

Débora Dias da Cruz

Mastocitoma Canino: três casos clínicos

Orientador: Professor Doutor Vinicius Ricardo Cuña de Souza

Universidade Lusófona
Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa, 2023

Débora Dias da Cruz

Mastocitoma Canino: três casos clínicos

Dissertação defendida em provas públicas para obtenção do Grau de Mestre em Medicina Veterinária no curso de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária conferido pela Universidade Lusófona-Centro Universitário de Lisboa, no dia 6 de Julho 2023, perante o Júri com o Despacho Reitoral nº 291/2023 de 23 de Junho com a seguinte composição:

Presidente:

Prof^a. Doutora Laurentina Pedroso

Arguente:

Prof. Doutor André Meneses

Orientador:

Prof. Doutor Vinicius Souza

Universidade Lusófona-Centro Universitário de Lisboa

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2023

Agradecimentos

Aos meus Pais e Avós, por todas as oportunidades que me proporcionaram, por acreditarem em mim e pelo apoio incondicional.

A toda a minha família que sempre me apoiou.

À Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona e a todos colegas e professores com que me cruzei ao longo dos anos.

Ao Professor Dr. Vinicius Cuña, pela prontidão em aceitar ser meu orientador e toda a sua ajuda e disponibilidade na realização desta dissertação.

A toda a equipa da “Aniaid Clínica Veterinária”, em especial à Dra Filipa Serranito e a toda a equipa do “OneVet Group Hospital Veterinário de Berna”, em especial à Dra Ana Rita Serras e à Dra Patrícia Duarte. Obrigada por toda a paciência, simpatia e partilha de conhecimento.

Aos amigos, que fiz na universidade e levo para a vida, Constança, Maria, Mariana e António.

E obrigada ao André, por me incentivar a seguir em frente. Por estar sempre lá.

Resumo

Esta dissertação foi realizada no âmbito da conclusão do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária da Universidade Lusófona e tem como objetivo fazer uma revisão da literatura atual, apresentação e discussão de três casos clínicos acompanhados durante o estágio curricular realizado no OneVet Hospital Veterinário de Berna, Lisboa, Portugal.

Os mastocitomas são as neoplasias cutâneas mais comum em cães. A citologia e a histopatologia são as técnicas de diagnóstico de maior importância, sendo que a citologia permite um diagnóstico inicial e a análise histopatológica permite obter um diagnóstico final, bem como um prognóstico mais preciso.

É essencial realizar análises sanguíneas, como hemograma e perfil bioquímico renal e hepático, citologias dos linfonodos regionais e ecografia abdominal para ser possível realizar um estadiamento. O prognóstico e a abordagem terapêutica dependem da classificação histológica, metastização e marcadores de proliferação celular. A cirurgia é o tratamento de primeira escolha, mas por nem sempre ser possível, existem outros tratamentos que podem ser utilizados, como a quimioterapia, a radioterapia, os inibidores de tirosina quinase, a eletroquimioterapia e mais recentemente, o stelfonta.

As doenças oncológicas corresponderam a 26% das consultas acompanhadas pela autora, sendo os mastocitomas das neoplasias mais observadas.

Em dois dos três casos descritos pela autora, estavam presentes duas raças das descritas na literatura como predispostas, Boxer e Labrador Retriever. Nos três casos o diagnóstico inicial foi feito por citologia através de punção aspirativa por agulha fina e foi realizado um estadiamento adequado. A cirurgia foi o tratamento de primeira escolha para todos os animais e dois iniciaram tratamento adjuvante, com protocolo de vimblastina e prednisolona. Um dos animais foi eutanasiado devido à progressão da doença.

Palavras-chave: cirurgia, cão, oncologia, neoplasias cutâneas, quimioterapia

Abstract

This dissertation was carried out as part of the conclusion of the Integrated Master's in Veterinary Medicine at Universidade Lusófona and aims to review the current literature, present and discuss three clinical cases observed during the curricular internship carried out in OneVet Hospital Veterinário de Berna, Lisbon, Portugal.

Mast cell tumors are the most common skin neoplasias in dogs. Cytology and histopathology are the most important diagnostic techniques, with cytology allowing an initial diagnosis and histopathological analysis in order to obtain a final diagnosis, as well as a more accurate prognosis.

Moreover, it is essential to perform blood tests, regional lymph node cytology and an abdominal ultrasound to perform an adequate staging. The prognosis and therapeutic approach depend on histological classification, metastasis and cell proliferation markers. Surgery is the first choice treatment, however, because it is not always possible, there are other options are viable, such as chemotherapy, radiotherapy, tyrosine kinase inhibitors, electrochemotherapy and, more recently, stelfonta.

The author's monitoring of consultations revealed that oncological diseases constituted 26% of the cases, with neoplasms in the form of mast cell tumors being the predominant observed pathology.

Two of the cases described by the author consisted of breeds, the Boxer and Labrador Retriever, reported in literature as predisposed. In all three cases, the initial diagnosis was made by cytology through fine needle aspiration and appropriate staging was carried out. Surgery was the first choice treatment for all animals and two animals started adjuvant treatment with vinblastine and prednisolone protocol. One of the animals was euthanized due to progression of the disease.

Keywords: surgery, dog, oncology, skin neoplasia, chemotherapy

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

% - Percentagem

< - Menor

® - Símbolo de marca registrada

AgNORS - Regiões organizadoras nucleolares

Alb - Albumina

ASA - do inglês, American Society of Anesthesiologists

aPTT - Tempo de tromboplastina parcial ativada

BID - Duas vezes ao dia (do latim, *Bis in die*)

Bpm - Batimentos por minuto

BUN - Ureia

CAMV - Centro de Atendimento Médico veterinário

CCNU - Lomustina

CREA - Creatinina

EOD - Em dias alternados (do inglês, “every other day”)

Et al. - E outros, da locução latina *et alli*

FC- Frequência Cardíaca

FR - Frequência Respiratória

GGT - Gama glutamil tansferase

HVB - Hospital Veterinário de Berna

IM - Intramuscular

IV - Intravenoso

kg - quilogramas

mg - miligramas

MT - Mastócito

MTC - Mastocitoma

°C - Graus Celsius

PAAF - Punção aspirativa por agulha fina

PO - Via oral (do latim, *per os*)

PT - Tempo de protrombina

Rpm - Respirações por minuto

SCF - Stem cell factor (fator das células tronco)

SID - Uma vez ao dia (do latim, *semel in die*)

TID - Três vezes ao dia (do latim, *ter in die*)

TRC - Tempo de Repleção Capilar

VBL – Vimblastina

WSAVA do inglês, *World Small Animal Veterinary Association*

µm - Micrómetros

Índice

Índice de tabelas	9
Índice de figuras	10
Índice de gráficos.....	11
Casuística de Estágio	12
Clínica Veterinária Aniaid	12
Hospital Veterinário de Berna	14
I. Revisão da Literatura	
1. Introdução	17
2. Mastócitos.....	17
2.1 Morfologia, origem, diferenciação e função biológica	17
3. Mastocitoma	18
3.1. Etiologia	18
3.2. Raça, Idade, Género	19
3.3. Localização	19
3.4. Apresentação Clínica	20
3.5. Síndromes paraneoplásicas	21
3.6. Diagnóstico	21
3.7. Estadiamento Clínico	25
3.8. Prognóstico	26
3.8.1. Localização, tamanho e velocidade de crescimento	27
3.8.2. Grau histológico	27
3.8.3. Metastização.....	29
3.8.4. Recidiva.....	30
3.8.5. Marcadores de Proliferação Celular	31
3.8.5.1. Índice Mitótico.....	31
3.8.5.2. Ki67	31
3.8.5.3. Regiões Organizadoras Nucleares (AgNORs)	32
3.8.5.4. Padrões de expressão imunohistoquímico do c-kit.....	32
3.9. Tratamento	33

3.9.1. Cirurgia	33
3.9.2. Corticoterapia	35
3.9.3. Quimioterapia	35
3.9.3.1 Vimblastina e Prednisolona.....	36
3.9.3.2. Vimblastina, Lomustina e Prednisolona	36
3.9.3.3. Clorambucilo e Prednisolona	37
3.9.3.4. Inibidores de tirosina quinases	37
3.9.3.4.1 Mesilato de Masticinib	37
3.9.3.4.2 Fosfato de Tocranib.....	38
3.9.4. Outras modalidades terapêuticas.....	39
3.9.4.1 Radioterapia	39
3.9.4.2 Eletroquimioterapia.....	39
3.9.4.3. Stelfonta	39
II. Casos Clínicos - Materiais e Métodos	41
1. Caso Clínico 1.....	41
2. Caso Clínico 2.....	45
3. Caso Clínico 3.....	48
III. Discussão	52
IV. Conclusão	57
V. Referências Bibliográficas	58
VI. Anexos	
1. Anexo I.....	68
2. Anexo II	70
3. Anexo III.....	73

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Sistema de estadiamento clínico proposto pela Organização Mundial de Saúde (para Mastocitomas (adaptado de London & Thamm, 2013).....	26
Tabela 2 – Escala de classificação histológica de mastocitoma canino segundo Patnaik e colaboradores (1984).....	28
Tabela 3 – Classificação histológica dos mastocitomas cutâneos caninos proposta por Kiupel et al, 2011.....	29
Tabela 4 – Sistema de classificação histológica do envolvimento de linfonodos. Adaptado de Weishaar et al, 2014.....	30

Índice de Figuras

Fig. 1 – Citologia de mastocitoma de baixo grau citológico.....	22
Fig. 2 – Citologia de mastocitoma de baixo grau citológico.....	22
Fig. 3 – Citologia de mastocitoma de alto grau citológico.....	23
Fig. 4 – Citologia de mastocitoma de alto grau citológico.....	23

Índice de Gráficos

Gráfico 1- Consultas observadas de acordo com as diversas especialidades na Aniaid Clínica Veterinária	13
Gráfico 2 - Classificação da amostra relativamente às espécies e sexos observados na Aniaid Clínica Veterinária	14
Gráfico 3 - Consultas observadas de acordo com as diversas especialidades no OneVet Hospital Veterinário de Berna	16
Gráfico 4 - Classificação da amostra relativamente às espécies e sexos observados no One Vet Hospital Veterinário de Berna	16

Casuística de Estágio

O estágio foi realizado no âmbito da Unidade Curricular “Estágio”, com vista à conclusão do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária, na Faculdade de Medicina Veterinária, da Universidade Lusófona. Este foi cursado entre Setembro de 2021 e Abril de 2022 e foi dividido entre duas instituições, em primeiro lugar na “Aniaid Clínica Veterinária” e de seguida no “OneVet Hospital Veterinário de Berna”, perfazendo um total de 1.040 horas de estágio, com duração de oito meses.

Durante o período de estágio, a autora seguiu a rotina diária das clínicas médicas veterinárias com consultas clínicas de rotina e acompanhamento, cirurgias eletivas e de urgências. As áreas acompanhadas durante este estágio foram as seguintes: oftalmologia, ortopedia, oncologia, dermatologia, cardiologia, imagiologia, medicina interna, cirurgia, estomatologia, internamento, medicina preventiva, medicina felina e anestesiologia.

Os estágios realizados foram uma experiência profissional e também pessoal bastante enriquecedora que permitiu a autora colocar em prática diversos conhecimentos teóricos e práticos adquiridos ao longo do curso, sempre acompanhado por excelentes profissionais especializados nas diferentes áreas.

1. Clínica Veterinária Aniaid

O estágio realizado na “Aniaid Clínica Veterinária” teve duração de quatro meses, com início a 01 de Setembro de 2022 e conclusão a 31 de Dezembro de 2022 e decorreu sob a orientação da Dr.^a Filipa Serranito. A carga horária total foi de aproximadamente 400 horas.

1.1. Atividades desenvolvidas

Neste período, a autora assistiu a consultas de medicina preventiva, cuidados médicos primários de primeira opinião, de acompanhamento e realização de exames complementares de diagnóstico. Foi importante poder acompanhar a equipa e lidar com o atendimento ao público de forma tão próxima, o que por vezes pode constituir um grande desafio.

No acompanhamento das consultas foi possível fazer a recolha de resenha, anamnese, motivo da consulta, o exame físico, auxiliar em exames específicos das consultas de especialidades e praticar a recolha de amostras para análises sanguíneas, bem como realizar a administração de vacinas e medicações. Além disso, foi possível ajudar e acompanhar a realização de exames complementares de diagnóstico, sempre que necessários.

Realizou administrações de fármacos e colheitas de sangue em cães e gatos e também teve a oportunidade de participar na execução de exames complementares de diagnóstico, por exemplo, procedimentos de imagiologia (p. ex., ecografia abdominal, radiografia, ecocardiografia).

No serviço de cirurgia, a autora assistiu a várias cirurgias, tais como cirurgia geral, oncológica (p. ex., excisão de massas ou nódulos, de gânglios linfáticos metastáticos e realização de biópsias intestinais), da ortopedia, da gastroenterologia (p. ex., biópsias intestinais) da estomatologia e da oftalmologia.

No gráfico 1, encontra-se representada a distribuição das consultas que a autora teve oportunidade de presenciar durante o estágio. Importante notar que um animal pode ter sido sujeito a várias consultas de especialidades.

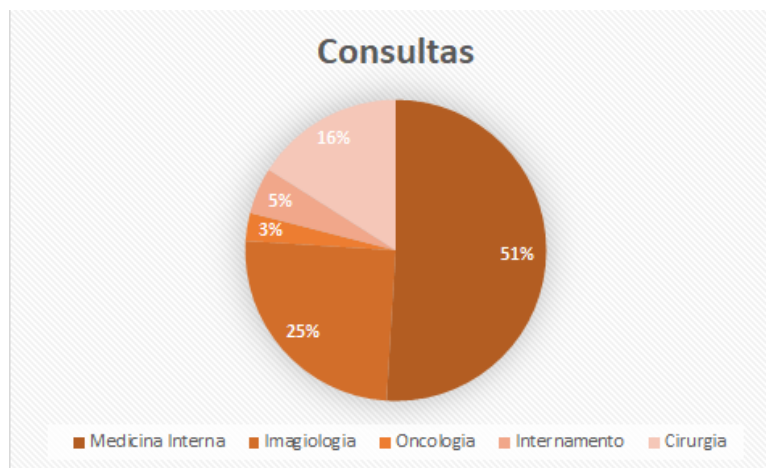


Gráfico 1 - consultas observadas de acordo com as diversas especialidades.

A medicina interna foi a especialidade médica com o maior número de casos acompanhados e refere-se, maioritariamente, a imunoprofilaxia como vacinações, desparasitações internas e externas e identificação electrónica. Logo a seguir, a especialidade mais acompanhada no estágio pela autora foi imagiologia, seguida de cirurgia, internamento e oncologia.

As espécies observadas durante as atividades hospitalares foram a canina e a felina, sendo que o gráfico 2 demonstra a distribuição das espécies e dos géneros dos animais acompanhados durante as diversas atividades:

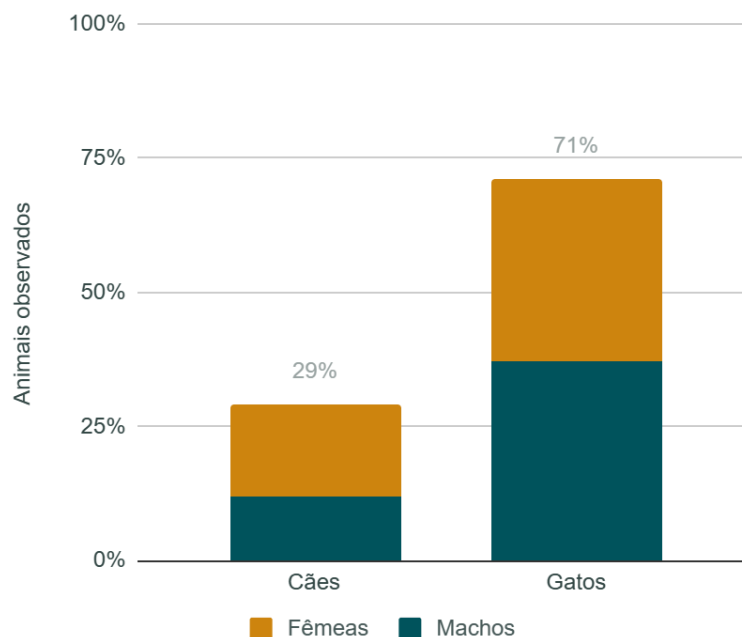


Gráfico 2 - Classificação da amostra relativamente às espécies e géneros observados

2. OneVet Hospital Veterinário de Berna

O OneVet Hospital Veterinário Berna (HVB) pertence à entidade One Vet Group e é considerado um centro de referência em Oncologia Veterinária, realizando também consultas de primeira e/ou segunda opinião nas restantes especialidades médico-veterinárias de animais de companhia. O estágio no HVB teve duração de quatro meses, com início a 3 de Janeiro de 2022 e conclusão a 29 de Abril de 2022, sob a orientação do Dr Rui Onça.

