

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RECÔNCAVO DA BAHIA  
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS AMBIENTAIS E BIOLÓGICAS**

**CINTHIA OLIVEIRA DE ARAUJO BARRETO**

**MASTOCITOMA CUTÂNEO CANINO:  
ASPECTOS CLÍNICO-CIRÚRGICOS**

**CRUZ DAS ALMAS – BAHIA**

**JUL – 2016**

**CINTHIA OLIVEIRA DE ARAUJO BARRETO**

**MASTOCITOMA CUTÂNEO CANINO:  
ASPECTOS CLÍNICO-CIRÚRGICOS**

Trabalho de conclusão submetido ao Colegiado de Graduação de Medicina veterinária do Centro de Ciências Agrárias, Ambientais e Biológicas da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Medicina Veterinária.

Orientadora: Profa. Dra. Natalie Ferreira Borges

CRUZ DAS ALMAS – BAHIA

JUL – 2016

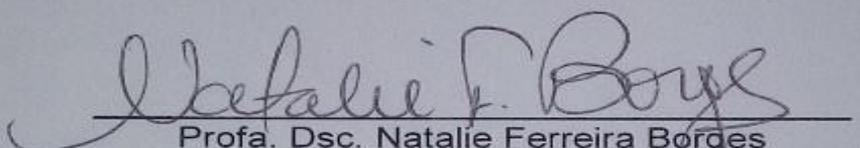
**Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.**

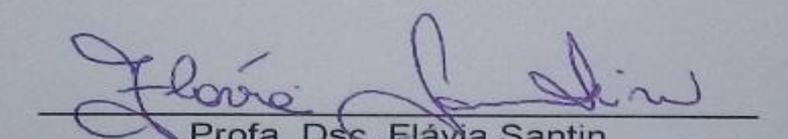
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RECÔNCAVO DA BAHIA  
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS, AMBIENTAIS E BIOLÓGICAS  
COLEGIADO DE MEDICINA VETERINÁRIA  
CCA106 – TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

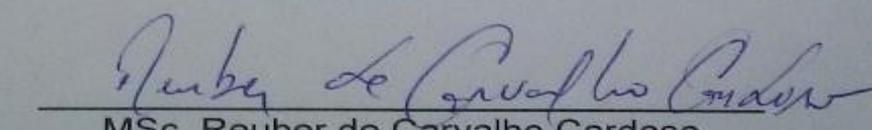
COMISSÃO EXAMINADORA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

CINTHIA OLIVEIRA DE ARAUJO BARRETO

MASTOCITOMA CUTÂNEO CANINO: ASPECTOS CLÍNICO-CIRÚRGICOS

  
\_\_\_\_\_  
Profa. Dsc. Natalie Ferreira Borges  
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

  
\_\_\_\_\_  
Profa. Dsc. Flávia Santin  
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

  
\_\_\_\_\_  
MSc. Reuber de Carvalho Cardoso  
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

Cruz das Almas, 22 de julho de 2016.

## DEDICATÓRIA

Aos Meus Pais, Hilário Roberto e Maria Lucineide, exemplos de vida, amor e determinação. Dedico.

## **AGRADECIMENTOS**

Cinco anos se passaram e aqui estou a agradecer todo apoio que recebi nessa jornada tão linda, que foi a realização do meu sonho!

Agradeço aos meus amados pais (Roberto e Lucineide), não há palavras que possam expressar o amor, admiração e gratidão que sinto por vocês, minha maior fonte de incentivo, obrigada por confiar nas minhas escolhas e sonharem comigo!

Aos meus avós: Hilário e Zizi (*in memoriam*), Tundinho e Gisele, por me ensinarem a amar e respeitar os animais.

Ao meu anjo da guarda (minha irmã, Sarah), pelo incentivo e cumplicidade da vida inteira!

Ao meu noivo (Wagner), por todo amor, carinho, companheirismo e compreensão.

À Lucineide (Lú), pelo amor e preocupação, pela vida inteira de carinho e dedicação!

A minha família pela torcida!

Agradeço aos profs. da UFRB, pró Vanessa Castro, pró Ana Paula Peixoto e em especial a minha pró Flávia Santin, por me inspirar pela pessoa e profissional exemplar que é!

A minha orientadora, pró Natalie Borges pela paciência, incentivo e conhecimentos transmitidos!

Agradeço aos amigos veterinários do HUMV, Reuber e Ariadne, por toda paciência e ensinamentos, jamais esquecerei vocês!

A Vivi, Dona Vanda e sua família, pela amizade e por terem me acolhido com todo amor. Toda saudade e qualquer dificuldade que eu tenha encontrado longe da minha família foi amenizada pelo carinho que recebi de vocês, serei grata eternamente! muito obrigada!!

Aos amigos que fiz no GEPEPA, a Niki, Ari, Lica, Vitinhum, Icaro, Tiago obrigada pelos momentos incríveis e inesquecíveis.

## EPÍGRAFE

*“Antes de ter amado um animal, parte da nossa alma permanece desacordada.”*

(Anatole France)

BARRETO, C.O.A. **Mastocitoma cutâneo canino: Aspectos clínico-cirúrgicos.** Cruz das Almas, 2016. 45p. Monografia (graduação em Medicina Veterinária) Universidade Federal do Recôncavo da Bahia.

## RESUMO

Os mastocitomas são definidos como uma proliferação excessiva de mastócitos, que se originam na derme, estando entre as neoplasias cutâneas caninas mais comuns. Surge frequentemente em membros pélvicos, abdômen, tórax e cabeça. Ocorre principalmente em cães com idade média de 8 anos. É de etiologia multifatorial e incidência variada, com ocorrência comum em raças Boxer e Buldogue, associada a causas genéticas, identificada na expressão do protooncogene c-kit. O diagnóstico definitivo pode ser feito por exame citológico, porém apenas o exame histopatológico é capaz de determinar o estadiamento. O estadiamento padrão é o Patnaik, consistindo na classificação da neoplasia em grau I, II e III, de acordo ao nível de diferenciação dos mastócitos, bem como organização dos constituintes da célula. O comportamento biológico instável dos mastocitomas torna difícil a predição do prognóstico. A terapêutica mais adequada é estabelecida pela classificação histopatológica associada ao quadro clínico geral. Desta forma, pode-se melhorar a qualidade de vida e aumentar o tempo de sobrevivência do animal. Este trabalho teve como objetivo fazer uma breve revisão dos principais aspectos clínicos e cirúrgicos que envolvem o mastocitoma cutâneo canino abordando a etiologia, epidemiologia, apresentações clínicas, diagnóstico, conduta terapêutica e prognóstico.

**Palavras-chave:** Mastocitoma, cutâneo, canino, clínica, cirurgia.

BARRETO, C.O.A. **Cutaneous mast cell tumor in canine: clinical and surgical aspects.** Cruz das Almas, 2016. 45p. Universidade Federal do Recôncavo da Bahia.

### **ABSTRACT**

Mast cell tumors are defined as an excessive proliferation of mast cells, which originates in the dermis, one of the most common canine skin cancer type. Often appears in hind limbs, abdomen, chest and head. It occurs mainly in average dogs from 8 years. It is multifactorial and varied incidence, with common occurrence in breeds as Boxer and Bull terrier. The definitive diagnosis can be achieved by cytological exam, although only histopathology is able to determine the grading. The grading is determined by Patnaik method, which classified the cancer in grade I, II and III, based on described histomorphologic features. The behavior of mast cell tumors makes it difficult to predict prognosis. The most appropriate treatment is established by histopathological classification associating it with the overall clinical picture. Thus, improve the quality of life and increasing animal survival time. This study aimed to a brief review of the main clinical and surgical aspects involving cutaneous mast cell tumor in canine regarding the etiology, epidemiology, clinical presentation, diagnosis, therapeutic management and prognosis.

**Keywords:** Mastocytoma, cutaneous, canine, clinic, surgery.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Ilustração esquemática demonstrando o receptor de tirosina-quinase recebendo fator de proliferação externo durante o processo fisiológico de proliferação ..... 20
- Figura 2** – Ilustração esquemática demonstrando o receptor de tirosina-quinase (KIT) mutado enviando sinais de proliferação celular constante, mesmo na ausência de fatores de proliferação (SCF) levando a multiplicação descontrolada, favorável ao desenvolvimento tumoral .... 20
- Figura 3** – Fotografia de canina, Boxer, 3 anos com mastocitoma circunscrito de ~1 cm na região periorbital direita ..... 21
- Figura 4** – Fotografia de mastocitoma cutâneo de grau II em face lateral de membro pélvico (D), ulcerado, medindo 7,5cm em canina, Boxer, 10 anos. Tumor com 2 anos de evolução ..... 23
- Figura 5** – Desenho esquemático demonstrando a coleta de material para exame de citologia. Coleta de material por PAAF **(1)**. Preparação de lâmina por método de *squash* **(2 - A, B, C, D, E e F)** ..... 26
- Figura 6** – Fotomicrografia de corte histológico de mastocitoma cutâneo canino de grau I (método Patnaik) com células tumorais monomórficas, bem diferenciadas (setas finas). O estroma escasso (asteriscos), assim como os eosinófilos (setas cheias) **(A)**. Mastocitoma de grau II (método Patnaik) com degradação do estroma (círculos) e eosinofilia moderada (setas finas) **(B)**. Mastocitoma de grau III (método Patnaik) com células aberrantes, de citoplasma pálido e sem granulação visível (setas finas) e hialinização do estroma (círculo) **(C)** ..... 28 e 29
- Figura 7** – Fotografia da área de incisão cirúrgica delimitada com caneta para marcação (*Skin Marker*), em forma de elipse com margem de segurança de 3cm da borda

tumoral (seta dupla), para exérese de tumor maligno .....	36
<b>Figura 8</b> – Desenho esquemático demonstrando cortes histológicos de neoplasia retirada com ampla margem de segurança .....	36
<b>Figura 9</b> – Fotografia de radioterapia por braquiterapia em carcinoma escamocelular (CEC) em membro anterior (D) de canino, labrador, idade desconhecida. Molde em ouro – 198 (Au – 198) banhado com raio – X de 50 kV, administrado na dose de 25 Gy .....	38
<b>Figura 10</b> – Fotografia de criocirurgia, com aplicação de nitrogênio líquido por borrifamento em neoplasia em canino .....	40

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Classificação clínica para cães com tumores de mastócitos .....	25
<b>Tabela 2</b> – Estadiamento histopatológico dos mastocitomas, segundo método PATNAIK <i>et al.</i> (1984) .....	30
<b>Tabela 3</b> – Tratamentos de mastocitoma, segundo estágio clínico e grau histológico .....	32
<b>Tabela 4</b> – Protocolos quimioterápicos para o tratamento de mastocitomas .....	34

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- MT (´s) – Mastocitoma (as)
- TQ – Tirosina – quinase
- SCF – Stem cell factor (Fator de Células Tronco)
- MTS – Mastocitose
- SRD – Sem raça definida
- cm – Centímetro
- DGI – Distúrbios gastrointestinais
- PAAF – Punção aspirativa por agulha fina
- OMS – Organização mundial da Saúde
- H<sub>2</sub> – Hidrogênio
- ml – Mililitro
- G – Gauge
- Mg – Miligramas
- M<sup>2</sup> – Metro quadrado
- IV – Intravenosa
- P.O. – *Per os*
- Kg – Quilograma
- h – Hora
- GC – Glicocorticoide
- SID – *Semel in die*
- CCNU – 1-[2-chloroethyl] 3-cyclohexyl-1-nitrosurea (lomustina)
- AL – Acelerador Linear
- RAD – Radiation absorbed dose
- GY – Gray (unidade de radiação)
- J – Joule
- Ir - 192 – Irídio – 192
- Co – 60 – Cobalto – 60
- Sr – 90 – Estrôncio - 90
- Kv – Kilovolt
- Au – 198 – Ouro – 198
- CE – Carcinoma escamoso

Pb – Chumbo

## LISTA DE SÍMBOLOS

- $\mu\text{m}$  – Micrograma
- $^{\circ}\text{C}$  – Graus Celsius
- % – Porcentagem
- $\gamma$  – Gama
- – Negativo

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>17</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>19</b>
2.1	ETIOLOGIA .....	19
2.2	INCIDÊNCIA .....	21
2.3	APRESENTAÇÃO CLÍNICA .....	23
2.4	DIAGNÓSTICO .....	25
2.4.1	DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO .....	25
2.4.2	DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO .....	27
2.5	TRATAMENTO DO MASTOCITOMA .....	32
2.5.1	TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO .....	32
2.5.2	TRATAMENTO CIRÚRGICO .....	35
2.5.3	TRATAMENTO RADIOTERÁPICO .....	37
2.5.4	CRIOTERAPIA .....	39
2.6	PROGNÓSTICO E SOBREVIDA .....	40
<b>3</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>43</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>44</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, pôde ser observado maior longevidade dos animais de companhia. Os cuidados a saúde e bem estar animal, tais como: dieta balanceada, vacinação regular, visitas constantes ao médico veterinário, têm demonstrado ser importante contribuinte para tal progressão de vida. Em contra partida, aumentou-se o surgimento de enfermidades relacionadas a senilidade, como doenças degenerativas e as neoplasias (NELSON; COUTO, 2015).

Dentre estas o mastocitoma (MT) ou tumor de mastócitos, é uma das neoplasias cutâneas mais comuns em cães, caracterizando-se pelo crescimento desordenado dos mastócitos com potencial elevado de malignidade, apresentam-se quase que exclusivamente na pele, embora possa acometer o parênquima de baço, rins e fígado (PINCZOWSKI, 2008; COWELL, 2008; MEIRELLES *et al.*, 2010; PATEL, 2011; BRACARENCE *et al.*, 2012).

Esta neoplasia já foi observada em todas as raças caninas, no entanto os animais da raça Boxer, Buldogue Inglês, Basset Hound, Labrador e Beagle são descritos como os mais acometidos. A causa dos mastocitomas não está completamente elucidada, porém nestas raças acredita-se que a predisposição hereditária esteja envolvida. (OLIVEIRA, 2008).

O comportamento biológico do MT é variável, o que dificulta o estabelecimento de prognóstico preciso, não sendo incomum relatos de MT observado há anos e subitamente inicia repentino aumento ou redução do seu tamanho em curto espaço de tempo (PATEL, 2011).

Múltiplos fatores podem ser úteis na tentativa de avaliar o comportamento biológico dos MT's como o percentual de crescimento, afecções sistêmicas, localização da neoplasia, estágio clínico e grau histopatológico, sendo este último o melhor indicador no estabelecimento do prognóstico (BOSTOCK e DYE, 1973; PATNAIK *et al.*, 1984; SIMOES *et al.*, 1994; THAMM *et al.*, 2006; GRANDI; COSTA, 2014).

Este trabalho tem como objetivo fazer uma breve revisão dos principais aspectos clínicos e cirúrgicos que envolvem o mastocitoma cutâneo canino abordando a

etiologia, epidemiologia, apresentações clínicas, diagnóstico, conduta terapêutica e prognóstico.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

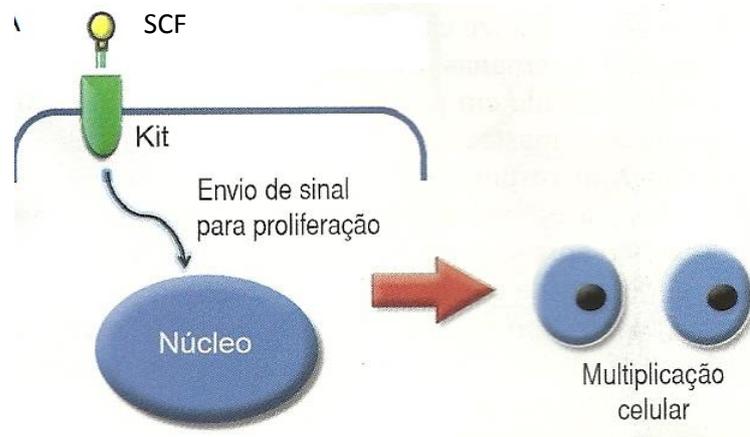
### 2.1 ETIOLOGIA

O mastocitoma (MT) é uma neoplasia de elevada incidência e etiologia pouco conhecida (LONDON; SEGUIN, 2003), contudo como na maioria das neoplasias, acredita-se ser esta também de caráter multifatorial. Existe uma relação entre o desenvolvimento neoplásico e processos inflamatórios crônicos e/ou aplicação tópica de substâncias irritantes a pele (THAMM; VAIL, 2007).

A predisposição de algumas raças puras, como o Boxer, ao desenvolvimento do MT indica uma causa genética, sendo essa patogenia identificada na mutação do proto-oncogene c-KIT induzindo proliferação intensa dos mastócitos com a sua expressão (BORGES, 2013).

Um proto-oncogene é responsável por codificar proteínas de membrana, como a tirosina-quinase (TQ), responsáveis por regular a diferenciação e o crescimento de algumas células principalmente as troncohematopoiéticas, tais são os mastócitos. Porém, acredita-se que nessas raças, esse gene contém uma mutação em seu código, transformando-se em um oncogene, que irá expressar da mesma forma proteínas de membrana, porém danificados. Desta forma, a TQ apresentará a sua mutação no seu receptor específicos para o fator de células tronco (*Stem Cell Factor* – SCF), o c-KIT (Figura 1) (WEBSTER *et al.*, 2007).

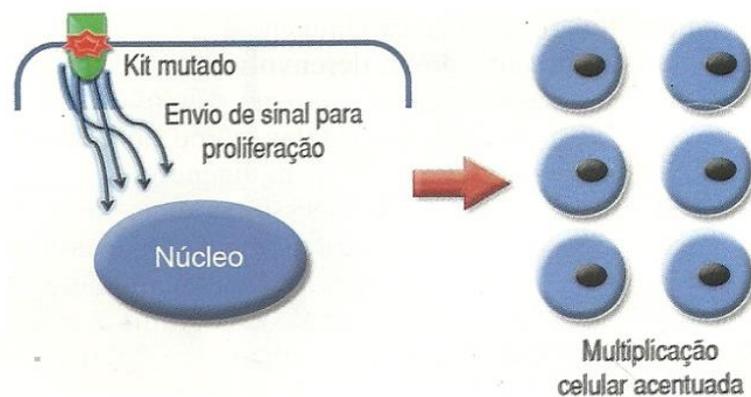
**Figura 1** – Ilustração esquemática demonstrando o receptor de tirosina-quinase recebendo fator de proliferação externo durante o processo fisiológico de proliferação.



(Fonte: JACK *et al.*, 2012)

Com tal mutação genética, anomalias na interação c-Kit/SCF na membrana dos mastócitos são observadas (Figura 2), onde o c-Kit se mantém ativado tanto na presença quanto ausência do SCF, sinalizando de forma ampliada ao mastócito, induzindo uma proliferação indevida (Oliveira, 2008).

**Figura 2** – Ilustração esquemática demonstrando o receptor de tirosina-quinase (KIT) mutado enviando sinais de proliferação celular constante, mesmo na ausência de fatores de proliferação (SCF) levando a multiplicação descontrolada, favorável ao desenvolvimento tumoral.



