

PRISCILA EMIKO KOBAYASHI

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS  
HEMATOLÓGICAS EM CÃES

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado  
à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade  
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, SP,  
para obtenção do grau de médico veterinário

Preceptor: *Prof<sup>a</sup> Adj. Regina Kiomi Takahira*

Botucatu - 2011

PRISCILA EMIKO KOBAYASHI

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS  
HEMATOLÓGICAS EM CÃES

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado  
à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade  
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, SP,  
para obtenção do grau de médico veterinário

Área de concentração: *Patologia clínica veterinária*

Preceptor: *Profª Adj. Regina Kiomi Takahira*

Coordenador de estágios: *Profª. Titular. Jane Megid*

Botucatu, 2011

*Que os vossos esforços desafiem as  
impossibilidades; lembrai-vos de que as grandes  
coisas do homem foram conquistadas do que  
parecia impossível.*

***Charles Chaplin***

**(1889- 1977)**

KOBAYASHI, PRISCILA EMIKO. *Síndromes paraneoplásicas hematológicas em cães*. Botucatu, 2011. 15p. Trabalho de conclusão de curso de graduação (Medicina Veterinária, Área de Concentração Patologia Clínica Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

## RESUMO

As massas tumorais podem acarretar tanto problemas diretos, invadindo órgãos e alterando sua função como outros problemas adjacentes, entre eles as síndromes paraneoplásicas. As síndromes paraneoplásicas são um conjunto de alterações nas estruturas e funções do corpo que ocorrem devido às ações não invasivas do tumor, como por exemplo, a liberação de hormônios, peptídeos, citocinas ou uma reação cruzada entre os tecidos normais. Podem afetar diferentes locais do corpo, sendo que algumas são indicativas de neoplasias específicas, portanto a interpretação dos achados clínico-patológicos referentes às síndromes auxilia no diagnóstico e tratamento correto. Dentre as síndromes paraneoplásicas hematológicas há alterações que ocorrem devido às ações indiretas do tumor nos elementos celulares do sangue e sistema de coagulação, e geralmente detectáveis clinicamente ou por exames laboratoriais de rotina. Este trabalho tem como objetivo apresentar algumas síndromes paraneoplásicas hematológicas em cães: anemia, trombocitopenia, leucocitose neutrofílica, hipergamaglobulinemia e eritrocitose, dando ênfase nas diferentes etiologias para o auxílio no diagnóstico diferencial e principais neoplasias relacionadas. As síndromes paraneoplásicas abordadas exibem grande importância durante todo o tratamento e interferem na morbidade e mortalidade do paciente. Além disso, a descoberta precoce e tratamento das síndromes paraneoplásicas são tão ou mais importantes do que o próprio tumor para o melhor prognóstico e qualidade de vida.

Palavras - chave: Cães; Oncologia; Síndromes paraneoplásicas; Hematologia

KOBAYASHI, PRISCILA EMIKO. *Hematological paraneoplastic syndromes in dogs*. Botucatu, 2011. 15p. Trabalho de conclusão de curso de graduação (Medicina Veterinária, Área de Concentração Patologia Clínica Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

### **ABSTRACT**

Tumoral masses can cause several direct problems in the organism, such as invading organs and altering their functions, leading to other problems such as the Paraneoplastic syndrome. The paraneoplastic syndrome is an alteration in the structure and function of the body due to the non-invasive actions of the tumor, for example, liberating hormones, peptides, cytokines and leading to cross reactions between normal tissues. The syndrome can affect different locations in the body, being that some are indicative of specific tumors, however the interpretation of the clinical and pathological findings referring to this syndrome should be utilized in the diagnostic and treatment. In the hematological paraneoplastic syndrome, there are alterations that occur due to indirect actions of the tumor on the blood cellular elements and the coagulation system, and that are generally detected in routine clinical and laboratorial exams. This study objective is to aboard some hematological paraneoplastic syndromes in dogs such as: anemia, thrombocytopenia, neutrophilic leukocytosis, hypergammaglobulinemia and erythrocytosis, emphasizing the different etiologies that may assist in differential diagnosis and the principal neoplasm related to this syndrome. Besides this, the early discovery and treatment of the paraneoplastic syndrome is important as the tumor itself, as it improves the prognostic and quality of life of the patient.

Key words: Dog, Oncology; Paraneoplastic syndromes, Hematology

## SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO .....	4
2.REVISÃO DE LITERATURA .....	6
2.1.Síndromes paraneoplásicas .....	6
2.2. Síndromes paraneoplásicas hematológicas .....	7
2.2. 1. Anemia .....	7
2.2. 2. Leucocitose neutrofílica .....	8
2.2. 3. Trombocitopenia .....	9
2.2. 4. Eritrocitose .....	10
2.2. 5. Hipergamaglobulinemia .....	11
3. CONCLUSÃO .....	12
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	13

## 1. INTRODUÇÃO

A prevalência de pacientes oncológicos na veterinária continua aumentando a cada ano, sendo que um dos motivos para este acontecimento é a maior vida média dos cães. O melhoramento das medidas preventivas, terapêuticas e nutrição, além do maior cuidado e apego ao cão pelo proprietário fazem com que esses cães vivam por mais tempo e conseqüentemente desenvolvem algumas doenças como o câncer. O maior número de pesquisas a respeito das doenças em cães e melhores práticas clínicas e exames complementares também favorecem para o aumento do número de diagnósticos de neoplasia em cães. Embora não haja precisão de números, existe uma estimativa de que um a cada dez cães irão desenvolver algum tumor durante a vida (MORRIS & DOBSON, 2001).

As síndromes paraneoplásicas (SPNs) constituem um grupo de diversas anomalias clínicas sistêmicas associadas ao câncer devido às ações não invasivas do tumor, sem que haja relação com o tamanho, localização, metástase ou atividade fisiológica do tecido de origem. A incidência dessas síndromes também é desconhecida na veterinária, mas os pacientes oncológicos na medicina humana apresentam em aproximadamente 75% dos casos alguma síndrome paraneoplásica (MORRISSON, 2002) e cerca de 50% dos pacientes, esse fenômeno acarretará em importância clínica, podendo apresentar-se como o primeiro sintoma.

O reconhecimento das SPNs é importante, pois pode haver correlação com alguns tipos de tumores, contribuindo para que melhores formas de terapia sejam adotadas, aumentando assim a qualidade de vida do paciente (OLIVEIRA, 2010). Essas síndromes podem fazer com que um paciente torne-se impróprio à terapia como a radioterapia, quimioterapia ou cirurgia, pois as alterações que estas acarretam ao paciente aumentam a sua morbidade (FINORA, 2003).

As SPNs hematológicas são: anemia, trombocitopenia, leucocitose por neutrofilia, eritrocitose, hiperglobulinemia, coagulopatias, coagulação intravascular disseminada, trombocitopenia, trombocitose, eosinofilia e agregação plaquetária

aumentada; sendo que as três últimas são raramente presenciadas na oncologia veterinária (BERGMAN, 2007). Essas síndromes raramente são sintomáticas, sendo detectadas geralmente após o diagnóstico do câncer e associadas com a doença em um grau avançado (PELOSOF & GERBER, 2010).



## 2. REVISÃO DE LITERTURA

### 2. 1. *Síndromes paraneoplásicas*

Os sinais sistêmicos que ocorrem distantes do local tumoral primário são caracterizados como síndromes paraneoplásicas, as quais não estão associadas com a ação invasiva do tumor (OLIVEIRA, 2010). A aparição desses sinais pode ser indicativa de tumores específicos, os primeiros sinais de malignidade ou também recidiva dos processos neoplásicos.

A identificação das SPNs é importante para detecção da neoplasia (WITHROW, 2007), além de permitir monitorar e quantificar as respostas durante a terapia, alterar a abordagem clínica da neoplasia até o tratamento, melhorando assim o prognóstico (MORRISSON, 2002).

As síndromes paraneoplásicas podem ser divididas basicamente em: produção ectópica de hormônios peptídicos (hipoglicemia/hipercalcemia), anormalidades hematológicas, alterações da hemostasia, distúrbios neuromusculares, disfunção renal, síndrome de hiperviscosidade/paraproteinemia, caquexia paraneoplásica e outros (FRAGOSO, 2001).

Existem teorias de que a fisiopatologia das SPNs é resultante de vários processos. A produção de uma substância com atividade biológica pode ocorrer devido a desrepressão de algum gene (CULLEN *et al.*, 2002). Dentre essas substâncias podemos citar as que estimulam a produção de anticorpos e a metabolização de esteróides; os hormônios, citocinas, e as enzimas ou proteínas fetais. Outras teorias incluem a possibilidade de produção ectópica de um receptor pelo tumor, como por exemplo no timoma em que há produção de acetilcolina; ou ativação do sistema imune por substâncias normais do corpo com formação de imunocomplexos (MATHEW *et al.*, 2010).

Existem alguns critérios que devem ser cumpridos para estabelecer se uma neoplasia específica é quem está acarretando determinada síndrome paraneoplásica. Na medicina veterinária, o mais comumente utilizado é a diminuição de uma substância produzida (hormônio, por exemplo) após o tratamento ou remoção da neoplasia. Porém pode ser observada a concentração

linear da substância após remoção da glândula normal que controla essa concentração, como por exemplo, quando o cálcio permanece aumentado após a retirada da glândula paratireóide. Outros dois critérios são a síntese e secreção do produto pelo tumor *in vitro* e a existência em todo tumor de gradiente de concentração positiva arteriovenosa do hormônio (CULLEN *et al.*, 2002).

## **2 . 2. Síndromes paraneoplásicas hematológicas**

### **2. 2. 1. Anemia**

Anemia significa uma quantidade de hemácias (He) diminuída, resultando em uma oxigenação tecidual menor (THRALL, 2007), sendo uma síndrome comum em pacientes oncológicos na veterinária. O grau e o tipo de anemia nesses pacientes podem variar muito (FINORA, 2003), podendo ser dividida nas quatro formas a seguir: anemia da doença crônica (ADC), anemia hemolítica imunomediada (AHIM), anemia por perda de sangue ou anemia hemolítica microangiopática sendo que a ADC é comum em cães com tumores metastáticos ou disseminados (BERGMAN, 2007).

Na ADC apesar da quantidade de ferro medular estar normal ou até mesmo aumentada, há a diminuição da concentração sérica de ferro e da capacidade total de ligação do ferro (CANÇADO & CHIATTONE, 2002).

Os principais mecanismos relacionados à etiopatogenia da ADC são:

-resposta medular inadequada (CANÇADO & CHIATTONE, 2002) devido à possíveis defeitos na eritropoiese, como a diminuição inapropriada da secreção de eritropoetina (EPO) ou a diminuída resposta da medula óssea à eritropoiese e EPO, em consequência da menor oferta de ferro ( CARVALHO, *et al.*, 2006).

-distúrbio do metabolismo do ferro em que há aumento de captação e retenção de ferro no interior das células do sistema reticuloendotelial, diminuição de ferro na circulação e conseqüentemente uma limitação às células progenitoras eritróides (WEISS & GOODNOUGH, 2005).

-diminuição da vida útil das hemácias devido a um estado de hiperatividade do sistema mononuclear fagocitário, a qual leva a uma remoção precoce dos eritrócitos circulantes. Existem ainda fatores que contribuem para a hiper-hemólise, como a febre (que pode causar dano à membrana eritrocitária e também é uma SPN) e liberação de hemolisinas produzidas por certas neoplasias (CANÇADO & CHIATTONE, 2002).

Na AHIM há uma diminuição acentuada do volume globular devido à destruição imunomediada das células vermelhas (BALCH & MACKIN, 2007), e de acordo com Gaschen & Teske (2004) está geralmente associada a tumores hematopoiéticos.

As anemias hemolíticas microangiopáticas ocorrem devido à quebra eritrocitária decorrente de alterações na microvasculatura. Portanto, há formação de microtrombos no interior de vasos, fazendo com que haja rompimento no momento da aderência aos filamentos de fibrina. (FIGHERA, 2007). São associados a tumores microvasculares, porém pode ocorrer em qualquer tumor que cause coagulação intravascular disseminada (CID). Em cães, o hemangiossarcoma é o tumor que está mais associado a essa alteração (GASCHEN & TESKE, 2004).

Na anemia por perda de sangue estão envolvidos os tumores hemorrágicos, visíveis ou não. O sangramento pode ocorrer na cavidade torácica, abdominal (como por exemplo, nos casos de hemangiossarcoma), trato gastrointestinal ou trato urinário, visualizado na urina (FINORA, 2003).

### **2.2.2. Leucocitose neutrofílica**

Os leucócitos do sangue presentes em cães são os neutrófilos, linfócitos, basófilos, monócitos e eosinófilos sendo que o aumento na contagem desses leucócitos indica uma leucocitose (WELTAN, 2007). Nos cães a leucocitose e neutrofilia extremas estão associadas com altas taxas de mortalidade (DITTRICH *et al.*, 2005).

Reação leucemóide é uma leucocitose extrema, geralmente está associada à neutrofilia e acentuado desvio nuclear dos neutrófilos à esquerda. O termo “leucemóide” é dado devido à semelhança do sangue com a leucemia mielóide crônica (LMC), porém esta não ocorre devido a uma doença mieloproliferativa e sim pela necessidade tecidual de neutrófilos (DITTRICH *et al.*, 2005).

Os mecanismos exatos dessa síndrome não estão bem estabelecidos, porém há teorias de que haja a superprodução de fator estimulador de colônia granulocítico (G-CSF) ou fator de crescimento de colônia granulocítica macrófágica (GM-CSF), entre outros (PETTERINO *et al.*, 2011). O fator G-CSF promove a sobrevivência e funções efetoras dos neutrófilos, e conseqüentemente resulta em aumento da produção de neutrófilos (DEMETRI & GRIFFIN, 2011). Porém o aumento da produção do fator GM-CSF foi demonstrado apenas em um carcinoma papilar pulmonar através da técnica denominada PCR (polimerase chain reaction), e em um carcinoma renal de células de transição através da técnica de imunohistoquímica. A produção de G-CSF por células neoplásicas foi demonstrada somente em um gato com adenocarcinoma dérmico tubular, através da PCR (PETTERINO *et al.*, 2011).

As neoplasias que foram associadas a leucocitose neutrofílica paraneoplásica são carcinoma renal, linfoma maligno, fibrossarcoma metastático, pólipos adenomatosos retais e carcinoma pulmonar (GASCHEN & TESKE, 2004).

### **2. 2. 3. Trombocitopenia**

A trombocitopenia é a diminuição na contagem das plaquetas na circulação e as causas podem ser divididas em: aumento da destruição plaquetária (imunomediada ou não), produção reduzida de plaquetas, e seqüestro/consumo de plaquetas, e frequentemente está associada secundariamente ao tratamento quimioterápico (WITHROW, 2007).

A trombocitopenia por consumo pode ser resultante de uma coagulação intravascular disseminada (CID), comum em 50% a 90% de cães com hemangiossarcomas. Os tumores que apresentam grande proporção de

trombocitopenia são os linfoproliferativos, variando de 35% a 50% dos casos. Além desses tumores, os estudos com cães revelam que aproximadamente 50% dos pacientes com hemangiossarcoma; 37% com linfoma, 25% com carcinoma pulmonar e 19% com adenocarcinoma nasal apresentam trombocitopenia (CHISHOLM-CHAIT, 2000). A secreção de estrógeno pelo tumor das células de Sertoli também é associadas à trombocitopenia (WITHROW, 2007).

O animal com contagem de plaquetas abaixo de 30.000/ $\mu$ L poderá ter riscos de hemorragia se entrar em cirurgia, mesmo não sendo comuns os sinais clínicos de sangramentos (MORRISON, 2002).

#### ***2.2.4. Eritrocitose***

Frequentemente os termos eritrocitose e policitemia são usados alternadamente. A eritrocitose (policitemia) pode ser classificada como absoluta ou relativa, sendo que a relativa pode ocorrer devido à diminuição do volume plasmático ou da redistribuição eritrocitária como nos casos de desidratação, desvios de fluidos corporais ou contração esplênica. A policitemia absoluta, que significa o aumento da massa eritrocitária, pode ser primária (conhecida como policitemia vera) ou secundária (THRALL, 2007).

Na policitemia primária, mesmo com pouca ou nenhuma eritropoietina (EPO), há proliferação autônoma dos precursores eritróides (eritropoiese), sendo uma doença mieloproliferativa crônica. A policitemia secundária pode ser apropriada, a qual ocorre devido à hipóxia sistêmica, há produção de EPO e eritrocitose. Na inapropriada ocorre aumento de EPO mas não associada com hipóxia tecidual (RANDOLPH *et al.*, 2010).

Para que haja uma conduta terapêutica correta, é necessário diferenciar os tipos de eritrocitose, excluindo as formas mais simples da doença. No caso de pacientes com câncer, geralmente ocorre a eritrocitose absoluta secundária apropriada, como por exemplo, em tumores renais em que há aumento de EPO devido à hipóxia renal, causada pela obstrução do fluxo sanguíneo normal ao órgão. Há relatos de neoplasias extra renais em cães apresentando essa síndrome

paraneoplásica, como por exemplo, carcinoma nasal, fibrossarcoma nasal, schwannoma, neoplasias hepáticas, adenocarcinomas e tumor venéreo transmissível. As explicações mais aceitas para ocorrência da eritropoiese paraneoplásica é a de que o tecido tumoral produz substâncias que estimulam a eritropoiese (andrógenos e corticosteróides, por exemplo); produção ectópica de EPO ou de substâncias semelhantes à EPO (DUARTE *et al.*, 2006).

### **2.2.5. Hipergamaglobulinemia**

A maior parte das imunoglobulinas é representada pela fração gamaglobulina, e o aumento dessa fração denomina-se gamopatia. A gamopatia pode ser monoclonal ou policlonal, o que diferencia é que a primeira induz o aumento da produção de Igs através de um único clone de linfócitos B ou plasmócitos, ao passo que na policlonal o grupo de linfócitos B ou plasmócitos que a induzem é heterogêneo (LASSEN, 2007).

A importância da diferenciação entre gamopatias monoclonais e policlonais reside no fato de que as monoclonais são entidades neoplásicas ou apresentam alto potencial de serem neoplásicas, podendo ocorrer no mieloma múltiplo, plasmocitoma extramedular, linfoma e leucemia linfocítica, ao passo que as policlonais podem ocorrer devido à doença infecciosas, hepáticas ou imunomediadas ou estimulação antigênica crônica (FARIA & SILVA, 2007).

Pacientes oncológicos caninos podem comumente apresentar as gamopatias monoclonais, podendo acarretar em sinais clínicos de hiperviscosidade, como por exemplo, depressão, ataxia, problemas cardíacos, entre outros; além de hipóxia tecidual, descolamento ou hemorragia de retina, ou sangramento generalizado (WITHROW, 2007).

### 3. CONCLUSÃO

Os tumores alteram as funções de órgãos ou células diretamente ou indiretamente e, portanto dificultam a interpretação de algumas modificações que ocorrem no organismo. Algumas alterações hematológicas estão associadas com o desenvolvimento de formações neoplásicas ou antecedem algumas delas, sendo consideradas síndromes paraneoplásicas.

Os mecanismos de ação ainda não estão todos bem estabelecidos, portanto tratar o paciente oncológico e suas SPNs ainda constitui um desafio na medicina humana e veterinária. Mas sabe-se que o tratamento dessas síndromes é tão ou mais importante do que a própria neoplasia para o paciente oncológico, devido sua grande morbidade.

As SPNs são inespecíficas, portanto é importante maiores pesquisas na medicina veterinária comprovando a correlação de certas síndromes paraneoplásicas com as neoplasias. Além de que o conhecimento dos mecanismos corretos das síndromes paraneoplásicas faz-se necessário para que haja maiores possibilidades de tratamento para intervenção precoce. Portanto, colocá-las na lista de diagnósticos diferenciais e tratamento precoce garante ao paciente melhor prognóstico e sbrevida.

#### 4.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BALCH, A.; MACKIN, A. Canine Immune-Mediated Hemolytic Anemia: Pathophysiology, Clinical Signs, and Diagnosis. **Compend. Contin. Educ. Pract Vet.**, v. 29, n. 4, p. 217-225, 2007.
- BERGMAN, P.J. In: WITHROW, S.J.; MACWEN, E.G. **Small animal clinical oncology**. 4.Ed. Missouri: Saunders, 2007.p.77-94.
- CANÇADO, R.D.; CHIATTONE, C.S. Anemia de doença crônica. **Rev.bras.hematol.hemoter.**,v.24, n.2, p.127-136, 2002
- CARVALHO, M. C. de ; BARACAT, E. C. E.; SGARBIERI, V. C. Anemia ferropriva e anemia de doença crônica: distúrbios do metabolismo de ferro. **Segurança Alimentar e Nutricional**, Campinas, v.13, n.2, p 54-63, 2006.
- CHISHOLM-CHAIT, A. Mechanisms of thrombocytopenia in dogs with cancer. **Compend Contin Educ Pract Vet .**, v.22, p.1006-1018, 2000.
- CULLEN, J.M. et al. An overview of cancer pathogenesis, diagnosis and management. In: MEUTEN, D.J. **Tumors in domestic animals**. 4.ed. Ames: Iowa State, 2002. Cap.1, p.03-44.
- DITTRICH, R.L. et al. Reação leucemóide associada à sarcoma indiferenciado em intestino delgado em cão. **Archives of Veterinary Science.**, v. 10, n. 2, p. 101-107, 2005.
- DUARTE, R. et al . Eritrocitose associada a tumor venéreo transmissível em cão: relato de caso. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, Belo Horizonte, v. 58, n. 6, dez. 2006 .
- FARIA, R. M.D.; SILVA, R. O. P. Gamopatias monoclonais: critérios diagnósticos e diagnósticos diferenciais. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São José do Rio Preto, v. 29, n. 1, Mar. 2007.
- FIGHERA, R. A. Anemia hemolítica em cães e gatos. **Acta Scientiae Veterinariae.**, v.35 (Supl 2), p.264-266, 2007.
- FINORA, K. Common paraneoplastic syndromes. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v.18, n.2, p.123-126, maio 2003. Disponível em <



<http://www.journals.elsevierhealth.com/periodicals/ysvms/article/PIIS1096286703800142/abstract> >. Acesso em 8 ago. 2011.

FRAGOSO, F. S. Acercamento al paciente com câncer y síndrome paraneoplásico. In **Curso de oncologia en pequeñas especies**, México. p.19-33, 2001.

GASCHEM, F.P.; TESKE, E. Paraneoplastic syndromes. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. 6ed. Philadelphia: WB Saunders, 2004. p. 789-795.

LASSEN, E. D. Avaliação laboratorial das proteínas do plasma e do soro sanguíneo. In : Thrall, M. A. **Hematologia e bioquímica clínica veterinária** .1.Ed.São Paulo:Roca, 2007.cap.26, p.376-387.

MATHEW, D.G. et al. Review of paraneoplastic syndromes associated with oropharyngeal squamous cell carcinoma. **J. Oral Maxillofac. Pathol.** v.14, n.2, p.41-74, jul-dez 2010.

MORRIS, J.; DOBSON, J. Introduction. In:\_\_\_Small animal oncology. 1. ed. Iowa: Blackwell Science, 2001, p. 1-3.

MORRISON, W.B. Paraneoplastic syndromes and the tumors that cause them. In:\_\_\_ **Cancer in dogs and cats**. 2.ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 2002. Cap.52, p.731-743.

OLIVEIRA, V. F. **Síndromes paraneoplásicas em oncologia veterinária**. In: Seminário apresentado junto à Disciplina Seminários Aplicados do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Escola de Veterinária da Universidade Federal de Goiás, 2010, Goiânia. Disponível em <[http://extras.ufg.br/uploads/67/original\\_Vilma\\_Oliveira\\_1.pdf](http://extras.ufg.br/uploads/67/original_Vilma_Oliveira_1.pdf)>. Acesso em 8 ago. 2011.

PELOSOF, L. C.; GERBER, D. E. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. **Mayo Clin Proc.** v.85, n.9, p.838-854, Set. 2010.

PETTERINO. C. et al. Paraneoplastic leukocytosis in a dog with a renal carcinoma. **Vet Clin Patho.**, v. 40, p.89–94, março 2011.

- RANDOLPH, J. F. et al. Erythrocytosis and polycythemia. In: WEISS D. J ; WARDROP K. J. **Schalm's veterinary hematology**, 6.ed .Iowa: Wiley – blackwell,2010. cap. 25, p.162-166.
- SANTACROCE, L. Paraneoplastic syndromes. In: \_\_\_\_ **Medscape reference**. Disponível em<<http://emedicine.medscape.com/article/280744-overview#a0104>>. Acesso em 8 ago. 2011.
- SOTO, J. C. H. et al. Policitemia e eritrocitose em animais domésticos revisão de literatura. **Revista científica eletrônica de medicina veterinária**, ano VI, n. 11, jul 2008. Disponível em < <http://www.revista.inf.br/veterinaria11/revisao/edic-vi-n11-RL78.pdf>>. Acesso em 20 ago. 2011.
- THRALL, M.A. Classificação e diagnóstico de anemia. In : \_\_\_\_.**Hematologia e bioquímica clínica veterinária** .1.Ed.São Paulo:Roca, 2007.
- WEISS, G.; GOODNOUGH, L. T. Anemia of Chronic Disease. **The new England journal of medicine**, 10 mar. 2005, p 1011-1023. Disponível em<<http://www.med.unc.edu/medselect/files/anemia2.pdf>>. Acesso em 10 ago.2011.
- WELTAN, S. M. **A retrospective study of the causes of moderate to severe leukocytosis in dogs**. University of Pretoria, 2007. Disponível em <[http://upetd.up.ac.za/ETD-db/ETD-browse/browse?first\\_letter=W](http://upetd.up.ac.za/ETD-db/ETD-browse/browse?first_letter=W)>. Acesso em 20 Ago. 2011.
- WITHROW , S.J. In: \_\_\_\_ . **Small animal clinical oncology**. 4.Ed. Missouri: Saunders, 2007.p.XV-XVII .