumonia aspirativa, espera-se que existam alterações no leucograma com a presença de leucocitose. Embora o aumento de linfócitos periféricos não seja um achado comum em pacientes caninos com timoma, deve-se considerá-lo diferencial. Em pacientes humanos com timoma maligno, a linfocitose periférica coincide com níveis elevados de hormônios, como a α1 timosina.[12]

Tabela 54.1 Testes diagnósticos e principais características clínicas de paciente com timoma.

Testes diagnósticos	Principais características
Exames complementares	
Hemograma	Sem alterações significativas
Bioquímico	Cão: Hiperglobulinemia e hipercalcemia
	Gato: Hiperglicemia e moderada elevação plasmática da atividade aspartato transaminase e hipercolesterolemia
Citologia ou biopsia da massa mediastínica a partir de aspiração por agulha fina	Quantidade variável de linfócitos maduros

Títulos do anticorpo contra receptores da acetilcolina	Identificar síndrome paraneoplásica (miastenia gravis) na presença de fraqueza generalizada, dificuldade de deglutição, megaesôfago e pneumonia por aspiração
Teste para vírus da leucemia felina e vírus da imunodeficiência nos gatos	A maioria dos gatos com linfoma mediastinal é virêmica, o que não ocorre com os gatos com timoma
Diagnóstico por imagem	
Radiografia torácica (três projeções)	Neoplasia localizada no mediastino cranial, efusão pleural e deslocamento caudal e dorsal da silhueta cardíaca
Ultrassonografia	Ecogenicidade mista
Tomografia computadorizada	Determinar o grau de invasão e arquitetura neoplásica
Ressonância magnética	Determinar o grau de invasão e arquitetura neoplásica
Exames específicos	
Histopatologia	Aspectos morfológicos neoplásicos
Imuno-histoquímica	Utilizada para determinar origem linfoepitelial, marcando células epiteliais

	neoplásicas e linfócitos não neoplásicos
Citometria de fluxo	Indicado quando há presença de doença concomitante, neoplasia secundária

As alterações bioquímicas mais comuns associadas à timoma em cães são hiperglobulinemia e hipercalcemia. Já em gatos, ocorrem hiperglicemia, moderada elevação plasmática da atividade da aspartato transaminase e hipercolesterolemia. Em geral, gatos com timoma são idosos e negativos para leucemia viral felina.

As radiografias torácicas geralmente revelam a neoplasia localizada no mediastino cranial, efusão pleural e deslocamento caudal e dorsal da silhueta cardíaca (Figuras 54.1 e 54.2). A dilatação do esôfago pode ser vista em casos de MG. O exame radiográfico do tórax pouco ajuda na diferenciação entre timomas e linfomas, pois as duas neoplasias são similares na aparência radiográfica – embora os linfomas pareçam se originar com mais frequência no mediastino dorsal, ao passo que os timomas se originam mais frequentemente no mediastino ventral. Na avaliação por eletrocardiografia, os cães podem apresentar bloqueio atrioventricular de terceiro grau. Pela avaliação ultrassonográfica, a maioria dos timomas apresenta ecogenicidade mista e, nos linfomas, é mais comum a presença de massas hipoecogênicas homogêneas.

A tomografia computadorizada em 3D, utilizando contraste, proporciona maior informação das massas mediastínicas, identifica claramente forma e tamanho do tumor, além da ubiquação exata do vaso que nutre o tumor. Essas informações diagnósticas ajudam o cirurgião a determinar a possibilidade de recessão do tumor e tipo de abordagem (esternotomia ou abordagem intercostal direito ou esquerdo).[13]

O diagnóstico citológico de lesões mediastinais é normalmente obtido por meio da aspiração com agulha fina percutânea. Esse procedimento pode

ser guiado por exame radiográfico (usando três vistas para estabelecer uma localização tridimensional), fluoroscopia ou ultrassonografia. A correlação dos diagnósticos citológicos e histológicos de massas no mediastino demonstrou que o exame citológico em caninos e felinos corroborou com o diagnóstico histológico final, considerando que o exame citológico é um processo relativamente fácil, de baixo custo e adequado para esses tipos de lesões.[14] Como regra geral, a aspiração com agulha fina não deve ser feita em gatos e cães com coagulopatias.

Embora os timomas se originem no epitélio tímico, podem conter um número significativo de linfócitos maduros. A diferenciação entre linfoma e timoma, portanto, com base na punção aspirativa com agulha de uma massa mediastínica pode ser um problema, em especial nos gatos. Então, nesses casos, a anamnese pode ser útil. Para diferenciá-los, é bom ter em mente que o timoma acomete gatos com média de idade entre 9 e 10 anos, ao passo que a média de idade de gatos com linfoma é de 2 a 4 anos e a maioria deles é positiva para a leucemia viral felina. No entanto, esses animais podem apresentam essas doenças em idades diferentes das citadas.

Caso o material obtido por exame citológico não seja adequado para caracterizar o processo neoplásico, deve-se considerar a possibilidade de uma biopsia incisional. Aparentemente, não existe correlação entre as imagens de tomografia computadorizada dos tumores de mediastino e o diagnóstico histológico, mas esse exame é importante para definir o tamanho e a extensão do tumor.

A biopsia excisional é definitiva, e em amostras que apresentam uma proporção muito elevada de linfócitos, a imuno-histoquímica para filamentos intermediários de citoqueratina discriminará aglomerados celulares epiteliais malignos raros que seriam perdidos em citologia ou coloração histopatológica de rotina.[15]

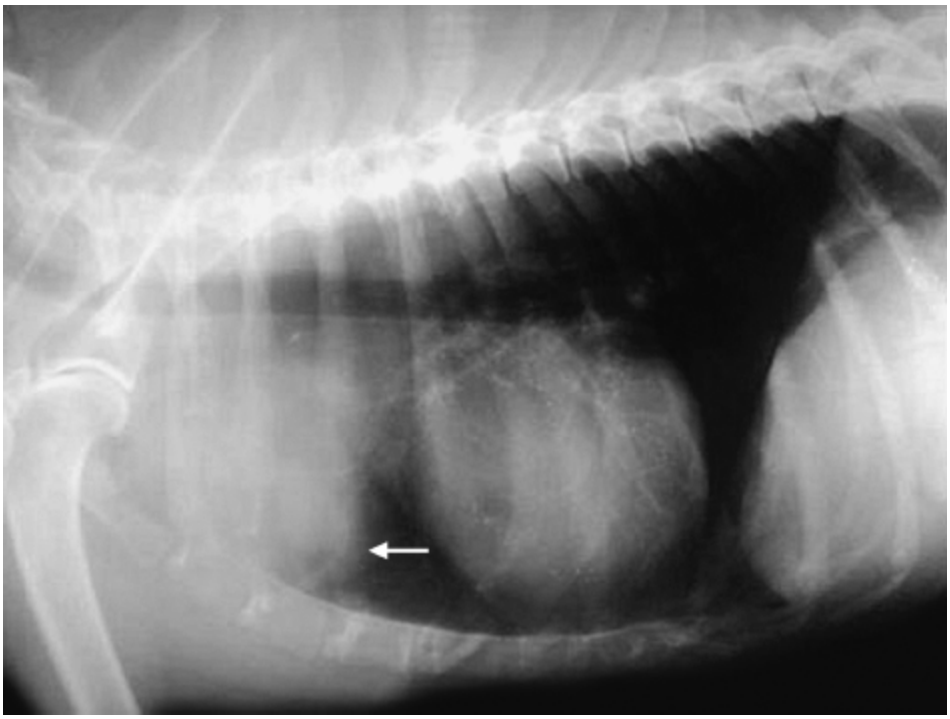


Figura 54.1 Radiografia lateral de fêmea Rottweiler, 11 anos, com timoma (seta) ocupando o mediastino cranial.

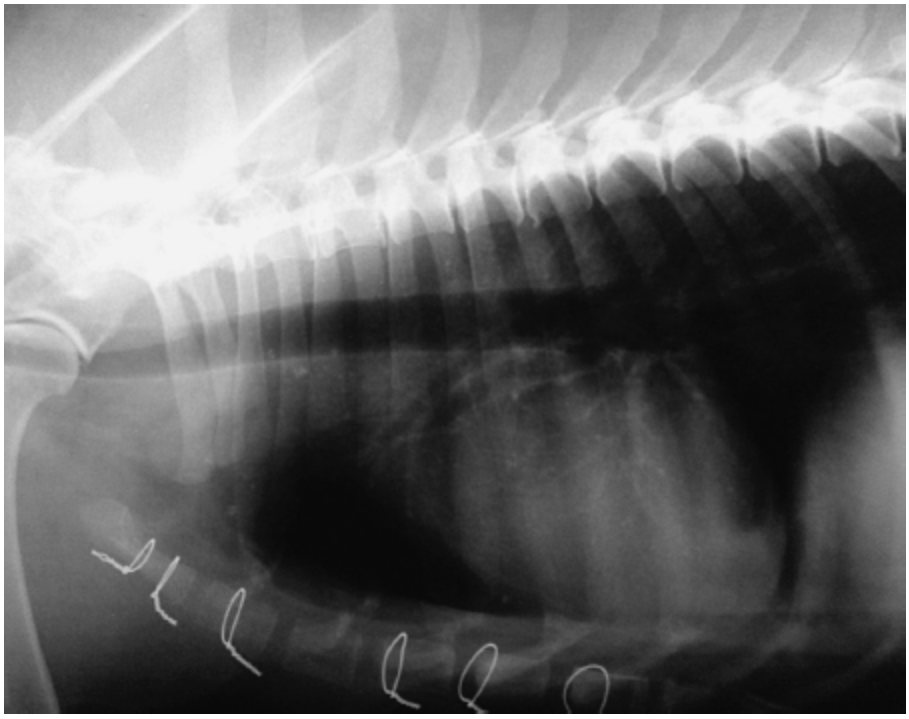


Figura 54.2 Radiografia lateral após timectomia.

A citometria de fluxo dos tumores tímicos ajuda a diferenciar os casos de timoma dos de linfoma. A citometria de fluxo é uma ferramenta bastante útil para diferenciar as duas causas mais comuns de massas mediastinais: timoma e linfoma. Baseia-se no fato de que os linfócitos tímicos podem se diferenciar a partir de linfócitos periféricos pela expressão simultânea de CD4 e CD8. A confirmação do diagnóstico é determinada com citologia ou histologia para linfoma e histologia para timoma. Diagnosticaram-se 6/6 casos para timoma e 7/7 casos para linfoma. Portanto, a avaliação de aspirados com agulha fina de massas mediastinais por citometria de fluxo pode ser uma ferramenta muito valiosa frente a procedimentos diagnósticos invasivos.[16]

Diagnóstico diferencial

Os diagnósticos diferenciais para massas no mediastino cranial incluem tanto doença neoplásica quanto não neoplásica (abscessos, cistos tímicos branquiais, hiperplasia tímica, granuloma). O diagnóstico diferencial mais importante em cães e gatos com timoma é o linfoma mediastínico, porque o tratamento do linfoma não envolve cirurgia.[2,8] As principais neoplasias que fazem parte do diagnóstico diferencial são linfomas, quemodectomas, carcinomas ectópicos de tireoide e metástases de outras neoplasias. Na avaliação por eletrocardiografia, os cães podem apresentar bloqueio atrioventricular de terceiro grau.[3] O carcinoma tímico ectópico é um tumor com baixa frequência que provavelmente surge a partir de tecido tímico encarcerado durante a migração do timo para o mediastino anterior.[17]

Estadiamento

Diferentes sistemas de estadiamento para o timoma foram desenvolvidos. No entanto, a classificação clínica, patológica e cirúrgica ainda é controversa pela heterogeneidade e variabilidade histomorfológica das células do timoma. O estadiamento proposto por Masaoka *et al.*[18] é

largamente utilizado na prática clínica e tem sido referência, pois considera a presença de invasão e extensão anatômica do timoma tanto clínica como histopatológica.

No estadiamento estabelecido por Aronsohn[19], o timoma pode ser completamente contido dentro da cápsula do timo ou pode se espalhar por invasão ou metástase local. Síndromes paraneoplásicas são efeitos distantes de um tumor. Além disso, aproximadamente 50% dos timomas em cães são associados à MG (Tabela 54.2).

Novos sistemas de classificação são divulgados pela Organização Mundial da Saúde (OMS), porém ainda não há estudos que mostram que essa nova classificação seja superior na avaliação do prognóstico, embora estudos preliminares revelem uma boa correlação com a escolha do tratamento.[21-23]

Tabela 54.2 Critérios de estadiamento do timoma.

Estádio	Critério diagnóstico
Estadiamento segundo Masaoka (1981) apud Fossum[2]	
I	Tumor bem encapsulado macroscopicamente Sem invasão capsular microscópica
II	IIa – Invasão microscópica à cápsula; IIb – invasão macroscópica da cápsula até a gordura circundante ou pleura mediastinal
III	Invasão macroscópica das estruturas vizinhas (pericárdio, grandes vasos, pulmões)

IV	IVa – Disseminação pericárdica ou pleural IVb – Metástases linfáticas e hematogênicas
Estadiamento segundo Aronsohn (1985) apud Tomaszek et al.[20]	
I	Desenvolvimento completo capsular
II	Crescimento pericapsular interno ao tecido mediastínico e gordura, adjacente à pleura e/ou ao pericárdio
III	Invasão em órgãos circundantes e/ou metástase intratorácica
IV	Metástase extratorácica
Síndromes paraneoplásicas	
P0	Sem evidência de síndrome paraneoplásica
P1	Miastenia *gravis*
P2	Tumor maligno atímico

Tratamento

Animais com timoma podem ser tratados com cirurgia, radioterapia, quimioterapia, ou com a associação dessas técnicas.

A cirurgia é o tratamento de escolha para os timomas não invasivos. Porém, em virtude da alta capacidade de invasão, essa neoplasia em cães é difícil de ser removida. Em gatos, o procedimento cirúrgico geralmente é

mais fácil do que nos cães, pois os tumores são menos invasivos. Nos casos em que exista invasão das estruturas adjacentes, pode-se empregar a cirurgia como terapia citorredutora acompanhada de quimioterapia adjuvante. Tumores pequenos são acessados por toracotomia intercostal. A esternotomia é indicada para a remoção de grandes tumores, pois permite melhor visualização das estruturas circundantes, como a veia cava cranial. Os timomas frequentemente são friáveis e, ocasionalmente, císticos, devendo ser manipulados com cuidado para prevenir a deposição de células tumorais na cavidade torácica.[2]

Tratamento cirúrgico de 20 gatos diagnosticados com timoma, sem receber rádio ou quimioterapia, resultou em dois gatos submetidos à eutanásia durante o pós-operatório imediato. Seis cães sobreviveram durante um período de 6 a 36 meses. Três gatos foram submetidos à eutanásia após 18, 32 e 45 meses com problemas não relacionados.[24]

Cirurgia como único tratamento em 9 gatos e 11 cães com timoma resultou em somente 1 cão com timoma não invasivo que apresentou reincidência e 2 gatos diagnosticados como timomas invasivos que também tiveram reincidência. A média do tempo de sobrevida foi de 3 anos e após excisão e somente 2 animais (1 cão e 1 gato) apresentaram síndromes paraneoplásicas.[25]

A utilização de técnicas cirúrgicas não invasivas por videotoracoscopia para resseção de timomas sugere alguns cuidados: ressecar massas de tamanho modesto, conservando assim vasos, nervos e outras estruturas vitais, e ter conhecimentos e equipamentos especializados.[26]

Em cães, a quimioterapia e a radioterapia não são eficazes no tratamento dos timomas. A quimioterapia pode ser usada especialmente em animais com megaesôfago, pois são pacientes que apresentam grande mortalidade pós-operatória. Em geral, a quimioterapia promove a regressão da população de células linfoides e, dessa maneira, é raro alcançar remissões completas ou de longa duração. Algumas associações quimioterápicas

utilizadas no tratamento dos linfomas também são usadas no tratamento dos timomas (Tabela 54.3).

Muitos linfomas tímicos respondem de modo rápido à quimioterapia. Os timomas devem ser suspeitados em pacientes com remissão parcial ou doença estável 10 ou 14 dias após o início da quimioterapia para o tratamento dos linfomas.

A radioterapia raramente é empregada em animais com timoma. Semelhantemente ao que ocorre com a quimioterapia, a radioterapia promove regressão dos timomas, embora a remissão completa e de longa duração raramente seja alcançada. Isso acontece provavelmente porque a radioterapia elimina apenas o componente linfoide da neoplasia, mas o componente epitelial permanece intacto. Além disso, o tratamento radioterápico pode provocar pericardite, derrame pericárdico, miocardite, fibrose pulmonar e do miocárdio, além de alterações na medula espinal.

Tabela 54.3 Protocolos quimioterápicos utilizados no tratamento de linfoma adaptado para timoma.

Indução da remissão	
Protocolo COAP+	Ciclofosfamida: 50 mg/m^2, VO, a cada 48 h em cães ou 200 a 300 mg/m^2, VO, a cada 3 semanas em gatos
	Vincristina: 0,5 mg/m^2, IV, semanalmente
	Citosina arabinosida: 100 mg/m^2 diariamente por infusão, IV ou SC, por somente 2 dias em gatos e 4 dias em cães
	Prednisona: 50 mg/m^2, VO, a cada 24 h por 1

	semana e depois 20 mg/m^2, VO, a cada 48 h
Protocolo COP	Ciclofosfamida: 50 mg/m^2, VO, a cada 48 h em cães ou 200 a 300 mg/m^2, VO, a cada 3 semanas em gatos
	Vincristina: 0,5 mg/m^2, IV, 1 vez por semana
	Prednisona: 40 a 50 mg/m^2, VO, a cada 48 h por 1 semana e depois 20 a 25 mg/m^2, VO, a cada 48 h
Intensificação	
Caninos	L-asparaginase: 10.000 a 20.000 UI/m^2, IM (1 a 2 doses) *ou*
	Vincristina: 0,5 a 0,75 mg/m^2, IV, a cada 1 a 2 semanas
Felinos	Doxorrubicina (adriamicina): 1 mg/m^2, IV, a cada 3 semanas *ou*
	Mitoxantrona: 4 a 6 mg/m^2, IV, a cada 3 semanas
Manutenção	
Protocolo LMP	Clorambucila: 20 mg/m^2, VO, a cada 2

	semanas
	Metotrexato: 2,5 mg/m^2, VO, 2 ou 3 vezes por semana
	Prednisona: 20 mg/m^2, VO, a cada 48 h
Protocolo COAP	Administrar como descrito anteriormente em semanas alternadas por 6 tratamentos, depois a cada 3 semanas por 6 tratamentos adicionais, depois tentar manter o animal em tratamento a cada 4 semanas. A terapia de manutenção é continuada até ocorrer a recidiva do tumor.
Terapia de resgate para caninos	
Protocolo D-MAC (ciclo de 14 dias)	Dexametasona: 0,23 mg/kg, VO ou SC, nos dias 1 e 8
	Actinomicina D: 0,75 mg/m^2, IV, em *bolus* no dia 1
	Citosina arabinosida: 200 a 300 mg/m^2 por infusão, IV, por mais de 4 a 6 h no dia 1
	Melfalano: 20 mg/m^2, VO, no dia 8
Protocolo AC	Doxorrubicina: 30 mg/m^2 (ou 1 mg/m^2, IV, em

(ciclo de 21 dias)	cães abaixo de 10 kg) no dia 1
	Ciclofosfamida: 100 a 150 mg/m^2, VO, nos dias 15 ou 16
Protocolo CHOP (ciclo de 21 dias)	Ciclofosfamida: 200 a 300 mg/m^2, VO, no dia 10
	Doxorrubicina (adriamicina): 30 mg/m^2 (ou 1 mg/m^2, IV, cães abaixo de 10 kg) no dia 1
	Vincristina: 0,75 mg/m^2, IV, nos dias 8 e 15
	Prednisona: 20 a 25 mg/m^2, VO, a cada 48 h
Terapia de resgate para felinos	
Protocolo AC (ciclo de 21 dias)	Doxorrubicina (adriamicina): 1 mg/m^2, IV, no dia 1
	Ciclofosfamida: 200 a 300 mg/m^2, VO, no dia 10 ou 11
	Dexametasona: 4 mg/gato a cada 1 a 2 semanas podem ser adicionados a este protocolo
Protocolo MiC (ciclo de 21 dias)	Mitoxantrona: 4 a 6 mg/m^2 por infusão IV por mais de 4 a 6 h no dia 1

	Ciclofosfamida: 200 a 300 mg/m^2 VO no dia 10 ou 11
	Dexametasona: 4 mg/gato a cada 1 a 2 semanas podem ser adicionados a este protocolo
Protocolo MiCA (ciclo de 21 dias)	Mitoxantrona: 4 a 6 mg/m^2 por infusão IV por mais de 4 a 6 h no dia 1
	Ciclofosfamida: 200 a 300 mg/m^2 VO no dia 10 ou 11
	Citosina arabinosídeo: 200 mg/m^2 por infusão IV por mais de 4 a 6 h (misturada no mesmo recipiente com mitoxantrona) no dia 1
	Pode ser adicionada dexametasona a este protocolo: 4 mg/gato a cada 1 a 2 semanas
Protocolos acessíveis	
Prednisona: 50 mg/m^2, VO, a cada 24 h por 1 semana, em seguida 25 mg/m^2, VO, a cada 48 h	
Clorambucila: 20 mg/m^2, VO, a cada 2 semanas	
Lomustina: 60 a 90 mg/m^2, VO, a cada 3 semanas em cães, 10 mg (dose total) a cada 3 semanas em gatos	

Prednisona e clorambucila: mesmas doses anteriores
Prednisona e lomustina: mesmas doses anteriores

Adaptada de Couto *et al*., 2006.[27]

Smith *et al*. realizaram estudo retrospectivo (1985-1999) sobre tratamento radioterápico de timona em 17 cães e 7 gatos. Observaram-se resposta geral em 75% (15/20 casos avaliáveis) e parcial em mais de 50% na redução do tumor. A média de sobrevida foi de 248 dias em cães e 720 dias em gatos.[28]

A indução de granulocitopenia imunomediada após radioterapia em gata castrada com diagnóstico de timoma por meio de biopsia da massa no mediastino cranial levou à imunoterapia supressiva com ciclosporina. A timectomia foi realizada e o pós-operatório prosseguiu o tratamento clínico.[29]

A resseção cirúrgica completa é considerada o melhor método de predição para sobrevivência a longo prazo para os seres humanos com timoma. Radioterapia é indicada mais comumente por doença extensa ou recorrente. Uma variedade de medicamentos antineoplásicos tem sido utilizada para tratar timomas inoperáveis ou em casos em que a doença residual está presente após a cirurgia. Cisplatina, ifosfamida e prednisona são considerados os mais eficazes agentes. Além disso, a quimioterapia neoadjuvante demonstrou influência para sobrevivência a longo prazo para timomas de Masaoka estádios III e IV.[4]

A MG pode melhorar ou não após a remoção cirúrgica do tumor. Em alguns casos, a melhora pode ocorrer após vários meses. O aparecimento de MG foi relatado em gatos 1 ou 2 semanas depois da ressecção cirúrgica do timoma, cujas razões ainda não estão bem definidas, mas o mesmo fenômeno é observado em seres humanos. É prudente evitar a remoção de

timomas em cães com MG ou, pelo menos, protelar a cirurgia até que os sintomas sejam controlados com a terapia medicamentosa.

Prognóstico

O prognóstico depende da capacidade de invasão do tumor, de seu tamanho no momento do diagnóstico e da presença ou ausência de doença paraneoplásica. Na identificação de síndromes paraneoplásicas, o prognóstico é reservado.[2]

O fator prognóstico mais importante em cães é a presença de megaesôfago. Quando existe megaesôfago, a probabilidade de o paciente desenvolver pneumonia aspirativa é alta. Nesse caso, os animais devem ser tratados antes da timectomia.

A sobrevida média de cães com megaesôfago no pós-operatório é de aproximadamente 1 semana, em virtude da ocorrência de pneumonia aspirativa. Se não houver megaesôfago associado a timoma, o prognóstico após a ressecção cirúrgica é bom. A expectativa de vida de cães sem megaesôfago é de 16 meses após o tratamento cirúrgico. Cerca de 80% dos animais sem megaesôfago apresentam 1 ano de sobrevida.

A remoção cirúrgica dos timomas em gatos está relacionada com um bom prognóstico. A sobrevida média de gatos, no pós-operatório, é de aproximadamente 21 meses. A complicação cirúrgica mais comum nessa espécie é a presença de hemorragia intratorácica no pós-operatório. Ausência de recidiva foi observada em 10 gatos submetidos à timectomia e acompanhamentos de 6 a 36 meses.[5]

O prognóstico para pacientes com tumores que não podem ser removidos durante o transoperatório é reservado, mas a quimioterapia e a radioterapia podem ser benéficas e, em alguns casos, tornar os timomas ressecáveis.

Alguns casos de timoma evoluem lentamente, proporcionando vários meses de sobrevida ao paciente.

Perspectivas futuras

Por se tratar de um tumor raro, a compreensão dos processos fisiopatológicos e das bases moleculares do timoma é fundamental para o entendimento de sua manifestação. A remoção cirúrgica do timoma encapsulado pode resultar na sobrevivência a longo prazo ou cura. Timoma invasivo ou metastático implica prognóstico reservado.

O conhecimento da resposta autoimune das síndromes paraneoplásicas tem permitido a implementação de novas opções terapêuticas. Além disso, o sistema de estadiamento permite um prognóstico preciso e um plano terapêutico mais acurado.

Referências bibliográficas

1. MOULTON, J. E.; HARVEY, J. W. Tumors of lymphoid and hematopoietic tissue. In: MOULTON, J. E. (ed). *Tumors of Domestic Animals.* 3. ed. Berkeley: University of California, p. 231-296, 1990.
2. FOSSUM, T. W. Surgery of the lower respiratory system: pleural cavity and diaphragm. In: _____ *Small Animal Surgery.* 3. ed. St. Louis: Mosby, p. 926-929, 2008.
3. DE NARDI, A. B. Timoma In: DALECK, C. R., DE NARDI, A. B., RODASKI, S. *Oncologia em Cães e Gatos.* São Paulo: Roca, p. 561-564, 2008.
4. WITHROW, S. J. Thymoma. In: WITHROW, S.J.; VAIL, D.M.; PAGE, R.L. *Small Animal Clinical Oncology*. St. Louis: Saunders Elsevier, p. 688-691, 2013.
5. BELLAH, J. R.; SMITH, A. N. The thymus. In: SLATTER, D. *Textbook of Small Animal Surgery*. 3. ed. Philadelphia: Saunders, p. 1083-1091, 2003.
6. SMITS, B.; REID, M. M. Feline paraneoplastic syndrome associated with thymoma. *New Zealand Veterinary Journal*, v. 51, n. 5, p. 244-247, 2003.
7. TEPPER, L. C.; SPIEGEL, I. B.; DAVIS, G. J. Diagnosis of erythema multiforme associated with thymoma in a dog and treated with thymectomy. *Journal of American Animal Hospital Association*, v. 47, n. 2, p. e19-e25, 2011.
8. MOORE, A. S.; OGILVIE, G. K. Thymoma, mesothelioma and histiocytosis. Feline oncology: a comprehensive guide to compassionate care. *Veterinary Learning Systems Trenton*, p. 389-393, 2001.
9. MEEKING, S. A.; PRITTIE, J.; BARTON, L. Myasthenia gravis associated with thymic neoplasia in a cat. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, v. 18, n. 2, p. 177-183,

2008.

10. SHELTON, G. D.; HO, M.; KASS, P. H. Risk factors for acquired myasthenia gravis in cats: 105 cases (1986-1998). *Journal of Veterinary Medical Association*, v. 216, p. 55-57, 2000.
11. BERGMAN, P. J. Paraneoplastic syndromes. WITHROW, S. J.; VAIL, D. M.; PAGE, R. L. *Small Animal Clinical Oncology*. St. Louis: Saunders Elsevier, p. 83-97, 2013.
12. BATLIVALA, T. P.; BACON, N. J.; AVERY, A. C. *et al*. Paraneoplastic T cell lymphocytosis associated with a thymoma in a dog. *Journal of Small Animal Practice*, v. 51, p. 491-494, 2010.
13. HYLANDS, R. Veterinary diagnostic imaging. Thymoma. *Canadian Veterinary Journal*, v. 47, n. 6, p. 593-596, 2006.
14. PINTORE, L.; BERTAZZOLO, W.; BONFANTI, U. *et al*. Cytological and histological correlation in diagnosing feline and canine mediastinal masses. *Journal of Small Animal Practice*, v. 55, p. 28-32, 2014.
15. VOS, J. H.; STOLWIJK, J.; RAMAECKERS, F. C. *et al*. The use of keratin antisera in the characterization of a feline thymoma. *Journal of Comparative Pathology*, v. 102, n. 1, p. 71-77, 1990.
16. LANA, S.; PLAZA, S.; HAMPE, K. *et al*. Diagnosis of mediastinal masses in dogs by flow cytometry. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 20, p. 1161-1165, 2006.
17. FAISCA, P.; HENRIQUES, J.; DIAS, T. M. *et al*. Ectopic cervical thymic carcinoma in a dog. *Journal of Small Animal Practice*, v. 52, p. 266-270, 2011.
18. MASAOKA, A.; MONDEN, Y.; NAKAHARA, K. *et al*.: Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer*, v. 48, n. 11, p. 2485-2492, 1981.
19. ARONSOHN, M. Canine thymoma. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, v. 15, n. 4, p. 755-767, 1985.
20. TOMASZEK, S.; WIGLE, D. A.; KESHAVJEE, S. *et al*. Thymomas: review of current clinical practice. *The Annals of Thoracic Surgery*, v. 87, n. 6, p. 1973-1980, 2009.
21. OKUMURA, M.; OHTA, M.; TATEYAMA, H. *et al*. The World Health Organization Histologic Classification System reflects the oncologic behavior of thymoma… A clinical study of 273 patients. *Cancer*, v. 94, p. 624-632, 2002.
22. KONDO, K.; YOSHIZAWA, K.; TSYYUGUCHI, M. *et al*. WHO histologic classification is a prognostic indicator in thymoma. *Annals of Thoracic Surgery*, v. 77, n. 4, p. 1183-1188, 2004.
23. NATIONAL CANCER INSTITUTE. Stage information for thymoma and thymic carcinomas. Disponível em: http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/thymoma/HealthProfessional/page3>. Acesso em: 10 jun. 2014.