O horário de estágio da autora no HVB era rotativo, de manhã ou de tarde, incluindo fins-de-semana e desta forma, foi possível ter contacto com diversas especialidades. A carga horária total foi proximadamente de 640 horas e foi repartida em turnos diários de oito horas, correspondendo a 40 horas semanais.

2.1 Atividades desenvolvidas

Ao longo do período correspondente ao estágio, foram realizadas rotações entre as diversas especialidades do hospital, nomeadamente, Internamento, Cardiologia, Imagiologia, Cirurgia, Anestesiologia, Ortopedia, Oftalmologia, Dermatologia e Oncologia.

Durante a rotina hospitalar foi permitida a recolha de anamnese e exame clínico durante as consultas, assim como discussão ativa do plano de diagnóstico e tratamento proposto para cada caso.

Foi possível acompanhar os casos clínicos, a sua evolução, discussão e tratamentos, o que contribuiu para melhorar conhecimento da autora na área de Medicina Interna. A autora realizou administrações de fármacos, procedimentos como colocação de cateteres intravenosos, colheitas de sangue em cães e gatos. Também teve a oportunidade de participar na realização de exames complementares de diagnóstico, tais como procedimentos de imagiologia (p. ex., ecografia abdominal, radiografia, ecocardiografia, tomografia axial computadorizada), administração de fármacos, punção aspirativa por agulha fina (PAAF) e biópsias cutâneas. Foi ainda permitida a observação e auxílio na realização de quimioterapia.

No serviço de Cirurgia, a autora assistiu a várias cirurgias no âmbito da cirurgia geral, da oncologia (p. ex., mastectomia, esplenectomia, excisão de massas ou nódulos, excisão de gânglios linfáticos metastáticos e realização de biópsias intestinais, de nódulos e massas), da ortopedia, da gastroenterologia (p. ex., biópsias intestinais, hepáticas, esplenectomia) da estomatologia, e da endoscopia (p. ex., rinoscopia, laparoscopia e colonoscopia).

Foi possível assistir e participar em outras terapias oncológicas, tais como a eletroquimioterapia (ECT).

Este estágio foi importante na medida em que foi possível solidificar um interesse já existente na área de Oncologia.

Cada vez existem mais tutores sensibilizados para o tratamento de doenças oncológicas nos seus animais de companhia e existe interesse em proporcionar tratamentos que permitem aumentar o tempo e a qualidade de vida.

No gráfico 3 encontra-se representada a distribuição das consultas nos diversos serviços que a autora teve oportunidade de acompanhar durante o estágio. A especialidade mais observada pela autora foi a oncologia, seguida de internamento, medicina interna, imagiologia e por fim, cirurgia.

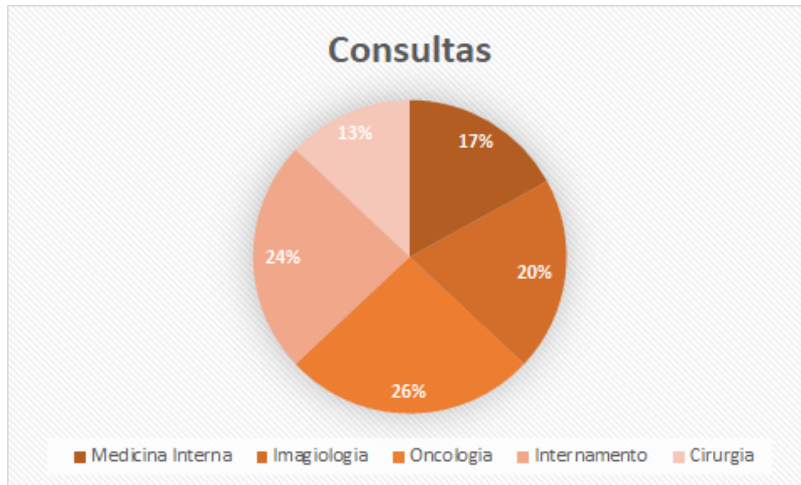


Gráfico 3 - Consultas observadas de acordo com as diversas especialidades

As espécies observadas durante as atividades hospitalares foram a canina e a felina, sendo que o gráfico 4 demonstra a distribuição das espécies e dos sexos dos animais acompanhados durante as diversas atividades:

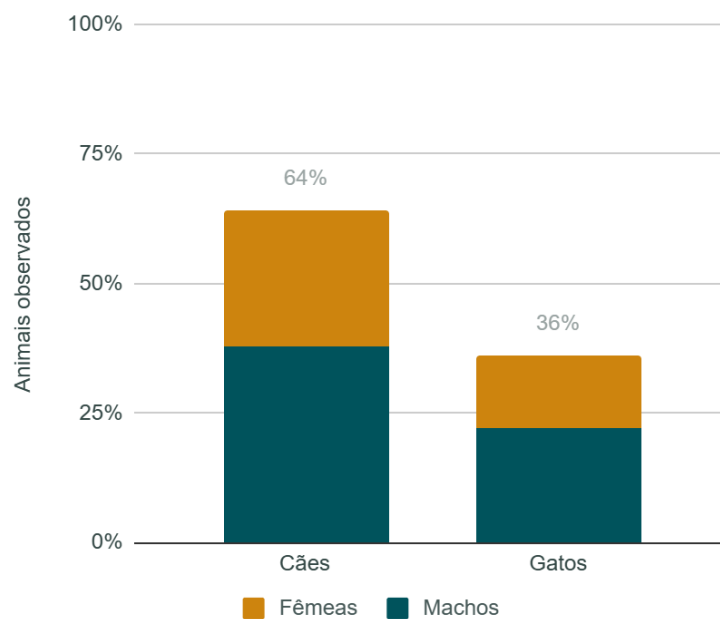


Gráfico 4 - Classificação da amostra relativamente às espécies e sexos observados

I. Revisão de Literatura

1. Introdução

Tal como nos humanos, a incidência da maioria das doenças oncológicas desenvolve-se com a idade. Com o aumento da esperança média de vida dos animais de companhia, tem-se verificado um aumento na incidência das doenças oncológicas, elevando assim a preocupação dos tutores sobre este tema (Withrow, 2007; USCS, 2013; London & Thamm, 2019;).

O mastocitoma canino é o tumor cutâneo mais frequente em cães, tendo maior incidência em algumas raças, tais como Boxers, Labradores Retrievers e Golden Retrievers, (Patnaik et al, 1984; Blackwood et al., 2012; Warland, J. & Dobson, J. 2013; Kiupel, 2017; Śmiech, et al, 2019). A idade média para o seu desenvolvimento varia entre os 7,2 e os 9 anos (Patnaik et al, 1984; Kiupel, 2017; Śmiech et al, 2019).

2. Mastócitos

2.1 Morfologia, origem, diferenciação e função biológica

Os mastócitos são células grandes com núcleo pequeno, redondo e basófilo com posição central e presença de grânulos citoplasmáticos que apresentam maior coloração quando corados com azul de Toluidina. São a terceira célula mais comum na derme e as suas concentrações variam dependendo da zona do corpo (Blackwood et al., 2012). Podem encontrar-se em redor das vénulas pós capilares e penetram nos tecidos, onde vão proliferar e diferenciar-se. Este processo é regulado através de vários mecanismos, como o proto-oncogene c-kit, que codifica o recetor de tirosina quinase KIT e que demonstrou ser útil não só para a proliferação e diferenciação, como também para a sobrevivência e migração normal dos mastócitos (Webster, et al, 2007; Junqueira e Carneiro, 2017;). A interação entre o recetor

membrar KIT e o seu ligando SCF é necessária para a diferenciação, sobrevivência e funcionalidade dos mastócitos (Kumar & Sharma, 2010).

Os mastócitos têm origem em células precursoras hematopoiéticas da medula óssea e circulam na sua forma imatura no sangue, maturando com o auxílio de citocinas específicas. Existem duas populações distintas de mastócitos, os mastócitos de tecido conjuntivo, que se podem encontrar na pele e cavidade peritoneal e cujos grânulos contêm heparina, e os mastócitos de mucosa, que podem ser vistos na mucosa intestinal e que em vez de heparina, contêm sulfato de condroitina (Kumar & Sharma, 2010; Junqueira e Carneiro, 2017).

Juntamente com outras células como macrófagos, neutrófilos e células dendríticas, os mastócitos têm um papel fundamental em vários processos fisiológicos, nomeadamente na imunidade, na inflamação, nas reações alérgicas e nas reações parasitárias (Kumar & Sharma, 2010; Junqueira & Carneiro, 2017).

Quando ocorre desgranulação dos grânulos, as moléculas contidas no seu interior são libertadas e transportadas até aos linfonodos, influenciando a proliferação e migração celular (Beaven, 2009). Assim, alguns dos efeitos da ativação dos mastócitos são a vasodilatação, broncoconstrição, aumento da permeabilidade vascular, imunomodulação, angiogénese e regeneração tecidual (Beaven, 2009; Tizard, 2009).

3. Mastocitoma

O mastocitoma canino é o tumor cutâneo mais frequente em cães, representando entre 16% e 21% de todos os tumores cutâneos nesta espécie. É uma neoplasia maligna de células redondas, resultante da proliferação desregulada de mastócitos (Blackwood et al., 2012; Warland, J. & Dobson, J. 2013; Kiupel, 2017). Na maioria dos casos, começa por ocorrer na derme ou tecido subcutâneo, mas pode também aparecer em órgãos viscerais, ou de forma sistémica, denominando-se assim por mastocitose (Kiupel, 2017).

3.1. Etiologia

A sua etiologia ainda não é completamente conhecida, mas é de natureza multifatorial (Blackwood et al., 2012; Śmiech, et al., 2019). Têm sido descritas algumas causas mais

prováveis capazes de induzir este tipo de neoplasia, tais como, a predisposição genética, as alterações moleculares e as mutações genéticas (Turin et al., 2006; Webster, et al, 2007).

Algumas das alterações mais conhecidas estão relacionadas com o recetor KIT (Turin et al., 2006), que é um receptor do tipo tirosina quinase, que se liga a proteínas intracelulares e inicia uma cascata de sinalização, responsável por atividades biológicas, como a proliferação de células estaminais, migração, maturação e sobrevivência de mastócitos (Takeuchi et al., 2013).

O gene c-kit codifica o recetor tirosina quinase KIT e encontra-se presente na superfície de membrada dos mastócitos e é ativado através da ligação do “stem cell factor” (London et al., 2009). Mutações no c-kit e expressão alterada de KIT demonstraram ser indicadores de prognóstico em mastocitomas cutâneos caninos (Takeuchi et al., 2013).

Outros receptores da tirosina quinase envolvidos no desenvolvimento tumoral são o fator de crescimento do receptor derivado das plaquetas (PDGFR), o factor de crescimento do endotélio vascular (VEGF), os receptores para a angiopoietina e o receptor para o fator de crescimento dos fibroblastos (FGFR) (London et al, 2013).

3.2. Raça, Idade e Género

Existem diversos estudos que relatam uma predisposição racial de cães, o que sugere que o componente genético está envolvido (London e Thamm, 2013; Warland, J. & Dobson, J. 2013; Śmiech, et al, 2019,).

Embora esteja descrito em qualquer raça e em raças indefinidas, existe uma maior incidência de mastocitoma cutâneo em Boxers, Labradores Retrievers, Goldens Retrievers, Staffordshires Bull Terrier, Shar-Peis, Bulldogs, Pugs, Leões da Rodésia, Pugs, Weimaraners e Beagles (Patnaik et al, 1984; Kiupel, 2017; Śmiech, et al, 2019).

A idade média para o desenvolvimento de MCT varia entre os 7,2 e os 9 anos (Patnaik et al, 1984; Kiupel, 2017; Śmiech et al, 2019). No entanto, já foi descrito em animais de apenas 3 semanas de idade (Davis et al., 1992) e 7 semanas de idade (Cole, 1990).

A maior parte dos estudos não referem correlação entre o género e a ocorrência de mastocitomas (Kiupel, 2017; Śmiech, et al, 2019).

3.3. Localização

Em cães, os MTCs apresentam-se geralmente na derme e tecido subcutâneo, maioritariamente com uma apresentação solitária, no entanto 11% a 14% dos cães apresentam lesões múltiplas. Devido à aparência clínica pouco característica, podem ser confundidos com lesões não neoplásicas, pelo que o mastocitoma deve ser considerado nos diagnósticos diferenciais de qualquer nódulo cutâneo (London & Thamm, 2013; Kiupel, 2017).

As principais localizações de mastocitomas cutâneos são tronco, região perineal, membros, cabeça e pescoço (London & Thamm, 2013) e nos mastocitomas subcutâneos, são os membros, região dorsal e tórax (Newman et al., 2007; London & Thamm, 2013).

Outras localizações primárias de mastocitoma menos comuns, incluem a mucosa oral, a cavidade nasal e a conjuntiva ocular (London & Thamm, 2013; Kiupel, 2017).

O mastocitoma visceral (normalmente referido como mastocitose sistémica) é geralmente o resultado da propagação sistémica de um mastocitoma primário cutâneo agressivo, apesar de poder ocorrer como uma síndrome independente (O’Keefe et al, 1987; Kiupel, 2017).

3.4. Apresentação clínica

Embora tenham uma apresentação variável, na sua maioria os mastocitomas cutâneos apresentam-se como uma lesão solitária, alopecica e, por vezes, eritematosa e o seu tamanho pode variar (Kiupel, 2017). Até certo ponto, o seu aspecto macroscópico pode relacionar-se com o grau histológico (Blackwood et al., 2012).

Os mastocitomas bem diferenciados tendem a ter um crescimento lento e a ter menores dimensões (Blackwood et al., 2012), enquanto que um mastocitoma pouco diferenciado ou anaplásico tende a ter um crescimento mais rápido, eritema, ulceração, edema e presença de lesões satélite (Blackwood et al., 2012; London & Thamm, 2019).

Pode ainda ser observado, no exame físico ou por imagem, linfadenomegalia ou organomegalia, em animais com metástases nos linfonodos ou em órgãos viscerais, (Kiupel, 2017; London & Thamm, 2019).

A manipulação cutânea do tumor pode causar desgranulação de mastócitos, levando à liberação de histamina e outras substâncias vasoativas, que produzem vasodilatação local, edema e eritema, também conhecido como sinal de Darien (Blackwood et al., 2012; Kiupel, 2017). A manipulação de mastocitomas viscerais pode provocar vômito e dor abdominal (London & Thamm, 2013; Kiupel, 2017).

3.5. Síndromes paraneoplásicas

Estão presentes em mais de metade dos animais com mastocitoma e são as complicações relacionadas com a liberação de substâncias bioativas dos grânulos dos mastócitos, tais como histamina, heparina e protéases. (Blackwood et al., 2012).

Os cães com mastocitoma cutâneo apresentam-se com maior frequência para avaliação de uma massa cutânea e não por causa dos sinais clínicos associados com a liberação de mediadores dos grânulos dos mastócitos. Estes sinais estão maioritariamente relacionados com a liberação de histamina e a sua união aos recetores H1 e H2 e podem ocorrer espontaneamente ou ser despoletados após o exame clínico (Blackwood et al., 2012; Kiupel, 2017).

Sistemicamente, podem verificar-se alterações gastrointestinais, pelo aumento da secreção de histamina, que irá levar a uma secreção excessiva de ácido clorídrico pelas células parietais, causando ulceração gástrica, resultando em anorexia, vômitos, dor abdominal e melena. Ainda que não seja muito frequente, podem aparecer problemas de coagulação, como hemorragias locais, devido à liberação de heparina (Howard et al., 1969; Blackwood et al., 2012).

Em casos mais severos, a hiperhistaminémia pode levar a choques anafiláticos e a síncope devido à hipotensão (Howard et al., 1969; Blackwood et al., 2012).

3.6. Diagnóstico

Após suspeita de presença de mastocitoma, é fundamental realizar um exame físico completo, com avaliação completa do animal, pesquisa de outros nódulos ou lesões, palpação de linfonodos, palpação abdominal e medição dos nódulos presentes (O'Keefe, 1987; Sledge et al., 2016).

Uma massa cutânea que aumenta e diminui de tamanho é sugestiva de MCT. No entanto, o MCT pode parecer-se com qualquer outra lesão de pele, e por esse motivo, é de grande importância realizar uma punção aspirativa de agulha fina (PAAF) para diagnóstico (Blackwood et al., 2012).

Os mastocitomas podem ser diagnosticados citologicamente, tal como demonstrado nas figuras abaixo. São tumores de células redondas, sem aglomeração e com alta celularidade. As células são de tamanho médio a pequeno, arredondadas em morfologia com uma quantidade moderada de citoplasma e um núcleo redondo em posição central. Apresentam grânulos metacromáticos e por isso são facilmente identificados utilizando os corantes azul de toluidina e Giemsa (Blackwood et al., 2012). No entanto, nos casos de MTC com elevada granulação, uma coloração de Romanowsky, como o Diff-Quik, pode ser suficiente para o diagnóstico, tendo como vantagens ser de fácil execução, rápida e económica (Simões et al., 1994; Raskin, 2016). As figuras abaixo apresentam citologias de mastocitomas de baixo e alto grau citológico.