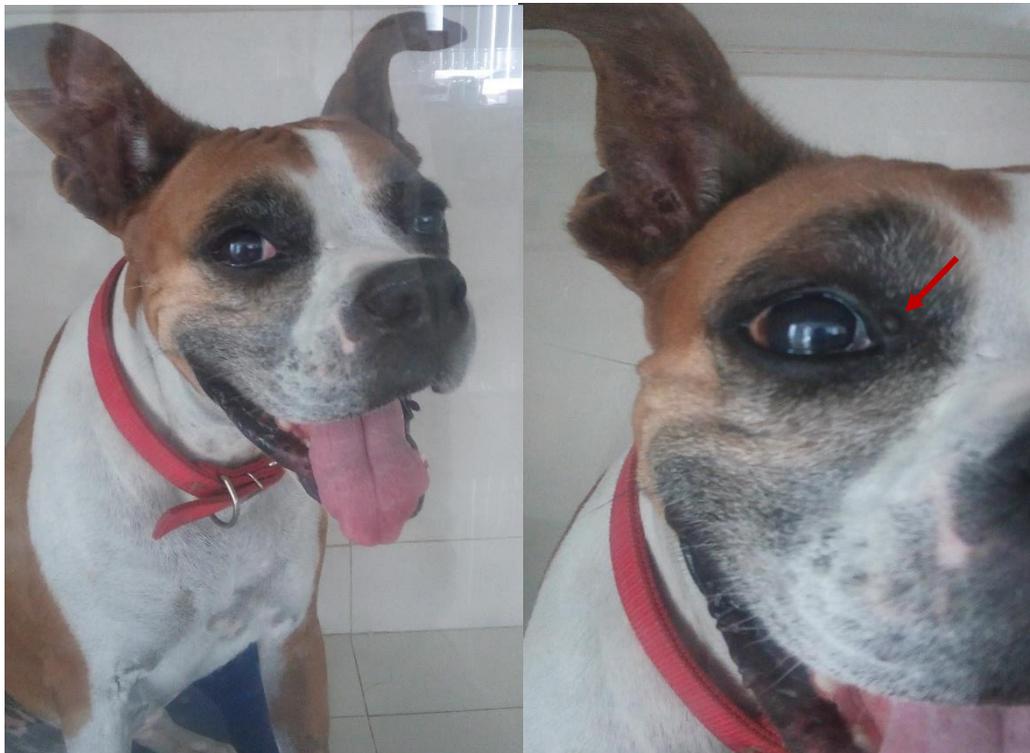
(Fonte: Jack *et al.*, 2012).

## 2.2 INCIDÊNCIA

Dentre as neoplasias que mais acometem os caninos, os tumores cutâneos são os mais frequentes, com incidência de 30% (DALECK *et al.*, 2009; MEIRELLES *et al.*, 2010) e o MT cutâneo é o mais diagnosticado (7% à 21% dos casos), demonstrando também maior porcentagem de malignidade, perfazendo até 27% das ocorrências (PINTO *et al.*, 2007; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004; THAMM; VAIL, 2007).

Segundo BRACARENSE *et al.* (2012), a maior parte dos MT's são observados como uma massa única, entretanto até 25% dos cães podem apresentar tumores múltiplos. A maior incidência dos MT's são nos membros pélvicos, seguidos da região torácica, cervical, bolsa escrotal, membros torácicos e abdome. Não sendo incomum a observação de tumores em cabeça, cavidade oral e região periorbital (Figura 3).

**Figura 3** – Fotografia de canina, Boxer, 3 anos com mastocitoma circunscrito de 1 cm na região periorbital direita.



(Fonte: Arquivo pessoal, 2016)

De acordo a faixa etária, a idade média dos cães acometidos foi entre 8 e 9 anos não sendo incomuns o diagnóstico em cães com menos de 3 anos de idade (DOBSON; SCASE, 2007; COSTA-CASAGRANDE *et al.*, 2008).

O fator que mais chama a atenção na incidência do MT cutâneo em cães é o fator racial, sendo evidente a predileção de algumas raças puras. As raças mais acometidas são: Boxer, Boston Terrier, Bull Terrier, Buldogue Inglês, Pug, Fox Terrier, American Pitt Bull Terrier, Labrador Retriever, Shar-Pei e Beagle (PATNAIK *et al.*, 1984; THAMM; VAIL, 2007; SILVA *et al.*, 2014). A maior prevalência nessas raças é atribuída a fatores genéticos, sugerindo maior incidência de mutações no proto-oncogene c-Kit (BENTO *et al.*, 2009).

Os Boxers, têm propensão a desenvolver tumores múltiplos em membros posteriores (KIUPEL *et al.*, 2005; OLIVEIRA, 2008), embora sejam os mais predispostos ao desenvolvimento dos MT's cutâneos, geralmente apresenta a forma mais benigna da neoplasia, já cães da raça Shar-Pei tendem a desenvolver MT de caráter maligno (MURPHY *et al.*, 2006).

BRACARENSE *et al.*, (2012), pontuam em um levantamento maior incidência de MT cutâneo em cães sem raça definida (SRD) (36%) e em Fila Brasileiro (10%), já na raça Boxer foi observado 19,6% de incidência. Ele atribuiu o diagnóstico elevado em SRD's ao maior número de atendimento à cães mestiços em relação aos de raça pura, na rotina do Hospital Veterinário da Universidade de Estadual de Londrina (HV-UDEL), e ao aparecimento significativo do Fila Brasileiro a um possível fator genético, uma vez que essa raça possui ancestralidade com o Buldogue inglês.

Também sobre o Fila Brasileiro BRACARENSE *et al.*, (2012), adicionam o seu surgimento na estatística do trabalho à uma realidade nacional, uma vez que essa raça é pouco conhecida em outros continentes, principalmente o europeu e o norte americano, os quais pertencem boa parte da literatura base da epidemiologia do MT cutâneo, logo explica-se a ausência da menção desta raça, referente a predileção racial.

### 2.3 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Os aspectos clínicos dos MT's cutâneos são bastante variados, tendo grande similaridade com qualquer outro tumor, não havendo possibilidades do estabelecimento de um diagnóstico através da observação da apresentação macroscópica (GRANDI;COSTA, 2014).

Os MT's podem apresentar-se na forma extracutânea ou cutânea. A forma extracutânea é “relativamente incomum” (COUTO, 2001). Podendo nela ser encontrados pequenos nódulos no fígado, rins, baço ou medula óssea, recebendo a descrição de Mastocitose (MTS), derivando da disseminação sistêmica de um MT cutâneo primário e agressivo, embora não seja raro o seu desenvolvimento de forma espontânea (DALECK *et al.*, 2009).

Na forma cutânea, os MT's podem ser de origem dermoepidérmicas ou subcutâneas (COUTO, 2001). A neoplasia em pele pode exibir massa única ou múltiplas, de tamanhos variados entre 1 à 10 cm de diâmetro, bem circunscritos, firmes, com elevações lisas ou ulceradas (Figuras 4). Sua superfície pode apresentar-se eritematosa e pruriginosa, sendo a invasão de tecido subcutâneo comum.

**Figura 4** – Fotografia de mastocitoma cutâneo de grau II em face lateral de membro pélvico (D), ulcerado, medindo 7,5 cm em canina, Boxer, 10 anos. Tumor com 2 anos de evolução.



(Fonte: CASTRO *et al.*, 2012)

Os MT's de origem subcutânea, geralmente são pouco circunscritos, moles, sem sinais de eritema ou úlceras, estes são comumente confundidos com lipomas (CASTRO *et al.*, 2012).

É comum cães com MT's apresentarem sinais clínicos que indicam um comprometimento sistêmico, denominado síndrome paraneoplásica. Esses sinais são em decorrência da alta quantidade sérica de histamina, heparina e outras aminas vasoativas (CASTRO *et al.*, 2012). A presença das mesmas, na corrente sanguínea é proveniente do processo de rompimento dos grânulos dos mastócitos neoplásicos (degranulação), causada pela manipulação mecânica dos MT's durante o exame físico ou de forma espontânea (COUTO, 2001).

Cutâneamente, o sinal de degranulação é caracterizado pelo acentuamento de áreas eritematosas e a formação de pápulas, denominada sinal de Darier (MURPHY;BREARLEY, 2008). Por esse motivo, não é incomum a observação de alteração no tamanho da neoplasia em um curto espaço de tempo.

Os sinais clínicos mais notados são os distúrbios gastrointestinais (DGI), como: hematemese, melena e dor abdominal, além de anorexia acentuada. Dentre os DGI, as ulcerações são as complicações mais expressivas. Geralmente são múltiplas, com áreas de erosões a perfurações, as mais comuns são no estômago, podendo ocorrer no duodeno (THAMM e VAIL, 2007).

Segundo DALECK *et al.*, (2009) "O mecanismo de ulceração gastrointestinal está relacionado ao aumento dos níveis sanguíneos de histamina", promovendo o estímulo dos receptores de H<sub>2</sub> nas células parietais, levando a produção excessiva de ácidos gástricos, gerando também aumento na motilidade gástrica. Distúrbios de coagulação são comuns. Hemorragias locais são presenciadas no momento da cirurgia de exérese nodular ou durante a realização da punção aspirativa por agulha fina (PAAF), estando relacionada a alta quantidade de heparina circulante, também proveniente do processo de degranulação, sendo igualmente comum a deiscência de sutura na ferida cirúrgica.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estabeleceu um sistema de estadiamento clínico para MT's de acordo com essas apresentações (Tabela 1). Esse sistema ajuda a determinar a extensão da neoplasia no organismo, auxiliando, juntamente

com o estadiamento histopatológico, a escolha do tratamento (BRACARENSE *et al.*, 2012).

**Tabela 1** – Classificação clínica para cães com tumores de mastócitos.

Estágio	Descrição
I	Um tumor restrito à derme sem envolvimento do linfonodo regional a. Sem sinais sistêmicos b. Com sinais sistêmicos
II	Um tumor restrito à derme com envolvimento do linfonodo regional a. Sem sinais sistêmicos b. Com sinais sistêmicos
III	Tumores dérmicos múltiplos ou tumor grande infiltrativo com ou sem envolvimento do linfonodo regional a. Sem sinais sistêmicos b. Com sinais sistêmicos
IV	Qualquer tumor com metástase distantes ou recidivas com metástases a. Sem sinais sistêmicos b. Com sinais sistêmicos

**Fonte:** Adaptação da OMS (COUTO, 2001; LONDON e THAMM, 2013).

## 2.4 DIAGNÓSTICO

Um diagnóstico preciso de MT's deve ser feito através de uma anamnese eficiente, um bom exame clínico, a citologia e/ou o histopatológica (GRANDI e COSTA, 2014).

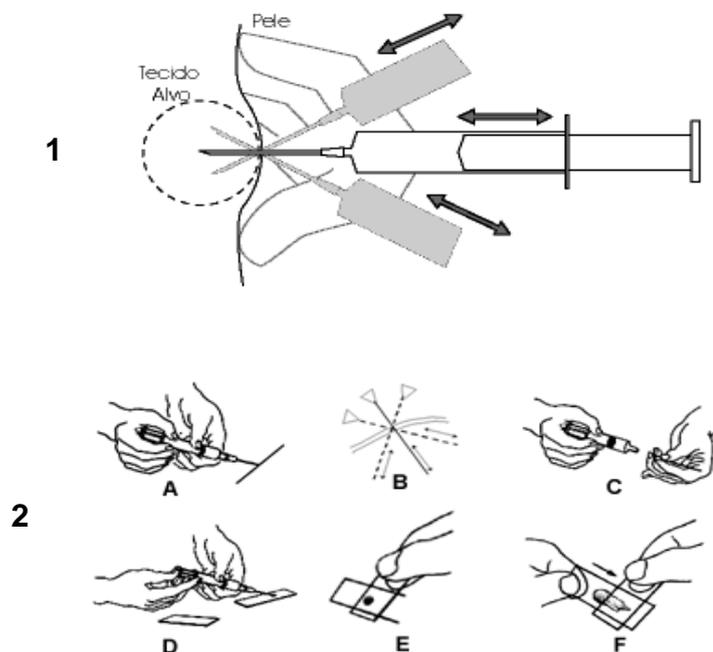
### 2.4.1 – DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO

Na clínica o diagnóstico de neoplasias pode ser realizado através do exame citológico ou do histopatológico. Em MT's a citologia fornece bom indicativo da natureza tecidual da massa, neste caso de células redondas, embora apenas a histopatologia indique o grau de desenvolvimento das mesmas.

A citologia é realizada através da análise via microscopia, de material colhido do tumor por meio de uma punção aspirativa por agulha fina (PAAF). A PAAF é

realizada com o auxílio de uma agulha de fino calibre (22 a 26 G), acoplada a seringa plástica estéril (10 ou 20ml). A técnica é de fácil execução, pouco traumática, sem necessidade de sedação do animal e não apresenta danos maiores a massa tumoral (MELO, 2010). Após a prévia antissepsia do local com produtos antissépticos (Clorexidina e/ou álcool), uma agulha fina acoplada a uma seringa, é introduzida no nódulo e delicadamente movimentada para frente e para trás, em todas as direções da extensão da massa (em “leque”), ao mesmo tempo em que a seringa tem seu êmbolo puxado, produzindo uma pressão negativa, ocasionando a sucção do material do interior da neoplasia. O material colhido é disposto em uma lâmina de vidro, através do método de *squash*, posteriormente corada e analisada em microscópio (Figura 5).

**Figura 5** – Desenho esquemático demonstrando a colheita de material para exame de citologia. Colheita de material por PAAF (1). Preparação de lâmina por método de *squash* (2 - A, B, C, D, E e F).



(Fonte: <http://medifoco.com.br/puncao-aspirativa-por-agulha-fina-paaf/>, 2016)

Os mastócitos são de fácil identificação devido a afinidade dos seus grânulos por corantes básicos, é preconizado na citologia com suspeita de MT o corante Giemsa

ou Azul de Toluidina (BORGES, 2013) com estes os grânulos tendem a corar-se de vermelho ou púrpura, demonstrando metacromasia característica aos mastócitos (MEUTEN, 2002; MELO, 2010).

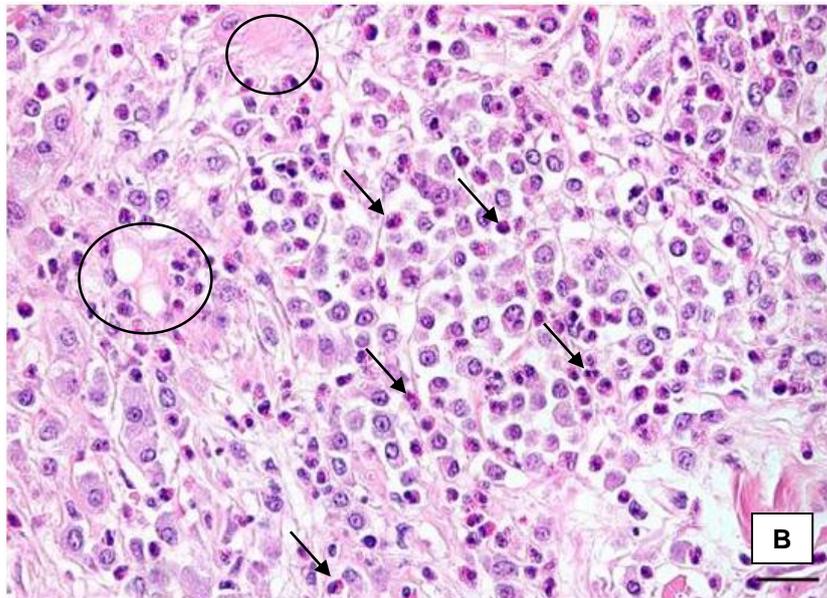
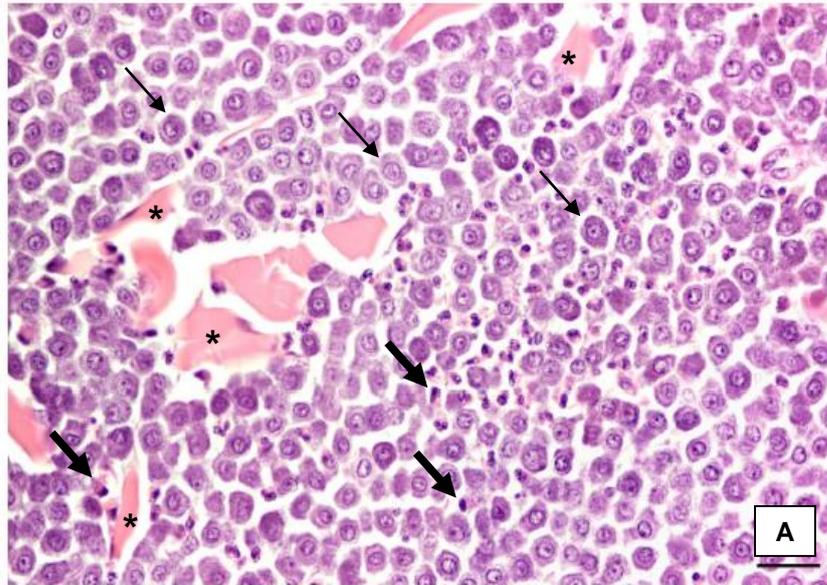
Embora seja mais utilizado como corante nos cortes histológicos, a proporção de tingimento da amostra pelo Azul de Toluidina é um importante parâmetro no diagnóstico e graduação, pois em mastócitos neoplásicos bem diferenciados a coloração fica mais intensa, denotando-o assim como provável MT de baixa malignidade (SILVA, 2014).

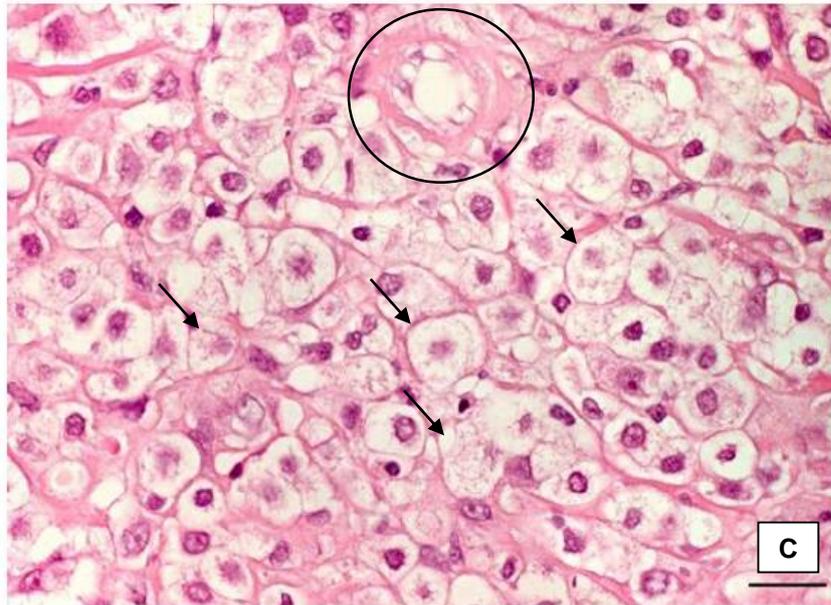
#### **2.4.2 DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO**

Embora a PAAF possa também fornecer o diagnóstico preciso de mastocitoma, é apenas através do exame histopatológico que a neoplasia pode ser classificada, sendo a forma mais indicada para graduar a malignidade do tumor (MACY, 1986) e estabelecimento do prognóstico e determinando o melhor tratamento (GOLDSCHIMIDT; HENDRICK, 2002).

A metodologia de graduação foi inicialmente sugerida por BOSTOCK (1973), classificando os MT's de acordo à proporção núcleo/citoplasma, células mitóticas, pleomorfismo celular, descontinuidade de células tumorais, a celularidade e metacromatismo granular. A partir desses critérios, os MT's foram divididos em: MT de Grau I, pobremente diferenciado; Grau II, diferenciação intermediária; e de Grau III, bem diferenciado.

**Figura 6** – Fotomicrografia de corte histológico de mastocitoma cutâneo canino de grau I (método Patnaik) com células tumorais monomórficas, bem diferenciadas (setas finas). O estroma escasso (asteriscos), assim como os eosinófilos (setas cheias) **(A)**. Mastocitoma de grau II (método Patnaik) com degradação do estroma (círculos) e eosinofilia moderada (setas finas) **(B)**. Mastocitoma de grau III (método Patnaik) com células aberrantes, de citoplasma pálido e sem granulação visível (setas finas) e hialinização do estroma (círculo) **(C)**.





(Fonte: OLIVEIRA, 2008)

Anos mais tarde, PATNAIK *et al.* (1984), propuseram uma nova classificação, determinada de acordo a observação do comportamento biológico e estrutural dos mastócitos neoplásicos, como: a extensão do envolvimento tecidual, celularidade e morfologia celular, índice mitótico e a reação estromal (Tabela 2). Segundo nova classificação, os MT's também são divididos em 3 grupos: Grau I, agora sendo, os bem diferenciados; Grau II, mastócitos moderadamente diferenciados ou intermediário; e os de Grau III, mastócitos não diferenciados (Figuras 6 A, B e C). (ROCHA *et al.*, 2004).

**Tabela 2** – Estadiamento histopatológico dos mastocitomas, segundo método PATNAIK *et al.* (1984).

<b>ESTÁDIO</b>	<b>DESCRIÇÃO</b>
<b>Grau I (Bem diferenciado)</b>	<p>Mastócitos neoplásicos uniformes</p> <p>Forma ovoide à arredondada</p> <p>Apresentação em cordões ou agrupamentos</p> <p>Nucléolos excêntricos ao citoplasma</p> <p>Volumosos com cromatina homogênea e densa</p> <p>Citoplasma abundante, bem delimitado e repleto de grânulos de histamina e heparina</p> <p>Mitoses rara</p> <p>Estroma de tecido colagenoso</p> <p>Predomínio de células inflamatórias (eosinófilos)</p>
<b>Grau II (intermediário)</b>	<p>Mastócito neoplásico de uniforme a disforme (discreta anisocitose)</p> <p>Forma ovoide à arredondado</p> <p>Apresentação grupos numerosos</p> <p>Núcleos maiores e vesiculosos</p> <p>Mitoses constantes</p> <p>Estroma de tecido colagenoso abundante com discreto grau de hialinização</p>
<b>Grau III (indiferenciado)</b>	<p>Mastócitos neoplásicos com alto grau de anaplasia, Apresentação em forma de “lençóis”</p> <p>Células multinucleadas presentes.</p> <p>Nucléolos altamente vesiculosos, múltiplos e tamanhos variados Citoplasma sem boa delimitação e grânulos são escassos ou ausentes</p> <p>Mitoses atípicas e frequentes.</p> <p>Estroma com escasso tecido colagenoso, hemorrágico e necrótico</p>

**Fonte:** Adaptação da classificação sugerida por PATNAIK *et al.*, 1984; DE NADIR *et al.*, 2002.

PATNAIK *et al.* (1984), afirmam que o MT cutâneo de Grau I é o que apresenta menor potencial metastático e de disseminação sistêmica, caracterizando-se como

os casos mais benignos da neoplasia, já os MT's de Grau II e Grau III tendem a realizar metástase para linfonodos regionais e alto potencial de disseminação sistêmica, sendo considerados os de maior malignidade.

É possível encontrar, em um mesmo corte histológico, os mastócitos neoplásicos em disposições que se enquadram nos três tipos de graus, devendo-se então, graduar o MT de acordo ao grau mais predominante na amostra. Contudo, havendo características de grau III, mesmo que em pouca quantidade, este predomina como graduação final (DE NADIR *et al.*, 2002).

Embora a metodologia de graduação proposta por PATNAIK *et al.* (1984) seja a mais utilizada no diagnóstico histopatológico, desde a publicação do seu estudo, outros autores sugerem uma reavaliação do sistema e o estabelecimento de uma nova classificação (KIUPEL *et al.*, 2011), devido a subjetividade do estadiamento por este ser complexo, podem ocorrer divergências no diagnóstico.

Segundo COUTO (2010) o MT tem comportamento biológico imprevisível, logo não pode ser enquadrado em definições rígidas. Segundo KIUPEL *et al.*, (2011), "o alto índice mitótico necessário para classificação do MT como grau III, exclui alguns tumores com menor índice, que poderiam apresentar comportamento biológico agressivo", por estes motivos diferentes patologistas poderiam interpretar as amostras de forma divergente, indicando imprecisão do sistema PATNAIK *et al.* (1984).

A fim de tentar padronizar e diminuir interpretações errôneas KIUPEL *et al.* (2011) sugeriram uma nova classificação histopatológica dos MT's utilizando apenas o critério de morfologia celular, em dois grupos: os MT's mais ou os menos diferenciados. Sendo atribuído aos MT's menos diferenciado, o mais alto grau de malignidade e o inverso aos mais diferenciados.

SILVA *et al.* (2014) ao comparar os sistemas de graduação PATNAIK *et al.* (1984) e o de KIUPEL *et al.* (2011) refere-se ao método Kiupel como menos susceptível a divergências e com maior acurácia nos resultados, porém necessário mais estudos para padronização e utilização do mesmo. O sistema de graduação histopatológico proposto por Patnaik ainda é o mais utilizado, tanto para o estadiamento, como preditivo de sobrevida e prognóstico (FAN; LORIMIER, 2005).

## 2.5 TRATAMENTO DO MASTOCITOMA

O protocolo de tratamento a ser implantado contra os MT's deve ser estabelecido de acordo a correlação entre o estadiamento clínico e a classificação histológica da neoplasia (Tabela 3).

**Tabela 3** – Tratamentos de mastocitoma, segundo estágio clínico e grau histológico.

Estágio	Grau	Tratamento recomendado	Acompanhamento
I	1,2	Excisão cirúrgica	Completa: observar Incompleta: cirurgia ou radioterapia
I	3	Quimioterapia	Continuar a quimioterapia
II	1,2,3	Excisão cirúrgica ou radioterapia	Lomustina e prednisolona
III, IV	1,2,3	Quimioterapia	Continuar quimioterapia

**Fonte:** Adaptada de COUTO (2010).

Dentre as possíveis condutas terapêuticas, citam-se: excisão cirúrgica, quimioterapia radioterapia e criocirurgia.

### 2.5.1 TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO

A quimioterapia pode ser utilizada após a excisão cirúrgica de MT's grau III e com metástase, como adjuvante, na ausência de certeza da retirada do tumor com margem de segurança e em casos de mastocitose. Pode ser feita para indução de citorredução de grandes massas neoplásicas (WELLE et al., 2008; LONDON, 2010).

Amplamente utilizada para posterior exérese de tumor em alguns casos é vista apenas como tratamento paliativo, como conflitante tem-se os riscos de toxicidade elevada (COUTO, 2010).

Os protocolos terapêuticos (Tabela 4) são bastante variados, porém o médico veterinário deve considerar inúmeros fatores para a escolha do protocolo mais adequado (BRACARENSE et al., 2012).

Para realização da quimioterapia deve-se levar em conta o estágio da doença, o estado geral do animal, a disponibilidade de tempo dos proprietários, capacidade financeira e ainda o seu grau de conforto relacionado às probabilidades de sucesso e efeitos adversos que podem surgir associados ao tratamento (RODRIGUES, 2015).

Os fármacos mais indicados são a vimblastina e a lomustina (CCNU). Embora, também possam ser utilizados a vircristina, vinorelbina, a doxorrubicina e ciclofosfamida. E a prednisolona para redução dos processos inflamatórios causados pela degranulação (THAMM *et al.*, 2006; GRANT *et al.*, 2008).

**Tabela 4** – Protocolos terapêuticos para o mastocitomas.

<b>PROTOSCOLOS</b>	<b>TOXICIDADE</b>
<b>Vinblastina</b> (IV, 2mg/m <sup>2</sup> semanalmente durante 4 semanas, seguindo de tratamentos a cada 2 semanas), <b>Prednisolona</b> (PO, 2 mg/kg q 24h durante 1 semana, seguido de 1 mg/kg por 2 semanas e depois 1 mg/kg q 48h).	Mielosupressão e toxicidade gastrointestinal.
<b>Lomustina</b> (PO, 70mg/m <sup>2</sup> q 21 dias durante 4 ciclos).	Mielosupressão, toxicidade gastrointestinal e hepatotoxicidade.
<b>Vinblastina</b> (IV, 2mg/m <sup>2</sup> , na 1 <sup>a</sup> semana e depois de 4 semanas), <b>Lomustina</b> (PO, 70mg/m <sup>2</sup> , na 3 <sup>a</sup> semana e depois a cada 4 semanas), <b>Prednisolona</b> (PO, 0,5mg/kg, q 24h, durante 6 meses).	-
<b>Vinblastina</b> (IV, 2mg/m <sup>2</sup> , na primeira semana e depois de 4 semanas), <b>Lomustina</b> (PO, 60mg/m <sup>2</sup> , na 3 <sup>a</sup> semana e depois a cada 4 semanas), durante 4 a 5 ciclos.	Mielosupressor
<b>Vinblastina</b> (IV, 3,5 mg/m <sup>2</sup> 3 <sup>a</sup> semana e depois a cada 4 semanas), <b>Lomustina</b> (PO, 70 mg/m <sup>2</sup> na 1 <sup>a</sup> semana e depois a cada 4 semanas), <b>Prednisolona</b> (PO, 2 mg/Kg, q 24h durante as duas primeiras semanas e depois 1 mg/kg q 24h até à 24h semana e posterior desmame durante 4 semanas).	Mielosupressão, neutropenia severa e hepatotoxicidade.
<b>Fonte:</b> Adaptado de RODRIGUES (2015).	

Dentre os quimioterápicos, os agentes alquilantes (lomustina) são os que apresentam melhor resposta no tratamento de MT´s grau II e III e seguros para uso

monoterápico, no entanto, tem sido associado a neutropenia aguda e hepatotoxicidade crônica, além de síndrome febril e ascite (WELLE *et al.*, 2008; RODRIGUES, 2015).

Os alcaloides da vinca (vimblastina, vincristina e a vinorelbina) apresentam boa resposta em uso associado a prednisolona, porém podem apresentar elevada toxicidade gastrointestinal e muitas vezes foram relacionados a neutropenia (GRANT *et al.*, 2008).

Os glicocorticoides (prednisolona) apresentam bons efeitos de citotoxicidade aos mastócitos neoplásicos (PATEL, 2011), inibindo a proliferação do MT e induzindo a apoptose celular (RODRIGUES, 2015).

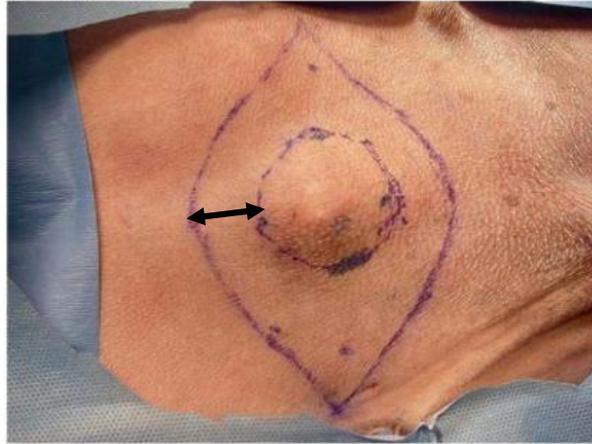
CAMPS-PALAU *et al.* (2007) relatam que o protocolo em associação de prednisolona, vimblastina e clicofosfamida apresenta as melhores respostas de regresso tumoral, além de apresentarem os menores níveis de toxicidade gastrointestinais e mielossupressão.

## **2.5.2 TRATAMENTO CIRÚRGICO**

O tratamento cirúrgico é considerado a forma mais eficiente entre os tratamentos, sendo recomendado em todos os casos de MT's, em que a localização da neoplasia permita a exérese no tumor (SAKURA *et al.*, 2003).

A excisão cirúrgica dos tumores deve ser realizada de forma ampla e completa em incisão elíptica (Figura 7), um monobloco onde devem ser incluso a massa neoplásica, locais de biopsias anteriores e margens de tecido normal, retirados em três dimensões, como é preconizado pela literatura: em comprimento, largura e profundidade, com ampla margem de segurança (Figura 8) (KOPKE *et al.*, 2005). Essa medida se fundamenta na tentativa de retirar todo tecido neoplásico, evitando recidivas, pois apesar dos tumores apresentarem-se bem delimitadas macroscopicamente, microscopicamente a maioria forma áreas de escape além das suas bordas palpáveis (DALECK *et al.*, 2009).

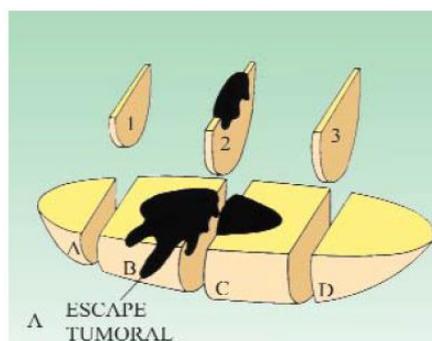
**Figura 7** – Fotografia da área de incisão cirúrgica delimitada com caneta para marcação (*Skin Marker*), em forma de elipse com margem de segurança de 3cm da borda tumoral (seta dupla), para exérese de tumor maligno.



(Fonte: MACPHAIL, 2014)

A incisão deve ser feita em forma de elipse e a margem de segurança entre 2 e 3 cm da borda tumoral, tumores com comportamento mais agressivos e de caráter infiltrativo, como geralmente comporta-se os MT's, as margens de segurança devem ser ampliadas para além de 3 cm e tecidos adjacentes que possivelmente tenham sido afetados, como tecido adiposo, subcutâneo, parênquimas e musculaturas precisam ser removidas juntamente com a massa tumoral (GOVIER, 2003; KOPKE *et al*, 2005; MACPHAIL, 2014).

**Figura 8** – Desenho esquemático demonstrando cortes histológicos de neoplasia retirada com ampla margem de segurança.



(Fonte: KOPKE *et al*, 2005)

Nos casos em que o MT está localizada em pontos de difícil acesso, como nas extremidades de membros, o estabelecimento de margens de segurança ampla é um agravante para o sucesso da exérese tumoral. Nestes episódios é indicada a amputação do membro (DALECK *et al.*, 2009).

Em casos de múltiplos nódulos retira-se inicialmente os nódulos menores, troca-se o instrumental, panos de campo e luvas cirúrgicas, e passa-se a retirada dos nódulos maiores e/ou ulcerados. Vasos sanguíneos também devem ser clampados, isso para que sejam evitados o arrasto das células tumorais de um local para outro, bem como a sua dispersão sistêmica e/ou de substâncias liberadas pelas mesmas, como a heparina e histamina, no momento da exérese tumoral (KOPKE *et al.*, 2005).

É imprescindível que todo material colhido seja previamente identificado e enviado para análise histopatológica, mesmo aquele que já tenha sido realizada uma biópsia anteriormente, pois além de estabelecer o grau do MT caso ainda não tenha sido, a análise das margens do tecido extraído, tanto lateralmente quando em sua profundidade, indica ao patologista se todo tecido neoplásico foi removido dentro da margem de segurança ou se a resseção foi incompleta, necessitando de tratamentos adjuvantes a cirurgia para a eliminação do tumor (KOPKE *et al.*, 2005).

### **2.5.3 TRATAMENTO RADIOTERÁPICO**

A radioterapia vem sendo bem utilizada no tratamento de MT's, principalmente em mastócitos neoplásicas remanescente de extração incompleta, em metástases, ou quando o volume do MT impede a realização da exérese cirúrgica, promovendo citorredução (WELLE *et al.*, 2008; DALECK *et al.*, 2009).

A terapia consiste na aplicação local de radiação ionizante, como raio-X ou raio Gama ( $\gamma$ ), emitida pelo aparelho conhecido como acelerador linear (AL), abastecido por elementos químicos radioativos, como o *Irídio-192* (Ir - 192), *Cobalto-60* (Co - 60) ou *Estrôncio-90* (Sr-90). A dose é expressa em RAD (radiation absorbed dose) ou, a unidade padrão Gray (Gy), calculada como energia térmica depositada por massa de tecido (1 Gy = 1 joule/kg). A radioterapia em MT's pode ser realizada através da teleterapia, ou radioterapia externa com o auxílio do AL, ou através da

braquiterapia, com o contato direto de implantes radioativo na neoplasia (Figura - 9) (FERNANDES *et al.*, 2010).

**Figura 9** – Fotografia de radioterapia por braquiterapia em carcinoma escamocelular (CEC) em membro anterior (D) de canino, labrador, idade desconhecida. Molde em ouro – 198 (Au – 198) banhado com raio – X de 50 kV, administrado na dose de 25 Gy.



(Fonte: FERNANDES *et al.*, 2010)

O tratamento de grandes massas com a radioterapia não é recomendado, uma vez que a radiação pode induzir a degranulação dos mastócitos neoplásicos, levando ao surgimento ou agravamento de sinais clínicos sistêmicos, como vômito e ulcerações gastrointestinais (MAYER, 2006; LONDON, 2008), fazendo necessário o tratamento sintomático associado, com o uso de protetores gástrico como o Cloridrato de Ranitidina ou Omeprazol (BLACKWOOD *et al.*, 2012). Ela também deve ser evitada em tratamentos de MT's recidentes, já que a eficiência cai drasticamente quando comparados aos resultados do primeiro uso (MISDORP, 2004).

Animais portadores de MT's grau I e II extraídos sem margem, tratado posteriormente com radioterapia, apresentam sobrevida de até 5 anos em 90% dos casos (MOORE, 2002). Este tratamento não é promissor em animais portadores de MT's grau III (LONDON; SEGUIN, 2003; LOPES, 2014).

Os protocolos de radioterapia utilizam níveis de radiação variados. Quando utilizados em baixas doses, radiação entre 40 a 45 Gray (Gy), o controle do crescimento tumoral é observado em até 78% dos casos com MT grau II e estadiamento clínico 0, pelo período de até 1 ano após o início do tratamento (DOBSON *et al.*, 2004). Porém FRIMBERGER *et al.* (1998) e WELLE *et al.* (2008), descreveram resultados melhores com o uso de doses maiores (54 a 57 Gy), alcançando sobrevivência de 80% dos animais em até 5 anos, embora leve a efeitos colaterais sistêmicos significativos (vômitos, hemorragias e hipotensão).

A radioterapia é de disponibilidade limitada à nula na rotina dos hospitais escolas ou clínicas de medicina veterinária no Brasil, devido à dificuldade de aquisição da aparelhagem, bem como o alto custo na construção de salas especiais para a radioterapia e armazenamento de radioterápicos, revestidas em chumbo (Pb), aço e concreto (Bunkers), e a escassez de médicos veterinário capacitados (MCNIEL, 2009).

As aplicações são realizadas de 8 a 10 sessões, em ciclos de três a quatro semanas, com o animal sob anestesia geral e posteriormente em internamento para supervisão de efeitos colaterais, o que também confere um valor elevado para a sua utilização recorrente (DALECK *et al.*, 2009).

#### **2.5.4 CRIOTERAPIA**

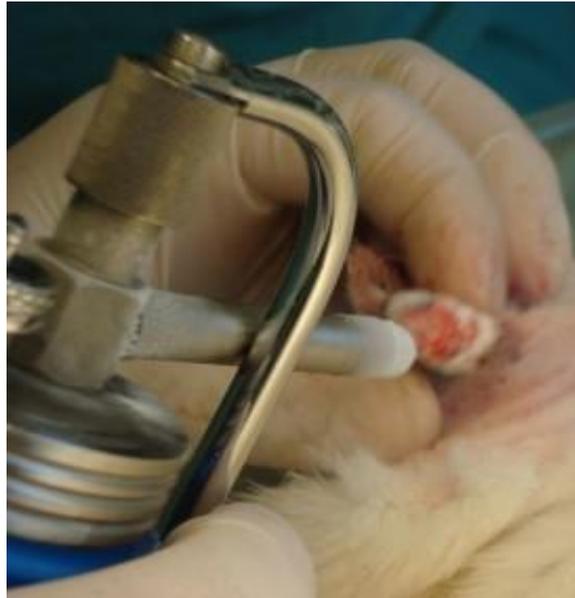
A crioterapia ou criocirurgia, tem mostrado benefícios no tratamento de MT's cutâneo canino, principalmente em casos de tumores múltiplos com diâmetro menores de 1cm (GIUFFRIDA *et al.*, 2003). Esta aplicação deve incluir também uma margem de segurança de até 1cm, para reduzir as chances de recidiva (DALECK *et al.*, 2009).

A técnica consiste em extrair o calor, fisiológico das células neoplásicas, através do congelamento, atingindo o ponto de  $-1^{\circ}$  C dentro do citoplasma de forma brusca, causando uma lesão celular irreversível (MAZUR, 1968; BORTHWICK, 1972).

Segundo LANE (1974), a criocirurgia limita a ocorrência de metástase do MT, reduzindo os efeitos colaterais encontrados durante a utilização da quimioterapia ou

radioterapia, sendo relativamente indolor e podendo ser executado apenas com uma sedação leve (Figura 10).

**Figura 10** – Fotografia de criocirurgia, com aplicação de nitrogênio líquido por borrifamento em neoplasia em canino.



(Fonte: <https://www.google.com.br/search?biw=1242&bih=606&tbm=isch&sa=1&btnG=Pesquisar&q=cricirurgia+em+c%C3%A3o#imgrc=uzZphOmT35jluM%3A>, 2016)

## 2.6 PROGNÓSTICO E SOBREVIDA

O prognóstico do MT é feito através da correlação multifatorial, que tenta estimar a possibilidade do desaparecimento da neoplasia e/ou o período de sobrevida do animal após o tratamento. O prognóstico pode ser estabelecido através da relação entre o quadro clínico apresentado e o grau histopatológico do tumor (PATNAIK *et al.*, 1984).

A idade do animal apresenta uma significativa relação com a sobrevida, animais com o desenvolvimento de MT's acima de 8 anos tendem a apresentar sobrevivência menor, sendo também propensos ao aparecimento de nódulos (MT's) em outro local do corpo após a remoção do tumor primário (KIUPEL *et al.*, 2005; SCASE *et al.*, 2006).

Os cães da raça Boxer são os mais propensos ao desenvolvimento dos MT's, porém o diagnóstico histopatológico mais comum são de tumores bem diferenciados (Grau I – Sistema Patnaik) indicativo de prognóstico favorável. Labradores Retriever e Shar-Pei são susceptíveis ao desenvolvimento de MT's mais agressivos (PATEL, 2010; MURPHY *et al.*, 2006).

De acordo a localização dos MT's, tumores na cavidade oral, cabeça, pescoço, região perianal, prepucial, inguinal, subungueal, junções mucocutâneas (como lábios e focinho) tendem a prognóstico desfavorável, pois apresentam comportamento bastante agressivo, independente da sua classificação histológica, sendo propícios a recidivar ou metastizar (KIUPEL *et al.*, 2005; THAMM e VAIL, 2007; PATEL *et al.*, 2010; CASTRO, 2012). Tumores localizados nas regiões periféricas tem demonstrado comportamento menos maligno e com taxas de metástase menor, se comparado aos MT desenvolvidos em região axial (OLIVEIRA, 2008).

O volume do tumor de mastócitos não apresenta um bom indicativo para o estabelecimento de um prognóstico, e sim a velocidade que a neoplasia se desenvolveu até o momento do diagnóstico. Geralmente, os MT's que apresentam crescimento lento e presentes por um período mínimo de 6 meses, possuem um comportamento de baixa malignidade, enquanto os de crescimento rápido e surgimento menor que 28 semanas, demonstram alto potencial de malignidade (PATEL *et al.*, 2010).

BOSTOCK e DYE (1973), demonstram que 83% dos animais com MT's presentes por tempo acima de 28 semanas antes do tratamento cirúrgico, tendem a sobreviver por período médio de 30 semanas, sendo MT's de surgimento menor que 28 semanas também tratados com cirurgia, o período cai para 22 semanas de sobrevida.

Animais que apresentam sintomatologias sistêmicas e crônicas conduzem a um prognóstico desfavorável. Ainda, os que apresentam nódulos apenas em pele, de grau I de estadiamento clínico, sem o envolvimento de linfonodos locais ou metástase, apresentam um prognósticos melhor, comparado aos de grau II, III e IV (CASTRO, 2012).

Ainda que deva haver uma associação com os aspectos clínicos para estabelecimento de um prognóstico confiável, o grau histológico é o fator mais sólido

na previsão do tempo de sobrevivência do animal com MT, embora não possa prever o comportamento biológico do tumor (BOSTOCK; DYE, 1973; PATNAIK *et al.*, 1984; WEBSTER *et al.*, 2007; CASTRO, 2012).

O sistema de graduação de PATNAIK *et al.*(1984) definem que MT's Grau I são estimados de comportamento menos maligno, uma vez removido completamente por cirurgia confere prognóstico favorável, pois dificilmente apresentará recidivas. Os MT's Grau II, podem apresentar complicações, visto que caracterizados de diferenciação intermediária, apresenta comportamento biológico instável, com malignidade progressiva a medida que passam a indiferenciados (BOSTOCK; DYE, 1973; PATNAIK *et al.*, 1984).

LONDON e SEGUIN (2003), afirmam que os MT's grau III, em sua maioria tem comportamento biológico agressivo, podendo ser observado metástase no início do desenvolvimento tumoral. PATNAIK *et al.* (1984), ratificam que 95% dos cães tratados com MT cutâneo grau I possuem sobrevida média superior a 4 anos, comparados a 47% dos cães com grau II e apenas 6% com grau III.

### **3 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Após análise das informações contidas na literatura, concluiu-se que o mastocitoma cutâneo canino consiste em uma neoplasia de desenvolvimento multifatorial com alto grau de malignidade, mais comum em cães da raça Boxer, muitas vezes desenvolvendo sintomatologia sistêmica grave. O diagnóstico precoce mediante citologia é de fácil execução e pode aumentar as chances de sucesso no tratamento, já que por meio dele pode-se ponderar qual a melhor abordagem terapêutica, seja por meio de tratamento clínico, quimioterápico e/ou cirúrgico. Entre os principais tratamentos, a cirurgia de exérese tumoral com ampla margem de segurança é o método mais eficaz, associado ao exame histopatológico da massa. O exame histopatológico embora não seja capaz de prever de forma concisa o comportamento da neoplasia é necessário para classificação do mastocitoma e margem atingida na retirada do tumor. Mesmo com a evolução no diagnóstico e variadas abordagens terapêuticas, estabelecer o prognóstico do mastocitoma ainda é um desafio pois o comportamento biológico, a apresentação clínica e a resposta a terapêutica são muito variáveis.

## REFERÊNCIAS

- BENTO, D. D.; COSTA, S. S.; TORRES NETO, R.; AMORIN, R. L.; VIDALE, M. M.; WERNER, J. Dupla marcação de c-kit e mib e sua relação com a sobrevida em cães da raça Boxer acometidos por mastocitoma cutâneo. In: ENCONTRO NACIONAL DE PATOLOGIA VETERINARIA , 14, 2009, Águas de Lindóia. **Anais...** Águas de Lindóia: Encontro Nacional de Patologia Veterinaria, 2009. P.4119-4122.
- BLACKWOOD, L. Tumours of the skin and subcutaneous tissues. In: **Manual of Canine and Feline Oncology** (3ª Ed., pp. 13-158). BSAVA Publications. 2010.
- BORGES, J. C. A, **Estudo comparativo entre dois critérios de classificação histológica, contagem de agnoss e expressão de c-kit no mastocitoma canino**, goiânia: UFG, 2013.
- BOSTOCK, D., DYE, M. The prognosis following surgical removal of mastocytomas in dogs. **J Small Anim Pract**, 1973. P. 27-40.
- BORTHWICK, R. Cryosurgery and its role in the treatment of malignant neoplasms. **J. Small Anim. Pract.**, v.13, 1972. p.369-371,.
- BRACARENSE, A.P.F.R.L.; PREUS, E.; MARCASSO, R.A.; REIS, A.C.F. Mastocitoma em cães estudo retrospectivo de aspectos epidemiológicos e de sobrevida. **Clínica Veterinária**, ano. 17, n. 98. 2012. p. 84-95.
- CAMPS-PALAU, M. A., LEIBMAN, N. F., ELMSLIE, R., LANA, S. E., PLAZA, S., MCKNIGHT, J. A., RISBON, R.; BERGMAN, P. J. Treatment of canine mast cell tumours with vinblastine, cyclophosphamide and prednisone: 35 cases (1997–2004). **Veterinary and Comparative Oncology**, 2007, p. 156–167.
- CASTRO, T. C. B.; POGGIANI, S. S. C.; GALERA, P. D.; Fatores prognósticos no mastocitoma cutâneo canino – revisão de literatura. **Clínica Veterinária**, ano. 17, n. 100. 2012. p. 62-70.
- COSTA-CASAGRANDE, T.A.1; ELIAS, D.S.1; MELO, S.R.1; MATERA, J.M. ESTUDO RETROSPECTIVO DO MASTOCITOMA CANINO NO SERVIÇO DE CIRURGIA DE PEQUENOS ANIMAIS – HOSPITAL VETERINÁRIO DA FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO. **Archives of Veterinary Science**, v.13, n.3, 2008. p.176-183.
- COUTO, C. G. Neoplasias Seleccionadas em cães e gatos. In: NELSON, R.W.; COUTO, C.G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 4ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. P. 1197-1210.
- COWELL, R. L. Mast cell tumor. In: COWELL, R. L.; TYLER, R. D., MEINKOTH, J. H. **Diagnostic cytology and hematology of the dog and cat**. 3ed., Mosby Inc., St. Louis, 2008.
- DALECK, C. R.; CALAZANS, S.G.; DE NADIR, A. B. Lifomas. In: DALECK, C. R.; CALAZANS, S.G.; DE NADIR, A. B. **Oncologia em cães e gatos**. 1ed. São Paulo: Roca, 2009. P. 481-507.

DALECK, C. R.; CALAZANS, S.G.; DE NADIR, A. B. Mastocitoma. In: DALECK, C. R.; CALAZANS, S.G.; DE NADIR, A. B. **Oncologia em cães e gatos**. 1ed. São Paulo: Roca, 2009. P. 282-292.

DE NADIR, A. B.; RODASKI, S.; SOUSA, R. S., COSTA, T. A.; MACEDO, T. R.; RODIGHIERI, S. M.; RIOS, A.; PIEKARZ, C. H. Prevalencia de neoplasias e modalidades de tratamentos em cães atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná. **Archives of Veterinary Science**, v. 7, n. 2, 2002 p.15-26.

DOBSON, J.M., COHEN, S. GOULD, S. Treatment of canine mast cell tumors with prednisolone and radiotherapy. **Veterinary and Comparative Oncology**, n. 2., 2004. 132-141.

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

FAN, T. M.; LORIMIER, L. P. Treatment options for canine cutaneous mast cell tumors. **Veterinary Medicine**. v. 100, n. 4, 2005. p. 272-284.

FERNANDES, M. A. R.; ANDRADE, L. A.; LUVIZOTO, M. C. R.; PIERÔ, J. R.; CIARLINI, L. D. R. P. Radioterapia em medicina veterinária: princípios e perspectivas. **Revista Brasileira de Física Médica**, v. 4, n. 2, 2010. p. 11-14.

FRIMBERGER, A.; MOORE, A.; CINCOTTA, L.; COTTER, S.; FOLEY, J. Photodynamic therapy of naturally occurring tumors in animals using a novel benzophenothiazine photosensitizer. **Clinical Cancer Research**, n. 4, 1998 2207-2218.

GIUFFRIDA, T.J.; JIMENEZ, G.; NOURI, K. Histologic cure of basal cell carcinoma treated with cryosurgery. **J Am Acad Dermatol**. 2003; 49(3):483-6.

GOLDSCHMIDT, M.H.; HENDRICK, H.J. Tumors of the Skin and Soft Tissues. In: MEUTEN, D.J. (Ed.) **Tumors in Domestic Animals**. 4. ed. Iowa: Iowa State Press, 2002. p. 105-107.

GOLDSCHMIDT, M.H.; SHOFER, F.S. **Skin Tumors of the dog and cat**. New York: Pergamon Press, 1992.

GOVIER, S. Principles of treatment for mast cell tumors. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**. n. 1. 2003. p. 103-106.

GRANDI, F., COSTA, L. D. Diagnóstico das Neoplasias: Terminologia e Critérios de Malignidade. In: GRANDI, F., BESERRA, H. E. O., COSTA, L. D. **Citologia Veterinária Diagnóstica**. 1ed. São Paulo: MEDVET EDITORA, 2014. P. 48- 58.

GRANT, I. A., RODRIGUEZ, C.O., KENT, M. S., SFILGOI, G., GORDON, I., DAVIS, G., LORD, L., LONDON, C. A. A phase II clinical trial of vinorelbine in dogs with cutaneous mast cell tumors. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, 2008. p. 388-393.

JARK, P.C.; MACHADO, L.H.A.; SAKATE, M.; CALAZANS, S.G.; CAPUA, M.L.B.; COSTA, M.T.; DE NADIR, A.B.. Inibidores de tirosina-quinase no tratamento de mastocitoma cutâneo em cães – revisão. **Clínica Veterinária**, ano. 17, n. 99, 2012. p. 50-56.

- JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. Tecido Conjuntivo. In: JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. 10ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 92-124, 2004.
- KIUPEL, M.; WEBSTER, J. D.; BAILEY, K. L.; BEST, S.; DeLAY, J.; ETRISAC, 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 2-Tier histologic grading system for canine cutaneous mast cell tumors to more accurately predict biological behavior. *Veterinary Pathology*, Washington, v. 48, n.1, p.147-155, 2011.
- KIUPEL, M.; WEBSTER, J.; MILLER, R.; KANEENE, J. Impact of tumour depth, tumor location and multiple synchronous masses on the prognosis of canine cutaneous mast cell tumours. **J Vet Med A** **52**: 280-86. 2005.
- KOPKE, L. F. F.; BASTOS, J. C. F.; ANDRADE FILHO, J. S.; GOUVEA, P. S. Margem de segurança: um conceito antigo e relativo. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 80, n. 3, p. 279-286, 2005.
- LANE, J. G. Practical cryosurgery - an introduction for small-animal clinicians. *J. Small An. Pract.*, v.15, p.715-725, 1974.
- LONDON, C. Mast Cell Cancer. In: D. J. Weiss; K. J. Wardrop, **Schalm's Veterinary Hematology**. Iowa: Blackwell Publishing Ltd. 6 Ed., p. 483-490. 2010.
- LONDON, C.; SEGUIN, B. Mast Cell Tumors in the Dog. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, n.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.
- LOPES, Y. M. Modalidades terapêuticas empregadas no tratamento do mastocitoma cutâneo canino. Porto Alegre: UFRGS, 2014.
- MACPHAIL, C. M. Cirurgia do Sistema Tegumentar. In: FOSSUM, T. W. Cirurgia de pequenos animais.4.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. Cap.16, p.190-278.
- MACY, D. W. Canino and feline mast cell tumors: biologic behavior, diagnosis, and therapy. **Seminars in Veterinary Medicine and Surgery** (Small Animal), v. 1, n. 1, p. 72-83, 1986.
- MAYER, M. Radiation therapy for canine mast cell tumors. **The Canadian Veterinary Journal**, 47, 263-265, 2006.
- MAZUR, P. Physical-chemical factors underlying cell injury in **cryosurgical freezing**. In: RAND, R.W., RINFRET, A.P., VON LEDEN, H. ed. Cryosurgery. Springfield: Charles C. Thomas, 1968. p.32-51.
- MCNIEL, ELIZABETH. Introduction to Radiation Therapy. **Department of Small Animal Clinical Sciences**, Michigan State University, East Lansing, Michigan. 2009.

- MEIRELLES, A.E.W.B.; OLIVEIRA, 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: 1.017 casos (2002 - 2007). **Pesq. Vet. Bras.** 30(11):968-973, 2010.
- MELO, P.K.S., **Mastocitoma canino**: revisão de literatura e relato de protocolo quimioterápico, Belém, PA: UFRSA, 2010.
- MEUTEN, D. J. **Tumors in domestic animals**. 4th ed. Ames: Iowa State, 2002.
- MISDORP, W. Mast cells and canine mast cell tumours. A review. *Vet Quart* **26**. 2004.
- MOORE, A. Radiation therapy for the treatment of tumours in small companion animals. **Vet Journal** **164**: 176-87. 2002.
- MULLINS, M.; DERNELL, W.; WITHROW, S.; EHRHART, E.; THAMM, D.; LANA, S. Evaluation of prognostic factors associated with outcome in dogs with multiple cutaneous mast cell tumors treated with surgery with and without adjuvant treatment: 54 cases (1998-2004). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 228, 91-95. 2006.
- MURPHY, C. G., BREARLEY, M. J. Mast cell Tumors. In: ARGYLE, D. J.; TUREK, M. M., BREARLEY, M. J. **Decision making in small animal oncology**. 1ed. Singapore: Blackwell Publishing, 2008. P. 147-160.
- MURPHY, S., SPARKES, A., BLUNDEN, A., BREARLEY, M.; SMITH, K. Effects of stage and number of tumours on prognosis of dogs with cutaneous mast cell tumours. **The Veterinary Record**, 158, 287-291. 2006.
- NELSON, R. W.; COUTO, G. C., *Medicina interna de pequenos animais*. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A. 2015.
- OLIVEIRA, J. M. P. Aspectos patológicos do mastocitoma cutâneo canino, Vila Real: UTMAD, 2008.
- PATEL, A. Mastocitoma múltiplos em cães. In: Patel, A., FORSYTHE, P. J., **Dermatologia Em Pequenos Animais**. 1ed. Rio de Janeiro: Elsevier. P.82 – 96. 2011.
- PATNAIK, A.K.; EHLER, W.J.; MACEWEN, E.G. Canine mast cell tumor: morphologic grading and survival time in 83 dogs. **Vet. Pathol.**, v.21, p.469-474, 1984.
- PINCZOWSKI, P. Mastocitoma canino: abordagem histopatológica e imunoistoquímica na busca de biomarcadores prognósticos. Botucatu, 2008, 68p.
- PINTO, J. P. et al. Estudo histopatológico e histoquímico de mastocitomas na região de Espírito Santo do Pinhal. *Rev. Acad.*, Curitiba, v. 5, n. 3, p. 265-276, jul./set. 2007.
- PREZIOSI, R.; SARLI, G.; PALTRINIERI, M. (2007). Multivariate Survival Analysis of Histological Parameters and Clinical Presentation in Canine Cutaneous Mast Cell Tumours. *Veterinary Research Community*, 31, 287-296.
- RABANAL, R.; FERRER, L. Mast cell tumors: from the molecular biology to the clinic. Proceedings of the ISVD Meeting, Nice. 2002.

ROCHA, T. M. et al. Mastocitoma em cães: revisão. **Clínica Veterinária**, São Paulo, n. 52, p. 42-54, 2004.

RODRIGUES, A. R. S. R. **Quimioterapia e terapia molecular no Tratamento de mastocitomas caninos: Revisão sistemática**. Lisboa: ulht, 2015.

SAKURA, C. H.; MATERA, J. M.; VALENTE, N. S. Estudo clínico sobre aplicação Do Retalho Cutâneo Pediculado Em Cirurgia Oncológica No Cão. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science** 40 (supl):32-37, 2003.

SILVA, A. L. D. A., QUEIROZ, R. P., SZABÓ, M. P. J., MADEIROS, A. A. Grau de Malignidade do mastocitoma cutâneo canino quanto à localização segundo as classificações de Patnaik et al. (1984) e Kiupel et al. (2011). **R. bras. Ci. Vet.**, v. 21, n. 3, p. 183-187. 2014.

SIMOES, J.; SCHONING, P.; BUTINE, M.. Prognosis of Canine Mast Cell Tumors: A Comparison of Three Methods. **Vet Pathol** **31(6)**: 637-47. 1994.

SCASE, T.; 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**, 20, 151-158. 2006.

SCOTT, D., GRIFFIN, C.; MILLER, JR. (2001). Neoplastic and Non-neoplastic tumors. In D. W. Scott, C. E. Griffin & W.H. Miller Jr, Muller and Kirk's **Small Animal Dermatology**, (6ª Ed., pp. 1236-1414). Elsevier Health Sciences.

THAMM, D.H., TUREK, M.M., VAIL, D.M. Outcome and Prognostic Factors Following Adjuvant Prednisone/Vimblastine Chemotherapy for High- Risk Canine Mast Cell Tumour: 61 Cases. **Journal of Veterinnary Medical Science**. v.68, n. 6. p. 581-587. 2006.

THAMM, D. H.; VAIL, D. M. Mast cell tumors. In: WITHROW, S. J., MACEWEN, E. G. **Small animal clinical oncology**. St. Louis: Saunders Elsevier, 2007. p.402-424.

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

WELLE, M. M.; BLEY, C. R.; HOWARS, J.; RUFENACKT, S. Canine mast cell tumours: a review os the pathogenesis, clinical features, pathology and treatment. **Veterinary Pathology**, v. 19, n. 6. P. 321-339, 2008.