



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RECÔNCAVO DA BAHIA
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS AMBIENTAIS E BIOLÓGICAS
GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

IANDRA BATISTA ALVAREZ

MASTOCITOSE CUTÂNEA FELINA: RELATO DE CASO

CRUZ DAS ALMAS – BAHIA

2021

IANDRA BATISTA ALVAREZ

MASTOCITOSE CUTÂNEA FELINA: RELATO DE CASO

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 Médica Veterinária.

Orientadora: Prof. Dra. Vanessa Bastos de
Castro Souza

CRUZ DAS ALMAS – BAHIA

2021

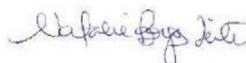
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RECÔNCAVO DA
BAHIA CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS,
AMBIENTAIS E BIOLÓGICAS COLEGIADO DE
MEDICINA VETERINÁRIA

COMISSÃO EXAMINADORA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE
CURSO

Mastocitose cutanea felina - Relato de Caso



Prof. Dr. Vanessa Bastos de Castro Souza
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia



Prof. Dr. Natalie Borges Leite
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia



Dr. Reuber de Carvalho Cardoso
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

Cruz das Almas, BA, 18 de maio de 2021

AGRADECIMENTOS

A realização deste trabalho não seria possível sem a valiosa contribuição de todos em diversas maneiras. Primeiramente agradeço à orientadora Vanessa, pela paciência e pelo auxílio durante todo o processo de escrita.

Agradeço aos meus pais, Urbano e Debora, e à minha avó Ivete, por todo respeito, amor e apoio às minhas escolhas.

Agradeço ao meu avô Gilberto, por ter sido o principal incentivador e ter feito tudo e mais um pouco para que eu seguisse meu sonho de ser Médica Veterinária.

Agradeço aos meus amores, Luan, Sabrina, lalle, Tai, Manu e Geo, por terem segurado minha mão em todos os momentos que precisei.

E agradeço a Equipe Alpha Vet, por estarem me ajudando de todas as formas possíveis, sem vocês não conseguiria terminar de escrever! Obrigada Bea, Vivi, Jacke Fau, nem sei como posso agradecer vocês.

ALVAREZ, Iandra Batista, **Mastocitose cutânea felina**: Relato de caso. 2021. 50p. Monografia (Graduação em Medicina Veterinária). Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Cruz das Almas, Bahia. Orientador: Profa. Dra. Vanessa Bastos de Castro Souza.

RESUMO

A mastocitose se trata de um conjunto de doenças caracterizadas pelo crescimento, tempo de sobrevivência e/ou proliferação anormal de mastócitos na pele ou de forma sistêmica. As alterações mastocitárias que estão restritas à pele são chamadas de mastocitose cutânea e podem se apresentar como lesões nodulares pruriginosas mais simples tanto como no caso das mastocitoses cutâneas não neoplásicas e lesões mais agressivas ligadas a casos de mastocitoma cutâneo. A mastocitose cutânea não neoplásica acomete animais mais jovens em oposição ao mastocitoma que acomete animais mais velhos. A citologia e a análise histopatológica são consideradas as técnicas de diagnóstico mais eficazes e importantes para direcionar a conduta terapêutica, sendo a ressecção cirúrgica e/ou a quimioterapia como os tratamentos de eleição. O presente trabalho tem como objetivo relatar um caso de mastocitose cutânea em um gato jovem que apresentou recidiva mesmo com o cumprimento dos protocolos terapêuticos. O paciente apresentou nodulações avermelhadas em membros, porém sem prurido, foi realizado o diagnóstico com citologia e histopatologia. A conduta terapêutica inicial foi a retirada cirúrgica dos nódulos seguido por eletroquimioterapia e quimioterapia convencional, e mesmo assim houve recidiva.

Palavras-Chave: Alteração mastocitária. Eletroquimioterapia. Punção aspirativa por agulha fina. Quimioterapia.

ALVAREZ, Iandra Batista, **Feline cutaneous mastocytosis**: Case report. 2021. 50 p. Monograph (Graduation in Veterinary Medicine). Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Cruz das Almas, Bahia. Advisor: DSc. Vanessa Bastos de Castro Souza.

ABSTRACT

A mastocytosis is a group of diseases characterized by the growth, survival time, and/or abnormal proliferation of mast cells in the skin or systemically. Mast cell changes that are restricted to the skin are called cutaneous mastocytosis and can present as simple pruritic nodular lesions as in the case of non-neoplastic cutaneous mastocytosis and more aggressive lesions linked to cases of cutaneous mastocytoma. Non-neoplastic cutaneous mastocytosis affects younger animals instead of mastocytoma, which affects older animals. Cytology and histopathological analysis are considered the most effective and important diagnostic techniques to direct the therapeutic conduct, with surgical resection and/or chemotherapy as the treatments of choice. The present study aims to report a case of cutaneous mastocytosis in a young cat that presented recurrence even after compliance with the therapeutic protocols. The patient presented reddish nodules on the limbs, but without pruritus; the diagnosis was made with cytology and histopathology. The initial therapeutic approach was surgical removal of the nodules, followed by electrochemotherapy and conventional chemotherapy.

Keywords: Chemotherapy. Electrochemotherapy. Fine needle aspiration. Mast cell change.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Exemplo de felino com mastocitoma cutâneo, com a presença de nódulos circunscritos múltiplos na região da cabeça (A) e membro (B)	19
Figura 2 - Imagem de lâminas de análise histopatológica de um Mastocitose cutânea corados com Hematoxilina-eosina (A) e com Azul de Toluidina (B)	21
Figura 3 - Imagem de lâminas de análise histopatológica de um mastocitoma cutâneo bem diferenciado corados com Hematoxilina-eosina	22
Figura 4 - Imagem de lâminas de análise histopatológica de um mastocitoma cutâneo pleomórfico corados com Hematoxilina-eosina	22
Figura 5 - Fotografia mostra o eletrodo utilizado para aplicação dos pulsos elétricos em um tumor maligno no nariz de um felino	26
Figura 6 - Aparelho de eletroquimioterapia para uso veterinário	27
Figura 7 - Fotografia da ferida cirurgica em membro pelvico esquerdo de felino submetido a excerese de nódulos de mastocitose, demonstrando infecção da região adjacente aos pontos	32
Figura 8 - Fotografia da ferida cirurgica em membro pelvico direito de felino submetido a excerese de nódulos de mastocitose, demonstrando região adjacente aos pontos	32
Figura 9 - Fotografia da segunda sessão de quimioterapia convencional com administração de Lomustina oral em um felino	33
Figura 10 - Fotografia do membro pélvico direito de felino, demonstrando área avermelhada após sessão de eletroquimioterapia	34
Figura 11 - Fotografia de novos nódulos em membro torácico esquerdo, em animal submetido a quimioterapia.....	35
Figura 12 - Fotografia de novos nódulos em membro posterior direito, em animal submetido a quimioterapia.....	35
Figura 13 - Fotografia da evolução dos nódulos em membro posterior direito após mudança de protocolo de quimioterapia	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

µm - Micrómetro
ALT - Alanina aminotransferase
BID - A cada 12 horas
cm - Centímetros
ECT - Eletroquimioterapia
h - Hora
IgE - Imunoglobulina E
IL-3 - Interleucina 3
IL-5 - Interleucina 5
IV - Intravenoso
kg - Quilograma
kHz - Quilohertz
m² - Metros quadrados
MCT - Mastocitoma
mg - Miligrama
min - Minuto
OMS - Organização Mundial Da Saúde
PAAF - Punção aspirativa por agulha fina
PAF - Fator de ativação plaquetário
PGD2 - Prostaglandina D2
PGF2 α - Prostaglandina F2 α
SCF - Fator de células troncos
SID - A cada 24horas
SRD - Sem raça definida
TGF- β - Fator de crescimento transformante- β
TID - A cada 8 horas
TNF α - Fator de necrose tumoral
VO - Via oral

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	09
2 JUSTIFICATIVA	10
3 OBJETIVOS	11
2.1 GERAL	11
2.2 ESPECÍFICOS	11
4 REVISÃO DE LITERATURA	12
4.1 MASTÓCITOS E FUNÇÕES BIOLÓGICAS.....	12
4.2 MASTOCITOSE.....	14
4.2.1 Classificações	14
4.3 MASTOCITOSE CUTÂNEA	16
4.3.1 Epidemiologia	16
4.3.2 Etiopatogenia	17
4.3.3 Sinais clínicos	18
4.3.4 Diagnóstico	19
4.3.5 Conduas Terapêuticas.....	23
3.3.5.1 Tratamento Cirúrgico.....	23
3.3.5.2 Quimioterapia	24
3.3.5.3 Radioterapia.....	25
3.3.5.4 Eletroquimioterapia	26
3.3.5.5 Terapia Suporte	28
5 RELATO DE CASO	30
6 DISCUSSÃO.....	38
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	42
REFERÊNCIAS.....	43

1 INTRODUÇÃO

Originada do crescimento e/ou multiplicação anormal de mastócitos do tecido conjuntivo, a mastocitose está intimamente ligada às alterações alérgicas, inflamatórias ou neoplásicas, partindo de uma simples proliferação dessas células na pele ou subcutâneo até casos mais agressivos, invadindo e se disseminando para outros órgãos (PLIER; MACWILLIAMS, 2000).

A mastocitose é um conjunto de doenças que possui apresentação clínica variável, onde de forma geral apresentam lesões que ocorrem na cabeça, pescoço e membros (MILLER *et al.*, 1991; MILLER *et al.*, 2013; SABATTINI; BETTINI, 2010). Os sinais clínicos comumente são notados apenas na clínica, ao exame físico, onde os tutores muitas vezes não sabem relatar quando a lesão se originou (LONDON *et al.*, 2013).

É uma enfermidade rara, que normalmente a sua incidência varia nos animais de acordo com a classificação, acometendo animais mais jovens em caso da mastocitose e em animais mais velhos em caso de mastocitoma (GROSS *et al.*, 2005). Existem alguns métodos diagnósticos amplamente utilizados, como a exemplo do exame citológico, porém este não consegue diferenciar a patologia quanto a sua classificação, sendo necessário o exame histopatológico para direcionar o prognóstico (GOVIER, 2003).

A ressecção cirúrgica é o tratamento de eleição, porém outras condutas terapêuticas também podem auxiliar no sucesso do tratamento, como a eletroquimioterapia e a quimioterapia convencional, contudo, a literatura é escassa e não há muitos estudos que avaliam de forma completa a atuação dessas terapias em pacientes com essa patologia (GOVIER, 2003; MILLER *et al.*, 2013).