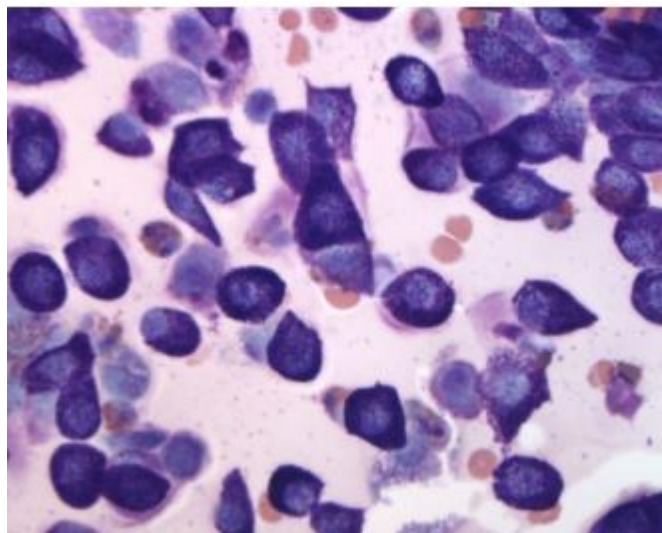


Fig. 1 – Citologia de mastocitoma de baixo grau citológico. Mastocitomas altamente granulados com anisocariose mínima. Wright stain, x400 (Camus et al., 2016)

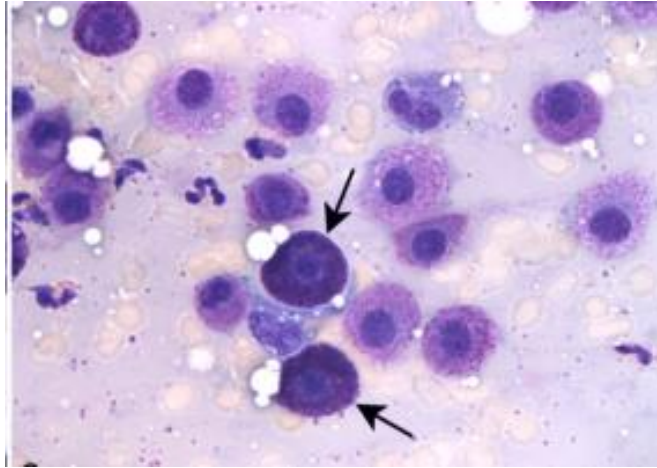


Fig. 2 – Citologia de mastocitoma de baixo grau citológico. Mastocitomas de granularidade mista com anisocariose mínima. A maioria dos mastócitos apresenta pouca granulação, à exceção dos mastócitos das setas, que apresentam alta granulação. Wright stain, x400 (Camus et al., 2016)

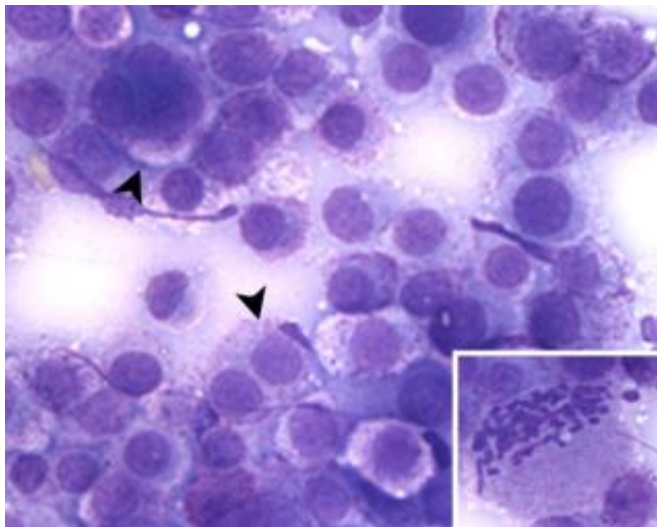


Fig. 3 – Citologia de mastocitoma de alto grau citológico. Os mastócitos são pouco granulados, exibem binucleação e multinucleação (setas) e podem observar-se algumas fuguras mitóticas (ampliação). Wright stain, x400 (Camus et al., 2016)

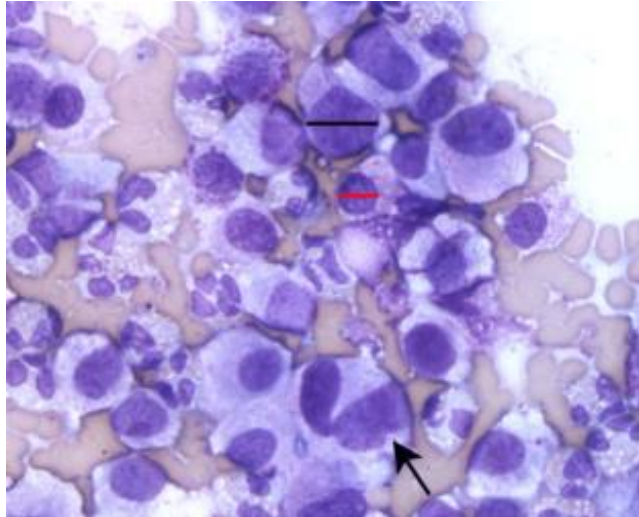


Fig. 4 – Citologia de mastocitoma de alto grau citológico. Mastócitos pouco granulares e exibem anisocariose com alguns núcleos (barra preta) maiores que os outros (barra vermelha) e outros apresentam pleomorfismo nuclear, caracterizado por núcleos não redondos (seta). Wright stain, x400 (Camus et al., 2016)

Embora o diagnóstico de mastocitoma na maioria dos casos possa ser feito por citologia, se faz necessário realizar uma biópsia e estabelecer uma classificação histológica, tendo em consideração fatores como morfologia celular e o grau de envolvimento dos tecidos adjacentes (Camus et al., 2016).

A escala Kiupel é uma escala de classificação histopatológica com apenas dois níveis, que estará descrita mais à frente e que se baseia no número de mitoses, multinucleação, pleomorfismo nuclear e cariomegalia (Kiupel et al., 2011; Sledge et al., 2016). Embora esta classificação tenha obtido bons resultados, observou-se uma tendência para subestimar o grau da lesão, em que algumas amostras que foram classificadas com baixo grau citológico, mais tarde tenham sido classificadas histologicamente como de alto grau (Sledge et al., 2016).

Os sistemas mais utilizados para a classificação do grau histológico de MTCs são os sistemas de Patnaik (Patnaik et al., 1984) e de Kiupel (Kiupel et al., 2011). Estes sistemas têm uma grande importância na determinação do prognóstico da doença (Sledge et al., 2016).

Na classificação histológicas, os achados com maior importância para prever um prognóstico são a presença de quaisquer figuras mitóticas, anisocariose, binucleação, multinucleação ou pleomorfismo nuclear (Camus et al., 2016).

No entanto, existem algumas limitações nestas classificações de grau citológico, como o limitado número de células possíveis de observar em 10 campos de grande ampliação, a

possibilidade de existirem falsos positivos e falsos negativos e a heterogeneidade de distribuição das alterações celulares (Camus et al., 2016).

Poderá também ser realizada biópsia em situações em que o diagnóstico não seja obtido através de citologia, ou que seja necessária uma avaliação do grau histológico de forma a adaptar o plano de tratamento. No entanto, é necessário ter em consideração que a primeira cirurgia é a melhor oportunidade de cura e que ao realizar uma biópsia excisional e removendo a massa para avaliação histopatológica, as margens cirúrgicas necessárias para uma posterior excisão do tumor vão aumentar podendo colocar em causa o resultado final (Withrow, 2007; London & Thamm, 2019).

3.7. Estadiamento clínico

Após um diagnóstico inicial de mastocitoma, deve ser realizado um estadiamento clínico, que irá definir a natureza e a extensão da doença (Blackwood et al., 2012).

Os mastocitomas têm tendência para metastizar para os linfonodos regionais, fígado, baço, gânglios linfáticos distantes e medula óssea, podendo dar origem a lesões cutâneas satélites (Dobson, 2011).

O estadiamento completo, deve incluir PAAFs dos linfonodos regionais, mesmo que não apresentem alterações à palpação, ecografia abdominal e análises sanguíneas. Se estiverem presentes critérios de malignidade, como crescimento rápido, ulceração, sinais de desgranulação, sintomatologia sistémica e alterações analíticas, está aconselhado realizar citologias de fígado e de baço, radiografias de tórax e citologia da medula óssea (Blackwood et al., 2012).

Embora a metastização para os pulmões não seja frequente, a realização de radiografias torácicas pode ser fundamental para detetar doenças concomitantes, como enfermidades cardiopulmonares, derrame pleural, linfadenomegália esternal e presença de massas mediastínicas, que possam comprometer alguns procedimentos, tais como procedimentos anestésico e extirpação do(s) nódulo(s) (London & Thamm, 2013; Garrett, 2014,).

A observação de esfregaço “buffy-coat” de sangue periférico é pouco usada, pois verificou-se que processos como inflamações, infeções e traumas também podem causar mastocitose periférica (McManus, 1999; Blackwood et al., 2012).

A tomografia computadorizada também pode ser realizada de forma a avaliar a extensão do mastocitoma e planejar as margens cirúrgicas (Hahn et al, 1990).

Na tabela 1, está descrito o sistema de classificação atualmente mais aceite, embora alguns autores consideram que o estadiamento clínico nem sempre tem relação direta com o prognóstico (Owen, 1980; Blackwood et al., 2012).

Tabela 1 - Sistema de estadiamento clínico proposto pela Organização Mundial de Saúde (Owen, 1980) para Mastocitomas (adaptado de London & Thamm, 2013).

Estadio	Descrição
I	Tumor único, confinado à derme, sem envolver o linfonodo regional. 1. Sem sinais sistêmicos; 2. Com sinais sistêmicos;
II	Tumor único, confinado à derme, a envolver o linfonodo regional. 1. Sem sinais sistêmicos; 2. Com sinais sistêmicos
III	Múltiplos tumores dérmicos ou infiltrativos de grandes dimensões, envolvendo ou não o linfonodo regional. 1. Sem sinais sistêmicos; 2. Com sinais sistêmicos;
IV	Qualquer tumor com metástases (incluindo o possível envolvimento da medula óssea, sangue periférico ou linfonodos)

3.8. Prognóstico

O prognóstico varia com diversos fatores, tais como o tamanho, a localização, grau histológico, marcadores de proliferação celular e sinais sistêmicos (Blackwood et al., 2012; London & Thamm, 2019).

A presença de metástases nos linfonodos, múltiplos nódulos de crescimento rápido, prurido/inflamação, ulceração ou presença de sintomatologia sistêmica são características de um prognóstico mais reservado (Patnaik et al., 1984).

3.8.1. Localização, tamanho e velocidade de crescimento

Os mastocitomas cutâneos podem ocorrer em todas as regiões da pele sendo que quando estão presentes nas regiões mucocutâneas (p.ex., vulva, prepúcio, cavidade oral) a infiltração dos linfonodos regionais é comum e estão associados a um grau mais elevado e uma menor sobrevida (Garrett, 2014).

Os mastocitomas subcutâneos, estão presentes no tecido adiposo subcutâneo e estão associados a um melhor prognóstico, a percentagens mais baixas de metastização e de mortalidade, comparativamente com os mastocitomas cutâneos e a cirurgia é curativa na maioria destes tumores (Thompson et al., 2011). Os fatores de prognóstico que mais se utilizam nos MTC subcutâneos são os marcadores de proliferação celular e o padrão KIT (Newman et al., 2007; Thompson et al., 2011).

3.8.2. Grau histológico

Existem dois sistemas de classificação do grau histológico, o de Patnaik, descrito na tabela 2, é o mais utilizado para tumores cutâneos e que diferencia os mastocitomas em grau I (bem diferenciado), grau II (diferenciação intermédia) e grau III (pouco diferenciado) e o de Kiupel, descrito na tabela 3, que diferencia os mastocitomas em grau baixo e grau alto (Patnaik et al., 1984; Kiupel et al., 2011).

Tabela 2 – Escala de classificação histológica de mastocitoma canino segundo Patnaik e colaboradores (1984)

I	Grau Tumor bem diferenciado, normalmente com zona de alopecia, lesão única e de crescimento lento. Compostos de fileiras ou aglomerados de mastócitos monomórficos bem diferenciados com núcleos redondos e grânulos citoplasmáticos de tamanho médio e normalmente confinados à derme. Não têm figuras mitóticas, edema ou necrose. Metastização em 10% dos casos.
II	Grau Moderadamente a altamente celulares e compostos de mastócitos moderadamente pleomórficos com núcleos redondos. 0 a 2 figuras mitóticas por campo grande ampliação e alguns contêm áreas de edema e necrose. Metastização em 5 a 22% dos casos.
III	Grau Tumor pouco diferenciado ou anaplásico, com infiltração de tecidos profundos. Crescimento rápido, com possível ulceração, prurítico e presença de nódulos satélite/metástases. Presença de sintomatologia sistêmica (linfadenomagalia e sinais gastrointestinais). Compostos por mastócitos pleomórficos, com núcleos vesiculares arredondados e múltiplos nucléolos proeminentes. 3 a 6 figuras mitóticas por campo de grande ampliação e contêm áreas de hemorragia, edema e necrose. Taxa de metastização até 80% dos casos.

Embora o sistema de Patnaik seja dos mais usados para obtenção do grau histológico, a predominância de mastocitomas de grau 2 e a variação entre os observadores são uma problemática conhecida. Para além disso, na escala de Patnaik, os critérios para MCT de grau 3 especificamente a alta taxa mitótica (3 a 6 números mitóticos por campo ótico), excluem alguns tumores que provavelmente são biologicamente agressivos (Kiupel et al., 2011).

Com o objetivo de melhorar a concordância entre patologistas e proporcionar um melhor diagnóstico, em 2011, Kiupel e colaboradores, descreveram um sistema de classificação

que inclui apenas dois graus histológicos (grau baixo e grau elevado), como podemos ver na tabela 3. A mediana de tempo de sobrevida foi inferior a 4 meses para os mastocitomas de alto grau superior a 2 anos para mastocitomas de baixo grau (Kiupel et al., 2011).

Este sistema de classificação apresentou uma consistência de 96% e uma média de concordâncias de 99%. Com base no grau de consenso (10 MCTs de alto grau), este sistema de classificação com 2 níveis apresentou uma associação significativa entre os mastocitomas de alto grau e o aumento da mortalidade, bem como o aumento do risco de desenvolver tumores/metástases adicionais (Kiupel et al., 2011).

Tabela 3. Classificação histológica dos mastocitomas cutâneos caninos proposta por Kiupel et al. (2011).

Grau I (baixo)	- Bem diferenciado, melhor prognóstico - Por campo ótico são visualizadas menos de 7 figuras mitóticas, menos de 3 células multinucleadas, menos de 3 núcleos pleomórficos - Presença de cariomegalia
Grau II (alto)	- Pouco diferenciado, evolução rápida, pior prognóstico - Por campo ótico são visualizadas pelo menos 7 figuras mitóticas, pelo menos 3 células multinucleadas e pelo menos 3 núcleos pleomórficos - Presença de cariomegalia

3.8.3 Metastização

Todos os mastocitomas são potencialmente malignos devido à sua capacidade de metastizar. Os locais de metastização mais afetados são os linfonodos, fígado, baço e medula óssea (Blackwood et al., 2012).

Para haver uma uniformização da classificação da metastização nos linfonodos, Weishaar et al. propôs um sistema de classificação, descrito na Tabela 4. Classificações mais altas estão associadas a um pior prognóstico e a presença de metástases em órgãos viscerais e medula óssea estão associados a uma menor esperança de sobrevida (Marconato et al., 2008, Weishaar et al., 2014)

Tabela 4 – Sistema de classificação histológica do envolvimento de linfonodos.
Adaptado de Weishaar et al, 2014

HN0	Por campo de ampliação 400x, nenhum a raros mastócitos (0-3), dispersos, individualizados, em seios (subcapsular, paracortical ou medular) e/ou no parênquima ou Sem correspondência aos critérios das outras classificações.	Sem metástases
HN1	Por campo de ampliação 400x, mais de 3 mastócitos isolados nos seios (subcapsular, paracortical ou medular) e/ou no parênquima,	Pré-metastático
HN2	Agregados de mastócitos (três ou mais) nos seios (subcapsular, paracortical ou medular) e/ou no parênquima, ou mastócitos em camadas sinusoidais.	Metástases precoces
HN3	Alteração da arquitetura do linfonodo por mastócitos em focos, nódulos, camadas ou massas.	Metástases

3.8.4 Recidiva

Se existir recidiva local após a cirurgia, está associado a pior prognóstico. Por esse motivo é importante adequar um plano de tratamento ao animal e ao estadio em que este se encontra (Horta et al., 2018a; Horta et al., 2018b).

3.8.5 Marcadores de proliferação celular

Os marcadores de proliferação celular são importantes para obter um melhor prognóstico, na medida em que a localização, tamanho, aparência e grau histológico do tumor podem não ser suficientes para prever o seu comportamento biológico (Vascellari et al., 2013; Garrett, 2014).

