

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – UNESP
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**MASTOCITOMA CANINO: ESTUDO RETROSPECTIVO DOS CASOS
ATENDIDOS PELO SERVIÇO DE ONCOLOGIA DO HOSPITAL VETERINÁRIO DA
FCAV/UNESP/CAMPUS JABOTICABAL, NO PERÍODO DE 2005 A 2015**

Ana Carolina Furtado de Souza

2016

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – UNESP
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**MASTOCITOMA CANINO: ESTUDO RETROSPECTIVO DOS CASOS
ATENDIDOS PELO SERVIÇO DE ONCOLOGIA DO HOSPITAL VETERINÁRIO DA
FCAV/UNESP/CAMPUS JABOTICABAL, NO PERÍODO DE 2005 A 2015**

**Dissertação apresentada à Faculdade
de Ciências Agrárias e Veterinárias –
UNESP - Câmpus de Jaboticabal, como
parte das exigências para a obtenção
do título de Mestre em Cirurgia
Veterinária.**

**Orientada: Ana Carolina Furtado de Souza
Orientador: Prof. Dr. Andriago Barboza De Nardi**

2016

S729m Souza, Ana Carolina Furtado de
Mastocitoma canino : estudo retrospectivo dos casos atendidos
pelo serviço de oncologia do Hospital Veterinário da
FCAV/Unesp/Campus Jaboticabal, no período de 2005 a 2015 / Ana
Carolina Furtado de Souza. -- Jaboticabal, 2016
ix, 52 p. : il. ; 29 cm

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista,
Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, 2016
Orientador: Andriago Barboza de Nardi
Banca examinadora: Elzylene Lega Palazzo, Paola Castro Moraes
Bibliografia

1. *Sarcoma*. 2. Neoplasia. 3. Dogs. I. Título. II. Jaboticabal-
Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias.

CDU 619:616-006:636.7

Ficha catalográfica elaborada pela Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da Informação -
Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação - UNESP, Câmpus de Jaboticabal.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Jaboticabal



CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: MASTOCITOMA CANINO: ESTUDO RETROSPECTIVO DOS CASOS ATENDIDOS PELO SERVIÇO DE ONCOLOGIA DO HOSPITAL VETERINÁRIO DA FCAV/UNESP/CAMPUS JABOTICABAL, NO PERÍODO 2005 A 2015.

AUTORA: ANA CAROLINA FURTADO DE SOUZA

ORIENTADOR: ANDRIGO BARBOZA DE NARDI

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em CIRURGIA VETERINÁRIA, pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. ANDRIGO BARBOZA DE NARDI

Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV / UNESP - Jaboticabal

Profa. Dra. ELZYLENE LÉGA PALAZZO

Faculdade Francisco Maeda / FAFRAM / Ituverava/SP

Profa. Dra. PAOLA CASTRO MORAES

Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV / UNESP - Jaboticabal

Jaboticabal, 23 de fevereiro de 2016

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Andriago Barbosa De Nardi por ter me aceitado e me orientado com paciência e dedicação.

A todos os colegas da pós-graduação que incentivaram este trabalho com amizade e confiança; em especial a Ana Lucia Pascoli que disponibilizou, generosamente, seus conhecimentos e seu tempo para direcionar caminhos.

A Profa. Izabel que prontamente esteve ao meu lado desvendando a matemática que a veterinária esconde.

A Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinária (FCAV), UNESP, Câmpus de Jaboticabal e ao Hospital Veterinário Governador Laudo Natel por me acolher, por ser sede deste, e de tantos outros sonhos.

Aos animais participantes deste projeto que contribuíram para o meu trabalho com a sua doença.

Ao Prof. Dr. Sandro Alex Stefanos pela amizade e incentivo.

A toda equipe da LINKVET que sustentou a minha ausência de forma magnífica.

Aos meus pais que nunca deixaram de acreditar nos meus sonhos. Por me apoiarem e me incentivarem SEMPRE.

A minha irmã pelo apoio incondicional, pelo carinho e amizade de toda uma vida.

Ao meu avô Jorge Furtado (*in memoriam*) que me ensinou que precisamos estudar muito para vencer na vida.

**MASTOCITOMA CANINO: ESTUDO RETROSPECTIVO DOS CASOS
ATENDIDOS PELO SERVIÇO DE ONCOLOGIA DO HOSPITAL VETERINÁRIO DA
FCAV/UNESP/CAMPUS JABOTICABAL, NO PERÍODO DE 2005 A 2015**

RESUMO

Este estudo teve como objetivo analisar os casos de mastocitomas em 192 cães atendidos no Hospital Veterinário Governador Laudo Natel da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV)-UNESP-Câmpus Jaboticabal, no período de 2005 a 2015, além de analisar a ocorrência dessa neoplasia em relação à raça, idade e sexo; determinar quais as regiões corpóreas foram mais acometidas e as características neoplásicas observadas; avaliar quais são os métodos de diagnóstico mais utilizados no setor; estabelecer os principais graus histológicos diagnosticados, os tratamentos preconizados, avaliar a taxa de recidiva e metástase. Foram avaliados 192 pacientes e foi observado que setenta e seis animais apresentavam múltiplos nódulos (39,6%), e os nódulos acima de três centímetros perfaziam 39,1% das amostras (n=75). Sessenta e um casos de lesões metastáticas em linfonodos regionais – N1 (31,8%) foram encontrados e 71,9% dos nódulos identificados tiveram crescimento rápido, sendo 16,7% (n= 32) localizados em membro pélvico. Foi observada associação estatística entre a presença de nódulos solitários/múltiplos e o grau histológico segundo Kiupel et al. (2011) ($p=0,004$). Em relação à classificação de Patnaik et al. (1984), as variáveis raça e sexo diferem proporcionalmente entre os grupos histológicos ($p=0,008$ e $0,040$ respectivamente), a presença de linfonodo comprometido por metástase e velocidade de crescimento rápido também tiveram associação com o grau histológico ($p=0,002$ e $0,001$). Além disto, foi observado também associação entre a classificação histológica e o tamanho ($p=0,001$), a consistência ($p=0,028$) e a velocidade de crescimento do nódulo ($p<0,001$), e entre a presença de nódulos múltiplos com estadio II ou IV ($p<0,001$) e presença de recidiva ($p= 0,001$). Estudos retrospectivos são de grande importância para que se possa compreender através de dados estatísticos o comportamento de neoplasias, minimizando ou prevenindo a ocorrência em nossos pacientes.

Palavras-chave: tumor de células redondas; neoplasia; mastócito; cães.

**CANINE MAST CELL TUMOR: RETROSPECTIVE STUDY OF CASES TREATED
IN THE VETERINARY ONCOLOGY HOSPITAL FROM FCAV/UNESP
JABOTICABAL CAMPUS IN PERIOD FROM 2005 A 2015**

ABSTRACT

This kind of study has had as target the analyze of the mast cell tumors case in 192 (one hundred and ninety-two) dogs. They have been treated in the Veterinary Hospital Governador Laudo Natel – in the College of Agrarian Science and Veterinary (FCAV) - UNESP - Campus Jaboticabal, from 2005 to 2015. Besides having analysed the case frequency of neoplasia in relation to the breed, age and sex; having determined which body areas were most affected and neoplastic characteristics observed; having established the main histologic the degrees diagnosed, the most indicated treatments; having evaluated the rate of reappearance and metastasis. 192(one hundred and ninety-two) patients have been evaluated and it has been noticed that 76 (seventy-six) animals presented multiple nodules (39,6%). The nodules above 3 (three) centimeters made up 39,1% of the samples (n=75). Sixty-one cases of metastatic lesions in specific areas of lymph nodes - N1 (31,8%) have been found; and 71,9% of identified nodules showed fast growth, and 16,7% (n = 32) located in the pelvic limb. It was been observed the statistics association between the presence of nodules solitary / multiple and histologic degree according to Kiupel et al (2011) (p= 0,004). As far as Patnaik et al classification (1984) is concerned, several types of breed and sex differ proportionally among the histologic groups (p=0,008 and 0,040 respectively), the presence of lymph node fully involved by metastasis and a great speed of fast growing process has also association with the histologic degree (p=0,002 and 0,001). It was also viewed the association between the histologic classification and the size (p=0,001),the consistence (p=0,028) and the velocity of the nodule growth (p<0,001). Moreover, the association between the presence of multiple nodules in the level II or IVwith the mapping of the disease (p<0,001) and the return of the reappearance (p=0,001). Retrospective studies are extremely relevant in order to acquire the understand through statistic data about the how neoplasias occur, if they minimize or prevent the cases in our patients.

Keywords: sarcoma; neoplasia; mast cell; dogs.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1: Fluxograma representativo do levantamento epidemiológico, variáveis clínicas e histológicas, realizado em cães com mastocitomas, no Hospital Veterinário Governador Laudo Natel- FCAV-UNESP/Jaboticabal, entre os anos de 2005 a 2015.....29**
- Figura 2: Representação gráfica das raças mais predispostas ao mastocitoma, atendidos no Hospital Veterinário Governador Laudo Natel-FCAV-UNESP/Jaboticabal, entre os anos de 2005 a 2015.....31**
- Figura 3: Representação gráfica dos estadios dos cães com mastocitoma, atendidos no Hospital Veterinário Governador Laudo Natel–FCAV-UNESP/Jaboticabal, entre os anos de 2005 a 2015, segundo o Sistema de Estadiamento Clínico para o mastocitoma canino, proposto pela Organização Mundial da Saúde (OMS).....33**
- Figura 4: Representação gráfica das variáveis histológicas segundo Patnaik et al (1984) e Kiupel et al (2011) dos cães com mastocitoma, atendidos no Hospital Veterinário Governador Laudo Natel–FCAV-UNESP/Jaboticabal, entre os anos de 2005 a 2015.....34**
- Figura 5: Distribuição dos registros conforme a localização dos mastocitomas em cães que foram atendidos no Hospital Veterinário Governador Laudo Natel-FCAV-UNESP/Jaboticabal, entre o período de 2005 a 2015.....35**

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1: Sistema de estadiamento clínico para o mastocitoma canino, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS).....14**
- Tabela 2: Distribuição das variáveis epidemiológicas em número relativo (N) e absoluto (%) dos cães com mastocitoma atendidos no Hospital Veterinário Governador Laudo Natel- FCAV-UNESP/Jaboticabal, entre os anos de 2005 a 2015.....30**
- Tabela 3: Distribuição das variáveis clínicas em número relativo (N) e absoluto (%) dos cães com mastocitoma atendidos no Hospital Veterinário Governador Laudo Natel-FCAV-UNESP/Jaboticabal, entre os anos de 2005 a 2015.....32**
- Tabela 4: Distribuição das variáveis histológicas e métodos utilizados para diagnóstico em número relativo (N) e absoluto (%) de cães com mastocitoma atendidos no Hospital Veterinário Governador Laudo Natel-FCAV-UNESP/Jaboticabal, entre os anos de 2005 a 2015.....34**
- Tabela 5: Distribuição das variáveis epidemiológicas, clínicas e histológicas em número relativo (N) e absoluto (%) dos cães com mastocitoma e atendidos no Hospital Veterinário Governador Laudo Natel-FCAV-UNESP/Jaboticabal, entre os anos de 2005 a 2015, conforme a presença de nódulo solitário ou múltiplos.....36**
- Tabela 6: Distribuição das variáveis epidemiológicas, clínicas e histológicas em número relativo (N) e absoluto (%) dos cães com mastocitoma e atendidos no Hospital Veterinário Governador Laudo Natel-FCAV-UNESP/Jaboticabal, entre os anos de 2005 a 2015, de acordo com a classificação de Kiupel e colaboradores (2011).....38**
- Tabela 7: Distribuição das variáveis epidemiológicas, clínicas e histológicas em número relativo (N) e absoluto (%) dos cães com mastocitoma e atendidos no Hospital Veterinário Governador Laudo Natel-FCAV-UNESP/Jaboticabal, entre os anos de 2005 a 2015, de acordo com a classificação de Patnaik e colaboradores (1984).....40**

LISTA DE ABREVIATURAS

HT	Histopatológico
MCT	Mastocitoma
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAAF	Punção aspirativa por agulha fina
PQT	Poliquimioterapia
QT	Quimioterapia antineoplásica
SCT	<i>Stem cell fator</i>
SRD	Sem raça definida
SOV	Serviço de Oncologia Veterinária

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	REVISÃO DA LITERATURA	12
2.1	MASTOCITOMA.....	12
2.1.1	Etiologia	13
2.1.2	Epidemiologia.....	13
2.2	SINAIS CLÍNICOS.....	14
2.3	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	15
2.4	ESTADIAMENTO CLÍNICO.....	16
2.4.1	Citologia	17
2.4.1.1	Citologia da massa tumoral	17
2.4.1.2	Citologia de linfonodo	18
2.4.2	Histopatologia.....	19
2.4.2.1	Classificação histológica de Patnaik.....	19
2.4.2.2	Classificação histológica de Kiupel.....	20
2.4.3	Exames de imagem.....	20
2.4.4	Perfil hematológico, bioquímico e urinálise.....	21
2.5	FATORES PROGNÓSTICOS	22
2.5.1	Localização e característica do tumor	22
2.5.2	Taxa de crescimento e tamanho	23
2.5.3	Raça e gênero.....	23
2.5.4	Metástase.....	24
2.6	TRATAMENTO.....	24
2.6.1	Tratamento cirúrgico convencional	25
2.6.2	Criocirurgia	26
2.6.3	Radioterapia	26
2.6.4	Quimioterapia antineoplásica	27
2.6.5	Tratamento de suporte	28
3	OBJETIVOS	29
3.1	OBJETIVO GERAL.....	29
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29
4	MATERIAL E MÉTODOS	30
5	RESULTADOS	32
6	DISCUSSÃO	44
7	CONCLUSÃO	48
	REFERÊNCIAS	49

1 INTRODUÇÃO

A pele é um órgão complexo, amplo e com inúmeras funções, entre elas a de proteção do organismo. Devido à sua grande extensão, sofre exposição a diversos agentes, dentre eles os carcinogênicos. As neoplasias cutâneas são as mais diagnosticadas na clínica veterinária de pequenos animais, representando aproximadamente 30% dos tumores em cães (RODASKI; WERNER, 2009).

Mastocitoma é a proliferação neoplásica de mastócitos, os quais têm origem na medula óssea e no tecido conjuntivo, sendo também conhecido como mastocitoma histiocítico ou sarcoma de célula do mastócito (NATIVIDADE et al., 2014). É usualmente encontrado em cães idosos, entre oito e nove anos, porém já foi relatado em cães jovens (LONDON; SEGUIN, 2003).

O local mais acometido pelo mastocitoma é a pele, embora qualquer órgão ou região do corpo possa ser afetado. O mastocitoma cutâneo é mais comum no tronco (50 a 60%), seguido das extremidades (25 a 40%), cabeça e pescoço (10%). O escroto, o períneo, as costas e a cauda são afetados com menos frequência (WELLE et al., 2008).

Seu comportamento biológico é variado e imprevisível, podendo apresentar desde nodulações únicas com comportamento benigno que podem ser tratadas apenas com ressecção cirúrgica até massas múltiplas e metastáticas, com comportamento extremamente maligno e potencialmente fatal, e que exigem tratamento adjuvante (NATIVIDADE et al., 2014).

O tratamento da neoplasia inclui a ressecção cirúrgica, radioterapia, quimioterapia antineoplásica, além de tratamento de suporte. A escolha do tipo de tratamento depende, em grande parte, de alguns fatores, como a classificação histológica e o estadiamento clínico do tumor (DALECK et al., 2009).

Este estudo objetivou analisar os casos de mastocitomas em cães atendidos no Hospital Veterinário Governador Laudo Natel da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV) - UNESP - Câmpus Jaboticabal, no período de 2005 a 2015.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Os mastócitos são células com grânulos citoplasmáticos, de tamanho considerável, distribuídos no tecido conjuntivo associados aos tratos respiratório e digestivo e na medula óssea (MADEWELL; THEILEN, 1987; TIZARD, 2009; GARTNER; HIATT, 2003). Possuem núcleo pequeno, esférico, central e de difícil observação devido à riqueza de grânulos metacromáticos no citoplasma (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004).

Os grânulos citoplasmáticos apresentam substâncias biologicamente ativas, como heparina, histamina e o fator quimiotático eosinofílico (MISDORP, 2004). Estes mediadores provocam reações, incluindo aumento da permeabilidade vascular, vasodilatação, prurido, e ativação de neutrófilos e eosinófilos. A associação destes efeitos pode causar reações locais ou sistêmicas de hipersensibilidade, como choque anafilático (LONDON; SEGUIN, 2003).

Em humanos foram descritos os mastócitos do tecido conjuntivo e os mastócitos das mucosas (THEOHARIDES; CONTI, 2004). Em cães, os mastócitos são subdivididos de acordo com o seu conteúdo enzimático em mastócito de quinase, de triptase e de quinase-triptase (KLEINSCHMIDT et al., 2008), sendo estes encontrados no cão em grande quantidade no fígado e na pele (GOLDSCHMIDT; SHOFER, 1992).

Os mastócitos têm por função primordial produzir e reter poderosos mediadores e/ou substâncias químicas da reação inflamatória. São frequentemente observados em locais de inflamação, bem como em linfonodos reativos (LONDON; SEGUIN, 2003).

2.1 MASTOCITOMA

Mastocitoma (MCT) é a proliferação neoplásica de mastócitos (BLACKWOOD et al., 2012), sendo na pele denominado de mastocitoma cutâneo. Em cães, manifesta-se como uma doença heterogênea, com comportamento biológico altamente imprevisível (ROGERS, 1996).

A incidência em cães é alta e representa de 11 a 15% de todos os tumores de pele (WELLE et al., 2008). É considerada, nesta espécie, a segunda neoplasia

maligna mais comum em cães, representando cerca de 20% dos casos (NATIVIDADE et al., 2014). Em gatos representa cerca de 21% das neoplasias cutâneas (JOHNSON et al., 2002; RODRÍGUEZ-CARIÑO et al., 2009).

O mastocitoma cutâneo normalmente é uma lesão solitária, sólida, de aparência variável, mas pode desenvolver-se mais do que uma lesão sem ligação aparente. O aspecto macroscópico deste tumor pode mimetizar a de muitos outros tumores cutâneos, devendo o mastocitoma ser sempre considerado como diagnóstico diferencial (DOBSON; SCASE, 2007).

2.1.1 Etiologia

A etiologia do mastocitoma é desconhecida, porém várias hipóteses já foram sugeridas. A primeira é a de que tecidos e extratos isentos de células inoculados em cães desenvolvem o tumor. Esse fato é sugestivo de um possível envolvimento viral, porém a análise ultra-estrutural dos tumores identificou ou não apenas raras partículas virais (OGILVIE; MOORE, 1995; SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 1996; AIELLO et al., 1998; WILLEMSE, 1998).

A segunda teoria é a de que algumas raças caninas como o Boxer e o Boston terrier sejam portadoras de oncogenes que possam ser transmitidos aos seus descendentes. Em combinação à deficiência imunológica, essa associação de fatores genéticos explicaria a alta incidência da doença nesses animais (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 1996).

Uma terceira teoria seria a origem genética, que estaria na mutação do oncogene c-kit, que poderia estar envolvido na estimulação de receptores do fator de crescimento de células precursoras ou *Stem Cell Factor* (SCF). Estas, por sua vez, ativam a multiplicação e crescimento dos mastócitos. A falta de SCF ou do gene c-kit, em condições normais, inibe o desenvolvimento de mastócitos (TIZARD, 2009).

2.1.2 Epidemiologia

Várias espécies de animais são suscetíveis ao mastocitoma, embora seja mais comumente observada em cães (MADEWELL; THEILEN, 1987; STANNARD;

PULLEY, 1990). As raças mais predispostas são: Beagle, Buldogue inglês, Bull terrier, Boston terrier, Boxer, Daschund, Golden retriever, Labrador, Pug, Staffordshire terrier, Weimaraner, Cocker spaniel, Pastor alemão (MADEWELL; THEILEN, 1987; GROSS; IHRHE; WALDER, 1992; KUMMEL, 1996; SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 1996), Schnauzer (THAMM; VAIL, 2007), sendo o Rhodesian ridgeback apontado por alguns autores como a raça mais predisposta (GOLDSCHMIDT; SHOFER, 1992; AIELLO et al., 1998).

Cães das raças Boxer e Golden retriever apresentam mastocitoma com menor grau de malignidade segundo Ogilvie e Moore (1995). Animais de raças pequenas como Bichon, Maltês e Chihuahua são mais susceptíveis a mastocitomas gastrointestinais (TAKAHASHI et al., 2000; OZAKI et al., 2002).

Embora alguns autores refiram maior incidência em fêmeas, fêmeas castradas e machos inteiros (SIMÕES; SCHONING; BUTINE, 1994), nenhum estudo até o momento determinou tendência para que um dos sexos seja mais predisposto que o outro (STANNARD; PULLEY, 1990; OGILVIE; MOORE, 1995; SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 1996; THAMM; VAIL, 2007; COSTA-CASAGRANDE et al., 2008).

Normalmente os tumores cutâneos ocorrem com maior frequência em cães idosos, entre oito a dez anos (DOBSON; SCASE, 2007; COSTA-CASAGRANDE et al., 2008; LONDON, 2010), entretanto já houve relatos em caninos jovens com menos de seis meses (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 1996; AIELLO et al., 1998), sendo nestes indicada a realização de diagnóstico diferencial para histiocitoma cutâneo, visto que este é bem mais usual nessa faixa etária (BAKER; THOMSETT, 1990; GOLDSCHMIDT; SHOFER, 1992; SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 1996; HOSKINS, 1997).

2.2 SINAIS CLÍNICOS

Os mastocitomas, com crescimento lento e localizados por longo período possuem melhor prognóstico. Já os localizados nas regiões perineal e inguinal, possuem comportamento biológico mais agressivo (VAIL, 1996).

Síndrome paraneoplásica do mastocitoma pode ser observada como consequência da liberação dos grânulos mastocitários de forma aguda ou crônica, que pode interferir na qualidade de vida do paciente e levá-lo a óbito. A constante

liberação de histamina estimula as células parietais a produzir ácido clorídrico que, além de causar danos ao endotélio vascular da mucosa gastrointestinal, causa necrose e úlceras gastroduodenais, sendo as úlceras observadas em até 80% dos pacientes (STANNARD; PULLEY, 1990).

A liberação contínua de heparina, por sua vez, prolonga o tempo de coagulação sanguínea, podendo causar hemorragia durante o procedimento cirúrgico de exérese do tumor (OGILVIE; MOORE, 1995; ROCHA et al., 2004).

O excesso de manipulação da neoplasia pode estimular a exocitose granular mastocitária e em alguns casos, desencadear uma inflamação localizada do tumor, que persiste por algumas horas e é denominada de “Sinal de Darier”, sendo essa reação inflamatória local um meio auxiliar para o diagnóstico (OGILVIE; MOORE, 1995; ROCHA et al., 2004).

Podem também ser encontrados outros achados clínicos importantes como a glomerulite, degeneração fibrinoide de colágeno (que atrasa o processo de cicatrização de feridas) e a trombocitopenia imunomediada (STANNARD; PULLEY, 1990; SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 1996).

Sinais sistêmicos como vômito, anorexia, melena, dor, eritema generalizado e edema associado à exocitose de substâncias vasoativas pelos mastócitos, estão mais associados ao mastocitoma visceral e como tal, a prognósticos reservados (THAMM; VAIL, 2007).

2.3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

No diagnóstico diferencial de mastocitoma, devem ser incluídos outros tumores de células redondas como o linfoma, o melanoma amelanocítico, o plasmocitoma, o histiocitoma e o tumor venéreo transmissível (LONDON; SEGUIN, 2003).

O melanoma, por exemplo, pode ser confundido com o mastocitoma devido à morfologia celular semelhante e à presença de grânulos citoplasmáticos. A diferença entre ambos reside no tamanho variável, na forma irregular e na pigmentação dos grânulos dos melanomas, que variam de azul-aczentado à preto-esverdeado (TESKE, 2009).

2.4 ESTADIAMENTO CLÍNICO

Para determinar o estágio clínico da doença, é necessário realizar um exame físico completo, com especial atenção à palpação dos linfonodos e presença de hepato e/ou esplenomegalia. Exames complementares como punção aspirativa de linfonodos com agulha fina, esfregaço de capa leucocitária, avaliação citológica de medula óssea, radiografias e ultrassonografias podem detectar a presença de envolvimento sistêmico da neoplasia (ROGERS, 1996).

O estadiamento do tumor deve ser realizado, definindo a natureza e a extensão da doença (BLACKWOOD et al., 2012). O estadiamento clínico tem como base o sistema estabelecido pela Organização Mundial de Saúde (OMS), no qual são avaliados três elementos (TNM), sendo o T (tumor primário), caracterizado pela extensão da neoplasia no local primário e pelo envolvimento de estruturas adjacentes, o N (linfonodos regionais/ do inglês *node*) e o M (metástases à distância) (DALECK et al., 2009).

O sistema é amplamente utilizado, juntamente com a graduação histológica, para auxiliar no prognóstico e na seleção da terapia adequada (Tabela 1) (WELLE et al., 2008).

Tabela 1: Sistema de estadiamento clínico para o mastocitoma canino, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS)

Estadio	Características
0	tumor único, incompletamente excisado da derme, identificado histologicamente, sem envolvimento de linfonodos regionais. subestadio a: sem sinais de doença sistêmica subestadio b: com sinais de doença sistêmica
I	tumor único confinado à derme sem envolvimento dos linfonodos regionais. subestadio a: sem sinais de doença sistêmica subestadio b: com sinais de doença sistêmica
II	tumor único confinado à derme com envolvimento dos linfonodos regionais. subestadio a: sem sinais de doença sistêmica subestadio b: com sinais de doença sistêmica
III	tumor dérmico múltiplo ou tumor amplamente infiltrado, com ou sem envolvimento dos linfonodos regionais. subestadio a: sem sinais de doença sistêmica subestadio b: com sinais de doença sistêmica
IV	qualquer tumor com metástases distantes ou recidiva com metástases, incluindo envolvimento sanguíneo ou da medula óssea

Fonte: Dobson; Scase (2007).

Os tumores de estadio 0 e 1 apresentam melhor prognóstico pois a presença de metástases no momento do diagnóstico inicial de mastocitoma diminui substancialmente o tempo de sobrevivência do paciente (SFILIGOI et al., 2005).

Os tumores de estadio 2 podem ser tratados, com relativo sucesso e atingir intervalos livres de doença e taxas de sobrevivência comparáveis às de animais com estadio 0 quando tratados com cirurgia e quimioterapia adjuvante (THAMM; TUREK; VAIL, 2006).

Os tumores múltiplos quando removidos cirurgicamente e sujeitos à mesma terapêutica que tumores solitários, têm baixas taxas de ocorrência de lesão metastática e a sua recidiva não afeta a sobrevivência dos animais (MULLINS et al., 2006). As recidivas pós-cirúrgicas estão associadas a prognósticos reservados. A abordagem terapêutica inicial mais correta pode evitar a recidiva e conseqüentemente melhorar o prognóstico a longo prazo, quando comparado ao tratamento agressivo do tumor recorrente (THAMM; VAIL, 2007).

Por apresentar um comportamento biológico bastante variável, um diagnóstico preciso torna-se essencial tanto para se estabelecer o prognóstico como para se estabelecer a melhor conduta terapêutica (LOPES, 2014).

2.4.1 Citologia

A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) é um método fácil, eficaz e barato que pode ser realizado no ambulatório (DOBSON; SCASE, 2007). É um excelente método diagnóstico para os tumores de célula redonda, como o mastocitoma (AIELLO et al., 1998; ELMSLIE, 2003; ROCHA et al., 2004), pois apenas nesses tumores as células mastocitárias contêm grânulos metacromáticos em seu citoplasma (OGILVIE; MOORE, 1995).

2.4.1.1 Citologia da massa tumoral

A realização da PAAF de massas cutâneas e/ou subcutâneas é importante no pré-operatório por auxiliar no diagnóstico da neoplasia e influenciar na decisão do

tipo e da extensão do procedimento, promovendo a ressecção cirúrgica com amplas margens de segurança (LONDON et al., 1999).

A citologia esfoliativa de superfície, especialmente em tumores ulcerados, também pode ser realizada (BAKER; THOMSETT, 1990; SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 1996).

O mastocitoma é geralmente diagnosticado em 92 a 96 % dos casos por exame citológico de esfregaços corados resultantes de PAAF's, cujos diagnósticos são posteriormente confirmados por análise histopatológica (LONDON et al., 1999; BAKER-GABB; HUNT; FRANCE, 2003; DOBSON; SCASE, 2007; THAMM; VAIL, 2007).

Os mastócitos são caracterizados conforme o número e o tamanho dos grânulos e à morfologia celular. As células são bem diferenciadas quando contêm grânulos citoplasmáticos grandes que se coram intensamente de vermelho/púrpura por colorações de azul de toluidina (metacromasia) e de Wright-Giemsa. Medem aproximadamente 10 a 20 µm de diâmetro e suas características morfológicas são parecidas com as do mastócito não neoplásico (MADEWELL; THEILEN, 1987).

Quando as células são maiores, com características anaplásicas (duplicação nuclear e figuras mitóticas), são consideradas indiferenciadas. Os grânulos citoplasmáticos são mais delgados e não se tingem muito bem por corantes simples, como a hematoxilina-eosina (MADEWELL; THEILEN, 1987; LOWER, 2003; ROCHA et al., 2004).

2.4.1.2 Citologia de linfonodo

Os linfonodos devem ser cuidadosamente examinados para detectar sinais de linfadenomegalia, sendo que a citologia deve ser realizada nos linfonodos suspeitos. Ainda assim, linfonodos não palpáveis podem ser locais de metástases, razão pela qual alguns autores recomendam fazer PAAF de todos os linfonodos regionais acessíveis (LONDON; SEGUIN, 2003).

A presença de mastócitos em baixo número na citologia de linfonodo pode ser normal. As características morfológicas e a distribuição dos mastócitos nos linfonodos definem a ocorrência de metástase precoce (NORTH; BANKS, 2009). Deve ser realizado biópsia excisional durante a cirurgia, caso o linfonodo esteja

afetado pela migração de células tumorais e posteriormente encaminhá-lo para análise histopatológica (THAMM; VAIL, 2007).

2.4.2 Histopatologia

A graduação do mastocitoma implica em avaliação histológica da morfologia celular e das características de coloração para poder estimar o grau de diferenciação tumoral, através de biópsia incisional ou excisional. A citologia aspirativa pode indicar o grau de malignidade, porém a histopatologia é mais indicada para a classificação (COSTA-CASAGRANDE et al., 2008) e para prever o comportamento biológico deste tumor (MURPHY; BREARLEY, 2008; BLACKWOOD et al., 2012).

Existem dois tipos de classificação histopatológica para o mastocitoma. Atualmente o sistema de Patnaik ainda é o mais utilizado para graduação do mastocitoma em cães. Contudo, o sistema de graduação em alto e baixo grau descrito por Kiupel pode tornar-se amplamente mais utilizado pelos patologistas (BLACKWOOD et al., 2012).

2.4.2.1 Classificação histológica de Patnaik

O sistema proposto por Patnaik e colaboradores (1984) é amplamente utilizado para tumores cutâneos e mastocitomas diferenciados. Segundo essa classificação, os mastocitomas podem ser subdivididos em 3 graus segundo o grau de diferenciação. Os tumores muito diferenciados são chamados de grau I, são normalmente pequenos, circunscritos à derme, não encapsulados e normalmente não ulcerados. Os de grau II ou moderadamente diferenciados são maiores e menos circunscritos e normalmente atingem a derme e o tecido subcutâneo e os de grau III ou pouco diferenciados, normalmente são grandes e ulcerados e ultrapassam o tecido subcutâneo (LOPES, 2014).

O diagnóstico dos tumores mastocitários de grau I e II são normalmente claros e diretos, sendo o prognóstico também mais favorável que o de grau III (GROSS; IHRHE; WALDER, 1992).

2.4.2.2 Classificação histológica de Kiupel

Recentemente, Kiupel e colaboradores (2011) sugeriram classificação em dois graus histopatológicos: alto e baixo grau. O intuito desta graduação é a tentativa de estabelecer um prognóstico mais preciso no curso biológico dos mastocitomas, particularmente os classificados como grau II (MACKOWIAK et al., 2012), estabelecendo desta forma uma maior concordância entre os patologistas (KIUPEL et al., 2011).

O diagnóstico de alto grau é baseado na presença de qualquer um dos seguintes critérios: mínimo sete figuras mitóticas em 10 campos de maior aumento, mínimo três células multinucleadas (três ou mais núcleos) em 10 campos de maior aumento, mínimo três “núcleos bizarros” em 10 campos de maior aumento e/ou presença de cariomegalia (KIUPEL et al., 2011).

Neoplasias de alto grau foram significativamente associadas com menor tempo livre de doença, ou desenvolvimento de um novo tumor, e com menor tempo de sobrevida, sendo a média inferior a três meses para MCTs de alto grau, porém, mais de dois anos para tumores de baixo grau (KIUPEL et al., 2011).

Usando essa nova classificação proposta, patologistas foram capazes de identificar biologicamente tumores agressivos com maior consistência e menos ambiguidade do que quando foi utilizado o sistema de classificação proposto por Patnaik e colaboradores (1984) (KIUPEL et al., 2011).

2.4.3 Exames de imagem

Os exames radiográficos representam a técnica de imagem mais comum e amplamente utilizada em oncologia veterinária (RODASKI; PIEKARZ, 2009). O diagnóstico por imagem desempenha um papel fundamental na conduta clínica do paciente com câncer. O diagnóstico inicial, estadiamento, planejamento cirúrgico e a

resposta do paciente à terapia escolhida envolvem diretamente os resultados obtidos através do exame de imagem (FORREST, 2007).

Apesar do grande número de mastócitos presentes nos pulmões, locais comuns de metástases de outras neoplasias, nos mastocitomas a metástase para estes órgãos é bastante rara, sendo as radiografias de tórax de baixo valor diagnóstico (NORTH; BANKS, 2009). No entanto, podem-se detectar algumas alterações com esse exame como por exemplo derrame pleural, linfadenomegalia esternal ou perihilar e a presença de massas mediastínicas, apesar de serem raras (LONDON; SEGUIN, 2003; LONDON, 2010).

A ultrassonografia é sensível para a detecção de anormalidades abdominais, com a possibilidade da identificação de invasão de vasos, que geralmente é associada à malignidade tumoral. O exame ultrassonográfico é utilizado na rotina para definição do estadiamento tumoral e para monitorar a evolução da doença em cães e gatos com mastocitoma (FORREST, 2007).

A ultrassonografia apresenta elevado valor diagnóstico na avaliação do envolvimento do fígado e do baço. No entanto, a aparência ecográfica do baço com mastocitoma, pode ser hiperecogênica, hipoecogênica ou normal, devendo a ultrassonografia ser acompanhada de PAAF ou biópsia ecoguiada, de forma a obter um diagnóstico conclusivo (BALLEGEER et al., 2007; O'BRIEN; BARR, 2009).

A presença de mastócitos em aspirados celulares destes órgãos, deve ser avaliada com cuidado, principalmente se a morfologia for normal, uma vez que a sua presença é geralmente normal nestas localizações (NORTH; BANKS, 2009).

A tomografia computadorizada é opção fundamental para detecção, estadiamento e acompanhamento do câncer. Esse tipo de investigação, com alta sensibilidade e especificidade, permite a avaliação de múltiplos órgãos com um único exame (RODASKI; PIEKARZ, 2009).

2.4.4 Perfil hematológico, bioquímico e urinálise

Em qualquer paciente suspeito de ser portador de uma neoplasia deve ser realizado um perfil completo de análises hematológicas e bioquímicas. Os cães com mastocitoma podem apresentar anemia por hiperesplenismo ou ulceração

gastrointestinal e pode detectar-se eosinofilia devido aos fatores quimiotáticos e IL-5 produzidos pelos mastócitos (LONDON; SEGUIN, 2003).

A análise destes parâmetros pode detectar a existência de envolvimento hepático ou renal, que possa comprometer o tratamento a ser instituído (NAVEGA, 2011).

2.5 FATORES PROGNÓSTICOS

Os mastocitomas caninos podem apresentar vários comportamentos biológicos, desde o benigno até o extremamente agressivo, causando metástases e, eventualmente, óbito. Nenhum fator por si só é capaz de prever o comportamento biológico ou a resposta ao tratamento nestes cães (KIUPEL et al., 2011).

Fatores como a localização, sinais clínicos, crescimento, tamanho, presença de síndromes paraneoplásicas, raça, sexo e o estadiamento clínico podem influenciar o prognóstico, entretanto o fator mais valioso é o grau histopatológico (WELLE et al., 2008; BLACKWOOD et al., 2012).

Sendo assim, os tumores bem diferenciados podem apresentar um melhor prognóstico, enquanto os tumores pouco diferenciados tendem a ter um prognóstico reservado (PATNAIK; EHLER; MACEWEN, 1984), sendo o procedimento cirúrgico um possível método curativo de tratamento (LOPES, 2014).

No entanto, muitos tumores acabam sendo classificados em uma categoria intermediária, tornando o prognóstico mais difícil e reservado, com a mortalidade relacionada ao tumor variando entre 20 e 50% (BOSTOCK et al., 1989).

2.5.1 Localização e característica do tumor

Os mastocitomas presentes no leito ungueal, na cavidade oral, no focinho e nas mucosas estão frequentemente relacionados com piores prognósticos, quando comparados com tumores presentes em outras localizações (GOVIER, 2003; THAMM; TUREK; VAIL, 2006). Já Dobson e Cohen (2004) afirmam que os tumores na cabeça estão associados a um pior prognóstico em comparação com os que se originam nos membros, independentemente do grau do mastocitoma e segundo

O'Keefe (2003), tumores na região inguinal, prepucial e perineal apresentam tendência de um pior prognóstico e taxas de sobrevivência menores.

Os tumores localizados no tecido subcutâneo podem ter melhor prognóstico do que aqueles que primariamente se formam na derme e invadem depois o tecido subcutâneo, uma vez que apresentam comportamento biológico menos agressivo (NEWMAN et al., 2007). Os com origem visceral (tubo gastrointestinal, fígado, baço), medula óssea ou presentes no sangue periférico, têm prognóstico grave (LONDON; SEGUIN, 2003; MARCONATO et al., 2008).

Os mastocitomas múltiplos apresentam baixa taxa de metástase e os resultados dos estudos efetuados mostraram que quando tratados com cirurgia e quimioterapia ou radioterapia, as taxas de sobrevivência são comparáveis às dos tumores de grau intermédio, solitários (THAMM; MAULDIN; VAIL, 1999; MULLINS et al., 2006).

A ulceração, o eritema ou o prurido foram associados a tumores de pior prognóstico (THAMM; MAULDIN; VAIL, 1999; MULLINS et al., 2006).

2.5.2 Taxa de crescimento e tamanho

Os tumores presentes no paciente por longos períodos de tempo (meses ou anos) sem alteração, são geralmente benignos e os que se apresentem há pelo menos sete meses estão associados a melhor prognóstico (THAMM; VAIL, 2007; WELLE et al., 2008). Os tumores maiores que três centímetros estão associados a um pior prognóstico (MULLINS et al., 2006).

2.5.3 Raça e gênero

Apesar dos cães com descendência de Bulldog apresentarem um risco maior de desenvolver mastocitomas, estes apresentam um carácter benigno. Os Boxers são uma das raças com maior prevalência em idades mais jovens e desenvolvem geralmente tumores de grau I e II, com prognóstico mais favorável. Os Shar-peis desenvolvem mastocitomas em idades precoces (média de quatro anos) e são frequentemente agressivos. O Labrador retriever apresenta comumente mastocitomas mais agressivos comparativamente a outras raças (WELLE et al.,

2008). Já McNiel, Prink e O'Brien (2006) observaram em seu estudo que cães da raça Pug apresentam tendencialmente tumores de grau baixo a intermediário (94%), porém afirmam que todos os mastocitomas devem ser tratados como sendo potencialmente malignos, independentemente da raça (LONDON; SEGUIN, 2003).

Apenas o estudo de Gerritsen e colaboradores (1998) demonstrou que as fêmeas apresentam melhor prognóstico que os machos quando ambos os sexos foram tratados com quimioterapia antineoplásica (WELLE et al., 2008). Em um estudo desenvolvido por Kiupel e colaboradores (2011) os machos idosos apresentaram tempos de sobrevivência menores do que as fêmeas e os pacientes da raça Boxer e os idosos demonstraram maior predisposição para desenvolver mastocitomas múltiplos.

2.5.4 Metástase

Os mastocitomas disseminam-se inicialmente nos linfonodos locais (GROSS et al., 2005) e com menor frequência para o baço (46%), fígado (41%) ou outros órgãos internos, sendo extremamente rara nos pulmões (LONDON; SEGUIN, 2003).

Quando a medula óssea é afetada, o prognóstico é pior e o tempo de sobrevivência é menor, indiferentemente da abordagem terapêutica adotada (TYRREL; DAVIS, 2001; MARCONATO et al., 2008).

2.6 TRATAMENTO

O tratamento do MCT inclui excisão cirúrgica, radioterapia, quimioterapia antineoplásica, criocirurgia ou associação entre eles. A escolha do tipo de tratamento depende dos fatores prognósticos, tendo como principal ponto de apoio a classificação histológica e o estadiamento clínico do tumor (LONDON; SEGUIN, 2003).

As proteínas quinases têm surgido como alvos promissores, ganhando importância dentro das modalidades terapêuticas nos tratamentos dos mais diversos tipos de câncer (LONDON, 2004). Recentemente o imatinib (Gleevec® - Novartis) tem sido utilizado no tratamento de câncer de cães e gatos, sendo o toracenic

(Palladia® - Pfizer) e o masitinib (Masivet® - AB Science) aprovados pela Agência Médica Europeia para ser utilizado no tratamento do mastocitoma cutâneo canino (BLACKWOOD et al., 2012), sendo esses, fármacos que atuam no kit e no receptor dos fatores de crescimento derivados das plaquetas (BLACKWOOD et al., 2012).

O tratamento do mastocitoma depende de alguns fatores, entre eles, o estágio clínico da doença (MADEWELL; THEILEN, 1987; GOLDSCHMIDT; SHOFER, 1992; AIELLO et al., 1998).

2.6.1 Tratamento cirúrgico convencional

O tratamento ideal para tumores localizados, solitários e relativamente pequenos é a cirurgia com ampla margem de excisão (MADEWELL; THEILEN, 1987; GOLDSCHMIDT; SHOFER, 1992; LOWER, 2003). Alguns autores indicam uma margem de segurança de três centímetros ou mais (SCOTT; MILLER; GRIFFIN; 1996; LOWER, 2003). Outros sugerem que, para os tumores de graus I e II, margem lateral de 2 cm e de boa profundidade, é adequada para a completa excisão do tumor (POIRIER et al., 2006).

Se as bordas excisadas apresentarem no exame histopatológico células neoplásicas, nova cirurgia deve ser realizada se possível (GOLDSCHMIDT; SHOFER, 1992; ROCHA et al., 2004). Se outra cirurgia não for viável, pode ser indicada a quimioterapia adjuvante (RODASKI; DE NARDI, 2004; ROCHA et al., 2004), pois essas células tumorais remanescentes são potencialmente metastáticas. A terapia adjuvante tem por objetivo controlar essas micrometástases, com a utilização de uma terapia quimioterápica intensiva (RODASKI; DE NARDI, 2004).

Em pacientes com um ou múltiplos nódulos e com sinais sistêmicos da doença ou presença de metástase, não é indicada a cirurgia pois os tumores provavelmente são infiltrativos e têm comportamento maligno, sendo a quimioterapia e/ou radioterapia o tratamento de escolha nestes casos (OGILVIE; MOORE, 1995).

2.6.2 Criocirurgia

A criocirurgia tem se mostrado útil no tratamento do mastocitoma canino, em tumores com menos de 1 cm, em especial quando tumores múltiplos estão envolvidos (KRAHWINKEL, 1980). Essa modalidade exige que margens amplas, de no mínimo 1 cm, sejam incluídas no tratamento para diminuir a chance de recidiva tumoral (DALECK et al., 2009). É uma técnica útil para locais onde há dificuldade em se fazer a excisão tumoral completa (LOPES, 2014), entretanto apresenta a desvantagem de poder causar degranulação celular (KRAHWINKEL, 1980).

2.6.3 Radioterapia

A radioterapia tem sido utilizada no tratamento de mastocitomas sólidos quando a intervenção cirúrgica não é possível, objetivando-se a citorredução para que a cirurgia seja realizada assim que possível (DALECK et al., 2009).

Quando a neoplasia é muito volumosa a radioterapia também deve ser evitada, devido ao risco de granulação de mastócitos induzida por radiação e efeitos sistêmicos sérios (LADUE et al., 1998). A radioterapia tende a apresentar melhores efeitos quando realizada em tumores detectados pela primeira vez, sendo os resultados bem menores em MCTs recorrentes (MISDORP, 2004).

Segundo Frimberger e colaboradores (1997) a radioterapia é extremamente efetiva na eliminação de células neoplásicas remanescentes depois de excisão cirúrgica incompleta de MCTs grau I e II, porém em cães com mastocitoma grau III não foram observados resultados tão positivos (LONDON; SEGUIN, 2003).

Efeitos sistêmicos decorrentes da degranulação de mastócitos após a radioterapia podem causar vômito, hipotensão e ulceração gastrointestinal (DALECK et al., 2009). Para evitar a severidade destes efeitos, a terapia com prednisona é comumente administrada nos pacientes antes, durante e muitas semanas após o tratamento radioterápico. Da mesma forma, H1-bloqueadores, tais como clorfeniramina, e bloqueadores de H2, como a cimetidina ou a ranitidina, também são administrados para minimizar os efeitos sistêmicos da degranulação de mastócitos (BLACKWOOD et al., 2012).

2.6.4 Quimioterapia antineoplásica

A quimioterapia antineoplásica é indicada após excisão de mastocitomas grau III e de mastocitomas metastáticos, bem como para tratamento de tumores de grau elevado não passíveis de ressecção cirúrgica (DALECK et al., 2009). É também utilizada para retardar ou impedir a doença metastática (BLACKWOOD et al., 2012). Em geral, a quimioterapia para MCTs mais volumosos não tem apresentado resultados satisfatórios (LONDON; SEGUIN, 2003).

A quimioterapia antineoplásica pode ser neoadjuvante, sendo realizada no pré-operatório como a primeira modalidade de tratamento de uma neoplasia; adjuvante, que consiste em sessões quimioterápicas após o tumor ter sido removido pela cirurgia ou radioterapia e a quimioterapia paliativa, que utiliza fármacos antineoplásicos como a única forma de tratamento, normalmente em neoplasias mais avançadas, com a finalidade de melhorar a qualidade de vida do paciente (RODASKI; DE NARDI; PIEKARZ, 2009).

Inúmeros estudos têm avaliado a taxa de resposta dos mastocitomas aos mais diferentes protocolos quimioterápicos. Respostas parciais em até 78% dos cães com a neoplasia têm sido relatadas, sugerindo que protocolos com associação de fármacos possam ser mais eficientes comparados ao uso do agente único (DALECK et al., 2009).

A terapia de eleição frequentemente consiste em vimblastina e prednisona, sendo a lomustina a segunda opção de tratamento. Contudo, protocolos que alternam vimblastina e lomustina são comumente utilizados (BLACKWOOD et al., 2012). Segundos estudos realizados, a vimblastina em associação com a prednisona e a ciclofosfamida, resultaram em uma sobrevida média de 18 meses (ELMSLIE, 1996).

A poliquimioterapia (PQT) consiste na utilização de dois ou mais agentes citostáticos combinados, utilizada para evitar a resistência de células neoplásicas mutantes aos quimioterápicos (RODASKI; DE NARDI, 2004). A poliquimioterapia com vincristina, ciclofosfamida, hidroxiuréia e prednisolona tem se mostrado efetiva (GERRITSEN et al., 1998). Outra PQT que pode ser utilizada é a associação entre vincristina, doxorrubicina e ciclofosfamida (protocolo VAC), devendo-se ressaltar que a doxorrubicina só pode ser administrada após o tratamento dos animais com cloridrato de difenidramina (DALECK et al., 2009).

Os glicocorticoides produzem uma marcante redução do número de mastócitos e promovem alterações citoplasmáticas de vacuolização e aglutinação de grânulos nas células malignas. Sendo assim, seja qual for o protocolo adotado para o tratamento do MCT, o glicocorticoide deve estar presente (DALECK et al., 2009) apesar de não se conhecer seu mecanismo exato de ação (LONDON; SEGUIN, 2003).

O uso de corticosteroides intralesionais também tem apresentado resultados benéficos, devendo ser utilizada a triancinolona administrada a cada duas semanas (LOPES, 2014).

2.6.5 Tratamento de suporte

Pacientes com mastocitomas associados a sinais sistêmicos ou com metástases devem ser tratados com fármacos bloqueadores dos efeitos da liberação de histamina. Ulcerações gastroduodenais podem ser observadas devido à produção acentuada de ácidos gástricos estimulada pela histamina. Antagonistas H2 (cimetidina ou ranitidina) e o omeprazol podem ser utilizados de forma preventiva. Em animais com ulcerações já instaladas, bloqueadores de histamina e, eventualmente, o misoprostol (LONDON; SEGUIN, 2003; RODASKI; DE NARDI, 2004) além do sucralfato podem ser utilizados (LONDON; SEGUIN, 2003).

Bloqueadores de receptores histamínicos H1 (difenidramida) são utilizados antes da manipulação tumoral, devido a degranulação maciça dos mastócitos que pode causar choque hipotensivo e até mesmo a morte, bem como a diminuição da fibroplasia normal e conseqüente retardo na cicatrização (LONDON; SEGUIN, 2003).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Objetivou-se nesse estudo analisar os casos de mastocitomas caninos atendidos no Hospital Veterinário Governador Laudo Natel da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV) - UNESP - Câmpus Jaboticabal, no período de 2005 a 2015.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar a ocorrência dessa neoplasia em relação à raça, idade e sexo;
- Determinar quais as regiões corpóreas são mais acometidas e as características neoplásicas observadas;
- Avaliar quais são os métodos de diagnóstico mais utilizados no setor de Oncologia Veterinária (SOV);
- Estabelecer os principais graus histológicos diagnosticados e os tratamentos preconizados;
- Avaliar a taxa de recidiva, velocidade de crescimento e o tempo de evolução dos pacientes;
- Determinar a ocorrência de lesões metastáticas através do estadiamento dos tumores.
- Publicar trabalhos em revistas e anais de Congresso.

4 MATERIAL E MÉTODOS

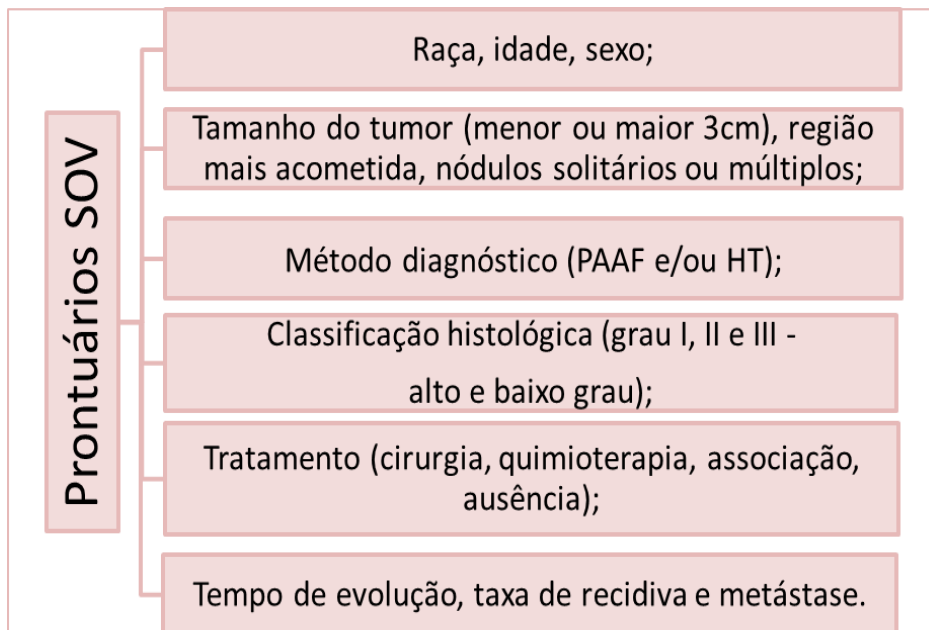
Foi realizado um levantamento epidemiológico dos casos de mastocitoma canino atendidos no Hospital Veterinário "Governador Laudo Natel" (HV) da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV) - UNESP - Câmpus de Jaboticabal, realizando a análise retrospectiva dos prontuários dos pacientes atendidos no Setor de Oncologia do Hospital Veterinário, no período de 2005 a 2015. Foi obtido termo de consentimento do uso de dados do Hospital pelo Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária.

Foram avaliados os dados dos casos de mastocitoma canino em relação à raça, idade, sexo, tamanho do tumor (maior ou menor que três centímetros), região corpórea acometida, método diagnóstico, grau histológico, tratamento, tempo de evolução até a consulta, taxa de recidiva e metástase tumoral. Considerou-se a presença de múltiplas regiões quando foram encontrados registros de nódulos de mastocitoma em mais de um local do corpo. Considerou-se o tempo de evolução até a consulta o período entre o registro do primeiro sinal clínico do mastocitoma e o primeiro atendimento pelo Serviço de Oncologia, relatado pelo proprietário.

O método diagnóstico utilizado foi à punção aspirativa com agulha fina (PAAF) e a histopatologia (HT). No que se refere ao grau histológico do mastocitoma, seguiu-se o descrito por Patnaik et al. (1984), que classificaram a afecção em graus I, II e III. Além disto, utilizou-se também a classificação de Kiupel et al. (2011), a qual divide os mastocitomas em alto e baixo grau. Quanto ao tipo de tratamento, incluíram-se a intervenção cirúrgica e a quimioterapia antineoplásica, associadas ou não e a ausência de tratamento. Vale salientar que as duas últimas resultaram da decisão dos proprietários em interromper ou não iniciar a terapia.

Em relação às metástases, os animais foram avaliados por meio de radiografias de tórax e ultrassonografia abdominal. Animais livres de metástase à distância receberam classificação M0, enquanto, animais que apresentaram exames de imagem com presença de nódulos metastáticos foram classificados como M1. Quanto aos linfonodos, animais que durante o exame clínico apresentaram aumento dos linfonodos regionais foram classificados como N1, enquanto, animais sem comprometimento de linfonodos regionais foram classificados como N0.

O estadiamento do paciente obedece ao sistema de estadiamento clínico para o mastocitoma canino, estabelecido pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Foram excluídos desse estudo os pacientes que apresentavam fichas com dados incompletos.



HT: Histopatológico; PAAF: Punção Aspirativa por Agulha Fina;

Figura 1: Fluxograma representativo do levantamento epidemiológico, variáveis clínicas e histológicas, realizado em cães com mastocitomas, no Hospital Veterinário Governador Laudo Natel- FCAV-UNESP/Jaboticabal, entre os anos de 2005 a 2015.

Para a análise estatística, os dados de cada variável foram agrupados em categorias. Os dados foram descritos em termos de frequência absoluta e relativa. Para estudo da associação das variáveis sexo e tamanho do tumor, bem como as demais variáveis foi aplicada o teste de Qui-quadrado. O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$) e o software estatístico utilizado foi o SPSS Versão 20.0.

5 RESULTADOS

As variáveis epidemiológicas, clínicas e histológicas dos 192 cães com diagnóstico de mastocitoma atendidos pelo Serviço de Oncologia (SOV) do Hospital Veterinário Governador Laudo Natel-FCAV-UNESP/Jaboticabal estão representadas nas tabelas 2, 3 e 4 respectivamente.

Foi observado que os cães sem raça definida (SRD) (n=46; 23,96%) foram os mais acometidos, seguidos por cães da raça Boxer (n=40; 20,83%) e Pit bull (n=27; 14,06%) (Figura 2). A maioria dos cães eram fêmeas (n=107; 55,7%), e com idade entre 7 a 11 anos (n=120; 62,5%), conforme demonstrado na tabela abaixo.

Tabela 2: Distribuição das variáveis epidemiológicas em número relativo (N) e absoluto (%) dos cães com mastocitoma atendidos no Hospital Veterinário Governador Laudo Natel- FCAV-UNESP/Jaboticabal, no período de 2005 a 2015.

Variável	N	%	
Raça	Boxer	40	20,83%
	Labrador Retriever	18	9,4%
	American Pit bull	27	14,06%
	Pinscher	14	7,3%
	Beagle	1	,5%
	Bernese Mountain dog	1	,5%
	Cocker Spaniel	2	1,0%
	Teckel	4	6,6%
	Dogue alemão	2	1,0%
	Fila	3	1,6%
	Fox Paulistinha	3	1,6%
	Mastim Napolitano	1	,5%
	Outras	21	10,9%
	Akita	1	,5%
	Rottweiler	5	2,6%
	SRD	46	23,96%
	Poodle	3	1,6%
Sexo	Macho	85	44,3%
	Fêmea	107	55,7%
Idade	2 a 6 anos	39	20,3%
	7 a 11 anos	120	62,5%
	12 a 16 anos	33	17,2%

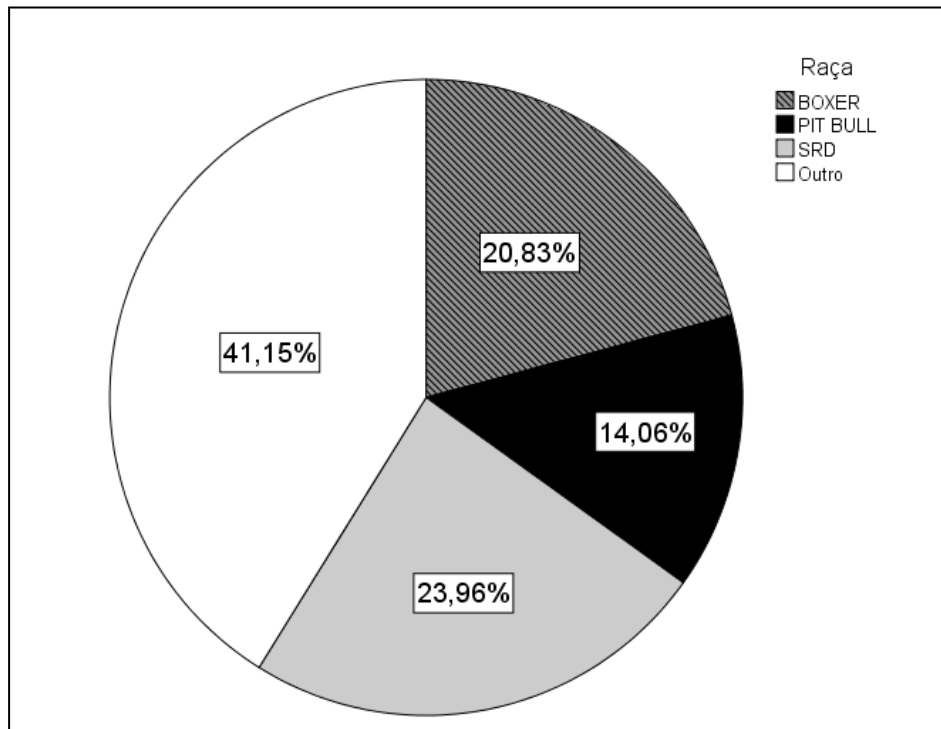


Figura 2: Representação gráfica das raças mais predispostas ao mastocitoma, atendidos no Hospital Veterinário Governador Laudo Natel-FCAV-UNESP/Jaboticabal, entre os anos de 2005 a 2015.

Em relação às variáveis clínicas, 65 animais possuíam nódulos ulcerados (33,9%); sendo 96 nódulos de consistência firme (50%). Setenta e seis animais apresentavam múltiplos nódulos (39,6%), e os nódulos acima de três centímetros perfaziam 39,1% da amostra (n=75). Sessenta e um animais apresentaram lesões metastáticas em linfonodos regionais – N1 (31,8%). Com o emprego do Sistema de Estadiamento Clínico para o mastocitoma canino, proposto pela OMS (Tabela 1, pg. 15), verificou-se que os mastocitomas associados com a presença de lesões metastáticas ou quando existia recidiva associada com a ocorrência de metástases, incluindo envolvimento sanguíneo ou da medula óssea – estadiamento IV- totalizavam 8,3% dos cães estudados (n=16) (Figura 3), sendo que 71,9% dos nódulos avaliados tiveram crescimento rápido.

O tempo de evolução clínica do tumor foi menor ou igual a um ano em 158 pacientes (82,3%), seguido por 25 pacientes (13%) entre 1 e 2 anos. Quase a metade dos pacientes (47,4%) foram submetidos ao tratamento cirúrgico e quimioterápico (n=91), sendo que em 31,3% (n=60) dos pacientes foram realizados apenas o procedimento cirúrgico. Dos 192 cães do estudo, apenas 23 deles (13,1%)

já haviam sido atendidos anteriormente por outro serviço veterinário. Foram observados 66 casos (40,5%) de recidiva e 16 (8,3%) de metástase, diagnosticada através de exames de imagem (raios-x e ultrassom).

Tabela 3: Distribuição das variáveis clínicas em número relativo (N) e absoluto (%) dos cães com mastocitoma atendidos no Hospital Veterinário Governador Laudo Natel–FCAV-UNESP/Jaboticabal, no período de 2005 a 2015.

Variável		N	%
Ulceração	Sim	65	33,9%
	Não	127	66,1%
Consistência	Macia	96	50,0%
	Firme	96	50,0%
Nódulos	Múltiplos	76	39,6%
	Solitário	116	60,4%
Tamanho	>3 cm	75	39,1%
	< 3 cm	117	60,9%
Linfonodo	N0	131	68,2%
	N1	61	31,8%
Metástase	M0	176	91,7%
	M1	16	8,3%
Estadio	I	69	35,94%
	II	34	17,71%
	III	73	38,02%
	IV	16	8,33%
Tempo de Evolução	>= 1 ano	158	82,30%
	1 a 2 anos	25	13,00%
	2 a 3 anos	5	2,60%
	> 3 anos	4	2,10%
Recidiva	Sim	66	40,50%
	Não	97	59,50%
Tratamento prévio	Sim	23	13,10%
	Não	153	86,90%
Tratamento	Cirurgia	60	31,30%
	Cirurgia + QT	91	47,40%
	Sem Tratamento	27	14,10%
Velocidade de crescimento	QT	14	7,30%
	Rápido	138	71,90%
	Lento	54	28,10%

QT: Quimioterapia antineoplásica.

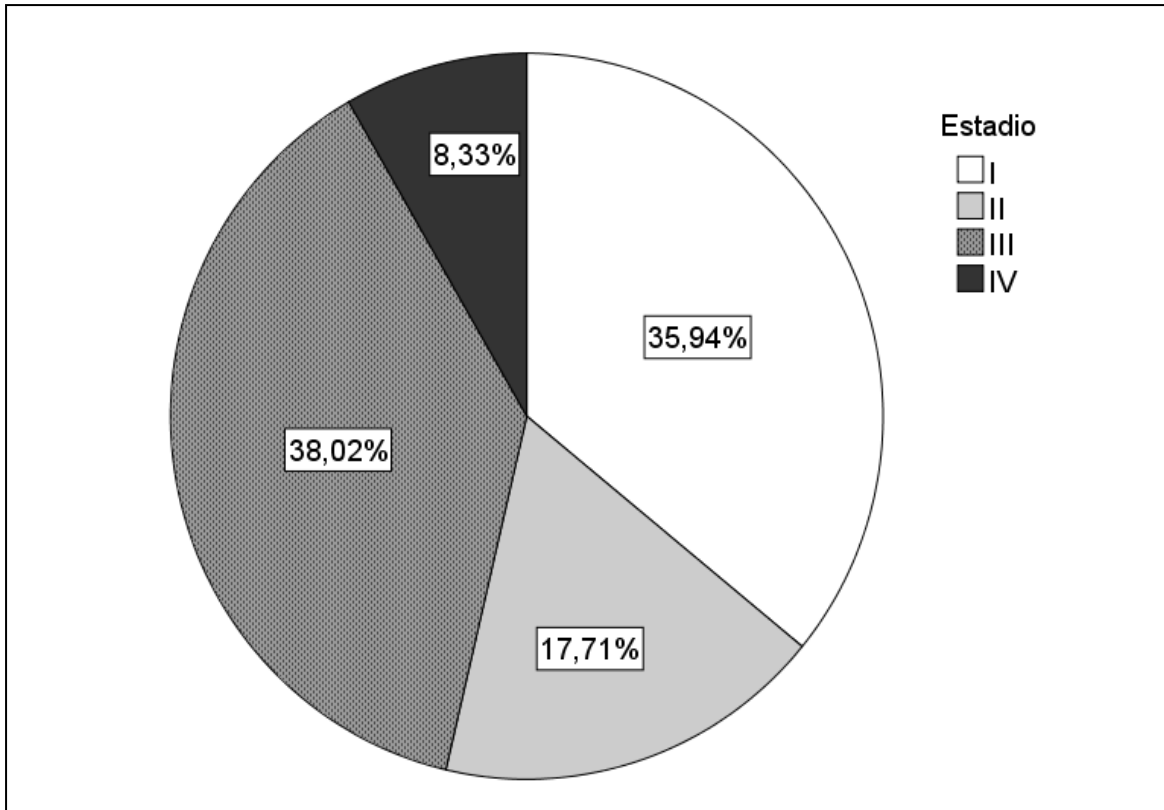


Figura 3: Representação gráfica dos estádios dos cães com mastocitoma, atendidos no Hospital Veterinário Governador Laudo Natel–FCAV-UNESP/Jaboticabal, no período de 2005 a 2015., segundo o Sistema de Estadiamento Clínico para o mastocitoma canino, proposto pela Organização Mundial da Saúde (OMS).

As variáveis histológicas apresentaram as seguintes frequências absolutas e relativas, segundo os prontuários: 18 pacientes com grau I (11,8%), 112 com grau II (73,7%) e 22 casos de mastocitomas de grau III (14,5%) de acordo com Patnaik et al. (1984). Segundo a classificação de Kiupel et al. (2011), 37 casos foram classificados como de alto grau (35,2%) e 68 como baixo grau (64,8%) (Figura 4).

O método mais utilizado para o diagnóstico do mastocitoma foi punção aspirativa por agulha fina (PAAF) associado com histopatologia (HT), totalizando 39,8% dos nódulos (n=66), seguido pela HT com 37,3% (n=62).

Tabela 4: Distribuição das variáveis histológicas e métodos utilizados para diagnóstico em número relativo (N) e absoluto (%) de cães com mastocitoma atendidos no Hospital Veterinário Governador Laudo Natel-FCAV-UNESP/Jaboticabal, no período de 2005 a 2015.

Variável		N	%
Grau histopatológico segundo Patnaik et al.	I	18	11,80%
	II	112	73,70%
	III	22	14,50%
Grau histopatológico segundo Kiupel et al.	Alto	37	35,20%
	Baixo	68	64,80%
Método Diagnóstico	PAAF	38	22,90%
	HT	62	37,30%
	PAAF/HT	66	39,80%

PAAF: Punção Aspirativa por Agulha Fina; HT: Histopatológico.

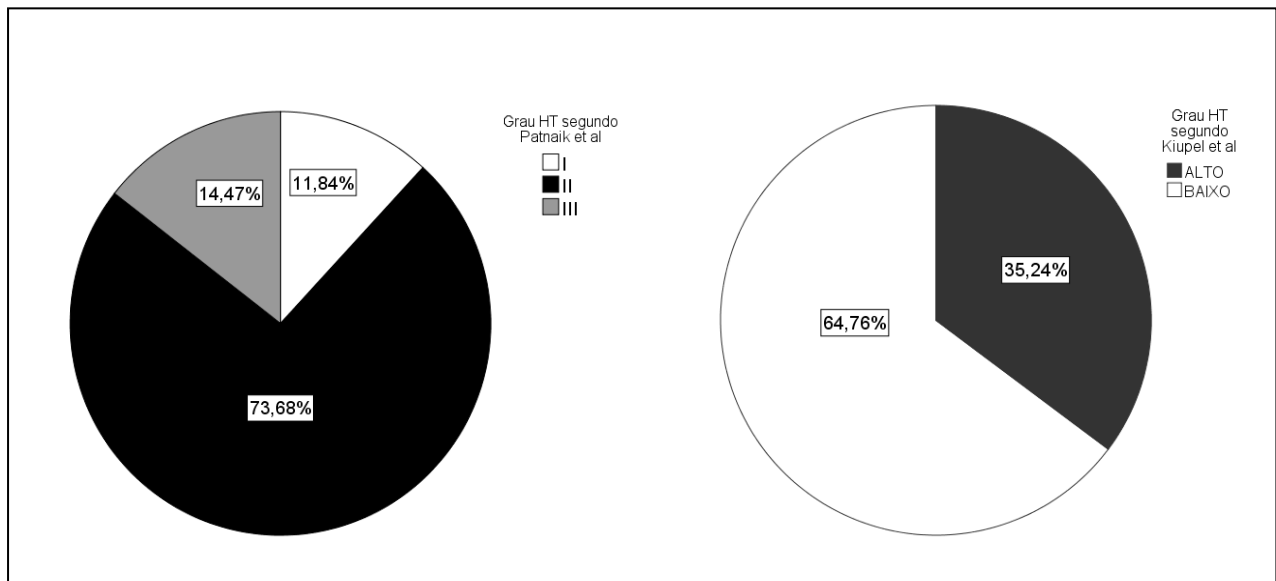


Figura 4: Representação gráfica das variáveis histológicas segundo Patnaik et al (1984) e Kiupel et al (2011) dos cães com mastocitoma, atendidos no Hospital Veterinário Governador Laudo Natel-FCAV-UNESP/Jaboticabal, no período de 2005 a 2015.

A distribuição das localizações dos tumores está representada na Figura 5. Destes, 16,7% (n=32) estavam localizados em membro pélvico, seguido por nódulos em membro torácico (10,4%; n=20). As localizações dos nódulos cuja frequência relativa era inferior a 5% foram agrupados na categoria outros (26,6%). Os nódulos referentes a região abdominal indicam a região cutânea e não nódulos cavitários.

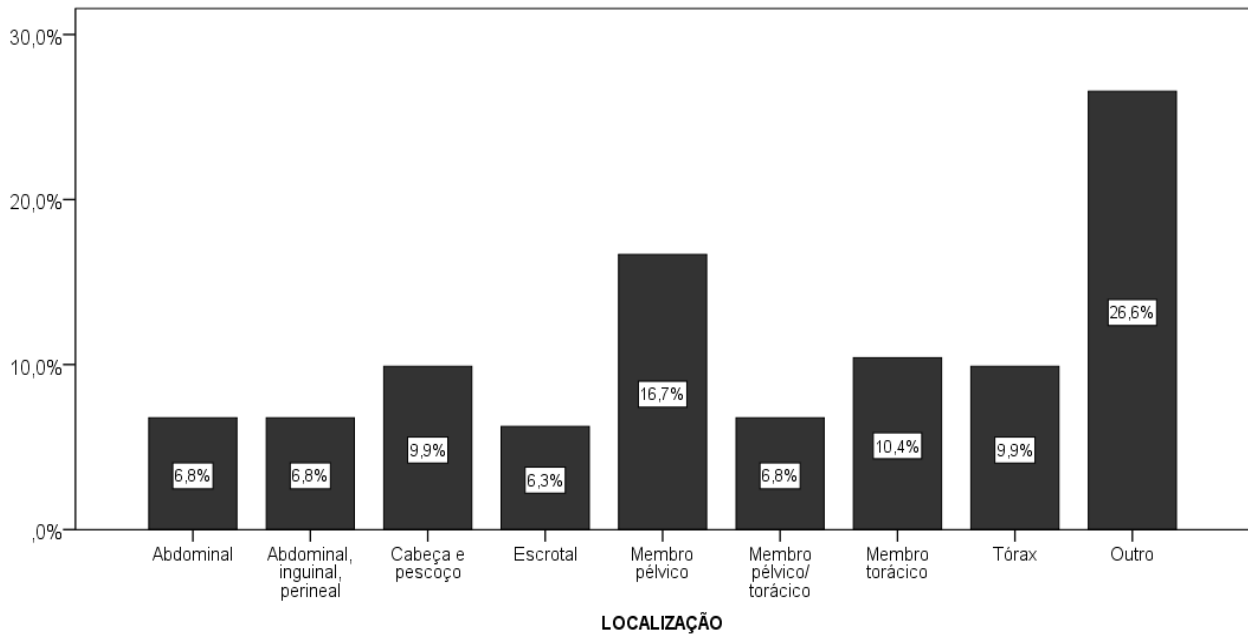


Figura 5: Distribuição dos registros conforme a localização dos mastocitomas em cães que foram atendidos no Hospital Veterinário Governador Laudo Natel-FCAV-UNESP/Jaboticabal, no período de 2005 a 2015.

Na tabela 5, tem-se a análise da associação das variáveis epidemiológicas, clínicas e histológicas dos animais estudados em relação à presença de nódulos múltiplos/solitários. Não houve associação estatística entre a variável de interesse e as seguintes variáveis: sexo ($p=0,432$), idade do animal ($p=0,985$), presença de ulceração ($p=0,933$), consistência ($p=0,376$), velocidade do crescimento ($p=0,652$), tamanho do nódulo ($p=0,935$), linfonodo N1 ($p=0,787$), metástases ($p=0,374$), tempo de evolução ($p=0,773$), tratamento aplicado ($p=0,771$) e método diagnóstico ($p=0,0504$). É digno de nota que para todas estas variáveis, independente dos valores que elas assumam, a proporção de animais diagnosticados com nódulos múltiplos e aqueles diagnosticados com nódulo solitário era praticamente 2:3, sendo que animais do sexo feminino com tumores múltiplos perfaziam 42,1% ($n=45$), e as cadelas com nódulos solitários representavam 57,9% ($n=62$).

A associação estatística foi observada apenas quando se avaliou a presença de nódulos solitários/múltiplos e o grau histológico segundo Patnaik e colaboradores ($p=0,008$) e Kiupel e colaboradores ($p=0,004$), sendo que nódulos com piores prognósticos eram mais frequentes nos animais diagnosticados com múltiplos nódulos, independente da classificação histológica empregada. Também foi observada a associação entre a presença de nódulos múltiplos com estadio II ou IV ($p<0,001$) e com a presença de recidiva ($p=0,001$).

Tabela 5: Distribuição das variáveis epidemiológicas, clínicas e histológicas em número relativo (N) e absoluto (%) dos cães com mastocitoma e atendidos no Hospital Veterinário Governador Laudo Natel-FCAV-UNESP/Jaboticabal, no período de 2005 a 2015, conforme a presença de nódulo solitário ou múltiplos.

		Nódulos						p
		Múltiplos		Solitário		Total		
		N	N	N	N	N	N	
Raça	Boxer	18	45,0%	22	55,0%	40	100,0%	0,461
	Labrador	6	33,3%	12	66,7%	18	100,0%	
	Pit bull	13	48,1%	14	51,9%	27	100,0%	
	Pinscher	5	35,7%	9	64,3%	14	100,0%	
	Beagle	0	0,0%	1	100,0%	1	100,0%	
	Bernesese	1	100,0%	0	0,0%	1	100,0%	
	Cocker	2	100,0%	0	0,0%	2	100,0%	
	Teckel	0	0,0%	4	100,0%	4	100,0%	
	Dogue alemão	1	50,0%	1	50,0%	2	100,0%	
	Fila	3	100,0%	0	0,0%	3	100,0%	
	Fox paulistinha	1	33,3%	2	66,7%	3	100,0%	
	Mastim	0	0,0%	1	100,0%	1	100,0%	
	Outras	8	38,1%	13	61,9%	21	100,0%	
	Akita	0	0,0%	1	100,0%	1	100,0%	
	Rottweiler	1	20,0%	4	80,0%	5	100,0%	
	SRD	16	34,8%	30	65,2%	46	100,0%	
Poodle	1	33,3%	2	66,7%	3	100,0%		
Sexo	Masculino	31	36,5%	54	63,5%	85	100,0%	0,432
	Feminino	45	42,1%	62	57,9%	107	100,0%	
Idade	2 a 6 a	15	38,5%	24	61,5%	39	100,0%	0,985
	7 a 11 a	48	40,0%	72	60,0%	120	100,0%	
	12 a 16 a	13	39,4%	20	60,6%	33	100,0%	
Ulceração	Sim	26	40,0%	39	60,0%	65	100,0%	0,933
	Não	50	39,4%	77	60,6%	127	100,0%	
Consistência	Firme	35	36,5%	61	63,5%	96	100,0%	0,376
	Macio	41	42,7%	55	57,3%	96	100,0%	
Tamanho	>3 cm	30	40,0%	45	60,0%	75	100,0%	0,925
	< 3 cm	46	39,3%	71	60,7%	117	100,0%	
Linfonodo	N1	25	41,0%	36	59,0%	61	100,0%	0,787
	N0	51	38,9%	80	61,1%	131	100,0%	
Metástase	M1	8	50,0%	8	50,0%	16	100,0%	0,374
	M0	68	38,6%	108	61,4%	176	100,0%	
Tempo de Evolução	até 1 ano	61	38,6%	97	61,4%	158	100,0%	0,773
	1 a 2 a	10	40,0%	15	60,0%	25	100,0%	
	2 a 3 a	3	60,0%	2	40,0%	5	100,0%	
	> 3 a	2	50,0%	2	50,0%	4	100,0%	

Continua

Tabela 5: Distribuição das variáveis epidemiológicas, clínicas e histológicas em número relativo (N) e absoluto (%) dos cães com mastocitoma e atendidos no Hospital Veterinário Governador Laudo Natel-FCAV-UNESP/Jaboticabal, no período de 2005 a 2015, conforme presença de nódulo solitário ou múltiplos.

		Nódulos						p
		Múltiplos		Solitário		Total		
		N	N	N	N	N	N	
Tratamento	Sem tratamento	9	33,3%	18	66,7%	27	100,0%	0,771
	cirurgia	22	36,7%	38	63,3%	60	100,0%	
	QT	6	42,9%	8	57,1%	14	100,0%	
	cirurgia + QT	39	42,9%	52	57,1%	91	100,0%	
Velocidade de crescimento	Rápido	56	40,6%	82	59,4%	138	100,0%	0,652
	Lento	20	37,0%	34	63,0%	54	100,0%	
Grau HP segundo Patnaik et al	I	5	27,8%	13	72,2%	18	100,0%	0,008*
	II	39	34,8%	73	65,2%	112	100,0%	
	III	15	68,2%	7	31,8%	22	100,0%	
Grau HP segundo Kiupel et al	Alto	21	56,8%	16	43,2%	37	100,0%	0,004*
	Baixo	19	27,9%	49	72,1%	68	100,0%	
Recidiva	Sim	32	48,5%	34	51,5%	66	100,0%	0,001*
	Não	28	28,9%	69	71,7%	97	100,0%	
Estadio	III ou IV	67	75,3%	22	24,7%	89	100,0%	<0,001*
	I ou II	9	8,7%	94	91,3%	103	100,0%	
Método diagnóstico	PAAF	15	39,5%	23	60,5%	38	100,0%	0,504
	HT	23	37,1%	39	62,9%	62	100,0%	
	PAAF/HT	31	47,0%	35	53,0%	66	100,0%	
Ano	2005	0	0,0%	2	100,0%	2	100,0%	0,477
	2006	1	33,3%	2	66,7%	3	100,0%	
	2007	2	15,4%	11	84,6%	13	100,0%	
	2008	7	50,0%	7	50,0%	14	100,0%	
	2009	3	50,0%	3	50,0%	6	100,0%	
	2010	8	57,1%	6	42,9%	14	100,0%	
	2011	4	28,6%	10	71,4%	14	100,0%	
	2012	14	48,3%	15	51,7%	29	100,0%	
	2013	8	36,4%	14	63,6%	22	100,0%	
	2014	12	50,0%	12	50,0%	24	100,0%	
	2015	11	42,3%	15	57,7%	26	100,0%	

HT: Histopatológico; PAAF: Punção Aspirativa por Agulha Fina; QT: Quimioterapia antineoplásica.

*p<0,005, Teste do qui-quadrado.

Por outro lado, a tabela 6 descreve a análise da associação das variáveis epidemiológicas, clínicas e histológicas dos animais estudados de acordo com a classificação histológica de Kiupel e colaboradores (2011). Foi possível observar associação estatística entre o grau histológico e o tamanho do tumor (p=0,001), a consistência (p=0,028) e a velocidade de crescimento nódulo (p<0,001); Presença

de linfonodo N1 ($p < 0,001$) e o tratamento empregado ($p = 0,002$). Nódulos de com tamanho superior a três centímetros (56,8%, $n = 21$) e de crescimento rápido (52,9%; $n = 36$), eram mais frequentes nos tumores de alto grau. Presença de linfonodos N1 (80,6%; $n = 25$) e tratamentos quimioterápicos (83,3%; $n = 5$) também eram mais frequentes neste grau histológico. As demais variáveis não tiveram associação estatística.

Tabela 6: Distribuição das variáveis epidemiológicas, clínicas e histológicas em número relativo (N) e absoluto (%) dos cães com mastocitoma e atendidos no Hospital Veterinário Governador Laudo Natel–FCAV–UNESP/Jaboticabal, no período de 2005 a 2015, de acordo com a classificação de Kiupel e colaboradores (2011).

		Grau HT segundo Kiupel et al. (2011)						p
		Alto		Baixo		Total		
		N	%	N	%	N	%	
Raça	Boxer	6	33,3%	12	66,7%	18	100,0%	0,277
	Labrador	1	10,0%	9	90,0%	10	100,0%	
	Pit bull	5	31,3%	11	68,8%	16	100,0%	
	Pinscher	6	75,0%	2	25,0%	8	100,0%	
	Beagle	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
	Bernesse	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
	Cocker	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
	Teckel	0	0,0%	1	100,0%	1	100,0%	
	Dogue alemão	0	0,0%	1	100,0%	1	100,0%	
	Fila	0	0,0%	1	100,0%	1	100,0%	
	Fox paulistinha	2	66,7%	1	33,3%	3	100,0%	
	Mastim	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
	Outras	7	35,0%	13	65,0%	20	100,0%	
	Akita	0	0,0%	1	100,0%	1	100,0%	
	Rottweiler	2	66,7%	1	33,3%	3	100,0%	
	SRD	8	34,8%	15	65,2%	23	100,0%	
	Poodle	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
Sexo	Masculino	15	34,1%	29	65,9%	44	100,0%	0,853
	Feminino	22	36,1%	39	63,9%	61	100,0%	
Idade	2 a 6 a	11	47,8%	12	52,2%	23	100,0%	0,359
	7 a 11 a	21	31,8%	45	68,2%	66	100,0%	
	12 a 16 a	5	31,3%	11	68,8%	16	100,0%	
Ulceração	Sim	14	48,3%	15	51,7%	29	100,0%	0,084
	Não	23	30,3%	53	69,7%	76	100,0%	
Consistência	Firme	23	46,0%	27	54,0%	50	100,0%	0,028*
	Macio	14	25,5%	41	74,5%	55	100,0%	
Tamanho	>3 cm	21	56,8%	16	43,2%	37	100,0%	0,001*
	< 3 cm	16	23,5%	52	76,5%	68	100,0%	

Continua

Tabela 6: Distribuição das variáveis epidemiológicas, clínicas e histológicas em número relativo (N) e absoluto (%) dos cães com mastocitoma e atendidos no Hospital Veterinário Governador Laudo Natel–FCAV-UNESP/Jaboticabal, no período de 2005 a 2015, de acordo com a classificação de Kiupel e colaboradores.

		Grau HT segundo Kiupel et al. (2011)						p
		Alto		Baixo		Total		
		N	%	N	%	N	%	
Linfonodo	N1	25	80,6%	6	19,4%	31	100,0%	<0,001*
	N0	12	16,2%	62	83,8%	74	100,0%	
Tempo de evolução	até 1 ano	35	39,8%	53	60,2%	88	100,0%	0,142
	1 a 2 a	1	11,1%	8	88,9%	9	100,0%	
	2 a 3 a	1	25,0%	3	75,0%	4	100,0%	
	> 3 a	0	0,0%	4	100,0%	4	100,0%	
	Sem tratamento	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
Tratamento	Cirurgia	6	16,7%	30	83,3%	36	100,0%	0,002*
	QT	5	83,3%	1	16,7%	6	100,0%	
	Cirurgia + QT	26	41,3%	37	58,7%	63	100,0%	
Velocidade de crescimento	Rápido	36	52,9%	32	47,1%	68	100,0%	<0,001*
	Lento	1	2,7%	36	97,3%	37	100,0%	
Grau HPT segundo Patnaik et al	I	0	0,0%	10	100,0%	10	100,0%	<0,001*
	II	26	31,0%	58	69,0%	84	100,0%	
	III	10	100,0%	0	0,0%	10	100,0%	
Método diagnóstico	PAAF	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0,799
	HT	15	45,5%	18	54,5%	33	100,0%	
	PAAF/HT	20	42,6%	27	57,4%	47	100,0%	

HT: Histopatológico; PAAF: Punção Aspirativa por Agulha Fina; QT: Quimioterapia antineoplásica.
*p<0,005, Teste do qui-quadrado.

Na tabela 7 temos as associações epidemiológicas, clínicas e histológicas dos animais conforme a classificação de Patnaik e colaboradores (1984). Neste, as variáveis raça e sexo diferem proporcionalmente entre os grupos histológicos (p=0,008 e 0,040 respectivamente). Presença de linfonodo N1 e velocidade de crescimento rápido também tiveram associação com o grau histológico (p=0,002 e 0,001).

Tabela 7: Distribuição das variáveis epidemiológicas, clínicas e histológicas em número relativo (N) e absoluto (%) dos cães com mastocitoma e atendidos no Hospital Veterinário Governador Laudo Natel–FCAV-UNESP/Jaboticabal, no período de 2005 a 2015, de acordo com a classificação de Patnaik e colaboradores (1984).

		Grau HT segundo Patnaik et al. (1984)								p
		III		II		I		Total		
		N	%	N	%	N	%	N	%	
Raça	Boxer	5	16,7%	21	70,0%	4	13,3%	30	100,0%	0,008*
	Labrador	0	0,0%	7	53,8%	6	46,2%	13	100,0%	
	Pit bull	3	13,0%	17	73,9%	3	13,0%	23	100,0%	
	Pinscher	2	18,2%	8	72,7%	1	9,1%	11	100,0%	
	Beagle	0	0,0%	1	100,0%	0	0,0%	1	100,0%	
	Bernesse	1	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	100,0%	
	Cocker	0	0,0%	0	0,0%	1	100,0%	1	100,0%	
	Teckel	1	100,0%	3	100,0%	0	0,0%	4	100,0%	
	Dogue alemão	0	0,0%	0	0,0%	1	100,0%	1	100,0%	
	Fila	0	0,0%	3	100,0%	0	0,0%	3	100,0%	
	Fox paulistinha	0	0,0%	3	100,0%	0	0,0%	3	100,0%	
	Mastim	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
	Outras	4	19,0%	16	76,2%	1	4,8%	21	100,0%	
	Akita	0	0,0%	1	100,0%	0	0,0%	1	100,0%	
	Rottweiler	1	25,0%	2	50,0%	1	25,0%	4	100,0%	
	Srd	5	15,2%	28	84,8%	0	0,0%	33	100,0%	
Poodle	0	0,0%	2	100,0%	0	0,0%	2	100,0%		
Sexo	Masculino	15	22,7%	44	66,7%	7	10,6%	66	100,0%	0,040*
	Feminino	7	8,1%	68	79,1%	11	12,8%	86	100,0%	
Idade	2 a 6 anos	3	8,8%	27	79,4%	4	11,8%	34	100,0%	0,845
	7 a 11 anos	16	16,8%	68	71,6%	11	11,6%	95	100,0%	
	12 a 16 anos	3	13,0%	17	73,9%	3	13,0%	23	100,0%	
Ulceração	Sim	9	18,0%	36	72,0%	5	10,0%	50	100,0%	0,643
	Não	13	12,7%	76	74,5%	13	12,7%	102	100,0%	
Consistência	Macio	9	12,0%	56	74,7%	10	13,3%	75	100,0%	0,630
	Firme	13	16,9%	56	72,7%	8	10,4%	77	100,0%	
Tamanho	>3 cm	13	21,3%	42	68,9%	6	9,8%	61	100,0%	0,138
	< 3 cm	9	9,9%	70	76,9%	12	13,2%	91	100,0%	
Linfonodo	N1	13	28,3%	31	67,4%	2	4,3%	46	100,0%	0,002*
	N0	9	8,5%	81	76,4%	16	15,1%	106	100,0%	
Metástase	M1	4	33,3%	8	66,7%	0	0,0%	12	100,0%	0,089
	M0	18	12,9%	104	74,3%	18	12,9%	140	100,0%	

Continua

Tabela 7: Distribuição das variáveis epidemiológicas, clínicas e histológicas em número relativo (N) e absoluto (%) dos cães com mastocitoma e atendidos no Hospital Veterinário Governador Laudo Natel–FCAV-UNESP/Jaboticabal, no período de 2005 a 2015, de acordo com a classificação de Patnaik e colaboradores.

		Grau HT segundo Patnaik et al. (1984)								P
		III		II		I		Total		
		N	%	N	%	N	%	N	%	
Tempo de evolução	Até 1 ano	22	17,7%	89	71,8%	13	10,5%	124	100,0%	0,105
	1 a 2 a	0	0,0%	14	73,7%	5	26,3%	19	100,0%	
	2 a 3 a	0	0,0%	5	100,0%	0	0,0%	5	100,0%	
	> 3 a	0	0,0%	4	100,0%	0	0,0%	4	100,0%	
Tratamento	Sem tratamento	1	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	100,0%	0,104
	Cirurgia	5	8,8%	42	73,7%	10	17,5%	57	100,0%	
	QT	1	16,7%	5	83,3%	0	0,0%	6	100,0%	
Velocidade de crescimento	Cirurgia + QT	15	17,0%	65	73,9%	8	9,1%	88	100,0%	0,001*
	Rápido	21	20,2%	76	73,1%	7	6,7%	104	100,0%	
Método diagnóstico	Lento	1	2,1%	36	75,0%	11	22,9%	48	100,0%	0,083
	PAAF	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
	HT	14	23,0%	37	60,7%	10	16,4%	61	100,0%	
	PAAF/HT	7	10,8%	51	78,5%	7	10,8%	65	100,0%	

HT: Histopatológico; PAAF: Punção Aspirativa por Agulha Fina; QT: Quimioterapia antineoplásica.
*p<0,005, Teste do qui-quadrado.

6 DISCUSSÃO

Os mastocitomas cutâneos são neoplasias de alta incidência em cães, e de comportamento muito variado (LONDON; SEGUIN, 2003). Em relação ao sexo, não houve diferença estatística significativa entre fêmeas (55,7%) e machos (44,3%). Vários autores afirmam que nenhum estudo até o momento determinou a prevalência relacionada ao sexo (STANNARD; PULLEY, 1990; OGILVIE; MOORE, 1995; SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 1996; LONDON; SEGUIN, 2003; THAMM; VAIL, 2007; COSTA-CASAGRANDE et al., 2008), embora alguns autores relatam uma maior incidência em fêmeas, fêmeas castradas e machos intactos (SIMÕES; SCHONING; BUTINE, 1994).

Foi observado maior ocorrência de mastocitoma em cães com idade entre 7 a 11 anos (62,5%), similar a dados encontrados por alguns autores que afirmam maior frequência de neoplasias cutâneas em cães idosos, entre oito a dez anos (DOBSON; SCASE, 2007; LONDON, 2010), e com Costa-Casagrande e colaboradores (2008) que verificaram maior prevalência em cães com 9 a 11 anos, apesar de já terem sido relatados em caninos jovens com menos de seis meses de idade (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 1996; AIELLO et al., 1998).

Em relação às raças dos animais acometidos pelo mastocitoma, foi verificado uma maior predisposição em cães SRD (23,96%), seguida da raça Boxer (20,83%). Apesar dos cães SRD não serem os mais citados na literatura, a maior incidência destes pode estar relacionada à predominância da casuística do Hospital Veterinário. Gilson e Page (1998) observaram em seus estudos que os mastocitomas envolvem principalmente cães braquicefálicos, corroborando este estudo que demonstra ser o Boxer uma das raças mais acometidas. Costa-Casagrande e colaboradores (2008) em um estudo realizado em São Paulo, encontraram uma prevalência de 38,8% em cães da raça Boxer, seguido por cães SRD (26,5%). Em relação à incidência em cães da raça Boxer, os resultados corroboram aos achados de diversos autores que afirmam ser essa uma das raças predispostas ao mastocitoma (MADEWELL; THEILEN, 1987; GROSS; IHRHE; WALDER, 1992; KUMMEL, 1996; SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 1996; WARLAND; DOBSON, 2013; MILLER et al., 2014). Ogilvie e Moore (1995) afirmam que o mastocitoma nessa raça apresenta-se com menor grau de malignidade.

Ainda em relação aos cães da raça Boxer, acredita-se que esses pacientes sejam portadores de oncogenes que possam ser transmitidos aos seus descendentes e em combinação a deficiência imunológica, essa associação de fatores genéticos explicaria a alta incidência da doença nesses animais (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 1996).

Do total de 192 animais estudados foi possível determinar que as regiões corpóreas mais acometidas foram os membros pélvicos (16,7%), seguido pelos membros torácicos (10,42%), cabeça e pescoço (9,46%), o que também foi observado por Costa-Poggiani e colaboradores (2012). Já Welle e colaboradores (2008) afirmam ser o mastocitoma cutâneo mais comumente encontrado no tronco (50-60%), seguido das extremidades (25-40%), cabeça e pescoço (10%). Dobson e Cohen (2004) e Navega (2011) afirmam que os tumores na cabeça estão associados a um pior prognóstico quando comparados com os que se originam nos membros, porém London e Seguin (2003) afirmam ausência de evidências definitivas sobre quais regiões do corpo estariam associadas a um comportamento mais maligno. No entanto, nesse estudo, o grau de malignidade não foi relacionado com a localização do corpo.

Em relação às variáveis clínicas, 65 animais possuíam nódulos ulcerados (33,9%), sendo a ulceração, o eritema e o prurido associados a tumores de pior prognóstico (THAMM; MAULDIN; VAIL, 1999; MULLINS et al., 2006). Mastocitomas caninos têm sido observados originando-se a partir de dermatites ou lesões crônicas (COUTO, 2001).

Cento e dezesseis animais apresentavam nódulos solitários (60,4%) e 50% deles tinham consistência firme, corroborando Dobson e Scase (2007), que afirmam que o mastocitoma cutâneo normalmente é uma lesão solitária e sólida.

Os nódulos acima de três centímetros totalizaram 39,1% dos casos, sendo esses os tumores com pior prognóstico, corroborando com os dados obtidos no estudo realizado por Mullins e colaboradores (2006). Dos pacientes deste estudo, 71,9% deles apresentaram nódulos com crescimento rápido, possuindo desta forma pior prognóstico (VAIL, 1996; THAMM; VAIL, 2007; WELLE et al., 2008). Para Macy (1985), a velocidade de crescimento é que determina o comportamento biológico do mastocitoma canino e não o tamanho do tumor.

Foi observado que os pacientes com mastocitomas associados com a presença de lesões metastáticas (estadiamento IV), totalizavam 8,3% dos cães, 71 animais

apresentaram lesões metastáticas em linfonodos regionais - N1 (31,8%) e 66 pacientes (40,5%) apresentaram recidiva, estando as recidivas pós-cirúrgicas associadas a prognósticos reservados (THAMM; VAIL, 2007), assim como as metástases em linfonodos (THAMM; TUREK; VAIL, 2006). Macy (1985) cita que a taxa de mortalidade de cães com mastocitoma associadas à recidiva ou metástases varia de 13 a 94%, dependendo da classificação histológica.

O tempo de evolução clínica do tumor foi de um ano em 158 pacientes (82,3%), seguido por 25 pacientes (13%) que apresentaram evolução entre 1 e 2 anos. London e Seguin (2003) citam que nem sempre o tempo de evolução das lesões permite estimar o comportamento biológico do mastocitoma. Em um estudo desenvolvido por Kiupel e colaboradores (2011) os machos idosos apresentaram tempos de sobrevida menores do que as fêmeas e os pacientes da raça Boxer e os idosos demonstraram maior predisposição para desenvolver mastocitomas múltiplos.

Quase a metade dos pacientes (47,4%) foram submetidos ao tratamento cirúrgico e quimioterápico antineoplásico, sendo que em 31,3% deles foram realizados apenas o procedimento cirúrgico. Em um estudo de Miller e colaboradores (2014) foi verificado que o tratamento cirúrgico acompanhado de quimioterapia antineoplásica apresentou uma sobrevida de 278 dias quando comparado ao tratamento único de quimioterapia (vimblastina e prednisolona), com sobrevida de 91 dias. Hahn e colaboradores (2010) também demonstraram em seu estudo que o uso de masitinib aumenta a sobrevida em cães com mastocitoma não ressecionável grau II e III. Catorze animais realizaram como tratamento apenas o protocolo de quimioterapia antineoplásica. Vale salientar que a quimioterapia antineoplásica como tratamento isolado, é indicado em casos de tumores disseminados, para promover citorredução (ROGERS, 1996) bem como em casos de mastocitoma de grau elevado ou não determinado, onde a cirurgia não pode ser realizada (LONDON; SEGUIN, 2003).

Em relação ao método mais utilizado para o diagnóstico do mastocitoma, a punção aspirativa por agulha fina (PAAF) associada com a histopatologia (HT), totalizou 39,8% dos casos, seguido pela HT com 37,3%. A PAAF é um excelente método diagnóstico para os tumores de células redondas segundo alguns autores (AIELLO et al., 1998; ELMSLIE, 2003; LONDON; SEGUIN, 2003; ROCHA et al., 2004) sendo indicado a histopatologia para classificá-los quanto ao grau histológico (LONDON; SEGUIN, 2003; COSTA-CASAGRANDE et al., 2008).

Em relação às variáveis histológicas, 11,8% dos pacientes apresentaram mastocitoma grau I, 73,7% grau II e 14,5% grau III de acordo com Patnaik e colaboradores (1984). Diferentes dados foram obtidos por Furlani (2004), avaliando os mastocitomas também no Hospital Veterinário Governador Laudo Natel da UNESP/ Câmpus Jaboticabal, entre 2001-2004, que determinou que 36,67% (n=30) deles eram grau I, 33,33% grau II e 30% grau III. Patnaik e colaboradores (1984) afirmam que os mastocitomas grau I representam de 30 a 55% dos casos, grau II de 25 a 45% e os de grau III de 20 a 40%. Segundo alguns autores o mastocitoma grau I apresenta comportamento benigno sendo que a excisão cirúrgica normalmente resulta em cura (PATNAIK et al., 1984; LONDON; SEGUIN, 2003).

Já segundo a classificação de Kiupel e colaboradores (2011), 35,2% apresentaram alto grau e 64,8% baixo grau. No presente estudo, todos os mastocitomas grau I segundo Patnaik et al. (1984) foram classificados como baixo grau (n=7) segundo Kiupel et al. (2011), 90% (n=63) dos graduados como II foram classificados como baixo grau e apenas 10% (n=7) foi classificado como alto grau. Dentre os tumores graduados como grau III (n=11), 10 foram classificados como alto grau e apenas 1 como baixo grau. A classificação histológica é o fator prognóstico mais consistente na avaliação de cães com mastocitoma e está relacionado à sobrevida, porém não permite estimar o comportamento tumoral em todos os pacientes (PATNAIK et al., 1984). Mastocitomas de alto grau foram associadas com menor tempo livre de doença, ou desenvolvimento de um novo tumor, e com menor tempo de sobrevida (KIUPEL et al., 2011).

7 CONCLUSÕES

Com este estudo, pode-se concluir que cães sem raça definida são os mais acometidos pelo mastocitoma cutâneo, seguido por cães da raça Boxer, com idade variando entre 7 e 11 anos, não sendo observado predileção sexual.

Os nódulos eram predominantemente não ulcerados, solitários e menores que três centímetros. A maioria dos pacientes apresentou mastocitoma grau II segundo Patnaik et al (1984) e baixo grau segundo Kiupel et al (2011), não sendo observado na maioria deles recidiva, nem metástase em linfonodos e a distância. O diagnóstico mais utilizado foi à punção aspirativa por agulha fina associada ao histopatológico. Pacientes com nódulos múltiplos apresentaram piores prognósticos.

Em relação à localização, os nódulos se encontravam predominantemente em membros pélvicos e torácicos, seguido por cabeça e pescoço. A consistência dos nódulos era tanto firme quanto macia, e a metade dos pacientes foram submetidos ao procedimento cirúrgico associado da quimioterapia antineoplásica.

Estudos retrospectivos relacionados à epidemiologia, aspectos clínicos e histopatológicos são de grande importância para o médico veterinário, para que possamos compreender através de dados estatísticos o comportamento das neoplasias, minimizando ou prevenindo a ocorrência em nossos pacientes.

REFERÊNCIAS

AIELLO, S. E. et al. **The Merck Veterinary Manual**. 8.ed. Philadelphia: National Publishing, 1998.

BAKER, K. P.; THOMSETT, L. R. **Canine and Feline Dermatology**. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1990.

BAKER-GABB, M.; HUNT, G. B.; FRANCE, M. P. Soft tissue sarcomas and mast cell tumours in dogs; clinical behaviour and response to surgery. **Australian veterinary journal**, v.81, p.732-738, 2003.

BALLEGEER, E. A.; FORREST, L. J.; DICKINSON, R. M.; SCHUTTEN, M.; DELANEY, F. A.; YOUNG, K. M. Correlation of ultrasonographic appearance of lesions and cytologic and histologic diagnoses in splenic aspirates from dogs and cats: 32 cases (2002-2005). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.230, p.690-696, 2007.

BLACKWOOD, L. et al. European consensus document on mast cell tumours in dogs and cats. **Veterinary and Comparative Oncology**, Oxford, v.10, n.3, p.1-29, Sep. 2012.

BOSTOCK, D. E. et al. Nucleolar organizer regions as indicators of post-surgical prognosis in canine spontaneous mast cell tumours. **British Journal of Cancer**, London, v.59, n.6, p.915-918, June 1989.

COSTA-CASAGRANDE, T. A.; ELIAS, D. S.; MELO, S. R.; MATERA, J. M. Estudo retrospectivo do mastocitoma canino no serviço de cirurgia de pequenos animais – Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo. **Archives of Veterinary Science**, n.13, v.3, p.176-183, 2008.

COSTA-POGGIANI, S. S. C.; TERRA, E. M.; TORRES-NETO, R.; TINUCCI-COSTA, M.; AMORIN, R. L. Canine Cutaneous Mast Cell Tumor: Biologic Behavior and Its Correlation with Prognostic Indicators. **Open J Vet Med**. v.2, p.255-261, 2012.

COUTO, C. G. Neoplasia selecionadas em cães e gatos. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. P.897-908.

DALECK, C. R. et al. Mastocitoma. In: DALECK C. R., DE NARDI A. B.; RODASKI S. (Ed.) **Oncologia em cães e gatos**, São Paulo: Ed. Roca, 2009. p.282-292.

DOBSON, J. M.; COHEN, S. Treatment of canine mast cell tumours with prednisolone and radiotherapy. **Veterinary and Comparative Oncology**, v.2, p.132-141, 2004.

DOBSON, J. M.; SCASE, T. Advances in the diagnosis and management of cutaneous mast cell tumours in dogs. **Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v.48, n.8, p.424-431, Aug. 2007.

ELMSLIE, R. Combination chemotherapy with and without surgery for dogs with high grade mast cell tumors with regional lymph node metastases. **Veterinary Cancer Society Newsletter**, p.6–7, 1996.

ELMSLIE, R. E. Mastocitoma. In: TILLEY, L. P.; SMITH, F. K. **Consulta Veterinária em 5 minutos – Espécies Canina e Felina**. Barueri: Manole, 2003. p.1423.

FORREST, L. J. Diagnostic imaging in oncology. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. (Ed.) **Small animal clinical oncology**, Ed. Saunders Elsevier, St. Louis, 4th Ed., 2007. p.97-111.

FRIMBERGER, A. E. et al. Radiotherapy of incompletely resected, moderately differentiated mast cell tumors in the dog: 37 cases (1989–1993). **Journal of the American Animal Hospital Association**, South Bend, v.33, n.4, p.320–324, July-Aug. 1997.

GARTNER, L. P.; HIATT, J. L. **Tratado de Histologia**. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

GERRITSEN, R. J. et al. Multiagent chemotherapy for mast cell tumors in the dog. **Veterinary Quarterly**, Boston, v.20, n.1, p.28-31, Jan. 1998.

GILSON, S.D.; PAGE, R.L. Princípios de Oncologia. In: BIRCHARD, S.J.; SHERDING, R. G. **Manual Saunders: Clínica de Pequenos Animais**. São Paulo: Roca, 1998. p.209-217.

GOLDSCHMIDT, M. H.; SHOFER, F. S. **Skin tumors of the dog and cat**. Oxford: Pergamon Press, 1992. p.316.

GOVIER, S. M. Principles of Treatment for Mast Cell Tumors. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v.18, p.103-106, 2003.

GROSS, L. T.; IHRHE, P. J.; WALDER, E. J. **Veterinary dermatopathology: a macroscopic and microscopic evaluation of canine and felines skin disease**. St. Louis: Mosby, 1992. p.519.

GROSS, T. L.; IHRKE, P. J.; WALDER, E. J.; AFFOLTER, V. K. Mast cell tumors. In: _____. **Skin Diseases of the Dog and Cat Clinical and Histopathologic Diagnosis**. 2th Ed. Oxford, UK: Blackwell Science Ltd, 2005. p.853-865.

HAHN, K. A. et al. Evaluation of 12- and 24-month survival rates after treatment with masitinib in dogs with nonresectable mast cell tumors. **AJVR**, v.71, n.11, Nov. 2010.

HOSKINS, J. D. **Pediatria Veterinária: Cães e Gatos do Nascimento aos Seis Meses**. 2.ed. Rio de Janeiro: Interlivros, 1997.

JOHNSON, T. O.; SCHULMAN, F. Y.; LIPSCOMB, T. P.; YANTIS, L. D. Histopathology and Biologic Behavior of Pleomorphic Cutaneous Mast Cell Tumors in Fifteen Cats. **Veterinary Pathology**, v.39, p.452–457, 2002.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica**. 10.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2004.

KIUPEL, M. et al. Proposal of a 2-tier histologic grading system for canine cutaneous mast cell tumors to more accurately predict biological behavior. **Veterinary Pathology Online**, New York, v.48, n.1, p.147-155, Jan. 2011.

KLEINSCHMIDT, S.; MENESES, F.; NOLTE, I.; HEWICKER-TRAUTWEIN, M. Distribution of mast cell subtypes and immune cell populations in canine intestines: Evidence for age-related decline in T cells and macrophages and increase of IgA-positive plasma cells. **Research in Veterinary Science**, v.84, p.41-48, 2008.

KRAHWINKEL, D. J. Cryosurgical treatment of skin diseases. **The Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v.10, p.787-801, 1980.

KUMMEL, B. A. **Dermatologia de Pequenos Animais**. São Paulo: Manole, 1996.

LADUE, T. et al. Radiation therapy for incompletely resected canine mast cell tumours. **Veterinary Radiology and Ultrasound**, Raleigh, v.39, n.1, p.57–62, Jan.-Feb. 1998.

LONDON, C. A. et al. Spontaneous canine mast cell tumors express tandem duplications in the proto-oncogene c-kit. **Experimental Hematology**, Copenhagen, v.27, n.4, p.689-697, Apr. 1999.

LONDON, C. A.; SEGUIN, B. Mast cell tumors in the dog. **The Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, Philadelphia, v.33, n.3, p.473-489, May 2003.

LONDON, C. A. Kinase inhibitors in cancer therapy. **Veterinary and Comparative Oncology**, Oxford, v.2, n.4, p.177-193, 2004.

LONDON, C. A. Mast Cell Cancer. In: WEISS, D. J.; WARDROP, K. J. **Schalm's Veterinary Hematology**. 6th Ed. Iowa: Blackwell Publishing Ltd., 2010. p.483-490.

LOPES, Y. M. Modalidades **Terapêuticas Empregadas no Tratamento do Mastocitoma Cutâneo Canino**. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre: 2014.

LOWER, K. Neoplasias Malignas e Benignas. In: MEDLEAU, L.; HNILICA, K. A. **Dermatologia de Pequenos Animais: Atlas Colorido e Guia Terapêutico**. São Paulo: Roca, 2003. p.353.

MACKOWIAK, I. I. et al. E-cadherin in canine mast cell tumors: Decreased expression and altered subcellular localization in grade 3 tumors. **The Veterinary Journal**, London, v.194, n.3, p.405-411, Dec. 2012.

MACY, D. W. Canine mast cells tumors. **Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.**, v.15, n.4, p.783-803, 1985.

MADEWELL, B. R.; THEILEN, G. H. Mast Cell and Melanocytic Neoplasms. In: THEILEN, G.H. **Veterinary Cancer Medicine**. Philadelphia: Lea e Febiger, 1987. p.310-317.

MARCONATO, L.; BETTINI, G.; GIACOBONI, C.; ROMANELLI, G.; CESARI, A.; ZATELLI, A. et al. Clinicopathological Features and Outcome for Dogs with Mast Cell Tumors and Bone Marrow Involvement. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.22, p.1001–1007, 2008.

MCNIEL, E. A.; PRINK, A. L.; O'BRIEN, T. Evaluation of risk and clinical outcome of mast cell tumours in pug dogs. **Veterinary and Comparative Oncology**, v.4, p.2-8, 2006.

MILLER, R. L.; VAN LELYVELD, S.; WARLAND, J.; DOBSON, J. M.; FOALE, R. D. A retrospective review of treatment and response of high-risk mast cell tumours in dogs. **Veterinary and Comparative Oncology**, doi: 10.1111/vco.12116, 2014.

MISDORP, W. Mast cells and canine mast cell tumours: a review. **Veterinary Quarterly**, Boston, v.26, n.4, p.156-169, Dec. 2004.

MULLINS, M. N. et al. Evaluation of prognostic factors associated with outcome in dogs with multiple cutaneous mast cell tumours treated with surgery with and without adjuvant treatment: 54 cases (1998–2004). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Ithaca, v.228, n.1, p.91–95, Jan. 2006.

MURPHY, S.; BREARLEY, M. J. Mast Cell Tumours. In: ARGYLE, D. J.; BREARLEY, M. J.; TUREK, M. M. **Decision Making in Small Animal Oncology** (147-159). Ames, Iowa: Wiley-Blackwell, 2008.

NATIVIDADE, F. S.; CASTRO, M. B.; SILVA, A. S.; OLIVEIRA, L. B.; MCMANUS, C. M.; GALERA, P. D. Análise de sobrevida e fatores prognósticos de cães com mastocitoma canino. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.34, n.9, p.874-884, Set. 2014.

NAVEGA, P. R. S. **Mastocitomas em Canídeos**: estudo retrospectivo. Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária, Lisboa: 2011.

NEWMAN, S. J.; MRKONJICH, L.; WALKER, K. K.; ROHRBACH, B. W. Canine Subcutaneous Mast Cell Tumour: Diagnosis and Prognosis. **Journal of Comparative Pathology**, v.136, p.231-239, 2007.

NORTH, S.; BANKS, T. Mast Cell Tumour. In: NORTH, S.; BANKS, T. **Introduction to Small Animal Oncology**. Saunders: Elsevier, 2009. p.183-196.

O'KEEFE, D. A. Sarcomas de tecido mole e mastocitomas. In: **Clinica de pequenos animais**, Manual Saunders, 2003. p. 241-244.

O'BRIEN, R.; BARR, F. **BSAVA Manual of Canine and Feline Abdominal Imaging**. United Kingdom: Wiley, 2009.

OGILVIE, G. K.; MOORE, A. S. Mast cell tumors in Dogs. In: _____. **Managing the Veterinary Cancer Patient: a practice manual**. Trenton: Vet. Learning Systems Company, 1995. p.493 -510.

OZAKI, K.; YAMAGAMI, T.; NOMURA, K.; NARAMA, I. Mast Cell Tumors of the Gastrointestinal Tract in 39 Dogs. **Veterinary Pathology**, v.39, p.557-564, 2002.

PATNAIK, A. K.; EHLER, W. J.; MACEWEN, E. G. Canine cutaneous mast cell tumour: morphologic grading and survival time in 83 dogs. **Veterinary Pathology**, New York, v.21, n.5, p.469-474, Sep. 1984.

POIRIER, V. J.; ADAMS, W. M.; FORREST, L. J.; GREEN, E. M.; DUBIELZIG, R. R.; VAIL, D. M. Radiation Therapy for Incompletely Excised Grade II Canine Mast Cell Tumors. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.42, p.430-434, 2006.

ROCHA, T. M.; FARIAS, M. R.; WOUK, A. F. et al. Mastocitoma em cães – revisão. **Clínica Veterinária**, v.52, p.42-54, 2004.

RODASKI, S.; DE NARDI, A. B. Modalidades de Quimioterapia. In:_____. **Quimioterapia Antineoplásica em Cães e Gatos**. Curitiba: Editora Maio, 2004. p.15-26.

RODASKI, S.; DE NARDI, A. B.; PIEKARZ, C. H. Quimioterapia antineoplásica. In: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B.; RODASKI S. **Oncologia em cães e gatos**, São Paulo: Ed. Roca, 2009. p.161-178.

RODASKI, S.; PIEKARZ, C. H.; Diagnóstico e Estadiamento Clínico. In: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B.; RODASKI, S. **Oncologia em cães e gatos**, São Paulo: Ed. Roca, 2009. p.51-74.

RODASKI, S.; WERNER, S. Neoplasias de pele. In: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B.; RODASKI S. **Oncologia em cães e gatos**, São Paulo: Ed. Roca, 2009. p.254-279.

RODRÍGUEZ-CARIÑO, C.; FONDEVILLA, D.; SEGALÉS, J.; RABANAL, R. M. Expression of KIT Receptor in Feline Cutaneous Mast Cell Tumors. **Veterinary Pathology**, v.46, p.878-883, 2009.

ROGERS, K. S. Mast cell tumors: Dilemmas of diagnosis and treatment. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, Philadelphia, v.26, n.1, p.87-102, Jan. 1996.

SCOTT, D. W.; MILLER Jr, W. H.; GRIFFIN, C. E. Neoplastic and non-neoplastic tumors. In: _____ **Muller and Kirk's Small Animal Dermatology**. 6th Ed. Elsevier Health Sciences, 2001. p.1236-1414.

SFILIGOI, G.; RASSNICK, K. M.; SCARLETT, J. M.; NORTHRUP, N. C.; GIEGER, T. L. Outcome of dogs with mast cell tumours in the inguinal or perineal region 18 versus other cutaneous locations 124 cases (1990 – 2001). **Journal of the American Veterinary Medical Association**. v.226, p.1368-1374, 2005.

SIMÕES, J. P. C.; SCHONING, P.; BUTINE, M. Prognosis of canine mast cell tumors: a comparison of three methods. **Veterinary Pathology**, v.31, p.637–647, 1994.

STANNARD, A. A.; PULLEY, L. T. Tumors of the skin and soft tissues. In: MOULTON, J. E. **Tumors in domestic Animals**. 3th Ed. Berkeley:University of Califórnia, 1990. Chapter 2, p.23-87.

TAKAHASHI, T.; KADOSAWA, T.; NAGASE, M.; MATSUNAGA, S.; MOCHIZUKI, M.; NISHIMURA, R. et al. Visceral mast cell tumors in dogs:10 cases (1982–1997). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.216, p.222-226, 2000.

TESKE, E. Cytology of subcutaneous swellings, skin tumours, and skin lesions. Part II. **34th World Small Animal Veterinary Congress**. São Paulo, Brasil: WSAVA, 2009.

THAMM, D. H.; MAULDIN, E. A.; VAIL, D. M. Prednisone and vinblastine chemotherapy for canine mast cell tumor: 41 cases (1992–1997). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v.13, n.5, p.491–497, Sep.-Oct. 1999.

THAMM, D. H.; TUREK, M.; VAIL, D. M. Outcome and prognostic factors following adjuvant prednisone/vinblastine chemotherapy for high-risk canine mast cell tumour: 61 cases. **The Journal of Veterinary Medical Science**, v.68, p.581-587, 2006.

THAMM, D.; VAIL, D. Mast cell tumors. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. **Small Animal Clinical Oncology**, 4th Ed., St. Louis: Ed. Saunders Elsevier, 2007. p.402-424.

THEOHARIDES, T. C.; CONTI, P. Mast cells: the Jekyll and Hyde of tumor growth. **Trens of Imuno**, v.25, n.5, 2004.

TIZARD, I. R. Como sé activa la inflamation. In: _____ **Imunologia Veterinária: una introducción**. Elsevier, 2009. p.11-27.

TYRREL, D.; DAVIS, R. M. Progressive neurological signs associated with systemic. **Australian Veterinary Journal**, v.79, p.106-108, 2001.

VAIL, D. M. Mast cell tumors. In: WITHROW, S. J.; MACEWEN, E. G. **Small Animal Clinical Oncology**. 2th Ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996. Chapter 16, 1996. p.192-210.

WARLAND, J.; DOBSON, J. Breed predispositions in canine mast cell tumour: A single centre experience in the United Kingdom, **The Veterinary Journal**, v.197, p.496–498, 2013.

WELLE, M. M. et al. Canine mast cell tumours: a review of the pathogenesis, clinical features, pathology and treatment. **Veterinary dermatology**, Oxford, v.19, n.6, p.321-339, Dec. 2008.

WILLENSE, T. **Dermatologia Clínica de Cães e Gatos**. 2.ed. São Paulo: Manole, 1998.