2 JUSTIFICATIVA

Estudos referentes a mastocitose cutânea felina são escassos e pouco relatados, principalmente no Brasil, o que dificulta o tratamento dessa enfermidade pelos médicos veterinários. O presente trabalho pretende atrair a atenção para o tema e contribuir no diagnóstico e escolha de um protocolo de tratamento mais eficiente, além disso, a conclusão pode servir de base para outros estudos da área.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Relatar um caso de mastocitose cutânea em um felino.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar uma breve revisão bibliográfica em relação à mastocitose cutânea felina.
- Descrever um caso de mastocitose cutânea em um felino jovem, apontando as técnicas de diagnóstico e as diferentes condutas terapêuticas adotadas.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 MASTÓCITOS E SUAS FUNÇÕES BIOLÓGICAS

Os mastócitos são células de origem hematopoiéticas, que se desenvolvem de progenitores pluripotentes da medula óssea, que se direcionam para os tecidos periféricos, tornando-se mastócitos maduros através da interação com citocinas locais como a Interleucina 3 (IL-3) e o fator de células tronco (SCF) que se liga ao receptor tirosina-quinase c-kit (ROBBIE-RYAN; BROWN, 2002), participando de reações de hipersensibilidade, alergia e inflamação (BLACKWOOD *et al.*, 2012).

Nos animais saudáveis, os mastócitos possuem de 7 a 10 μm de diâmetro, com formato variado de acordo com sua localização, sendo assim fusiformes, ovais, estrelados ou poligonais (KATSAMBAS, *et al.*, 1999), com núcleo basofílico, pequeno, encoberto por grânulos citoplasmáticos, e se encontram na maior parte dos tipos de tecidos, em especial nos tecidos que possuem maior contato com o ambiente, como por exemplo pele, conjuntivas e mucosas das vias aéreas e intestinais (BOYCE, 2010).

Os mastócitos estão em número bastante reduzido em órgãos como cérebro, fígado, baço, coração, linfonodos e trato geniturinário, porém em casos de mastocitose esse número se encontra ampliado (SHAKOORY *et al.*, 2004). Na medula óssea sua presença é incomum e ainda mais rara de ser encontrado na circulação sistêmica (BLACKWOOD *et al.*, 2012).

Estas células, mediadas pela imunoglobulina E (IgE) agem de forma efetora primária em processos inflamatórios, por esse motivo estão envolvidas na resposta imune inata e adquirida, na cicatrização, nas doenças autoimunes, em fibrose e nas reações de hipersensibilidade do tipo I (alérgicas) como anafilaxia e urticária (CARTER; METCALFE, 2007). A ligação cruzada entre um alérgeno e o receptor de superfície do mastócito, por via de moléculas de IgE, gera ativação dessa célula que sucede em três tipos de respostas biológicas como: a degranulação ou libertação de mediadores pré-formados em grânulos por exocitose; síntese de mediadores lipídicos derivados de ácido araquidônico e a transcrição, translação e secreção de citocinas (STREFEZZI *et al.*, 2009).

Dentro dos mediadores pré-formados existe a triptase, heparina, histamina, quimase e carboxipeptidase A, que são liberados com a ativação dos mastócitos. A triptase não possui sua função elucidada, mas acredita-se que age alterando a permeabilidade vascular, na ativação de cascatas proteicas e na musculatura das vias aéreas, além de ser um fator de crescimento para as células epiteliais (TAM; CAUGHEY, 1990). A heparina tem a função de inibir a ativação da cascatade coagulação através de sua ligação com antitrombina III e é quem realiza a regulação de fatores de crescimento (PAVANELLI; SPITZNER, 2011).

Já a histamina auxilia a permeabilidade vascular, promove edema, prurido e rubor, contração da musculatura lisa dos brônquios, hipersecreção gástrica (CRIADO et al., 2010) e possuem efeitos neurológicos, possuindo também papel nas respostas inflamatórias e imunes (LOVENBERG *et al.*, 1999). A quimase e a carboxipeptidase são responsáveis pela hipertensão em alguns animais por conta de suas propriedades vasoativas pela conversão da angiotensina I em angiotensinaII (RESENDE; MILL, 2002).

Além da liberação de mediadores pré-formados, ocorre a sintetização e liberação de novos mediadores provenientes do ácido araquidônico derivados da membrana celular, que tem grandes ações tanto em reações alérgicas imediatas como na tardia (CARTER; METCALFE, 2007). A exemplo desses mediadores temos a prostaglandina D2 (PGD2) e os leucotrienos que medeiam ações como broncospasmo, vasodilatação, permeabilidade vascular e inibição da agregação plaquetária no caso específico da PGD2, temos o fator de ativação plaquetário (PAF), que tem papel vaso-exsudativo da inflamação e age como agente quimiotático, recrutando eosinófilos, neutrófilos e mastócitos (MONTRUCCHIO *et al.*, 2000).

As citocinas pró-inflamatórias também são produtos dos mastócitos ativados, que são liberados por um período o que acaba numa inflamação persistente. A primeira dessas citocinas encontrada nos mastócitos foi o fator de necrose tumoral (TNF α), que causa caquexia e instabilidade vascular (GORDON; GALLI, 1991) e o fator de crescimento transformante- β (TGF- β) que auxilia na remodelação anormal dos ossos, fibrose dos tecidos e na eosinofilia (VALENT *et al.*, 2003).

As interleucinas 3 (IL-3) e 5 (IL-5), também chamadas de citocinas eosinofílicas, agem juntamente com fatores estimuladores de macrófagos e

granulócitos funcionando como quimiotático de eosinófilos para o local da inflamação (SHAKOORY *et al.*, 2004). Os eosinófilos, por sua vez, inativam os mediadores liberados dos grânulos dos mastócitos, causando uma regulação bidirecional de destruição tecidual e extensa proliferação, adicionalmente induzem a fibrose e a remodelação tecidual (GOMES *et al.*, 2005).

O desenvolvimento da doença crônica, mastocitose, está intimamente ligada a liberação contínua de histamina, proteases, prostaglandinas, leucotrienos, citocinas e quimiocinas (CASTELLS, 2006).

3.2 MASTOCITOSE

A definição mastocitose como uma doença, na verdade, se trata de um conjunto de diversas doenças definidas pelo crescimento, tempo de sobrevivência e/ou proliferação não normal de mastócitos na pele e/ou em outros órgãos. As variações da doença podem apresentar desde neoplasias bastante agressivas com potencial metastático, até simples lesões em pele que espontaneamente podem sofrer regressão (METCALFE, 1997; VALENT *et al.*, 2001).

Quando a alteração dos mastócitos está restrita à pele, ela é denominada como mastocitose cutânea (VALENT *et al.*, 2001), já a mastocitose sistêmica é reconhecida quando há envolvimento extra cutâneo envolvendo múltiplos órgãos (WOLDEMESKEL, 2017). O mastocitoma (MCT) é um tipo de mastocitose cutânea onde há uma proliferação neoplásica de mastócitos incluindo desde tumores bem diferenciados até os pleomórficos (JOHNSON *et al.*, 2002).

3.2.1 Classificações

Há descrito diversas propostas para classificar as alterações patológicas dos mastócitos, porém nenhuma delas foi aceita globalmente. A OMS adotou uma dessas propostas de classificação que foi desenvolvida no ano de 2000, que utiliza os aspectos morfológicos e parâmetros clínicos para, de forma consensual,

classificar a mastocitose em humanos (VALENT *et al.*, 2001).

Segundo a OMS, pode-se dividir a mastocitose em: mastocitose cutânea, mastocitose sistêmica indolente, mastocitose sistêmica com alteração hematológica clonal não mastocitária, mastocitose sistêmica agressiva, a leucemia mastocitária, sarcoma mastocitário e o MCT extra-cutâneo. Sendo que a mastocitose cutânea compõe-se por mastocitose cutânea maculopapular, mastocitose cutânea difusa e o MCT cutâneo (VALENT *et al.*, 2001). No entanto, na veterinária, tanto cães quanto gatos podem ser acometidos por mastocitomas cutâneos, mastocitose sistêmica e cutânea, e também uma forma mais incomum de mastocitoma gastrointestinal (Gross *et al.*, 2005; Tamm & Vail, 2007).

Em relação aos tumores mastocitários, Patnaik *et al.* (1984) sugeriram uma classificação segundo o grau de diferenciação dos MCTs, que podem ser distribuídos em 3 graus. Os tumores classificados no grau I são aqueles muito diferenciados, em geral são menores, não apresentam ulceração, não são encapsulados e são circunscritos à derme, já os classificados em grau II possuem uma ligeira diferenciação, com tamanhos um pouco maiores e menos circunscritos podendo atingir o tecido subcutâneo. Os de grau III são classificados também como pouco diferenciados, apresentam ulceração, sendo bem maiores, ultrapassando o tecido subcutâneo, possuindo geralmente um prognóstico menos favorável que as de grau I e II (GROSS, 2005; LOPES, 2014).

Uma segunda proposta de classificação foi sugerida por Kiupel *et al.* (2011), que descrevem uma ambiguidade nas descrições de tumores de grau II na classificação descrita acima, então trouxeram um sistema de classificação onde os tumores são classificados na histopatologia em tumores de alto ou baixo grau, para identificar biologicamente o curso clínico do MCT e selecionar a terapia mais adequada (MACKOWIAK *et al.*, 2012). Esse sistema deve ser aplicado como uma ferramenta de triagem inicial no momento do exame histológico de rotina e diagnóstico de um MCT cutâneo (KIUPEL *et al.*, 2011).

Os tumores classificados como de alto grau são aqueles que apresentam em 10 campos de maior aumento no mínimo sete células em mitose, mínimo de três células com três ou mais núcleos, mínimo de três células com núcleos grandes e/ou alterados. Os tumores de alto grau geralmente apresentam

pacientes com menor tempo de sobrevida e ocorrência de metástase, e os de baixo grau apresentam prognóstico mais favorável. Os tumores de baixo grau são aqueles que apresentam números de achados histológicos menores que os classificados em alto grau, contudo devem ser monitorados clinicamente e definir um prognóstico para determinar o risco de metástases e seleção do tratamento (KIUPEL *et al.*, 2011).

3.3 MASTOCITOSE CUTÂNEA

3.3.1 Epidemiologia

São poucas as informações que a literatura traz a respeito da mastocitose cutânea, principalmente por ser uma enfermidade rara no gato. Há descrito que está ligada a animais mais jovens, sendo que os gatos que parecem ter maior predisposição são os que não apresentam ou apresentam pouco pelo, como os gatos da raça Sphynx e o Devon rex, ou ainda foi levantada a hipótese de que em raças com mais pelos podem ser menos diagnosticadas com a doença pelo fato dos pelos dificultarem a visualização da alteração e já que muitas vezes eles não possuem outros sinais clínicos (NOLI *et al.*, 2004; VITALE *et al.*, 1996).

Estudos realizados por Rafael (2011), mostraram que a mastocitose cutânea possuiu mais prevalência em machos e com média de idade de 4 anos, já em fêmea ocorre com menos frequência e com média de idade de 11 anos, além disso, demonstra que os gatos sem raça definida (SRD) apresentam maior predisposição, e relata apenas um caso de mastocitose cutânea em um gato da raça Persa.

Em contrapartida, a neoplasia cutânea mais comum nos gatos é descrita como o MCT, chegando a média de 21% dos casos em um estudo com 340 felinos feito por Miller *et al.* (1991), mas no Brasil esses casos são escassos e pouco relatados (VIANA *et al.*, 2014). O MCT possui mais prevalência em fêmeas chegando a 70% dos casos nos felinos e é mais frequentes em animais de 9 a 11 anos, entretanto algumas raças se mostraram mais suscetíveis ao aparecimento de MCTs como o Ragdoll, Siamês, Azul Russo e o Birmanês (DE NARDI *et al.*, 2002; GROSS *et al.*, 2005; SABATTINI; BETTINI, 2010).

3.3.2 Etiopatogenia

As mastocitoses em geral ainda não possuem uma etiologia bem elucidada, as hipóteses levantadas sugerem o envolvimento de inflamação crônica, aplicação de substâncias irritantes na pele, infecção viral, alterações genéticas e fatores hereditários, porém, ainda não é esclarecido o motivo de sua elevada incidência (DALECK *et al.*, 2009). Dependendo do tipo de mastocitose, o número de mastócitos pode aumentar de forma progressiva, no entanto pouco se sabe sobre os fatores que afetam a patogênese de cada variante da doença (VALENT *et al.*, 2005).

Hipóteses levantadas sobre a hiper proliferação de mastócitos que pode ser associada a uma desregulação da apoptose pelo SCF ou alterações no c-KIT proto-oncogene, levando também ao aumento do tempo de vida médio dessas células e de seus progenitores (AKIN, 2005). Um estudo comprova que em 25 a 40% dos casos de MCTs estão relacionados com a mutação do c-KIT, que quando alterado resultam numa sinalização e multiplicação celular exacerbada mesmo sem a presença de fatores estimuladores. Na qual fisiologicamente necessária a interações de fatores de crescimento com o receptor c-KIT para que ocorra diferenciação, sobrevivência e funcionamento dos mastócitos não neoplásicos. (ZEMKE *et al.*, 2001).

Foi relatada a presença de algumas partículas virais em amostras retiradas de tecidos alterados pela mastocitose, mas não foi observado a associação dos mesmos a doenças virais importantes como FeLV ou a PIF (TAMM; VAIL, 2007). Contudo, supõe-se uma associação entre a infecção por FIV e o desenvolvimento de múltiplos tumores cutâneos, o que foi presumido devido à imunossupressão causada pela FIV (BARR *et al.*, 1993). Nos felinos foi relatado uma duplicação numa sequência de 12 pares de bases imediatamente adjacente ao segmento original correspondente a região do Éxon 8 do DNA, o que aumentou fosforilação do c-KIT, resultando numa transformação neoplásica dos mastócitos (ISOTANI *et al.*, 2006).

As manifestações patológicas na mastocitose são causadas pelo grau de liberação dos mediadores dos mastócitos e o aumento do número dos mesmos em um tecido. A degranulação dos mastócitos causa inflamação no tecido local e em outros locais à medida que os mediadores são liberados na corrente

sanguínea, sendo a histamina o mediador mais significativo clinicamente, seguido de PGD₂ e o leucotrieno. Na mastocitose, a histamina liberada atua nos receptores H1 a H2 podendo mediar de forma exacerbada a permeabilidade vascular, vasodilatação, contração do músculo liso brônquico e gastrointestinal, produção do ácido gástrico e prurido (CARTER *et al.*, 2014).

3.3.3 Sinais Clínicos

Os sinais clínicos ligados aos casos de mastocitose é bastante variável, podendo cursar com pacientes assintomáticos, com lesões que regredem espontaneamente, até transcorrer de forma rápida e agressiva (VALENT *et al.*, 2001). As apresentações clínicas relatadas pelos efeitos dos mediadores de mastócitos podem ser observadas tanto em manifestações de pele quanto sistêmicas. Todas as variantes da mastocitose compartilham características clínicas, mas a pele é o local mais comum de envolvimento e costuma ser o primeiro sinal da doença (CARTER, 2014).

Nas manifestações de pele podemos observar sinais principais como: prurido, rubor, urticária, formações de bolhas, nodulações, placas, dentre outros. Os sinais clínicos e achados laboratoriais nas manifestações sistêmicas podem ser observados a partir de exames complementares e incluem hipotensão e edema, eosinofilia, proliferação de mastócitos, fibroses, inibição de coagulação localizada e linfadenopatia. As manifestações gastrointestinais como aumento da liberação de ácido gástrico e cólicas intestinais também são relatados. Porém outras alterações ainda podem ser observadas como a osteoporose, broncoconstrição, fadiga, caquexia (CARTER, 2014).

Os dois tipos de mastocitose cutânea, a difusa e a maculopapular são raras nos gatos, sendo a mastocitose sistêmica a mais comum (BROWN; CHALMERS, 1990; VITALE *et al.*, 1996). Foram relatados em cães e gatos, casos de mastocitose cutânea primária maculopapular que se assemelham a urticária pigmentosa em humanos, caracterizada por nódulos ou placas, com apresentação linear no peito, pescoço e extremidades, além de prurido generalizado e linfadenopatia moderada (VITALE *et al.*, 1996), já a mastocitose difusa está

caracterizada por pápulas crostosas, alopecica e com erosões juntamente com a pele com dobras espessadas e liquenificada (GROSS *et al.*, 2005).

O MCT cutâneo felino se apresenta de forma nodular, firme, isolado em sua maioria ou múltiplos, circunscrito e bem definido, com áreas alopecicas e podem apresentar ulceração superficial, eritema e prurido intermitente em alguns casos, denominado sinal de Darier (ANTOIGNONI *et al.*, 2003). A região da cabeça e pescoço são os locais mais relatados para MCT cutâneo, sendo as taxas de metástase bem variadas para gatos, de 0 a 22%, porém ocorrem em especial nos linfonodos regionais (LITSTER; SORENMO, 2006; THAMM; VAIL, 2007). O MCT deve sempre ser usado como diagnóstico diferencial por ter aspecto macroscópico semelhante a outros tumores cutâneos (DOBSON; SCASE, 2007).

Figura 1: Exemplo de felino com mastocitoma cutâneo, com a presença de nódulos circunscritos múltiplos na região da cabeça (A) e membro (B).



Fonte: Blackwood *et al.*, 2012.

3.3.4 Diagnóstico

A citologia e a histopatologia são as técnicas de diagnóstico para mastocitose mais utilizadas em cães e gatos, onde 92 a 96% dos casos são possíveis diagnosticar MCT pela citologia por punção aspirativa com agulha fina (PAAF) os quais posteriormente são confirmados por exame histopatológico (DOBSON; SCASE, 2007). Tem sido sugerido também, leucograma, principalmente para felinos, já que normalmente não são encontrados mastócitos na circulação sanguínea em gatos clinicamente normais (ROGERS, 2009).

A citologia realizada por punção aspirativa com agulha fina é considerada um ótimo método de diagnóstico, por ser de baixo custo, simples e pode ser feito com o animal consciente no consultório (DOBSON; SCASE, 2007). É principalmente pelo fato dos mastócitos possuírem grânulos metacromáticos citoplasmáticos, que sediferencia a mastocitose de outras neoplasias de células redondas (OGILVIE; MOORE, 1995).

A citologia é considerada definitiva para definição da morfologia celular, provê ótimos resultados de diagnósticos para mastocitose, no entanto não esclarece o grau do tumor em casos de MCTs com células indiferenciadas, sendo necessário o histopatológico (BLACKWOOD *et al.*, 2012). Mesmo com diagnóstico dificultado pelas células anaplásicas que possuem poucos ou não possuem grânulos (indiferenciadas), é fundamental a utilização de colorações especiais como Azul de toluidina, Pinacanol, coloração de Wright-Giemsa para auxiliar nesse processo de identificação desses grânulos (BAKER, LUMSDEN, 1999; FOX, 1998).

Segundo Ducane e Prasse (1979), através do exame citológico para MCT cutâneo, é possível visualização de células redondas isomórficas e com os grânulos citoplasmáticos em evidência em tumores de grau I, já nos tumores de grau II é visualizado uma diferenciação celular com as granulações menos evidentes, e por fim, as de grau III se apresentam com uma maior população de células com grânulos escassos ou até sem a presença dos mesmos.

Mesmo que a citologia não esclareça o grau do tumor, em casos de as células serem bastante pleomórficas o patologista pode suspeitar de casos de tumores de alto grau (BLACKWOOD *et al.*, 2012). A citologia em casos de MCT é um importante exame pré-operatório, permitindo um melhor planejamento da cirurgia, dando uma maior segurança nas margens adequadas e extensão do procedimento (LONDON *et al.*, 1999). Outra opção de colheita de material para citologia seria a realização de esfoliação de tumores ulcerados (BAKER; THOMSETT, 1990).

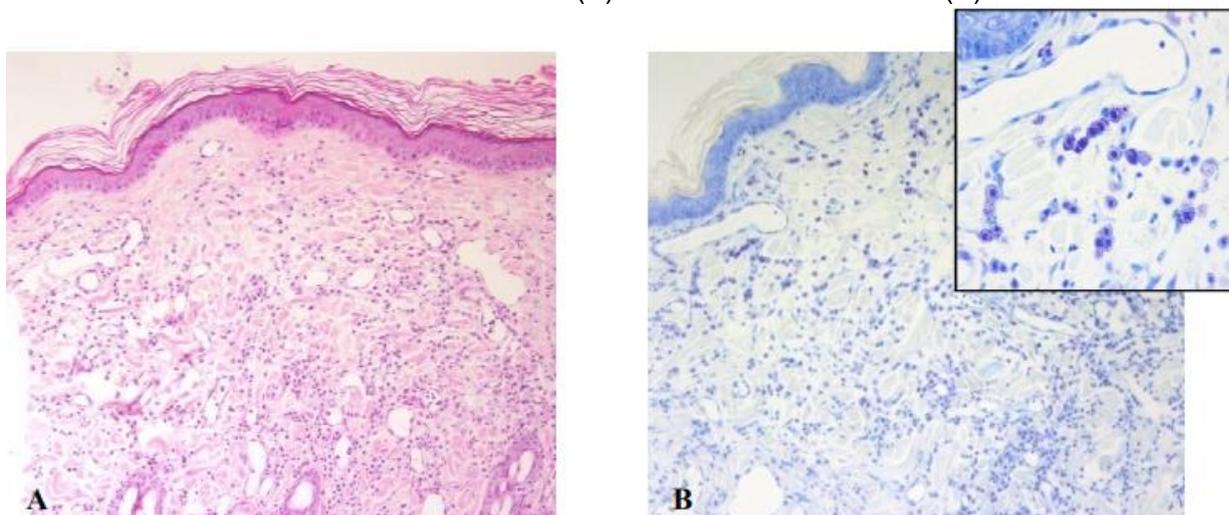
A biópsia pode ser realizada de duas formas, a incisional que se caracteriza pela coleta de uma amostra da massa, e a biópsia excisional se caracteriza pela remoção da massa, ambos para avaliação histopatológica, porém a escolha entre elas varia de acordo com a intenção da coleta. A biópsia incisional deve evitar

áreas de necrose ou inflamação e classifica o grau e comportamento da mastocitose pela histopatologia, permitindo assim um planejamento cirúrgico mais decisivo, porém seu custo é mais alto se comparado com a PAAF e há risco de ruptura da lesão (BLACKWOOD *et al.*, 2012).

A biópsia excisional é mais indicada quando já se possui um diagnóstico por citologia e caso o local do tumor tenha margens amplas para ser realizada a excisão cirúrgica. Entretanto há casos onde não se tem possibilidade de um planejamento seguro por conta de locais de difícil acesso e sem margens mínimas, o que resulta no comprometimento das chances de cura cirúrgica (BLACKWOOD *et al.*, 2012).

No caso da mastocitose cutânea não neoplásica (Figura 2), os achados histopatológicos incluem infiltração de moderada a severa de mastócitos, com arranjo perivascular ou difuso. Os mastócitos são bem diferenciados e com núcleo central e citoplasma granular, e com raras figuras mitóticas. Há pouca presença de eosinófilos, neutrófilos e agregados linfóides (Gross *et al.*, 2005).

Figura 2: Imagem de lâminas de análise histopatológica de um Mastocitose cutânea corados com Hematoxilina-eosina (A) e com Azul de Toluidina (B).

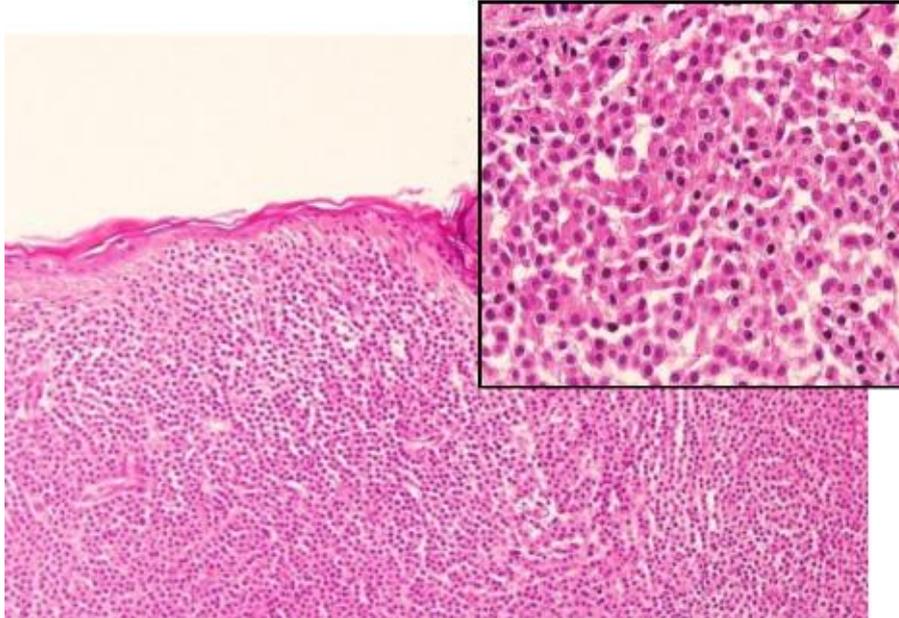


Fonte: Rafael, 2011.

Os achados histopatológicos dos mastocitomas cutâneos vão variar de acordo com o seu grau de diferenciação, no caso do mastocitoma bem diferenciado (Figura 3), há infiltrado de células redondas que possuem citoplasma com grânulos finos e núcleo centralizado ou desviado de centro da célula, com raras figuras mitóticas e sem pleomorfismo celular. Já no caso do mastocitoma

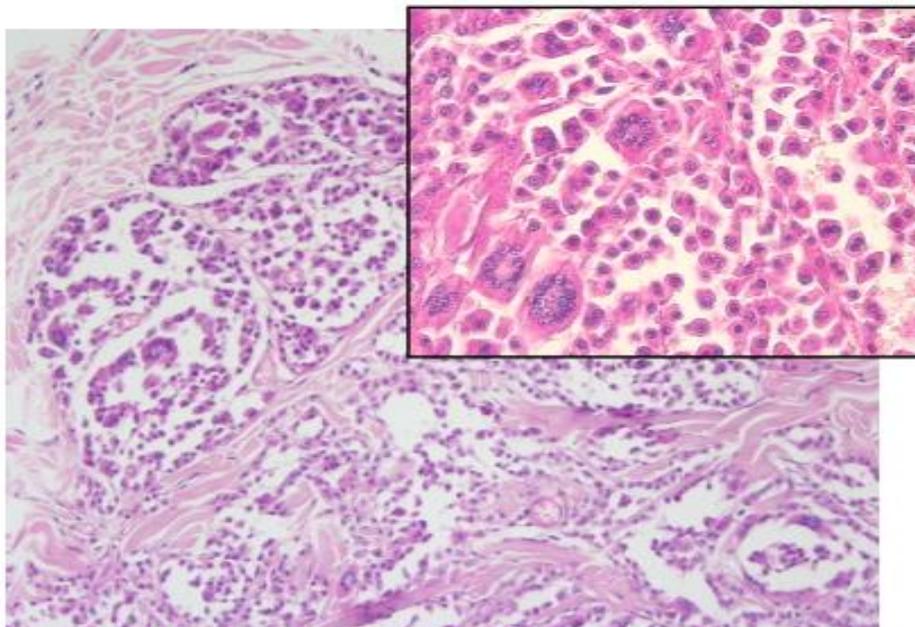
pleomórficos (Figura 4), é caracterizado por células pouco diferenciadas e maiores, há infiltração mais profunda dos tecidos adjacentes além da presença de poucos grânulos metacromáticos. O núcleo nesses casos é bem maior e bem desviado do centro, e com alta atividade mitótica (Gross *et al.*, 2005).

Figura 3: Imagem de lâminas de análise histopatológica de um mastocitoma cutâneo bem diferenciado corados com Hematoxilina-eosina.



Fonte: Rafael, 2011.

Figura 4: Imagem de lâminas de análise histopatológica de um mastocitoma cutâneo pleomórfico corados com Hematoxilina-eosina.



Fonte: Rafael, 2011.

Devem ser realizados exames complementares para auxiliar nas avaliações como o hemograma, perfil bioquímico como função hepática, renal, curva glicêmica e perfil proteico, aspirado de medula óssea, radiografia de tórax e ultrassonografia abdominal (PLIER; MACWILLIAMS, 2000). Os achados laboratoriais de mastocitose são inespecíficos, podendo ser encontrado, em caso de MCTs, eosinofilia, basofilia, infiltração da medula óssea e mastocitemia, onde é possível ser observado através de esfregaço sanguíneo. Em casos de mastocitemia, o número de mastócitos presentes na lâmina deve ser trazido nos resultados de forma descritiva e não quantitativa, pois o volume de sangue analisado sempre é variável (STOCKHAM; SCOTT, 2011).

Quando poucos mastócitos são encontrados ou estão ausentes no baço, fígado, medula óssea, linfonodo ou sangue, conhecendo o potencial metastático do MCT, é laborioso e até impossível definir se a mastocitose corresponde a um estado não patológico, uma hiperplasia de mastócito ou uma neoplasia metastática. E mesmo com uma mastocitemia e/ou uma mastocitose não se pode dizer se está ligado a um estado reativo ou um estado neoplásico (STOCKHAM; SCOTT, 2011).

O mastocitoma é um diagnóstico diferencial para alguns tumores de células redondas, porém podem ser diferenciadas por possuírem granulações metacromáticas coradas por Giemsa ou azul de toluidina. Tumores como linfoma não-epiteliotrópico, plasmocitoma, alguns melanomas amelanóticos e todas as neoplasias histiocitárias tem que ser diferenciados do MCT (Gross et al., 2005).

3.3.5 Condutas Terapêuticas

3.3.5.1 Tratamento Cirúrgico

Como nos cães, a ressecção cirúrgica para MCTs cutâneos não metastáticos também é o tratamento de eleição em gatos, por normalmente possuírem comportamento benigno (GOVIER, 2003) e possuem baixas taxas de recorrência que varia de 0 a 24% (JOHNSON *et al.*, 2002). A realização da citologia é ponto crucial para determinar tipo de tumor e conseqüentemente se ter

segurança em relação as margens cirúrgicas (BLACKWOOD *et al.*, 2012).

Segundo Govier (2003), é recomendado uma margem cirúrgica de 3 cm e uma margem de profundidade de pelo menos um plano fascial para excisão de um MCT. Uma análise histológica deve ser avaliada para sugerir se as excisões devem ser feitas com margens ainda mais amplas, como nos casos de tumores mais agressivos (alto grau), ou não devem ser tão críticos em casos de serem classificados de baixo grau (JOHNSON *et al.*, 2002). Em tumores de grau II, mesmo com a excisão feita com margens amplas e profundas, possui risco alto de recorrência local e de metástase, então é recomendado um tratamento multimodal. No entanto o prognóstico para gatos com MCT cutâneo solitário é favorável ou bom após a remoção cirúrgica (THAMM; VAIL, 2007).

A administração pré-operatória de bloqueadores de receptores histamínicos H1 (como a difenidramina) e H2 é bastante recomendada em casos de uma doença mais extensa, a fim de reduzir os riscos dos efeitos sistêmicos e locais por conta da degranulação dos mastócitos em resposta a manipulação cirúrgica tumoral (THAMM; VAIL, 2007). A degranulação maciça pode causar retardo na cicatrização pela diminuição da fibroplasia normal, e em casos mais graves pode levar ao choque hipotensivo e/ou óbito (LONDON; SEGUIN, 2003).

3.3.5.2 Quimioterapia

A quimioterapia é indicada como tratamento sistêmico quando se tem alto risco de metástase com intenção de prevenção, em caso de tumores com grau II ou III, ou quando já se tem doença metastática com intenção de tratá-las ou atrasá-las. Ela pode ser utilizada também para reduzir a carga tumoral anterior a cirurgia, ou posterior a cirurgia, em casos de doença microscópica residual (BLACKWOOD *et al.*, 2012). A associação com a Prednisolona também é ativa contra MCT, mas tem baixa taxa de resposta quando usada sozinha (MCCAW *et al.*, 1994; STANCLIFT; GILSON, 2008).

Nos felinos, a Vimblastina, Clorambucil e a Lomustina vem sendo usados como quimioterápicos nos tratamentos, porém, o seu papel ainda não está bem elucidado. O tratamento com Lomustina em gatos com MCT tem uma taxa de resposta em geral de 50% e de duração média de 168 dias, sobressaltando a

falha no tratamento de neoplasias principalmente por resistência tumoral a quimioterápicos (BLACKWOOD *et al.*, 2012; GINN, 1996).

A terapia mais comum utilizada nesses casos é a associação da Vimblastina (2 mg/m², IV, a cada 28 dias) e Prednisolona (2 mg/kg, VO, SID, por 7 dias e 1 mg/kg, VO, SID, depois dos 7 dias por 14 dias), e a segunda mais utilizada é a Lomustina (70 mg/m², VO, a cada 28 dias), no entanto pode se realizar protocolos que alternem o uso da Vimblastina com a Lomustina (BLACKWOOD *et al.*, 2012). Outra associação que teve relatos com respostas positivas foi a administração de Vimblastina, Prednisolona e Ciclofosfamida, porém não se mostrou melhor que os protocolos anteriores, além de possuir potencial de toxicidade (CAMPS-PALAU *et al.*, 2007).

Todo quimioterápico possui potencial de toxicidade, por isso tem que se levar esses efeitos em consideração na hora da escolha do protocolo a ser utilizado. É necessário, também, um acompanhamento hematológico antes de cada sessão de quimioterapia, e respeitar os intervalos entre sessões e o tempo máximo de cada tratamento, já que muitos estudos sinalizam que seus efeitos adversos são dose dependente (KRISTAL *et al.*, 2004; HOSOYA *et al.*, 2009).

A Vimblastina, por exemplo, possui potencial mielossupressor, toxicidade gastrointestinal leve e é um importante irritante perivascular o que justifica sua administração via cateter intravenoso bem colocado, não sendo indicado em pacientes com contagem de plaquetas ou neutrófilos muito abaixo dos valores de normalidade para a espécie (BLACKWOOD *et al.*, 2012).

A Lomustina possui uma recuperação mais lenta se comparada a tratamentos com outros quimioterápicos, possui também potencial nefrotóxico e mielossupressor grave, pode levar a trombocitopenia, hepatotoxicidade por possuir metabolização hepática, onde se é indicado o monitoramento de alanina aminotransferase (ALT) eo uso de hepatoprotetores (HOSOYA *et al.*, 2009).

3.3.5.3 Radioterapia

A radioterapia é utilizada como tratamento eficaz para neoplasias, a qual utiliza a radiação ionizante localizada para controlar tumores sólidos nos animais onde as células fora do campo de radiação não são acometidas. Ela age depositando energia próximo ou no DNA de células normais e tumorais que estão

em divisão, gerando danos irreparáveis culminando na morte das mesmas, diminuindo assim, a massa tumoral (LARUE; GORDON, 2013).

Os casos mais indicados para radioterapia são como adjuvante em pós-operatório em locais onde possivelmente não houve excisão completa das lesões. Por conta do risco de degranulação de mastócitos que leva a efeitos sistêmicos graves induzida pela radioterapia, ela é de forma geral, evitada como terapia única em casos de doenças muito extensas (BLACKWOOD *et al.*, 2012).

A radioterapia como tratamento de MCT em felinos é muito pouco relatada, principalmente pelo fato de não ser tão viável já que é um tratamento localizado e os gatos na maioria das vezes possuem apresentação com vários tumores e/ou metástase (OGLIVE; MOORE, 1990). Há relatos também do uso de estrôncio 90 em lesões unitárias e localizadas e em 98% dos casos houve um bom controle local (TURREL *et al.*, 2006).

3.3.5.4 Eletroquimioterapia

A eletroquimioterapia (ECT) é uma das mais novas terapias para tratamento de câncer, onde há a administração local de quimioterápicos como a Bleomicina, Cisplatina ou Carboplatina combinada a aplicação de pulsos elétricos permeabilizantes (Figura 5) (TOZON *et al.*, 2001). As aplicações desses pulsos resultam na abertura dos poros da membrana celular, culminando no aumento da captação local desses quimioterápicos (SPUGNINI *et al.*, 2006).

Figura 5: Fotografia mostra o eletrodo utilizado para aplicação dos pulsos elétricos em um tumor maligno no nariz de um felino.



Fonte: PETPROLIFE, 2007.

Para os protocolos em cães e gatos, podem ser utilizados placas ou eletrodos de agulhas, os eletrodos de agulhas são mais invasivos podendo alcançar tecidos mais profundos e possui uma distribuição heterogênea, já os eletrodos de placas são utilizados em tumores mais superficiais e maiores, já que é possível movimentar os eletrodos para alcançar toda a área do tumor, possuindo uma distribuição homogênea (MIKLAVIC *et al.*, 1998; Tamzali *et al.*, 2001).

A aplicação dos pulsos elétricos deve respeitar o pico farmacocinético de cada via de administração do fármaco, como no caso de a via ser intralesional, os pulsos vão ser aplicados entre 1 a 10 minutos após a aplicação do fármaco, ou de 8 a 28 minutos no caso de a via ser endovenosa (SERSA *et al.*, 2008). A aplicação dos pulsos elétricos é feito através de um aparelho de eletroquimioterapia (Figura 6) e necessita ter amplitude de 1100 a 1300V/cm, em um ciclo de 8 pulsos com duração de 100 μ segundos, e frequência de 1Hz a 5kHz (SERSA *et al.*, 2003).

Figura 6: Aparelho de eletroquimioterapia para uso veterinário.



Fonte: Tradevet.

A eficácia da Bleomicina é demonstrada em vários estudos com diversos tumores em humanos e animais *in vivo*, onde provoca danos diretamente no DNA, possuindo alta citotoxicidade. É um antineoplásico que dentro da célula, possui uma alta toxicidade, porém ela fica restrita no interior celular pela sua inabilidade de se disseminar para o meio extracelular, é utilizado em protocolos na dose de 15mg/m² (GOTHELF *et al.*, 2003). A Cisplatina também é relatada como um fármaco altamente eficaz, em contraponto maior parte dos tumores desenvolvem

resistência resultando falha no tratamento (GATELY; HOWELL, 1993). O quimioterápico de segunda geração, Carboplatina, possui uma toxicidade bastante reduzida se comparada a Cisplatina, no entanto possui ação imunossupressora e oxidante. É indicado em casos de neoplasias mamárias, epiteliais e carcinomas em protocolos na dose de 300 mg/m² (HUSAIN *et al.*, 2001; CASSALI *et al.*, 2014).

É uma terapia que vem ganhando espaço e chama atenção por não apresentar toxicidade, pelas doses serem reduzidas e ser de fácil administração. A ETC também é utilizada de forma segura e eficiente nas lesões pós-cirúrgicas que tenham possibilidade de não ter sido totalmente excisadas (SPUGNINI *et al.*, 2006).

3.3.5.5 Terapia Suporte

A terapia suporte deve ser realizada em pacientes com sinais sistêmicos ou com metástase realizando a administração de fármacos que bloqueiam os efeitos gerados pela liberação da histamina (LONDON; SEGUIN, 2003). A maioria dos casos de mastositose cutânea é autolimitante, por isso se faz necessário apenas um tratamento de suporte para aqueles animais que apresentarem sinais sistêmicos (Valent *et al.*, 2001).

É possível ser observada uma alta produção de ácidos gástricos induzidas pela histamina, o que geram úlceras gástricas e duodenais, portanto antagonistas H₂, como Cimetidina, Ranitidina e Omeprazol (inibidor da bomba de prótons) são recomendados de forma preventiva. Porém em casos onde já existam lesões é optado o uso de bloqueadores de histamina e em alguns casos, o Misoprostol, além do uso do Sucralfato (LONDON; SEGUIN, 2003; RODASKI; DE NARDI, 2004).

A literatura traz que os antagonistas H₂ que são recomendados para tratar ulcerações gástricas são: Cimetidina com dose 4 mg/kg, por via oral, a cada 8 horas; Ranitidina 2mg/kg, por via oral, a cada 12 horas; Famotidina 0,5-1mg/kg, por via oral, a cada 12 ou 24 horas; Omeprazol 0,5-1mg/kg, por via oral, a cada 24 horas. O antagonista H₁ de eleição para diminuir os efeitos da liberação da histamina na vasculatura periférica e na cicatrização de feridas é a Difenidramina

2-4mg/kg, por via oral, a cada 24 horas. A Prednisolona também é utilizada com frequência como terapia antes, durante e pós qualquer manobra terapêutica que induza a liberação dos grânulos mastocitários, como no caso de cirurgia ou radioterapia, para reduzir a gravidade dos efeitos (BLACKWOOD *et al.*, 2012).

4 RELATO DE CASO

Foi atendido em uma clínica veterinária, na cidade de Feira de Santana/BA em julho de 2020, um felino macho, SRD (sem raça definida) com 10 meses de idade, pesando 5,4 kg, castrado e que apresentava histórico de aparecimento de pequenas nodulações em pele nos membros pélvicos e torácicos há dois meses. Durante a anamnese a tutora relatou normorexia, normoquesia e normodipsia. Relatou a presença de nódulos há dois meses e que os mesmos não aumentaram de tamanho, negou prurido no local e que o paciente estava ativo.

No exame clínico geral, o animal apresentava-se normohidratado, mucosas normocoradas, linfonodos não reagentes, bom escore corporal e parâmetros fisiológicos dentro do valor de normalidade para a espécie. No exame específico observou-se a presença de alguns nódulos em pele (intradérmicos) com cerca de 0,3 – 0,5 centímetros, consistentes, firmes e delimitado a pele, pele com coloração avermelhada na região medial dos membros torácicos direito e esquerdo e na região posterior do membro pélvico direito. O paciente não demonstrou desconforto ou dor à palpação.

Foi realizada a coleta de material para citologia de nódulos, através da técnica de PAAF (punção aspirativa por agulha fina). Como resultado do exame a amostra foi sugestiva para MCT de baixo grau por apresentar amostra de celularidade baixa composta predominantemente por mastócitos moderadamente diferenciados. Notaram-se discretas anisocitose e anisocariose, citoplasma apresentando moderada quantidade de grânulos metacromáticos, núcleo oval a redondo com cromatina moderadamente condensada, ocasionais eosinófilos e presença de grânulos livres ao fundo da lâmina. Assim novos exames foram solicitados: como Radiografia de tórax (RX), Ultrassonografia abdominal, Hemograma, Função hepática, Função renal, Glicemia, Proteínas totais e frações além da avaliação com oncologista para a retirada cirúrgica dos nódulos.

Após 20 dias foi observado o aumento do tamanho dos nódulos e a disposição dos mesmos no formato de “colar de pérolas”. Os resultados dos exames estavam todos dentro da normalidade e indicou-se como conduta terapêutica a retirada cirúrgica dos nódulos.

O procedimento cirúrgico foi realizado com incisão elíptica ao redor dos nódulos seguindo os princípios da cirurgia oncológica (cerca de 3 cm de tecido

íntegro margens laterais e profunda). Foi realizado a divulsão do tecido subcutâneo com tesoura de metzenbaum e hemostasia dos vasos com ligaduras com fio monofilamentar 3-0. Para síntese foi realizado suturas de aproximação em padrão Walking Suture com fio Vicryl multifilamentar absorvível 3-0, sutura intradérmica em padrão simples continua com fio Vicryl multifilamentar absorvível 3-0 e pele em padrão Sultan com fio Nylon inabsorvível 4-0. Após o término do procedimento cirúrgico foi realizado bandagem compressiva para conforto e evitar formação de seroma.

Para o pós-operatório foi prescrito para uso oral: Omeprazol 10 mg (Gaviz V®, Agener União, Brasil), 1 mg/kg, em jejum, uma vez ao dia (SID), durante 10 dias; *Amoxicilina* + *Clavulanato* de potássio 50 mg (Agemoxi®, Agener União, Brasil), 12,5mg/kg duas vezes ao dia (BID) durante 10 dias; Meloxicam 0,5 mg (Flamavet®, Agener União, Brasil), 0,1mg/kg, SID durante 5 dias; Cloridrato de Tramadol 12 mg (Cronidor®, Agener União, Brasil), 2 mg/kg três vezes ao dia (TID) durante 4 dias; Dipirona Sódica (Dipirona Gotas®, Biovet, Brasil), 25 mg/kg BID durante 4 dias. Parauso tópico foi prescrito cicatrizante à base de Tartarato de Ketanserina e Asiaticosídeo (Regepil®, Ourofino, Brasil), após limpeza com solução fisiológica, realizar curativo e repetir procedimento a duas vezes ao dia até cicatrização total da lesão. Foi recomendado a utilização do colar elizabetano até a retirada dos pontos, além da restrição de espaço e realização de massagem para drenagem linfática de membros. Foi orientado à tutora aguardar os resultados da biópsia.

O paciente retornou após 7 dias do procedimento cirúrgico e como resultado do exame histopatológico observou-se derme com intenso infiltrado constituído por mastócitos e eosinófilos, distribuído de forma multifocal a coalescente, acompanhado por discreto edema e hemorragia, amostras com margens exíguas e linfonodo com pequena quantidade de mastócitos em seio subcapsular, sendo assim sugestivo de mastocitose cutânea. A tutora relatou que mesmo com todos cuidados recomendados, houve infecção em pontos no membro torácico esquerdo (Figura 7). Ao exame clínico, o animal apresentava todos os parâmetros clínicos dentro da normalidade para a espécie, além de apresentar-se ativo. Foi constatado infecção dos pontos do membro torácico esquerdo, porém boa cicatrização nos outros dois membros (Figura 8).

Figura 7 - Fotografia da ferida cirurgica em membro pelvico esquerdo de felino submetido a exceresse de nódulos de mastocitose, demonstrando infecção da região adjacente aos pontos.



Fonte: Clínica Veterinária Alpha Vet, 2020.

Figura 8 - Fotografia da ferida cirurgica em membro pelvico direito de felino submetido a exceresse de nódulos de mastocitose, demonstrando região adjacente aos pontos.



Fonte: Clínica Veterinária Alpha Vet, 2020.

Duas semanas após a revisão, foi realizada a primeira sessão de eletroquimioterapia nas feridas cirúrgicas com a utilização de Bleomicina na dose de 15 mg/m² intravenosa, o animal ficou internado por 12 horas para observação pós procedimento. Não ocorreu nenhuma intercorrência, desta forma foi marcada

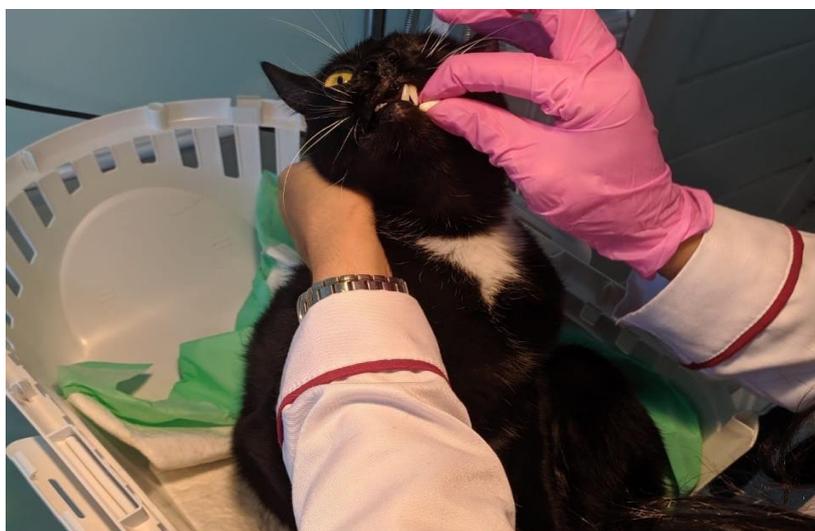
a segunda sessão de eletroquimioterapia para semana seguinte.

Na segunda sessão de eletroquimioterapia notou-se o aparecimento de novas lesões com rápida evolução e por isso trocou-se o quimioterápico para Carboplatina na dose de 200 mg/m² intravenosa, novamente o animal ficou internado para observação. Foi prescrito desta vez pela Oncologista Prednisolona 5mg, 1mg/kg SID durante 5 dias; Tramadol 12mg, 2mg/kg, TID durante 3 dias; Dipirona gotas, 25 mg/kg, BID durante 4 dias; Omeprazol 10mg, 1mg/kg, SID durante 10 dias; e Ursacol 50mg, 10mg/kg, SID, durante 15 dias; e repetição de hemograma, ALT e GGT, que caso estivessem dentro da normalidade seria indicado o tratamento com sessões de quimioterapia convencional.

Com resultados de exames laboratoriais dentro dos valores de normalidade, foi realizada a primeira sessão de quimioterapia convencional a utilizando Lomustina seis dias após a sessão de eletroquimioterapia.

Após 28 dias realizou-se a segunda sessão de quimioterapia convencional coma utilização do quimioterápico Lomustina 70 mg/m² de uso oral (Figura 9), sendo prescrito a administração de Omeprazol 10 mg (1 mg/kg, SID, por 15 dias), Homeopatia Pró fígado® (Uma borrifada, TID, por 21 dias), Cloridrato de Ondasetrona 4 mg (0,3 mg/kg, TID, por 3 dias) caso tivesse vômito e administração do Probiótico (2 g, SID, por 7 dias) caso apresentasse diarreia. Tutora relatou que em nenhuma das sessões do tratamento o animal apresentou mudança de comportamento, vômito ou diarreia.

Figura 9 – Fotografia da segunda sessão de quimioterapia convencional com administração de Lomustina oral em um felino.



Fonte: Clínica Veterinária Alpha Vet, 2021.

A terceira sessão de quimioterapia convencional foi realizada após os 28 dias da 2ª sessão sem intercorrências. No exame físico foi observado a recidiva de lesões e foi recomendado à tutora mais uma sessão de eletroquimioterapia nas novas lesões juntamente com a quimioterapia convencional na próxima sessão, além da redução entre os intervalos de uma sessão e outra para 21 dias.

Após 21 dias realizou-se a 4ª sessão de quimioterapia convencional juntamente com uma sessão de eletroquimioterapia nas lesões. Na 5ª sessão de quimioterapia e de eletroquimioterapia, foi observado no exame físico uma área avermelhada no membro pélvico esquerdo (Figura 10), no local onde foi realizado a eletroquimioterapia. Dois dias após a sessão os valores de ureia e creatinina estavam acima dos valores de normalidade, e ao exame de ultrassonografia observou-se um processo inicial de nefrite bilateral. Com intuito de melhorar a função renal, o paciente foi internado por 48 horas e foi feita fluidoterapia com Ringer com Lactato 10 ml/h.

Figura 10 - Fotografia do membro pélvico direito de felino, demonstrando área avermelhada após sessão de eletroquimioterapia.



Fonte: Clínica Veterinária Alpha Vet, 2021.

A tutora relatou o aparecimento de novos nódulos com cerca de 0,3 a 0,5 cm (Figuras 11 e 12). A Veterinária Oncologista mudou o quimioterápico para Vimblastina 1,8 mg/m² intravenosa com o intervalo de 15 dias entre as sessões. Realizou-se a primeira sessão de quimioterapia e foi esclarecido a tutora que o

paciente poderia apresentar reações adversas dentre 5 a 7 dias após a utilização do novo quimioterápico.

Figura 11 - Fotografia de novos nódulos em membro torácico esquerdo, em animal submetido a quimioterapia.



Fonte: Clínica Veterinária Alpha Vet, 2021.

Figura 12 - Fotografia de novos nódulos em membro posterior direito, em animal submetido a quimioterapia.



Fonte: Clínica Veterinária Alpha Vet, 2021.

Dois dias após a sessão de quimioterapia foi feita uma revisão a domicílio, o animal se apresentava ativo, normocorado, normohidratado e sem alterações nos parâmetros fisiológicos (temperatura, frequência respiratória e cardíaca), ao

exame específico foi observado regressão no tamanho dos nódulos (Figura 13). No entanto, três dias após a visita, tutora entrou em contato com a clínica relatando que o animal apresentava febre, apatia e hiporexia, foi orientado a administração da Dipirona três vezes ao dia e utilização de compressa de água fria nas extremidades do animal, houve controle da temperatura e o quadro clínico foi normalizado. Repetiram-se os exames de hemograma, glicemia, função renal e hepática, os quais se apresentaram com os valores dentro do padrão de normalidade.

Figura 13 - Fotografia da evolução dos nódulos em membro posterior direito após mudança de protocolo de quimioterapia.



Fonte: Clínica Veterinária Alpha Vet, 2021.

Uma semana após o último exame de sangue, foi realizada a segunda sessão de quimioterapia com Vimblastina, no entanto, a dose foi reduzida para 1,5 mg/m² devido as alterações relatadas na sessão anterior. No exame físico houve remissão total das lesões nodulares em região axilar direita e esquerda, além de lesão em membro posterior direito, próximo a articulação coxofemoral, não foi observado o aparecimento de novos nódulos, indicado assim a manutenção do tratamento a cada quinze dias. A terceira, quarta e quinta sessão de quimioterapia com Vimblastina foram realizadas sem intercorrências, o paciente apresentou queda de pelos e perda de peso progressiva desde o início do tratamento, porém apresentou-se ativo, normorexia, normoquesia, normodipsia e sem novas lesões

ou indícios de recidiva. Na sexta sessão de quimioterapia foi observado nova recidiva das nodulações, fato esse que levou o aumento da dose de Vimblastina para 1,8 mg/m², por mais 6 sessões de quimioterapia convencional, totalizando 12 sessões. Foi prescrito a administração oral de Prednisolona 1mg/kg, SID, durante 5 primeiros dias e diminuindo para 0,5 mg/kg, SID, por mais 5 dias, Omeprazol 1 mg/kg, SID, por 10 dias e Dipirona Gotas, 1 gota/kg, BID, durante 3 dias. Até o presente momento o paciente segue em tratamento.

5 DISCUSSÃO

A mastocitose cutânea e o MCT fazem parte de um grupo de doenças causadas pela proliferação anormal dos mastócitos, essas alterações são raras no gato e com etiologia pouco entendida (VITALE *et al.*, 1996; VALENT *et al.*, 2005;). No presente relato, o surgimento das lesões ocorreu em um felino macho SRD, com 8 meses de idade, características essas que estão em concordância com citações de autores, que descrevem que a mastocitose cutânea é uma doença que acomete os gatos machos, SRD, jovens de até 4 anos de idade (RAFAEL, 2011) e diferem de casos de MCT, no qual é relatado em fêmeas de meia idade com média de 10 anos e algumas raças como o Siamês como os animais mais afetados (GROSS *et al.*, 2005; TAMM; VAIL, 2007).

Os felinos com mastocitose cutânea ou MCT podem apresentar nódulos discretos ou pápulas miliares, coalescentes, eritema com pele liquenificada, alopecica e prurido em torno das lesões ou de forma generalizada (CARTER; METACALFE, 2007; GROSS *et al.*, 2005), lesões essas que podem regredir espontaneamente em casos de mastocitose ou lesões mais agressivas em casos de MCT, podendo até apresentar metástase da forma visceral em até metade dos casos de lesões múltiplas (VALENT *et al.*, 2001). Os sinais clínicos de ambas doenças condizem com os achados clínicos observados no felino deste relato, no entanto o animal não apresentava prurido, metástase e nem regressão espontânea das lesões.

Assim como descrito na literatura (DOBSON; SCASE, 2007) foi realizado a PAAF no paciente e utilizou a proposta de classificação para tumores mastocitários feita por Kiupel (2011), onde os tumores em baixo ou alto grau, por se tratar de uma classificação que auxilia na determinação do prognóstico e menos subjetiva que a proposta de Patnaik (1984). O resultado foi sugestivo de MCT de baixo grau por apresentar uma amostra predominantemente composta de mastócitos moderadamente diferenciados com citoplasma apresentando moderada quantidade de grânulos metacromáticos, ocasionais eosinófilos e presença de grânulos livres no fundo da lâmina, corroborando a descrição de Ducan e Prasse (1979) em seus estudos de exames citológicos. Mesmo com a presença dessas características na amostra, foi sugerido pelo patologista uma análise histológica para confirmação de

diagnóstico e para graduação histológica igualmente sugerido na literatura por Blackwood (2012).

A fim de pesquisar possibilidade de metástase ou mastocitemia, que é trazido por Valent (2001) como alterações bem comuns em casos de MCTs cutâneos, foram realizados exames complementares como o leucograma, RX de tórax e Ultrassonografia abdominal, os quais não apresentaram nenhuma alteração, trazendo uma ambiguidade se as lesões do felino são referentes a um caso de mastocitose cutânea ou MCT cutâneo, já que a literatura traz esse obstáculo na diferenciação em casos como a do relato, onde a proliferação anormal de mastócitos na pele não apresentam metástase ou mastocitemia (STOCKHAM; SCOTT, 2011).

Segundo Johnson *et al.* (2002), o tratamento de eleição para casos de MCTs não metastáticos em gatos se baseia na retirada cirúrgica dos linfonodos locais e nódulos com margem cirúrgica de 3 cm e uma margem de profundidade de pelo menos um plano fascial, a mesma técnica que foi adotada pelo cirurgião na retirada das nodulações e linfonodos em membros torácicos e pélvico direito a fim de reduzir possibilidade de recidiva assim como indicado por Daleck (2009).

A histopatologia diferiu da citologia, trouxe a mastocitose cutânea como resultado sugestivo, frente à idade do paciente, histórico de lesões multifocais e coalescentes, associadas aos achados histopatológicos com hiperplasia de folículos secundários do linfonodo e presença de mastócitos em seio subcapsular, condizentes aos achados de mastocitose cutânea não neoplásica descritas por Rafael (2011) e Vitale (1996).

Como os resultados da histopatologia e PAAF foram sugestivos, preconizou-se a realização de tratamento complementar com eletroquimioterapia (ECT) que mostrou resultados promissores quando são utilizados de forma adjuvantes à intervenção cirúrgica e com baixos efeitos colaterais segundo Daleck *et al.* (2009), efeitos estes que não foram observados no felino do relato.

A ECT foi realizada com a administração do quimioterápico Bleomicina na dose de 15 mg/m², IV como descrito por Gothelf (2003) e uma segunda sessão de ECT com Carboplatina na dose de 200 mg/m² intravenosa. A Carboplatina é pouco trazida na literatura por ser um tratamento mais recente, mas possui efeitos semelhantes a Cisplatina que é bastante relatada, porém com menos efeitos

adversos segundo Husain *et al.* (2001). Cassali *et al.* (2014) e Husain *et al.* (2001) utilizaram doses maiores para o protocolo, neste relato a dose foi reduzida a fim de ser ajustada conforme a resposta e reações apresentadas pelo paciente.

De acordo com Gothelf, 2003, margens cirúrgicas exíguas com a utilização da eletroquimioterapia como adjuvante apresenta bons resultados, diferindo desse trabalho em que apareceram novas lesões desde a segunda sessão de ECT mesmo com margens cirúrgicas amplas, tendo que associar um novo protocolo de quimioterapia convencional com Lomustina 70 mg/m², VO a cada 28 dias, em 12 sessões, um dos protocolos que podem ser utilizados em casos de MCTs como Blackwood (2012) descreve, porém Daleck *et al.* (2009) afirmam que sua maior eficiência seria como terapia neoadjuvante em duas sessões ou em protocolos associadas a Vimblastina.

Assim como Hosoya *et al.* (2009) observaram os efeitos hepatotóxicos com o uso de Lomustina, para este paciente foi prescrito protetor hepático a fim de reduzir efeitos hepatotóxicos, juntamente com o acompanhamento de hemograma e perfil hepático anterior a cada sessão de quimioterapia os quais se permaneceram dentro do padrão de normalidade para espécie possivelmente pelo uso do fármaco protetor.

Com o surgimento de novas lesões após três sessões de Lomustina, sugeriu-se associar a quimioterapia convencional a mais uma sessão de ECT, bem como redução para 21 dias entre as sessões, como trazido na literatura por Daleck (2009) que indica o intervalo menor entre sessões, para resultados satisfatórios.

Hosoya *et al.* (2009) e Kristal *et al.* (2004) mostraram que a dosagem e a frequência de uso da Lomustina estão relacionadas com os efeitos adversos e seu potencial nefrotóxico, o mesmo resultado foi observado no paciente duas sessões após mudança no protocolo, através de resultados de ureia e creatinina que se encontravam acima dos valores da normalidade e por exame de ultrassom que indicou um processo inicial de nefrite bilateral.

Corroborando com Daleck *et al.* (2009) e Ginn (1996) que evidenciaram que a Lomustina apresenta resposta temporária com duração que pode variar de 40 a 70 dias em média em caso de MCT cutâneo foi constatado que a recidiva das lesões ocorreu devido a uma possível resistência ao protocolo com Lomustina após 80 dias em média de tratamento.

Devido as alterações observadas foi preferível iniciar um novo protocolo com Vimblastina 1,8 mg/m² intravenosa a cada 15 dias, dose mais baixa que a trazida na literatura por Blackwood (2012) a fim de reduzir possíveis adversidades, não obstante o animal apresentou febre, apatia e hiporexia cinco dias após a administração do quimioterápico. O quadro clínico do animal foi normalizado e então foi deliberado a redução das doses de Vimblastina para 1,5mgm² para conseqüente redução de efeitos adversos assim como Hosoya *et al.* (2009) indicam.

Subsequente 5 sessões de Vimblastina houve remissão das lesões evidenciando ação antineoplásica, no entanto, houve recidiva de nodulações após a sexta sessão de quimioterapia, fato que parece estar ligado com a dose reduzida de Vimblastina, preconizou-se o retorno para dose inicial de 1,8 mg/m² e a associação com administração via oral de Prednisolona 1 mg/kg durante 5 dias, protocolo trazido pela literatura por Blackwood (2010) e McCaw *et al.* (1994), como de primeira linha para casos de MCT e com bons resultados descritos por Daleck *et al.* (2009) para MCTs de alto grau após ressecção cirúrgica como no caso do paciente em tratamento.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A mastocitose cutânea felina é uma enfermidade difícil de determinar se as lesões são uma reação cutânea ou uma neoplasia mesmo ao exame histopatológico, principalmente quando estão estritas a derme e não se encontram de forma agressiva. No entanto, devido à resposta ao tratamento realizado, mesmo que por um período, pode-se dizer que se trata de um caso de mastocitoma cutâneo. A remoção cirúrgica auxilia na eficácia do tratamento, porém torna-se necessário a associação com quimioterapia devido à possibilidade de recidivas e metástase. Podemos concluir que é de extrema importância os exames de acompanhamento tanto para acompanhar a evolução da enfermidade como o potencial tóxico dos quimioterápicos, o tempo de tratamento e da adaptação das doses em relação às reações adversas além da possibilidade de recidivas.

REFERÊNCIAS

- AKIN, C. Clonality and molecular pathogenesis of mastocytosis. **Acta Haematologica**. v.114, p. 61-69, 2005.
- ANTOGNONI, M. T.; SPATERNA, A.; LEPRI, E.; FRUGANTI, A.; LAUS, F. Characteristic clinical, haematological, and histopathological findings in feline mastocytoma. **Veterinary Research Communications**, v. 27(Suppl. 1), p. 727-730, 2003.
- BAKER, K. P.; THOMSETT, L. R. Canine and Feline Dermatology. **Oxford: Blackwell Scientific Publications**, 1990.
- BAKER, R.; LUMSDEN, J. H. The skin. In: BAKER, R.; LUMSDEN, J. H. (Eds.). **Color atlas cytology of the dog and cat**. 1.ed. Ontario: Mosby, Cap.4, p.39-70, 1999.
- BARR, M. C.; BUTT, M. T.; ANDERSON, K. L.; *et al.* Spinal lymphosarcoma and disseminated mastocytoma associated with feline immunodeficiency virus infection in a cat. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.202, n.12, p. 1978-1980, 1993.
- BLACKWOOD, L. Tumours of the skin and subcutaneous tissues. In: **BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology**. Ch 12, Dobson, J. M.; Lascelles, B. D. X., eds., Cheltenham, BSAVA Publications, p.13-158, 2010.
- BLACKWOOD, L.; *et al.* European consensus document on mast cell tumours in dogs and cats. **Veterinary and Comparative Oncology**, v.10, n.3, p. 1-29, 2012.
- BOYCE, A. B. Mast cells as sentinels of inflammation. In C.N. SERHAN; P.A. WARD; D.W. GILROY (Eds.), **Fundamentals of inflammation**, p. 65-73, 2010.
- BROWN, C. A.; CHALMERS, S. A. Diffuse Cutaneous Mastocytosis in a Cat. **Veterinary Pathology Online**, v.27, n.5, p. 366-369, 1990.
- CAMPS-PALAU, M. A.; LEIBMAN, N. F.; ELMSLIE, R.; *et al.* Treatment of canine mast cell tumours with vinblastine, cyclophosphamide and prednisone: 35 cases (1997-2004). **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 5, n.3, p 156-167, 2007.
- CARTER, M. C.; METCALFE, D. D. Biology of mast cells and the mastocytosis syndrome. In: WOLFF, K.; GOLDSMITH, L. A.; KATZ, S. I.; *et al.* **Dermatology In General Medicine**. 7. ed. New York: McGraw-Hill Companies Inc, p1434-1443, 2007.
- CARTER, M. C.; METCALFE, D. D.; KOMAROW, H. D. Mastocytosis. **Immunology and Allergy Clinics of North America**. v. 34, n. 1, p. 181-96, 2014.
- CASSALI, G. D.; *et al.* Consensus for the Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine mammary Tumors. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, Jaboticabal, v. 7, n. 2, p. 38-69, 2014.

- CASTELLS, M. (2006) Mast Cell Mediators in Allergic Inflammation and Mastocytosis. **Immunology and Allergy Clinics of North America.**, v. 26, n.3, p. 465-485, 2006.
- CRIADO, P. R. Histamina, receptores de histamina e anti-histamínicos: novos conceitos. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 85, n. 2, p. 195-210, abr. 2010. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962010000200010&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 06 março de 2021. <https://doi.org/10.1590/S0365-05962010000200010>.
- DALECK, C. R.; ROCHA, N. S.; FURLANI, J. M.; CESAR, J. R. F. Mastocitoma. **Oncologia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, p. 282-291, 2009;
- DE NARDI, A. B.; RODASKI, S.; SOUSA, R. S. *et al.* Prevalência de neoplasias e modalidades de tratamentos em cães atendidos no hospital veterinário da Universidade Federal do Paraná. **Archives of Veterinary Science.**, v.7, p.15-26, 2002.
- DOBSON, J. M.; SCASE, T. Advances in the diagnosis and management of cutaneous mast cell tumours in dogs. **Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v.48, n.8, p.424-431, 2007.
- FOX, L. E. Mast cell tumors. In: MORRISON, W.B. (Ed.). *Cancer in dogs and cats medical and surgical management*. 1.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1998. Cap.30, p.479-488.
- GATELY, D. P.; HOWELL, S. B. Cellular accumulation of the anticancer agent cisplatin: a review. *Br. Journal Cancer*. v.67, p. 1171-1176, 1993.
- GINN, P.E. Immunohistochemical detection of P-glycoprotein in formalin-fixed and paraffin-embedded normal and neoplastic canine tissues. **Veterinary Pathology**, v.33, p. 533-541, 1996.
- GOMES, I.; MATHUR, S. K.; ESPENSHADE, B. M.; MORI, Y.; VARGA, J.; ACKERMAN, S. J. Eosinophilfibroblast interactions induce fibroblast IL-6 secretion and extracellular matrix gene expression: Implications in fibrogenesis. **Journal of Allergy Clinical Immunology**. v.116, n. 4, p. 796-804, 2005.
- GORDON, J. R.; GALLI, S. J. Release of both preformed and newly synthesized tumor necrosis factor α (TNF- α)/cachectin by mouse mast cells stimulated via the Fc ϵ RI. A mechanism for the sustained action of mast cell-derived TNF- α during IgE-dependent biological res. **Journal of Experimental Medicine**. v. 174, n.1, p.103-107, 1991.
- GOTHELF, A.; MIR, L. M; GEHL, J., Electrochemotherapy: results of cancer treatment using enhanced delivery of bleomycin by electroporation. **Cancer Treatment Reviews**. v.29, n.5, p. 371-387, 2003.
- GOVIER, S. M. Principles of Treatment for Mast Cell Tumors. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v.18, n. 2, p. 103-106, 2003.

GROSS, T. L.; IHRKE, P. J.; WALDER, E. J.; e AFFOLTER, V. K. Mast cell tumors. In **Skin diseases of the dog and cat: clinical and histopathologic diagnosis**, Oxford: Blackwell Science, 2 ed., p. 853- 865, 2005.

HORTA, R., S. Oncologia em pequenos animais. Prefácio. **Cadernos Técnicos de veterinária e zootecnia**. FEP MVZ Editora, ed., n. 70, 2013.

HOSOYA, K.; KISSEBERTH, W. C.; ALVAREZ, F. J. *et al.* Adjuvant CCNU (lomustine) and prednisone chemotherapy for dogs with incompletely excised grade 2 mast cell tumours. **Journal of the American Animal Hospital Association**. v. 45 p. 14-18, 2009.

HUSAIN, K.; WHITWORTH, C.; SOMANI, S. M.; *et al.* Carboplatin-induced oxidative stress in rat cochlea. **Hearing research**. v. 159, n (1-2), p.14-22, 2001.

ISOTANI, M.; TAMURA, K.; YAGIHARA, H.; *et al.* Identification of a c-kit exon 8 internal tandem duplication in a feline mast cell tumor case and its favorable response to the tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v.114, n.1-2, p. 168-172, 2006.

JOHNSON, T. O.; SCHULMAN, F. Y.; LIPSCOMB, T. P.; *et al.* Histopathology and biologic behavior of pleomorphic cutaneous mast cell tumours in fifteen cats. **Veterinary Pathology**, v. 39, p. 452-457, 2002.

KATSAMBAS, A. D.; KARPOUZIS, A. J.; KOUMANTAKI-MATHIOUDAKI, E.; *et al.* Mastocytosis with skin manifestations: current status. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 13, p. 155-165, 1999.

KIUPEL, M.; *et al.* Proposal of a twotier histologic grading system for canine cutaneous mast cell tumors to more accurately predict biological behavior. **Veterinary Pathology**, v.48, p.147- 155, 2011.

KRISTAL, O.; RASSINICK, K. M.; GLIATOO, J. M., *et al.* Hepatotoxicity associated 9 with CCNU (lomustine) chemotherapy in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine** v.10, n.18, p.75-80, 2004.

LARUE, S. M.; GORDON, I. K. Radiation therapy. **Small animal clinical oncology** 5.ed. Philadelphia: Saunders, Cap. 12, p. 180-197, 2013.

LITSTER, A. L.; SORENMO, K. U. Characterisation of the signalment, clinical and survival characteristics of 41 cats with mast cell neoplasia. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 8, p. 177-183, 2006.

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

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

LONDON, C. A.; THAMM, D. H. Mast cell tumors. In: WITHROW, S. J.; MACEWEN, E. G. **Small Animal Clinical Oncology**, 5 ed., WITHROW, S., VAIL, D., PAGE, R., St Louis, Missouri: Elsevier Inc., p. 335-355, 2013.

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

LOVENBERG, T. W.; ROLAND, B. L.; WILSON, S. J.; *et al.* Cloning and functionalexpression of the human histamine H3 receptor. **Molecular Pharmacology**. v.55, n.6, p.1101-7, 1999.

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

MCCAW, D. L.; *et al.* Response of canine mast cell tumors to treatment with oralprednisolone. **Journal of Veterinary Internal Medicine**; v.8, p. 406-408, 1994.

METCALFE, D. D., Baram, D. & Mekori, Y. A. Mast cells. **Physiological Reviews**, v.77, p.1033-1079, 1997.

MILLER, M. A.; NELSON, S. L.; TURK, J. R.; *et al.* Cutaneous Neoplasia in 340Cats. **Veterinary Pathology**. v.28, p.389-395,1991.

MILLER, W. H.; GRIFFIN, C. E.; CAMPBELL, K. L. Muller e Kirk's. **Small AnimalDermatology**, 7ed. Elsevier, p. 948, 2013

MIKLAVCIC, D.; BERAUS, K.; SEMROV, D.; *et al.* The importance of electric field distribution for effective in vivo electroporation of tissues. **Biophys Journal**. V. 74, p. 2152 - 2158, 1998.

MONTRUCCHIO, G.; ALLOATTI, G.; CAMUSSI, G. Role of Platelet-Activating Factorin Cardiovascular Pathophysiology, **Physiological Reviews**. v. 80, p. 1669-1699, 2000.

NOLI, C.; COLOMBO, S.; ABRAMO, F.; SCARAMPELLA, F. Papular eosinophilic/mastocytic dermatitis (feline urticaria pigmentosa) in Devon Rex cats: Adistinct disease entity or a histopathological reaction pattern? **Veterinary Dermatology**, v.15, p. 253-259, 2004.

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

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

PAVANELLI, M. F.; SPITZNER, F. L. Trombocitopenia Induzida por Heparina: Revisão da Literatura. **UNOPAR Científica. Ciências biológicas e da saúde**, vol.13, 2011.

PLIER, M. L.; MACWILLIAMS P. S. Systemic Mastocytosis and Mast cell Leukemia. In: FELDMAN B. F., ZINKL J. G.; JAIN N. C. **Schalm's Veterinary Hematology**. 5.ed. Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins, cap. 110, p.747-754, 2000.

RAFAEL, T. J. Proliferação de mastócitos em felinos: Imunomarcção para CD117 e MMP-9. **Dissertação de Mestrado em Medicina Veterinária**. Universidade Técnica de Lisboa. Lisboa, 2011.

RESENDE, M. M.; MILL, J. G. Vias Alternativas de Produção de Angiotensina II e sua Importância em Condições Fisiológicas ou Fisiopatológicas. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, 2002.

ROBBIE-RYAN, M.; BROWN, M.A. The role of mast cells in allergy and autoimmunity. **Current Opinion in Immunology**, London, v. 14, n.6 p. 728-733, 2002.

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

ROGERS, K. S. Mast cell disease. In ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C., **Veterinary Internal Medicine**. Missouri: Elsevier - Health Sciences Division, 7 ed., p.2193-2199, 2009.

SABATTINI, S.; BETTINI, G. Prognostic Value of Histologic and Immunohistochemical Features in Feline Cutaneous Mast Cell Tumors. **Veterinary Pathology**, v. 47, n. 4, p. 643-653, 2010.

SERSA, G.; CEMAZAR, M.; RUDOLF, Z. Electrochemotherapy: advantages and drawbacks in treatment of cancer patients. **Cancer Therapy**, v.1, p. 133 - 142, 2003.

SERSA, G.; MIKLAVCIC, D.; CEMAZAR, M. Electrochemotherapy in treatment oftumours. Eur. **Journal Surgery Oncology**. v.34, p. 232 - 240, 2008.

SHAKOORY, B. et al. The role of human mast cell-derived cytokines in eosinophilbiology. **Journal Interferon Cytokine Resersh**, v. 24, n. 5, p. 271-281, 2004.

SPUGNINI, E. P.; VINCENZI, B.; BALD, I. F.; CITRO, G.; BALDI, A. Adjuvant electrochemotherapy for the treatment of incompletely resected canine mast celltumors. **Anticancer Research**. v. 26, n.6B, p. 4585-9. PMID: 17201181, 2006.

STANCLIFT, R. M.; GILSON, S. D. Avaliação da administração de prednisona neoadjuvante e excisão cirúrgica no tratamento de mastócitos

cutâneos em cães. **Jornal da American Veterinary Medical Association**, v. 232, p. 53 - 62.2008.

STOCKHAM, S. L.; SCOTT, M. A. **Fundamentos de patologia clínica veterinária**.2.ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. p. 719, 2011

STREFEZZI, R. D. F.; KLEEB, S. R; XAVIER, J. G.; CATÃO-DIAS, J. L. