

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**RELATÓRIO FINAL DO ESTÁGIO CURRICULAR EM PRÁTICA VETERINÁRIA,
REALIZADO JUNTO AO HOSPITAL PÚBLICO VETERINÁRIO ANCLIVEPA -
UNIDADE ZONA LESTE EM SÃO PAULO - SP, E À UNIVERSIDADE ESTADUAL
PAULISTA - FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA DE
BOTUCATU - SP.**

Caso de interesse: Mastocitoma de alto grau em região periocular, envolvendo pavilhão auricular e metástase local em linfonodo submandibular de um cão, sem raça definida.

Lucas Uccella

Orientador: Prof. Dr. Andriago Barboza De Nardi

Trabalho apresentado à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias - UNESP, Câmpus de Jaboticabal, para graduação em MEDICINA VETERINÁRIA.

**Jaboticabal - SP
2º Semestre / 2023**

U16r

Uccella, Lucas

Relatório final do estágio curricular em prática veterinária, realizado junto ao hospital público veterinário Anclivepa - Unidade Zona Leste em São Paulo -SP, e à Universidade Estadual Paulista - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Botucatu - SP. : Caso de interesse: Mastocitoma de alto grau em região periocular, envolvendo pavilhão auricular e metástase local em linfonodo submandibular de um cão, sem raça definida. / Lucas Uccella. -- Jaboticabal, 2024

58 p. : tabs., fotos

Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado - Medicina Veterinária) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal

Orientador: Andriago Barboza De Nardi

1. oncologia. 2. mastocitoma. 3. veterinária. 4. cirurgia. 5. tecidos moles. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

unesp

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
CÂMPUS DE JABOTICABAL



DEPARTAMENTO: Clínica e Cirurgia Veterinária

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Relatório final do estágio curricular em prática veterinária, realizado junto ao Hospital Público Veterinário Anclivepa - unidade zona leste em São Paulo - SP, e à Universidade Estadual Paulista - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Botucatu - SP.
TÍTULO :
Monografia: Mastocitoma de alto grau em região periocular, envolvendo pavilhão auricular e metástase local em linfonodo submandibular de um cão, sem raça definida.

ACADÊMICO: Lucas Uccella

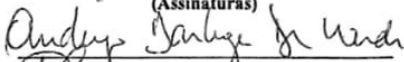


CURSO: Medicina Veterinária

ORIENTADOR (ES): Prof. Andrigo Barboza De Nardi

Aprovado e corrigido de acordo com as sugestões da Banca Examinadora

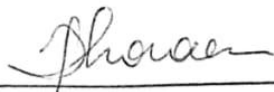
BANCA EXAMINADORA:

	(Nomes)
Presidente	Prof. Dr. Andrigo Barboza De Nardi
Membro	Profa. Dra. Paola Castro Moraes
Membro	Mestre Gabriel João Unger Carra

(Assinaturas)




Jaboticabal 20 / 12 / 2023

Aprovado em reunião do Conselho do Departamento em: / /



Chefe do Departamento

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente aos meus pais, João César e Adriana, os quais me apoiaram e fizeram o possível e o impossível para minha realização profissional. O apoio emocional foi imprescindível ao longo dessa caminhada, e serei eternamente grato pela oportunidade que recebi. Ademais, gostaria de agradecer ao apoio da minha grande irmã, Fernanda, a qual sempre me guiou e esteve comigo nos momentos mais importantes desta jornada. Não tenho palavras suficientes para agradecer as lições que recebi de vocês, minha querida família.

Tão importante quanto, gostaria de agradecer o apoio recebido pela minha companheira Débora, que me acompanhou de longe ao longo da minha graduação, entretanto, sempre fez questão de estar presente com seu carinho e apoio. Caminhar ao seu lado foi uma fonte imensurável de energia e prazer.

Aos meus amigos de graduação, minha enorme gratidão. Os momentos acadêmicos sempre serão lembrados, mas o companheirismo construído, dentro e fora da faculdade, será eterno.

Aos pacientes e tutores de estágio, gostaria de agradecer o conhecimento e experiência adquirida, a qual será o alicerce para minha formação.

Por fim, gostaria de agradecer aos meus professores e orientadores, que me ajudaram a traçar meu caminho e abriram as portas para novas oportunidades. Deixo minha eterna gratidão.

“A única coisa que torna a vida possível é uma incerteza permanente e intolerável: não saber o que vem a seguir.”

- K. Le Guin, Ursula.

SUMÁRIO

I. Conteúdo

II. RELATÓRIO DE ESTÁGIO.....	11
1. INTRODUÇÃO	11
2. DESCRIÇÃO DOS LOCAIS DE ESTÁGIO	11
2.1. Hospital Público Veterinário Anclivepa - Zona Leste	11
2.2. Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - FMVZ/Unesp	13
3. DESCRIÇÃO DAS ATIVIDADES	15
3.1. No Hospital Público Veterinário - Unidade Zona Leste.....	15
3.2. Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - FMVZ/Unesp	17
4. DISCUSSÃO DAS ATIVIDADES	19
4.1. Hospital Público Veterinário Anclivepa - Zona Leste	19
4.2. Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - FMVZ/Unesp	19
5. CONCLUSÃO	20
III. MONOGRAFIA - MASTOCITOMA DE ALTO GRAU EM REGIÃO PERIOCLAR, ENVOLVENDO PAVILHÃO AURICULAR E METÁSTASE LOCAL EM LINFONODO SUBMANDIBULAR DE CÃO	21
1. REVISÃO DE LITERATURA	21
1.1. Mastocitoma cutâneo.....	21
1.2. Etiologia.....	21
1.3. Origem celular, função biológica e morfologia.....	21
1.4. Etiopatogenia.....	22
1.5. Sinais clínicos e síndrome paraneoplásica.....	23
1.6. Diagnóstico e estadiamento tumoral.....	24
1.7. Tratamento	31
1.8. Prognóstico.....	37
2. RELATO DE CASO.....	39
3. DISCUSSÃO	44

4.	CONCLUSÃO	45
5.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Estrutura do Hospital Público Veterinário Unidade Zona Leste, São Paulo - SP. A. Sala de atendimento clínico. B. Corredor dos ambulatórios. Fonte: Arquivo pessoal..... 14
- Figura 2.** Estrutura do Centro Cirúrgico do Hospital Público Veterinário Unidade Zona Leste, São Paulo - SP. Fonte: Arquivo pessoal..... 15
- Figura 3.** Estrutura do ambulatório do setor de Clínica Cirúrgica de Pequenos Animais na Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Botucatu-SP. Fonte: Arquivo pessoal..... 16
- Figura 4.** Estrutura do centro cirúrgico do setor de Clínica Cirúrgica de Pequenos Animais na Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Botucatu-SP. Fonte: Arquivo pessoal..... 16
- Figura 5.** Demonstração com caneta dermatográfica do local de incisão em “X” para realização da linfadenectomia mandibular esquerda. Fonte: Hospital Público Veterinário Anclivepa 43
- Figura 6.** A. Marcação pré-cirúrgica com caneta dermatográfica demonstrando a área cirúrgica destinada ao retalho subdérmico de avanço. B. Incisão do retalho subdérmico de avanço com aproximação das bordas cirúrgica Fonte: Hospital Público Veterinário Anclivepa..... 44
- Figura 7.** A. Pós-cirúrgico imediato da conchectomia parcial em pavilhão auricular esquerdo. B. Pós-cirúrgico imediato do paciente após combinação de conchectomia parcial, exenteração e retalho subdérmico de avanço. Fonte: Hospital Público Veterinário Anclivepa. 45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Relação dos procedimentos cirúrgicos e suas respectivas afecções nos animais atendidos no Hospital Público Veterinário - Unidade Zona Leste, no período de 01 de agosto a 30 de setembro de 2023.....	17
Tabela 2. Distribuição dos sistemas afetados nos procedimentos cirúrgicos de cães e gatos atendidos no Hospital Público Veterinário - Unidade Zona Leste, no período de 01 de agosto a 30 de setembro de 2023.....	18
Tabela 3. Relação dos procedimentos cirúrgicos e suas respectivas afecções nos animais atendidos na Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Botucatu-SP, referente ao período de 01 de outubro a 30 de novembro de 2023	20
Tabela 4. Distribuição dos sistemas afetados nos procedimentos cirúrgicos de cães atendidos na Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Botucatu-SP, referente ao período de 01 de outubro a 30 de novembro de 2023.	20
Tabela 5. Sistema de estadiamento clínico para mastocitomas caninos descrito na Southern European Veterinary Conference (SEVC) e adaptado por De Nardi et al. (2018).....	31
Tabela 6. Protocolos quimioterápicos adotados e a taxa de remissão tumoral apresentada em pacientes caninos. Adaptado de De Nardi et al. (2022)	36
Tabela 7. Prognóstico de mastocitoma cutâneo canino a partir de fatores variáveis.	39

LISTA DE ABREVIações

% - Percentual;
µm – Micrômetro;
BID - A cada 12 horas;
bpm – Batimentos por minuto;
CE – Corpo estranho;
CEL - Corpo estranho linear;
CEC – Carcinoma de células escamosas;
Cm – Centímetro;
cm² – Centímetro quadrado;
CTM – Cirurgia de tecidos moles;
DDIV – Doença do disco intervertebral;
EQT – Eletroquimioterapia;
FC – Frequência cardíaca;
FMVZ - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Botucatu-SP;
FR – Frequência respiratória;
h – Hora;
IL – Interleucina;
IM – Intramuscular;
ITQ – Inibidores de tirosina quinase;
IV – Intravenoso;
Kg – Quilograma;
kV – Quilovoltagem;
L – Litro;
M. V. – Médico(a) Veterinário(a);
m² – Metro quadrado;
MCT – Mastocitoma;
mg – Miligrama;
mcg - Micrograma;
mL – Mililitro;
mmHg – Milímetros de mercúrio (Hg);
mpm – Movimentos por minuto;
MPs – Membros pélvicos;

MTs - Membros torácicos;

OHE – Ovariohisterectomia terapêutica;

PAAF - Punção aspirativa com agulha fina;

RLCCR – Ruptura do ligamento cruzado cranial;

RTQ – Receptores de tirosina quinase;

SCF – Fator de células tronco;

SID - A cada 24 horas;

SRD – Sem raça definida;

TID - A cada 8 horas;

VO – Via oral;

II. RELATÓRIO DE ESTÁGIO

1. INTRODUÇÃO

O presente relatório refere-se às atividades desenvolvidas durante o estágio curricular obrigatório em práticas veterinárias pelo graduando Lucas Uccella, regularmente matriculado no curso de Medicina Veterinária na Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - FCAV/UNESP Campus de Jaboticabal, sob orientação do Prof. Dr. Andriago Barboza De Nardi.

O estágio foi realizado em duas etapas e teve como objetivo o aprimoramento profissional na área de Clínica Cirúrgica de Pequenos Animais, sendo a primeira etapa desenvolvida no Hospital Público Veterinário Anclivepa - Zona Leste localizado na cidade de São Paulo - SP, no período de 01 de agosto a 30 de setembro de 2023, perfazendo o total de 312 horas, enquanto a segunda etapa foi desenvolvida no Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - FMVZ/Unesp localizado na cidade de Botucatu - SP, no período de 01 de outubro a 30 de novembro de 2023, perfazendo o total de 352 horas.

O objetivo do estágio foi aprimorar os conhecimentos teóricos e adquirir novas vivências práticas na área de interesse do discente: Clínica Cirúrgica de Pequenos Animais. As tarefas realizadas em ambos os estágios incluíam observar os atendimentos clínicos e cirúrgicos, conduzir exames físicos nos animais atendidos, desempenhar o papel de auxiliar durante os procedimentos cirúrgicos, preparar os animais para a cirurgia por meio da tricotomia e antissepsia, e administrar medicamentos, além de monitorar os animais no período pós-operatório.

2. DESCRIÇÃO DOS LOCAIS DE ESTÁGIO

2.1. Hospital Público Veterinário Anclivepa - Zona Leste

O Hospital Público Veterinário da Anclivepa (Associação Nacional de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais) - Unidade Zona Leste está situado na Rua Ulisses Cruz, 285, bairro Tatuapé, em São Paulo - SP. O atendimento é feito de segunda a sexta das 7h às 17h, e os atendimentos devem ser pré-agendados nas triagens que são realizadas todas as terças-feiras a partir das 14 horas, na qual são

distribuídas 150 novas senhas toda semana. A triagem tem como objetivo direcionar o setor de atendimento de cada paciente, assim como filtrar o atendimento da população de baixa renda (até 1 salário-mínimo) de São Paulo - SP. Os casos de urgência e emergência que chegam após a distribuição de senhas são analisados para avaliar a possibilidade de encaixe, enquanto os retornos são atendidos no horário das 11h às 13h ao longo da semana.

A unidade conta com o atendimento das seguintes especialidades: clínica médica, cirurgia de tecidos moles, ortopedia, oftalmologia, anestesiologia, radiologia, ultrassonografia, cardiologia, odontologia, neurologia, oncologia, endocrinologia e infectologia, oferecendo oportunidade de aprimoramento profissional nas áreas de Cirurgia de Tecidos Moles, Ortopedia, Anestesiologia, Clínica Médica e Diagnóstico por Imagem. Além dos aprimorandos, o hospital conta também com médicos veterinários contratados que desempenham funções como orientadores/supervisores em seus respectivos setores, enfermeiros veterinários, recepcionistas, técnicos de radiologia e uma equipe de apoio responsável pela limpeza e manutenção do prédio.

A infraestrutura é composta por consultórios (Figura 1), sala de emergência, enfermaria para cães e outra para gatos, ambulatório de doenças infectocontagiosas, setor de internação para cães e outra para gatos, salas equipadas com ultrassom e raio-x, sala dedicada a tratamentos quimioterápicos, espaço destinado à coleta de materiais biológicos, e um bloco cirúrgico.



Figura 1. Estrutura do Hospital Público Veterinário Unidade Zona Leste, São Paulo - SP. **A.** Sala de atendimento clínico. **B.** Corredor dos ambulatórios. Fonte: Arquivo pessoal.

Adicionalmente, a infraestrutura do bloco cirúrgico inclui uma sala de pré-operatório, uma sala para pós-operatório, um espaço dedicado à esterilização de instrumentais cirúrgicos, uma pia para antissepsia, e uma bancada equipada com computadores para a revisão dos exames prévios dos pacientes. Para realização das cirurgias, o bloco conta com quatro salas cirúrgicas (Figura 2), sendo uma utilizada pela equipe da Ortopedia e outras três pela equipe de Cirurgia em Tecidos Moles.