24. GORES, B. R.; BERG, J.; CARPENTER, J. L. *et al*. Surgical treatment of thymoma in cats: 12 cases (1987-1992). *J. Am. Vet. Med. Assoc*., v. 204, n. 11, p. 1782-1785, 1994.

25. ZITZ, J. C.; BIRCHARD, S. J.; COUTO, G. C. *et al*. Results of excision of thymoma in cats and dogs: 20 cases (1984–2000). *Journal of American Veterinary Medical Association*, v. 232, n. 8, p. 1186-1192, 2008.

26. MAYHEW, P. D.; FRIEDBERG, J. S. Video assisted thoracoscopic resection of noninvasive thymomas using one-lung ventilation in two dogs. *Veterinary Surgery*, v. 37, p. 756-762, 2008.

27. COUTO, C. G. Abordagem do paciente com massa. In:_____ *Medicina Interna de Pequenos Animais*. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 1083-1085, 2006.

28. SMITH, A. N.; WRIGHT, J. C.; BRAWNER JR., W. R. *et al*. Radiation therapy in the treatment of canine and feline thymomas: a retrospective study (1985-1999). *Journal of American Animal Hospital Association*, v. 37, n. 5, p. 489-496, 2001.

29. FIDEL, J. L., PARGASS, I. S., DARK, M. J. *et al*. Granulocytopenia associated with thymoma in a domestic shorthaired cat. *Journal of the American Animal Hospital Association*, v. 44, p. 210-217, 2008.

Bibliografia

BILLER, D. S. Doença do mediastino. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. *Tratado de Medicina Interna Veterinária*. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, v. 2, p. 1152-1158, 2004.

OceanofPDF.com

55 Sarcomas de Aplicação

Carlos Roberto Daleck, Giovanna Rossi Varallo, Duvaldo Eurides e João Moreira da Costa Neto

Introdução

Sarcomas de aplicação são neoplasias induzidas pela administração injetável de medicações, principalmente pela via subcutânea. Como essas neoplasias foram inicialmente associadas à aplicação de vacinas, também são conhecidas como sarcomas vacinais. De fato, no final da década de 1980, houve um aumento significativo na incidência dos fibrossarcomas em gatos, principalmente nas regiões da aplicação de vacinas (p. ex., regiões interescapular e lateral do tórax). Hendrick e Goldschmidt, da Universidade da Pensilvânia nos EUA, foram os primeiros a associar as vacinas com o desenvolvimento desses sarcomas.[1] Assim, a crescente incidência dos sarcomas foi atribuída a algumas mudanças nas práticas veterinárias recentemente implantadas no país. Entre elas, a adição de um adjuvante de alumínio nas vacinas contra leucemia viral felina (*feline leukemia virus* – FeLV). As vacinas de vírus vivo modificado passaram a ser de vírus morto, tornando necessário o adjuvante. Poucos anos depois, a vacina antirrábica tornou-se obrigatória, aumentando a prática da vacinação. Posteriormente, várias pesquisas foram conduzidas sobre o tema, tornando plausível a

origem “vacinal” dos sarcomas nos gatos, principalmente por consequência do adjuvante de alumínio.

Esses sarcomas, apesar da incidência crescente, são neoplasias raras e acometem de 1 a 10 gatos para cada 10 mil vacinados. Em geral, são mais jovens os gatos com sarcoma de aplicação em relação àqueles com sarcomas de outra origem. O risco de um gato de desenvolver um sarcoma após a aplicação de uma única vacina é 50% maior em relação a um não vacinado. Quando submetido a duas vacinas, o risco aumenta para 127% e, quando três ou quatro aplicações foram realizadas, para 175%.

A maioria dos sarcomas está associada à aplicação das vacinas polivalente, antirrábica e principalmente contra FeLV (associada ou não com a polivalente). Entretanto, a administração de outros medicamentos, como dexametasona, prednisolona, amoxicilina, penicilina, lufenurona, ou mesmo a aplicação de solução fisiológica por SC têm sido relacionadas com o desenvolvimento dos sarcomas de aplicação. É sabido que o número de vacinas ou medicações injetáveis aplicadas em um mesmo local e a administração de vacinas frias aumentam os riscos para o desenvolvimento desses sarcomas. Dessa forma, torna-se importante que o profissional mapeie as áreas onde foram infundidas as vacinas e/ou fármacos para facilitar a investigação epidemiológica das lesões. A patogenia ainda não está totalmente estabelecida, mas o processo inflamatório e a predisposição genética, associados a um agente indutor (adjuvante de alumínio), desempenham papel fundamental no desencadeamento desses tumores. Atualmente, sabe-se que o processo inflamatório apresenta relação direta com a biologia tumoral, atuando na transformação maligna das células, em especial no desenvolvimento de sarcomas. Traumas, material de sutura, *microchips* e implantes metálicos foram anteriormente considerados indutores de sarcomas em gatos e os adjuvantes das vacinas parecem ter potencial semelhante. É possível que os felinos apresentem uma resposta inflamatória anormal na presença de corpos estranhos e a traumas, o que

predispõe a tumorigênese, por meio da proliferação de fibroblastos e miofibroblastos excessiva.

Nesse contexto, o processo inflamatório libera inúmeras citocinas, as quais podem incitar e interferir na carcinogênese. Essas citocinas estão envolvidas na promoção da transformação maligna, pois estimulam a divisão e a migração de células endoteliais, bem como a ativação do ciclo celular nas células mesenquimais. Entre os fatores de crescimento derivados de plaquetas, o epidermal e o TGFβ são os responsáveis por esse fenômeno.

Além da influência inflamatória na etiologia dos sarcomas por aplicação, estudos no âmbito molecular da doença têm desvendado alterações importantes no genoma dos gatos acometidos. O aumento da expressão do proto-oncogene *C-jun*, o qual codifica uma proteína associada à proliferação celular, e mutações no gene *p53*, um supressor de tumor, foram observados nos sarcomas vacinais. É importante salientar que a expressão desses marcadores moleculares é mais intensa nos sarcomas relacionados com vacinas e, nos sarcomas não relacionados com a aplicação, a marcação é negativa ou fracamente positiva.[2]

Apesar de poucos relatos na literatura, o sistema imune pode participar na transformação maligna, visto que as células podem desenvolver fenótipos que favoreçam a evasão do sistema imune, impedindo, dessa forma, a imunovigilância. Tal hipótese torna-se plausível em virtude dos bons resultados terapêuticos com a imunoterapia.

A forma multicêntrica da doença está associada ao vírus do sarcoma felino (FeSV). Acomete, principalmente, gatos jovens, a maioria com menos de 4 anos de idade. Apresenta-se como nódulos difusos no tecido cutâneo e subcutâneo após um curto período de incubação viral. As lesões ocorrem, comumente, em locais que sofreram previamente feridas por mordeduras. Essa forma ainda é caracterizada pela rápida evolução e pelo crescimento acelerado dos tumores. Em virtude disso, a ulceração pode

estar presente nas neoformações. Já as metástases podem ocorrer em 30% dos casos e os pulmões são os focos secundários mais comuns.

Os FeSV são híbridos verdadeiros e resultam da recombinação entre o genoma do FeLV e os proto-oncogenese celulares do gato. Inúmeras recombinações são possíveis, pois podem ocorrer com diferentes tipos de proto-oncogenes, como o *fes*, *fms* ou *fgr*, surgindo sempre em associações específicas, mas sempre o fibrossarcoma multicêntrico é o produto final. Dessa forma, os fibrossarcomas induzidos por vírus são sempre FeLV positivos. Isso significa que gatos infectados unicamente pelo FeLV têm capacidade de gerar o FeSV. Tal fato é de suma importância, pois permite o diagnóstico diferencial entre as outras formas de sarcomas de tecidos moles em felinos.

Alguns gatos portadores da doença são capazes de produzir um anticorpo específico e, assim, rejeitar as células transformadas. O anticorpo *feline oncornavirus-associated cell-membrane antigen* (FOCMA) pode alterar o curso da doença, uma vez que induz a regressão tumoral e inibe ou dificulta o desenvolvimento do tumor. Entretanto, não são todos os gatos que o sintetizam, e a depleção humoral é uma possível consequência.

Com a crescente incidência dos sarcomas de aplicação e em razão da relevância dessa afecção, criou-se um grupo de estudos nomeado Vaccine-Associated Feline Sarcoma Task Force (VAFSTF), com o objetivo de aprofundar os conhecimentos sobre o assunto.[3] Várias informações atuais sobre etiologia, epidemiologia, patogenia e tratamento encontram-se disponíveis no endereço eletrônico http://www.avma.org/vafstf/default.asp.

Comportamento natural

Os sarcomas por aplicação são comuns nos gatos jovens (6 a 7 anos de idade) e, em geral, ocorrem no tecido subcutâneo, ao passo que os sarcomas de outra origem têm início na derme. De acordo com a VAFSTF, um nódulo situado no local da injeção, com mais de 3 cm de diâmetro, que esteja

presente por mais de 2 meses e com crescimento progressivo há 1 mês é altamente suspeito de ser sarcoma e, portanto, deve ser submetido à biopsia. Esses tumores podem se desenvolver de 3 meses a 10 anos após a aplicação de um fármaco. São altamente infiltrativos e aderidos à musculatura, tornando fundamental o diagnóstico precoce. Apesar de agressivo localmente, o índice de metástase é considerado baixo, de 10 a 25%, sendo os pulmões os principais órgãos afetados. Outros órgãos-alvo de metástase são fígado, mediastino, baço, rins, olhos, pâncreas e intestino. A recidiva local é frequente, e muitos gatos são submetidos a sucessivos procedimentos cirúrgicos, que interferem de modo direto na qualidade de vida do animal. A recidiva pode ocorrer em 28 a 45% dos casos.[4-6] O aspecto macroscópico é de uma formação amorfa com áreas de necrose. A inflamação é intensa e, muitas vezes, os nódulos tornam-se ulcerados.

Sinais clínicos

Os sinais clínicos de gatos com sarcomas de aplicação dependem da localização e do tamanho da neoplasia. Inicialmente, apresentam-se assintomáticos e observa-se apenas aumento de volume no local da aplicação, formando um nódulo circunscrito de consistência macia a firme. Com o crescimento do tumor, o nódulo torna-se aderido e pode alcançar dimensões suficientes para prejudicar a função dos membros, principalmente os torácicos, quando localizado na região interescapular. Além disso, podem apresentar ulcerações.

A presença de dor também pode ser uma causa da dificuldade de locomoção. Animais com metástase pulmonar apresentam sinais de dispneia e intolerância ao exercício, dependendo do grau de comprometimento dos pulmões. Em gatos com sinais clínicos neurológicos, suspeita-se de metástase no sistema nervoso central em decorrência da infiltração pelo espaço intervertebral e consequente compressão da medula

vertebral. Outros sinais clínicos inespecíficos comumente observados são inapetência e apatia.

Diagnóstico

O diagnóstico presuntivo da neoplasia é determinado pelo histórico, sinais clínicos e exame físico do paciente. Mas o diagnóstico dos sarcomas de aplicação é definido pelo exame histopatológico. Os sarcomas de aplicação são neoplasias subcutâneas de origem mesenquimal. Algumas diferenças entre eles e outros sarcomas devem ser consideradas. Os sarcomas de aplicação apresentam 51% de componente inflamatório e grandes áreas de necrose, ao passo que os demais apresentam apenas 15% de células inflamatórias. O infiltrado inflamatório é composto principalmente por linfócitos e macrófagos. Quando induzidos pelo adjuvante de alumínio, observa-se um componente acinzentado no interior de macrófagos. O método do ácido aurintricarboxílico pode ser realizado para identificar o depósito de alumínio em algumas áreas e confirmar a origem vacinal do tumor. As áreas de necrose decorrem provavelmente de trombose e formação de abscesso. Dessa forma, quando da realização de biopsia incisional, recomenda-se a remoção de mais de um fragmento, de dimensões significativas e de diferentes áreas. Esse procedimento evita que apenas o tecido necrótico seja enviado ao patologista. Outros critérios de malignidade, como pleomorfismo celular e figuras de mitose, também estão mais evidentes nos sarcomas de aplicação. A classificação histológica mais comum é o fibrossarcoma, mas osteossarcomas, rabdomiossarcoma, liomiossarcoma, condrossarcoma, lipossarcoma e outros também têm sido descritos. Todos apresentam comportamento biológico agressivo e com grande capacidade de invasão no tecido adjacente, pois se insinuam por meio de projeções digitiformes.

Os sarcomas são neoplasias pouco esfoliativas e, por essa razão, raramente são diagnosticados pelo exame citológico. A grande quantidade

de células inflamatórias torna ainda mais complicada a identificação das células neoplásicas. Contudo, a citologia aspirativa com agulha fina pode sugerir o tipo de celularidade e auxiliar no diagnóstico diferencial. Outra aplicação prática e bastante útil da citologia nos gatos com sarcomas é a identificação das metástases em linfonodos, essencial para o adequado estadiamento.

O diagnóstico por imagem é fundamental para o estadiamento desses sarcomas. As metástases pulmonares podem ser visibilizadas pelo exame radiográfico (realizado em três incidências) e, quando localizadas em órgãos abdominais, a ultrassonografia é o melhor exame. A tomografia computadorizada e a ressonância magnética proporcionam extrema precisão quanto às dimensões do tumor e ao comprometimento das estruturas adjacentes, possibilitando o planejamento cirúrgico adequado. Na tomografia computadorizada contrastada, é possível determinar o volume real do tumor, visto que pode dobrar de tamanho quando comparado com a mensuração realizada durante o exame físico do tumor.

Exames laboratoriais (hemograma, bioquímica sérica e urinálise) são úteis paraa a avaliação do estado geral do paciente, principalmente se este será submetido à cirurgia ou à quimioterapia antineoplásica.

O diagnóstico diferencial deve incluir primeiro granulomas pós-vacinais, também causados pelo adjuvante. Essas alterações alcançam seu tamanho máximo 3 semanas após a aplicação e, em geral, regridem em 3 meses. Outras afecções benignas que se assemelham aos sarcomas são abscessos, cistos e paniculite. Linfomas, histiocitomas, mastocitomas, adenomas ou adenocarcinomas sebáceos são algumas das neoplasias que se assemelham ao sarcoma de aplicação.

Tratamento

A abordagem precoce e multimodal da doença confere melhores resultados em relação ao manejo da doença. A associação entre o tratamento cirúrgico,

a radioterapia e a quimioterapia, quando realizados de forma adequada, propicia o aumento do intervalo livre de doença e da sobrevida global dos pacientes. A Figura 55.1 mostra o algoritmo de raciocínio que o clínico deve desenvolver durante o atendimento e tratamento do paciente.

Em razão do alto índice de recidiva local, a cirurgia agressiva é o tratamento de eleição. A exérese cirúrgica da neoformação constitui a fase mais importante do tratamento. É no primeiro ato cirúrgico que se obtêm as melhores oportunidades para o resultado satisfatório do procedimento. Para tanto, é de suma importância o planejamento cirúrgico por intermédio dos exames complementares de imagens, para, assim, observar a invasão da neoplasia nos tecidos adjacentes. As margens de segurança devem ser de pelo menos 3 cm, mas o ideal são 5 cm no mínimo. Em nódulos pequenos, esse procedimento se realiza com facilidade. Para obtenção de margens de segurança na profundidade, muitas vezes é necessário remover parte da musculatura ou, ainda, dos processos dorsais das vértebras adjacentes. A amputação de membros pode e deve ser recomendada nos casos do acometimento da neoplasia nos membros pélvicos ou torácicos. O índice de recidiva é considerado alto (46%) e, mesmo com a exérese completa do tumor, a quimioterapia antineoplásica deve ser associada à cirurgia na maioria dos casos. Quando nenhum procedimento terapêutico é estabelecido, o tempo de sobrevida é de aproximadamente 1 mês. Quando o procedimento cirúrgico se faz sem margens de segurança, esse tempo passa em média para 9 meses e, quando a ressecção for com boa margem de segurança, para 16 meses, segundo Henry. [7]

A quimioterapia é importante para o controle da doença microscópica, bem como nos casos de tumores recidivantes, irressecáveis ou incompletamente excisados, ou nos metastáticos. Dessa forma, pode ser empregada de forma neoadjuvante e/ou adjuvante no tratamento, ou de maneira paliativa. Os fármacos antineoplásicos utilizados com eficácia variável são doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, mitoxantrona,

carboplatina e ifosfamida. Os protocolos estão dispostos na Tabela 55.1. Não há na literatura estudos prospectivos que avaliem adequadamente a quimioterapia para o tratamento dos sarcomas por aplicação em felinos. Em tumores pequenos, a inclusão da quimioterapia no plano terapêutico proporciona diminuição do índice de recidivas locais, além de prevenir a formação de metástases. Em neoplasias muito grandes, a quimioterapia pode ser iniciada antes do procedimento cirúrgico, objetivando-se a redução da massa tumoral para possibilitar a ressecção cirúrgica com margens de segurança. Nesses casos, a quimioterapia deve ser continuada após a exérese da neoplasia. Um estudo retrospectivo com 12 gatos portadores de fibrossarcoma pós-vacinal irressecável avaliou o uso do protocolo doxorrubicina e ciclofosfamida. Metade dos pacientes teve uma redução de 50% no peso bruto do tumor. Entretanto, as respostas foram efêmeras (cerca de 125 dias). O tempo médio de sobrevida foi maior para os gatos que responderam à quimioterapia, em comparação com os que não responderam (242 e 83 dias, respectivamente). Outro estudo observou um intervalo livre de doença de 771 dias em 20 gatos tratados apenas com o procedimento cirúrgico, ao passo que esse intervalo variou de 460 a 1.687 dias em 49 felinos submetidos à quimioterapia adjuvante com doxorrubicina. Não houve diferença estatística significativa entre os grupos.

A radioterapia é indicada para os casos em que o tumor não foi removido por completo ou quando a cirurgia é contraindicada. Quando associada à cirurgia e quimioterapia, aumenta a duração da remissão, mas parece não interferir no tempo de sobrevida.

Prevenção

Uma vez que as vacinas são apontadas como a principal causa dos sarcomas de aplicação, a não realização dessa prática consiste na maneira mais eficaz de prevenção. Entretanto, essa conduta gera polêmica em vários aspectos para a maioria dos profissionais. Em setembro de 2013, foi publicado pela

Feline Vaccination Advisory Panel of the American Association of Feline Practitioners um guia completo com recomendações práticas para a imunoprofilaxia vacinal em felinos. Nesse documento, há instruções para o veterinário determinar e avaliar o risco/benefício, por meio da gravidade à exposição aos antígenos, da saúde e do estilo de vida para cada animal, além dos riscos relacionados com a vacinação propriamente dita.[8]

De acordo com as recomendações da VAFSTF, a vacina antirrábica deve ser administrada a cada 3 anos. O ideal é que se realizem titulações de anticorpos periodicamente e que os gatos sejam revacinados apenas quando necessário. Todavia, a vacina antirrábica anual é obrigatória e implica questão de saúde pública. Com relação à leucemia viral felina, sugere-se que apenas os gatos que tenham acesso à rua e que residam em regiões demográficas consideradas áreas de risco sejam vacinados.

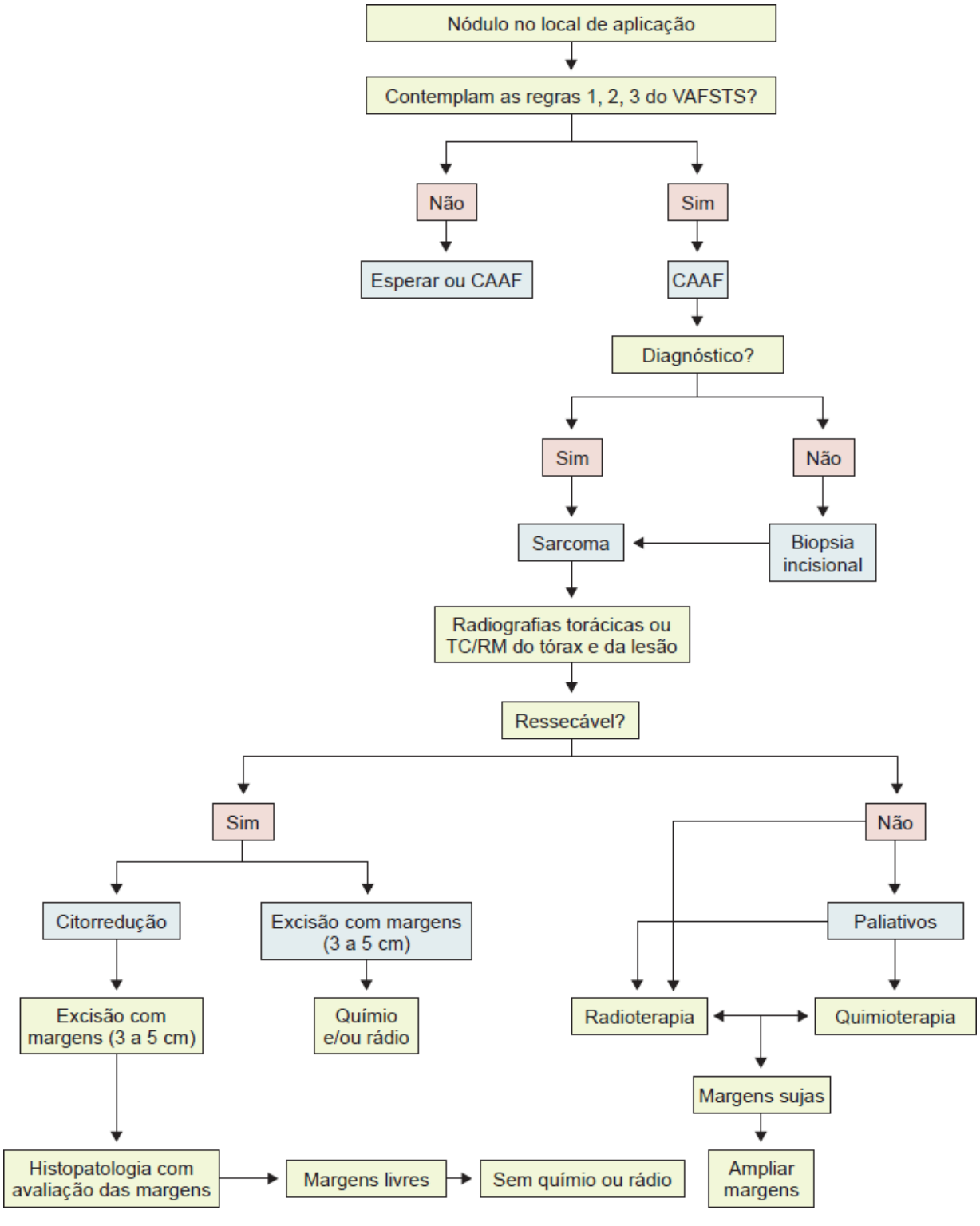


Figura 55.1 Algoritmo de trabalho para sarcoma de aplicação em felinos. Adaptada de Martano *et al*., 2011.[5] CAAF = citologia aspirativa por agulha fina; RM = ressonância

magnética; TC = tomografia computadorizada; VAFSTS = The Vaccine – Associated Task Force.

Enquanto um consenso não é estabelecido, a imunização dos gatos continua necessária e os protocolos de vacinação devem ser padronizados com o objetivo de instituir-se uma terapia adequada posteriormente, caso ocorra o desenvolvimento do sarcoma. Preconiza-se que todas as injeções SC ou intramuscular sejam realizadas nas porções distais dos membros ou na cauda. Dessa forma, havendo sarcoma em um desses locais, a amputação pode proporcionar exérese completa, sem manipulação do tecido neoplásico durante a cirurgia, evitando também a disseminação de células malignas na circulação ou metástase por implantação. Além disso, o médico-veterinário deve anotar o local e a data de administração de qualquer injeção e variar o local de vacinação. As regiões lateral do pescoço ou do tórax, dorsal, paralombar e, principalmente, a interescapular devem ser evitadas para a aplicação de qualquer injeção. A exérese de um sarcoma localizado nessas regiões é difícil, sobretudo quando o tumor alcança proporções maiores, comprometendo estruturas ou órgãos adjacentes.[8]

Recomenda-se que as vacinas contra a panleucopenia felina e o herpes-vírus felino tipo 1 sejam administradas abaixo do cotovelo direito; já a vacina contra o vírus da leucemia felina abaixo do joelho esquerdo; e a vacina antirrábica abaixo do joelho direito, todas pela via SC.[8] Dessa forma, caso ocorra o desenvolvimento do sarcoma, é possível a remoção com amplas margens de segurança e com pouca ou nenhuma manipulação da massa tumoral. Além disso, o VAFSTF (2005), para prevenir o surgimento de sarcomas nos gatos, sugere vacinar gatos que vivem em uma população de risco, indivíduos com risco real de exposição e desenvolvimento das enfermidades, bem como aumentar o tempo de reforço das vacinas.

Tabela 55.1 Protocolos terapêuticos antineoplásicos utilizados no tratamento de sarcoma de aplicação em gatos.

Protocolos e quimioterápicos	Doses	Dias de administração
Doxorrubicina	25 mg/m^2, IV	Repetir a cada 21 dias (4 ciclos)
Doxorrubicina	25 mg/m^2, IV	Administrar a ciclofosfamida 10 dias após a doxorrubicina
Ciclofosfamida*	200 a 300 mg/m^2, VO	Repetir este protocolo a cada 21 dias (4 ciclos)
Mitoxantrona	4 a 6 mg/m^2, IV	Administrar a ciclofosfamida 10 dias após a mitoxantrona
Ciclofosfamida*	200 a 300 mg/m^2, VO	Repetir este protocolo a cada 21 dias (4 ciclos)
Ciclofosfamidaz	400 mg/m^2, VO	A cada 21 dias
Vincristina	0,7 mg/m^2, IV	A cada 7 dias
Mitoxantrona	6 a 6,5 mg/m^2, IV	Repetir a cada 21 a 30 dias (4 ciclos)
Carboplatina	250 mg/m^2	Repetir a cada 21 a 30 dias (4 ciclos)
	1,5 mg/cm^2, IT	Repetir semanalmente
Ifosfomida	350 mg/ m^2, IV	Repetir a cada 21 dias

* Caso ocorra anorexia ou mielossupressão grave, administrar a ciclofosfamida na dose de 100 mg/m2 no 3º, 4º, 5º e 6º dia após a doxorrubicina. IT = intratumoral; IV = intravenosa; VO = via

oral.

Outra estratégia eficaz é a administração de vacinas por via nasal. É fundamental que novas pesquisas sejam conduzidas para o desenvolvimento dessas vacinas, proporcionando eficácia equivalente à das vacinas injetáveis. Sempre que possível, a via oral deve ser a primeira opção para a administração de antibióticos, anti-inflamatórios, antiparasitários e outros medicamentos.

Prognóstico

É variável e depende do tamanho, da localização e do estadiamento tumoral. Além disso, as margens de segurança, o subtipo histológico do tumor e o uso das terapias adjuvantes interferem no prognóstico do paciente. Animais com tumores de até 2 cm, sem metástases, submetidos à exérese completa e quimioterapia ou radioterapia têm o melhor prognóstico e sobrevida de aproximadamente 2 anos. Contudo, a maioria dos animais apresenta tumores grandes, em localizações de difícil remoção cirúrgica, nas quais raramente as margens de segurança são obtidas. Com frequência, esses tumores recidivam em poucos meses. A cirurgia como modalidade terapêutica única remete a resultados pouco favoráveis, especialmente se houver comprometimento das margens com células neoplásicas. O tempo médio de recorrência nos pacientes submetidos ao procedimento cirúrgico inadequado são 2 meses, aos passo que, naqueles que passaram pela exérese radical, ou seja, respeitando-se os limites mínimos das margens, foi de 9 meses Nesses casos, o prognóstico é desfavorável, principalmente nos gatos que não receberam quimioterapia ou radioterapia adjuvante. Outro fator importante e que interfere no prognóstico é a graduação histológica do tumor. Um estudo mostrou que os sarcomas com grau III são mais propensos ao desenvolvimento de metástases quando comparados com os graus I e II.[9]

Perspectivas futuras

A investigação no âmbito molecular por intermédio das expressões gênicas de diversos tumores é uma realidade na Medicina Veterinária, porém pouco usada no estudo dos sarcomas de tecidos moles vacinais em felinos. Os *microarrays* são técnicas que permitem a avaliação do genoma para, assim, detectar aberrações cromossômicas que possam implicar tumorigênese, bem como a determinação do prognóstico e a conduta terapêutica-alvo específica por meio das detecções de anormalidades genéticas por essa técnica molecular.[10]

Algumas perspectivas no tratamento dos sarcomas de aplicação permanecem em investigação. Entre as terapias-alvo-específicas, o STI-571 (imatinibe), um inibidor de tirosinoquinase, tem apresentado atuação *in vitro* sobre células de sarcomas vacinais de cobaias. Esse fármaco bloqueia a via de sinalização do PDGF e seu receptor, inibindo a multiplicação das células.

A atividade do taxol, um quimioterápico utilizado no tratamento de neoplasias mamárias, tem sido estudada em células de sarcomas vacinais *in vitro*. Apesar da efetividade, estudos adicionais devem ser conduzidos para determinar sua distribuição, disponibilidade e toxicidade.

Há evidências de que animais de outras espécies, como os cães, também desenvolvem sarcomas pós-vacinais. O aspecto histopatológico é semelhante ao dos sarcomas felinos, cujo depósito de alumínio pode ser observado pelo método do ácido aurintricarboxílico em metade dos sarcomas considerados pós-vacinais em cães.