O índice de proliferação celular é definido pelo número de células em mitose e pela velocidade de progressão do ciclo celular. Pode ser avaliado através de marcadores de proliferação celular, como o índice mitótico, Ki-67, regiões organizadoras nucleares e padrão de expressão imunohistoquímico do c-Kit (Webster et al., 2007; Vascellari et al. 2013).

3.8.5.1 Índice Mitótico

O índice mitótico é um número de mitoses observadas por 10 campos óticos, a uma ampliação de 400x (Blackwood et al., 2012; Garrett, 2014). Estudos apresentam este índice como um fator de prognóstico em que um alto índice mitótico se correlaciona diretamente com o grau do tumor e com a mediana de tempo de sobrevida (Patnaik et al., 1984; Azzola et al., 2003; Kiupel et al., 2011; Garbe et al., 2011).

Cães com mastocitoma com índice mitótico inferior a 7 apresentaram uma mediana de sobrevida de cerca de 2 anos e quando o índice mitótico era igual ou superior a 7, a mediana de sobrevida era inferior a 4 meses (Kiupel et al, 2011). Um estudo realizado por Romansik e colaboradores (2007), propôs que mastocitomas com 5 ou mais mitoses em 10 campos, teriam uma mediana de sobrevida de 2 meses e quando inferior a 5, teriam uma mediana de sobrevida de 70 meses.

3.8.5.2 Ki-67

O Ki-67 foi identificado pela primeira vez como um antígeno associado aos núcleos das células do linfoma de Hodgkin (Gerdes et al. 1983) que está presente durante as fases do ciclo celular, exceto na fase de repouso (G0). A expressão desta proteína está diretamente

relacionada com o índice de proliferação da neoplasia e por isso pode ser usada como fator de prognóstico (Gerdes et al. 1984; Scase et al., 2006; Webster et al., 2007; Vascellari et al., 2013).

Embora não exista um valor definido para a expressão de Ki67, vários estudos verificaram que uma alta expressão de Ki67 em mastocitomas está associada ao aumento da mortalidade, taxa de recidiva e presença de metástases. Por esse motivo, o Ki67, juntamente com o índice mitótico, é considerado um dos marcadores de proliferação celular mais preditivos de prognóstico (Scase et al., 2006; Webster, et al., 2007; Vascellari et al., 2012).

Num estudo em mastocitomas de grau II, para um Ki-67 inferior a 1.8, 90% dos animais estavam vivos após um ano e 77% após 3 anos, enquanto que para um índice de marcação superior a 1.8 apenas 43% dos animais estavam vivos ao final de um ano e 21% estariam vivos após 3 anos (Scase et al., 2006).

Vascellari e colaboradores (2013), referem que num índice superior ou igual a 10.6 a mortalidade é até 8 vezes superior, comparativamente a animais que apresentam valores inferiores.

3.8.5.3 Regiões Organizadoras Nucleares (AgNORs)

As Regiões Organizadoras Nucleares (AgNORs) são subestruturas nucleolares que estão associadas a proteínas nucleares e que estão envolvidas por RNA ribossomal. A quantidade de AgNORS presentes no núcleo permite estimar o ritmo com que as células evoluem durante o ciclo celular, correlacionando-se assim com o grau tumoral (Scase et al., 2006; Webster et al., 2007). A presença de maior número de AgNORs por núcleo tem sido associada a um pior prognóstico e a uma diminuição da esperança de sobrevida (Simoies et al., 1994; Webster et al., 2007) e, que quanto maior o seu índice, maior a probabilidade de recidiva (Sledge et al., 2016).

3.8.5.4 Padrão de expressão imunohistoquímico do c-Kit

O c-kit é um marcador de superfície presente em células-tronco hematopoiéticas com capacidade de autorrenovação a longo-termo. Ainda que em intensidades diferentes, a sua expressão está presente em mastocitomas caninos e aproximadamente 40% dos mastocitomas

apresentam mutações de k-cit (Reguera et al., 2000; Reya et al., 2001; Edling et al., 2007). O proto-oncogene c-kit codifica o recetor tirosina quinase KIT, que tem um papel fundamental na sobrevivência, proliferação, diferenciação e migração dos mastócitos. Encontra-se presente na superfície de membrana dos mastócitos e é ativado através da ligação do “stem cell factor” (London et al., 2009). Mutações no c-kit e expressão alterada de KIT demonstraram ser indicadores de prognóstico em mastocitomas cutâneos caninos (Takeuchi et al., 2013).

Podem ser observados diferentes padrões de expressão celular, o padrão I, II e III. O padrão perimembranar (I) é encontrado em mastócitos não neoplásicos e em mastocitomas bem diferenciados e não está relacionado com um comportamento agressivo. O padrão focal define o padrão II e uma expressão citoplasmática difusa é característica do padrão III. Os dois últimos padrões, especialmente o III, estão associados a pior prognóstico e a menor sobrevida (Kiupel et al., 2004; Webster et al., 2007).

A presença de mutações no gene c-kit estão associadas a um maior grau histológico, maior incidência de metástases e menor sobrevida (London & Thamm, 2013).

Por este motivo, vários autores já incluíram a pesquisa de mutações no c-kit através de PCR como um teste de prognóstico em MTC de grau II, para assim recomendar ou não tratamento com quimioterapia mesmo que não exista presença de metástases e as margens estejam limpas (Sledge et al., 2016).

3.9 Tratamento

As opções de tratamento para o mastocitoma dependem das características clínicas, do estadio clínico e do seu grau histológico (Blackwood et al., 2012).

3.9.1 Cirurgia

Neste momento esta é a modalidade terapêutica mais indicada para o tratamento de mastocitoma (London et al., 2003). No entanto, é importante perceber se esta forma de tratamento é suficiente, ou se é necessário tratamento adjuvante para o controlo/prevenção da metastização sistémica (London & Thamm, 2013).

O mastocitoma pode desgranular durante a manipulação cirúrgica, podendo levar a alterações na coagulação, aumento espontâneo do nódulo e atraso na cicatrização. Por esse motivo, recomenda-se a administração de bloqueadores dos receptores da histamina H1 e/ou H2 ou bloqueadores da bomba de prótons (Blackwood et al., 2012; Garrett, 2014).

Se houver suspeita ou confirmação de metastização nos linfonodos, deve ser realizada linfadenectomia para além da excisão do tumor primário. Está descrito que caso exista metastização no linfonodo regional e embora não tenhamos margens cirúrgicas amplas, a sua excisão aumenta a sobrevida do animal (Miller et al., 2014).

Até há relativamente pouco tempo, a recomendação das margens de excisão eram de 3 cm laterais e uma fáscia muscular em profundidade (Govier, 2003; Blackwood et al., 2012). Neste momento, está descrito que uma margem de 2 cm e uma fáscia muscular é suficiente para a excisão total da maioria dos MTC de grau I ou II, obtendo taxas de recidiva semelhantes (Blackwood et al., 2012). No entanto, devido à elevada taxa de recidiva, em mastocitomas de grau III continua a ser recomendado que seja realizada excisão com 3 cm laterais e um plano anatómico profundo, associando a terapias adjuvantes (London & Thamm, 2019).

Os tumores localizados nas extremidades podem ser abordados de diferentes formas, nomeadamente por amputação, que é a forma mais eficaz de controlar o tumor (London & Thamm, 2013).

Após a excisão da neoplasia e de modo a confirmar a ausência de células neoplásicas, as margens deverão ser avaliadas por histopatologia (Camus et al., 2016).

As margens são classificadas como completas histologicamente, quando não são observadas células neoplásicas a menos de 1 mm das margens cirúrgicas, classificadas como rasas quando se observam células neoplásicas a menos de 1 mm das margens cirúrgicas ou classificadas como incompletas quando se observam células neoplásicas dentro das margens cirúrgicas (Blackwood et al., 2012).

Se as margens forem incompletas ou rasas poderá ser realizada revisão cirúrgica, com excisão da cicatriz com 2 cm de margens laterais e um plano fascial profundo, terapia adjuvante como radioterapia ou quimioterapia (Vincenti & Findji, 2017).

Se não for necessária terapia adjuvante após a cirurgia, deve-se realizar reavaliações de forma periódica, que devem ser feitas ao final de um, três, seis, nove, doze, quinze e dezoito meses e após isso, de seis em seis meses. Essas reavaliações incluem exame físico com observação do local e PAAFs de qualquer novo nódulo ou linfonodo aumentado (London & Thamm, 2019).

3.9.2 Corticoterapia

Este tipo de terapia está indicado principalmente para tumores de grandes dimensões, em que a sua extirpação cirúrgica imediata não é possível. A Prednisolona é o fármaco mais escolhido pré-cirurgicamente com o objetivo de reduzir o tamanho do tumor, ou como terapia adjuvante após a cirurgia, associado a quimioterapia ou radioterapia (Garrett, 2014).

Os glucocorticoides têm efeito citotóxico e inibitório da proliferação celular e a prednisolona irá atuar como uma hormona, ligando-se aos receptores de glucocorticoides do núcleo, promovendo uma diminuição do número de mastócitos e a apoptose de células tumorais, mas também contribui para a diminuição do edema peritumoral e inflamação (Takahashi et al., 1997).

As doses utilizadas são entre os 0,5 mg/kg SID e os 2,0 mg/kg SID (Garrett, 2014).

3.9.3 Quimioterapia

A quimioterapia pode ser utilizada em várias situações, tais como:

- terapia neoadjuvante pré-cirúrgica para diminuir o volume da neoplasia antes da cirurgia e para melhorar a possibilidade de uma excisão completa;
- em casos de mastocitose sistêmica;
- para evitar recidivas nos casos em que os bordos cirúrgicos estão infiltrados por mastócitos neoplásicos e a radioterapia não está disponível (Blackwood et al., 2012).

Pode também ser utilizada nos casos em que existem metástases nos linfonodos (Thamm et al., 2006; Dank, 2016).

O tipo de protocolo a escolher deve ser pensado caso a caso, tendo em conta o grau do mastocitoma, a toxicidade da substância ativa do citotóxico e o estado físico e hemodinâmico do animal (London & Thamm, 2013).

Devido à mielossupressão causada pelos quimioterápicos, é importante fazer reavaliações ao animal com alguma periodicidade, que incluam exame físico completo e análises sanguíneas de acordo com o fármaco e protocolo usado (Thamm et al., 1999; Rassnick et al., 2008).

3.9.3.1 Vimblastina e prednisolona

A vimblastina (VBL) é um alcaloide que através da sua ligação às proteínas no fuso mitótico tem ação citotóxica, bloqueando a divisão celular durante a metáfase (Bailey et al., 2008).

O protocolo de eleição consiste na administração oral de prednisolona numa dose inicial de 2mg/kg/dia, reduzindo-a de forma gradual, com administração de vimblastina em bólus intravenoso na dose 2mg/m² de superfície corporal, em doses semanais contínuas durante quatro semanas e, posteriormente, a cada duas semanas, durante mais quatro tratamentos, perfazendo um total de oito tratamentos. Se este protocolo for utilizado após uma cirurgia, deve iniciar duas semanas após a remoção do nódulo (Thamm et al., 1999; Thamm et al., 2006; Garrett, 2014).

Num estudo retrospectivo, cães que apresentavam mastocitoma de grau II e III apresentaram uma taxa de resposta de 47% (Thamm et al., 2006). Está descrita uma maior taxa de resposta para doses mais elevadas de VBL, no entanto está associada a uma maior toxicidade (Bailey et al., 2008; Rassnick et al., 2008).

Os efeitos secundários mais frequentemente observados após a administração de vimblastina são vômitos, diarreia, anorexia, letargia e neutropenia. Quando isto ocorre, devem ser feitos ajustes nas doses ou mesmo descontinuar o tratamento (Thamm et al. 2006; Rassnick et al., 2008).

3.9.3.2. Vimblastina, Lomustina e Prednisolona

A lomustina (CCNU) é um agente alquilante pertencente ao grupo das nitrosureias. O seu uso combinado com prednisolona é um tratamento de segunda escolha, no caso do protocolo de VBL + prednisolona não apresentar bons resultados (Rassnick et al., 1999).

Em mastocitomas de alto grau, pode utilizar-se um protocolo que alterne a administração de lomustina e prednisolona com a administração de vimblastina e prednisolona. Com este protocolo, foram obtidas respostas de 57% - 65% e uma mediana de sobrevida de 35 semanas em casos com doença mensurável e 48 semanas em casos de doença microscópica. No entanto, foi registada uma toxicidade de 54% (Rassnick et al., 2010).

Os principais efeitos secundários deste tratamento são hepatotoxicidade, neutropenias e sinais gastrointestinais (Rassnick et al., 1999).

3.9.3.3. Clorambucilo e prednisolona

Este protocolo consiste na administração de clorambucilo na dose de 5mg/m² PO a cada 48 horas com administração de prednisolona 40mg/m² SID durante quatorze dias e posteriormente 20 mg/m² PO em dias alternados. Demonstrou uma taxa de resposta de 38%, num estudo realizado por Taylor e colaboradores (2009) em 23 animais, sem registos de toxicidade associada à sua administração.

3.9.3.4. Inibidores de tirosinas quinases

Os recetores de tirosina quinase são recetores da superfície celular, que desencadeiam a ativação celular e estão envolvidos na proliferação, diferenciação e sobrevivência celular. Estas moléculas são inibidoras competitivas que bloqueiam, de forma reversível ou irreversível, o local onde a ATP se liga à cinase (Dubreuil et al., 2009; London et al., 2009).

No mastocitoma canino, os inibidores de tirosina quinases mais utilizados são o fosfato de toceranib (Palladia[®]) e o mesilato de masitinib (Masivet[®]), maioritariamente direccionados ao receptor de tirosina quinase KIT (Dubreuil et al., 2009).

3.9.3.4.1. Mesilato de Masitinib

É um inibidor do receptor KIT (recetor de tirosona quinase), do fator de crescimento derivado das plaquetas, da quinase intracelular Lyn e, embora com menos eficácia, do fator de crescimento de fibroblastos 3 (Dubreuil et al., 2009; London, 2013). A sua administração é por via oral na dose de 12,5 mg/kg SID e a sua eficácia varia de 25 a 61% no tratamento de mastocitomas de grau II e III, em que a excisão cirúrgica não é possível (K. Hahn et al., 2008; Dubreuil et al., 2009; K. A. Hahn et al., 2010).

Um protocolo de Mesilato de Masitinib com prednisolona obteve resultados positivos, com taxa de 38,5% de resposta completa e 43,6% de resposta parcial, no entanto reportou-se uma alta toxicidade gastrointestinal e hepática (Grant et al., 2016).

Os efeitos secundários mais comuns são hepatotoxicidade, proteinúria, neutropénia, anemia, hipoalbuminémia, e efeitos gastrointestinais (Hahn et al., 2008; Dubreuil et al., 2009; Hahn et al., 2010).

3.9.3.4.2. Fosfato de toceranib

O fosfato de toceranib é um inibidor dos recetores tirosina-quinase e pertence à família “split-kinase”, que incluem o receptor KIT, o receptor do fator de crescimento endotelial vascular e o receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas. É o inibidor das tirosina-quinases mais utilizado em medicina veterinária e está indicado para o tratamento de mastocitomas recorrentes, não extirpáveis cirurgicamente, de grau II e III (London, 2009; EMA, 2013)

O tratamento consiste na administração de 2,75-3,25 mg/kg PO a cada 48 horas, até à remissão completa do mastocitoma, mas por vezes é ajustado para 3 dias por semana (por exemplo, segunda-feira, quarta-feira e sexta-feira) (London et al., 2003; Pryer et al., 2003; London et al., 2009).

A sua eficácia foi comprovada por um estudo publicado por London et al. (2009), randomizado e controlado por placebo em cães com mastocitoma cutâneo de grau II e III com ou sem envolvimento de linfonodos. O tratamento com toceranib, comparativamente com o grupo placebo, apresentou uma resposta global de 42,8%. Confirmou-se também que existe aumento de resistência a este medicamento, provavelmente devido a mutações, ao aumento de receptores KIT em relação à dose tolerável desta molécula ou à criação de novas vias de sinalização nas quais esta molécula não tem efeito (London et al., 2009).

Embora estudos iniciais tenham mostrado toxicidade gastrointestinal significativa, um estudo mais recente que avaliou doses mais baixas de fosfato de toceranib mostrou uma boa eficácia e uma boa tolerabilidade com doses entre 2,5-2,9 mg / kg em dias alternados (Barnabé et al, 2013).

Se estas alterações ocorrerem, está aconselhado descontinuar a sua administração até o retorno à normalidade (Garrett, 2014).

3.9.4. Outras Modalidades Terapêuticas

3.9.4.1. Radioterapia

Recomenda-se o uso de radioterapia para casos em que a excisão cirúrgica não é uma possibilidade, em margens cirúrgicas incompletas e para o tratamento local após extirpação de linfonodos com presença de metástases. Pode também ser aplicada com o objetivo de reduzir o tamanho do tumor antes da cirurgia (Ladue et al., 1997; Carlsten et al., 2012).

A radioterapia deve ser evitada como método de tratamento único, devido risco de desgranulação dos mastócitos induzida pela radiação, efeitos sistêmicos graves e em neoplasias de grandes dimensões, por serem mais radio-resistentes (Dank, 2016).

3.9.4.2. Eletroquimioterapia

Consiste na combinação de pulsos elétricos curtos e intensos, com a administração de agentes quimioterápicos, tais como a cisplatina ou a bleomicina. Estes agentes apresentam pouca permeabilidade na membrana celular e com a aplicação de pulsos elétricos, vai criar-se uma eletropermeabilização transitória da membrana a estes agentes, o que vai permitir a sua passagem para o citoplasma (Kodre et al., 2009; Cemazar et al., 2016).

3.9.4.3. Stelfonta

O *Stelfonta*[®] é um medicamento relativamente recente, aprovado como medicamento veterinário oncológico em 2020. É uma molécula de Tiglato de tigilanol e está indicado para o tratamento de mastocitoma canino subcutâneo e sem presença de metástases (segundo a classificação da OMS) nos membros, ou mastocitoma canino cutâneo em qualquer localização, sem metástases. O volume deve ser inferior a 10cm³, sem ulceração e acessíveis para injeção intratumoral (Miller et al, 2019).

O *Stelfonta*[®] é uma molécula de éster de cadeia curta e injecta-se diretamente no tumor, aumentando a permeabilidade do endotélio vascular, causando inflamação da membrana

mitocondrial e da membrana da célula tumoral, inibindo assim o crescimento e induzindo a apoptose das células tumorais. Esta molécula irá ativar a cascata de sinalização da proteína C e vai modificar a replicação celular (Brown et al, 2021).

Para fazer uma correta administração, o tumor deve ser medido com bastante precisão. Começamos por determinar o volume do tumor (cm^3) = $\frac{1}{2}$ x profundidade x largura x comprimento (De Ridder et al, 2021).

Após sabermos o volume, determinamos a dose correcta (mL) = volume tumoral (cm^3) x $\frac{1}{2}$ (Brown et al, 2021).

Deve ser administrada prednisolona dois dias antes do tratamento com Stelfonta[®] e deve continuar-se durante 10 dias, com uma redução gradual. A partir do dia da injeção e durante 7 dias, deve também ser administrado um bloqueador de histamina-1 e um bloqueador de histamina-2. A injeção de Tiglato de tigilanol vai resultar em edema local e necrose tumoral (Miller et al, 2019)

Se após 4 semanas do tratamento inicial houver tecido tumoral visível, deve-se voltar a medir o tumor e calcular uma nova dose de administração (Miller et al, 2019).

Foi realizado um estudo que demonstrou que a taxa de resposta está relacionada com o volume da neoplasia, em que tumores com mais de 2cm^3 têm uma taxa de resposta inferior a tumores com menos de 2cm^3 (Brown et al, 2021).

II. Casos Clínicos – Materiais e Métodos

Foram escolhidos três casos clínicos de cães com diagnóstico de mastocitoma que se apresentaram a consulta e que a autora acompanhou no decorrer do seu estágio curricular no OneVet Hospital Veterinário de Berna. Todos os dados dos animais foram recolhidos pela autora durante a realização do estágio sem interferir com o normal funcionamento do hospital. Foram respeitadas as normas da instituição e a identidade dos clientes mantém-se anónima e confidencial. Todos os resultados de exames complementares de diagnóstico laboratoriais são reais e foram gentilmente cedidos pelo OneVet Hospital Veterinário de Berna.

Caso Clínico 1

Foi apresentado para consulta de referência de oncologia um canídeo, de raça Boxer, macho inteiro, com 6 anos de idade e 37kg de peso. Com os tutores desde cachorro, único animal da casa, alimentado com ração seca e profilaxias em dia. Apresenta historial médico sem doenças previamente descritas.

O animal apresentou-se a consulta devido ao aparecimento de quatro nódulos, já previamente diagnosticados como mastocitoma através de citologia, noutra centro de atendimento médico-veterinário.

Ao exame de estado geral apresentava condição corporal de 4 em 9, de acordo com a escala Classificação da Condição Corporal da WSAVA (WSAVA, 2011), estado mental alerta e responsivo, ambulatório, com temperatura de 38°C, frequência cardíaca (FC) de 120 batimentos por minuto (bpm), frequência respiratória (FR) de 32 respirações por minuto (rpm), com auscultação cardiopulmonar sem alterações dignas de registo, hidratado, TRC <2 seg, mucosa oral e ocular rosadas, húmidas e brilhantes, pulso femoral forte, síncrono, simétrico e regular. Não se identificou dor ou organomegalia à palpação abdominal e não apresentava linfadenomegalia.

Ao exame clínico dirigido, apresentava quatro nódulos:

- Nódulo 1: na região cervical ventral direita, 1,5x3cm;
- Nódulo 2: na região axilar direita, 0,1x0,4cm;

- Nódulo 3: na parede costal esquerda, com alopecia, 0,2x0,3cm;
- Nódulo 4: no escroto, com presença de prurido, 1x1,4cm.

Nenhum dos nódulos apresentava ulceração e tendo em conta que já tinha sido realizada PAAF com citologia anteriormente, com diagnóstico de mastocitoma, este procedimento não foi repetido.

Foram realizadas análises laboratoriais de bioquímicas com perfil hepático e renal e hemograma no CAMV, que seguia o animal, e que não apresentavam alterações dignas de registo.

Foram então realizados exames complementares de estadiamento:

- Hemograma (Tabela I, Anexo I): valores dentro dos intervalos de referência;
- Análises Bioquímicas (Tabela II, Anexo I): Albumina e Cálcio, de forma a complementar as análises bioquímicas realizadas no outro CAMV, dentro dos intervalos de referência;
- Ecografia abdominal: próstata apresentava um tamanho normal e hiperecoica e a adrenal esquerda com espessura aumentada (9mm). Sem mais alterações dignas de registo;
- Provas de coagulação e PAAF's ecoguiadas ao baço e ao fígado: foi observado fundo hemático e escassa celularidade, com raros percursoros eritróides e grupos de estroma esplénico no baço e raros hepatócitos no fígado, sem sinais de atipia. Não revelaram evidência de metástases.

Após realização dos exames, foi aconselhado realizar nodulectomia e orquiectomia com ablação do escroto.

Inicialmente foi implementado tratamento com Loratadina (10mg PO SID) e famotidina (0.5mg/kg PO SID).

Na avaliação pré-anestésica o paciente foi caracterizado como ASA 1. O protocolo anestésico incluiu pré-medicação com dexmedetomidina (5 µg/kg IM) e metadona (0,3 mg/kg IM), indução com propofol (1 mg/kg IV) e manutenção com isoflurano 1%. Conforme recomendado, procedeu-se à orquiectomia e ablação escrotal, com margem de 2cm. Foi também realizada nodulectomia dos três nódulos, com margens laterais de 2cm e um plano anatómico profundo. Todas as peças foram enviadas para histopatologia. O paciente teve alta com antibioterapia oral - amoxicilina e ácido clavulânico (25mg/kg PO BID), Meloxicam SID e loratadina (10mg PO SID). A reavaliação foi agendada para 3 dias após a cirurgia.

O resultado da análise histopatológica do escroto revelou que se tratava de um mastocitoma de grau II Patnaik, com margens amplas e extirpação completa. Na análise histopatológica foi descrita uma proliferação neoplásica circunscrita de células redondas, não encapsulada e infiltrativa, na derme superficial e média da região escrotal. As células neoplásicas apresentavam amplo citoplasma com quantidade variável de grânulos basófilos. O núcleo era geralmente redondo, com cromatina fina. Observou-se ligeira anisocitose e anisocariose. Apresentavam 2 figuras mitóticas em 10 campos de grande ampliação. Não existia invasão vascular.

Na análise histopatológica do nódulo presente na parede costal esquerda e do nódulo cervical, observou-se uma proliferação neoplásica circunscrita de células redondas, não encapsulada e infiltrativa. Na análise do nódulo da parede costal as células estavam presentes na derme, ocupando parcialmente a hipoderme e na análise do nódulo cervical as células estavam localizadas integralmente na hipoderme e no tecido subcutâneo. Em ambos, observou-se leve anisocariose e anisocitose. Apresentavam 0 mitoses em 10 campos de máxima ampliação. Foram extirpados na sua totalidade e não foi detetada invasão. O nódulo da parede costal foi diagnosticado como mastocitoma cutâneo de grau I Patnaik e o nódulo cervical como mastocitoma subcutâneo bem diferenciado.

Na análise histopatológica do nódulo da axila, observou-se uma proliferação neoplásica circunscrita de células redondas, não encapsulada e infiltrativa. Localizado na derme superficial e média com proeminência em direção à epiderme. As células neoplásicas são redondas, com citoplasma eosinófilo abundante, núcleo redondo a oval e sem nucléolos evidentes. Observou-se anisocitose e anisocariose marcada, com presença ocasional de células binucleadas e núcleos cariomegálicos. Apresentava 5 mitoses em 10 campos de grande ampliação. Foi extirpado na sua totalidade e diagnosticado como plasmocitoma cutâneo.

Após discussão com os tutores, decidiu-se iniciar quimioterapia cerca de duas semanas pós a cirurgia, com protocolo Vinblastina/prednisolona, bolus intravenoso (IV), de 2,0 mg/m² VBL, uma vez por semana, durante quatro semanas consecutivas, passando depois para administração quinzenal de VBL, durante mais quatro tratamentos e prednisolona na dose de 2 mg/Kg/dia PO, durante duas semanas, baixando-se posteriormente de forma gradual até ao final do tratamento (perfazendo 8 tratamentos de VBL no total).

Antes de cada tratamento de quimioterapia era realizado hemograma, exame físico e avaliada a opinião dos tutores.

Na primeira administração de VBL, o hemograma apresentava todos os parâmetros dentro dos valores de referência. Ao exame físico não apresentava alterações dignas de registro.

Na segunda administração de VBL, o hemograma apresentava-se dentro dos valores de referência (tabela III, Anexo I), à exceção de WBC, que estava ligeiramente mais baixo – encontrava-se a 5.62 e o valor de referência está entre 6.00 -17.00. O exame físico não apresentava alterações dignas de registro e os tutores não relataram alterações em casa.

Na terceira administração IV de VBL, todos os valores de hemograma se apresentavam dentro dos valores de referência à exceção dos eosinófilos, que estavam ligeiramente mais baixos. O exame físico não apresentava alterações dignas de registro.

Na quarta administração de VBL hemograma não apresentava alterações. A dose de prednisolona foi reduzida para 1mg/kg/EOD.

Foi repetida ecografia abdominal na quinta sessão de quimioterapia, que não apresentava alterações dignas de registro. O hemograma apresentava todos os valores dentro dos valores de referência.

No final da oitava sessão de quimioterapia, foi repetida ecografia abdominal, que não apresentava alterações. Voltou passados dois meses, para reavaliação e para realizar nova ecografia abdominal, que não apresentava alterações dignas de registro. O animal apresentou-se em remissão e teve alta, com indicação para monitorização e para voltar ao hospital em caso de alguma alteração do seu estado clínico ou reaparecimento de nódulos.

Caso Clínico 2

Apresentou-se a consulta de referência de oncologia um canídeo, de raça Labrador Retriever, macho castrado, com 12 anos de idade e 40kg de peso. Com os tutores desde os 3 anos de idade, foi adotado. Alimentado com ração seca e profilaxias em dia. Apresenta historial médico sem doenças previamente descritas. Realizou enterectomia há uns anos, porque ingeriu um corpo estranho.

O animal apresentou-se a consulta devido ao aparecimento de dois nódulos, um deles já previamente diagnosticados como mastocitoma através de citologia, noutra centro de atendimento médico-veterinário. O segundo nódulo, por ser mais recente ainda não foi observado.

Ao exame de estado geral apresentava condição corporal de 6 em 9 (de acordo com a escala Classificação da Condição Corporal da WSAVA), estado mental alerta e responsivo, ambulatorio, com temperatura de 38,5°C, FC de 137 bpm, FR de 34 rpm, com auscultação cardiopulmonar sem alterações dignas de registo, hidratado, TRC <2seg, mucosa oral e ocular rosadas, húmidas e brilhantes, pulso femoral forte, síncrono, simétrico e regular. Não se identificou dor ou organomegalia à palpação abdominal e não apresentava linfadenomegalia.

Ao exame clínico dirigido, apresentava dois nódulos:

- Nódulo subcutâneo eritematoso, com 5cm de diâmetro, no tórax ventral esquerdo. Este nódulo está presente há cerca de 6 meses e tem variação de tamanho;
- Nódulo subcutâneo eritematoso, com 2cm de diâmetro, no tórax ventral direito. Estes nódulos apresentam os bordos mal definidos e distam 3cm um do outro.

Foi aconselhado iniciar Loratadina 15mg/kg SID e Omeprazol 40mg/kg SID e foram realizados exames complementares de estadiamento:

- Hemograma (Tabela I, Anexo II): valores dentro dos intervalos de referência;
- Análises Bioquímicas (Tabela II, Anexo II): valores dentro dos intervalos de referência;
- Embora já tivesse sido realizada PAAF do nódulo no tórax ventral esquerdo noutra CAMV, foram realizadas PAAF's dos dois nódulos, bem como do linfonodo inguinal esquerdo. Antes das PAAFs foi administrado Ancesol 0,25mg/kg IM. O nódulo no tórax ventral esquerdo revelou ser um mastocitoma, aparentemente bem diferenciado e o nódulo no tórax ventral direito, embora não tenha sido possível a emissão de um diagnóstico não excluiu que

não estivesse em curso um processo de proliferação de tecido conjuntivo. Relativamente ao que se achava ser o linfonodo inguinal esquerdo, a citologia do material aspirado correspondia a um lipoma;

- Ecografia abdominal: presença de ligeira esplenomegália com nódulo quístico no corpo do baço com 20mm. Sem mais alterações dignas de registo;

- Provas de coagulação e PAAF's ecoguiadas ao baço, nódulo do baço e ao fígado. A citologia do baço e do nódulo do baço possuíam escassa a moderada celulariedade, foram observadas células linfóides, em população heterógenea, dispersas e algumas células precursoras da linha eritroide, neutrófilos não degenerados, sem evidente fagocitose bacteriana e raros megacariócitos. Não foram observados mastócitos nem agentes microbianos. Este exame citológico é compatível com ligeira hematopoiese extramedular. Relativamente à citologia do fígado, possuía moderada celulariedade, com frequentes placas de hepatócitos, normodimensionados e com núcleo redondo, central e citoplasma basófilo. Foram observados raros adipócitos, bem diferenciados e não foram observados agentes microbianos nem mastócitos. Não apresentava alterações significativas.

Após realização dos exames, foi aconselhado realizar nodulectomia e esta foi marcada para 7 dias após a receção da citologia de baço e fígado. Manteve Loratadina e Omeprazol e inicia Prednisolona 20mg/kg nos três dias que antecedem a cirurgia.

Na véspera da cirurgia, o animal apresenta-se a consulta de urgência por apresentar tremores generalizados. Ao exame de estado geral apresentava-se alerta, mucosas rosadas e húmidas, TRC <2seg, desidratação <5%, auscultação cardiopulmonar sem alterações, palpação abdominal sem alterações, pulso forte, temperatura 38°C, presença de linfadenomegalia inguinal direita. Apresentava hiperexcitação ao toque e fraqueza nos posteriores. O animal foi internado para monitorização, iniciou Diazepam 0,5mg/kg IV e parou a Prednisolona. Foi realizado hemograma (Tabela III, Anexo II) que apresentava eosinopenia e análises bioquímicas (Tabela IV, Anexo II), em que o valor de GGT estava inferior ao limite e BUN/CREA estava ligeiramente aumentado.

No dia seguinte o animal apresentava-se bem e teve alta. Na consulta de reavaliação, o tutor reporta que o animal não teve mais episódios de tremores. Retomou a Prednisolona e a cirurgia foi agendada para dois dias após a consulta de reavaliação.

Na avaliação pré-anestésica o paciente foi caracterizado como ASA 1. O protocolo anestésico incluiu pré-medicação com dexmedetomidina (5 µg/kg IM) e metadona (0,3 mg/kg IM), indução com propofol (1 mg/kg IV) e manutenção com isoflurano 1%. Procedeu-se à

nodulectomia dos dois nódulos com 2cm de margem lateral e 1 plano anatômico profundo em toda a dimensão. Todas as peças foram enviadas para histopatologia. O animal teve alta com antibioterapia oral - amoxicilina e ácido clavulânico (20mg/kg PO BID), Meloxicam 0,1mg/kg SID, Loratadina (10mg PO SID) e Omeprazol (0,5mg/kg SID). A reavaliação foi agendada para 6 dias após a cirurgia.

A análise histopatológica do nódulo da zona torácica ventral direita revelou ser um mastocitoma de grau II Patnaik/ baixo grau Kiupel, com margens laterais livres que medem entre 0,2 a 1,8cm de longitude e margem profunda livre de 0,7cm de longitude, incluindo o plano muscular. O nódulo da zona torácica ventral esquerda revelou ser também um mastocitoma de grau II Patnaik/ baixo grau Kiupel, com margens laterais livres que medem entre 1,1 e 1,8cm de longitude e margem profunda livre que mede 0,6cm, incluindo o plano muscular. Em ambas, o índice mitótico é de 0, baixo grau Kiupel e grau II Patnaik.

Após discussão com os donos, foi decidido monitorizar e reavaliar as suturas e os gânglios passado um mês. No final desse mês, fazer reavaliações a cada 3 meses até atingir os 18 meses.

Caso Clínico 3

Apresentou-se a consulta de referência de oncologia um canídeo, de raça indefinida, macho, castrado recentemente, com 8 anos de idade e 46kg de peso. Com os tutores desde bebê. Alimentado com ração seca e profilaxias em dia. Diagnosticado recentemente com hipotireoidismo.

O animal apresentou-se a consulta devido à presença de um nódulo no escroto há 2 anos que em 3 meses cresceu e ulcerou. Tem sido acompanhado noutro centro de atendimento médico-veterinário. Realizaram ecografia abdominal, em que foi visualizado fígado hiperecoico, vesícula espessada e presença de massa no escroto. Foi realizada citologia e o diagnóstico foi compatível com mastocitoma. Quinze dias antes da consulta de referência de oncologia, o animal foi sujeito a orquiectomia com ablação do escroto. Posteriormente foi realizada análise histopatológica, que revelou mastocitoma com multinucleação e índice mitótico de 4, com margens completas. Durante a cirurgia, foi notado que os linfonodos inguinais se encontravam com tamanho aumentado, realizou-se citologia por PAAF e o diagnóstico foi compatível com metastização de mastocitoma.

Ao exame de estado geral apresentava condição corporal de 6 em 9 (de acordo com a escala Classificação da Condição Corporal da WSAVA), estado mental alerta e responsivo, ambulatório, com temperatura de 38°C, FC de 123 bpm, FR de 31 rpm, com auscultação cardiopulmonar sem alterações dignas de registo, hidratado, TRC <2seg, mucosa oral e ocular rosadas, húmidas e brilhantes, pulso femoral forte, síncrono, simétrico e regular. A cicatriz no escroto apresentava-se bem cicatrizada.

Foi aconselhado iniciar Loratadina 10mg/kg SID e Omeprazol 0,5mg/kg SID e foram realizados exames complementares de estadiamento:

- Hemograma: valores dentro dos intervalos de referência;
- Análises bioquímicas: Albumina, glucose, creatinina e alanina aminotransferase dentro dos intervalos de referência;
- Ecografia abdominal: apresentava ligeira eplenomegalia e ligeira hepatomegalia, rins com tamanho no limite inferior;
- Foi repetida a citologia por PAAF dos linfonodos inguinais direito e esquerdo: com presença de metástases;
- Provas de coagulação e citologia por PAAF do baço e fígado: sem presença de metástases.

Após realização dos exames, foi aconselhado realizar linfadenectomia inguinal bilateral, seguida de protocolo de quimioterapia de vimblastina e prednisolona (8 tratamentos. Manteve Loratadina e Omeprazol.

Dez dias após a receção das citologias, o animal foi sujeito a linfadenectomia. O protocolo anestésico incluiu pré-medicação com dexmedetomidina (6 µg/kg IM) e metadona (0,3 mg/kg IM), indução com propofol (1 mg/kg IV) e manutenção com isoflurano 1%. Procedeu-se à linfadenectomia inguinal bilateral e foram enviadas para histopatologia.

A análise histopatológica dos dois linfonodos revelou presença de metástases de mastocitoma, consistentes com estadio HN3, segundo Weishaar et al (2014).

Após discussão com os tutores, foi decidido iniciar protocolo de vimblastina e prednisolona. A Vimblastina foi administrada numa dose de 2mg/m² num total de oito sessões (quatro semanas seguidas e quatro semanas intercaladas) e a Prednisolona foi administrada na dose de 1mg/kg SID na primeira semana, 0,5mg/kg SID na segunda e terceiras semanas e 0,5mg/kg EOD nas restantes semanas até ao final do protocolo. Foi realizado hemograma antes de cada administração de vimblastina.

Na primeira administração de VBL o hemograma encontrava-se dentro dos valores de referência (Anexo III, Tabela I).

Na terceira e quarta administração de vimblastina, o animal apresentou leucocitose por neutrofilia (Anexo III, Tabela II e III).

No dia da administração da quinta dose de vimblastina, a tutora referiu prostração, perda de apetite e perda de peso. Ao exame físico as mucosas estavam rosadas, mas secas. O hemograma mantinha leucocitose por neutrofilia e trombocitopenia. Não foi administrada vimblastina e o animal ficou internado para observação. Foi realizada ecografia abdominal, em que se visualizou esplenomegalia severa com várias lesões focais hiperecoicas de vários tamanhos disseminadas no parênquima, hepatomegalia moderada com bordos arredondados e com parênquima ligeiramente hiperecoico, linfonodo ilíaco medial direito irregular, hiperecoico e com aumento de tamanho e linfonodo ilíaco medial esquerdo com presença de reatividade. Foi administrada Clorfenamina e realizada PAAF de baço, de fígado e de linfonodo ilíaco medial direito. A citologia revelou a existência de metastização de mastocitoma de alto grau no fígado, baço e linfonodo ilíaco medial direito.

Após estas alterações, a administração de vimblastina foi suspensa e foi iniciada a administração de Palladia® 115mg três vezes por semana. Foi mantida a administração de Prednisolona, Loratadina e Omeprazol.

Um mês após o tratamento com Palladia®, o animal apresentava-se em remissão parcial. Os linfonodos diminuíram de tamanho e o abdômen estava menos distendido.

Apresentou-se em consulta de urgência um mês depois desde a última reavaliação por prostração e diarreias esporádicas. As análises bioquímicas não apresentavam alterações dignas de registo e o hemograma apresentava hematócrito de 26,4% (Anexo III, Tabela IV) Reduziu-se a administração de Palladia® para duas vezes por semana e foi recomendado repetir ecografia abdominal e hemograma passada uma semana.

No dia da ecografia abdominal, o animal apresentava-se em remissão completa. Foi visualizado gás na bexiga e por esse motivo foi realizada urinocultura, que revelou presença de E.Coli. Foi receitada Amoxicilina + Ácido Clavulânico 500mg BID durante sete dias.

Uns dias depois o seu estado clínico piorou, apresentava prostração, pouco ambulatorio e com perda de apetite. A tutora tinha suspenso a administração de Palladia® há três dias. Ao exame físico, apresentava abdômen distendido, mucosas pálidas, desidratação de 5% e com alopecia no focinho. Nesse dia foram realizados os seguintes exames complementares:

- Hemograma que apresentava hematócrito de 20% e neutrofilia;
- Análises bioquímicas que apresentavam ureia e creatinina ligeiramente aumentadas;
- aPTT aumentada;
- Radiografia torácica, com presença de padrão alveolar;
- Ecografia abdominal: baço com mais nódulos e mais heterogêneos, linfonodos hepáticos aumentados.

O animal ficou internado e foi administrada uma unidade de plasma, iniciou Prednisolona 1mg/kg BID, Clorfenamina 10mg TID, Pantoprazole 1mg/kg SID, Sucralfato 1g TID, Paracetamol 10mg/kg BID e Maropitan 1mg/kg SC. No dia seguinte a aPTT estava ligeiramente mais baixa e o seu estado geral estava melhor. O Palladia® foi reiniciado numa dose de 2mg/kg PO três vezes por semana.

O animal teve alta e voltou para reavaliação passados quatro dias. Os tutores relataram melhorias e ao exame físico as mucosas estavam menos pálidas e palpação abdominal com

menos distensão. Foi realizado hemograma, que apresentava hematócrito a 26%. Manteve toda a medicação previamente prescrita.

Passado uma semana foi novamente reavaliado. Os tutores relataram mais apetite e menos prostração. Ao exame físico apresentava mais lesões cutâneas húmidas circulares e purulentas na zona da cauda, pescoço e cotovelo, abdômen menos distendido, mucosas pálidas e auscultação cardíaca e pulmonar sem alterações. O Omeprazol foi trocado por Famotidina e as restantes medicações mantiveram-se.

Uma semana depois apresentou-se a consulta por diarreias sanguinolentas. A administração de Palladia® nesse dia foi suspensa e iniciou Metrobactin 15mg/kg BID. Voltou passados três dias, sem melhorias da parte gastrointestinal. Ao exame físico apresentava mucosas pálidas, FC 120 bpm, FR 24 rpm e pulso forte. Foi realizado hemograma, que apresentava hematócrito a 15%, aPTT e PT no limite superior e análises bioquímicas, que apresentaram ALB ligeiramente baixa. A administração de Metrobactin foi suspensa, iniciou Doxiciclina 5mg/kg SID durante 8 dias e Diatabs® um comprimido por dia, três vezes ao dia.

Voltou quatro dias depois para repetir o hemograma, que manteve o hematócrito a 15%. Já não apresentava diarreia e por isso foi suspensa a administração de Diatabs®.

O animal voltou passada uma semana. A tutora relatou que piorou, com menos apetite e a diarreia recomeçou. Ao exame físico apresentava FC 120 bpm, FR 32 rpm, palpação abdominal com presença de esplenomegalia severa. Foi realizado hemograma que apresentava hematócrito de 13% e análises bioquímicas que apresentavam albumina ligeiramente baixa. Foi realizada ecografia abdominal em que foi visualizada esplenomegalia severa com parênquima heterogêneo, hepatomegalia ligeira com parênquima hiperecoico, ligeiro aumento dos linfonodos mesentéricos e ilíacos mediais e vesícula biliar com sedimento.

Passado uns dias o animal apresenta-se a consulta de urgência em pior estado geral. Os tutores relatam perda de apetite, perda de peso e prostração e optam pela eutanásia devido a doença progressiva.

Discussão

Na presente dissertação foram analisados três casos de mastocitomas em cães, cutâneos, subcutâneos e escrotais. Os casos clínicos 1 e 2 pertencem a raças que os autores referem como tendo maior predisposição para o desenvolvimento de MTCs, como o Boxer (caso clínico 1) e o Labrador Retriever (caso clínico 2) (Villamil et al., 2011; Warland & Dobson, 2013). O animal do caso clínico 3 não tinha raça definida. Apesar da predisposição racial, segundo alguns autores, cães sem raça definida mostram ter uma elevada prevalência de MTC (Warland & Dobson, 2013).

De acordo com a literatura, as principais localizações de MTC são no tronco, região perineal, membros, cabeça e pescoço (London & Thamm, 2013). Nos casos estudados pela autora, os mastocitomas apresentavam-se na região torácica, no escroto, na região cervical e na zona da axila. Sfiligoi e colaboradores (2005), relataram que a presença de mastocitoma no escroto está associado a um pior prognóstico.

Relativamente à idade, apenas um (caso 3) dos três animais estudados se apresentava no intervalo de idades 7,2-9 anos, descrito pela literatura como idade média para o desenvolvimento de MCT, com 8 anos de idade (Kiupel, 2017, Patnaik et al, 1984 e Śmiech et al, 2019).

Os casos descritos pela autora, apresentaram diversificação em localização e aspeto e todos eles se apresentaram à consulta referenciados por outros CAMVs, que realizaram o diagnóstico dos nódulos presentes como mastocitomas, antes da consulta de oncologia. Foram observadas diferenças em termos de tamanho, que variou entre os 0,3 cm e os 5 cm, na consistência e na presença ou não de prurido, edema e ulceração. A literatura descreve que o aspeto macroscópico e um tamanho superior a 3 cm, estão associados a um pior prognóstico (Marconato et al., 2008; London & Thamm, 2019).

Foram observadas grandes diferenças na velocidade de crescimento dos MCT, em que num dos casos o mastocitoma estava presente há cerca de 6 meses e noutro caso estava presente há cerca de 2 anos, tendo crescido e ulcerado nos últimos 3 meses.

No que diz respeito a síndromes paraneoplásicas, o animal do caso clínico número três apresentava alterações gastrointestinais, como melena e anorexia, relatadas pela literatura como alterações frequentes em animais com MCT, devido ao aumento da secreção de histamina, que leva a uma secreção excessiva de ácido clorídrico pelas células parietais, causando ulceração gástrica (Blackwood et al., 2012; Howard et al., 1969).

O animal do caso clínico número dois apresentava um nódulo que variava de tamanho, apresentação comum de MCT descrita por Kiupel e colaboradores, 2017.

A administração de bloqueadores dos recetores de histamina H1 e H2 ou o inibidor da bomba de prótons é fundamental em casos em que está a ocorrer libertação de histamina, sejam eles locais ou sistémicos e também no período pré-cirúrgico de forma a evitar complicações na cirurgia e no recobro (Howard et al., 1969; Govier, 2003). Nos três casos analisados pela autora este tratamento foi implementado, utilizando loratadina (bloqueador dos recetores de histamina H1) e/ou omeprazol (inibidor da bomba de prótons) (Govier, 2003).

Os três animais aqui apresentados, já traziam diagnóstico realizado no CAMV assistente através de citologia feita por PAAF. É importante que o diagnóstico seja realizado antes da excisão cirúrgica, uma vez que os MTCs precisam de margens alargadas (Dank, 2016).

O estadiamento deve incluir análises sanguíneas, PAAFs dos linfonodos regionais e ecografia abdominal, permitindo assim avaliar o estado geral do animal e também a presença de metástases nos linfonodos e metástases macroscópicas nos órgãos viscerais (Blackwood et al., 2012). Nos três casos clínicos aqui descritos, todos estes exames complementares foram realizados.

Num dos três casos (caso clínico 3), a citologia indicou evidência de metastização nos linfonodos. Foram também realizadas PAAFs de baço e fígado em todos eles, mesmo se não apresentassem alterações ecográficas. Nenhum dos casos apresentou metástases no baço e fígado na altura em que as PAAFs foram realizadas. Alguns autores relataram que as metástases nos linfonodos antecedem o aparecimento de metástases distantes (London & Seguin, 2003; Miller et al., 2014; London & Thamm, 2019).

Não foi realizado esfregaço do “Buffy-coat” para pesquisa de mastocitose em nenhum dos três casos, pois este teste já não é considerado útil no estadiamento de mastocitoma, uma vez que podem existir mastócitos em circulação devido a outras causas tais como, processos inflamatórios e infecciosos (Blackwood et al., 2012).

Após realizado o estadiamento clínico e avaliado o estado geral do paciente, é possível planear o tratamento adequado a cada animal. Nos três casos apresentados pela autora, a cirurgia foi o tratamento escolhido como primeira opção, tal como defendido na literatura (Govier, 2003; Garrett, 2014).

O animal do caso clínico 3 realizou a primeira cirurgia, orquiectomia com ablação escrotal no CAMV que o seguia, antes da consulta de referência de oncologia. Depois de

realizado o estadiamento clínico, foi sujeito a nova cirurgia, para linfadenectomia, devido a presença de metástases nos linfonodos.

Foram realizadas consultas pré-cirúrgicas, com análises pré-anestésicas, que incluíam hemograma e análises bioquímicas. O protocolo anestésico foi adaptado a cada animal e nas nodulectomias dos animais dos casos 1 e 2 as margens laterais foram de 2 cm e um plano anatômico profundo. No caso 1 foi também realizada orquiectomia com ablação escrotal. A literatura recomenda que as margens de excisão tenham 2cm laterais e um plano anatômico profundo para mastocitomas de grau I ou II (Blackwood et al., 2012). Para mastocitomas de grau III é recomendado que as margens de excisão tenham 3cm laterais e um plano anatômico profundo, associando terapias adjuvantes (London & Thamm, 2019).

No animal do caso 3, em que se verificou a presença de metástases nos linfonodos foi realizada linfadenectomia. Segundo a literatura, a presença de metastização nos linfonodos está associado a um pior prognóstico, mas se for realizado um correto controlo local através de cirurgia e se associarem tratamentos adjuvantes podem obter-se melhores resultados (Marconato et al., 2008; Miller et al., 2014).

O material cirúrgico foi trocado em todas as cirurgias, no encerramento dos defeitos cirúrgicos e sempre que se mudou de local a intervencionar, tal como é recomendado na literatura (Boston & Henderson, 2014).

A análise histopatológica das peças foi realizada em todos os casos descritos, essencial para se chegar a um diagnóstico definitivo, mas também para avaliação das margens e classificação do grau histológico (Blackwood et al, 2012).

É fundamental fazer uma avaliação das margens histológicas pois para obter a cura, ou evitar a recidiva. Nos casos em que não é possível ter margens completas, pode realizar-se uma revisão cirúrgica ou adicionar tratamento adjuvante com quimioterapia/radioterapia. (Vincenti & Findji, 2017). Nos casos 1 e 2, em que foram realizadas nodulectomias, as margens histológicas obtidas foram completas.

Nos casos 1 e 2 os mastocitomas foram classificados na escala de Patnaik (que diferencia os mastocitomas em grau I, grau II e grau III) e na escala de Kiupel (que diferencia os mastocitomas em grau baixo e grau alto). Fazendo uma associação entre as duas classificações, é possível obter uma classificação mais precisa. A literatura relata que a classificação de Patnaik é das mais utilizadas para obter o grau histológico e desta forma prever um prognóstico da maioria dos MTC de grau I e III, mas não os de grau II, pois existe grande variação entre os observadores. Para melhorar essa concordância entre observadores, Kiupel

descreveu um sistema de classificação com apenas dois graus (baixo e alto), que ao apresentar menor variabilidade nos resultados, apresenta melhor utilidade como fator de prognóstico (Northrup et al., 2005; Kiupel et al., 2011).

Embora, os animais dos casos 1 e 2 tenham sido classificados como baixo grau Kiupel e grau II Patnaik, a abordagem pós cirúrgica foi diferente. Isto deve-se ao facto de o animal do caso 1 apresentar mastocitoma no escroto, que segundo a literatura está descrito como tendo um comportamento biológico diferente, com maiores taxas de recidiva e metastização (Sfiligoi et al, 2005). Isto mostra que, apesar de o grau histológico ser muito importante para emitir um prognóstico, é necessário ter em conta outros fatores, como a localização e a taxa de recidiva e metastização (Simoes et al., 1994; Scase et al., 2006; Webster et al., 2007; Kiupel et al., 2011).

O animal do caso clínico 2, não tinha indicação para tratamento adjuvante, pois após excisão cirúrgica com margens completas não se verificou fatores de mau prognóstico. Por este motivo foi recomendada monitorização e reavaliações passado um mês e no final desse mês, fazer reavaliações trimestrais até atingir os 18 meses. O tutor foi informado em relação à possibilidade de recidiva local e/ou aparecimento de novos nódulos e foi aconselhado a manter uma monitorização atenta e levar o seu cão a uma consulta em caso de necessidade.

No caso clínico 3, existia metastização nos linfonodos e esta foi classificada histologicamente como HN3. Esta classificação tem quatro níveis (HN0, HN1, HN2 e HN3) e baseia-se no número e distribuição dos mastócitos neoplásicos e na alteração da arquitetura do linfonodo. As classificações mais elevadas correspondem a metástases mais desenvolvidas e estão relacionadas com um prognóstico pior. A classificação HN3, presente neste animal, corresponde a metastização evidente, com alteração da arquitetura por mastócitos em focos, nódulos, camadas ou massas (Weishaar et al., 2014).

Os casos 1 e 3, devido à localização do mastocitoma e à presença de metastização nos linfonodos, tiveram indicação para realizar tratamento adjuvante, tendo sido aconselhado o protocolo de vimblastina com prednisolona. Este é o protocolo de eleição por ter a maior taxa de resposta. Este protocolo consiste na administração oral de prednisolona numa dose inicial de 2mg/kg/dia, reduzindo-a de forma gradual, com a administração intravenosa de vimblastina na dose 2 mg/m² em doses semanais durante quatro semanas e, posteriormente, a cada duas semanas durante mais quatro tratamentos, perfazendo um total de oito tratamentos (Thamm et al., 1999; Thamm et al., 2006). Os efeitos secundários mais frequentemente observados após a administração de vimblastina são vômitos, diarreia, anorexia, letargia e neutropenia (Thamm et al. 2006; Rassnick et al., 2008). O animal do caso 1 não apresentou efeitos secundários, mas o

animal do caso 3 apresentou diarreia e anorexia. De forma a monitorizar a ocorrência de neutropenia foi realizado um hemograma antes de cada administração de vimblastina.

No caso 3, o tratamento de vimblastina e prednisolona foi descontinuado por apresentar recidiva, com aparecimento de metástases no baço e no fígado. Foi iniciado tratamento com fosfato de toceranib (Palladia[®]) 2,5mg/kg PO três vezes por semana. A eficácia do fosfato de toceranib foi comprovada por um estudo publicado por London et al. (2009), em cães com mastocitoma cutâneo de grau II e III com ou sem envolvimento de linfonodos. O tratamento com fosfato de toceranib, comparativamente com o grupo placebo, apresentou uma resposta global de 42,8% (London et al., 2009). Blackwood e colaboradores (2012), relatam que o tratamento com inibidores de tirosina-cinases não deve ser a opção terapêutica de primeira opção. A sua utilização deve ser considerada depois das opções terapêuticas de primeira linha iniciais falharem ou não restarem mais alternativas.

Nos três casos apresentados, os tutores foram informados para a necessidade de reavaliações periódicas e monitorização do estado geral do animal e do aparecimento de novos nódulos, devendo deslocar-se ao hospital sempre que necessário. Independentemente da decisão que o tutor toma ou da terapêutica que se institui, o médico veterinário deve tentar manter a qualidade de vida do animal.

Conclusão

Com o aumento da esperança média de vida dos animais de companhia, é expectável que a Oncologia seja uma especialidade da Medicina Veterinária que tenha cada vez mais importância.

As doenças oncológicas corresponderam a 26% das consultas acompanhadas durante o estágio no OneVet Hospital Veterinário de Berna. Os mastocitomas são as neoplasias cutâneas mais comuns em cães e foi das neoplasias mais observadas durante o estágio.

A autora acompanhou vários casos de mastocitoma canino, em diferentes raças e com diferentes apresentações, localizações e comportamentos biológicos. Em todos eles se realizaram os procedimentos necessários para o diagnóstico, estadiamento e tratamento, sempre que os tutores permitiram e a prioridade sempre foi manter a qualidade de vida e se possível, aumentar o tempo de vida. É essencial que durante todo o processo os tutores estejam bem informados e colaborem com o médico veterinário assistente, pois só assim é possível realizar o tratamento mais adequado.

O estágio curricular permitiu desenvolver conhecimentos e capacidades práticas e a realização desta dissertação permitiu enriquecer o conhecimento teórico sobre o mastocitoma e comparar a literatura com a realidade dos três casos clínicos apresentados.

Referências Bibliográficas

- Azzola, M. F., Shaw, H. M., Thompson, J. F., Soong, S. J., Scolyer, R. A., Watson, G. F., ... & Zhang, Y. (2003). Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma: an analysis of 3661 patients from a single center. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 97(6), 1488-1498.
- Bailey, D. B., Rassnick, K. M., Kristal, O., Chretien, J. D., & Balkman, C. E. (2008). Phase I dose escalation of single-agent vinblastine in dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 22(6), 1397–1402. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0196.x>
- Beaven, M. A. (2009). Our perception of the mast cell from Paul Ehrlich to now. *European Journal of Immunology*, 39(1), 11–25. <https://doi.org/10.1002/eji.200838899>
- Bernabe LF, Portela R, Nguyen S, et al (2013). Avaliação do perfil de eventos adversos e farmacodinâmica do fosfato de toceranib administrado a cães com tumores sólidos em doses abaixo da dose máxima tolerada. *BMC Vet Res*.;9:190. 24079884
- Blackwood, L., Murphy, S., Buracco, P., De Vos, J. P., De Fornel-Thibaud, P., Hirschberger, J., Kessler, M., Pastor, J., Ponce, F., Savary-Bataille, K., & Argyle, D. J. (2012). European consensus document on mast cell tumours in dogs and cats. *Veterinary and Comparative Oncology*, 10(3), 1–29. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2012.00341>.
- Boston, S. & Henderson, R.A., Jr. (2014). Role of surgery in multimodal cancer therapy for small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 44(5),855-70.
- Camus, M. S., Priest, H. L., Koehler, J. W., Driskell, E. A., Rakich, P. M., Ilha, M. R., & Krimer, P. M. (2016). Cytologic criteria for mast cell tumor grading in dogs with evaluation of clinical outcome. *Veterinary pathology*, 53(6), 1117-1123.
- Carlsten, K. S., London, C. A., Haney, S., Burnett, R., Avery, A. C., & Thamm, D. H. (2012). Multicenter prospective trial of hypofractionated radiation treatment, toceranib, and

- prednisone for measurable canine mast cell tumors. *Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*, 26(1), 135–41. doi:10.1111/j.1939-1676.2011.00851.x
- Cemazar, M., Ambrozic Avgustin, J., Pavlin, D., Sersa, G., Poli, A., Krhac Levacic, A., ... Tozon, N. (2016). Efficacy and safety of electrochemotherapy combined with peritumoral IL-12 gene electrotransfer of canine mast cell tumours. *Veterinary and Comparative Oncology*, 15(2), 641– 654. <https://doi.org/10.1111/vco.12208>
- Cole, W. (1990). Ontario. Mast cell tumor in a puppy. *The Canadian veterinary journal. La revue vétérinaire canadienne*, 31(6), 457.
- Dank G (2016). Review of the Treatment of Canine Cutaneous Mast Cell Tumors. *Isr J Vet Med*, 71 (2), 3-9.
- Davis, B. J., Page, R., Sannes, P. L., Meuten, D. J. (1992). Cutaneous Mastocytosis in a Dog. *Veterinary Pathology*, 29(4), 363–365
- De Ridder, T. R., Campbell, J. E., Burke-Schwarz, C., Clegg, D., Elliot, E. L., Geller, S., ... & Reddell, P. (2021). Randomized controlled clinical study evaluating the efficacy and safety of intratumoral treatment of canine mast cell tumors with tigilanol tiglate (EBC-46). *Journal of veterinary internal medicine*, 35(1), 415-429.
- Dobson, J. M. (2011). Clinical staging and the TNM classification. In *BSAVA manual of canine and feline oncology* (pp. 20-29). BSAVA Library.
- Dubreuil, P., Letard, S., Ciufolini, M., Gros, L., Humbert, M., Castéran, N., Borge, L., Hajem, B., Lermet, A., Sippl, W., Voisset, E., Arock, M., Auclair, C., Leventhal, P. S., Mansfield, C. D., Moussy, A., & Hermine, O. (2009). Masitinib (AB1010), a potent and selective tyrosine kinase inhibitor targeting KIT. *PloS one*, 4(9), e7258.
- Edling, C. E., & Hallberg, B. (2007). c-Kit—a hematopoietic cell essential receptor tyrosine kinase. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 39(11), 1995-1998.

- European Medicines Agency (2013). Resumo do EPAR destinado ao público; Palladia - Toceranib. Acedido em Abril. 26, 2023, disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/veterinary/000150/WC500060741.pdf
- Garbe, C., Eigentler, T. K., Bauer, J., Blödorn-Schlicht, N., Fend, F., Hantschke, M., ... & Metzler, G. (2011). Histopathologische Befundung maligner Melanome in Übereinstimmung mit der AJCC-Klassifikation 2009: Literaturübersicht und Empfehlungen zum praktischen Vorgehen. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 9(9), 690-700.
- Garrett L (2014). Canine mast cell tumors: diagnosis, treatment, and prognosis. *Veterinary Medicine: Res and Rep*, 5, 49–58
- Gerdes, J., Lemke, H., Baisch, H. E. I. N. Z., Wacker, H. H., Schwab, U., & Stein, H. (1984). Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 133(4), 1710-1715.
- Gieger, T. L., Théon, A. P., Werner, J. A., Mcentee, M. C., Rassnick, K. M., & Decock, H. E. V. (2003). Biologic Behavior and Prognostic Factors for Mast Cell Tumors of the Canine Muzzle: 24 Cases (1990-2001). In *Journal of veterinary internal medicine*, 17(5), 687–692. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2003.tb02501.x>
- Govier, S. M. (2003). Principles of treatment for mast cell tumors. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 18(2), 103–106. <https://doi.org/10.1053/svms.2003.36624>
- Grant J, North S & Lanore D (2016). Clinical response of masitinib mesylate in the treatment of canine macroscopic mast cell tumours. *J Small Anim Prac*, 57, 283–290.
- Hahn, K. A., Legendre, A. M., Shaw, N. G., Phillips, B., Ogilvie, G. K., Prescott, D. M., Atwater, S. W., Carreras, J. K., Lana, S. E., Ladue, T., Rusk, A., Jean, D. ;, Kinet, P., Dubreuil, P., Moussy, A., Hermine, O., Jankowski, M., Correa, S., Elmslie, R., ...

- Muller, C. (2010). Evaluation of 12-and 24-month survival rates after treatment with masitinib in dogs with nonresectable mast cell tumors Abbreviations CI Confidence interval IC 50 Median inhibitory concentration MCT Mast cell tumor TKI Tyrosine kinase inhibitor TTP Time t. 1354 American Journal of Veterinary Research, 71(11).
- Hahn, K., G., O., Rusk, T., Devauchelle, P., Leblanc, A., Legendre, A., Powers, B., Leventhal, P., Kinet, J., Palmerini, F., Dubreuil, P., Moussy, A., & Hermine, O. (2008). Masitinib is Safe and Effective for the Treatment of Canine Mast Cell Tumors K.A. Veterinary and Comparative Oncology, 15(3), 79–82. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2006.00115.x>
- Horta, R. dos S., Giuliano, A., Lavalle, G. E., Costa, M. de P., de Araújo, R. B., Constantino-Casas, F., & Dobson, J. M. (2018). Clinical, histological, immunohistochemical and genetic factors associated with measurable response of high-risk canine mast cell tumours to tyrosine kinase inhibitors. Oncology Letters, 15(1), 129–136.
- Horta, R. S., Lavalle, G. E., Monteiro, L. N., Souza, M. C. C., Cassali, G. D., & Araújo, R. B. (2018). Assessment of Canine Mast Cell Tumor Mortality Risk Based on Clinical, Histologic, Immunohistochemical, and Molecular Features. Veterinary Pathology, 55(2), 212– 223. <https://doi.org/10.1177/0300985817747325>
- Howard, E. B., Sawa, T. R., Nielsen, S. W., & Kenyon, A. J. (1969). Mastocytoma and Gastroduodenal Ulceration: Gastric and Duodenal Ulcers in Dogs with Mastocytoma. Pathologia Veterinaria, 6(2), 146–158.
- Junqueira, L. C., Carneiro, J. (2017). Histologia básica (13ª edição, pag:). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Kiupel, M. (2017). Mast cell tumors. *Tumors in domestic animals*, 1, 176-202 .
- Kiupel, M., Webster, J. D., Bailey, K. L., Best, S., DeLay, J., Detrisac, C. J., Fitzgerald, S. D., Gamble, D., Ginn, P. E., Goldschmidt, M. H., Hendrick, M. J., Howerth, E. W., Janovitz, E. B., Langohr, I., Lenz, S. D., Lipscomb, T. P., Miller, M. A., Misdorp,

- W., Moroff, S., ... Miller, R. (2011). Proposal of a 2-tier histologic grading system for canine cutaneous mast cell tumors to more accurately predict biological behavior. *Veterinary Pathology*, 48(1), 147–155. <https://doi.org/10.1177/0300985810386469>
- Kiupel, M., Webster, J. D., Kaneene, J. B., Miller, R., & Yuzbasiyan-Gurkan, V. (2004). The use of KIT and tryptase expression patterns as prognostic tools for canine cutaneous mast cell tumors. *Veterinary Pathology*, 41(4), 371–377. <https://doi.org/10.1354/vp.41-4-371>
- Kodre V, Cemazar M, Pecar J, Sersa G, Cor A & Tozon N (2009). Electrochemotherapy compared to surgery for treatment of canine mast cell tumours. *In Vivo*, 23: 55-62.
- Kumar V & Sharma A (2010). Mast cells: emerging sentinel innate immune cells with diverse role in immunity. *Molec Imm*, 48 ,14-25.
- Ladue, T., Price, G., Dodge, R., Page, R., & Thrall, D. E. (1997). Radiation therapy for canine mast cell tumors. *Canadian Veterinary Journal*, 47(3), 263–265.
- London C., Thamm, H. (2019). Mast Cell Tumors In: D. Vail, D. Thamm, J. Liptak (Eds.), *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology* (6º Ed., pp 382-393). Missouri: Elsevier.
- London, C. A., & Thamm, D. H. (2013). Canine Mast Cell Tumors. *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology-E-Book*, 335.
- London, C. A., Malpas, P. B., Wood-Follis, S. L., Boucher, J. F., Rusk, A. W., Rosenberg, M. P., Henry, C. J., Mitchener, K. L., Klein, M. K., Hintermeister, J. G., Bergman, P. J., Couto, G. C., Mauldin, G. N., & Michels, G. M. (2009). 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. *Clinical Cancer Research*, 15(11), 3856–3865. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-1860>

- London, C. A., Seguin, B. (2003). Mast cell tumors in the dog. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 33(3), 473–489.
- Marconato, L., Bettini, G., Giacoboni, C., Romanelli, G., Cesari, A., Zatelli, A., & Zini, E. (2008). Clinicopathological features and outcome for dogs with mast cell tumors and bone marrow involvement. *Journal of veterinary internal medicine*, 22(4), 1001–1007. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0128.x>
- McManus, P. M. (1999). Frequency and severity of mastocytemia in dogs with and without mast cell tumors: 120 cases (1995-1997). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 215(3), 355-357.
- Miller J, Campbell J, Blum A, et al. (2019) Caracterização da dose do fármaco anticancerígeno experimental tigilanol tiglate (EBC-46) no tratamento local de mastócitos caninos. *Frente Vet Sci.*;6:106. DOI:10.3389/fvets.2019.00106
- Miller R, Lelyveld S, Warland J, Dobson J & Foale R (2014). A retrospective review of treatment and response of high-risk mast cell tumours in dogs. *Vet Comp Onc*, doi: 10.1111/vco.12116.
- Newman, S. J., Mrkonjich, L., Walker, K. K., & Rohrbach, B. W. (2007). Canine Subcutaneous Mast Cell Tumour: Diagnosis and Prognosis. *Journal of Comparative Pathology*, 136(4), 231–239. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2007.02.003>
- Northrup, N. C., Howerth, E. W., Harmon, B. G., Brown, C. A., Carmicheal, K. P., Garcia, A. P., et al. (2005). Variation among pathologists in the histologic grading of canine cutaneous mast cell tumors with uniform use of a single grading reference. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 17, 561-564.
- O’Keefe, D. A., Couto, C. G., Burke-Schwartz, C., & Jacobs, R. M. (1987). Systemic Mastocytosis in 16 Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 1(2), 75–80.
- Owen L (1980). TMN Classification of tumours in Domestic Animals. World Health Organization; 1st Edition. Pp. 6-11, 13-15.

- Patnaik, A. K., Ehler, W. J., & MacEwen, E. G. (1984). Canine Cutaneous Mast Cell Tumor: Morphologic Grading and Survival Time in 83 Dogs. *Veterinary Pathology*, 21(5), 469–474. <https://doi.org/10.1177/030098588402100503>
- Pryer, N. K., Lee, L. B., Zadovaskaya, R., Yu, X., Sukbuntherng, J., Cherrington, J. M., & London, C. A. (2003). Proof of Target for SU11654: Inhibition of KIT Phosphorylation in Canine Mast Cell Tumors. *Clinical Cancer Research*, 9(15), 5729–5734.
- Raskin, R. E. (2016). General categories of cytologic interpretation. *Canine and feline cytology*, 16.
- Rassnick K, Bailey D, Flory A, Balkman C, Kiselow M, Intile M, Intile J et al., (2008) Efficacy of Vinblastine for Treatment of Canine Mast Cell Tumors. *J Vet Intern Med* 2008;22:1390–1396. 64
- Rassnick K, Bailey D, Russell D, Flory A, Kiselow M, Intile J et al., (2010). A phase II study to evaluate the toxicity and efficacy of alternating CCNU and high-dose vinblastine and prednisone (CVP) for treatment of dogs with high-grade, metastatic or nonresectable mast cell tumours. *Vet Comp Onc*, 8: 138–152.
- Rassnick, K. M., Moore, A. S., Williams, L. E., London, C. A., Kintzer, P. P., Engler, S. J., & Cotter, S. M. (1999). Treatment of canine mast cell tumors with CCNU (lomustine). *Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*, 13(6), 601–605. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1999.tb02217.x>
- Reguera, M. J., Ferrer, L., & Rabanal, R. M. (2002). Evaluation of an intron deletion in the c-kit gene of canine mast cell tumors. *American journal of veterinary research*, 63(9), 1257-1261.

- Reya, T., Morrison, S. J., Clarke, M. F., & Weissman, I. L. (2001). Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *nature*, 414(6859), 105-111.
- Romansik, E. M., Reilly, C. M., Kass, P. H., Moore, P. F., & London, C. A. (2007). Mitotic index is predictive for survival for canine cutaneous mast cell tumors. *Veterinary Pathology*, 44(3), 335–341. <https://doi.org/10.1354/vp.44-3-335>
- Scase, T. J., Edwards, D., Miller, J., Henley, W., Smith, K., Blunden, A., & Murphy, S. (2006). Canine mast cell tumors: Correlation of apoptosis and proliferation markers with prognosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(1), 151–158.
- Sfiligoi, G., Rassnick, K. M., Scarlett, J. M., Northrup, N. C., & Gieger, T. L. (2005). Outcome of dogs with mast cell tumors in the inguinal or perineal region versus other cutaneous locations: 124 cases (1990-2001). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 226(8), 1368–1374. <https://doi.org/10.2460/javma.2005.226.1368>
- Simoës, J. P. C., Schoning, P., & Butine, M. (1994). Prognosis of canine mast cell tumors: a comparison of three methods. *Veterinary Pathology*, 31(6), 637-647.
- Sledge D, Webster J & Kiupel M (2016). Canine cutaneous mast cell tumors: A combined clinical and pathologic approach to diagnosis, prognosis, and treatment selection. *Vet J*, 215, 43–54.
- Śmiech, A., Łopuszyński, W., Ślaska, B., Bulak, K., & Jasik, A. (2019). Occurrence and distribution of canine cutaneous mast cell tumour characteristics among predisposed breeds. *Journal of Veterinary Research*, 63(1), 141.
- Takahashi, T., Kadosawa, T., Nagase, M., Mochizuki, M., Matsunaga, S., Nishimura, R., & Sasaki, N. (1997). Inhibitory effects of glucocorticoids on proliferation of canine mast cell tumor. *The Journal of veterinary medical science*, 59(11), 995–1001.
- Takeuchi Y, Fujino Y, Watanabe M, Takahashi M, Nakagawa T, Takeuchi A, et al., (2013). Validation of the prognostic value of histopathological grading or c-kit mutation in

- canine cutaneous mast cell tumours: A retrospective cohort study. *Vet J*, 196, 492–498
- Taylor F, Gear R, Hoather T & Dobson J (2009). Chlorambucil and prednisolone chemotherapy for dogs with inoperable mast cell tumours: 21 cases. *J Small Anim Pract*, 50: 284–289.
- Thamm, D. H., Turek, M. M., & Vail, D. M. (2006). Outcome and prognostic factors following adjuvant prednisone/vinblastine chemotherapy for high-risk canine mast cell tumour: 61 Cases. *Journal of Veterinary Medical Science*, 68(6), 581–587.
- Thamm, D., Mauldin, E., & Vail, D. (1999). "Prednisolone and Vinblastine Chemotherapy for Canine Mast Cell Tumour - 41 cases (1992-1997). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 13, 491-497.
- Thompson J, Pearl D, Yager J, Best S, Coomber B, Foster R, et al., (2011). Canine Subcutaneous Mast Cell Tumor: Characterization and Prognostic Indices. *Veterinary Pathology*, 48(1), 156-168.
- Tizard, I. R. (2009). *Immunología veterinaria*. Elsevier Health Sciences
- Turin, L., Acocella, F., Stefanello, D., Oseliero, A., Fondrini, D., Brizzola, S., et al. (2006). Expression of c-kit proto-oncogene in canine mastocytoma: a kinetic study using real-time polymerase chain reaction. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 18, 343–349.
- US Cancer Statistics Working Group. (2013). US cancer statistics: 1999–2009 incidence and mortality web-based report. *Atlanta GA: USDHHS, CDC and National Cancer Institute*.
- Vascellari M, Giantin M, Capello K, Carminato A, Morello M, Vercelli A, et al., (2013). Expression of Ki67, BCL-2, and COX-2 in canine cutaneous mast cell tumors: Association with grading and prognosis. *Vet Path* 50, 110–121.

- Villamil, J. A., Henry, C. J., Bryan, J. N., Ellersieck, M., Schultz, L., Tyler, J. W., et al., (2011). Identification of the most common cutaneous neoplasms in dogs and evaluation of breed and age distributions for selected neoplasms. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, Vol. 239, N° 7, pp. 960-965.
- Vincenti, S., & Findji, F. (2017). Influence of treatment on the outcome of dogs with incompletely excised grade-2 mast cell tumors. Einfluss der Behandlung auf das Ergebnis von Hunden mit unvollständig entfernten Grad-2 Mastzelltumoren. *Schweizer Archiv fur Tierheilkunde*, 159(3), 171–177. <https://doi.org/10.17236/sat00109>
- Warland, J., & Dobson, J. (2013). Breed predispositions in canine mast cell tumour: a single centre experience in the United Kingdom. *The Veterinary Journal*, 197(2), 496-498.
- Webster, J. D., Yuzbasiyan, V., Miller, R. A., Kaneene, J. B., & Kiupel, M. (2007). "Cellular Proliferation in Canine Cutaneous Mast Cell Tumors: Associations with c-KIT and Its Role in Prognostication". *Veterinary Pathology* , 44, 298–308.
- Weishaar, K. M., Thamm, D. H., Worley, D. R., & Kamstock, D. A. (2014). Correlation of nodal mast cells with clinical outcome in dogs with mast cell tumour and a proposed classification system for the evaluation of node metastasis. *Journal of Comparative Pathology*, 151(4), 329–338. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2014.07.004>
- Withrow SJ. Cryosurgery. (2007) In: *Small Animal Clinical Oncology*. 4th edn., SJ Withrow and EG MacEwen, eds., St Louis, Saunders Co.
- World Small Animal Veterinary Association (2011). Classificação da condição corporal. *Body-Condition-Score-Dogs-Portuguese.pdf* (wsava.org)

Anexo I

Tabela I - Hemograma realizado no dia da primeira consulta			
Parâmetro	Resultado	Valor de referência	Unidades
WBC	8,8	6,0-17,0	10 ³ /uL
NEU	6,31	3,62-12,30	10 ³ /uL
LYM	2,16	0,83-4,91	10 ³ /uL
MON	0,18	0,14-1,97	10 ³ /uL
EOS	0,14	0,04-1,62	10 ³ /uL
BAS	0,01	0,00-0,12	10 ³ /uL
RBC	8,05	5,10-8,50	10 ⁶ /uL
HGB	166	110-190	g/L
HCT	49,5	33,0-56,0	%
MCV	61,4	60,0-76,0	fL
MCH	20,6	20,0-27,0	pg
MCHC	335	300-380	g/L
PLT	281	117-490	10 ³ /uL

Tabela II - Bioquímicas realizadas no dia da primeira consulta			
Parâmetro	Resultado	Valor de referência	Unidades
ALB	3,3	2,6-4,0	g/dl
Ca	11,3	9,3-12,1	mg/dl

Tabela III - Hemograma realizado na segunda sessão de quimioterapia			
Parâmetro	Resultado	Valor de referência	Unidades
WBC	5,62	6,0-17,0	$10^3/\mu\text{L}$
NEU	4,08	3,62-12,30	$10^3/\mu\text{L}$
LYM	1,15	0,83-4,91	$10^3/\mu\text{L}$
MON	0,33	0,14-1,97	$10^3/\mu\text{L}$
EOS	0,04	0,04-1,62	$10^3/\mu\text{L}$
BAS	0,02	0,00-0,12	$10^3/\mu\text{L}$
RBC	7,53	5,10-8,50	$10^6/\mu\text{L}$
HGB	154	110-190	g/L
HCT	45,4	33,0-56,0	%
MCV	60,4	60,0-76,0	fL
MCH	20,5	20,0-27,0	pg
MCHC	339	300-380	g/L
PLT	354	117-490	$10^3/\mu\text{L}$

Anexo II

Tabela I - Hemograma realizado na primeira consulta			
Parâmetro	Resultado	Valor de referência	Unidades
WBC	7,71	6,0-17,0	10 ³ /uL
NEU	4,54	3,62-12,30	10 ³ /uL
LYM	2,77	0,83-4,91	10 ³ /uL
MON	0,26	0,14-1,97	10 ³ /uL
EOS	0,14	0,04-1,62	10 ³ /uL
BAS	0,0	0,00-0,12	10 ³ /uL
RBC	7,2	5,10-8,50	10 ⁶ /uL
HGB	156	110-190	g/L
HCT	45,3	33,0-56,0	%
MCV	63	60,0-76,0	fL
MCH	21,6	20,0-27,0	pg
MCHC	344	300-380	g/L
PLT	212	117-490	10 ³ /uL

Tabela II - Bioquímicas realizadas na primeira consulta			
Parâmetro	Resultado	Valor de referência	Unidades
ALB	3,1	2,6-4,0	g/dl
CRE	0,72	0,40-1,40	mg/dl
GLU	97	75-128	mg/dl
ALT	47	17-78	U/l

Tabela III - Hemograma realizado na consulta de urgência			
Parâmetro	Resultado	Valor de referência	Unidades
WBC	11,43	6,0-17,0	10 ³ /uL
NEU	8,54	3,62-12,30	10 ³ /uL
LYM	2,2	0,83-4,91	10 ³ /uL
MON	0,68	0,14-1,97	10 ³ /uL
EOS	0,01	0,04-1,62	10 ³ /uL
BAS	0	0,00-0,12	10 ³ /uL
RBC	6,54	5,10-8,50	10 ⁶ /uL
HGB	143	110-190	g/L
HCT	42	33,0-56,0	%
MCV	64,3	60,0-76,0	fL
MCH	21,8	20,0-27,0	pg
MCHC	339	300-380	g/L
PLT	207	117-490	10 ³ /uL

Tabela IV - Bioquímicas realizadas na consulta de urgência			
Parâmetro	Resultado	Valor de referência	Unidades
TP	5,9	5,0-7,2	g/dl
ALB	3,1	2,6-4,0	g/dl
ALP	23	13-83	U/l
GLU	98	75-128	mg/dl
TBIL	0,4	0,1-0,5	mg/dl
IP	3,3	1,9-5,0	mg/dl
TCHO	158	111-312	mg/dl
GGT	<5	5-14	U/l
ALT	70	17-78	U/l
Ca	10,1	9,3-12,1	mg/dl
CRE	0,6	0,40-1,40	mg/dl
BUN	24,5	9,2-29,2	mg/dl
Na	145	141-152	mEq/l
K	4,7	3,8-5	mEq/l
Cl	109	102-117	mEq/l
GLOB	2,8	1,6-3,7	g/dl
ALB/GLOB	1,1	0,7-1,9	
BUN/CRE	40,8	12,5-31,8	mg/mg
Na/K	30,9	29,9-39,2	

Anexo III

Tabela I - Hemograma realizado no dia da primeira administração de VBL			
Parâmetro	Resultado	Valor de referência	Unidades
WBC	10,38	6,0-17,0	10 ³ /uL
NEU	8,64	3,62-12,30	10 ³ /uL
LYM	1,16	0,83-4,91	10 ³ /uL
MON	0,48	0,14-1,97	10 ³ /uL
EOS	0,09	0,04-1,62	10 ³ /uL
BAS	0,1	0,00-0,12	10 ³ /uL
RBC	7,69	5,10-8,50	10 ⁶ /uL
HGB	170	110-190	g/L
HCT	51,2	33,0-56,0	%
MCV	66,6	60,0-76,0	fL
MCH	22,1	20,0-27,0	pg
MCHC	331	300-380	g/L
PLT	196	117-490	10 ³ /uL

Tabela II - Hemograma realizado no dia da terceira administração de VBL			
Parâmetro	Resultado	Valor de referência	Unidades
WBC	16,70	6,0-17,0	10 ³ /uL
NEU	15,37	3,62-12,30	10 ³ /uL
LYM	0,65	0,83-4,91	10 ³ /uL
MON	0,64	0,14-1,97	10 ³ /uL
EOS	0,03	0,04-1,62	10 ³ /uL
BAS	0,01	0,00-0,12	10 ³ /uL
RBC	7,37	5,10-8,50	10 ⁶ /uL
HGB	162	110-190	g/L
HCT	48,5	33,0-56,0	%
MCV	65,8	60,0-76,0	fL
MCH	21,9	20,0-27,0	pg
MCHC	333	300-380	g/L
PLT	158	117-490	10 ³ /uL

Tabela III - Hemograma realizado no dia da quarta administração de VBL			
Parâmetro	Resultado	Valor de referência	Unidades
WBC	21,10	6,0-17,0	10 ³ /uL
NEU	19,48	3,62-12,30	10 ³ /uL
LYM	0,55	0,83-4,91	10 ³ /uL
MON	1,04	0,14-1,97	10 ³ /uL
EOS	0,02	0,04-1,62	10 ³ /uL
BAS	0,0	0,00-0,12	10 ³ /uL
RBC	6,76	5,10-8,50	10 ⁶ /uL
HGB	152	110-190	g/L
HCT	44,1	33,0-56,0	%
MCV	65,2	60,0-76,0	fL
MCH	22,5	20,0-27,0	pg
MCHC	345	300-380	g/L
PLT	112	117-490	10 ³ /uL

Tabela IV - Hemograma realizado no dia da consulta de urgência			
Parâmetro	Resultado	Valor de referência	Unidades
WBC	9,17	6,0-17,0	10 ³ /uL
NEU	8,67	3,62-12,30	10 ³ /uL
LYM	0,33	0,83-4,91	10 ³ /uL
MON	0,17	0,14-1,97	10 ³ /uL
EOS	0,0	0,04-1,62	10 ³ /uL
BAS	0,0	0,00-0,12	10 ³ /uL
RBC	3,89	5,10-8,50	10 ⁶ /uL
HGB	92	110-190	g/L
HCT	26,4	33,0-56,0	%
MCV	67,9	60,0-76,0	fL
MCH	23,5	20,0-27,0	pg
MCHC	347	300-380	g/L
PLT	146	117-490	10 ³ /uL