Figura 2. Estrutura do Centro Cirúrgico do Hospital Público Veterinário Unidade Zona Leste, São Paulo - SP. Fonte: Arquivo pessoal.

2.2. Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - FMVZ/Unesp

O Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - FMVZ está situado na avenida Professor Montenegro, no bairro Rubião Júnior, cidade de Botucatu-SP. O hospital opera de segunda a sexta-feira, com atendimento das 8 às 18 horas, os quais são previamente agendados no setor de triagem do hospital. Em casos de urgência e emergência, os casos são encaixados conforme disponibilidade. Nos finais de semana, o hospital funciona através de plantões das 7 às 19 horas, com equipe reduzida e através de escalas.

O hospital é subdividido em diversos setores, incluindo Clínica Médica de Pequenos Animais, Clínica Cirúrgica de Pequenos Animais, Anestesiologia,

Diagnóstico por Imagem, Moléstias Infecciosas, Clínica Médica de Grandes Animais, Clínica Cirúrgica de Grandes Animais, Reprodução Animal e Animais Silvestres.

O setor de Clínica Cirúrgica de Pequenos Animais conta com quatro ambulatórios (Figura 3) para atendimento clínico, sendo um reservado estritamente a felinos. Além disso, é composto com uma sala para internação, sala para medicamentos e instrumentos cirúrgicos, sala para procedimentos ambulatoriais e outra para pré-operatório. O bloco cirúrgico (Figura 4) conta com quatro salas, sendo uma reservada para cirurgias de tecidos moles, outra para ortopedia, uma para vídeo-cirurgias e uma para o setor de animais selvagens.

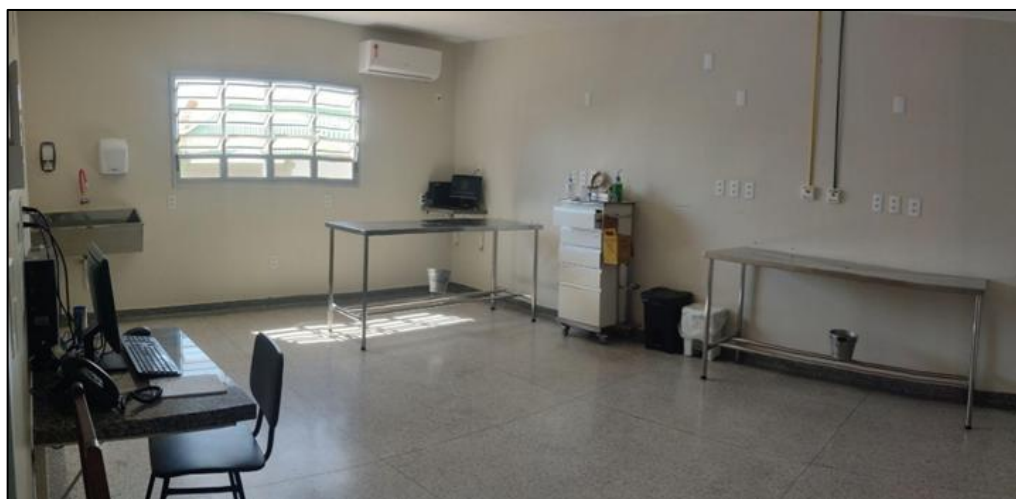


Figura 3. Estrutura do ambulatório do setor de Clínica Cirúrgica de Pequenos Animais na Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Botucatu-SP. Fonte: Arquivo pessoal.



Figura 4. Estrutura do centro cirúrgico do setor de Clínica Cirúrgica de Pequenos Animais na Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Botucatu-SP. Fonte: Arquivo pessoal.

3. DESCRIÇÃO DAS ATIVIDADES

3.1. No Hospital Público Veterinário - Unidade Zona Leste

A área de Cirurgia de Tecidos Moles (CTM) é composta por seis residentes que desempenham um papel integral na rotina clínica, especialmente em casos cirúrgicos. Além deles, há médicos veterinários contratados que se revezam entre as unidades localizadas em São Paulo - SP. Durante o período de estágio, os estagiários foram distribuídos em escalas de segunda a sexta-feira, alternando entre atendimento clínico e participação em procedimentos cirúrgicos. Essa abordagem permitiu que acompanhassem de maneira equitativa tanto os atendimentos iniciais de novos casos quanto os retornos, assim como as próprias cirurgias.

Nos atendimentos ambulatoriais, incumbia aos estagiários realizar o exame físico e a anamnese, redigir receitas médicas e elaborar pedidos de encaminhamento/solicitações de exames. Todas essas atividades eram supervisionadas por um residente ou cirurgião contratado pela Anclivepa. Em relação aos pacientes em situação de urgência ou emergência, aos estagiários competia realizar a monitoração e medição dos parâmetros fisiológicos, assim como a cateterização e implementação de fluidoterapia e administração de medicamentos.

Ao longo do período de estágio no Hospital Público, foram atendidos o total de 226 animais, nos quais 135 (59,7%) eram caninos e 91 (40,3%) felinos. Desse total, observou-se que foram atendidos 144 machos (50,4%), sendo 112 (49,6%) fêmeas.

Entre os cães, observou-se que 63 (46,6%) tinham raça definida, enquanto 72 (53,4%) não. Já entre os gatos, observou-se que a maioria não tinha raça definida, sendo 85 animais SRD (93,4%), enquanto apenas 6 (6,6%) eram de raça definida.

Durante a rotina de procedimentos cirúrgicos, foi observado a seguinte casuísta (Tabela 1):

Tabela 1. Relação dos procedimentos cirúrgicos e suas respectivas afecções nos animais atendidos no Hospital Público Veterinário - Unidade Zona Leste, no período de 01 de agosto a 30 de setembro de 2023.

Técnica cirúrgica	Afecção cirúrgica	Espécie		Total
		Canina	Felina	
Ablação total do conduto vertical	Otite crônica	1	2	3
Amputação MP	Neoplasia	1	-	1
Amputação MT	Neoplasia	1	-	1
Cistotomia	Urolitíase	1	-	1
Conchectomia + Exenteração + Linfadenectomia	Neoplasia	1	-	1
Enterectomia + Enteroanastomose	CEL	-	2	2
Enterotomia	CEL	-	3	3
Enucleação	Trauma	1	-	1
Esplenectomia	Neoplasia	1	-	1
Frenorrafia	Ruptura diafragmática	2	4	6
Herniorrafia	Hérnia inguinal	2	-	2
Herniorrafia	Hérnia umbilical	1	-	1
Herniorrafia	Hérnia perineal	1	-	1
Herniorrafia + Colopexia	Hérnia perineal	-	1	1
Laparotomia exploratória	Hemoperitônio	-	1	1
Mastectomia	Neoplasia	4	-	4
Nodulectomia	Neoplasia	3	-	3
Nodulectomia + Linfadenectomia	Neoplasia	1	-	1
OHE	Piometra	8	2	10
OHE	Retenção fetal	-	1	1
OHE + Mastectomia	Neoplasia e piometra	1	-	1
Osteossíntese radial	Fratura	1	-	1
Penectomia	Urolitíase	-	6	6
Reconstrução Peri mandibular	Desenlramento mandibular	-	1	1
Total		31	23	54

Já a Tabela 2, apresenta a distribuição dos sistemas afetados ao longo das cirurgias nesse período do estágio.

Tabela 2. Distribuição dos sistemas afetados nos procedimentos cirúrgicos de cães e gatos atendidos no Hospital Público Veterinário - Unidade Zona Leste, no período de 01 de agosto a 30 de setembro de 2023.

Sistema afetado	Cães		Gatos	
	Nº	%	Nº	%
Neoplasia/Neoformação	12	38,7	0	0,0
Reprodutor	10	32,3	3	13,0
Musculoesquelético	5	16,1	2	8,7
Respiratório	2	6,5	4	17,4
Tegumentar	1	3,2	1	4,3
Otológico	0	0,0	2	8,7
Urinário	0	0,0	6	26,1
Digestório	0	0,0	5	21,7
Oftálmico	1	3,2	0	0,0
Total	31	100	23	100

3.2. Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - FMVZ/Unesp

Na área de Clínica Cirúrgica de Pequenos Animais da FMVZ, atuam 8 residentes, os quais são encarregados de participarem da triagem, procedimentos ambulatoriais, atendimento clínico e procedimentos cirúrgicos. Os estagiários eram responsáveis por participarem dos atendimentos clínicos e intervenções cirúrgicas, de forma que éramos divididos em 2 grupos, os quais se revezavam diariamente em cada função.

Ao longo dos atendimentos clínicos, a função de cada estagiário era realizar a anamnese e exame físico de cada paciente, além de poder realizar punção venosa quando solicitada pelo residente. Além disso, nos dias de centro cirúrgico, os estagiários eram responsáveis pela organização dos materiais e instrumentos cirúrgicos, assim como acompanhávamos o paciente desde a medicação pré-anestésica, uma vez que a tricotomia e antissepsia prévia era encarregada por eles. A cada cirurgia, era feito o revezamento entre os estagiários, os quais participavam como cirurgião auxiliar ou instrumentador. Ao final de cada cirurgia, era necessário acompanhar o pós-operatório imediato de cada paciente, assim como organizar os instrumentos cirúrgicos utilizados para esterilização.

No período de estágio na FMVZ, foram atendidos o total de 119 animais, nos quais 94 (79%) eram cães e 25 (21%) gatos. Desse total, observou-se que foram atendidos 65 machos (54,6%), sendo 54 (45,4%) fêmeas. Ademais, entre os cães,

observou-se que 43 (45,7%) tinham raça definida, enquanto 51 (54,3%) não. Já entre os gatos, observou-se que a maioria não tinha raça definida, sendo 24 gatos SRD (96%), enquanto apenas 1 (4%) eram de raça definida.

Durante a rotina de procedimentos cirúrgicos, foi observado a seguinte casuística (Tabela 3):

Tabela 3. Relação dos procedimentos cirúrgicos e suas respectivas afecções nos animais atendidos na Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Botucatu-SP, referente ao período de 01 de outubro a 30 de novembro de 2023.

Técnica cirúrgica	Afecção cirúrgica	Espécie		Total
		Canina	Felina	
Ablação total do conduto vertical	Otite crônica	1	-	1
Amputação de membro torácico	Neoplasia	1	-	1
Amputação do 3º dígito	Neoplasia	2	-	2
Biópsia nasal	Neoplasia	1	-	1
Cistotomia	Urolitíase	1	1	2
Cistotomia + orquiectomia	Urolitíase	-	1	1
Frenorrafia	Hérnia diafragmática	1	-	1
Herniorrafia	Hérnia perineal	2	-	2
Herniorrafia + Colopexia	Hérnia perineal	1	-	1
Mastectomia	Neoplasia	1	-	1
Miorrafia	Eventração	1	-	1
Nodulectomia	CCE	-	1	1
Osteossíntese femoral	Fratura	1	-	1
Osteossíntese púbica	Fratura	1	-	1
Osteossíntese tibial	Fratura	2	1	3
Passagem de sonda esofágica	Anorexia	2	-	2
Remoção de banda de tensão tibial	Fratura por avulsão	1	-	1
Remoção pino intramedular	Pós-osteossíntese	1	-	1
Rinoscopia	Neoplasia nasal	1	-	1
Sutura fabelo-tibial	RLCCR	3	-	3
Traqueostomia	Neoplasia	1	-	1
Total		25	4	29

Já a Tabela 4, apresenta a distribuição dos sistemas afetados ao longo das cirurgias nesse período do estágio.

Tabela 4. Distribuição dos sistemas afetados nos procedimentos cirúrgicos de cães atendidos na Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Botucatu-SP, referente ao período de 01 de outubro a 30 de novembro de 2023.

Sistema afetado	Cães		Gatos	
	Nº	%	Nº	%
Neoplasia/Neoformação	7	28,0	1	25,0
Musculoesquelético	13	52,0	1	25,0
Respiratório	1	4,0	0	0,0
Otológico	1	4,0	0	0,0
Urinário	1	4,0	2	50,0
Digestório	2	8,0	0	0,0
Total	25	100	4	100

4. DISCUSSÃO DAS ATIVIDADES

4.1. Hospital Público Veterinário Anclivepa - Zona Leste

Nos procedimentos cirúrgicos, o sistema biológico mais prevalente em cães foram as cirurgias do trato reprodutor, sendo a ovariectomia terapêutica a mais presente (25,8%) devido a casos de piometra, seguida da mastectomia (12,9%) por neoplasias mamárias. Já em gatos, a maior prevalência foram as cirurgias do trato urinário, sendo a penectomia a mais observada (26%), seguida da frenorrafia (17,3%) por casos de ruptura diafragmática.

4.2. Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - FMVZ/Unesp

Ao que diz respeito aos procedimentos cirúrgicos, a maior prevalência em cães foram as cirurgias do sistema musculoesquelético, sendo a sutura fabelo-tibial a mais presente (12%) devido a casos de RLCCR. Já em gatos, a maior prevalência foram as cirurgias do trato urinário, sendo a cistotomia a mais observada (50%), devido à presença de urolitíase.

5. CONCLUSÃO

A vivência proporcionada ao estagiar em 2 hospitais públicos veterinários me trouxe a oportunidade de aplicar os conhecimentos teóricos adquiridos durante a formação acadêmica em um ambiente prático e desafiador. Nos hospitais veterinários, tive a chance de aprimorar minhas habilidades cirúrgicas, desde procedimentos rotineiros até intervenções mais complexas, sob a supervisão de profissionais experientes. Além disso, a exposição a diferentes casos clínicos e a variedade de abordagens terapêuticas contribuíram para uma formação mais abrangente.

III. MONOGRAFIA - MASTOCITOMA DE ALTO GRAU EM REGIÃO PERIOcular, ENVOLVENDO PAVILHÃO AURICULAR E METÁSTASE LOCAL EM LINFONODO SUBMANDIBULAR DE CÃO

1. REVISÃO DE LITERATURA

1.1. Mastocitoma cutâneo

O mastocitoma (MCT) é caracterizado como expansão neoplásica de mastócitos, sendo denominado como mastocitoma histiocítico ou sarcoma da célula do mastócito (Natividade et al., 2014). Este distúrbio encontra-se classificado no conjunto de neoplasias reconhecidas como tumores de células redondas, assim como o linfoma, histiocitomas e tumor venéreo transmissível (Palma et al., 2009).

1.2. Etiologia

Segundo Daleck et al. (2009), embora a neoplasia em questão seja mais prevalente em animais sem raça definida (SRD), diversos estudos indicam uma predisposição racial, destacando as raças mais suscetíveis, tais como Boxer, Bulldogs, Basset Hound, Weimaraner, Boston Terrier, Labrador Retriever, Beagle, Pointer, Scottish Terrier, Bullmastiff, Setter Inglês, Golden Retriever, Teckel, Fox Terrier, Schnauzer, Cocker Spaniel, Pit Bull Terrier e Sharpei (Miller, 1995; Fox, 1998; Meirelles et al., 2010; Withrow et al., 2014; Fernandes et al., 2015). Adicionalmente, Palma et al. (2009) observou que as raças braquicefálicas possuem predisposição a tal formação neoplásica.

Embora os mastocitomas possam manifestar-se em animais de qualquer faixa etária, sua incidência é mais notável em animais adultos, apresentando uma média de nove anos (London e Thamm, 2013). Ao que diz respeito ao gênero, aparentemente, não há uma predisposição significativa (Gonzales, 2020).

1.3. Origem celular, função biológica e morfologia

Os mastócitos representam células complexas e multifuncionais desempenhando um papel central tanto na imunidade natural quanto na adquirida, conforme destacado por Kirshenbaum (2000). Originários da medula óssea, essas células transitam para diversos tecidos, particularmente aqueles que integram órgãos com contato primário a antígenos estranhos, como a pele, pulmões, trato

gastrointestinal, trato geniturinário, vasos sanguíneos e linfáticos (London e Seguin, 2003; Prado et al., 2012). Além disso, os mastócitos são células residentes do tecido conjuntivo, com origem hematopoiética e longa vida, mantendo a capacidade de proliferação após o processo de maturação (Zappula et al., 2002). A característica distintiva dos mastócitos maduros reside na presença de grânulos citoplasmáticos contendo substâncias biologicamente ativas, como histamina e heparina (Metcalf et al., 1997).

Devido à vasta gama de mediadores liberados, os mastócitos são capazes de desencadear e modular diversos processos fisiológicos e patológicos (Rech e Graça, 2006). Suas principais respostas englobam o aumento da permeabilidade vascular, vasodilatação, espasmo da musculatura lisa, prurido, anticoagulação e ativação de eosinófilos e neutrófilos (London e Seguin, 2003).

No que diz respeito aos efeitos sobre o crescimento tumoral, os mastócitos exercem influência tanto de maneira direta, por meio da citotoxicidade mediada por mastócitos, quanto de maneira indireta, participando em processos como a angiogênese dirigida por mastócitos, remodelação do ambiente tecidual circundante e recrutamento de células imunitárias (MALTBY et al., 2009).

1.4. Etiopatogenia

A etiopatogenia dos mastocitomas não possui uma definição comprovada, sendo que diversas hipóteses têm sido propostas, incluindo a presença de inflamação crônica, a aplicação de substâncias irritantes na pele, a possível associação com infecções virais, e alterações genéticas. No entanto, a verdadeira razão para a elevada incidência desses mastocitomas ainda permanece desconhecida, como destacado por Daleck et al. (2009).

O Fator de Crescimento do Stem Cell (SCF) assume papel crucial como fator de crescimento para os mastócitos, conforme evidenciado por Galli, Zsebo e Geissler (1994), sendo que seu receptor é codificado pelo proto-oncogene C-Kit (London e Seguin, 2003). As interações entre o SCF e o receptor C-Kit desempenham uma função significativa na diferenciação, sobrevivência e função dos mastócitos (GALLI, Zsebo e Geissler, 1994; Taylor e Metcalfe, 2000). Em investigações realizadas em seres humanos, observou-se que mutações no gene C-Kit resultam na ativação do receptor C-Kit na ausência de ligação ao SCF,

desencadeando o processo de mastocitose sistêmica (Pignon et al., 1997; Nagata et al., 1997; Longley, Reguera e Ma, 2001).

A presença de mutações ativadoras no proto-oncogene C-Kit foi previamente identificada em mastocitomas caninos (Zemke, Yamini e Yuzbasiyan-Gurkan, 2001). Portanto, especula-se que a elevada frequência dessas mutações no referido gene, reconhecido por seu papel na tumorigênese, possa estar relacionada ao desenvolvimento ou progressão dos mastocitomas em cães (London e Seguin, 2003). Além disso, uma hipótese adicional para a etiopatogenia dos mastocitomas em cães envolve a desregulação da apoptose dos mastócitos, com aumento da expressão da proteína antiapoptótica BCL -2 (Kirshenbaum, 2000).

1.5. Sinais clínicos e síndrome paraneoplásica

A manifestação clínica dos mastocitomas exhibe uma ampla variedade e assemelha-se a diversas outras lesões cutâneas, sejam elas neoplásicas ou não. Portanto, a avaliação meramente visual não é suficiente para determinar o grau de malignidade desses tumores nem para estabelecer sua evolução (Prado et al., 2012).

A fim de determinar o estado clínico da doença, é imprescindível conduzir um exame físico abrangente, realizando a palpação dos linfonodos e a identificação de possível hepatoesplenomegalia. Adicionalmente, exames complementares, como a Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF) de linfonodos, avaliação citológica da medula óssea, radiografias torácicas e ultrassonografias abdominais, desempenham um papel crucial na detecção da presença e no mapeamento do envolvimento sistêmico da neoplasia (Rogers, 1996).

De maneira geral, os mastocitomas que se desenvolvem na derme apresentam-se como nodulações avermelhadas, circunscritas, não encapsuladas, com dimensões variando de 1 a 30 cm de diâmetro. Quando surgem no subcutâneo, são frequentemente mal circunscritos e assemelham-se a lipomas (Goldschmidt e Shofer, 1992; Goldschmidt e Hendrick, 2002; London e Seguin, 2003). Frequentemente, os tutores relatam variações periódicas no tamanho das massas, indicando um padrão de aumento e diminuição. Essas flutuações são atribuídas ao edema local e à inflamação resultantes da liberação de histamina e enzimas proteolíticas, como mencionado por Dobson e Gorman (1988).

Aproximadamente 50% dos mastocitomas manifestam-se no tronco e nas regiões perineal, genital e inguinal, enquanto 40% acometem os membros e 10% a cabeça e o pescoço (Hottendorf e Nielsen, 1967; Cohen et al., 1974; Thamm e Veil, 2001). Regiões como o escroto, períneo, dorso e cauda são afetadas com menor frequência (Welle et al., 2008). No que concerne às variáveis clínicas, observou-se em estudo que 65 animais apresentavam nódulos ulcerados, correspondendo a 33,9% da amostra.

Em mastócitos neoplásicos, a concentração de aminas vasoativas pode estar aumentada de 25 a 50 vezes em comparação com um mastócito típico (Rogers, 1986). A liberação massiva dessas substâncias acarreta efeitos sistêmicos, como ulceração gastrointestinal, devido aos níveis elevados de histamina que estimulam os receptores H2 das células parietais, resultando em produção excessiva de ácido gástrico, e coagulopatias (Van Pelt et al., 1986; Macy, 1986; London e Seguin, 2003). A histamina também induz vasodilatação nos vasos gástricos, alterando a permeabilidade endotelial, o que pode causar trombose intravascular e necrose gástrica (Fossum, 2015). Como resultado, os animais podem apresentar sinais clínicos, tais como vômitos, anorexia, melena, dor abdominal, hemorragias, prurido, diarreia e, em casos raros e mais graves, choque e colapso (London e Seguin, 2003; Prado et al., 2012). Em algumas circunstâncias, esses sinais podem ser mais graves e urgentes do que o próprio tumor (Merlo, 2000).

A qualidade de vida de cães diagnosticados com mastocitoma pode ser comprometida devido à manifestação de síndromes paraneoplásicas resultantes da degranulação de mastócitos, que leva à liberação de histamina, heparina e enzimas proteolíticas. Em diversos casos, os pacientes apresentam quadros clínicos como gastrite ou úlcera gástrica, hipotensão e hemorragias (London e Seguin, 2003; London e Thamm, 2013).

1.6. Diagnóstico e estadiamento tumoral

O diagnóstico do mastocitoma em cães é fundamentado no exame citopatológico e/ou histopatológico das lesões. O exame citopatológico é considerado o método mais direto para o diagnóstico, enquanto o histopatológico é preferencial para a classificação do grau de malignidade. Além disso, a imunohistoquímica representa uma ferramenta adicional que pode ser empregada no diagnóstico dessa neoplasia (Palma et al., 2009).

Entre os tumores de células redondas, o mastocitoma destaca-se por sua aparência morfológica característica, mostrando similaridade quando comparado em termos de citopatologia e histopatologia (Braz et al., 2017). Apesar dessa semelhança, não há uma padronização citopatológica estabelecida para diferenciar o grau de malignidade do mastocitoma, resultando em uma classificação subjetiva por meio do exame citológico (Pedraza et al., 2011). Independentemente da classificação utilizada, o exame histopatológico desempenha um papel crucial na determinação da conduta terapêutica, a qual depende do grau de diferenciação, intensidade de proliferação e do envolvimento das margens cirúrgicas (London e Thamm, 2013).

1.6.1. Citologia

Os mastocitomas geralmente podem ser diagnosticados por meio do exame citológico de esfregaços corados de PAAF (Punção Aspirativa por Agulha Fina), o qual proporciona um diagnóstico preciso em 92 a 96% dos mastocitomas caninos confirmados histologicamente (Peterson, 1985; Thamm e Vail, 2007). A realização de aspirados com agulha fina é estritamente recomendada no pré-operatório, visto que o diagnóstico do mastocitoma influenciará o tipo e a extensão da intervenção cirúrgica (London et al., 1999). Além disso, considerando que qualquer tumor cutâneo pode potencialmente ser um mastocitoma, a PAAF deve ser conduzida em todas as massas antes da excisão cirúrgica (London e Seguin, 2003).

Os mastócitos normais exibem características distintas que facilitam sua identificação, sendo células predominantemente redondas, com núcleo variando de redondo a oval, e tamanho celular geralmente variável e frequentemente excêntrico (Palma et al., 2009). No entanto, em tumores mais indiferenciados, a identificação dos mastócitos pode ser desafiadora (Lavalle et al., 2003). Mastócitos malignos pouco diferenciados podem apresentar poucos ou nenhum grânulo, e, nesses casos, colorações especiais como azul de toluidina e Giemsa podem ser necessárias para facilitar a identificação (London e Seguin, 2003).

A análise citológica dos linfonodos é sugerida como a primeira etapa de triagem para identificar metástases em cães diagnosticados com mastocitoma. Contudo, devido à chance de resultados negativos incorretos, é aconselhável realizar a linfadenectomia. Essa abordagem envolve a remoção cirúrgica integral do

linfonodo comprometido, seguida pela avaliação histopatológica (De Nardi et al., 2022).

1.6.2. Graduação histopatológica

Ao realizar a graduação histológica dos mastocitomas, a metodologia mais amplamente adotada é a proposta por Patnaik et al. (1984). Essa abordagem considera a extensão da lesão, a celularidade, a morfologia celular, a presença de figuras de mitose e a reação estromal. Com base nesses critérios, os mastocitomas são classificados em três graus (Natividade et al., 2014). A classificação do grau histológico dos mastocitomas proposto por Patnaik et al. em 1984, é estabelecida com base nas características microscópicas das lesões. Esta abordagem visa categorizar os MCTs caninos em diferentes graus histológicos com o intuito de fornecer uma avaliação mais detalhada e precisa da natureza das neoplasias. A fonte desta informação foi adaptada de London e Seguin em 2003.

Apesar de o sistema de graduação histológica se basear em várias características histológicas predefinidas, a classificação muitas vezes é subjetiva. Isso ocorre porque diferentes patologistas podem atribuir graus distintos ao mesmo tumor. Essa subjetividade é mais evidente em mastocitomas de diferenciação intermediária (grau II) (Bostock et al., 1989).

Paralelamente à avaliação histológica, têm-se procurado identificar marcadores prognósticos para o mastocitoma, visando antecipar o comportamento biológico da neoplasia. Simultaneamente, esse esforço visa delinear abordagens terapêuticas mais eficazes, refletindo positivamente na sobrevida dos pacientes (Seguin et al., 2001; Scase et al., 2006; Welle et al., 2008; Strefezzi et al., 2010; Natividade et al., 2014). Um exemplo notável é o índice mitótico (IM), que se fundamenta na mensuração das figuras de mitose em uma lâmina histológica corada com HE (Natividade et al., 2014). Conforme destacado por Romani et al. (2007), após uma análise abrangente da amostra por meio de microscopia de luz, a área de maior atividade celular deve ser identificada e submetida à contagem de figuras de mitose. A contagem é realizada em 10 campos de grande aumento (400x), cada um abrangendo uma área de 2,7 mm². Observa-se que cães com IM ≤ 5 geralmente apresentam um tempo médio de sobrevida mais longo, em torno de 70 meses, em

comparação com aqueles que possuem $IM \geq 5$, os quais demonstram um tempo médio de sobrevivência de apenas 2 meses (Romaniuk et al., 2007).

Com o intuito de mitigar discrepâncias entre os patologistas e assegurar prognósticos mais consistentes na análise histológica, Kiupel et al. (2011) estabeleceram um sistema de classificação fundamentado em dois grupos histológicos para os mastocitomas: alto e baixo grau. Os MCTs são categorizados como de alto grau quando exibem qualquer uma das seguintes características: a presença de pelo menos sete figuras de mitose em 10 campos de grande aumento; pelo menos três células multinucleadas (com três ou mais núcleos) em 10 campos de grande aumento; pelo menos três núcleos "bizarros" (altamente atípicos com recuos marcados, segmentação e formato irregular) em 10 campos de grande aumento; e cariomegalia (diâmetros nucleares variando em pelo menos o dobro do volume em, no mínimo, 10% das células neoplásicas) (Kiupel et al., 2011). Assim como na avaliação do IM, para a análise desses parâmetros, são selecionados os campos de maior atividade celular ou maior grau de anisocariose (Natividade et al., 2014).

Conforme Kiupel et al. (2011), os patologistas conseguiram identificar MCTs biologicamente mais agressivos com maior consistência e menor ambiguidade do que quando aplicavam o sistema de classificação proposto por Patnaik e colaboradores (1984). No consenso conduzido por De Nardi et al. (2018), sugeriu-se que os mastocitomas sejam classificados de acordo com Patnaik et al. (1984) e Kiupel et al. (2011), incorporando o diagnóstico histopatológico de ambos os sistemas de classificação. Adicionalmente, recomendou-se a inclusão do índice mitótico (IM) em dez campos de campo aberto, seguido da referência de IM. Através de uma classificação conjunta, é possível delinear o prognóstico de maneira mais precisa, analisando relativamente cada resultado encontrado nas diferentes classificações, e assim, estabelecer o tratamento mais adequado ao paciente.

1.6.3. Exames complementares

Devido à capacidade potencial de qualquer mastocitoma realizar metástases, é imprescindível que todos os cães afetados por essa neoplasia passem por exames complementares para determinar a extensão da doença e avaliar o estado clínico geral. Os procedimentos indicados para o estadiamento dos pacientes englobam a realização de hemograma, perfil bioquímico e urinálise, punção de medula óssea,

punção aspirativa por agulha fina (PAAF) de linfonodos regionais, bem como avaliação das cavidades abdominal e torácica (London e Seguin, 2003).

No exame sanguíneo, as alterações frequentemente observadas incluem eosinofilia, resultante de fatores quimiotáticos e IL-5 produzidos pelos mastócitos (Abbas, Litchman e Pober, 2000), e anemia secundária decorrente de esplenomegalia ou hemorragia gastrointestinal (London e Seguin, 2003).

Além disso, na punção de medula óssea, a presença significativa de mastócitos pode sugerir um possível acometimento sistêmico, uma vez que na medula óssea saudável são encontrados com baixa frequência (Bookbinder, Butt e Harvey, 1992).

Quanto aos linfonodos, a presença de mastócitos pode ocorrer, sendo comumente encontrados em linfonodos reativos. Logo, determinar se os mastócitos identificados no exame citológico são neoplásicos ou fazem parte do repertório celular imunológico fisiológico pode ser desafiador. Assim, a biópsia do linfonodo com histopatologia se apresenta como uma abordagem mais precisa para o diagnóstico de metástase linfática (London e Seguin, 2003).

Radiografias torácicas são recomendadas para detectar a presença de possíveis metástases pulmonares (Thamm e Vail, 2007), embora o envolvimento pulmonar seja incomum em cães com MCTs (London e Seguin, 2003). A avaliação inclui a observação de linfadenopatia esternal ou hilar, derrame pleural e massas mediastinais craniais (O'keefe et al., 1987).

Finalmente, a cavidade abdominal deve ser examinada em busca de disseminação tumoral, especialmente em órgãos como fígado e baço, com a ultrassonografia destacando-se como uma técnica diagnóstica sensível e acessível (London e Seguin, 2003).

1.6.4. Estadiamento TNM

O estadiamento clínico fundamenta-se no sistema estabelecido pela Organização Mundial da Saúde (OMS), levando em consideração a localização do tumor primário e a existência de metástases à distância (London e Thamm, 2013). Esse sistema é extensamente empregado, juntamente com a graduação histológica, para contribuir no prognóstico e na escolha da terapia mais apropriada (Welle et al., 2008). Vale ressaltar que diversos estudos questionam a eficácia do sistema

proposto pela OMS, especialmente no que diz respeito aos mastocitomas de grau III (Murphy et al., 2006; Thamm e Vail, 2007; Daleck et al., 2009).

Diante disso, De Nardi et al. (2018) sugeriram a adoção do sistema de estadiamento delineado na Conferência Veterinária do Sul da Europa (SEVC) de 2008, cuja descrição está apresentada na tabela a seguir (Tabela 5):

Tabela 5. Sistema de estadiamento clínico para mastocitomas caninos descrito na Southern European Veterinary Conference (SEVC) e adaptado por De Nardi et al. (2018).

Estágio*	Tumor	Envolvimento de linfonodos regionais	Metástase distante
I	Tumor único, < 3 cm e bem circunscrito	Não	Não
II	Mais de 1 nódulo, < 3 cm, distância interlesional > 10 cm e bem circunscrito	Não	Não
III	1 ou mais nódulos, > 3 cm, distância interlesional < 10 cm, pouco circunscrito ou ulcerado	Não	Não
IV	Qualquer tamanho e nº de tumores	Sim	Não
V	Qualquer tamanho e nº de tumores	Sim/Não	Sim

1.6.5. Marcadores prognósticos

Na prática veterinária, os métodos prevalentes de marcadores de proliferação celular incluem técnicas como a coloração para regiões organizadoras nucleolares argirofílicas (AgNORs) e abordagens de imuno-histoquímica utilizando os anticorpos Ki-67 (índice de proliferação) e KIT (receptor de membrana para fator de células-tronco) (Welle et al., 2008; De Nardi et al., 2018).

As AgNORs correspondem a áreas nucleares associadas a proteínas, como nucleolina e nucleoplasmina, envolvidas na transcrição do RNA ribossômico (Derenzini, 2000). Essas são comumente usadas como indicadores da atividade

metabólica tumoral, pois se ligam a moléculas de prata e são visualizadas por microscopia de luz através de uma coloração histoquímica à base de prata (Ploton et al., 1986). Diversos estudos atestam que contagens mais elevadas de AgNOR em áreas de mastocitomas estão correlacionadas com maior mortalidade, recidivas e metástases (Bostock et al., 1989; Simoes, Schoning e Butine, 1994; Scase et al., 2006; Webster et al., 2007). Contudo, De Nardi et al. (2018) salientaram que, apesar da forte correlação da contagem de AgNOR com a graduação tumoral e a possibilidade de conferir maior objetividade à classificação de Patnaik et al. (1984), essa coloração não deve ser adotada rotineiramente devido à falta de padronização e interpretação da técnica. Sugeriu-se, em seu lugar, a aplicação da técnica de imuno-histoquímica com anticorpos Ki-67 para avaliação da proliferação celular.

O Ki-67 é uma proteína nuclear expressa em todas as fases ativas do ciclo celular, ausente em células não cicláveis (Gerdes et al., 1984; Scholzen e Gerdes, 2000). O número relativo de células Ki-67 positivas é utilizado para determinar o índice de proliferação ou a quantidade relativa de células ativamente envolvidas no ciclo celular (fração de crescimento) (Gerdes et al., 1984; Scholzen e Gerdes, 2000; Madewell, 2001; Mukaratirwa, 2005). Estudos indicam que uma expressão elevada de Ki-67 em mastocitomas está associada a uma maior mortalidade, taxas de recorrência local e metástases (Abadie, Amardeilh e Delverdier, 1999; Scase et al., 2006; Webster et al., 2007).

A expressão de KIT demonstrou correlação significativa com a classificação histológica em graus, a expressão de Ki-67, AgNORs e necrose tumoral (GIL DA Costa et al., 2007). O C-Kit é um proto-oncogene que codifica para KIT (CD117), uma proteína tirosina quinase tipo III cujo ligante é o fator de crescimento de células-tronco. Estudos apontam associação entre expressão citoplasmática anormal de KIT e alto índice de proliferação celular, presença de mutações em C-Kit, aumento de recorrência local e redução da sobrevida (Webster et al., 2007). Além disso, o Ki-67 foi considerado superior ao AgNORs na identificação de mastocitomas associados a uma redução na sobrevida (Webster et al., 2007).

Alguns estudos delinearão padrões de expressão da proteína KIT em mastocitomas cutâneos (Preziosi, Morini e Sarli, 2004; Kiupel et al., 2004). Três padrões de localização da proteína KIT foram identificados: membranosos (padrão KIT 1), citoplasmático focal com perda de marcação da membrana (padrão KIT 2) e citoplasmático difuso (padrão KIT 3). Esses padrões se associaram à agressividade

do tumor, indicando que os padrões citoplasmáticos focais e difusos apresentaram prognóstico desfavorável (padrões KIT 2 e 3) (Kiupel et al. 2004). De Nardi e colaboradores (2018) indicaram que os relatórios de imuno-histoquímica devem seguir a nomenclatura proposta por Webster et al. (2004) para os padrões C-Kit, visando estabelecer uma padronização.

Um estudo conduzido por Welle et al. (2008) concluiu que, entre todas as técnicas de identificação de marcadores de proliferação celular, Ki-67 e AgNORs foram os fatores mais valiosos na predição do comportamento dos MCTs. Entre eles, o índice de proliferação através do Ki-67 mostrou-se o mais fácil de avaliar e um fator preditivo de prognóstico independente da graduação de Patnaik et al. (1984). Contudo, devido à alta variabilidade entre observadores, sua aplicação prática pode ser desafiadora, sendo recomendada a adoção da metodologia proposta por Webster et al. (2007) para padronização. Mesmo assim, o índice mitótico (IM), que é consideravelmente mais fácil de avaliar em um contexto diagnóstico, também é valioso e relevante (Welle et al., 2008).

1.7. Tratamento

Sempre que viável, a remoção cirúrgica do mastocitoma é a abordagem terapêutica mais eficaz, desde que realizada com margens de segurança adequadas (Fulscher et al., 2006). Contudo, a determinação da terapia apropriada é primariamente influenciada pelo estadiamento clínico e pelo grau histológico do tumor (LONDON & SEGUIN, 2003).

1.7.1. Excisão cirúrgica

A remoção cirúrgica abrangente é recomendada para todos os tipos de mastocitoma (De Nardi et al., 2018). A extirpação da neoplasia deve ser realizada, sempre que possível, com margens de segurança, abrangendo 3 cm nas laterais e, pelo menos, um plano profundo que não tenha sido comprometido pela neoplasia. Para tumores localizados em extremidades, a amputação é a intervenção cirúrgica mais apropriada (London e Seguin, 2003).

Durante o procedimento, é crucial evitar a manipulação excessiva da neoplasia para prevenir o desencadeamento do processo de degranulação dos mastócitos. Além da excisão da neoplasia, a remoção dos linfonodos sentinelas também é aconselhada. A recorrência tumoral é uma ocorrência comum em casos

em que a excisão cirúrgica é a única modalidade de tratamento disponível (Lavalle et al., 2004; Daleck et al., 2016; De Nardi et al., 2018). Adicionalmente, a remoção da musculatura da fáscia e do músculo é recomendada para extrair o tumor como uma única peça (Daleck et al., 2009; Macphail, 2014), considerando que tecidos densos em colágeno e com pouca vascularização tendem a servir como barreiras biológicas contra o câncer (Gilson e Stone, 1990).

Quando técnicas de reconstrução ou suturas adequadas não são viáveis para o fechamento tecidual, a cicatrização por segunda intenção deve ser considerada (De Nardi et al., 2018). Uma ferida pós-operatória aberta que cicatriza secundariamente é preferível a margens comprometidas (Macphail, 2014; Daleck et al., 2009).

Todo o tecido removido deve ser submetido a uma análise histopatológica, sendo essencial marcar com precisão as margens laterais e profundas para que o patologista possa identificar áreas específicas de excisão incompleta ((London e Seguin, 2003). Contudo, é importante destacar que mesmo margens histologicamente limpas não garantem a ausência de recorrência tumoral. Isso é especialmente relevante em tumores de grau II ou III nos quais tecidos adjacentes podem estar envolvidos. A avaliação das margens do tumor é complicada pelo fato de os mastócitos estarem presentes em todos os tecidos, dificultando para o patologista determinar se um mastócito na margem do tecido é uma célula maligna ou normal (London e Seguin, 2003).

A excisão cirúrgica é, na maioria das vezes, curativa para MCTs caninos de grau I. A terapia adjuvante para o controle local do tumor em cães com MCTs grau II completamente excisados parece ser desnecessária, dado que estudos relataram uma taxa de recorrência local de apenas 5% e 11% após excisão completa (Seguin et al., 2001; Weisse, Shofer e Sorenmo, 2002; London e Seguin, 2003).

1.7.2. Quimioterapia

A quimioterapia antineoplásica desempenha um papel crucial no tratamento de tumores irresssecáveis, no pós-operatório de mastocitomas de alto grau e grau III, e em situações em que as margens cirúrgicas estão comprometidas por células neoplásicas (Welle et al., 2008). Adicionalmente, a quimioterapia é recomendada em casos de estadiamento clínico avançado para realizar a citorredução do tumor visando a cirurgia subsequente (Daleck et al., 2009).

A quimioterapia neoadjuvante, que tem como objetivo facilitar a citorredução em situações de ressecção cirúrgica desafiadora, é conduzida por meio de dois protocolos principais, que também são empregados na quimioterapia adjuvante: lomustina como agente único, administrada na dose de 60 a 90 mg/m² a cada 21 dias, totalizando 2 sessões; ou vimblastina associada à prednisona, conforme delineado no protocolo apresentado por De Nardi et al. (2018). Vale ressaltar que a citorredução com quimioterapia neoadjuvante geralmente resulta em uma resposta temporária, com uma duração média de 40 a 70 dias, sendo essencial realizar o procedimento cirúrgico nesse intervalo (Rodaski e De Nardi, 2008; Daleck et al., 2009).

Conforme indicado pelos autores De Nardi et al. (2022), a vimblastina é a terapia inicial recomendada para o tratamento do mastocitoma cutâneo canino. A administração é realizada com uma dose de 2,0 mg/m², a cada 1 ou 2 semanas, com ou sem o uso de prednisona. Geralmente, a dosagem terapêutica é estabelecida próxima à dose máxima tolerada para otimizar o efeito citotóxico nas células tumorais. Adicionalmente, a lomustina é frequentemente empregada em casos de mastocitoma, sendo considerada uma segunda opção terapêutica na abordagem da quimioterapia adjuvante. A dose recomendada, quando utilizada como agente único, é de 60 a 90 mg por metro quadrado a cada 21 dias. Outros protocolos quimioterápicos que podem ser adotados, assim como a relação entre grau e sobrevida podem ser observados na

Ademais, a tabela 6 apresenta a correlação entre o protocolo quimioterápico adotado e a taxa de remissão tumoral apresentada por De Nardi et al. (2022).

Tabela 6. Protocolos quimioterápicos adotados e a taxa de remissão tumoral apresentada em pacientes caninos. Adaptado de De Nardi et al. (2022).

Protocolo quimioterápico	Nº de animais	Taxa de remissão tumoral
Prednisona/Prednisolona	60	63%
Prednisona	49	70%
Prednisona	16	63%
Prednisona e vimblastina	41	47%
Prednisolona, vimblastina e ciclofosfamida	35	63%
Prednisona, vimblastina e lomustina	35	65%
Prednisona, vimblastina e lomustina	56	57%

No contexto canino, a dose da vimblastina é limitada pela ocorrência de neutropenia (Golden e Langstin, 1988; Davies et al., 2004; Trumel et al., 2005; Thamm, Turek e Vail, 2006), sendo que uma dose segura se situa até 3 mg/m². Doses superiores a esse limiar podem resultar em efeitos hematológicos e gastrointestinais, como observado em alguns estudos (Vickery et al., 2008; Rassnick et al., 2008).

Ainda nesse contexto, a quimioterapia metronômica surge como alternativa. As principais indicações abrangem o controle paliativo de neoplasias recidivantes, irrissecáveis ou metastáticas, além do tratamento de pacientes debilitados ou daqueles cujos tutores rejeitam terapias convencionais devido aos riscos de efeitos adversos (Rodigheri e De Nardi, 2013).

O regime de quimioterapia metronômica para mastocitomas caninos foi estudado com resultados preliminares até o momento (Colleoni et al., 2002; Pasquier et al., 2010). Essa abordagem terapêutica envolve a administração de baixas doses diárias de quimioterápicos por períodos prolongados, minimizando o risco de toxicidade (Loven et al., 2013; Schrempp et al., 2013; Maiti, 2014). Um dos principais mecanismos de ação é a alteração do microambiente tumoral, especialmente pela ação nas células endoteliais, promovendo a anti angiogênese tumoral (Rodigheri e De Nardi, 2016). Outros mecanismos propostos incluem efeitos citotóxicos e imunomoduladores (Barros e Repetti, 2015; Gaspar et al., 2015; Rodigheri e De Nardi, 2016). Em um estudo conduzido por Leach et al. (2012), o regime metronômico de clorambucil (4 mg/m²/dia durante 35 semanas) resultou na regressão completa do mastocitoma em um cão.

1.7.3. Eletroquimioterapia

A técnica conhecida como eletroquimioterapia (EQT) foi inicialmente descrita por Okino & Mohri (1987). Esses estudos associaram pulsos elétricos a agentes quimioterápicos para o tratamento de neoplasias, combinando efetivamente a quimioterapia convencional com a aplicação de campos elétricos. Essa abordagem visa potencializar a eficácia dos fármacos e induzir a regressão tumoral (Rangel et al., 2008).

Conforme observado por Kodré e colaboradores (2009), a eletroquimioterapia induz vasoconstrição, prevenindo a degranulação dos mastócitos. Contudo, em um estudo conduzido por Spugnini et al. (2006), foi relatado que 7,14% dos pacientes com mastocitoma apresentaram degranulação como um efeito adverso da EQT.

Os estudos realizados concluíram que a eletroquimioterapia representa um método local de tratamento para o mastocitoma, caracterizado por ser fácil, eficaz e seguro. Essa abordagem pode servir como uma alternativa à cirurgia, especialmente para nódulos menores, nos quais uma resposta completa e duradoura pode ser alcançada após apenas uma sessão de tratamento, ou em situações em que o nódulo é irressecável devido à sua localização (Spugnini et al., 2006; Kodré et al., 2009; De Nardi et al., 2018).

De Nardi et al. (2022), no contexto do consenso brasileiro sobre mastocitoma, sugerem a aplicação da eletroquimioterapia em situações específicas: (1) como terapia única para pequenos tumores < 3 cm que apresentam dificuldades para ressecção cirúrgica devido à localização ou ao número de tumores (múltiplos MCTs); (2) durante o procedimento cirúrgico, nos casos em que a obtenção de margens livres é desafiadora devido à extensão ou localização do tumor; (3) como uma alternativa de tratamento para casos com margens comprometidas ou tumores de pequeno porte.

1.7.4. Radioterapia

A terapia com radiação é mais frequentemente recomendada como terapia adjuvante após uma excisão cirúrgica incompleta, embora também possa ser empregada como tratamento exclusivo para tumores que não são passíveis de remoção cirúrgica (Larue e Gordon, 2013; De Nardi et al., 2018). Assim, a radioterapia não deve ser a primeira opção terapêutica quando a remoção cirúrgica é viável (London e Seguin, 2003).

A resposta do tumor à radiação está relacionada à dose administrada, sendo que protocolos que entregam a dose total de radiação em um período mais curto, com frações mais frequentes por semana, parecem oferecer um controle mais eficaz dos MCTs (Ladue et al., 1998; De Nardi et al., 2018). Para otimizar os resultados em termos de períodos livres de doença, recomenda-se a irradiação direta do tumor e dos linfonodos regionais (Dobson, Cohen e Gould, 2004).

1.7.5. Inibidores de tirosina quinase (ITQ)

Os receptores de tirosina quinase (RTQ) são proteínas de superfície celular que desencadeiam a ativação celular, resultando na proliferação, diferenciação e sobrevivência da célula (Blackwood et al., 2012). O RTQ do tipo kit, presente nos mastócitos, destaca-se como um exemplo significativo da influência desses receptores no desenvolvimento de malignidade tumoral em cães (London, 2009). De acordo com Frost, Lasota e Miettinen (2003), mutações nesses receptores têm sido associadas à recidiva local e à redução da sobrevida dos pacientes.

O mecanismo de ação desses fármacos envolve a inibição da ligação do ATP aos RTQs, por meio de um processo de inibição competitiva, seja reversível ou irreversível. Isso impede a fosforilação oxidativa subsequente, interferindo na sinalização para a proliferação celular e angiogênese (London, 2009). A decisão de empregar esse tipo de terapia deve ser avaliada com base nas indicações clínicas das drogas e nos padrões de expressão da proteína kit identificados por meio de análises imuno-histoquímicas. O tratamento com inibidores de tirosina quinase é recomendado para pacientes com mutação no C-Kit, assim como para aqueles com kit padrão 2 e kit padrão 3 na análise imuno-histoquímica (De Nardi et al., 2018). Além disso, em cães com mastocitomas sem mutação C-Kit, o uso desses inibidores pode ser benéfico, dada a capacidade anti-angiogênica resultante da inibição do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) (De Nardi et al., 2018).

As doses recomendadas de inibidores de tirosina quinase são: Imatinibe 5 a 10 mg/kg por via oral a cada 24 horas; Masitinib 12,5 mg/kg por via oral a cada 24 horas; e Toceranib 3,25 mg/kg por via oral no esquema de segunda-quarta-sexta-feira (De Nardi et al., 2018). A literatura sugere que esses medicamentos devem ser administrados continuamente ao longo da vida do paciente (London, 2009). Para MCTs com mutação no gene C-Kit e resistência à quimioterapia, De Nardi et al. recomendam o uso de Masitinib na dose de 12,5 mg/kg por via oral, uma vez ao dia, durante seis meses. Após esse período, a dose pode ser reduzida pela metade, sendo administrada ao longo da vida.

Os efeitos colaterais dos inibidores de tirosina quinase incluem alterações gastrointestinais, neutropenia, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade, hipoalbuminemia e hipertensão (London, 2009). Esses efeitos são resultantes da inibição crônica dos

RTQ em células normais, as quais dependem desses receptores para sobrevivência e proliferação em condições normais (De Nardi et al., 2018).

1.7.6. Terapias de suporte

De acordo com London e Seguin (2003), é recomendado o tratamento de animais que apresentam mastocitoma primário de extensa abrangência, evidências de metástase ou manifestações sistêmicas, utilizando fármacos que interfiram nos efeitos da liberação de histamina. Entre os principais agentes farmacológicos indicados, destacam-se os antagonistas H₂, como cimetidina ou ranitidina, devido à capacidade da histamina de estimular a secreção de ácido gástrico pelas células parietais, potencialmente levando à ulceração gastrointestinal. Além disso, a administração de antagonistas H₁, exemplificados por difenidramina, é recomendada para mitigar os efeitos decorrentes da degranulação maciça de mastócitos, que pode resultar em choque hipotensivo e mortalidade. Adicionalmente, a terapia sintomática envolve o uso de sucralfato para cães que apresentam úlceras gastrointestinais evidentes, e ciproheptadina ou anti-histamínicos com atividade anti-serotonina, os quais estabilizam os mastócitos, demonstrando-se benéficos no tratamento de cães com mastocitomas cutâneos de grandes dimensões. Esse protocolo terapêutico aborda de maneira abrangente as diversas manifestações clínicas associadas aos MCTs, buscando atenuar seus impactos de forma eficaz.

1.8. Prognóstico

Devido ao aumento significativo na sua incidência nos últimos anos e ao elevado potencial de malignidade associado, o mastocitoma tem emergido como um dos principais fatores de mortalidade entre os cães (Withrow, 2007).

Uma vez que o mastocitoma apresenta natureza imprevisível, que varia desde tumores com potencial metastático reduzido até lesões extremamente agressivas, os prognósticos associados são notavelmente variáveis (De Nardi et al., 2018). Os fatores prognósticos previamente identificados e investigados compreendem estadiamento clínico, taxa de crescimento tumoral, predisposição racial, manifestações sistêmicas, recorrência, idade do paciente, dimensões do tumor, grau histopatológico, índice mitótico, índice de proliferação Ki-67 e padrão de imunocoloração do kit (De Nardi et al., 2022), sendo esses detalhados na Tabela 7.

Um dos fatores prognósticos mais confiáveis para os mastocitomas em cães é o grau histológico (London e Seguin, 2003). Tumores classificados como de alto grau (Kiupel et al., 2011) ou tumores categorizados como grau II e III (Patnaik et al., 1984) exibem um prognóstico desfavorável, associado a um tempo de sobrevida mais curto.

O tempo de evolução dos mastocitomas também é altamente variável, com alguns tumores permanecendo estáveis ao longo de meses ou até mesmo anos antes de desencadear um processo proliferativo (Prado et al., 2012). Por outro lado, há casos em que os MCTs se manifestam de forma agressiva desde o seu surgimento (Ogilvie e Moore, 1995). Os mastocitomas de crescimento lento, presentes por pelo menos seis meses, tendem a apresentar um comportamento benigno, enquanto aqueles de crescimento rápido têm maior propensão a comportamento maligno (Bostock, 1973). No entanto, é importante destacar que a duração da lesão nem sempre é um preditor preciso do comportamento biológico subsequente (London e Seguin, 2003).

Tabela 7. Prognóstico de mastocitoma cutâneo canino a partir de fatores variáveis.

Fatores	Pior prognóstico	Melhor prognóstico	Autor
Tamanho do tumor	> 3 cm	< 3 cm	HAHN et al., 2004 GIEGER et al., 2003;
Localização do tumor	Períneo, prepúcio, região inguinal, membros e cabeça	Outros locais	COUTO et al., 2006; HAHN et al., 2008; WARLAND et al., 2012
Número de tumores	Múltiplos	Único	KIUPEL et al., 2005 HUME et al., 2011;
Metástase	Presente	Ausente	BOOK et al., 2011; WARLAND et al., 2012
Margem cirúrgica	Comprometida	Livre	OZAKI et al., 2007

Índice mitótico	>5	<5	ROMANSIK et al., 2007
Escore de marcação kit	Kit 2 e 3	Kit 1	KIUPEL et al., 2004
Mutação do gene C- Kit	Presente	Ausente	WEBSTER et al., 2006
Índice Ki-67	>23	<23	WEBSTER et al., 2007

2. RELATO DE CASO

Em agosto de 2023, um cão SRD de 3 anos, macho e castrado foi atendido no Hospital Público Veterinário Anclivepa, na cidade de São Paulo - SP, situado na unidade da zona leste. Ao longo da consulta, o tutor referiu que animal havia sido atacado por outro cão, causando lesão em região periocular esquerda com presença de aumento de volume. Após consulta em Clínica Veterinária particular, realizou tratamento com Dexametasona, Meloxicam e Amoxicilina por 4 dias, mas o animal não apresentou melhora e buscou consulta na unidade da Anclivepa.

Ademais, o tutor referiu normorexia, normodipsia, normoquesia e urina sem alterações. Ao exame físico, foi constatada hidratação adequada, mucosas róseas, escore corporal adequado e estado mental em alerta. O paciente não apresentava aumento de volume em linfonodos e sem demais alterações. Foi recomendado a prorrogação do tratamento com Amoxicilina 22 mg/kg SID 7d e Meloxicam 0,05 mg/kg SID 7d. Caso não apresentasse melhora, este deveria retornar para nova avaliação e solicitação de um exame citológico da lesão periocular.

Após 7 dias, o tutor retornou com o animal para avaliação, uma vez que não houve melhora da lesão, tanto quanto redução do aumento do volume periocular. Foi constatado em exame físico, aumento de volume na pálpebra superior esquerda, de aproximadamente 5x5x5 cm, de consistência fibroelástica, com lesões levemente ulcerativas e discreta quantidade de secreção serosanguinolenta. Não foi possível avaliar o globo ocular esquerdo devido ao tamanho e localização do tumor. Para uma melhor avaliação, foi solicitado o exame de Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF).

Após 2 dias, o tutor retornou com laudo citológico sugestivo de Mastocitoma. Ademais, referiu aumento progressivo do volume do tumor e “apetite seletivo” por

parte do animal. Ao exame físico, o tumor apresentava-se mais ulcerado e com aspecto irregular, não aderido, além de aumento de volume em linfonodo mandibular esquerdo. Durante o planejamento cirúrgico, instituiu-se a intervenção cirúrgica para exenteração do tumor, além do tratamento medicamentoso com Prometazina 0,5 mg/kg BID e Famotidina 0,5 mg/kg BID até novas recomendações para evitar os efeitos decorrentes da síndrome paraneoplásica dos mastocitomas, além de Cloridrato de Tramadol 2,5 mg/kg BID 7d. A fim de impor uma terapia neoadjuvante, o paciente foi encaminhado para o setor de Oncologia para melhor avaliação da presença de metástase local em linfonodos regionais.

Após 11 dias, foi realizada a consulta encaminhada ao oncologista. Em avaliação, foi preconizado a quimioterapia com Vimblastina 2mg/m² IV e Prednisona 2mg/kg, Ondansetrona 1 mg/kg BID 7d, Probiótico Biocanis 2 g/animal em única administração e Ômega 3 1 cápsula de 500 mg SID em uso contínuo. O tratamento com prometazina e famotidina foi prorrogado com a mesma dose e frequência. Ainda, ao exame físico foi constatado a presença de nódulo em pavilhão auricular esquerdo em região de pina, de aproximadamente 1 cm x 1 cm, macio e não aderido, e sugeriu-se a realização de PAAF.

Em nova consulta, o tutor retornou com o laudo citológico sugestivo de mastocitoma. Além disso, retornou com laudo ecocardiograma conclusivo de Insuficiência valvar de tricúspide de grau discreto, além do laudo ultrassonográfico constatando hérnia umbilical de aproximadamente 0,42 cm de comprimento preenchido com conteúdo homogêneo e ecoico, sugestivo de tecido adiposo. Ao analisar-se hemograma e bioquímico, não houve alterações significativas. Em exame radiográfico torácico, notou-se aumento moderado da radiopacidade pulmonar, sugerindo padrão pulmonar bronquial difuso.

Após sete dias da primeira sessão quimioterápica, realizou-se retorno após tutor referir êmese do paciente. Dessa forma, foi receitado ao animal Ondansetrona 1 mg/kg BID 7d. Ademais, no exame físico notou-se aumento do volume tumoral em região periocular esquerda, o que evidenciou a falta de resposta cito redutora na primeira sessão.

Após 15 dias da primeira sessão quimioterápica, realizou-se exenteração orbitária esquerda devido à neoformação palpebral compatível com mastocitoma, linfadenectomia mandibular esquerda e conchectomia parcial em pavilhão auricular esquerdo devido mastocitoma. No exame físico pré-cirúrgico, realizou medicação

pré-anestésica com Metadona 0,1 mg/kg IM e Prometazina 0,5 mg/kg. Para indução anestésica, utilizou-se Propofol 5 mg/kg IV, Fentanil 3 mcg/kg IV e Lidocaína 1 mg/kg IM em região de excisão. O paciente foi posicionado em decúbito dorsal e a área cirúrgica passou por tricotomia extensa, seguida de limpeza e antissepsia utilizando clorexidina degermante 2% e álcool 70% de forma prévia. Ademais, realizou-se marcações para incisão cirúrgica com caneta dermatográfica.

Para manutenção transcirúrgica, foi utilizado anestesia inalatória com Isoflurano e fluidoterapia com Ringer Lactato 3ml/kg/h. No transcirúrgico, realizou-se analgesia com Fentanil 10 mcg/kg/h IV, Cetamina 0,6 mg/kg IV e Lidocaína 1 mg/kg/h IV.

Ao iniciar a linfadenectomia mandibular esquerda (Figura 5), realizou-se uma incisão da pele em região de linfonodo submandibular com bisturi nº4 e lâmina nº24. Após, realizou-se divulsão do tecido subcutâneo com tesoura Metzenbaum até localização do linfonodo regional. Então, realizou-se a ligadura dos vasos sanguíneos com fio Nylon 3-0 e após, realizou-se a ressecção do linfonodo utilizando um bisturi. Na sequência, utilizou-se fio Nylon 3-0 padrão intradérmico para síntese do tecido subcutâneo, enquanto para dermorrafia, foi utilizado fio Nylon 4-0 em pontos simples e separados.

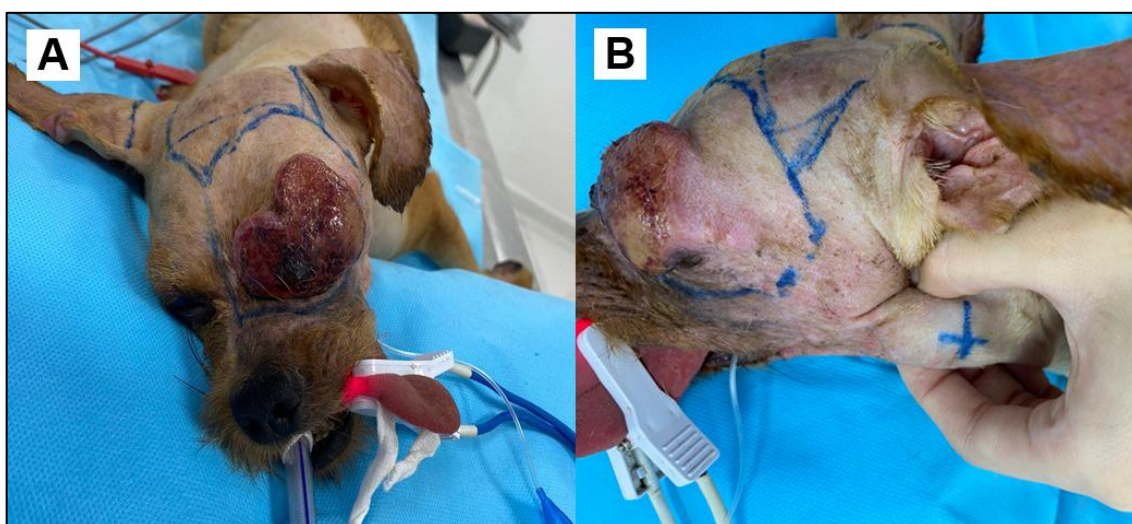


Figura 5. Demonstração com caneta dermatográfica do local de incisão em “X” para realização da linfadenectomia mandibular esquerda. Fonte: Hospital Público Veterinário Anclivepa.

Na realização da exenteração (Figura 6), foi feita uma incisão elíptica de pele com bisturi nº4 e lâmina nº24 ao redor da órbita ocular esquerda, preconizando margens tumorais de aproximadamente 2 centímetros. Realizou-se divulsão dos músculos e tecidos extraocular e excisão do mesmo utilizando tesoura Metzenbaum. Utilizando-se uma pinça hemostática, o nervo óptico e os vasos oculares foram pinçados, seccionados e ligados separadamente com fio Nylon 3-0. Para evitar a retração da pele e aspecto de “olho de caveira” pós-cirúrgica, realizou-se uma rede em região de órbita com fio nylon 3-0 em padrão simples contínuo nos músculos periorbitais. Após as excisões, utilizou-se técnica de retalho subdérmico de avanço em região dorsal de face (Figura 7 e 8) a fim de diminuir a tensão da síntese subdérmica e dérmica, uma vez que a ferida cirúrgica se tornou extensa. Ao realizar a síntese do subcutâneo, utilizou-se fio Nylon 3-0 padrão intradérmico, enquanto para dermorrafia, foi utilizado fio Nylon 4-0 em pontos simples e separados.

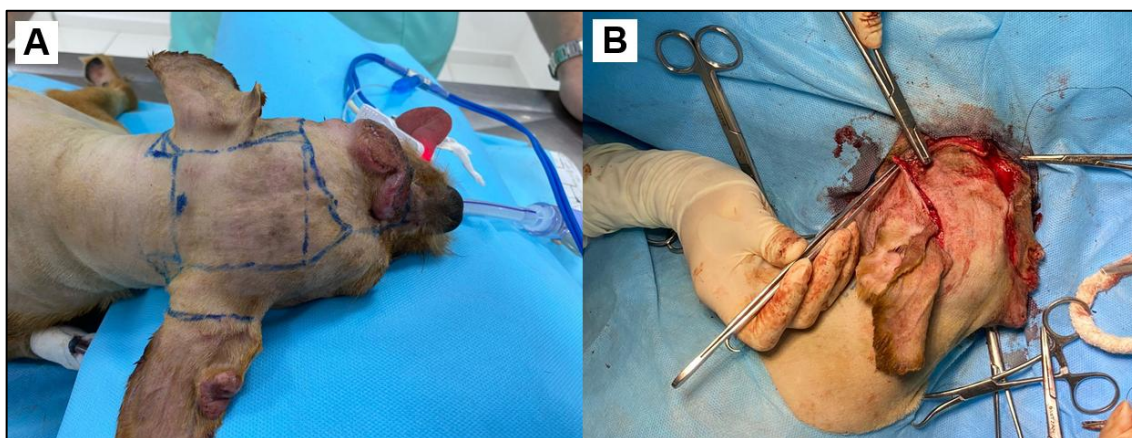


Figura 6. A. Marcação pré-cirúrgica com caneta dermatográfica demonstrando a área cirúrgica destinada ao retalho subdérmico de avanço. B. Incisão do retalho subdérmico de avanço com aproximação das bordas cirúrgicas. Fonte: Hospital Público Veterinário Anclivepa.

Já na intervenção da conchectomia parcial em pavilhão auricular esquerdo, realizou-se a marcação com caneta dermatográfica a partir do ápice da pina da orelha, com margem tumoral de aproximadamente de 3 cm. Após preparo da região e antisepsia cirúrgica, realizou-se a excisão da pina da orelha com bisturi nº 4 e lâmina nº24. A ressecção da cartilagem foi realizada com o auxílio de uma tesoura Metzenbaum. Para estancar o sangramento, utilizou-se pinças atraumáticas Halsted

para ligaduras dos vasos de calibre menor e auxílio de bisturi elétrico. Para ligadura de vasos maiores, utilizou-se fio Nylon 3-0. Para a síntese dos tecidos moles, utilizou-se Nylon 3-0 em padrão simples contínuo, unindo a pele da superfície côncava à pele da superfície convexa da orelha cobrindo a cartilagem (Figura 9 e 10).

Ao longo de ambas as intervenções, não houve intercorrências e o paciente foi medicado com Cefalotina 30 mg/kg IV, Metadona 0,1 mg/kg IV, Dexametasona 0,3 mg/kg IV e Dipirona 30 mg/kg IV. O material biológico tumoral coletado e o linfonodo mandibular esquerdo foram encaminhados para histopatológico, assim como houve solicitação de internação do paciente para manejo de dor em clínica veterinária externa.

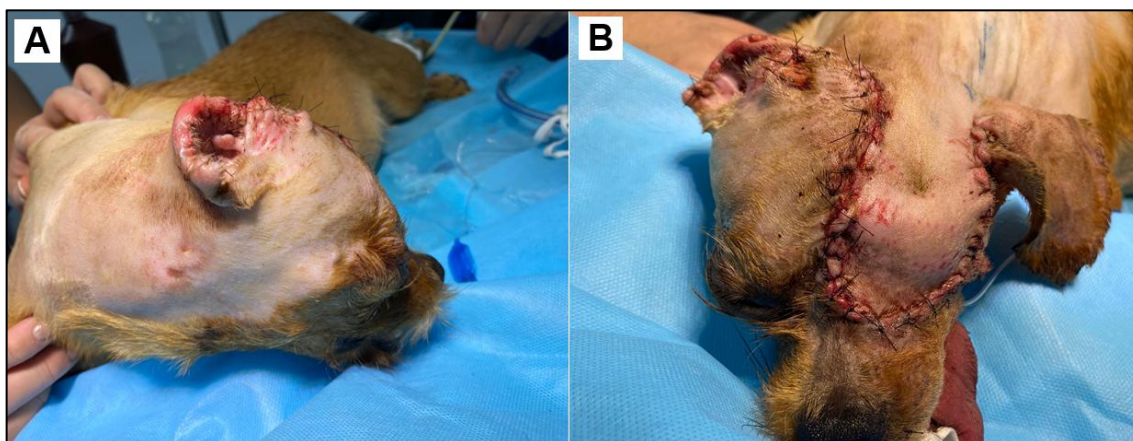


Figura 7. A. Pós-cirúrgico imediato da conchectomia parcial em pavilhão auricular esquerdo. **B.** Pós-cirúrgico imediato do paciente após combinação de conchectomia parcial, exenteração e retalho subdérmico de avanço. Fonte: Hospital Público Veterinário Anclivepa.

Após 6 dias de pós-operatório, o paciente retornou para reavaliação, ao qual foi observado em exame físico, boa cicatrização da ferida cirúrgica em região de face e pavilhão auricular esquerdo, mas observou-se aumento de volume em região ventral da face com aspecto eritematoso, decorrente da linfadenectomia, e paciente foi encaminhado para drenagem do seroma acumulado. Ademais, o tutor retornou com laudo histopatológico. Em amostra da massa tumoral, obteve-se resultado de Mastocitoma de alto grau/ grau III, com margens livres, mas estreitas. Em amostras

de linfonodos mandibulares, observou-se metástase massiva. No mesmo dia, foi realizada a 2ª sessão de Vimblastina 2 mg/m² IV.

Após 47 dias de pós-operatório e em tratamento com vimblastina, paciente retornou com aumento de volume em região ventral de conduto auditivo esquerdo, apresentando dimensões aproximadas de 3 cm x 2,5 cm, de consistência firme, aderida e não ulcerada e foi solicitada PAAF da neoformação. No laudo citológico, foi sugerido a recidiva de mastocitoma. Dessa forma, após 60 dias de pós-operatório, iniciou-se tratamento com Toceranibe 2,5 mg/kg a cada 48 horas por uso contínuo. Após 15 dias, observou-se redução considerável da neoplasia e preconizou-se uma nova intervenção cirúrgica para a nodulectomia.

3. DISCUSSÃO

Conforme indicado por De Nardi et al. (2022), a avaliação diagnóstica teve início com a realização de citologia aspirativa para determinar o tipo de neoplasia. Posteriormente, foi realizado o estadiamento clínico do paciente e o diagnóstico definitivo por meio da histopatologia após a excisão cirúrgica.

A terapia de suporte implementada no pré e pós-operatório segue as diretrizes propostas por London e Seguin (2003). Essas orientações indicam que animais com mastocitoma primário devem ser submetidos a tratamentos com medicamentos que bloqueiam parcial ou integralmente os efeitos da liberação de histamina, como os anti-histamínicos. Ademais, não foi preconizado um tratamento analgésico a longo prazo para o paciente, fato que poderia contribuir para a qualidade de vida.

Como preconizado na literatura, adotou-se a excisão cirúrgica como o principal tratamento do paciente (De Nardi et al., 2022). Entretanto, nota-se que a margem cirúrgica tumoral de 2 cm foi relativamente menor que a recomendada por London e Seguin (2003) de 3 cm, fato que pode ter contribuído para a recidiva do tumor.

Além disso, a escolha pela linfadenectomia regional contribuiu para o estadiamento tumoral, assim como contribui para um melhor prognóstico do paciente, uma vez que a presença de mastócitos em linfonodos é comum naqueles

reativos (London e Seguin, 2003). Entretanto, nota-se que não houve a realização da linfadenectomia bilateral do linfonodo mandibular, assim como não houve a investigação de metástase local dos linfonodos parotídeos e retrofaríngeos.

A adoção da quimioterapia neoadjuvante foi preconizada conforme as recomendações de London e Seguin (2003) e Welle et al. (2008) após o diagnóstico histopatológico de mastocitoma de alto grau/ grau III, com margens livres, mas estreitas. Ademais, no caso supracitado, a quimioterapia pode contribuir para a citorredução do tumor visando uma cirurgia subsequente (Daleck et al., 2009).

Nota-se que a recidiva tumoral pode estar ligada tanto à margem cirúrgica inadequada, assim como ao alto grau tumoral. Segundo London e Seguin (2003), mesmo após excisão cirúrgica completa, mastocitomas de grau II ou III podem apresentar recidivas, uma vez que células neoplásicas substituem os tecidos subcutâneo e profundo. Ademais, o acometimento de mastocitoma em região palpebral é raro, mas normalmente são neoplasias localmente invasivas e com alto índice de recorrência mesmo após excisão cirúrgica (Silva, 2013).

Ao adotar a quimioterapia adjuvante, é importante ressaltar que a citorredução provocada é temporária, com duração média de 40 e 70 dias, sendo esse o período ideal para um novo procedimento cirúrgico (Rodaski e De Nardi, 2008; Daleck et al., 2009).

Por fim, mesmo com a associação de quimioterapia, o prognóstico do paciente é desfavorável, uma vez que apresenta tumor categorizado como de alto grau (Kiupel et al., 2011), assim como de grau III (Patnaik et al., 1984), o que pode estar associado a um tempo de sobrevida mais curto.

4. CONCLUSÃO

O mastocitoma canino têm se tornado uma neoplasia de grande significância clínica, devido a maior prevalência na rotina veterinária. Dessa forma, é imprescindível que o médico veterinário esteja preparado para lidar com o caráter imprevisível da neoplasia. O diagnóstico e o estadiamento clínico da doença são de extrema importância para orientar o tratamento a ser implementado, de forma que garanta melhor qualidade de vida ao paciente.

O caso supracitado evidencia a imprevisibilidade da doença, uma vez que mesmo após a exérese cirúrgica, o paciente pode apresentar recidivas. Ademais,

mostra-se importante a busca por terapias adjuvantes e neoadjuvantes, assim como a terapia de suporte, visto que o mastocitoma pode provocar efeitos adversos provocados pela síndrome paraneoplásica.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABADIE, J. J.; AMARDEILH, M. A.; DELVERDIER, M. E. Immunohistochemical detection of proliferating cell nuclear antigen and Ki-67 in mast cell tumors from dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 215, p. 1629-1634, 1999.

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; POBER, J. S. *Cellular and molecular immunology*, v. 4, p. 235-267, 2000.

BLACKWOOD, L.; MURPHY, S.; BURACCO, P.; DE VOS, J.P.; DE FORNEL-THIBAUDS, P.; HIRSCHBERGER, J.; KESSLER, M.; PASTORS, J.; PONCE, F.; SAVAR y-BATAILLE, K.; ARGYLE, D.J. European consensus document on mast cell tumours in dogs and cats. *Veterinary and Comparative Oncology* , v.10, n.3, p.1-29, 2012.

BOOKBINDER, P. F.; BUTT, M. T.; HARVEY, H. J. Determination of the number of mast cells in lymph node, bone marrow and buffy coat cytologic specimens from dogs, v. 200, p. 1648-1650, 1992.

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

BOSTOCK, D.E.; CROCKER, J.; HARRIS, K.; SMITH, P. Nucleolar organizer regions as indicators of post-surgical prognosis in canine spontaneous mast cell tumours. *British Journal of Cancer*, v. 59, n. 6, p. 915-918, 1989.

BRAZ, P. H.; HANIU, A. E. C. J.; SOUZA, A. I.; BRUM, K. B. Epidemiologia do mastocitoma em cães em uma região do Mato Grosso do Sul. *Pubvet*, v. 11, n. 10, p. 1002-1007, 2017.

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

COLLEONI, M.; ROCALL, A.; SANDRI, M. T.; ZORZINO, L.; MASCI, G.; NOLE, F.; PERUZOTTI, G.; ROBERTSON, C.; ORLANDO, L.; CINIEMI, S.; BRAUD, F.; VIALE,

G.; GOLDBIRSCHE, A. Low-dose oral methotrexate and cyclophosphamide in metastatic breast cancer: antitumor activity and correlation with vascular endothelial growth factor levels. *Annals of Oncology*, v. 13, n. 1, p. 73-80, 2002.

DALECK, C. R.; ROCHA, N. S.; FERREIRA, M. G. P. A. Mastocitoma. In: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B. *Oncologia em cães e gatos*. Rio de Janeiro: Roca, ed. 2, p. 955-971, 2016.

DALECK, C.R.; ROCHA, N.S.; FURLANI, J.M.; CESAR, J.R.F. Mastocitoma. In: DALECK, C.R.; NARDI, A.B.; RODASKI, S. *Oncologia em cães e gatos*. São Paulo: Roca, p. 282-29, 2009.

DAVIES, D. R.; WYATT, K. M.; JARDINE, J. E.; ROBERTSON, I. D.; IRWIN, P. J. Vinblastine and prednisolone as adjunctive therapy for canine cutaneous mast cell tumors. *Journal of the American Animal Hospital Association*, v. 40, p. 124-130, 2004.

DE NARDI, A. B. et al. Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine Cutaneous and Subcutaneous Mast Cell Tumors. *Cells*, [S.L.], v. 11, n. 4, p. 618, 2022.

DE NARDI, A. B.; COSTA, M. T.; AMORIM, R. L.; VASCONCELOS, R. O.; DAGLI, M. L. et al. Brazilian consensus for the diagnosis, treatment and prognosis of cutaneous mast cell tumors in dogs. *Small Animal Practice*, v. 17, n. 1, p. 1-15, 2018.

DERENZINI, M. The AgNORs. *Micron*, v. 31, p. 117-120, 2000. DOBSON, J. M.; GORMAN, N. T. A clinical approach to the management of skin tumors in the dog and cat. *Practice*, v. 10, p. 55-68, 1988.

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

FERNANDES, C. C.; MEDEIROS, A. A.; MAGALHÃES, G. M.; SZABÓ, M. P. J.; QUEIROZ, R. P.; SILVA, M. V. A.; SOARES, N. P. Frequência de neoplasias cutâneas em cães atendidos no hospital veterinário da Universidade Federal de

Uberlândia durante os anos 2000 e 2010. *Bioscience Journal*, v. 31, p. 541-548, 2015.

FOSSUM, T. W. *Small Animal Surgery*, 4 ed., p. 1376, 2015.

FOX, L. E. Mast cell tumors. In: MORRISON, W. B. *Cancer in Dogs and Cats: Medical and Surgical Management*, p. 477-486, 1998.

FULSCHER, R.P.; LUDWIG, L.L.; BERGMAN, P.J.; NEWMAN, S.J.; SIMPSON, A.M.; PATNAIK, A.K. Evaluation of a two-centimeter lateral surgical margin for excision of grade I and grade II cutaneous mast cell tumors in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v.228, p.210-215, 2006

GALLI, S. J.; ZSEBO, K. M.; GEISLER, E. N. The kit ligand, stem cell factor. *Adv. Immunol.*, v. 55, p. 1-96, 1994.

GERDES, J.; LEMKE, H.; BAISCH, H.; WACKER, H. H.; SCHWAB, U.; STEIN, H. Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. *The Journal of Immunology*, v. 133, p. 1710-1715, 1984.

GIEGER, T.L.; THEON, A.P.; WERNER, J.A.; MCENTEE, M.C.; RASSNICK, K.M.; DECOCK, H.E. Biologic behavior and prognostic factors for mast cell tumors of the canine muzzle: 24 cases (1990-2001). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.17, p.687-92, 2003.

GIL DA COSTA, R. M.; MATOS, E.; REMA, A.; LOPES, C. PIRES, M. A.; GÄRTNER, F. Immunoexpression in canine mast cell tumours: correlations with pathological variables and proliferation markers. *BMC Veterinary Research*, v. 3, p. 19-25, 2007.

GILSON, S. D.; STONE, E. A. Principles of oncologic surgery. *Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian*, v. 12, p. 827-839, 1990.

GOLDEN, D. L.; LANGSTON, V. C. Uses of vincristine and vinblastine in dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 193, p. 1114- 1117, 1988.

GOLDSCHMIDT, M. H.; HENDRICK, M. J. Tumors of the skin and soft tissues. In: MEUTEN, D. J. Tumors in domestic animals, 4 ed., cap. 3, p. 105-109, 2002.

GOLDSCHMIDT, M. H.; SHOFER, F. S. Melanoma. Skin tumor of the dog and cat. *Veterinary Partner*, p. 131-141, 1992.

GONZALES, R. L. Citorredução com quimioterapia neoadjuvante em mastocitoma canino: relato de dois casos. *Pubvet*, v. 14, n. 6, p. 1-4, 2020.

HIROTA, S.; ISOZAKI, K.; MORIYAMA, Y.; HASHIMOTO, K.; NISHIDA, T.; ISHIGURO, S.; KAWANO, K.; HANADA, M.; KURATA, A.; TAKEDA, M.; TUNIO, G. M.; MATSUZAWA, Y.; KANAKURA, Y.; SHINOMURA, Y.; KITAMURA, Y. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*, v. 279, p. 577-580, 1998.

HOTTENDORF, G. H.; NIELSEN, S. W. Pathologic survey of 300 extirpated canine mastocytomas. *Zentralbl Veterinarmed A.*, v. 14, p. 272-281, 1967.

INOUE, M.; KYO, S.; FUJITA, M.; ENOMOTO, T.; KONDOH, G. Co-expression of the c-kit receptor and the stem cell factor in gynecological tumors. *Journal Cancer Research*, v. 54, p. 3049-3053, 1994.

J. J. Improvement in the staining and in the visualization of the argyrophilic proteins of the nucleolar organizer region at the optical level. *Histochemical Journal*, v. 18, p. 5-14, 1986.

KIRSHENBAUM, A. Regulation of mast cell number and function. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, v. 14, p. 497-516, 2000.

KIUPEL, M.; WEBSTER, J. D.; KANEENE, J. B.; MILLER, R.; YUZHASIYAN-GURKAN, V. The use of kit and tryptase expression patterns as prognostic tools for canine cutaneous mast cell tumor. *Veterinary Pathology*, v. 41, p. 371-377, 2004.

KIUPEL, M.; WEBSTER, J.D.; BAILEY, K.L.; BEST, S.; DELAY, J.; DETRISAC, C.J.; FITZGERALD, S.D.; GAMBLE, D.; GINN, P.E.; GOLDSCHMIDT, M.H.; HENDRICK, M.J.; HOWERTH, E.W.; JANOVITZ, E.B.; LANGOHR, I.; LENZ, S.D.; LIPSCOMB, T.P.; MILLER, M.A.; MISDORP, W.; MOROFF, S.; MULLANEY, T.P.; NEYENS, I.;

O'TOOLE, D.; RAMOS-VARA, J.; SCASE, T.J.; SCHULMAN, F.y.; SLEDGE, D.; SMEDLEY, R.C.; SMITH, K.; SNYDER, P.W.; SOUTHORN, E.; STEDMAN, N.L.; STEFICEK, B.A.; STROMBERG, P.C.; VALLI, V.E.; WEISBRODE, S.E.; YAGER, J.; HELLER, J.; MILLER, R. Proposal of a two-tier histologic grading system for canine cutaneous mast cell tumors to more accurately predict biological behavior. *Veterinary Pathology*, v.48, p.147- 155, 2011.

KODRE, V.; CEMAZAR, M.; PECAR, J.; SERSA, G.; COR, A.; TOZON, N. Electrochemotherapy compared to surgery for treatment of canine mast cell tumours. *In vivo*, v. 23, n. 1, p. 55-62, 2009.

LARUE, S.M.; GORDON, I.K. Radiation therapy. In: WITHROW, S.J.; MACEWEN, E.G. *Small animal clinical oncology*. 5.ed. Philadelphia: Saunders, 2013. cap.12, p.180-197.

LAVALLE, G. E.; ARAÚJO, R. B.; CARNEIRO, R. A. Tratamento clínico e cirúrgico de mastocitoma em cães. *A Hora Veterinária*, v. 23, n.138, p.21-28, 2004.

LAVALLE, G.; ARAUJO, R.; CARNEIRO, R.; PEREIRA, L. Punção aspirativa por agulha fina para diagnóstico de mastocitoma em cães. *Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v. 55, p. 500-502, 2003.

LEACH, T. N.; CHILDRESS, M. O.; GREENE, S. N.; MOHAMED, A. S.; MOORE, G. E.; SCHREMPP, D. R.; LAHRNMAN, S. R.; KNAPP, D. W. Prospective trial of metronomic chlorambucil chemotherapy in dogs with naturally occurring cancer. *Veterinary and Comparative Oncology*, v. 10, n. 2, p. 102-112, 2012.

LONDON, C. A.; GALLI, S. J.; YUUKI, T.; HU, Z. Q.; HELFAND, S. C.; GEISLER, E.N.; Spontaneous canine mast cell tumors express tandem duplications in the protooncogene c-kit. *Experimental Hematology*, v. 27, p. 689-697, 1999.

LONDON, C. A.; MALPAS, P. B.; WOOD-FOLLIS, S. L.; BOUCHER, J. F.; RUSK, A. W.; ROSENBERG, M. P.; HENRY, C. J.; MITCHENER, K. L.; KLEIN, M. K.; HINTERMEISTER, J. G.; BERGMAN, P. J.; COUTO, G. C.; MAULDIN, G. N.; MICHELS, G. M. Multi-center, placebo-controlled, double-blind, randomized study of oral Toremone Phosphate (SU11654), a receptor tyrosine kinase inhibitor, for the

treatment of dogs with recurrent (either local or distant) mast cell tumor following surgical excision. *Clinical Cancer Research*, v. 15, n. 1, p. 3856-3865, 2009.

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

LONDON, C.A.; THAMM, D.H.; VAIL, D.M. Mast cell tumors In: WITHROW, S.J., MAC EWEN, E.G. *Small Animal Clinical Oncology*, p.335 - 355, 2013.

LONGLEY, B. J.; REQUERA, M. J.; MA, Y. Classes of c-kit activating mutations: proposed mechanisms of action and implications for disease classification and therapy. *Leukemia Research*, p. 571-576, 2001.

LOPES Y.M. Modalidades Terapêuticas Empregadas no Tratamento do Mastocitoma Cutâneo Canino. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. p. 34, 2014.

LOVEN, D.; HASNIS, E.; BERTOLINI, F.; SHAKED, Y. Low-dose metronomic chemotherapy from past experience to new paradigms in the treatment of cancer. *Drug Discovery Today*, v. 18, n. 3/4, p. 193-201, 2013.

LUX, M. L.; RUBIN, B. P.; BIASE, T. L.; CHEN, C. J.; MACLURE, T.; DEMETRI, G.; XIAO, S.; SINGER, S.; FLETCHER, C. D. M.; FLETCHER, J. A. Kit extracelular and kinase domain mutations in gastrointestinal stromal tumors. *American Journal Pathology*, v. 156, p. 791-795, 2000.

MACPHAIL, C. M. Princípios da cirurgia plástica e reconstrutiva. In: FOSSUM, T. W. *Cirurgia de Pequenos Animais*, 4 ed, cap. 16, p. 222-252, 2014.

MACY, D. W. Canine and feline mast cell tumors. In: *Proceedings of Kal Kan Symposium 10*, p.101-111, 1986.

MADEWELL, B. R.; Cellular proliferation in tumors: a review of methods interpretation and clinical applications. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 15, p. 334-340, 2001.

MAITI, R. Metronomic chemotherapy. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapy*, v. 5, n. 3, p. 186-192, 2014.

Maltby, S., Khazaie, K., & McNagny, K. "Mast cells in tumour growth: angiogenesis, tissue remodelling and immune-modulation.". *Biochimica et Biophysica Acta*, p. 19-26, 2009.

MEIRELLES, A. E. W. B.; OLVEIRA, E. C.; RODRIGUES, B. A.; COSTA, G. R.; SONNE, L.; TESSER, E. S.; DRIEMEIER, D. Prevalência de neoplasmas cutâneos em cães da Região Metropolitana de Porto Alegre, RS. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 30, p. 968-973, 2010.

MERLO, E. M. Mastocitoma cutâneo canino: un reto para el veterinário. *Profesión Veterinaria*, v. 12, n. 47, 2000.

METCALFE, D.D.; BARAM, D.; MEKORI, Y.A. Mast cells. *Physiology Reviews*, v.77, p.1033-1079, 1997.

MILLER, D. M. The occurrence of mast cell tumors in young Shar-Peis. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, v. 7, p. 360-363, 1995.

MUKARATIRWA, S. Prognostic and predictive markers in canine tumours: rationale and relevance. *A Review of Veterinary Quarterly*, v. 27, p. 52-64, 2005.

MULLINS, M.N.; DERNELL, W.S.; WITHROW, S.J.; EHRHART, E.J.; THAMM, D.H.; LANA, S.E. Evaluation of prognostic factors associated with outcome in dogs with multiple cutaneous mast cell tumors treated with surgery with and without adjuvant treatment: 54 cases (1998-2004). *Journal of the American Veterinary Medicine Association*, v. 228, p. 91-95, 2006

MURPHY, S.; SPARKLES, A. H.; BREARLEY, M. J. Effects of stage and number of tumor on prognosis of dogs with cutaneous mast cell tumors. *Veterinary Record*, v. 158, p. 287-291, 2006.

NAGATA, H.; OKADA, T.; WOROBEK, A. S.; SEMERE, T.; METCALFE, D. D. C-kit mutation in a population of patients with mastocytosis. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, v. 113, p. 184-186, 1997.

NATALI, P. G.; NICOTRA, M. R.; SURES, I.; SANTORO, E.; BIGOTTI, A.; ULLRICH, A. Expression of c-kit receptor in normal and transformed human non-lymphoid tissues. *Cancer Res.*, v. 52, p. 6139-6143, 1992.

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 cutâneo. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 34, p. 874-884, 2014.

O'KEEFE, D. A.; COUTO, C. G.; BURKE-SCHWARTZ, C.; JACOBS, R. M. Systemic mastocytosis in 16 dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 1, p. 75-80, 1987.

OGILVIE, G. K.; MOORE, A. S. Managing the veterinary cancer patient. *Veterinary Learning System*, p. 503-510, 1995.

OKINO, M.; MOHRI, H. Effects of a high-voltage electrical impulse and an anticancer drug on in vivo growing tumors. *Japanese Journal of Cancer Research*, v. 78, n.12, p. 1319-1321, 1987.

PALMA, H. E.; MARTINS, D. B.; BASSO, P. C.; AMARAL, A. S.; TEIXEIRA, L. V.; LOPES, S. T. Mastocitoma cutâneo canino - Revisão. *Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação*, v. 7, p. 523-528, 2009.

PASQUIER, E.; KAVALLARIS, M.; ANDRE, N. Metronomic chemotherapy: new rationale for new directions. *Nature Reviews Clinical Oncology*, v. 7, p. 455-465, 2010.

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

PEDRAZA, F., GRANDI, F. & ROCHA, N. S. The need for cytologic/histologic correlation studies to establish a cytologic grading system for canine mast cell tumors in veterinary medicine. *Veterinary Clinical Pathology*, 40, 280-281, 2011.

PETERSON, S. L. Scar-associated canine mast cell tumor. *Canine Practice*, v. 12, p. 23-29, 1985.

PIGNON, J.; GIRAUDIER, S.; DUQUESNOY, P.; JOUAULT, H.; IMBERT, M.; VAINCHENKER, W.; VERNANT, J.; TULLIEZ, M. A new c-kit mutation in a case of aggressive mast cell disease. *Br. J. Hematol.*, v. 96, p. 374-376, 1997.

PLOTON, D.; MENAGER, M.; JEANNESSON, P.; HIMBER, G.; PIGEON, F.; ADNET,

PRADO, A. A. F.; LEÃO, D. A.; FERREIRA, A. O.; MACHADO, C.; MARIA, D. A. Mastocitoma em cães: aspectos clínicos, histopatológicos e tratamento. *Enciclopédia Biosfera*, v. 8, n. 14, p. 2151-2167, 2012.

PREZIOSI, R.; MORINI, M.; SARLI, G. Expression of the KIT protein (CD 117) in primary cutaneous mast cell tumors of the dog. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, v. 16, p. 554-561, 2004.

RANGELI, M. M. M.; FERNANDES, N. C. C.; NAGAMINE, M. K.; FUKUMASU, H.; OLIVIERA, K. D.; LOWE, R.; MIR, L. M.; SINHORINI, I. L.; DAGLI, M. L. Z. Eletroquimioterapia: uma nova promessa para o tratamento de cânceres em animais. *Clínica Veterinária*, v. 13, n.75, p. 30-36, 2008.

RASSNICK, K. M.; BAILEY, D. B.; FLORY, A. B.; BALKMAN, C. E.; KISELOW, M. A.; INTILE, J. L.; AUTIO, K. Efficacy of vinblastine for treatment of canine mast cell tumors. *Jornal of Veterinary Internal Medicine*, v. 22, n. 6, p. 1390-1396, 2008.

RECH, R. R.; GRAÇA, D. L. Mastócitos em condições normais e patológicas - revisão. *Veterinary News*, v. 12, n. 1, p. 51-60, 2006.

ROBAT, C.; LONDON, C.; BUNTING, L.; MCCARTAN, L.; STINGLE, N.; SELTING, K.; KURZMAN, I.; VAIL, D.M. Safety evaluation of combination vinblastine and toceranib phosphate (Palladia®) in dogs: a phase I dose-finding study. *Veterinary and Comparative Oncology*, n.10, p.174-183, 2012.

RODASKY, S.; DE NARDI, A. B. Protocolos quimioterápicos antineoplásicos. In: *Quimioterapia antineoplásica em cães e gatos*, 3 ed., p. 175-179, 2008.

RODIGHERI, S. M.; DE NARDI, A. B. Quimioterapia metronômica em cães e gatos - revisão de literatura. *Clínica Veterinária*, v. 105, p. 40-48, 2013.

Rogers K.S. Mast cell tumors: dilemmas of diagnosis and treatment. *Journal of Small Animal Practice*, v. 26, n. 1, p. 87-102, 1996.

ROMANSIK, E. M.; REILLY, C. M.; KASS, P. H.; MOORE, P. F.; LONDON, C. A. Mitotic index is predictive for survival for canine cutaneous mast cell tumors. *Veterinary Pathology*, v. 44, p. 335-341, 2007.

SCASE, T. J.; EDWARDS, D.; MILLER, J.; HENLEY, W.; SMITH, K.; BLUNDEN, A.; MURPHY, S. Canine mast cell tumors: correlation of apoptosis and proliferation markers with prognosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 20, p. 151-158, 2006.

SCHOLZEN, T.; GERDES, J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *Journal of Cellular Physiology*, v. 182, p. 311-322, 2000.

SCHREMPP, D.; CHILDRESS, M. O.; STEWART, J. C.; LEACH, T. N.; TAN, K. M.; ABBO, A. H.; GORTARI, A. E.; BONNEY, P. L.; KNAPP, D. W. Metronomic administration of chlorambucil for treatment of dogs with urinary bladder transitional cell carcinoma. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 242, n. 11, p. 1534-1538, 2013.

SEGUIN, B.; LEIBMAN, N. F.; BREGAZZI, V. S.; OGILVIE, G. K.; POWERS, B. E.; DERNELL, W. S.; FETTMAN, M. J.; WITHROW, S. Clinical outcome of dogs with grade-II mast cell tumors treated with surgery alone: 55 cases. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 218, p. 1120-1123, 2001.

SILVA, B.F.D. Neoplasias oculares em cães e gatos: Estudo retrospectivo 2001 – 2012. Lisboa: Universidade Técnica de Lisboa, 2013.

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

SPUGNINI, E. P.; VINCENZI, B.; BALDI, F.; CITRO, G.; BALDI, A. Adjuvant electrochemotherapy for the treatment of incompletely resected canine mast cell tumors. *Anticancer Research*, v. 26, n. 6, p. 4585-4589, 2006.

STANULLA, M.; WELTE, K.; HADAM, M. R.; PIETSCH, T. Coexpression of stem cell factor and its receptor c-kit in human malignant glioma cell lines. *Acta Neuropathology*, v. 89, p. 158-165, 1995.

STREFEZZI, R. F.; KLEEB, S. R.; XAVIER, J. G.; DIAS, J. L. C. Avaliação da proliferação celular como indicador prognóstico para mastocitomas cutâneos caninos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 30, p. 559-565, 2010.

TAMS, T. R.; MACY, D. W. Canine mast cell tumors. *Compendium of Continuum Education*, v. 3, p. 869-877, 1981.

TAYLOR, M. L.; METCALFE, D. D. Kit signal transduction. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, v. 14, p. 517-535, 2000.

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* v. 13, n. 5, p. 491-497, 1999.

THAMM, D. H.; VAIL, D. M. Mast cell tumors. In: WITHROW, S. J.; MACEWEN, E. G. *Small Animal Clinical Oncology*, 3 ed., p. 261-282, 2001.

THAMM, D.H.; TUREK, M.M.; VAIL, D.M. Outcome and prognostic factors following adjuvant prednisone/vinblastine chemotherapy for high-risk canine mast cell tumour: 61 cases. *Journal of Veterinary Medical Sciences*, v.68, p.581-87, 2006

TRUMEL, C.; BOURGES-ABELLA, N.; TOURON, C.; LANORE, D.; GEFFRE, A.; DIQUELOU, A.; GUELFY, J. F.; BRAUN, J. P. Adverse haematological effects of vinblastine, prednisolone and cimetidine treatment: a retrospective study in fourteen dogs with mast cell tumours. *Journal of Veterinary Medicine*, v. 52, p. 275-279, 2005.

TURNER, A. M.; ZSEBO, K. M.; MARTIN, F.; JACOBSEN, F. W.; BENNETT, L. G.; BROUDY, V. C. Nonhematopoietic tumor cell lines express stem cell factor and display c-kit receptors. *Blood*, v. 80, p. 374-381, 1992.

TURREL, J. M.; KITCHELL, B. E.; MILLER, L. M.; THEON, A. Prognostic factors for radiation treatment of mast cell tumor in 85 dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 193, p. 936-940, 1988.

VAN PELT, D. R.; FOWLER, J. D.; LEIGHTON, F. A. Multiple Cutaneous Mast Cell Tumors in a Dog: A Case Report and Brief Review. *Canadian Veterinary Journal*, v. 27, n. 7, p. 259- 263, 1986.

VICKERY, K. R.; WILSON, H.; VAIL, D. M.; THAMM, D. H. Dose-escalating vinblastine for the treatment of canine mast cell tumour. *Veterinary Comparative Oncology*, v. 6, p. 111-119, 2008.

WEBSTER, J. D.; YUZBASIYAN-GURKAN, V.; MILLER, R. A.; KANEENE, J. B.; KIUPEL, M. Cellular proliferation in canine cutaneous mast cell tumors: associations with c-KIT and its role in prognostication. *Veterinary Pathology*, v. 44, p. 298-308, 2007.

WEBSTER, J.D.; KIUPEL, I.M.; KANEESE, J.B.; MILLER, R.; YUZBASIYAN-GURKAN, V. The use of kit and tryptase expression patterns as prognostic tools for canine cutaneous mast cell tumor. *Veterinary Pathology*, v. 41, p. 371-377, 2004.

WELLE, M. M.; BLEY, C. R.; HOWARD, J.; RUFENACHT, S. Canine mast cell tumours: a review of the pathogenesis, clinical features, pathology and treatment. *Journal compilation ESVD and ACVD*, v. 19, p. 321-339, 2008.

WITHROW, S. J.; PAGE, R.; VAIL, D. M. *Small Animal Clinical Oncology*, 2014.

ZAPPULLA, J.P.; AROCK, M.; MARS, L.T. et al. Mast cells: new targets for multiple sclerosis therapy? *J. Neuroimmunol.*, v. 131, p.5-20, 2002.

ZEMKE, D.; YAMINI, B.; YUZBASIYAN-GURKAN, V. Characterization of a undifferentiated malignancy as a mast cell tumor using mutation analysis in the proto-oncogene c-kit. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, v. 13, p. 341-345, 2001.