Resultados dos estudos pré-clínicos mostram que a terapia gênica com gene terapêutico que codifica a interleucina 12 (IL-12) exibe efeitos antitumorais pronunciados em vários modelos de tumor, entre eles, os sarcomas de tecidos moles em felinos.[11]

Referências bibliográficas

1. HENDRICK, M. J.; GOLDSCHMIDT, M. H. Do injection site reactions induce fibrosarcomas in cats? *J. Am. Vet. Med. Assoc*., v. 199, p. 968, 1991.
2. LIPTAK, J. M.; FORREST, L. J. Soft tissue sarcomas. In: WITHROW, S.J.; VAIL, D.M.; PAGE, R.L. (eds). *Small Animal Clinical Oncology*. 5. ed. St. Louis: Elsevier Saunders, p. 356-380, 2013.
3. AVMA. Vaccine-associated feline sarcoma task force. Disponível em: http://www.avma.org/vafstf/default.asp. Acesso em: 01 dez. 2015.
4. LADLOW, J. Injection site-associated sarcoma in the cat: treatment recommendations and results to date. *J. Feline Med. Surg*., v. 15, p. 409-418, 2013.
5. MARTANO, M.; MORELLO, E.; BURACCO, P. Feline injection site sarcoma: past, present and future perspectives. *Vet. J.*, v. 188, p. 136-41, 2011.
6. GIUDICE, C.; STEFANELLO, D.; SALA, M. *et al*. Feline injection-site sarcoma: recurrence, tumour grading and surgical margin status evaluated using the three-dimensional histological technique. *Vet J., v. 186, p. 84-88, 2010.*
7. HENRY, C. J. Surgery and adjuvant therapy of sarcomas: vaccine associated feline sarcoma. In: *The North American Veterinary Conference Proceedings Small Animal Oncology,* p. 399-400, 1999
8. SCHERK, M. A.; FORD, R. B.; GASKELL, R. M. *et al*. 2013 AAFP feline vaccination advisory panel report. *J. Feline Med. Surg*., v. 15, p. 785-808, 2013.
9. ROMANELLI, G.; MARCONATO, L.; OLIVERO, D. *et al*. Analysis of prognostic factors associated with injection-site sarcomas in cats: 57 cases (2001-2007). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 232, p. 1193-1199, 2008.
10. THOMAS, R.; VALLI, V. E.; ELLIS, P. *et al*. Microarray-based cytogenetic profiling reveals recurrent and subtype-associated genomic copy number aberrations in feline sarcomas. *Chromosome Res.*, v. 17, p. 987-1000, 2009.
11. PAVLINM D.; CEMAZAR, M.; SERSA, G. *et al*. IL-12 based gene therapy in veterinary medicine. *Journal of Translational Medicine*, v. 10, p. 234-245, 2012.

Bibliografia

BANERJI, N.; LI, X.; KLAUSNER, J. S. *et al*. Evaluation of *in vitro* chemosensitivity of vaccine-associated feline sarcoma cell lines to vincristine and paclitaxel. *Am. J. Vet. Res.*, v. 63, p. 728-732, 2002.

BARBER, L. G.; SORENMO, K. U.; CRONIN, K. L. *et al*. Combined doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy for nonresectable feline fibrosarcoma. *J. Am. Anim. Hosp.*

Assoc., v. 36, p. 416-421, 2000.

BERGMAN, P. J. Etiology of feline vaccine-associated sarcomas: history and update. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 213, p. 1424-1425, 1998.

BORJESSON, D.; MADEWELL, B. R.; MCENTEE, M. C. *et al*. Feline vaccine-associated fibrosarcomas. *Vet. Cancer Soc. News*, v. 23, p. 1-11, 1999.

BREARLEY, M. J. Vaccine-associated feline sarcomas. *Vet. Rec*., p. 148- 580, 2001.

BREGAZZI, V. S.; LARUE, S. M.; MCNIEL, E. *et al*. Treatment with a combination of doxorubicin, surgery, and radiation versus surgery and radiation alone for cats with vaccine-associated sarcomas: 25 cases (1995-2000). *J. Am. Vet. Med. Assoc*., v. 218, p. 547-550, 2001.

CARNEIRO, S. C.; QUEIROZ, G. F.; ZERWES, M. B. C. *et al*. Sarcoma de aplicação felino. *Semina: Ciências Agrárias*, v. 29, p. 921-932, 2008.

COUTO, C. G.; GRIFFEY, S. M.; DUARTE, P. C. *et al*. Feline vaccine-associated fibrosarcoma: morphologic distinctions. *Vet. Pathol*., v. 39, p. 33-41, 2002.

COUTO, C. G.; MACY, D. W. Review of treatment options for vaccine-associated feline sarcomas. *J. Am. Vet. Med. Assoc*., v. 213, p. 1426-1427, 1998.

DAVIDSON, E. B.; GREGORY, C. R.; KASS, P. H. Surgical excision of soft tissue fibrossarcomas in cats. *Vet. Surg.*, v. 26, p. 265-269, 1997.

DODDY, F. D.; GLICKMAN, L. T.; GLICKMAN, N. W. *et al*. Feline fibrosarcomas at vaccination sites and non-vaccination sites. *J. Comp. Pathol.*, v. 114, p. 165-174, 1996.

DUBIELZIG, R. R.; HAWKINS, K. L.; MILLER, P. E. Myofibroblastic sarcoma originating at the site of rabies vaccination in a cat. *J. Vet. Diagn. Invest*., v. 5, p. 637-638, 1993.

ERLEWEIN, D. L. Post-vaccinal rabies in a cat. *Feline Pract*., v. 2, p. 16-21, 1981.

ESH, J. B.; CUNNINGHAM, J. G.; WIKTOR, T. J. Vaccine-induced rabies in four cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc*., v. 180, p. 1336-1339, 1982.

ESPLIN, D. G. Metastasizing liposarcoma associated with a vaccination site in a cat. *Feline Pract*., v. 24, p. 20-23, 1996.

ESPLIN, D. G. Widespread metastastisis of a fibrosarcoma associated with a vaccination site in a cat. *Feline Pract*., v. 23, p. 13-16, 1995.

ESPLIN, D. G.; MCGILL, L. D. Fibrosarcoma at the site of lufenuron injection in a cat. *Vet. Cancer Soc. News*, v. 23, p. 8-9, 1999.

ESPLIN, D. G.; MCGILL, L. D.; MEININGER, A. C. *et al*. Postvacci- nation sarcomas in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc*., v. 202, p. 1245-1247, 1993.

HAUK, M. Feline injection site sarcomas. *Vet. Clin. Small Anim*., v. 33, p. 553-571, 2003.

HENDRICK, M. J.; BERGMAN, P. J.; COUTO, C. G. *et al*. Vaccine- associated feline sarcoma symposium. *J. Am. Vet. Med. Assoc*., v. 213, p. 1422-1430, 1998.

HENDRICK, M. J.; BROOKS, J. J. Postvaccinal sarcomas in the cat: histology and immunohistochemistry. *Vet. Pathol*., v. 31, p. 126-129, 1994.

HENDRICK, M. J. Feline vaccine-associated sarcomas: current studies on pathogenesis. *J. Am. Vet. Med. Assoc*., v. 213, p. 1425- 1426, 1998.

HENDRICK, M. J. Historical review and current knowledge of risk factors involved in feline vaccine-associated sarcomas. *J. Am. Vet. Med. Assoc*., v. 213, p. 1422-1423, 1998.

HENDRICK, M. J.; GOLDSCHMIDT, M. H.; SHOFER, F. S. *et al*. Postvaccinal sarcomas in the cat: epidemiology and electron probe microanalytical identification of aluminum. *Cancer Res*., v. 52, p. 5391-5394, 1992

HENDRICK, M. J. Vaccine-induced sarcomas in cats: overview and current research. *Feline Pract*., v. 24, p. 31-32, 1996.

HENDRICK, M. J.; KASS, P. H.; MCGILL, L. D. Postvaccinal sarcomas in cats. *J. Natl. Cancer Inst*., v. 86, p. 341-343, 1994.

HENDRICK, M. J.; SHOFER, F. S.; GOLDSCHMIDT, M. H. *et al*. Comparison of fibrosarcomas that developed at vaccination sites and at nonvaccination sites in cats: 239 cases (1991-1992). *J. Am. Vet. Med. Assoc*., v. 205, p. 1425-1429, 1994.

HERSHEY, A. E.; SORENMO, K. U.; HENDRICK, M. J. *et al*. Prognosis for presumed feline vaccine-associated sarcoma after excision: 61 cases (1986-1996). *J. Am. Vet. Med. Assoc*., v. 216, p. 58-61, 2000.

JELÍNEK, F. Postinflammatory sarcoma in cats. *Exp. Toxicol. Pathol*., v. 55, p. 167-172, 2003.

KASS, P. H. Epidemiologic issues in the study of vaccine-associated sarcomas in cats. *Feline Practice*, v. 24, p. 33, 1996.

KASS, P. H.; BARNES, W. G.; SPANGLER, W. L. *et al*. Epidemiologic evidence for a causal relation between vaccination and fibro-sarcoma tumorigenesis in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc*., v. 203, p. 396-405, 1993.

KASS, P. H.; SPANGLER, W. L.; HENDRICK, M. J. *et al*. Multicenter case-control study of risk factors associated with development of vaccine-associated sarcomas in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc*., v. 223, p. 1283-1292, 2003.

KATAYAMA, R.; HUELSMEYER, M. K.; MARR, A. K. *et al*. Imatinibe mesylate inhibits platelet-derived growth factor activity and increases chemosensitivity in feline vaccine-associated sarcoma. *Cancer Chemother. Pharmacol*., v. 33, p. 25-33, 2004.

KOBAYASHI, T. K.; HAUCK, M. L.; DODGE, R. *et al*. Preoperative radiotherapy for vaccine associated sarcoma in 92 cats. *Vet. Radiol. Ultrasound*, v. 43, p. 473-479, 2002.

LESTER, S.; CLEMETT, T.; BURT, A. Vaccine site-associated sarcomas in cats: clinical experience and laboratory review (1982-1993). *J. Am. Vet. Med. Assoc*., v. 32, p. 91-95, 1996.

LEVEQUE, N. W. Update on vaccine-associated sarcoma. *J. Am. Vet. Med. Assoc*., v. 212, p. 1350, 1998.

MACEWEN, G. E.; POWERS, B. E.; MACY, D. *et al*. Soft tissue sarcomas. In: WITHROW, S.; MACEWEN, G. E. *Small Animal Clinical Oncology*. 3. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, p. 558-590, 2001.

MACY, D. W.; BERGMAN, P. J. Vaccine-associated sarcomas in cats. *Feline Pract.*, v. 23, p. 24-27, 1995.

MACY, D. W.; HENDRICK, M. J. The potential role of inflammation in the development of postvaccinal sarcomas in cats. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract*., v. 26, p. 103-109, 1996.

MADEWELL, B. R.; GRIFFEY, S. M.; MC ENTEE, M. C. *et al*. Feline vaccine-associated fibrosarcomas: an ultrastuctural study of 20 cases (1996-1999). *Vet. Pathol*., v. 38, p. 196-202, 2001.

MARTANO, M.; MORELLO, E.; UGHETTO, M. *et al*. Surgery alone *versus* surgery and doxorubicin for the treatment of feline injection-site sarcomas: 69 cases. *The Veterinary Journal*, v. 170, p. 84-90, 2005.

MARTIN, M. Vaccine-associated fibrosarcoma in a cat. *Can. Vet. J.*, v. 44, p. 660-663, 2003.

MCENTEE, M. C.; PAGE, R. L. Feline vaccine-associated sarcomas. *J. Vet. Intern. Med*., v. 15, p. 176-182, 2001.

MORRISON, W. B.; STARR, R. M. Vaccine-associated feline sarcomas. *J. Am. Vet. Med. Assoc*., v. 218, p. 697-702, 2001.

MUNDAY, J. S.; STEDMAN, N. L.; RICHEY, L. J. Histology and immunohistochemistry of seven ferret vaccination-site fibrosarcomas. *Vet. Pathol*., v. 40, p. 288-293, 2003.

NAMBIAR, P. R.; HAINES, D. M.; ELLIS, J. A. *et al*. Mutational analysis of tumor suppressor gene p53 in feline vaccine site- associated sarcomas. *Am. J. Vet. Res*., v. 61, p. 1277-1281, 2000.

NAMBIAR, P. R.; JACKSON, M. L.; ELLIS J. A. *et al*. Immuno- histochemical detection of tumor suppressor gene p53 protein in feline injection site-associated sarcomas. *Vet. Pathol*., v. 38, p. 236-238, 2001.

NIETO, A.; SÁNCHEZ, A.; MARTÍNEZ, E. *et al*. Immunohistochemical expression of p53, fibroblast growth factor-β, and transforming growth factor· in feline vaccine-associated sarcomas. *Vet. Pathol*., v. 40, p. 651-658, 2003.

NOVOSAD, A. C. Principles of treatment for vaccine-associated sarcomas. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, v. 18, p. 115-117, 2003.

OGILVIE, G. K. Recent advances in the treatment of vaccine-associated sarcomas. *Vet. Clin. N. Amer. Small Anim*., v. 31, p. 525, 2001.

PHELPS, H. A.; KUNTZ, C. A.; MILNER, R. J. *et al*. Radical excision with five-centimeter margins for treatment of feline injection-site sarcomas: 91 cases (1998-2002). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 239, n. 1, p. 97-106, 2011.

ROSEN, D. K.; COYNE, M.; POSTORINO-REEVES, N. An epidemiologic survey to determine the rate of injection-site fibrosarcomas in cats, 1992. *Feline Pract*., v. 24, p. 34, 1996.

RUDMANN, D. G.; VAN ALSTINE, W. G.; DODDY, F. *et al*. Pulmonary and mediastinal metastases of a vaccination-site sarcoma in a cat. *Vet. Pathol*., v. 33, p. 466-469, 1996.

SANDLER, I.; TEEGER, M.; BEST, S. Metastatic vaccine associated fibrosarcoma in a 10-year-old cat. *Can. Vet. J*., v. 38, p. 374, 1997.

SCHULTZE, A. E.; FRANK, L. A.; HAHN, K. A. Repeated physical and cytologic characterizations of subcutaneous postvaccinal reactions in cats. *Am. J. Vet. Res*., v. 58, p. 719-724, 1997.

SÉGUIN, B. Feline injection site sarcomas. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract., v. 32, p. 983-995, 2002.*

SOUZA-DANTAS, L. M.; LABARTHE, N. Sarcoma pós-vacinal felino: um alerta. *Clínica Veterinária*, n. 66, p. 58-60, 2007.

SRIVASTAV, A.; KASS, P. H.; MCGILL, L. D. *et al*. Comparative vaccine-specific and other injectable-specific risks of injection-site sarcomas in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 1, n. 241, p. 595-602, 2012.

VASCELLARI, M.; MELCHIOTTI, M. A.; BOZZA, A. *et al*. Fibrosarcomas at presumed sites of injection in dogs: characte- ristics and comparison with non-vaccination site fibrosarcomas and feline post-vaccinal fibrosarcomas. *J. Vet. Med. A.*, v. 50, p. 286- 291, 2003.

WEIGAND, C. M.; BREWER, W. G. Vaccination site sarcomas in cats. *Compendium Cont. Educ. Pract. Vet*., v. 18, p. 869-875, 1996.

WILCOCK, B.; WILCOCK, A.; BOTTOMS, K. Feline postvaccinal sarcoma: 20 years later. *Can. Vet. J., v. 53, p. 430-434, 2012.*

WILLIAMS, L. E.; BANERJI, N.; KLAUSNER, J. S. *et al*. Establishment of two vaccine-associated feline sarcoma cell lines and determination of in vitro chemosensitivity to doxorubicin and mitoxantrone. *Am. J. Vet. Res*., v. 62, p. 1354- 1357, 2001.

WOODWARD, K. N. Origins of injection-site sarcomas in cats: the possible role of chronic inflammation–a review. *ISRN Vet. Sci*., v. 12, p. 1-16, 2011.

OceanofPDF.com

56

Alterações Metabólicas e Manejo Nutricional do Paciente com Câncer

Aulus Cavalieri Carciofi, Márcio Antônio Brunetto e Mayara Corrêa Peixoto

Introdução

A alimentação adequada merece atenção especial em qualquer fase do ciclo de vida de cães e gatos, sendo fator essencial à saúde e longevidade desses animais. A terapia nutricional em animais portadores de câncer deve contemplar inúmeras variáveis, relacionadas com o tipo de tumor, o protocolo quimioterápico, as intervenções cirúrgicas, as alterações metabólicas induzidas pela neoplasia, características individuais do animal e a cooperação dos proprietários. Existem poucos estudos em Medicina Veterinária relativos a esse tema. Assim, a presente revisão objetiva descrever as principais alterações no metabolismo de cães e gatos decorrentes do processo neoplásico, bem como discutir e apresentar princípios de suporte nutricional, dietas e emprego de nutracêuticos imunomoduladores, aspectos fundamentais como terapia adjuvante ao tratamento quimioterápico e cirúrgico dos pacientes. As informações aqui apresentadas foram obtidas da literatura científica em Medicina Veterinária e Medicina Humana, baseando-se também na experiência vivida na parceria dos Serviços de Nutrição Clínica de Cães e

Gatos e Oncologia Veterinária do Hospital Veterinário Governador Laudo Natel da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias de Jaboticabal da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (FCAV-UNESP).

Caquexia

A caquexia provocada pelo câncer é uma síndrome paraneoplásica comum em Medicina Veterinária. Palavra derivada do grego, composta por *kakos* que significa “mal” e *hexis* que significa “condição”, caracteriza-se por perda tecidual acelerada, anorexia, depauperação da musculatura esquelética, miopatia, perda acelerada de gordura, atrofia de vísceras e náusea.[1-6] As alterações bioquímicas e hematológicas encontradas incluem anemia, hipoalbuminemia, hiperglicemia, hiperlactacidemia, hiperlipidemia e tolerância reduzida à glicose.

Um dos componentes importantes na gênese da caquexia secundária ao câncer é a anorexia, que pode ser consequente à redução da percepção de sabor e olfato, satisfação precoce à ingestão alimentar, à resposta inadequada a peptídios orexigênicos, ao aumento de triptofano cerebral e à produção de citocinas.[7] No momento do diagnóstico, cerca de 15 a 40% dos pacientes humanos com câncer estão anoréticos e esses valores podem aumentar para 80% em estádios mais avançados da doença.[8,9]

A perda de peso precoce no desenvolvimento do câncer é com frequência uma das características da síndrome, sendo proveniente do catabolismo muscular e gorduroso, que ocorre, em geral, na mesma intensidade.[10,11] Essas mudanças parecem ser dirigidas por citocinas pró-inflamatórias, alterações neuroendócrinas axiais e fatores catabólicos derivados do tumor maligno[10], que conduzem a alterações no metabolismo de gorduras, carboidratos e proteínas.[11,12]

O comprometimento do estado nutricional é aceito como parte da evolução do doente com câncer e também como possível consequência de seu tratamento. Dados em relação a seres humanos indicam prevalência de perda

de peso e desnutrição com variação de 9,0% em pacientes com câncer de mama a 80% em pacientes com câncer de esôfago.[13] Acredita-se que cerca de 20% dessas pessoas venham a óbito pela desnutrição, e não em decorrência da doença em si.[14] Em cães e gatos, a prevalência da perda de peso não está bem definida. Daniel e Mauldin estimaram que, em aproximadamente 25% dos cães e 40% dos gatos, isso já tenha ocorrido quando a doença é diagnosticada.[15] Em outro estudo mais recente, Michel *et al.* encontraram apenas 4,0% de cães caquéticos, definidos com escore corpóreo menor ou igual a 3, na classificação de 9 pontos. Os autores apontaram a escassez de informações a respeito e a necessidade de mais estudos para se quantificar a verdadeira prevalência de caquexia em animais portadores de câncer.[16]

A etiologia da desnutrição em pacientes com câncer é multifatorial e decorre de efeitos sistêmicos ou locais do tumor ou de efeitos adversos ao tratamento.[17] Os sistêmicos, como anorexia e alterações metabólicas, são múltiplos e variados em tipo e gravidade, dependentes da neoplasia.[17] Os locais em geral estão associados a má absorção, constipação intestinal, diarreia, disfagia e vômito. Sinais como fadiga, depressão, ansiedade ou dor, consequentes ao tratamento ou à própria doença, também interferem na ingestão de alimentos. Durante a terapia quimioterápica da neoplasia, podem ocorrer redução do apetite, satisfação precoce, fadiga, disfagia, inflamação oral, aumento de sensibilidade a odores, mudanças no paladar, diarreia, constipação, náusea e vômito.[18]

Fisiopatologia

A fisiopatogenia exata da caquexia cancerosa é ainda desconhecida. As anormalidades metabólicas características da síndrome são principalmente atribuídas ao aumento do consumo de energia pelo tumor, à liberação de fatores que agem no centro da saciedade e promovem redução do consumo alimentar e às citocinas produzidas tanto pelo hospedeiro quanto pela neoplasia.

A caquexia pode ser classificada em primária ou secundária. A primária relaciona-se às consequências metabólicas e inflamatórias associadas à presença do tumor, que resultam em consumo progressivo e frequentemente irreversível de proteína visceral, musculatura esquelética e tecido adiposo. A secundária resulta da diminuição da ingestão e absorção de nutrientes por obstruções tumorais do trato gastrintestinal, anorexia consequente ao efeito do tratamento e ressecções viscerais extensas. Para seres humanos, existe associação inversa entre a perda de peso e o tempo de sobrevida. Pacientes humanos com câncer de próstata mal nutridos e anoréticos, por exemplo, permaneceram hospitalizados por período duas vezes maior e apresentaram tempo de sobrevida inferior ao de pacientes bem nutridos.[19]

Do ponto de vista clínico, a caquexia associada ao câncer pode ser subdividida em três fases. A primeira é a pré-clínica ou silenciosa, em que os pacientes não apresentam sinais clínicos da doença, mas sim alterações bioquímicas como hiperlactacidemia, hiperinsulinemia e alteração de aminoácidos e lipídeos sanguíneos. A segunda fase é a clínica, em que os pacientes apresentam-se anoréticos, letárgicos e iniciam-se as primeiras evidências de redução de peso corporal. A terceira ou fase final caracteriza-se por marcada perda de peso e evidências bioquímicas de equilíbrio nitrogenado negativo.[20] A Figura 56.1 ilustra cães portadores de caquexia clínica avançada.

Principais fatores de desenvolvimento

Citocinas

Citocinas são glicoproteínas solúveis com pequeno peso molecular. São produzidas por macrófagos e linfócitos do hospedeiro em resposta aos estímulos tumorais, atuando como mensageiros intercelulares. Concentrações circulantes mensuráveis de citocinas ocorrem, em geral, em situações de hiperestímulo da produção e, provavelmente, refletem a perda dos mecanismos de homeostase. Têm sido consideradas importantes fatores humorais envolvidos na caquexia do câncer. Propõe-se que diversas citocinas

sejam mediadoras do processo, destacandose o fator de necrose tumoral alfa (*tumor necrosis factor alpha* – TNF-alfa), a interleucina-1 (IL-1), a interleucina-6 (IL-6) e o interferon-gama (IFN-gama), em geral encontrados em concentrações elevadas em pacientes com câncer. Na Figura 56.2, encontra-se um resumo dos efeitos do TNF-alfa, da IL-1 e da IL-6 nos animais.

As citocinas IL-1, IL-6 e TNF-alfa apresentam diversas atividades biológicas que ajudam a coordenar as respostas do organismo contra as infecções. Estimulam os hepatócitos a sintetizar as proteínas de fase aguda e o endotélio da medula óssea a liberar neutrófilos. As proteínas de fase aguda atuam como opsoninas, ao passo que a eliminação de patógenos opsonizados é aumentada pelo maior recrutamento de neutrófilos da medula óssea. Essas três citocinas também são pirógenos endógenos, elevam a temperatura corpórea para debelar infecções. Um importante efeito dessas substâncias se verifica sobre o hipotálamo, o qual altera a regulação da temperatura corpórea, e sobre as células musculares e adiposas, modificando a mobilização de energia para aumentar a temperatura corpórea. Em temperaturas elevadas, a replicação bacteriana e viral é reduzida, ao passo que o processamento de antígenos é aumentado. O estabelecimento da resposta imune adaptativa também é favorecido por essas citocinas pelo estímulo à migração de linfócitos B e T para os linfonodos e pelo estímulo à maturação dessas células.[21]



Figura 56.1 A a D. Cães acometidos por caquexia clínica.

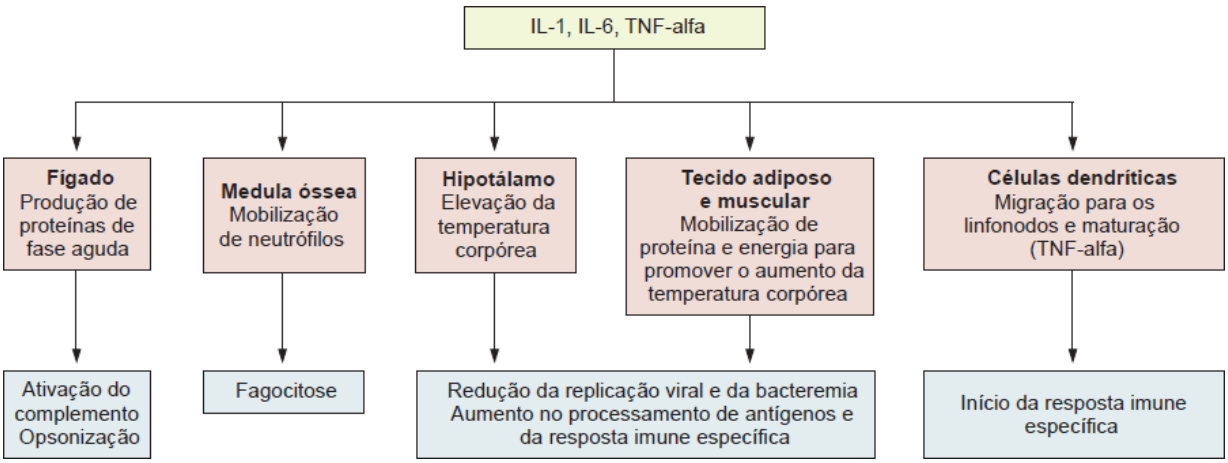


Figura 56.2 Efeitos do fator de necrose tumoral alfa, da interleucina-1 e da interleucina-6 nos animais. IL-1 = interleucina-1; IL-6 = interleucina-6; TNF-alfa = fator de necrose tumoral alfa.

As citocinas atuam sinergicamente, o TNF-alfa induz a secreção da IL-1 e ambos estimulam outras citocinas, como a IL-6, desencadeando-se uma cascata metabólica.

Receptores de TNF-alfa e IL-1 são encontrados na área reguladora da ingestão alimentar do hipotálamo. A infusão de IL-1 em ratos normais reduziu a ingestão alimentar, o número e o tamanho das refeições.[7] A administração crônica dessas citocinas, isoladas ou combinadas, é capaz de reduzir a ingestão de alimentos e reproduzir características da síndrome da anorexia-caquexia do câncer.[1,10]

Fator de necrose tumoral alfa

O TNF-alfa, também conhecido como caquexina, é um polipeptídio produzido por monócitos e macrófagos mediante estímulo das células do sistema reticuloendotelial. É considerado mediador primário no desenvolvimento das respostas sistêmicas secundárias a infecção, trauma e inflamação. A exposição persistente ao TNF-alfa promove lipólise, glicogenólise e mobilização de substratos energéticos periféricos, principalmente aminoácidos e triglicerídios, que são direcionados para o fígado.[22]

Interleucina-1

A IL-1 compreende uma família com dois agonistas (alfa e beta) e dois antagonistas (IL-1 receptor antagonista ou IL-1ra). Macrófagos, monócitos, células endoteliais, fibroblastos, epitélio intestinal, eosinófilos, neutrófilos e mastócitos podem sintetizar IL-1. Sua infusão induz a saciedade, sendo considerada antagonista do neuropeptídio Y, um peptídio com ação orexígena.[23] Segundo Carvalho *et al.*, parece produzir os mesmos efeitos do TNF-alfa, mas não age sobre os músculos e seus efeitos em produzir caquexia são menos potentes.[24]

Interleucina-6

A IL-6 é produzida pelas mesmas células que produzem a IL-1, mediante indução por lipossacarídeo, lectina e outras citocinas, como IL-1 e TNF-alfa.[22] Apresenta efeitos semelhantes, mas menos potentes que os da IL-1. Elevadas concentrações circulantes de IL-6 estão associadas à perda de peso em alguns

pacientes com linfoma, câncer de pulmão e neoplasias colorretais em seres humanos e ratos.[25]

Interferon-gama

O IFN-gama é citocina produzida por células T ativadas e *natural killer* (NK). Potencializa o efeito do TNF-alfa e aumenta a expressão gênica do ácido ribonucleico mensageiro (*messenger ribonucleic acid* – mRNA) engatilhado pelo TNF-alfa nos macrófagos expostos à endotoxina. Seus efeitos sobre a redução da ingestão alimentar e inibição da lipase lipoproteica nos adipócitos são semelhantes aos do TNF-alfa.

A Figura 56.3 ilustra a ação das citocinas nos diferentes tecidos e seu envolvimento no desenvolvimento da caquexia.

Alterações hormonais

O controle da ingestão alimentar tem regulação cerebral, localizada no hipotálamo, eixo hipotalâmico-hipofisário e sistema autônomo (simpático e parassimpático). Essa regulação, ou controle, se faz por mecanismos de ordem comportamental, como ingestão de alimentos e padrões de atividade e de sono, ou fisiológicos, como ajuste da temperatura corpórea, gasto energético basal e ativação da resposta aguda ao estresse.[26]

Vários neuropeptídios centrais e gastrintestinais, como leptina, neuropeptídio Y (NPY), melanocortina, grelina, insulina, galamina, colecistocinina e endorfinas, atuam na regulação da ingestão de alimentos e no gasto energético. Alterações nas concentrações dessas substâncias contribuem para a caquexia.[27,28]

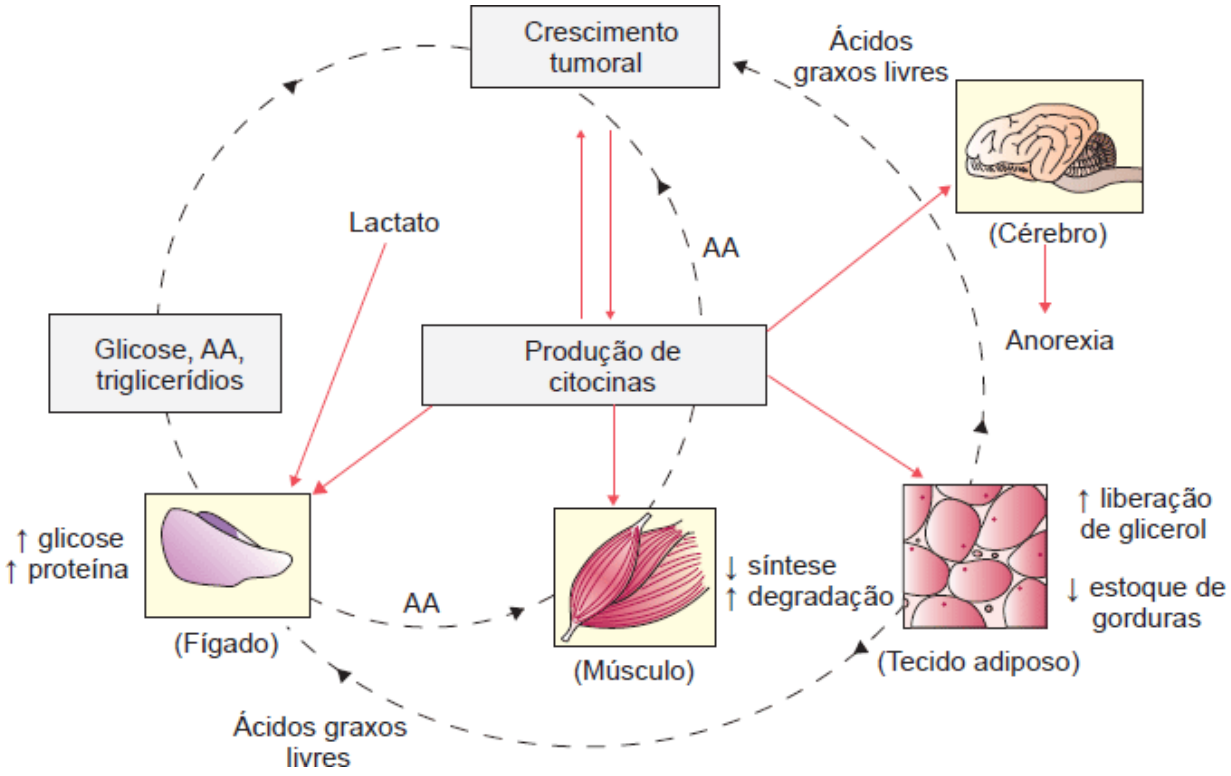


Figura 56.3 Efeito pleiotrópico das citocinas e sua relação com o desenvolvimento da caquexia. AA = aminoácidos.

Leptina

A perda de peso é potente estimulador da ingestão de alimentos em seres humanos e animais saudáveis. Nessa condição, neuropeptídios orexigênicos são produzidos e neuropeptídios anorexigênicos são inibidos, o que ocorre por meio de interação hormonal entre glucagon e colecistocinina. A leptina, hormônio secretado pelo tecido adiposo, integra o circuito homeostático de regulação do peso corpóreo, importante no desencadeamento da resposta adaptativa ao jejum. A perda de peso ocasiona redução na concentração de leptina proporcional à diminuição da gordura corpórea.[1] Baixas concentrações de leptina no cérebro aumentam a atividade dos sinais orexigênicos hipotalâmicos, que estimulam o apetite, causam redução do gasto energético e diminuem a atividade dos sinais anorexigênicos. Por sua vez, elevadas concentrações de leptina cerebral estão relacionadas à saciedade e ao aumento do gasto energético basal.

Em pacientes com câncer, a elevação das concentrações de citocinas pode causar aumento das concentrações de leptina ou interferir no *feedback* negativo de sua sinalização hipotalâmica. Com isso, ocorre interferência no mecanismo fisiológico normal de detecção de redução alimentar e peso corpóreo, de modo que, mesmo anorético e perdendo peso, o portador de neoplasia permanece com supressão do apetite e aumento da taxa metabólica.[29]

Neuropeptídio Y

Hormônio também associado à caquexia, o NPY é distribuído de modo abundante no cérebro e considerado o mais potente peptídio orexigênico. É ativado pela diminuição da leptina, faz parte de uma rede interconectada de substâncias orexigênicas, como galamina, insulina, peptídios opioides e outros. Entre suas ações, destacam-se o aumento da ingestão de alimentos, a diminuição do gasto energético e o aumento da lipogênese, promovendo equilíbrio energético positivo e aumento da reserva de gordura.[30] Estudos mostraram que os sistemas de controle da alimentação relacionados ao NPY são ineficazes em animais anoréticos portadores de tumor. A liberação de NPY no hipotálamo pode estar reduzida em animais com tumores, sendo esse efeito mais intenso à medida que a anorexia progride.[28]

Melanocortina

Constitui família de peptídios regulatórios que inclui o hormônio adrenocorticotrófico (*adrenocorticotropic hormone* – ACTH) e o hormônio estimulante dos melanócitos (*melanocyte-stimulating hormone* – MSH). Esse grupo de peptídios e seus receptores auxiliam na regulação do apetite e da temperatura corpórea. Em pacientes com neoplasia, apesar da perda de peso, esse sistema permanece ativo. Normalmente, esperar- se-ia regulação negativa dos sistemas anorexigênicos relacionados à melanocortina, de modo que sua atividade durante a caquexia neoplásica aumenta ainda mais a taxa metabólica, a anorexia e a perda de peso.[30]

Grelina

A grelina é hormônio peptídico predominantemente secretado por células epiteliais da região fúndica gástrica. É importante regulador de apetite e peso corpóreo, atua por meio de mecanismos centrais que envolvem o NPY e o peptídio agouti-associado, ambos potentes estimulantes do apetite no eixo hipotalâmico. As concentrações plasmáticas de grelina podem estar diminuídas em pacientes com anorexia-caquexia. Isso ocorre em decorrência de bloqueio na resposta adaptativa ao jejum, consequente à diminuição da expressão do mRNA da grelina no estômago, diminuindo assim o apetite. No entanto, ainda existem controvérsias a respeito das concentrações de grelina na circulação e sua ação em pacientes com neoplasia.[31]

Alterações metabólicas

Metabolismo dos carboidratos

As principais alterações metabólicas nos pacientes com câncer talvez ocorram no metabolismo dos carboidratos. As células neoplásicas malignas parecem ser capazes de captar de 10 a 50 vezes mais glicose do que as células normais, de forma que a presença do tumor aumenta o consumo de glicose. Experimentalmente, verificou-se que a taxa de captação de glicose pelas células tumorais está fortemente relacionada com o grau de malignidade e o poder de invasão dessas células.[32] Seria esperado, então, que a concentração plasmática de glicose diminuísse nos pacientes com câncer, mas isso não ocorre.

Há aumento da neoglicogênese hepática, o fígado passa a sintetizar glicose de modo contínuo a partir de substratos como aminoácidos provindos dos músculos, glicerol advindo da lipólise e do lactato liberado pelas células neoplásicas. Nas células neoplásicas, a glicose é degradada a lactato via glicólise anaeróbica. O lactato, por sua vez, é reconvertido em glicose no fígado, no ciclo de Cori (Figura 56.4). Essa via metabólica resulta no consumo de seis moléculas de adenosina trifosfato (*adenosine triphosphate* – ATP), de maneira que a manutenção desse processo resulta em gasto

energético pelo hospedeiro, que precisa consumir energia para converter o lactato em glicose, e em ganho de energia pelo tumor. Esse mecanismo causa espoliação energética do hospedeiro, contribuindo para degradação tecidual e perda de peso e de massa magra nesses pacientes.[2-4,6,33-37] Para se ter dimensão desse processo, pacientes com neoplasias malignas em estádios avançados e com perda de peso progressiva apresentam atividade do ciclo de Cori aproximadamente duas a três vezes maior que a medida nos pacientes com câncer sem perda de peso ou em indivíduos normais.[38]

Pacientes com neoplasia podem desenvolver, também, intolerância à glicose e resistência à ação da insulina. Resumidamente, a primeira é ocasionada pela diminuição da sensibilidade dos receptores das células beta e a segunda pela redução da sensibilidade dos tecidos periféricos ao hormônio.[39,40] Os resultados desse processo são o aumento de glicemia e insulinemia e respostas alteradas à infusão de glicose, lactato, ou à alimentação.

Cães com linfoma, mesmo antes do aparecimento de sinais clínicos de caquexia, já podem apresentar alterações no metabolismo dos carboidratos. Evidências indicam que essas alterações também podem ocorrer em cães com neoplasias malignas não hematopoéticas, que apresentaram maior elevação da insulina e do lactato plasmático do que cães saudáveis, em resposta ao teste intravenoso de tolerância à glicose.[41,42] Resultados semelhantes foram encontrados por Burt *et al.* em ratos acometidos por sarcoma.[43]

Essa alteração metabólica parece não se reverter com a remissão da neoplasia. Ogilvie *et al.* não observaram redução da hiperlactacidemia e hiperinsulinemia em cães com linfoma após extirpação completa dos tumores ou remissão quimioterápica com doxorrubicina.[44] No entanto, deve-se considerar que mais recentemente essas alterações passaram a ser discutidas e não se tem, ainda, consenso sobre sua extensão e significado. Porém, segundo um estudo realizado por Silva[45], em que avaliou as concentrações de lactato em 17 cães com diferentes neoplasias, foi verificado que o aumento do metabólito apresentou correspondência com o escore de condição corporal

abaixo ou acima do ideal, sexo feminino, idade acima de 7 anos e castração, assim como a hiperlactacidemia ocorreu em animais com neoplasias de origem de células redondas e mesenquimais, como ilustrado pela Figura 56.5.

Este resultado sugere que o aumento da concentração de lactato em cães portadores de neoplasia pode ser dependente de algumas variáveis individuais, como sexo, peso e escore corporal e tipo de tumor. Mais estudos sobre o metabolismo dos carboidratos são necessários para melhor entendimento a respeito dessa alteração.

Essas alterações metabólicas sugerem alguns cuidados especiais que devem ser tomados no manejo clínico desses pacientes. A infusão de glicose ou lactato, por exemplo, pode ser contraindicada. Vail *et al*. documentaram exacerbação da hiperlactacidemia em cães com linfoma mediante infusão de solução de Ringer com lactato de sódio.[34] As concentrações de lactato desses animais demonstraram-se elevadas antes, durante e após o término da infusão, em comparação às de cães saudáveis. O aumento no lactato sanguíneo induzido pela administração de solução de ringer com lactato pode criar carga metabólica adicional, implicando maior gasto energético pelo cão (no ciclo de Cori) e possível exacerbação de acidose metabólica, o que contraindica a infusão dessa solução nesses pacientes.

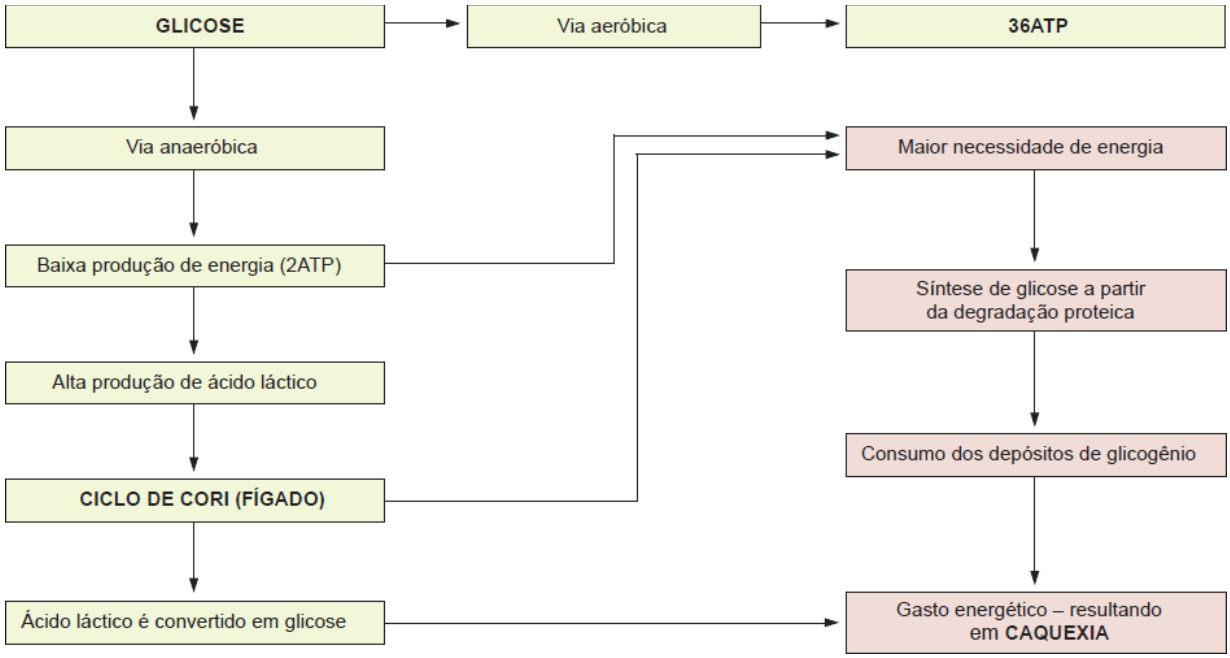


Figura 56.4 Alterações no metabolismo dos carboidratos em pacientes com neoplasia. ATP = adenosina trifosfato.

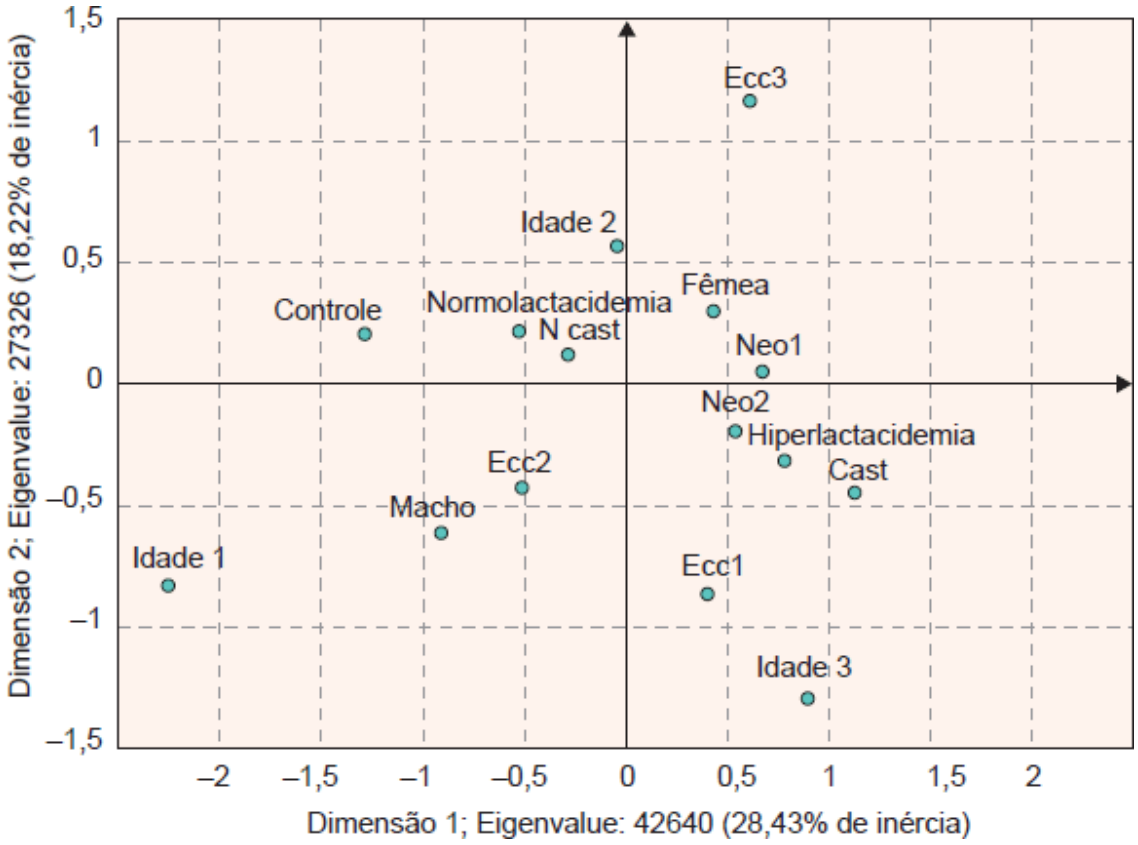


Figura 56.5 Mapa perceptual gerado pela análise de correspondência multivariada obtida entre as variáveis: concentração de lactato, ECC, grupo de neoplasia, sexo, idade e castração. ECC1: 1 a 3; ECC2: 4 a 6 e ECC3: 7 a 9; Cont = grupo-controle, Neo 1 = tumor de células redondas, Neo 2 = tumor de células epiteliais e mesenquimais; Idade 1: menos de 7 anos; Idade 2: 7 a 10 anos; Idade 3: mais de 10 anos; N cast = não castrado; Cast = castrado; Normo (Normolactacidemia) = 0,22 a 1,44 mmol/ℓ; Hiper = (Hiperlactacidemia): acima de 1,44 mmol/ℓ (valores de referência segundo o laboratório).

Da mesma forma, minimiza-se o fornecimento de carboidratos na alimentação desses animais. Após uma refeição rica em amido, a glicose se eleva por várias horas na corrente sanguínea. Em animais com essa alteração, a captação de glicose pelo tumor resulta em aumento da quantidade total de lactato produzido, tornando necessário que o paciente utilize suas reservas energéticas para converter o lactato em glicose novamente. A importância desse fato pôde ser verificada no estudo de Ogilvie *et al*.[46] Os autores estudaram a importância da dieta na recuperação de 22 cães com linfoma linfoblástico avançado. Os animais foram divididos em dois grupos, um foi alimentado com dieta rica em gordura, que apresentava 37% de extrato etéreo e 14% de carboidratos sobre a matéria seca, e o outro recebeu dieta com elevado teor de amido, com 9,0% de extrato etéreo e 58% de carboidratos. A remissão dos tumores foi alcançada com quimioterapia à base de doxorrubicina. Como resultado, 9 dos 10 cães (90%) que receberam a dieta rica em gordura alcançaram remissão total e 8 dos 12 cães (66,6%) alimentados com alimento rico em carboidratos alcançaram a remissão total das neoplasias. A glicose sanguínea média e as concentrações de lactato e insulina, obtidas durante provas de tolerância ao alimento, foram menores nos cães alimentados com a dieta rica em gordura. Esse estudo sugere que a modificação dietética é capaz de melhorar tanto a resposta inicial à quimioterapia como as alterações relativas ao metabolismo de carboidratos dos pacientes.

Metabolismo das proteinas

As alterações metabólicas induzidas pela neoplasia se refletem de forma significativa sobre o *turnover* das proteínas orgânicas, ou seja, o equilíbrio

entre síntese e catabolismo proteicos.[1,38,47] As células neoplásicas utilizam os aminoácidos como fonte de energia, via gliconeogênese, fato que se torna bastante importante a partir do momento em que a degradação exacerbada passa a exceder a síntese de aminoácidos e proteínas.

As depleções proteicas manifestam-se como atrofia da musculatura esquelética e de órgãos viscerais, miopatia e hipoalbuminemia. Clinicamente, a redução do estoque proteico e a atrofia da musculatura esquelética diminuem, no animal com câncer, sua capacidade de cicatrização de feridas, aumentam sua suscetibilidade a infecções e provocam diminuição da capacidade funcional de órgãos.

O catabolismo proteico está aumentado para fornecer ao organismo aminoácidos para a gliconeogênese, o que resulta em depleção de massa muscular esquelética. A redução na síntese proteica também concorre para esse quadro. Entre os fatores endócrino-metabólicos envolvidos, estão a resistência insulínica e a menor disponibilidade tecidual de aminoácidos que propiciem síntese proteica.[23,48] Diferentes vias proteolíticas foram relatadas como responsáveis pelo maior catabolismo dos músculos esqueléticos:

- O sistema lisossomal, que envolve principalmente a degradação de proteínas extracelulares e receptores de superfície de membranas
- O sistema citosólico cálcio-dependente, que atua em situações de trauma tecidual, necrose e autólise, promovendo proteólise
- A via ubiquitina-dependente de energia, responsável por acelerada proteólise em condições de estresse, como jejum, sepse, acidose metabólica, diabetes e durante a caquexia do câncer.[49]

Cães com câncer apresentaram concentrações plasmáticas significativamente mais baixas de treonina, glutamina, glicina, valina, cistina e arginina e concentrações mais elevadas de isoleucina e fenilalanina, quando comparados com cães normais.[33] Essas alterações do perfil de aminoácidos plasmáticos não se normalizaram após a extirpação cirúrgica dos tumores, o

que sugere que o câncer induza alterações a longo prazo no metabolismo proteico de cães.[37]

Estudos recentes isolaram dos esplenócitos de ratos com adenocarcinoma uma glicoproteína sulfatada de baixo peso molecular, denominada fator indutor de proteólise (*proteolysis inducing factor* – PIF), que induz o catabolismo dos músculos esqueléticos e a caquexia *in vivo*. Essa proteína também foi isolada da urina de pacientes humanos portadores de câncer que apresentavam caquexia, mas não foi encontrada na urina de indivíduos normais ou em pacientes com perda de peso decorrente de trauma, cirurgia e sepse, nem em pacientes com neoplasia que apresentavam manutenção do peso corpóreo.[50]

Metabolismo das gorduras

A perda de massa gorda corporal é a responsável pela maior parte da redução de peso nos pacientes com neoplasia.[1,3,5,20,37,51] Animais e pessoas acometidos por câncer podem apresentar alterações significativas no metabolismo dos lipídios, como redução da lipogênese e aumento da lipólise, que resultam em elevação nas concentrações sanguíneas de ácidos graxos livres, lipoproteínas de muito baixa densidade e triglicerídios, e da atividade da lipoproteína lipase hormônio-dependente, com diminuição nas concentrações da lipoproteína lipase derivada do endotélio.[52] Cães acometidos por linfoma demonstraram alteração nas concentrações de colesterol associado a lipoproteínas e nas concentrações de triglicerídios associados a lipoproteínas.[36,37] Essas alterações metabólicas podem estar relacionadas com muitos problemas clínicos, como a imunossupressão, podendo resultar em menor sobrevida dos pacientes.[53]

O catabolismo do tecido adiposo na caquexia, entre outros fatores, tem sido atribuído à produção pelo tumor do fator mobilizador de lipídios (FML), o qual sensibiliza o tecido adiposo estimulando a atividade lipolítica.[47] Estudos com modelos animais sugerem que a produção de FML pelos tumores indutores de caquexia contribui para a diminuição da gordura corporal e o aumento do gasto energético, não existindo relação, no entanto, com a anorexia. Ratos que receberam FML apresentaram decréscimo de peso

corpóreo, a maior parte por diminuição do tecido adiposo, sem ocorrer alteração no consumo de líquidos ou alimento.[7]

Ao contrário do que ocorre com carboidratos e proteínas, observou-se que algumas células tumorais apresentam dificuldade para utilizar os lipídios como substrato energético. Esses achados apoiam a hipótese de que os alimentos com aumento relativo nos teores de gordura podem ser benéficos aos pacientes com neoplasia.[10] Além disso, os lipídios apresentam 2,25 vezes mais energia do que proteínas e carboidratos, de modo que sua elevação aumenta o teor energético do alimento e favorece o fornecimento de calorias aos pacientes.

Além de sua função energética, alguns ácidos graxos apresentam importantes funções metabólicas, como precursores dos eicosanoides.[54] Os ácidos graxos polinsaturados da família ômega-3 inibiram a tumorigênese e a disseminação do câncer em alguns modelos experimentais, confirmando os dados obtidos em investigações sobre prevenção e tratamento do câncer em seres humanos.[55] Estudos *in vivo* demonstraram que o ácido eicosapentaenoico (ômega-3) tem ação tumoricida seletiva sem causar lise de células normais[56] e reduz a degradação proteica sem alterar sua síntese, demonstrando, assim, efeito anticaquético. Esse ácido graxo parece, também, amenizar a acidose láctica induzida por endotoxinas em cobaias.[57]

A administração de ácidos graxos ômega-3 reduziu a produção de citocinas indesejáveis, como TNF-alfa, interleucina-1beta, interleucina-1 alfa e interleucina-2 alfa.[51] Saker sugere que aumento nos teores de ácidos graxos ômega-3 com redução nos de ômega-6 no alimento pode conferir atividade antitumoral à dieta.[58] Outros benefícios verificados em pacientes alimentados com dietas ricas em ácidos graxos polinsaturados ômega-3 foram maior tempo de sobrevida e melhora na qualidade de vida.[59]

Metabolismo energético

Um dos fatores associados à perda de peso no câncer é o aumento do gasto energético pelo paciente.[60] O metabolismo energético pode ser definido como a soma de reações químicas complexas e integradas, por meio das quais os

animais obtêm energia do ambiente e, assim, mantêm o funcionamento de todos os processos biológicos.

Animais com neoplasia podem apresentar importante alteração do gasto energético. Essa alteração, no entanto, não é uniforme, podendo-se verificar hipermetabolismo, normometabolismo, ou hipometabolismo, a depender do tipo e estádio do tumor e do tratamento empregado. Estudos por calorimetria indireta encontraram em pacientes com câncer taxa metabólica basal variando de 60% a mais de 150% do valor normal.[39] A elevação da taxa metabólica basal é, até certo ponto, compensada pela diminuição do gasto energético muscular voluntário, que representa em indivíduos normais aproximadamente 25% do gasto energético diário. Essa diminuição se dá por redução na atividade física, apatia, depressão e fadiga do paciente. Apesar da controvérsia sobre o assunto, acredita-se que exista um estado de hipermetabolismo ou catabolismo persistente nos estádios mais avançados da doença de muitos pacientes. As explicações para esse quadro estão relacionadas à soma de vários processos em curso, como a avidez das células neoplásicas malignas em captar glicose e aminoácidos e as alterações metabólicas e hormonais consequentes aos fatores produzidos pelo tumor e resposta orgânica do paciente, anteriormente descritos. Com isso, estabelece-se persistente desequilíbrio entre a ingestão de alimentos e o gasto energético, um processo significativo que pode contribuir para a perda de peso dos animais.

Estudos demonstraram que as proteínas mitocondriais denominadas desacopladoras (*uncoupling proteins* – UCP) estão envolvidas no controle do metabolismo energético e no desenvolvimento de caquexia no câncer. A UCP1 é expressa no tecido adiposo marrom, que tem como função oxidar o excesso de gordura e gerar calor, a UCP2 é distribuída e expressa na maioria dos tecidos corpóreos e a UCP3 é expressa no tecido adiposo marrom e na musculatura esquelética. A síntese das UCP é mediada por sinais orexigênicos e anorexigênicos. Os sinais orexigênicos diminuem e os anorexigênicos aumentam a atividade do sistema nervoso simpático, responsável por regular

o gasto energético, interferindo na regulação térmica promovida pelas UCP. A ativação das UCP no músculo e tecido adiposo branco pelas citocinas parece ser importante mecanismo molecular responsável pelo aumento da produção de calor nos animais com neoplasia.

Recomendações e suporte nutricional

A terapia nutricional é componente importante no tratamento de todo paciente com neoplasia, em especial no portador de caquexia neoplásica. Nutrientes específicos podem reduzir a toxicidade associada ao uso de quimioterápicos ou radioterapia, melhorar a resposta imunológica e fornecer substrato proteico-energético adequado para os pacientes. Os objetivos do suporte nutricional são prevenir ou corrigir deficiências nutricionais, minimizar os efeitos secundários do tratamento antineoplásico, melhorar a qualidade de vida e auxiliar na recuperação da condição corpórea do paciente. Outro aspecto importante no processo alimentar é educar e orientar os proprietários sobre as alterações no metabolismo e as necessidades nutricionais especiais desses pacientes.

O estabelecimento do suporte nutricional de cães e gatos com câncer inicia-se com a estimativa de suas necessidades proteicoenergéticas, calculadas a partir de seu peso e condição corporal. Essa estimativa deve considerar também os resultados dos exames laboratoriais e as informações colhidas no inquérito alimentar, incluindo qualidade e composição nutricional do alimento, quantidade fornecida e efetivamente consumida, hábitos alimentares do paciente e outras informações. Esse conjunto de observações deve, então, ser integrado aos conhecimentos disponíveis sobre a neoplasia específica que o paciente apresenta e os protocolos quimioterápicos ou cirúrgicos que foram ou serão implementados.

Uma vez estabelecido o alimento apropriado, o médico-veterinário deve definir sua quantidade e forma de administração. Pacientes com consumo voluntário de alimentos têm manejo alimentar simples. No entanto, aqueles

com hiporexia ou anorexia devem receber alimentação intensiva, por via enteral ou parenteral. Para isso, o profissional deve estar habilitado a reconhecer a importância desses procedimentos e a executá-los de modo adequado.

O perfil nutricional adequado de alimento destinado a cães e gatos portadores de neoplasia é, na realidade, algo subjetivo à prática clínico-nutricional de alguns profissionais que estudam o tema, com poucos estudos científicos publicados sobre o assunto. Os teores de proteína, energia, gordura e outros nutrientes são, na realidade, variáveis e, na prática, um intervalo de fornecimento pode ser considerado adequado. O que é satisfatório para um paciente pode não ser para outro, principalmente quando se somam doenças, como neoplasia acompanhada de cardiopatia ou nefropatia, alterando, assim, o perfil nutricional necessário ao animal. Ogilvie e Marks e Roudebush *et al.* propuseram algumas recomendações nutricionais, apresentadas na Tabela 56.1.[41,59] Além dessas, são apresentados os teores nutricionais médios de alimentos comerciais de alta energia, que talvez possam ser empregados satisfatoriamente em muitas situações.

Proteína

A elevação do teor proteico do alimento tem por base aumentar o fornecimento de aminoácidos para o paciente, na tentativa de compensar a maior demanda desses compostos. O objetivo é permitir que o animal consiga atender ao acelerado catabolismo proteico e, de alguma forma, manter ou até mesmo aumentar sua massa muscular, em situações de magreza ou caquexia. Essa elevada demanda é consequente à gliconeogênese hepática, captação e uso de aminoácidos pelo tumor, síntese de proteinas de fase aguda, síntese de compostos imunes, como células e anticorpos e reparação tecidual, entre outros. Existe correlação importante entre a massa magra de pacientes hospitalizados e sua aptidão imune e sobrevida. Pacientes em escore de condição corporal baixo, com perda das reservas nutricionais orgânicas,

demonstraram maior mortalidade do que aqueles em boa condição nutricional ou mesmo com sobrepeso.[61]

Carboidratos

Intolerância aos carboidratos, que se reflete em hiperglicemia e hiperinsulinemia, pode estar presente nos pacientes. Isso sugere que o amido passe a ser fonte menos interessante de energia. Amido tem para cães e gatos função energética na dieta, mas, como carnívoros, não têm necessidade metabólica desse composto. Toda a glicose sanguínea de cães e gatos pode ser sintetizada a partir de aminoácidos e glicerol. O consumo de glicose pelo tumor pode refletir-se, também, em gasto energético pelo hospedeiro e hiperlactacidemia, como abordado no item *Metabolismo dos carboidratos*, neste capítulo. Em razão dessas alterações metabólicas, torna-se prudente reduzir o fornecimento de carboidratos para animais com neoplasia.

Tabela 56.1 Recomendações nutricionais sugeridas para cães e gatos com câncer e teores nutricionais de dietas comerciais com elevada energia*.

Recomendações	Proteína bruta (%)	Carboidratos (%)	Gordura (%)	Ácidos graxos ômega-3*** (%)	Arginina (%)	Fibra bruta (%)
Cães com câncer	30-45	< 25	25-40	> 5	> 2,5	> 2,5
Gatos com câncer	40-50	< 25	25-40	> 5	> 2,5	> 2,5
Produtos (%)						
Dietas comerciais	30-36	20-33	18-22	-	-	2,5-

de alta energia para cães (seca)**						3,5
Dietas comerciais de alta energia para gatos (seca)**	34-42	20-30	18-22	-	-	2,5-3,5

* Valores expressos em porcentagem de matéria seca. **Valores médios de alguns produtos comerciais disponíveis, podendo ser versões superpremio de alimentos para filhotes. ***A relação ômega-6:ômega-3 deve estar entre 1:1 e 0,5:1. Os ácidos graxos eicosapentaenoico e docosaexaenoico são mais efetivos que o ácido alfa-linolênico e são encontrados apenas em óleos de peixe e algumas algas. Adaptada de Olgivie e Marks, 2000, e Roudebush *et al*., 2004.[49,51]

Gordura

A gordura é o composto com maior digestibilidade, teor energético e que mais confere palatabilidade à dieta. Assim, quanto mais gordura, maior a densidade energética e possivelmente maior a palatabilidade do alimento. Isso é importante em pacientes hiporéticos ou com aumento da taxa metabólica, situações frequentes nos animais com câncer. O fornecimento de alimentos com elevada energia faz com que mais facilmente os animais consigam ingerir calorias suficientes a fim de manterem o equilíbrio energético, necessitando para isso consumir menor volume de alimento. Além disso, a gordura parece ser utilizada com menor eficiência pelas células neoplásicas, de modo que existiria menor competição entre o hospedeiro e o tumor no uso desse nutriente.

Fibra

Um bom funcionamento intestinal depende de quantidade adequada de fibra. No entanto, a partir de certo ponto, a fibra passa a prejudicar o aproveitamento da dieta, por diminuir a digestibilidade dos nutrientes e diluir a energia do alimento, o que não é recomendável em determinados pacientes

com neoplasia. Outro aspecto importante em relação à fibra, que leva às recomendações da Tabela 56.1, é que sua fermentação intestinal gera a produção de ácidos graxos de cadeia curta, em especial o ácido butírico, o que é importante para a saúde intestinal e o controle de algumas neoplasias, como será visto adiante.

As recomendações de arginina, glutamina e ácidos graxos ômega-3 devem-se a seu papel metabólico e modulador na inflamação, ações que também serão discutidas mais adiante.

Dieta caseira para animais portadores de neoplasia

Por vezes, por questões de custo, disponibilidade ou recusa por parte do animal, o fornecimento de alimentos industrializados se torna difícil. Em relação à palatabilidade, alguns cães estão acostumados à dieta caseira ou as alterações da neoplasia ou quimioterapia tornam seu apetite bastante seletivo, sendo mais fácil lhes fornecer esse tipo de alimento. Nessas situações, o médico-veterinário pode lançar mão de uma formulação caseira. O estabelecimento de dieta caseira, no entanto, é mais complexo do que o uso de alimento industrializado. O proprietário deve estar disposto a cozinhar para seu animal, o que toma tempo e nem sempre é fácil. O custo do alimento, também, pode ser caro, em razão da necessidade de se empregar considerável proporção de carnes.

Deve-se sempre conversar e instruir de modo adequado o proprietário para que este esteja consciente da necessidade de manter o mais próximo possível a receita original prescrita para o animal. Modificações, às vezes consideradas pequenas e sem importância pelo proprietário, podem alterar de maneira significativa a composição nutricional do alimento. Na Tabela 56.2, são apresentadas duas receitas caseiras para cães e gatos com neoplasia. As duas fórmulas servem tanto para cães como para gatos. A primeira dieta apresenta como fonte proteica músculo bovino e a segunda, carne de frango.

Tabela 56.2 Receitas de alimento caseiro para cães e gatos com neoplasia.

Composição (% da matéria seca)		Fórmula (% da matéria original)	
Proteína bruta	41,7	Arroz cozido	30
Carboidrato	27,8	Músculo gordo	42
Extrato etéreo	24,4	Fígado	8
Fibra bruta	1,4	Cenoura	15
Matéria mineral	4,7	Carbonato de cálcio	0,6
Umidade	53	Levedura de cerveja	0,8
Cálcio	0,8	Suplemento mineral e vitamínico*	0,6
Fósforo	0,5	Sal	0,1
Potássio	0,6	Óleo de soja	3
Sódio	0,24	Energia metabolizável	2,33 kcal/g
Magnésio	0,05	–	–

Composição (% da matéria seca)		Fórmula (% da matéria original)	
Proteína bruta	45	Arroz cozido	32
Carboidrato	27,8	Músculo gordo	36

Extrato etéreo	23,1	Fígado	8
Fibra bruta	1,5	Cenoura	15
Matéria mineral	3,7	Carbonato de cálcio	0,6
Umidade	53,1	Levedura de cerveja	1
Cálcio	0,8	Suplemento mineral e vitamínico*	0,6
Fósforo	0,5	Sal *light***	0,2
Potássio	0,6	Óleo de soja	6
Sódio	0,22	Energia metabolizável	2,34 kcal/g
Magnésio	0,05	–	–

* Considerando a média de vários produtos comerciais completos e balanceados para cães e gatos.
**Sal *light* é a mistura de cloreto de sódio com cloreto de potássio, entrando como fonte de sódio e potássio.

Modo de preparo

Se possível, cozinhar o arroz, as carnes, o fígado e a cenoura separadamente. A formulação foi feita considerando o ingrediente *cozido*. O cozimento altera a quantidade de água do alimento, podendo causar alterações na composição nutricional final da dieta caso a mistura seja feita com os ingredientes crus. Como alternativa, pode-se refogar as carnes, o fígado e os legumes juntos e misturá-los posteriormente ao arroz, preparado em separado. Sal e óleo podem ser incorporados durante o preparo do alimento. Empregam-se as

quantidades indicadas de sal como um guia, alterando-as de acordo com a necessidade de preparo da dieta. O fígado e a levedura de cerveja entram como fontes naturais de vitaminas e minerais. O fígado pode ser oferecido, alternativamente, em dias intercalados. Por exemplo, em vez de se incluir fígado e carne ao mesmo tempo, pode-se fornecer apenas fígado duas vezes por semana e apenas a carne nos demais dias.

É necessário pesar cada ingrediente na quantidade calculada para a fórmula após o cozimento. Os minerais (fosfato bicálcico, carbonato de cálcio e suplemento vitamínico e mineral) e a levedura de cerveja não devem ser cozidos e são adicionados após o alimento esfriar. Misturar todos os ingredientes após a pesagem e oferecer ao animal a quantidade total de alimento dividido em, no mínimo, duas refeições diárias. Após a adição do suplemento vitamínico e mineral e da levedura de cerveja, o alimento poderá ser aquecido somente em banho-maria. Portanto, recomenda-se que esses ingredientes sejam adicionados à dieta no momento em que esta for oferecida.

Como calcular e prescrever a dieta

Ao ser avaliado fisicamente, pesa-se o animal e estima-se sua necessidade energética de manutenção (NEM), em quilocalorias (kcal) de energia metabolizável por dia. Pode-se estimá-la por meio das fórmulas:

- Cães: NEM (kcal por dia) = $95^{*} \times (\text{peso corporal em kg})^{0,75}$
- Gatos: NEM (kcal por dia) = $100 \times (\text{peso corporal em kg})^{0,67}$ para não obesos; $130 \times (\text{peso corporal em kg})^{0,4}$ para obesos.

As fórmulas anteriores estimam a necessidade energética de um paciente saudável, sem doenças. No entanto, as alterações impostas pela neoplasia maligna, anteriormente exploradas, terminam por aumentar, na maioria dos casos, as necessidades energéticas do paciente. A doença catabólica resulta em aumento de 20 a 50% das necessidades energéticas diárias.[62] Sendo assim, os valores estabelecidos devem sempre ser tomados como um guia e os ajustes na quantidade devem ser realizados quando o paciente indicar a

necessidade dessa medida. O hipercatabolismo e os fatores de caquexia em geral resultam em perda de peso e é necessário maior fornecimento de alimentos nessa situação.

A quantidade de alimento a ser administrada deve ser calculada considerando-se a NEM do paciente e a energia metabolizável (EM) do alimento. Essa última pode ser verificada diretamente junto ao fabricante do alimento industrializado. Na ausência dessa informação, pode-se estimá-la a partir da composição de rótulo dos alimentos pelas fórmulas:

- Cães:
  - EB (kcal/g) = (5,7 × g PB) + (9,4 × g EE) + [4,1 × (g ENN + g FB)]
  - CDE = 91,2 – (1,43 × % FB na MS)
  - ED (kcal/g) = EB × CDE/100
  - EM (kcal/g) = ED – (1,04 × g PB)[63]
- Gatos:
  - EB (kcal/g) = (5,7 × g PB) + (9,4 × g EE) + [4,1 × (g ENN + g FB)]
  - CDE = 87,9 – (0,88 × % FB na MS)
  - ED (kcal/g) = EB × CDE/100
  - EM (kcal/g) = ED – (0,77 × g PB).[63]

Em quê: EB = energia bruta; CDE = coeficiente de digestibilidade da energia; PB = proteína bruta do rótulo; EE = extrato etéreo, ou gordura do rótulo; FB = fibra bruta do rótulo; ENN = extrativos não nitrogenados; MS = matéria seca; ED = energia digestível; EM = energia metabolizável.

Os extrativos não nitrogenados (ENN) não são informados no rótulo do alimento e podem ser calculados pela fórmula:

- ENN = 100 – (% proteína bruta + % umidade + % matéria mineral + % extrato etéreo + % fibra bruta).

De posse das informações a respeito da NEM do paciente e da EM do alimento, a quantidade a ser fornecida é calculada como:

• Quantidade de alimentos (gramas) = NEM/EM alimento.

Caso se empregue uma das fórmulas caseiras, a energia metabolizável do alimento já se encontra indicada na própria Tabela 56.2, devendo esta ser utilizada para a definição da quantidade de alimentos.

Exemplo de prescrição de dieta caseira para cães:

• Cálculo e prescrição da dieta para cão adulto de 10 kg
• EM da dieta = 2,33 kcal por g (dieta à base de carne).

Etapa I: calcular a necessidade energética do animal

• NEM = 95 × (peso em kg)^{0,75}
• NEM = 95 × (10)^{0,75} = 95 × (5,6)
• NEM = 534,2 kcal por dia.

Alternativamente, o peso metabólico pode ser calculado como a raiz quarta do peso corpóreo elevado ao cubo. Para isso, multiplicar o peso por ele mesmo três vezes (no exemplo: 10 × 10 × 10 = 1.000) e calcular a raiz quadrada no número obtido duas vezes consecutivas (no exemplo: raiz de 1.000 = 31,62; raiz de 31,62 = 5,6).

Etapa II: calcular a quantidade de alimento a ser administrada por dia em gramas

• Quantidade de alimento = NEM/EM dieta
• Quantidade de alimento = 534,2/2,33
• Quantidade de alimento = 229,3 g por dia, ou aproximadamente 230/dia.

Etapa III: calcular a quantidade de cada ingrediente da dieta

Após calcular a quantidade a ser administrada em gramas por dia da dieta, calcula-se a quantidade de cada ingrediente da mistura, como na Tabela 56.3.

Etapa IV: como prescrever

Observações: deve-se conversar com o proprietário sobre a importância de se manter as quantidades determinadas dos ingredientes. Alguns alimentos são necessários em quantidade muito pequena, de forma que sua quantificação depende de uma balança adequada, o que pode não existir na casa do proprietário. Assim, ajudá-lo a definir como medirá as quantidades ou volumes de modo a manter o perfil nutricional da dieta é importante. Alimentos como o fosfato bicálcico, por exemplo, são extremamente concentrados em nutrientes. No exemplo anterior, uma variação de apenas 1 g para menos significa o não fornecimento de cálcio e fósforo, ao passo que uma variação de 1 g para mais implica fornecimento excessivo desses elementos, podendo causar problemas ao animal. Para gatos, recomenda-se suplementar taurina (40 mg/kg de peso corporal por dia) e, além disso, durante o preparo dos alimentos, a água do cozimento não deve ser desprezada, pois contém boa parte da taurina das carnes. Uma alternativa prática é mandar preparar em farmácias de manipulação os ingredientes necessários em muito pequena quantidade, como cálcio, fosfato bicálcico, ou taurina, e recomendar ao proprietário que abra e misture o conteúdo do papelote ou da cápsula ao alimento do animal na hora do fornecimento. Outra opção é o proprietário preparar alimento suficiente para vários dias e congelá-lo, pois isso implica na mistura de quantidades maiores, mais facilmente medidas por uma balança de cozinha.

Tabela 56.3 Quantidade de cada ingrediente da mistura.

Ingredientes	Fórmula (%)
Arroz cozido	30
Músculo gordo	42
Fígado	8

Cenoura	15
Carbonato de cálcio	0,6
Levedura de cerveja	0,8
Suplemento mineral e vitamínico	0,6
Sal	1
Óleo de soja	3

Por exemplo, arroz*:

Do total calculado (230 g), 30% será arroz:

230g da dieta ———————— 100% (total)

X gramas de arroz ———— 30% (% de arroz)

X = 69 g de arroz por dia

* Realizar esse cálculo para todos os ingredientes.

Dieta calculada

Uma vez calculada a alimentação diária do animal, o proprietário deve receber a informação da quantidade, em gramas por dia, de cada alimento que integrará a dieta do paciente, como no exemplo a seguir:

- Arroz cozido: 69 g/dia
- Músculo gordo: 96,3 g/dia
- Fígado: 18,3 g/dia
- Cenoura: 34,4 g/dia

- Carbonato de cálcio: 1,4 g/dia
- Levedura de cerveja: 2,32 g/dia
- Suplemento mineral e vitamínico: 1,4 g/dia
- Sal: 0,2 g/dia
- Óleo de soja: 6,9 mℓ/dia.

Fornecimento da dieta e controle do consumo

Para cães, tanto o alimento industrializado como o caseiro é dividido em duas refeições diárias. Para gatos, o alimento está sempre disponível o dia todo, mas a quantidade oferecida deve ser calculada, como anteriormente especificado, de modo a se ter controle do consumo de energia. Mesmo para cães, deixar o alimento sempre à disposição pode ser uma medida interessante para estimular o consumo e aumentar a ingestão de calorias, em especial nos animais com hiporexia secundária à neoplasia ou à quimioterapia.

No entanto, mecanismos ou protocolos de registro do consumo de alimentos são fundamentais. De nada adiantará selecionar ou formular um alimento adequado e fornecê-lo em quantidades corretas se não houver monitoramento da ingestão. Saber exatamente o quanto o animal está comendo é importante para interpretar de modo correto as alterações de saúde e da condição corporal que se seguem ao estabelecimento do novo plano nutricional. Um paciente que perde peso, mas não apresenta consumo satisfatório de calorias, apresenta-se em condição completamente diversa de outro que, mesmo ingerindo toda a quantidade de energia ou alimento estabelecida, continua a perder peso. Essa informação, que pode ser bastante importante no prognóstico e na compreensão da situação metabólica do paciente, só pode ser obtida se o médico-veterinário tiver estabelecido corretamente a necessidade energética e a quantidade de alimentos necessária para o animal e, ao mesmo tempo, tiver monitorado seu consumo de modo adequado.

Pacientes que apresentam consumo voluntário insatisfatório (inferior a 70% das necessidades energéticas estipuladas) por mais de 3 dias ou encontram-se

anoréticos devem receber terapia nutricional intensiva, enteral ou parenteral, conforme ilustrado na Figura 56.5.

Terapia nutricional enteral

Durante muito tempo, o trato gastrintestinal dos pacientes em estado crítico foi considerado um órgão fisiologicamente inativo e de pouco significado fisiopatológico, apresentando assim importância secundária nos processos de recuperação.[64,65] Porém, nas últimas décadas, esse paradigma modificou-se. Atualmente, destaca-se o papel central do intestino no metabolismo intermediário da glicose e de alguns aminoácidos, em especial da glutamina, realizado nos enterócitos antes de sua passagem para o fígado.[66] Um segundo aspecto relevante é sua função como barreira protetora, constituída pelos enterócitos e tecido linfoide intestinal, que impedem a passagem de bactérias e toxinas do lume intestinal para a corrente circulatória.[66-70]

As neoplasias são indicativos clínicos muito frequentes para o uso do suporte nutricional enteral.[71] Animais inapetentes, mas que apresentem o trato gastrintestinal funcional devem ser prioritariamente alimentados via sonda nasoesofágica, esofágica ou gástrica.[72-75]

A terapia nutricional enteral pode ser definida como conjunto de procedimentos empregados na manutenção ou recuperação do estado nutricional do paciente, por meio do fornecimento de nutrientes no lume do trato gastrintestinal, que podem ser administrados por boca, sondas ou ostomias.[76] Sempre que possível, o uso do suporte nutricional enteral é preferível ao parenteral, por ser mais próximo do fisiológico, seguro, econômico, ser nutricionalmente completo, além de garantir o fornecimento de nutrientes ao lume intestinal, mantendo assim a integridade da mucosa e evitando a translocação bacteriana.[66,77-80] A presença de nutrientes no lume representa estímulo trófico poderoso para a mucosa desse órgão. A absorção de nutrientes diretamente do lume intestinal corresponde a 70% da necessidade energética dos colonócitos e 50% da necessidade dos enterócitos, sendo o restante suprido pela corrente circulatória.[66] A mucosa intestinal

apresenta a maior taxa de multiplicação e renovação celular de todo o organismo, consome nesse processo até 50% da necessidade proteica dos animais. Dessa maneira, demonstra-se a importância da administração de nutrientes para o intestino, sem os quais o órgão apresenta rápida e pronunciada atrofia.

A colocação da sonda pela via nasoesofágica é o método mais indicado para cães e gatos doentes que necessitam de suporte nutricional por período inferior a 1 semana.[81,82] Os nutrientes são administrados na porção distal do esôfago. As vantagens dessa técnica são baixo custo, facilidade, aceitação pelo paciente e dispensa da anestesia geral. As sondas nasoesofágicas que podem ser empregadas são as siliconizadas descartáveis da marca Mark Med® ou sonda Levine da marca Medical's®. Inicialmente, deve-se estimar o comprimento da sonda que será colocada no esôfago pelo seu posicionamento desde o plano nasal até a extensão do sétimo espaço intercostal. Em seguida, marca-se essa medida com o auxílio de um marcador de esparadrapo que será aderido no tubo. Lubrifica-se então a ponta da sonda com lidocaína a 5% mantendo-se a cabeça do paciente em posição normal. Posteriormente, coloca-se a sonda na face ventrolateral de uma das narinas externas (direita ou esquerda), introduzindo-a na cavidade nasal escolhida na direção caudoventral e medial. Ao se introduzir cerca de 3 cm na narina, encontra-se uma barreira anatômica, o septo mediano, no piso da cavidade nasal. Em caso de dificuldade para ultrapassar essa barreira, pode-se empurrar as narinas externas dorsalmente para facilitar a abertura do meato ventral. Levanta-se, então, a extremidade proximal da sonda, avançando-a para o interior da orofaringe. A confirmação inicial de que a sonda está dentro do esôfago é feita injetando-se cer-ca de 5 mℓ de solução glicofisiológica estéril pelo tubo. A ausência do reflexo de tosse ou espirro sugere que a posição esofágica foi atingida. A confirmação definitiva de posicionamento deve então ser realizada por radiografia torácica. A fixação da sonda pode ser feita com cola de cianocrilato, na linha média nasal dorsal. Usa-se colar elisabetano para proteção do tubo. Uma ilustração do procedimento de colocação da sonda

nasoesofágica encontra-se na Figura 56.6. Descrição mais completa dessa técnica pode ser encontrada no livro *Cirurgia de pequenos animais.*[83]

O pequeno diâmetro desse tipo de sonda permite apenas a administração de dietas líquidas sem partículas, o que dificulta o suprimento energético e proteico de animais debilitados e desnutridos. As complicações associadas ao seu uso incluem possível obstrução da sonda, remoção pelo próprio animal, epífora, atraso no esvaziamento gástrico, aspiração, vômitos, diarreia, hipopotassemia, além de moléstias nasais e faríngeas relacionadas ao uso por período prolongado.[81-84]

Como dieta, recomendam-se alimentos enlatados hipercalóricos desenvolvidos para essa finalidade, diluídos em água. A quantidade de água a ser adicionada depende da viscosidade final do alimento e de sua facilidade ou dificuldade de infusão pela sonda. Destaca-se que os alimentos úmidos enlatados convencionais de manutenção produzidos no Brasil não apresentam densidade energética suficiente para serem diluídos em água e infundidos. Esses alimentos apresentam entre 0,85 e 1 kcal/mℓ e, se diluídos em água, a densidade energética final será tão baixa que não será compatível o fornecimento de calorias com a capacidade estomacal do paciente e sua necessidade hídrica. O excesso de alimento no estômago terminará por estimular o vômito e o excesso de água causará sobrecarga hídrica. Estima-se em 40 mℓ/kg de peso corpóreo o volume máximo de alimento que deve ser infundido por refeição no estômago de um animal anorético há mais de 3 dias. Essa quantidade pode ser elevada até o máximo de 80 mℓ/kg de peso corpóreo por refeição, após 1 semana de realimentação.

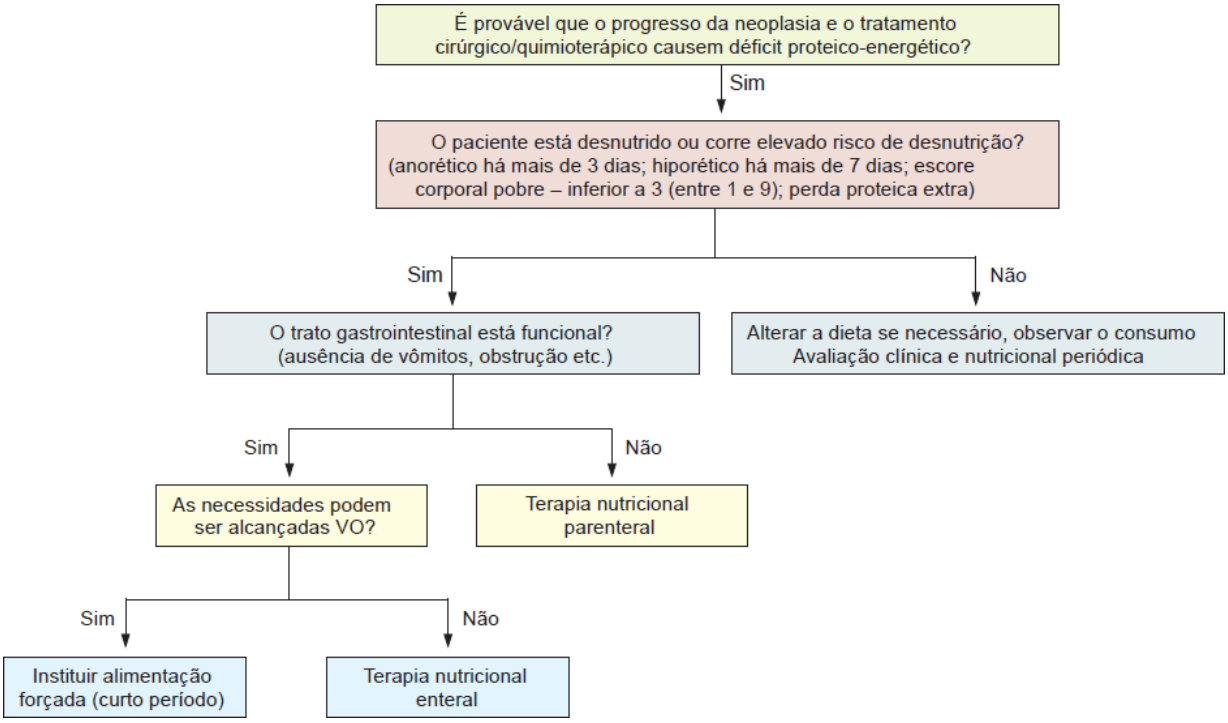


Figura 56.6 Dendrograma para a instituição de terapia nutricional intensiva. VO = via oral.

As dificuldades de se encontrar produtos hipercalóricos desenvolvidos para suporte enteral em locais fora de grandes centros, aliado a seu elevado custo, fizeram com que o Serviço de Nutrição Clínica do Hospital Veterinário da FCAVJ-UNESP desenvolvesse algumas fórmulas caseiras, estabelecidas para serem de fácil uso e de baixo custo, facilitando o emprego desse tipo de suporte nutricional. Duas fórmulas com elevada proteína e energia podem ser encontradas na Figura 56.7, bem como o guia de prescrição e cálculo das quantidades.

Destaca-se, no entanto, que sempre se deve dar preferência ao emprego de um alimento comercial completo e balanceado desenvolvido para essa finalidade. Para sua administração, a quantidade a ser fornecida por dia pode ser estabelecida a partir da necessidade energética do paciente e da quantidade de energia metabolizável do alimento, que é informada pelo próprio fabricante. Uma vez definida a quantidade de alimento, essa quantidade total pode ser misturada com água no liquidificador, de forma a adquirir consistência adequada e fornecida como especificado na Figura 56.7. Para o

cálculo da necessidade hídrica, procede-se também como especificado na Figura 56.7.

Pacientes muito debilitados e prostrados não devem receber de imediato a quantidade total de energia metabolizável que necessitam. Para esses, recomenda-se a infusão apenas de sua necessidade energética de repouso. Essa medida é importante para se evitar transtornos metabólicos e digestivos, não sobrecarregando um animal que pode apresentar déficits funcionais decorrentes de caquexia e neoplasia. Uma vez que este apresente melhora do quadro clínico, aumenta-se progressivamente a quantidade de calorias fornecidas até o atendimento completo de sua necessidade energética de manutenção. Não se deve, tampouco, infundir mais energia do que a correspondente à necessidade de manutenção do paciente. Mesmo que se evidencie acentuado estado hipermetabólico, com aumento da necessidade calórica, não é seguro alimentá-lo em excesso.

A técnica de colocação da sonda por esofagostomia é também de fácil realização (Figura 56.8). A permanência do tubo esofágico apresenta pouco desconforto para o animal.[71] A simplicidade de manejo da sonda e da administração do alimento permite melhor cooperação dos proprietários, minimizando os custos de internação em clínicas e hospitais veterinários.[85] Outra vantagem é o maior diâmetro do tubo, o que viabiliza a administração de maior quantidade de alimento, inclusive alimento mais grosseiro, próximo ao geralmente consumido por cães e gatos.[86-89] Como sonda esofágica, pode-se empregar para cães os tubos de PVC (Embramed®) e Levine (Medical's®) e para cães e gatos a sonda de Foley (Embramac®). A experiência dos autores tem demonstrado ser esse último tipo o mais aceito pelos animais, principalmente por gatos, com menor ocorrência de vômito. As complicações associadas a essa técnica são infecção do campo operatório, edema de face por pressão exercida pela bandagem, esofagite, aspiração de alimento, obstrução das vias aéreas superiores, disfagia, vômito, saída da sonda pela cavidade oral e gastrite.[62,90,91]

A experiência clínica dos autores tem demonstrado ser essa a técnica de eleição nas situações em que o suporte enteral se fará por período superior a 1 semana.[61,88] A sonda tem baixo custo, é facilmente encontrada e o procedimento de colocação é simples, podendo ser feito em qualquer clínica veterinária habilitada à realização de procedimento anestésico e pequenas cirurgias. Ilustração da colocação desse tubo pode ser vista na Figura 56.8. Descrição mais completa da técnica é encontrada no livro *Cirurgia de pequenos animais.*[83]

Em razão da importância do suporte nutricional enteral, toda situação em que se prevê hiporexia ou anorexia deve ser considerada indicativa da colocação de tubo esofágico. Exemplos são cirurgias orais extensas que necessitam de longo período pós-cirúrgico, no qual o consumo de alimentos é contraindicado e há o estabelecimento de quimioterapia agressiva, que com frequência resultam em anorexia, perda de peso e caquexia. Nessas situações, antes do início da quimioterapia, quando o paciente encontra-se ainda compensado do ponto de vista clínico ou no próprio plano cirúrgico de um procedimento que resultará em dificuldade ou impossibilidade de deglutição, o clínico já deve pensar em colocar o tubo enteral. Essa medida pode evitar uma situação comum, quando após algum tempo de quimioterapia o paciente passa a apresentar considerável deterioração de seu estado nutricional e, só então, a terapia nutricional enteral passa a ser cogitada. Nesse momento, dois fatores complicadores podem estar presentes: primeiro, já houve deterioração da condição nutricional, com piora no prognóstico do paciente; segundo, a debilidade instalada pode dificultar em muito o procedimento anestésico necessário à colocação do tubo.

A técnica de gastrostomia é considerada forma efetiva de suporte nutricional para cães e gatos, da mesma forma que a esofagostomia, podendo ser utilizada por longos períodos (meses a anos).[75] Consiste em via segura por proporcionar digestão eficiente. As funções do estômago de mistura, digestão e estocagem permanecem íntegras, além do diâmetro das sondas utilizadas permitir a administração de alimentos mais consistentes e sob a forma

polimérica (não digerida). Há, normalmente, boa aceitação por parte do paciente, com facilidade de reinício da alimentação oral ou espontânea, mesmo com a permanência do tubo.[92,93] No entanto, esse método apresenta como desvantagens a necessidade do uso de anestesia geral e de aparelho especial para a colocação dos tubos, o fato de as sondas não poderem ser removidas em período inferior a 5 dias e o extravasamento de conteúdo alimentar do estômago para a cavidade abdominal poder resultar em peritonite.[94]

Os pacientes candidatos a essa terapia são aqueles acometidos por neoplasias orofaríngeas, esofágicas, hepáticas e os com anorexia resultante do tratamento quimioterápico. Porém, a gastrostomia fica contraindicada nas situações de vômitos incoercíveis, nos distúrbios gastrentéricos, nos quadros de ascite e em pacientes que necessitam de suporte nutricional por período inferior a 5 dias.[95] A técnica de colocação do gastrotubo com o uso de aplicadores está ilustrada na Figura 56.9.

Terapia nutricional parenteral

A terapia nutricional parenteral (TNP) consiste na administração de todas ou parte das exigências nutricionais diárias pela via intravenosa.[96] A administração de todas as necessidades nutricionais, incluindo calorias, aminoácidos, lipídios, vitaminas e minerais é denominada nutrição parenteral total. Nela, todas as necessidades nutricionais conhecidas são infundidas dentro de um período de 24 h, incluindo a totalidade das necessidades energéticas do paciente. A administração de apenas parte das necessidades nutricionais é denominada nutrição parenteral parcial[74], que pode ou não incluir lipídios e microelementos. Normalmente, na nutrição parenteral parcial (NPP) são administrados os eletrólitos e vitaminas necessários e apenas parte das necessidades energéticas e de aminoácidos do paciente.[91]

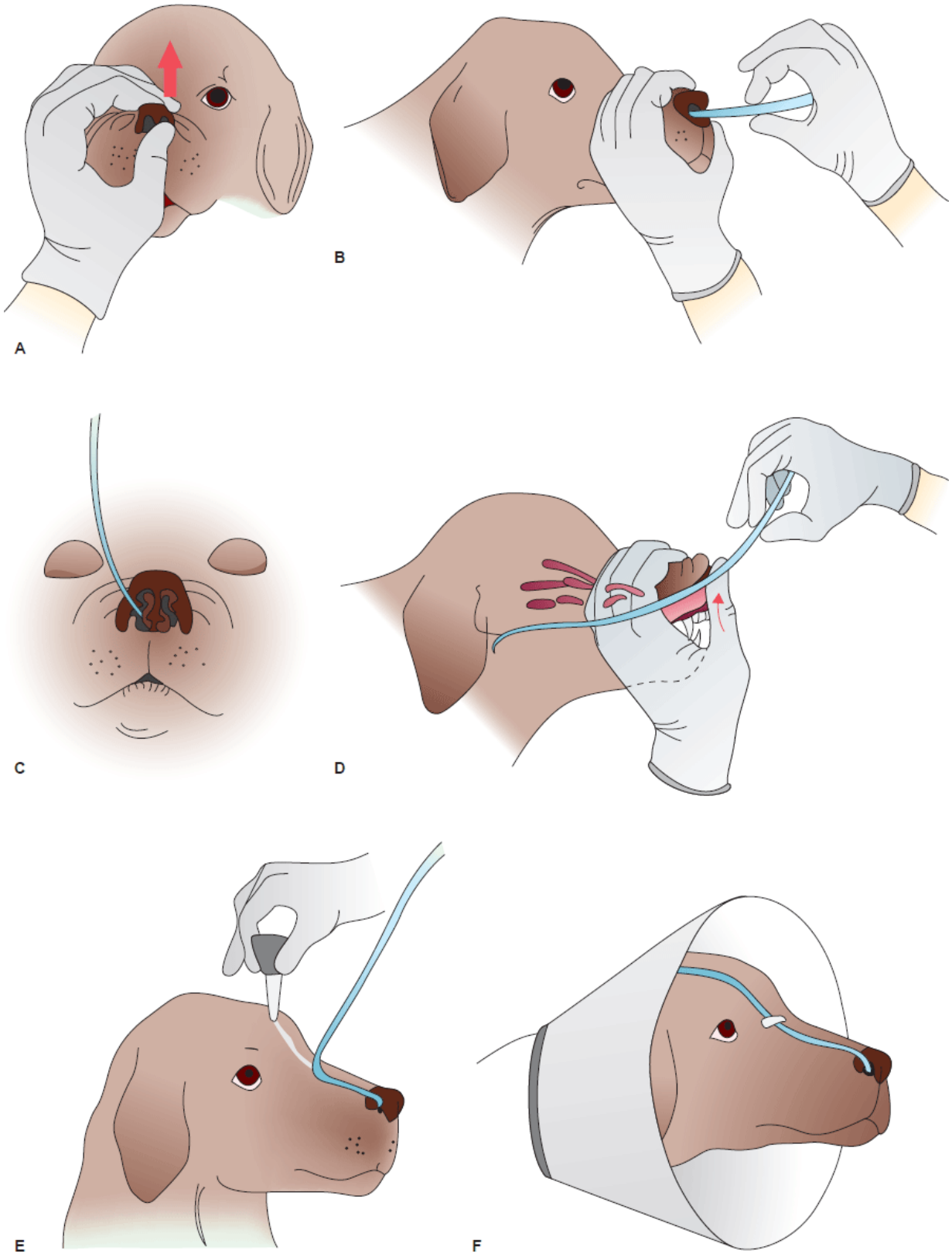


Figura 56.7 Ilustração da técnica de colocação da sonda nasoesofágica. **A.** Elevação dorsal das narinas. **B.** Introdução da sonda na narina. **C.** Posição da sonda dentro da narina. **D.**

Elevação das narinas para facilitar a passagem do tubo pelo septo mediano. **E.** Fixação da sonda. **F.** Colocação do colar elisabetano.

PROTOCOLO DE NUTRIÇÃO ENTERAL PARA CÃES E GATOS SERVIÇO DE NUTRIÇÃO CLÍNICA – HVGLN/FCAVJ/UNESP, JABOTICABAL

1 PACIENTES EM ESTADO CRÍTICO E QUE NÃO SUPORTAM GRANDE VOLUME DE ALIMENTO

1.1 Determinação das necessidades energéticas dos animais: 1.2 Pesar o animal: (_____) kg

1.3 Calcular a necessidade energética de repouso (NER):

NER = 70 × (peso corpóreo em kg)^{0,75}

NER = (_____) kcal por dia

2 PACIENTES EM MANUTENÇÃO QUE PODEM RECEBER ALIMENTO EM QUANTIDADE NORMAL

2.1 Determinação das necessidades energética de cães:

2.1.1 Pesar o animal: (_____) kg

2.1.2 Calcular a necessidade energética de manutenção (NEM):

NEM = 95 × (peso corpóreo em kg)^{0,75}

NEM = (_____) kcal por dia

2.2 Determinação das necessidades energéticas de gatos:

2.2.1 Pesar o animal: (_____) kg

2.2.2 Calcular a necessidade energética de manutenção (NEM):

NEM = 100 × (peso corpóreo em kg)^{0,67}

NEM = (_____) kcal por dia

3 CALCULAR A NECESSIDADE HÍDRICA (NH) (CÃES E GATOS)

NH = peso vivo × 70 mℓ = (_____) mℓ por dia

Considerar o volume fornecido pelo alimento

Suplementação hídrica via sonda = NH – volume de alimento = (_____) mℓ por dia

4 DIETAS CASEIRAS PARA UTILIZAÇÃO VIA SONDA NASOESOFÁGICA

Dieta 1[a]	Dieta 2[b]

1,1% Nutrition® ou Mucilon®	3,9% Nutrition® ou Mucilon®
1,1% dextrose	1,6% dextrose
15,3% extrato solúvel de soja[c]	63,4% ração em lata para gatos
11,4% creme de leite	7,7% creme de leite
69,5 % água	21,9% água
0,8% suplemento vitamínico-mineral	0,8% suplemento vitamínico-mineral
0,5% Ornitargim®	0,5% Ornitargim®
0,3% cloreto de potássio (KCl) a 20%[d]	0,3% cloreto de potássio (KCl) a 20%[d]
PB: 32,1%, EE: 27,3 e EM: 0,96 kcal/mℓ	PB: 32,5, EE: 26,4 e EM: 0,96 kcal/mℓ

[a] Para uso em sondas com 6 ou 8F.
[b] Para uso em sondas com mais de 10F.
[c] Composição: PB = 41%, EE = 22%, U = 6%.
[d] Gatos: adicionar 30 mg de taurina por 100 mℓ de alimento.

Exemplo – Dieta selecionada: alimento para sonda de 6 a 8F. Energia metabolizável (EM) da dieta = 0,96 kcal por mℓ

Etapa I: Calcular a necessidade energética do animal

$NEM = 95 \times (\text{peso em kg})^{0,75}$

$NEM = 95 \times (10)^{0,75}$

NEM = 534,22 kcal por dia

Etapa II: Calcular a quantidade de alimento a ser administrada por dia em mililitros

Quantidade de alimento = NEM/EM dieta

Quantidade de alimento = 534,22 kcal por dia/0,96 kcal por mℓ

Quantidade de alimento = 556,48 mℓ por dia (560 mℓ , aproximadamente)

Etapa III: Calcular a quantidade de cada ingrediente da dieta

Após calcular a quantidade a ser administrada em mℓ /dia da dieta, calcula-se a quantidade de cada ingrediente da mistura, como no exemplo a seguir.
Exemplo (dieta para sonda 6 a 8F):
Nutrilon®:
Do total calculado (560 mℓ), 1,1% será composto por Nutrilon®:
560 mℓ da dieta ———————————————— 100% (total)
X gramas de Nutrilon® ———————— 1,1% (% de Nutrilon® na fórmula)
X = 6,16 g de Nutrilon® por dia (realizar este cálculo para todos os nutrientes)
Fórmula final:
6,16 g de Nutrilon®; 6,16 g de dextrose; 85,68 g de extrato solúvel de soja; 63,84 mℓ de creme de leite; 389,2 mℓ de água; 4,48 g de suplemento vitamínico mineral; 2,8 mℓ de Ornitargim®; 1,68 mℓ de cloreto de potássio a 20%.

5 MODO DE USO

5.1 Essa quantidade deve ser pesada e batida em liquidificador, permanecendo em geladeira até o momento de uso.

5.2 Dividir o alimento em seis refeições ao dia. Administrar o alimento em temperatura ambiente.

5.3 Injetar água potável para limpar a sonda de resíduos alimentares após cada infusão de alimento.

5.4 Manter a sonda sempre bem fechada para evitar refluxo e entrada de ar no estômago.

5.5 Monitorar a produção de fezes.

Figura 56.8 Protocolo de nutrição enteral para cães e gatos hospitalizados desenvolvido pelo Serviço de Nutrição Clínica do Hospital Veterinário Governador Laudo Natel da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinária (FCAV) da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (Unesp), Campus de Jaboticabal. EE = extrato etéreo; EM = energia metabolizável; PB = proteína bruta; U = umidade; F = french.

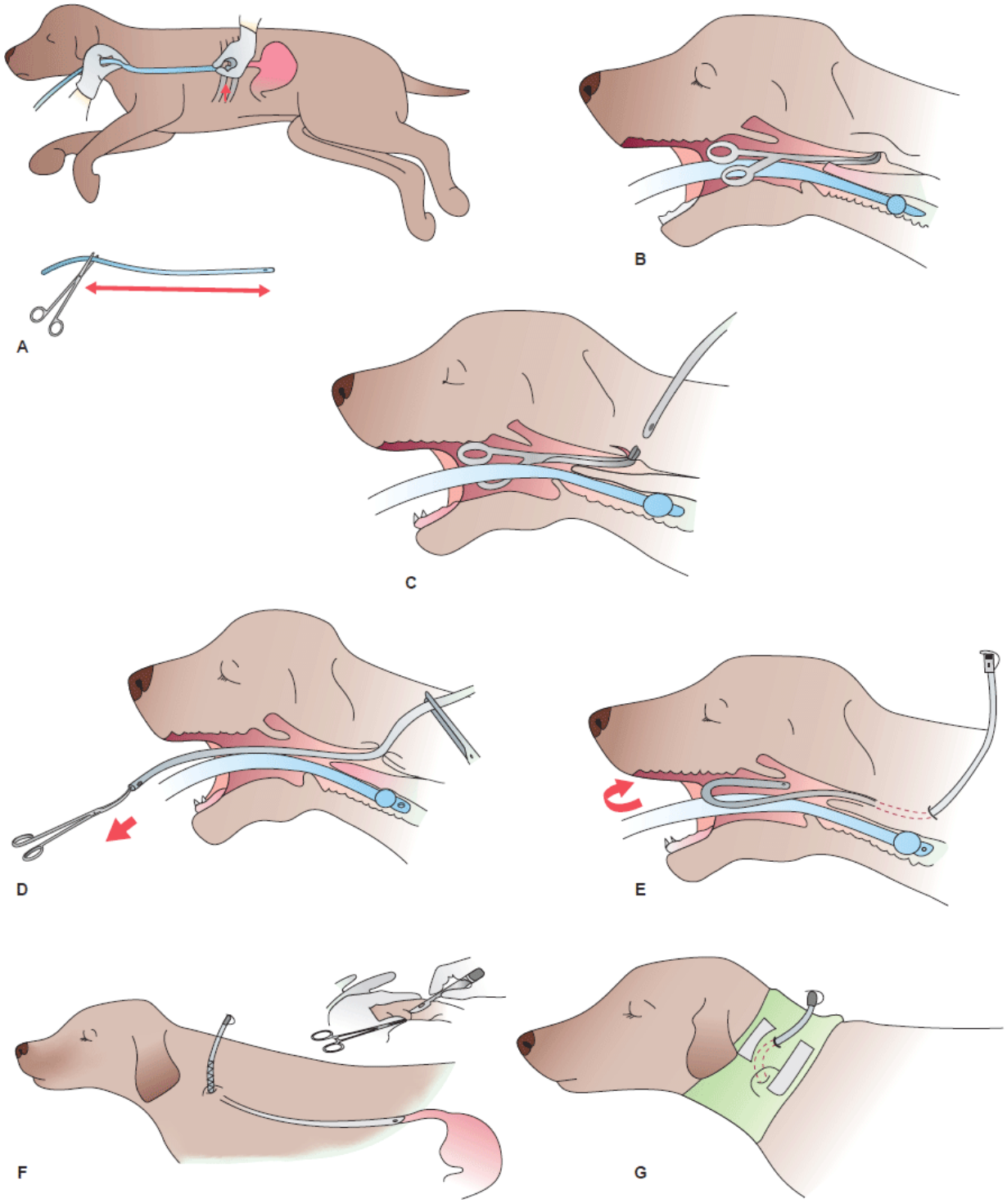


Figura 56.9 Ilustração da colocação da sonda por esofagostomia. **A.** Demarcar a extensão da sonda que será introduzida no esôfago (para atingir o sétimo espaço intercostal). **B.** Colocar o corpo do instrumento na cavidade oral, pressionando o esôfago contra a musculatura mesocervical, formando uma saliência na pele cervical, local onde se procederá à incisão. **C.** Com auxílio de uma lâmina de bisturi, fazer incisão na pele e nos tecidos até exteriorizar o

instrumento através da incisão cutânea. Aumentar o orifício para permitir a passagem do tubo, após a fixação deste ao instrumento. **D.** Retrair o instrumento e puxar o tubo para o interior da cavidade oral (alternativamente, pode-se direcionar diretamente o tubo conduzindo-o em direção ao final do esôfago). **E.** Redirecionar o tubo com o auxílio de um estilete para o interior do esôfago. **F.** Fixar o tubo na pele com fio de sutura não absorvível 2-0 utilizando ponto dedo chinês ou bailarina. **G.** Colocar bandagem na região para proteção dos pontos e da ferida. Fazer limpeza com antissepsia diária.

São indicações específicas para o uso da nutrição parenteral: obstrução ou hipomotilidade gastrintestinal, má absorção, diarreias profusas, vômitos graves, período pós-operatório de determinados procedimentos cirúrgicos do trato gastrintestinal, pancreatite, peritonite, hepatite, coma, inconsciência ou déficits neurológicos graves — ocasiões em que a colocação de tubos não é possível — e outras circunstâncias individuais. Essa via pode ser empregada também como forma de suplementação da via enteral.[93,96]

Os benefícios do uso prolongado da terapia nutricional parenteral em pacientes com câncer são questionáveis até o momento. A grande maioria dos autores recomenda esse tipo de suporte apenas para os animais que apresentam grandes possibilidades de recuperação, como os que foram submetidos a cirurgias gastrintestinais, os anoréticos em decorrência da quimioterapia, ou em casos de tumores com prognóstico favorável ao tratamento.

Antes de se proceder à nutrição parenteral, é importante que o paciente esteja hidratado e com seu equilíbrio acidobásico estabelecido. Pacientes com alterações hidreletrolíticas e acidobásicas devem primeiro ser reidratados e estabilizados, sob pena de desenvolverem transtornos metabólicos graves durante o procedimento.[97]

Há cinco soluções básicas empregadas na nutrição parenteral: dextrose, aminoácidos, lipídios, eletrólitos e compostos vitamínico-minerais. Soluções de dextrose variam de 5 a 100% em concentração, de aminoácidos de 3,5 a 15% e lipídios de 10 a 30%. Normalmente, na NPP essas soluções são diluídas na necessidade hídrica diária do paciente, sendo assim mais bem toleradas em vasos periféricos. O uso isolado de dextrose como fonte de

calorias não proteicas, apesar de barato, tem como inconveniente o fato de pacientes catabólicos serem resistentes à insulina, podendo esse procedimento resultar em hiperglicemia e hiperlactacidemia.[72] Além disso, a glicose não é efetiva em limitar a lipólise e o equilíbrio nitrogenado negativo em cães e gatos. A composição de glicose com lipídios no fornecimento de calorias não proteicas é preferível, pois diminuem-se esses efeitos colaterais e a solução torna-se mais eficiente na manutenção do equilíbrio nitrogenado.[98]

As emulsões lipídicas são utilizadas como fonte de energia e ácidos graxos essenciais a pacientes que recebem a TNP. Os ácidos graxos provenientes de emulsões lipídicas influenciam a resposta imune e inflamatória de maneiras distintas, de acordo com suas características físico-químicas. Recentemente, emulsões lipídicas com ácidos graxos ômega-3 tornaram-se disponíveis. Efeitos positivos sobre a capacidade fagocítica foram encontrados em animais que receberam essa solução.[99] Outras vantagens das soluções lipídicas incluem sua baixa osmolalidade, alta densidade energética e a possibilidade de uso em vaso periférico. No entanto, propiciam crescimento bacteriano, podendo favorecer a sepse, e são instáveis se misturadas diretamente à dextrose a 50%.[100]

Os pacientes devem receber mistura de aminoácidos essenciais e não essenciais. A maior parte das soluções apresenta todos os aminoácidos essenciais para cães e gatos, exceto a taurina, que pode ser encontrada apenas em algumas soluções especiais para pacientes humanos pediátricos. Algumas formulações, no entanto, não apresentam arginina, aminoácido essencial para cães e gatos, devendo isso ser checado antes de sua administração. As soluções de aminoácidos e dextrose podem ou não apresentar eletrólitos, o que deverá ser verificado antes de seu emprego.[100]

Compostos multivitamínicos e com oligoelementos também são incorporados à TNP. As vitaminas, em especial as hidrossolúveis, são rapidamente perdidas durante a anorexia e o estado catabólico, pois o organismo não apresenta estoque desses nutrientes. Participam como cofatores de várias etapas do processo de utilização da energia, de forma que

a suplementação de calorias acelera seu consumo e sua perda. A deficiência de vitaminas do complexo B, em especial de tiamina, é um dos fatores responsáveis pela ocorrência da síndrome da realimentação, um distúrbio metabólico potencialmente fatal que se desenvolve no paciente anorético ao ser realimentado. Como várias vitaminas do complexo B são destruídas pela luz, é recomendável proteger o recipiente com a solução parenteral com papel alumínio ou outro material que impeça a incidência direta daquela.[101]

Outros fatores envolvidos na síndrome da realimentação são fósforo, magnésio e potássio. Estes são perdidos durante a destruição tecidual secundária à inanição e podem ter sua concentração plasmática diminuída por captação celular posteriormente ao fornecimento de calorias. A glicose estimula a secreção de insulina e aumenta a captação de potássio e a utilização do fósforo, na fosforilação intermediária da glicose. Hipofosfatemia causada por administração muito rápida de calorias na forma de glicose ocorre mais rapidamente em cães que passaram fome do que em animais normais.[62]

As principais complicações da TNP são, em ordem de ocorrência, obstruções e distúrbios mecânicos durante a infusão, transtornos metabólicos, flebite e septicemia.[96] Hiperglicemia é o transtorno metabólico mais comum, seguido por hiperlipemia e hiperbilirrubinemia. Em pacientes não hiperglicêmicos antes da instituição da TNP, a hiperglicemia raramente precisa ser corrigida com a administração de insulina e normalmente a redução da administração de solução de dextrose já é suficiente para solucionar o transtorno. Gatos são mais suscetíveis à hiperglicemia, necessitando de maior atenção. Alternativa interessante seria infundir no 1º dia apenas 50% da solução de dextrose necessária e, no 2º dia, não havendo no animal glicosúria ou hiperglicemia, infundir a totalidade do volume calculado de solução. Hiperlipemia pode ocorrer nos primeiros dias do suporte, caso em que se diminui a concentração da solução lipídica no soluto infundido.[102] A hipopotassemia é o principal transtorno eletrolítico da TNP. A glicose promove captação de potássio pela célula, devendo a concentração

desse elemento ser monitorada de modo adequado no soro sanguíneo e este ser suplementado na solução infundida. O grande volume de fluidos a ser administrado, associado à elevada frequência de transtornos mecânicos obstrutivos, faz com que seja recomendável o emprego de bomba de infusão.[96] Além disso, os transtornos metabólicos são mais suscetíveis de ocorrerem em razão de velocidade muito rápida de infusão do que em virtude da qualidade do fluido administrado. As complicações mecânicas obstrutivas podem ser prevenidas com o emprego de cateteres intravenosos de boa qualidade, regularmente lavados com soluções anticoagulantes, bem posicionados e fixados no animal. Devem ter uso exclusivo para a TNP, evitando-se usá-los para administração de medicamentos ou coleta de sangue do paciente.[62] O protocolo de monitoramento dos pacientes que estão recebendo TNP deve incluir:[93]

- Checar sinais vitais a cada 6 ou 12 h (temperatura, pulso, membranas mucosas, frequência respiratória)
- Pesagem diária
- Mensurar a glicemia de início a cada 6 ou 12 h e depois a cada 24 h
- Determinar a concentração de eletrólitos a cada 24 h durante os primeiros 2 ou 3 dias
- Determinar a ureia sérica 12 h após o início da nutrição
- Determinar o hematócrito e a contagem de plaquetas e verificar a turbidez e a coloração do plasma a cada 24 h
- Determinar hemograma completo e perfil bioquímico (enzimas hepáticas e creatinina) 1 ou 2 vezes por semana.

O preparo da solução deve seguir a ordem:

- Aminoácidos e eletrólitos
- Dextrose
- Emulsão lipídica
- Vitaminas.

A mistura deve ser feita da forma mais asséptica possível, pois a solução apresenta-se como meio de cultura para microrganismos, podendo provocar sepse. Recomenda-se seu preparo em capela de fluxo laminar. Todo frasco de solução deve ser refrigerado após aberto, observando-se as recomendações do fabricante.[103]

Outra opção interessante é adquirir a solução pronta, embalada em bolsas para 24h de nutrição parenteral, de hospitais ou laboratórios humanos especializados. Nessa opção, o clínico deve prescrever com precisão o volume ou a concentração final de cada nutriente (lipídios, dextrose, aminoácidos, vitaminas, eletrólitos e minerais). As vantagens incluem maior facilidade, menor custo potencial, maior garantia de assepsia, precisão da formulação e a possibilidade de empregar vários tipos de solução, formulando nutrição mais completa.[103]

Está apresentado na Figura 56.10 o protocolo de nutrição parenteral parcial desenvolvido para uso no Hospital Veterinário da FCAV-UNESP, Campus de Jaboticabal. Este já foi extensamente avaliado e empregado, com mais de 400 terapias nutricionais implementadas (outros protocolos podem ser encontrados em Hand *et al.* e Pibot *et al.*[104,105]). O protocolo se propõe a fornecer apenas parte das necessidades de energia e aminoácidos, por uma questão de custo e praticidade. A solução é infundida, também, com a necessidade hídrica do paciente. Essa medida facilita a terapia nutricional, pois reduz a osmolalidade da solução, o que torna mais segura sua administração em vaso periférico e permite a infusão do fluido em velocidade maior, pois está diluído em água, reduzindo as chances de se desenvolverem transtornos metabólicos e flebite.

Nutracêuticos e câncer

Arginina

A arginina é um aminoácido essencial para cães e gatos, considerada importante secretagogo de hormônio do crescimento, prolactina e insulina,

estimula também a liberação de glucagon, polipeptídio pancreático e catecolaminas. Participa do metabolismo do nitrogênio e apresenta efeitos benéficos na cicatrização e nos mecanismos de defesa antitumoral, por alterar o metabolismo e crescimento dos tumores.[106] Além disso, é precursora de nitritos, nitratos e óxido nítrico. Esse último é produzido no interior das células pela reação entre arginina e oxigênio, catalisada pela óxido nítrico sintetase.[107] No sistema imune, é importante para a citotoxicidade dos macrófagos ativados e para a inibição da agregação de neutrófilos.[108]

O óxido nítrico está envolvido em vários fenômenos fisiológicos e fisiopatológicos, como regulação da pressão arterial, neurotransmissão, síntese de proteínas hepáticas, transporte de elétrons na mitocôndria, redução do crescimento bacteriano e tumoral, imunidade mediada por células, síntese de colágeno, metabolismo de nitrogênio e creatina, síntese de poliaminas, transcrição do ácido desoxirribonucleico (*deoxyribonucleic acid* – DNA), transdu-ção do RNA etc., com possíveis efeitos benéficos para o paciente, como melhor cicatrização e retenção de nitrogênio. Segundo Meier *et al.*, ratos alimentados com arginina mostraram redução da tumorigênese e disseminação do câncer.[109] Elevadas concentrações de óxido nítrico geradas pela arginina resultaram em apoptose e inibição do crescimento tumoral em tumores pancreáticos *in vivo* e *in vitro*. Em ratos com tumor sólido suplementados com 4 a 6% de arginina, a taxa de metástases foi mais baixa e a anemia, menos grave, do que naqueles sem arginina em sua alimentação.

No entanto, o óxido nítrico pode apresentar papel dúbio, por ser potencialmente tóxico em situações como estresse oxidativo, geração exacerbada de radicais oxigênio reativos e na deficiência do sistema antioxidante.[110] Os mesmos autores destacam, ainda, que a arginina sozinha não tem efeito benéfico, sendo este conseguido quando fornecida com mistura balanceada de aminoácidos, melhorando, assim, o equilíbrio proteico da dieta. Isso foi verificado em estudo clínico controlado e randomizado, com 32 pacientes humanos com câncer sólido avançado que haviam perdido ao menos 5,0% do peso corporal. Os pacientes que receberam a mistura de aminoácidos

essenciais apresentaram melhor manutenção de peso quando comparados com o grupo que não foi suplementado.[47]

Glutamina

A glutamina é classificada como aminoácido não essencial para cães e gatos. No entanto, em situações como trauma, septicemia e câncer, as concentrações séricas desse aminoácido reduzem-se em até 50%, sendo necessária sua reposição. Por esse motivo, esta vem sendo classificada como aminoácido condicionalmente essencial. Segundo Abcouwer e Souba, a suplementação com glutamina pode auxiliar a reduzir a depleção muscular e, assim, reduzir o catabolismo proteico associado à caquexia no câncer.[111]

Esse aminoácido é considerado um dos mais importantes substratos metabólicos para as células do trato gastrintestinal. A elevada atividade da glutaminase, enzima necessária para o metabolismo da glutamina, proporciona eficiência ao trato gastrintestinal para utilizar esse aminoácido como fonte energética. Cerca da metade da glutamina que chega ao intestino é convertida em alanina, que, por sua vez, é captada pelo fígado e utilizada na gliconeogênese. Além dos enterócitos e dos colonócitos, outras células de *turnover* elevado como células neoplásicas, fibroblastos e outros tecidos como os rins e o fígado utilizam a glutamina como fonte principal de nitrogênio e carbono. Em condições de hipermetabolismo e hipercatabolismo, como na caquexia, ocorre intensa mobilização de glutamina. Nessa situação, sua ingestão colabora na redução da morbidade e mortalidade dos pacientes.[112]

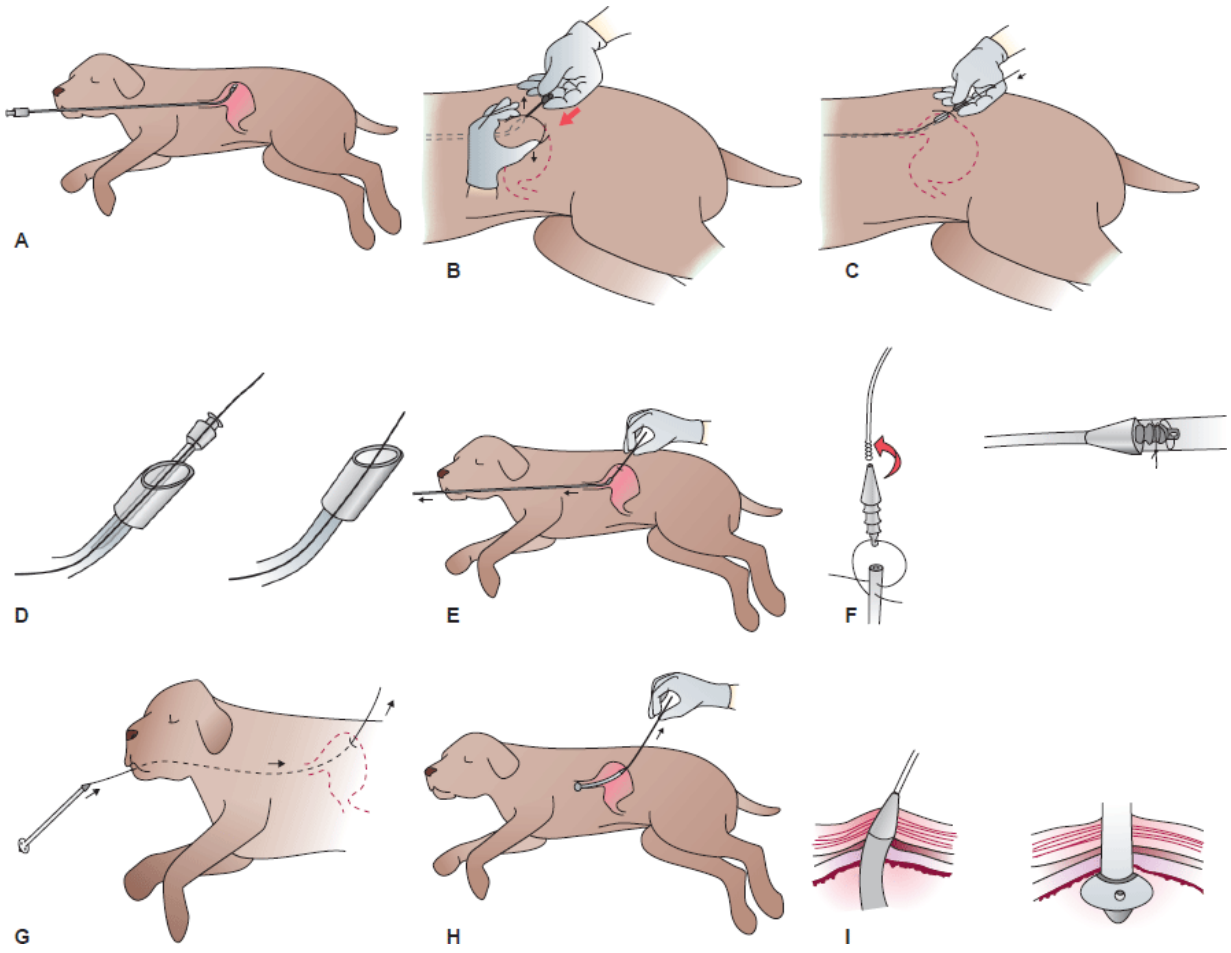


Figura 56.10 Ilustração da técnica de colocação de sonda por gastrostomia com uso de aplicador. **A.** Vista esquemática demonstrando como o aplicador se posiciona dentro do estômago do animal. O aplicador empurra o estômago contra a parede abdominal e produz uma saliência para que se possa introduzir o *trocater.* **B.** Com o auxílio do *trocater*, perfurar a pele e a musculatura até posicionar a extremidade distal do *trocater* dentro da extremidade distal do aplicador. **C.** Introduzir a guia pelo *trocater* até o interior do aplicador. **D.** Visibilizar a guia sendo introduzida pelo *trocater* e em segundo momento esta já está posicionada dentro do aplicador. **E.** Retirar o aplicador, permanecendo apenas a guia dentro do animal. **F.** Fixar o tubo gástrico na extremidade distal da guia. **G** e **H.** Depois de fixada a guia, o tubo será arrastado da cavidade oral para dentro do estômago. **I.** Localização da extremidade distal do tubo dentro do estômago.

A preservação e a manutenção da estrutura do trato gastrintestinal são cruciais para a manutenção da saúde. As elevadas taxas de proliferação, diferenciação e renovação celular tornam o intestino o local de maior gasto energético do organismo.[113] Estudos em animais e no homem demonstraram que a nutrição parenteral total contendo dipeptídios de glutamina pode evitar

a atrofia intestinal relacionada ao trauma, o que não se verifica na nutrição parenteral livre desse aminoácido. Em pacientes com doença inflamatória intestinal e neoplasias, a permeabilidade intestinal e a estrutura das microvilosidades podem ser mais bem preservadas com a suplementação desse aminoácido.[114]

Traumas locais, como a ação de agentes quimioterápicos, podem danificar o epitélio da mucosa intestinal e permitir a translocação de bactérias e toxinas para a corrente circulatória, culminando com toxemia e sepse e, em consequência, falência múltipla de órgãos. Aumento da tolerância à radioterapia e à quimioterapia foi verificado com a suplementação de glutamina, em razão da proteção contra lesão intestinal e da toxicidade do tratamento conferidas pelo aminoácido. Evidências também sugerem que seu uso em pacientes com neoplasia é seguro, sem a ocorrência de aumento da proliferação das células tumorais.[115]

De acordo com Seiça, os efeitos benéficos exercidos pela glutamina podem ser divididos em dois mecanismos principais:[114]

- Restabelecimento do volume de fluidos extracelulares: o estresse está associado à expansão do compartimento extracelular. Embora a causa da redistribuição dos fluidos orgânicos não seja completamente conhecida, o uso de terapia nutricional parenteral total isenta de glutamina está associado à expansão do fluido extracelular. Doentes em nutrição parenteral suplementada com esse aminoácido apresentaram significativa redução da água corporal total e menor aumento de água extracelular. Esse efeito decorre, possivelmente, da atenuação da invasão microbiana e infecção dos pacientes. A glutamina reduz o extravasamento de fluidos, prevenindo sua perda pelas células endoteliais[22]
- Estímulo ao transporte intestinal de solutos, principalmente sódio, com melhora do trofismo da mucosa intestinal: relaciona-se com o efeito protetor da glutamina sobre a mucosa, possivelmente em decorrência de sua função de fornecimento de energia azoto para a síntese de purinas e pirimidinas,

bases nitrogenadas necessárias à síntese dos ácidos nucleicos nos enterócitos.

Esses benefícios e ações da glutamina se destacam em pacientes em suporte nutricional parenteral. Fontes proteicas íntegras, não poliméricas, como as utilizadas nas rações e dietas caseiras (carnes, peixes, leguminosas etc.) apresentam em sua composição de aminoácidos abundância de glutamina. O fornecimento dessas dietas, quando de elevado teor proteico, já pode ser suficiente para garantir quantidade adequada desse aminoácido para os pacientes.

Ácidos graxos polinsaturados

Ácidos graxos (AG) são ácidos carboxílicos. Sua composição varia de 2 átomos de carbono (ácido acético) a 24 átomos de carbono (ácido lignocérico). São classificados, de acordo com a saturação das ligações entre os carbonos, em saturados (todas as ligações entre carbonos são ligações simples), monoinsaturados (uma dupla ligação) e polinsaturados (mais de uma dupla ligação). A localização da primeira dupla ligação, a partir do final da molécula (grupo metil ou ômega), define a série, ou família, à qual pertence. De importância na Medicina Veterinária, têm-se os ácidos graxos polinsaturados ômega-6 e ômega-3.[54,116]

O mecanismo exato de funcionamento dos ácidos graxos polinsaturados não é totalmente conhecido. Apresentam diversas funções nas células e as principais são atuarem como fontes de energia, como componentes estruturais da membrana celular e como precursores dos eicosanoides. Na membrana celular, participam como parte integral de sua estrutura lipoproteica. Os ácidos graxos polinsaturados são incorporados à estrutura dos fosfolipídios, tendo papel essencial para que a membrana celular mantenha fluidez e permeabilidade adequadas.[117] Os eicosanoides incluem os tromboxanos, os leucotrienos e as prostaglandinas. Têm papel na secreção e regulação dos hormônios hipotalâmicos e da pituitária e são compostos-chave nos processos inflamatórios e imunes.[118]

Em estudo com cães com linfoma tratados com doxorrubicina, Ogilvie *et al.* demonstraram que a suplementação da dieta com ácido graxo polinsaturado ômega-3 resultou em aumento do tempo de sobrevida dos animais.[41] Em trabalhos com o câncer de mama humano, encontrou-se relação direta entre a relação ômega-6:ômega-3 e o aparecimento da neoplasia, achados que levantaram a hipótese sobre a existência de correlação entre os ácidos graxos polinsaturados do alimento e a doença.[119] Em outro estudo, com indução experimental de câncer de mama em ratas, observou-se que os animais alimentados com dieta rica em ômega-6 tiveram maior crescimento primário do tumor e formação de metástases quando comparados aos alimentados com dieta rica em ômega-3.[120]

Apenas o aumento da densidade energética das dietas nem sempre é capaz de reverter o processo catabólico existente nos pacientes com câncer. Os ácidos graxos polinsaturados ômega-3 podem contribuir para a normalização de algumas das alterações metabólicas observadas na síndrome de caquexia. Em diversos estudos, a suplementação de ácido eicosapentaenoico inibiu o crescimento tumoral, apresentou efeito protetor sobre o desenvolvimento e a progressão de vários modelos tumorais e atuou como agente contrarregulador das citocinas mediadoras da caquexia, incluindo TNF-alfa, IL-1, IL-6, fator indutor de proteólise e fator mobilizador de lipídios, anteriormente descritos neste capítulo.

É importante considerar que os ácidos graxos mais efetivos são o docosaexaenoico (DHA [*docosahexaecnoic acid*], C22:4 ômega-3) e o eicosapentaenoico (EPA [*ecosapentaenoic acid*], C22:3 ômega-3), derivados do precursor da família ômega-3, o ácido alfalinoleico. Este último, encontrado por exemplo na semente de linhaça, é muito menos efetivo que a suplementação com DHA e EPA. Quantidades apreciáveis de EPA e DHA somente são encontradas nos óleos de peixes marinhos de águas frias. Estes devem estar presentes nas dietas para animais com neoplasia. Caso o alimento fornecido não apresente quantidade suficiente de óleo de peixe, este pode ser suplementado pelo clínico — o Serviço de Nutrição Clínica de Cães e Gatos

do HVGLN, da FCAV/Unesp, Campus de Jaboticabal sugere a dosagem de 1 g de óleo de peixe para cada 5 kg de peso corporal (um bom óleo de peixe apresenta 270 a 320 mg/mℓ da soma de EPA + DHA).

Os principais benefícios propostos com o uso dos ácidos graxos polinsaturados ômega-3 nos pacientes cancerosos estão resumidos na Figura 56.11.

Fibras

O termo fibra refere-se a grande número de hidratos de carbono complexos, compreendidos por celulose, hemicelulose, pectinas, gomas, mucilagens e outros. São diferentes dos amidos por serem resistentes à digestão enzimática no intestino delgado, podendo ou não ser fermentados pela microbiota intestinal a depender dos tipos de açúcares presentes em sua estrutura.[121]

A fermentação da fibra no intestino gera energia para os microrganismos, resultando na produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC).[121] Os principais são acetato, propionato e butirato, que constituem importante substrato energético para os colonócitos. Estima-se que 70% das necessidades dessas células são atendidas a partir da oxidação dos AGCC.[122] Após absorvidos, os AGCC são metabolizados pelo epitélio do cólon que utiliza aproximadamente 90% do butirato e entre 10 e 50% do propionato.[65,122] Já o acetato é metabolizado pelo fígado, originando glutamina e corpos cetônicos que ganham a circulação sanguínea. A glutamina servirá, posteriormente, de substrato para os enterócitos, como já discutido. A parte restante do propionato é utilizada como substrato para gliconeogênese hepática.

No cólon, os AGCC são responsáveis pela redução do pH intraluminal, pelo estímulo da reabsorção de água e sódio e por potencializarem a reabsorção de cátions divalentes.[123] Admite-se que o butirato seja o AGCC que apresenta maior efeito trófico sobre a mucosa intestinal, consequente ao maior fornecimento de energia que propicia, ao aumento do fluxo sanguíneo no cólon e aos estímulos à secreção pancreática, de hormônios gastrintestinais e do sistema nervoso autônomo.[124]

Outro aspecto em relação ao butirato é sua ação reguladora da expressão de genes implicados na proliferação e diferenciação da mucosa do cólon.[125]

PROTOCOLO PARA NUTRIÇÃO PARENTERAL PARCIAL SERVIÇO DE NUTRIÇÃO CLÍNICA – HVGLN/FCAV-UNESP

1. Calcular a necessidade energética
   Cão/gato: "A" kcal/dia = 70 × (peso corpóreo)^{0,75}
2. Calcular a necessidade hídrica
   Cão/gato: "B" mℓ /dia = 65 × peso corpóreo (kg)
3. Calcular o volume de dextrose a 50%
   Cão/gato: "A"/3 = "C" kcal por dia (30% da necessidade energética do animal)
   "D" mℓ de glicose 50% por dia = "C"/1,7 (glicose a 50% = 1,7 kcal/mℓ)
4. Lipídios a 20%
   Cão/gato: "A"/5 = "E" kcal por dia (20% da necessidade energética do animal)
   "F" mℓ de lipídios a 20% por dia = "E"/2 (lipídios a 20% = 2 kcal/mℓ)
5. Aminoácido (AA) a 10%
   Cão: "A"/2 = "F" kcal (50% da necessidade proteica)
   Necessidade proteica em gramas por dia "G" = ("F" × 3)/100 (3 g para cada 100 kcal de energia metabolizável)
   Em 100 mℓ , há 10 g de AA: "H" mℓ de AA a 10% = "G" × 10
   Gato: "A" /2 = "F" kcal (50% da necessidade proteica)
   Necessidade proteica em gramas por dia "G" = ("F" × 4)/100 (4 g para cada 100 kcal de energia metabolizável)
   Em 100 mℓ , há 10 g de AA: "H" mℓ de AA a 10% = "G" × 10
6. Complexo B (CB)
   Cão/Gato: "I" mℓ CB = "A"/100* (1 mℓ CB para cada 100 kcal de energia metabolizável)
7. Ringer simples (RS)
   Cão/Gato: "J" mℓ de RS por dia = "B" - ("D" + "F" + "H") –
8. Cloreto de potássio (KCl)**
   Cão/Gato: "K" mEq de K provenientes do Ringer simples = [("J" × 4)/1.000] (a solução de Ringer simples apresenta 4 mEq k/ℓ).

"L" mEq de K a serem suplementados = [("B"x 30)/1.000] – "K" (a concentração desejada é de 30 mEq K/ℓ).
"M" mℓ KCl = "L"/2,6 (em 1 mℓ de KCl a 19,1% tem 2,6 mEq)

9. Arginina Cão/Gato: uma ampola de Ornitagin® para 10 kg de peso corpóreo por dia
10. Vitamina K Cão/Gato: 0,5 mg/kg/SC no primeiro dia e depois 1 vez/semana
11. Receita diária do animal "D" mℓ de solução de glicose a 50% + "F" mℓ de solução de lipídios a 20% + "H" mℓ de solução de aminoácidos a 10% + "I" mℓ de complexo B + "J" mℓ de Ringer simples + "M" solução de KCl a 19,1%. Total = × mℓ /dia
12. Velocidade de infusão Cão/Gato: 4 a 6 mℓ /kg de peso corporal/hora

A nutrição parenteral total também pode ser determinada com essa mesma sequência de cálculo. Basta para isso, nas etapas 3, 4 e 5 fornecer a totalidade das necessidades estimadas, que, no entanto, deve ser infundida em vaso central

* Proteger da luz com papel alumínio.
** A suplementação de potássio e outros eletrólitos deve respeitar a demanda hidreletrolítica e o equilíbrio acidobásico. As letras entre as aspas indicam o resultado da operação (em mℓ, Kcal, g) que será empregado na sequência de cálculo para outras operações matemáticas ou para se obter o resultado em mℓ da solução a ser administrada ao paciente.

Figura 56.11 Protocolo de nutrição parenteral parcial periférica desenvolvido pelo Serviço de Nutrição Clínica de Cães e Gatos do Hospital Veterinário Governador Laudo Natel da FCAV/Unesp, Campus Jaboticabal.

Entre seus efeitos sistêmicos, os AGCC estão associados ao metabolismo lipídico e de glicose. O propionato diminui a síntese hepática de colesterol por inibição da atividade da enzima hidroximetilglutaril coenzima A. O acetato e o propionato regulam o metabolismo da glicose, reduzindo a glicemia e a insulinemia pós-prandiais.[126] Por tudo isso, é importante adequar a qualidade e a quantidade de fibra na dieta do animal com câncer. Se, de um lado, os teores de fibra devem ser baixos de forma a maximizar a digestibilidade e o valor energético do alimento, de outro, a quantidade adequada de fibra de boa fermentação é importante para se conseguir os benefícios anteriormente discutidos.

Antioxidantes

Os antioxidantes incluem uma série de substâncias que variam em estrutura, função específica e local de atuação no organismo. São definidos por sua capacidade comum de extinguir espécies reativas de oxigênio (ERO) e nitrogênio. Sua potência *in vivo* e seletividade de ERO sob a qual atua variam substancialmente em razão de sua classe química, biodisponibilidade, dose fornecida, duração da suplementação e via de administração.[127,128] Ao controlarem as reações de oxidação, minimizam seus efeitos nocivos às estruturas celulares e saúde. Compreendem uma variedade de classes químicas com atividades biológicas distintas, incluindo, entre outros, os retinoides, betacarotenos, vitaminas A, C e E, minerais como selênio e zinco e polifenóis. Em razão da diversidade de compostos, não é possível se fazer generalizações sobre se ou como eles podem interagir com os diversos protocolos terapêuticos de animais com neoplasia.

Apesar de as ERO serem subprodutos normais do metabolismo aeróbico essenciais para vários mecanismos de defesa na maioria das células, também podem causar danos oxidativos ao DNA, proteínas e lipídios, que resultam em envelhecimento e aumento do risco de doenças, incluindo o câncer. A lesão oxidativa provoca danos ao DNA, o que eventualmente pode levar à transformação maligna com surgimento de uma população de células neoplásicas. Os antioxidantes podem ajudar a manter o equilíbrio adequado entre os efeitos celulares desejáveis e indesejáveis das ERO.[129,130] Além desses efeitos, é importante reconhecer que os antioxidantes podem influenciar o crescimento de células cancerosas por meio de vários outros mecanismos que afetam a proliferação celular, apoptose, angiogênese e outros processos relevantes para o crescimento de tumores e metástase.

Apesar de seu papel potencial na prevenção primária do câncer, em parte pela redução da modificação oxidativa do DNA, é importante se considerar que esta mesma ação também atua em sentido contrário à efetividade da radioterapia e agentes quimioterápicos que atuam exclusivamente por meio da produção de ERO. Dessa forma, alguns fármacos quimioterápicos e a

radioterapia lesionam e promovem apoptose celular pela indução de danos oxidativos e formação de radicais livres. Nessa situação, a suplementação com antioxidantes poderá interferir e reduzir a efetividade dessas terapias.[127-129] Assim, o uso de antioxidantes durante a terapia do câncer é atualmente um tema polêmico, em razão da escassez de estudos mais aprofundados e de mais clareza na interpretação dos resultados. Alguns estudos sugerem que os antioxidantes podem melhorar os efeitos secundários tóxicos da terapia ou melhorar a função imunológica do paciente, sem afetar a eficácia do tratamento, ao passo que outros sugerem que os antioxidantes podem interferir na radioterapia ou na quimioterapia[130-132] protegendo indistintamente tanto as células tumorais como as saudáveis.[127] Recomendações mais concretas sobre o uso de diferentes doses e misturas de suplementos antioxidantes específicos durante a radioterapia ou quimioterapia somente poderão ser estabelecidas depois de serem realizados mais estudos clínicos que verifiquem seus efeitos de proteção do tumor e do tecido normal.[127] Até então, recomenda-se usá-los com cautela, evitando-se o emprego de doses elevadas e sempre deve-se levar em consideração o histórico alimentar do animal, para avaliar se a suplementação é realmente necessária ou não. Como sugestão empírica, quando o clínico considerar necessária a suplementação antioxidante em razão da dieta ou situação imunológica do paciente, conforme a experiência clínica dos autores, sugere-se o emprego de 200 UI/kg de alimento ou 5 UI/kg peso metabólico ($kg^{0,75}$) do paciente.

Considerações finais

Pela presente revisão, verifica-se que existe relação direta entre nutrição e evolução clínica de cães e gatos portadores de neoplasia. O consumo de nutrientes influencia de modo positivo o funcionamento do sistema imune e metabólico, a capacidade cicatricial, a resposta ao tratamento quimioterápico e/ou cirúrgico, a resistência do hospedeiro à quimioterapia e outros. Inúmeros estudos demonstraram que a instituição de adequado suporte nutricional pode

aumentar a longevidade e a qualidade de vida do paciente, colaborando para a redução de efeitos secundários da neoplasia e de seu tratamento, como a caquexia. Fundamentada na experiência prática, pôde-se verificar que a combinação de adequado suporte nutricional com tratamento quimioterápico ou cirúrgico tem apresentado melhores resultados, em comparação com o uso isolado dessas práticas. Em razão disso, salienta-se a importância da conscientização dos médicos-veterinários para que a terapia nutricional se torne rotina em sua prática profissional. Talvez o mais importante seja a mudança do paradigma atual, conceituado em "*quando o animal melhorar, voltará a se alimentar*", buscando interiorizar o conceito de que "*deve-se alimentar o animal, para que este se sinta melhor e se recupere mais rápido*".

Referências bibliográficas

1. INUI, A. Cancer-cachexia syndrome: current issues in research and management. *CA – A Cancer Journal for Clinicians*, v. 52, p. 72-91, 2002.
2. HOWARD, J.; SENIOR, F. D. Cachexia and nutritional issues in animals with cancer. *Journal Veterinarian Medical Association*, v. 214, p. 632-637, 1999.
3. MAULDIN, E. G. Feeding the cancer patient. In: *Proceedings of IAMS Nutrition Symposium. Recent Advances in Canine and Feline Nutrition, 1998*. Wilmington: Orange Frazer Press, v. 2, p. 219-232, 1998.
4. ALBRECHT, T. J.; TODD, W. Cachexia and anorexia in malignancy. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, v. 10, p. 791- 797, 1996.
5. HALM, A. K.; RICHARDSON, C. R. *Cancer Chemoterapy: Cancer Biology.* Philadelphia: Malvern, p. 15, 1995.
6. RAY, P.; THATCHER, C. D.; SWECKER, J. S. W. Nutritional management of dogs and cats with cancer. *Veterinary Medicine*, p. 1185-1194, 1992.
7. TISDALE, M. J. Cancer anorexia and cachexia. *Nutrition*, v. 17, p. 438-442, 2001.
8. BODY, J. J. The syndrome of anorexia-cachexia. *Current Opinion in Oncology*, v. 11, n. 4, p. 255-260, 1999.
9. NELSON, K. A. The cancer-cachexia syndrome. *Seminars in Oncology*, v. 27, p. 64-68, 2000.
10. TISDALE, J. M.; BRENNAN, A. R.; FEARON, C. K. Reduction of weight loss and tumour size in a cachexia model by a high fat diet. *British Journal Cancer*, v. 56, p. 39-43, 1987.
11. GRIMBLE, R. F. Nutritional therapy for cancer cachexia. *Gut*, v. 52, p. 1391-1392, 2003.

12. COHEN, J.; LEFOR, A. T. Nutrition support and cancer. *Nutrition*, v. 17, p. 698-699, 2001.

13. BARBER, M. D.; ROSS, J. A.; FEARON, K. C. H. Cancer cachexia. *Journal of Surgical Oncology*, v. 8, p. 133-141, 1999.

14. INUI, A.; MEGUID, M. Cachexia and obesity: two sides of one coin? *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, v. 6, p. 395-399, 2003.

15. DANIEL, H. L.; MAULDIN, G. E. Body condition scoring in dogs and cats with and without malignant disease. In: Annual Veterinary Cancer Society Conference, 1996. Chicago. *Proceedings of Annual Veterinary Cancer Society Conference*, p. 36, 1996.

16. 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.

17. CAPRA, S.; FERGUSON, M.; RIED, K. Cancer: impact of nutrition intervention outcome – nutrition issues for patients. *Nutrition*, v. 17, p. 769-772, 2001.

18. GROSVENOR, M.; BULCAVAGE, L.; CHLEBOWSKI, R. Symptoms potentially influencing weight loss in a cancer population. Correlations with primary site, nutritional status, and chemotherapy administration. *Cancer*, v. 63, p. 330-334, 1989.

19. OTERRY, F. Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. *Nutrition*, v. 12, p. 15-19, 1996.

20. OGILVIE, G. K. Interventional nutritional for the cancer patient. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, v. 13, p. 224-231, 1998.

21. JANEWAY, C. A.; TRAVERS, P.; WALPORT, M. *et al*. *Imunobiologia: o sistema imunológico na saúde e na doen*ça. 4. ed. Porto Alegre: Artes Médicas Sul, p. 288-293, 2000.

22. WAITZBERG, D. L. *Nutrição Enteral e Parenteral na Prática Clínica*. 3. ed. São Paulo: Atheneu, p. 211-222, 2000.

23. MCCARTHY, D. O. Rethinking nutritional support for persons with cancer cachexia. *Biological Research Nursing*, v. 5, p. 3-17, 2003.

24. CARVALHO, E. B.; CORREIA, M. M.; TORRES, H. O. G. Câncer. In: CARVALHO, E. B. *Manual de Suporte Nutricional*. Rio de Janeiro: Medsi, p. 221-232, 1992.

25. SAMUELS, S. E.; KNOWLES, A. L.; TILIGNAC, F. *et al*. Protein metabolism in the small intestine during cancer cachexia and chemotherapy in mice. *Cancer Research*, v. 60, p. 4968-4974, 2000.

26. DAVIS, M. P.; DREICER, R.; WALSH, D. *et al*. Appetite and cancer- associated anorexia: a review. *Journal of Clinical Oncology*, v. 22, p. 1510-1517, 2004.

27. INUI, A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: are neuropeptides the key? *Cancer Research*, v. 59, p. 4493-4501, 1999.

28. INADERA, H.; NAGAI, S.; DONG, H. Y. *et al*. Molecular analysis of lipid – depleting factor in a colon inoculated cancer cachexia model. *International Journal of Cancer*, v. 101, p. 37-45, 2002.

29. WIGMORE, S. J.; PLESTER, C. E.; ROSS, J. A. *et al*. Contribution of anorexia and hypermetabolism to weight loss in anicteric patients with pancreatic cancer. *British Journal of Surgery*, v. 84, p. 196-197, 1997.

30. WAITZBERG, D. L.; NARDI, L.; RAVACCI, G. *et al*. Síndrome da anorexia e caquexia em câncer: abordagem terapêutica. In: WAITZBERG, D. L. *Dieta, Nutrição e Câncer*. São Paulo: Atheneu, p. 334-352, 2004.

31. MALTONI, M.; AMADORI, D. Prognosis in advanced cancer. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, v. 10, p. 715-729, 2002.

32. GUPPY, M.; LEED6MAN, P.; RUSSEL, V. Contribution by different fuels and metabolic pathways to the total ATP turnover of proliferating MCF-7 breast cancer cells. *Biochemical Journal*, v. 364, p. 309, 2002.

33. OGILVIE, G. K.; VAIL, D. M. Nutritional and cancer: recent developments. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 20, p. 969-985, 1990.

34. VAIL, D. M.; OGILVIE, G. K.; WHEELER, S. L. Metabolic alterations in patients with cancer cachexia. *Compendium Continuing Education Practice* Veterinary, v. 12, p. 381-387, 1990.

35. CHLEBOWSKI, T. R.; HEBER, D. Metabolic abnormalities in cancer patients: carbohydrate metabolism. *Surgical Clinics of North America*, v. 66, p. 957-967, 1986.

36. CRANE, W. S. Perioperative nutritional support for the animal with cancer. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 25, p. 63-76, 1995.

37. OGILVIE, G. K. Metabolic alterations and nutritional therapy. In: WITHROW, S. J.; MACEWEN, E. G. *Small Animal Clinical Oncology*. 3. ed. Pennsylvania: W.B. Saunders, p. 169-182, 2001.

38. RUBIN, H. Cancer cachexia: its correlations and causes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 100, p. 5384-5389, 2003.

39. SHILS, M. E.; SHIKE, M. Suporte nutricional do paciente com câncer. In: SHILS, M. E.; OLSON, J. A.; SHIKE, M. *et al*. *Tratado de Nutrição Moderna na Saúde e na Doença*. 9. ed. São Paulo: Manole, p. 1385-1416, 2003.

40. MATIAS, J. E. F.; CAMPOS, A. C. L. Terapia nutricional no câncer. In: CAMPOS, A. C. L. *Nutrição em Cirurgia*. São Paulo: Atheneu, p. 281-295, 2002.

41. OGILVIE, G. K.; MARKS, S., L. Cáncer. In: HAND, M., S.; THATCHER, C., D.; REMILLARD, R. L. *et al*. *Nutrición Clínica en Pequeños Animales* (Small Animal Clinical Nutrition). 4. ed. Buenos Aires: Hill's Pet Nutrition, p. 1035-1055, 2000.

42. OGILVIE, G. K.; WALTERS, L.; SALMAN, M. D. *et al*. Alterations in carbohydrate metabolism in dogs with nonhematopoietic malignancies. *American Journal Veterinary Research*, v. 58, p. 277-281, 1997.

43. BURT, E. M. Metabolic alterations in a noncachetic animal system. *Cancer*, v. 47, p. 2138-2146, 1981.

44. OGILVIE, G. K.; VAIL, D. M.; WHEELER, S. L. *et al*. Effects of chemotherapy and remission on carbohydrate metabolism in dogs with lymphoma. *Cancer*, v. 69, p. 233-238, 1992.

45. SILVA, F. L. *Concentração de lactato plasmático de cães acometidos por neoplasias de células redondas ou de células mesenquimais*. Trabalho de conclusão de aprimoramento. Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Jaboticabal, 2013.

46. OGILVIE, G. K.; WALTERS, L.; FETTMAN, M. J. *et al*. Energy expenditure in dogs with lymphoma fed two specialized diets. *Cancer*, v. 71, p. 3146-3252, 1993.

47. TISDALE, M. J. Biochemical mechanisms of cellular catabolism. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, v. 5, p. 401-405, 2002.

48. CABRAL, E. L. B.; CORREIA, M. I. T. D. Princípios nutricionais na abordagem do câncer avançado. In: WAITZBERG, D. L. *Dieta, Nutrição e Câncer*. São Paulo: Atheneu, p. 329-333, 2004.

49. COSTELLI, P.; BACCINO, F. M. Cancer cachexia: from experimental models to patient management. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, v. 3, p. 177-181, 2000.

50. CABAL-MANZANO, R.; BHARGAVA, P.; TORRES-DUARTE, A. *et al*. Proteolysis-inducing factor is expressed in tumours of patients with gastrointestinal cancers and correlates with weight loss. *British Journal of Cancer*, v. 15, n. 84, p. 1599, 2001.

51. OGILVIE, G. K.; FETTMAN, M. J.; MALLINCKRODT, C. *et al*. Effect of fish oil, arginine and doxorubicin chemotherapy on remission and survival time for dogs with lymphoma. *Cancer*, v. 88, p. 1916-1928, 2000.

52. MCANDREW, F. P. Fat metabolism and cancer. *Surgical Clinical of North America*, v. 66, p. 1003-1023, 1986.

53. KERN, K. A.; NORTON, J. A. Cancer cachexia. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, v. 12, p. 286-298, 1988.

54. CARCIOFI, A. C.; BAZOLLI, R. S.; PRADA, F. Ácidos graxos poli-insaturados w6 e w3 na alimentação de cães e gatos. *Revista de Educação Continuada do CRMV – SP*, v. 5, p. 268-277, 2002.

55. BABCOCK, T. Omega-3 fatty acid supplementations reduces tumor growth and vascular endothelial growth factor expression in a model of progressive nom-metastasizing malignancy. *Journal of Parenteral & Enteral Nutrition*, v. 26, p. 285-289, 2002.

56. BECH, S. A.; SMITH, K. L.; TISDALE, M. J. Anticachetic and antitumor effect of eicosapentaenoic acid and its effect on protein turnover. *Cancer Research*, v. 3, p. 703-727, 1992.

57. POMPOSELLI, J. J.; FLORES, E. A.; BLACKBURN, G. L. *et al*. Diets enriched with n-3 fatty acids ameliorate lactic acidosis by improving endotoxin-induced tissue hypoperfusion in guinea pigs. *Annals of Surgery*, v. 213, p. 166-176, 1991.

58. SAKER, E. K. Managing the cancer patient. In: PET FOOD FORUM INDUSTRY, 2004. Chicago. *Proceedings of Pet Food Forum Industry*, 2004, p. 129e-129g.

59. ROUDEBUSH, P.; DAVENPORT, D.; NOVOTNY, J. B. The use of nutraceuticals in cancer therapy. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 34, p. 249-269, 2004

60. MESTER, M. Citocinas. In: WAITZBERG, D. L. *Nutrição Oral, Enteral e Parenteral na Prática Clínica*. 3. ed. São Paulo: Atheneu, p. 211-222, 2000.

61. BRUNETTO, M. A. *Avaliação de Suporte Nutricional sobre a Alta Hospitalar em Cães e Gatos*. Jaboticabal, 2006. 86 p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista.

62. REMILLARD, R. L. Nutritional support in critical care patients. *The Veterinary Clinics Small Animal Practice*, v. 5, p. 1145-1164, 2002.

63. NATIONAL RESEARCH COUNCIL (US) Ad Hoc Committee on dog and cat nutrition: nutrient requirements of dogs and cats. Washington: *Rev. National Academies Press*, 2006.

64. PÉREZ, C. S. *Tratado de Nutrición Artificial*. Madrid: Grupo Aula Médica, p. 57-59, 1998.

65. MACINTIRE, D. K. Bacterial translocation: clinical implications and prevention. In: BONAGURA, J. D. *Kirks Current Veterinary Therapy – Small Animal Practice*. 13. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, p. 201-203, 2000.

66. ROEDIGER, W. E. The starved colon-diminished mucosal nutrition, diminished absorption and colitis. *Diseases Colon Rectum*, v. 33, p. 858-870, 1990.

67. SUCHNER, U. Enteral *versus* parenteral nutrition: effects of gastrointestinal function and metabolism. *Background Nutrition*, v. 14, p. 76-81, 1998.

68. MARKS, S. L. The principles and practical application of enteral nutrition. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 28, p. 677-707, 1998.

69. KESEK, D. R.; AKERLIND, L.; KARLSSON, T. Early enteral nutrition in the cardiothoracic intensive care Unit. *Clinical Nutrition*, v. 21, p. 303-307, 2002.

70. PRITTIE, J.; BARTON, L. Route of nutrient delivery. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, v. 19, p. 6-8, 2004.

71. BATTAGLIA, A. M. Nutrition for the critically ill hospitalized patient. In: *Small Animal Emergency and Critical Care: a Manual for the Veterinary Technician*. New York: W.B. Saunders, p. 72-93, 2001.

72. ARMSTRONG, P. J.; LIPPERT, A. C. Selected aspects of enteral and parenteral nutritional support. *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery*, v. 3, p. 216-218, 1988.

73. CROWE, D. T. Nutrition in critical patients: administering the support therapies, *Veterinary Medicine and Small Animal Clinician*, v. 5, p. 152-180, 1989.

74. CROWE, D. T. Nutritional support for the hospitalized patient: an introduction to tube feeding. *The Compendium Continuing Education*, v. 12, p. 1711-1720, 1990.

75. SIMPSON, K. W.; ELWOOD, C. M. Techniques for enteral nutrition suport. In: WILLS, J. M.; SIMPSON, K. W. *The Waltham Book of Clinical Nutrition of Dog & Cat*. Oxford: Pergamon, p. 63-74, 1994.

76. SHENKIN, A. Micronutrients. In: ROMBEAU, J.; ROLANDELLI, R. *Clinical Nutrition: Enteral and Tube Feeding*. Philadelphia: Saunders, p. 96-111, 1997.

77. DONOGHUE, S. Nutritional support of hospitalized patients. In: KALFELZ, F. A. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. Philadelphia: W.B. Saunders, v. 19, p. 475-495, 1989.

78. DAVENPORT, D. Suporte nutricional enteral e parenteral. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. *Tratado de Medicina Interna Veterinária*. 4. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, p. 347-357, 1995.

79. DEVEY, J. J.; CROWE, D. T.; KIRBY, R. Postsurgical nutritional support. *Journal of American Veterinary Medical Association*, v. 206, p. 1673-1675, 1995.

80. JOLLIET, P.; PICHARD, G.; BIOLO, R. *et al*. Enteral nutrition in intensive care patients: a practical approach. *Clinical Nutrition*, v. 18, p. 47-56, 1999.

81. ABOOD, S. K.; BUFFINGTON, C. A. Enteral feeding of dogs and cats: 51 cases (1989-1991). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 201, p. 619-622, 1992.

82. ABOOD, S. K.; BUFFINGTON, C. A. Improved nasogastric intubation technique for administration of nutritional support in dogs. *Journal American Veterinary Medical Association*, v. 199, p. 577-579, 1991.

83. FOSSUM, T. W. *Cirurgia de Pequenos Animais*. 2. ed. São Paulo: Roca, 2000.

84. DONOGHUE, S.; KRONFELD, D. S. Feeding hospitalized dogs and cats In: WILLS, J. M.; SIMPSON, K. W. *The Waltham Book of Clinical Nutrition of Dog & Cat*. New York: Pergamon, p. 25-37, 1994.

85. IRELAND, L. M.; HOHENHAUS, A. E.; BROUSSARD, J. D.; A comparison of owner management and complications in 67 cats with esophagostomy and percutaneous endoscopic gastrostomy feeding tubes. *Journal American Animal Hospital Association*, v. 39, p. 241-246, 2003.

86. DONOGHUE, S. Nutritional support of hospitalized dogs and cats. *Australian Veterinary Journal*, v. 71, p. 332-336, 1994.

87. DEVITT, C. M.; SEIM III, H. B. Esophageal feeding tubes. In: BONAGURA, J. D. *Kirks Current Veterinary Therapy Small Animal Practice*. 13. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, p. 597-599, 2000.

88. BRUNETTO, M. A.; CARCIOFI, A. C.; ABI RACHED, P. *et al*. Uso de sonda esofágica como método de suporte nutricional em cães e gatos hospitalizados. In: XVII Congresso Brasileiro da Anclivepa, Salvador, p. 233 -234, 2005.

89. BRUNETTO, M. A.; CARCIOFI, A. C.; DALECK, C. R. *et al*. Suporte nutricional enteral com o uso de sonda esofágica em cães submetidos à hemimandibulectomia. Relato de seis casos. *Revista Universidade Rural*, v. 25, p. 264-265, 2005b.

90. LEVINE, P. B.; SMALLWOOD, L. J.; BUBACK, J. L. Esophagostomy tubes as a method of nutritional management in cats: a retrospective study. *Journal of the American Animal Hospital*

Association, v. 33, p. 405-410, 1997.

91. REMILLARD, R. L.; ARMSTRONG, P. J.; DAVENPORT, D. J. Assisted feeding in hospitalization patients: enteral and parenteral nutrition. In: HAND, M. S.; THATCHER, C. D.; REMILLARD, R. L.; RODEBUSH, P. *Small Animal Clinical Nutrition*. 4. ed. Topeka: Mark Morris Institute, p. 351-400, 2000.
92. SEAMAN, R.; LEGENDRE, A. Owner experiences with home use of a gastrostomy tube in their dog or cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 212, p. 1576-1731, 1998.
93. SEIM III, H. B.; BARTGES, J. W. Enteral and parenteral nutrition. In: TAMS, T. T. *Handbook of Small Animal Gastroenterology*. Missouri: Saunders, p. 416-462, 2003.
94. HAN, E. Esophageal and gastric feeding tubes in ICU patients. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, v. 19, p. 22-31, 2004.
95. CHAN, D. L. Nutritional requirements of the critically ill patients. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, v. 19, p. 1-5, 2004.
96. CHAN, D. L.; FREEMAN, L. M.; LABATO, M. A. *et al*. Retrospective evaluation of partial parenteral nutrition in dogs and cats. *Journal Veterinary Internal Medicine*, v. 16, p. 440-445, 2002.
97. ZSOMBOR-MURRAY, E.; FREEMAN, L. M. Peripheral parenteral nutrition. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, v. 21, p. 512-523, 1999.
98. HILL, R. C. Critical care nutrition. In: WILLS, J. M.; SIMPSON, K. W. *The Waltham Book of Clinical Nutrition of Dog & Cat*. Oxford: Pergamon, p. 39-61, 1994.
99. WAITZBERG, D. L.; TORRINHAS, R. S.; JACINTHO, T. M. New parenteral lipid emulsions for clinical use. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, v. 30, p. 351-367, 2006.
100. CHANDLER, M. L.; GUILFORD, W. G.; PAYNE-JAMES, J. Use of peripheral parenteral nutritional support in dogs and cats. *Journal of American Veterinary Medical Association*, v. 216, p. 669-673, 2000.
101. CROOK, M. A.; HALLY, V.; PANTELI, J. V. The importance of the refeeding syndrome. *Nutrition*, v. 17, p. 632-637, 2001.
102. TORRANCE, A. G. Intensive care nutritional support. In: KELLY, N. C.; WILLS, J. *Manual of Companion Animal Nutrition & Feeding*. Iowa: BSAVA, p. 171-180, 1996.
103. CARCIOFI, A. C.; BRUNETTO, M. A. Nutrição parenteral. In: I SIMPÓSIO DE NUTRIÇÃO CLÍNICA DE CÃES E GATOS, 2005. São Paulo. Anais do I Simpósio de Nutrição Clínica de Cães e Gatos, p. 56-61, 2005.
104. HAND, M. S.; THATCHER, C. D.; REMILLARD, R. L. *et al*. *Small Animal Clinical Nutrition*. 4. ed. Topeka: Mark Morris Institute, 2000.
105. PIBOT, P.; BIOURGE, V.; ELLIOT. *Encyclopedia of Canine Clinical Nutrition*. Paris: Diffomédia, 2006.

106. ATKINSON, F.; SIEFFERT, E.; BIHARI, D. A. Prospective, randomized, double-blind, controlled clinical trial of enteral imunonutrition in the critically ill. *Critical Care Medicine*, v. 26, p. 1164-1172, 1998.

107. NOVAES, M. R. C. G.; LIMA, L. A. M. Suplementação nutricional com L-arginina: uma terapêutica coadjuvante em portadores de câncer. *Journal of Metabolism and Nutrition*, v. 5, p. 40-44, 1998.

108. NOVAES, M. R. C. G.; LIMA, L. A. M. Efeitos da suplementação dietética com L-arginina no paciente oncológico. Uma revisão da literatura. *Archivos Latino Americanos de Nutrición*, v. 49, p. 301-308, 1999.

109. MEIER, R.; STEUERWALD, M.; WAITZBERG, D. L. Imunonutrição em câncer. In: WAITZBERG, D. L. *Dieta, Nutrição e Câncer*. São Paulo: Atheneu, p. 630-637, 2004.

110. DUSSE, L. M. S.; VIEIRA, L. M.; CARVALHO, M. G. Revisão sobre óxido nítrico. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 39, p. 343-350, 2003.

111. ABCOUWER, S. F.; SOUBA, W. W. Glutamina e Arginina. In: SHILS, M. E.; OLSON, J. A.; SHIKE, M. *et al*. *Tratado de Nutrição Moderna na Saúde e na Doença*. 9. ed. São Paulo: Manole, p. 597-608, 2003.

112. NOVAK, F.; HEYLAND, D.; AVENELL, A. *et al*. Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Critical Care Medicine*, v. 30, p. 2022-2029, 2002.

113. ROMBEAU, J. L.; ROLANDELLI, R. H. *Clinical Nutrition – Parenteral Nutrition*. 3. ed. Philadelphia: Saunders, p. 623, 2001.

114. SEIÇA. T. C. S. S. Nutrientes imunomoduladores: uma perspectiva. *Revista da Saúde Amato Lusitano*, v. 1, p. 17-23, 1996.

115. FRENHANI, P. B. Terapia nutricional em estados hipermetabólicos. *Revista Nutrição em Pauta*, v. 11, p. 40-46, 2003.

116. ACKERMAN, L. Dermatologic uses of fatty acids in dogs and cats. *Veterinary Medicine*, v. 90, p. 1149-1155, 1995.

117. POND, W. G.; CHURCH, D. C.; POND, K. R. *Basic animal nutrition and feeding*. 4. ed. New York: John Wiley, 1995.

118. CLANDININ, M. T.; CLAERHOUT, D. L.; LIEN, E. L. Docosahexaenoic acid increases thyroid-stimulating hormone concentration in male and adrenal corticotrophic hormone concentration in female weanling rats. *Journal of Nutrition*, v. 128, p. 1257-1261, 1998.

119. SIMONSEN, N. R.; VANT, V. P.; STRAIN, J. J. *et al*. Adipose tissue omega-3 and omega-6 fatty acid content and breast cancer in the EURAMIC study. *American Journal of Epidemiology*, v. 147, p. 342-352, 1998.

120. CAVE, W. T. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in rodent models of breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, v. 46, p. 239-246, 1997.

121. GROSS, K. L.; WEDEKIND, K. L.; COWELL, C. S. *et al*. Nutrients. In: HAND, M. S.; THATCHER, C. D.; REMILLARD, R. L. *et al*. *Small Animal Clinical Nutrition*. 4. ed. Topeka: Mark Morris Institute, p. 21-107, 2000.

122. ROEDIGER, W. E. W. Utilization of nutrients by isolated of epithelial cells of the rat colon. *Gastroenterology*, v. 83, n. 2, p. 424, 1982.

123. LUPTON, J. R.; KURTZ, P. P. Relationship of colonic luminal short-chain fatty acids and pH to *in vivo* cell proliferation in rat model. *Journal of Nutrition*, v. 123, p. 1522-1530, 1993.

124. HALLMAN, J. E.; MOXLEY, R. A.; REINHART, G. A. *et al*. Cellulose, beet pulp and pectin/gum arabic effects on canine colonic microstructure and histopathology. *Veterinary Clinical Nutrition*, v. 2, p. 137-142, 1995.

125. INAN, M. S.; RASUOLPOUR, R. J.; YIN, L.; HUBBARD, A. *et al*. The luminal short-chain fatty acid butyrate modulates NF-KB activity in human colonic epithelial cell line. *Gastroenterology*, v. 118, p. 724-734, 2000.

126. ANDERSON, J. W.; GUSTAFSON, N. J.; BRYANT, C. A. Dietary fiber and diabetes: a comprehensive review and practical application. *Journal of American Dietetics Association*, v. 87, p. 1189-1197, 1997.

127. LAWENDA, B. D.; KELLY, K. M.; LADAS, E. J. *et al*. Should supplemental antioxidant administration be avoided during chemotherapy and radiation therapy? *J. Natl. Cancer Inst.*, v. 100, p. 773-783, 2008.

128. MURTAUGH, M. A.; MA, K.; BENSON, J. *et al*. Antioxidants, carotenoids, and risk of rectal cancer. *American Journal of Epidemiol*., v. 159, n. 32-41, 2004.

129. MAULDIN, G. E. Nutritional management of oncological diseases. In: FASCETTI, A. J.; DELANEY, S. J. *Applied Veterinary Clinical Nutrition*. Wiley-Blackwell, p. 315-328, 2012.

130. SEIFRIED, H. E.; MCDONALD S. S.; ANDERSON, D. E. *et al*. The antioxidant conundrum in cancer. *Cancer Res*., v. 63, p. 4295-4298, 2003.

131. FREEMAN, L. M. Antioxidants in cancer treatment: helpful or harmful? *Compendium: Continuing Education for Veterinarians*, p. 154-158, 2009.

132. BAIRATI, I.; MEYER, F.; GÉLINAS, M. *et al.* A randomized trial of antioxidant vitamins to prevent second primary cancers in head and neck cancer patients. *Journal of the National Cancer Institute*, v. 97, n. 7, 2005.

* Deve-se considerar que a necessidade energética do paciente pode estar elevada em razão da neoplasia e do tratamento. Considera-se esta estimativa como ponto de partida. Para muitos animais, são necessárias quantidades bem superiores às apresentadas para manutenção do peso corporal.

OceanofPDF.com

57 Eutanásia

Renata Afonso Sobral

Introdução

A palavra eutanásia, origem grega, significa “boa morte” (*eu:* boa; *thanasia:* morte). Na nomenclatura médica, o termo eutanásia é definido como o procedimento que induz a morte, sem dor ou sofrimento, de um paciente atingido por uma doença incurável e sem opções terapêuticas.

Em Medicina Humana, a eutanásia é legalmente aceita em alguns países, mas o debate ainda merece muita discussão de todas as esferas envolvidas.

Em Medicina Veterinária, a eutanásia é uma prática lícita e faz do médico-veterinário um profissional com experiência única nesse quesito. Ao veterinário, é permitido discutir o tema em detalhes com colegas de profissão e também com os proprietários, considerando a eutanásia um direito dos animais.

Segundo normatização do Conselho Federal de Medicina Veterinária[1], a eutanásia é um procedimento clínico e de responsabilidade exclusiva do médico-veterinário. Esta deve ser empregada de forma tecnicamente regulamentada, seguindo preceitos éticos específicos e atendendo aos princípios de bem-estar animal.

Morte e eutanásia em Oncologia Veterinária

Em Medicina Veterinária, nas especialidades dedicadas ao tratamento de doenças com alta morbidade e mortalidade e que podem levar à perda de autonomia do paciente associado à dor e ao sofrimento, como a Oncologia, o assunto eutanásia sempre encontra espaço para reflexão.

Não é incomum que os proprietários depositem suas expectativas e incertezas a respeito da evolução da doença de seus animais diretamente nos veterinários e na equipe, questionando o tratamento e suas implicações de forma ansiosa e, muitas vezes, associando-os à tristeza, raiva ou ainda depressão. A atuação de outros profissionais na equipe veterinária, como psicólogos, pode ser extremamente útil na abordagem e no acolhimento dos proprietários. O psicólogo também pode atuar no sentido de aliviar as tensões geradas na equipe veterinária como consequência de uma rotina psiquicamente intensa e desgastante.

A experiência frequente dos médicos-veterinários oncologistas com a morte de seus pacientes, naturalmente ou por eutanásia, pode contribuir para alterações de humor e depressão e, segundo Than *et al*.[2], pode elevar o risco de suicídio.

Eutanásia realizada na clínica veterinária

Da mesma forma como outros vários procedimentos clínicos e cirúrgicos, a eutanásia deve ser normatizada no rol de atividades da clínica veterinária para que, independentemente do profissional executante ou da equipe a serviço, todos os passos preconizados sejam realizados sempre da mesma maneira. Também é recomendável que todo e qualquer outro funcionário que esteja presente na clínica ou no hospital durante a realização de uma eutanásia tenha sido adequadamente orientado quanto a uma postura adequada à situação, em respeito ao momento emocionalmente delicado do proprietário. Nesse sentido, o treinamento de todos os funcionários pelos

próprios veterinários ou, ainda, por psicólogos pode ser extremamente útil sobre “o que falar”, “como agir” e “o que não fazer”.

É importante que a clínica veterinária solicite ao proprietário que registre sua decisão pela eutanásia por meio de autorização por escrito para que o veterinário realize o procedimento.

É recomendável que o ambiente no qual o procedimento de eutanásia será realizado seja restrito e aconchegante. Salas com baixa luminosidade, silenciosas e climatizadas são mais adequadas do que os ambientes extremamente iluminados, azulejados e metálicos, como os das salas de ambulatórios veterinários. Portanto, o ideal é qua a clínica veterinária tenha uma sala específica para essa finalidade.

Muitos proprietários querem permanecer do lado de seus animais durante todo ou parte do procedimento de eutanásia e, caso isso seja solicitado, deve ser respeitado, como um momento de despedida.

Animais alertas ou que apresentam resistência à contenção devem ser sedados previamente. Proprietários que presenciam a perda de consciência de seus animais de forma tecnicamente adequada sentem-se bem em constatar que, uma vez em plano anestésico profundo, estes não experimentarão nenhum tipo de sensação dolorosa ou sofrimento nas etapas sucessivas. Os passos seguintes, até a constatação do óbito, também podem ser realizados na presença do proprietário, se assim ele desejar.

Tecnicamente, o procedimento de eutanásia inclui a administração de fármacos, por via intravenosa, que induzam, sequencialmente, perda de consciência imediata, parada respiratória e cardíaca.

A perda da consciência é realizada por meio de indução anestésica. O plano ideal a ser atingido é o estágio III, plano 3, em que não mais se observam a presença dos reflexos protetores, como os reflexos palpebrais, interdigitais e de deglutição. A partir do plano anestésico profundo atingido, segue-se a administração de fármaco que induza bloqueio neuromuscular dos músculos intercostais e diafragmáticos, causando parada respiratória,

que deve ser imediatamente seguido da administração intravenosa rápida de cloreto de potássio, o que acarretará fibrilação ventricular e parada cardíaca.

No mercado veterinário, existem produtos comerciais específicos para esse fim, como o *T61*, uma associação dos fármacos embutramida (anestésico geral que paralisa o centro respiratório), mebezônio (agente curarizante que causa paralisia dos músculos estriados esqueléticos, incluindo os músculos respiratórios) e tetracaína (anestésico local com objetivo de diminuir a dor no local da injeção), e o euthasol**,** associação de um anestésico barbitúrico e de fenitoína sódica que, na dose letal, induz depressão do sistema respiratório e dos centros vasomotores, que evolui para colapso cardiovascular e do sistema nervoso central.

O óbito do paciente deve ser confirmado pela ausência de pulso periférico, cianose, midríase não responsiva à luz e traçado eletrocardiográfico isoelétrico.

Os enfermeiros e técnicos encarregados dos cuidados e preparo do corpo do animal após o óbito devem assumir postura de respeito, principalmente na presença do proprietário. Envolver o corpo com cobertores e lençóis ou ainda outros objetos que o proprietário separou para este momento é uma forma de respeito e consideração ao luto do proprietário, assim como a permanência por algum tempo, após o óbito, em seu ritual de despedida.

Eutanásia realizada na residência do animal

Alguns proprietários solicitam que o procedimento de eutanásia seja realizado na residência do animal para que ele tenha a oportunidade de morrer em um contexto totalmente familiar, com a atenção e a presença das pessoas importantes para o paciente e, em alguns casos, na presença de outros animais de convívio.

Independentemente do local em que a eutanásia seja realizada, os passos de indução de sono anestésico procedido por parada respiratória e cardíaca devem seguir os mesmos preceitos técnicos.

Funeral

O destino final do corpo e o tipo de funeral geralmente são decididos pelos proprietários.

Ainda é bastante frequente o desejo dos proprietários de enterrar seus animais em locais onde estes gostavam de estar ou passear, como sítios ou chácaras, porém esses destinos não são adequados, pelo risco de contaminação ambiental. A decomposição de cadáveres de animais gera necrochorume, um composto de bactérias e substâncias tóxicas que pode contaminar o solo e o lençol freático. O procedimento mais adequado é realizar o enterro em cemitérios destinados a animais por serem áreas reservadas para esse fim.

Mais recentemente, a cremação tem se tornado especialmente solicitada, pois permite que as cinzas do animal retornem aos proprietários para que estes deem a elas o destino que considerarem adequados.

Luto dos proprietários

O processo de luto envolve a sensação de impotência, culpa e vazio. Encarar uma nova rotina, sem a presença do animal, especialmente no caso de proprietários que mantinham vínculos significativos, é um reforço à tristeza e pode levar à depressão.

Não é raro os proprietários relatarem que seu luto não é reconhecido pelos familiares, colegas de trabalho ou mesmo pelos amigos e sentirem-se constrangidos quando criticados por pessoas que consideram banal a morte de um ser que “não passa de um cão ou um gato”. O luto não reconhecido pode transformar o sofrimento solitário e silencioso em um trauma.

O luto normal é considerado um processo em que o profundo pesar que o proprietário sente pela morte de seu animal diminui gradativamente até que a lembrança do animal querido não seja mais motivo de tristeza, e sim saudade. Alguns proprietários podem apresentar mais dificuldade em

elaborar a perda de seus animais e, dessa forma, não concluir o processo do luto, o que é importante para a formação de novos vínculos afetivos e a manutenção dos vínculos já existentes.

Adrian *et al*.[3] realizaram um levantamento considerando 106 proprietários que concordaram em responder a um questionário sobre o impacto dos sentimentos de tristeza relacionados com a morte de seus animais de companhia. O estudo constatou que sentimentos definidos como tristeza e luto eram relativamente comuns em pelo menos 6 meses em cerca de 30% dos proprietários questionados e que 5 a 12% dos proprietários desenvolveram sintomas significantes de luto complicado e distúrbio de estresse pós-traumática.

Considerações finais

O momento em que a eutanásia torna-se uma opção para pacientes com câncer é sem dúvida uma constatação muito frustrante tanto para proprietários como para veterinários.

É uma situação de grande exigência para o veterinário e para sua equipe, pois estes devem atuar tecnicamente de forma impecável, em respeito ao paciente e, ao mesmo tempo, serem sensíveis à dor e ao sofrimento do proprietário.

Embora a experiência da eutanásia seja normalmente acompanhada de tristeza e frustração, o tema pode ser um estímulo à reflexão de assuntos pouco discutidos na sociedade, como o adoecer por câncer, a finitude do ser humano e o direito à morte sem sofrimento.

Referências bibliográficas

1. CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA VETERINÁRIA – CFMV. *Resolução nº 1000 de 11 de maio de 2012. Dispõe sobre procedimentos e métodos de eutanásia em animais.* Disponível em: <http://portal.cfmv.gov.br/>. Acesso em: 01/05/2014.

2. THAN, L.; CRANE, M. F.; PHILLIPS, J. K. The distinct role of performing euthanasia on depression and suicide in veterinarians. *Journal of Occupational Health Psychology*, v.17, p. 123, 2014.
3. ADRIAN, J. A.; DELIRAMICH, A. N.; FRUEH, B. C. Complicated grief and posttraumatic stress disorder in humans' response to the death of pets/animals. *Bull. Menninger Clin*., v.73, p. 176, 2009.

Bibliografia

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA VETERINÁRIA – CFMV. Guia brasileiro de boas práticas para a eutanásia de animais. Disponível em: <http://www.cfmv.gov.br/portal/_doc/guiabbp_eutan%C3%A1 sia_animal.pdf/>. Acesso em: 01/05/ 2014.

HETTS, S.; LAGONI, L. The owner of the pet with cancer. *Vet. Clin. North. Am. Small Anim. Pract., v. 20, p. 879, 1990.*

ROLLIN, B. E. Euthanasia, moral stress, and chronic illness in veterinary medicine. Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract., v. 41, p. 651, 2011.

OceanofPDF.com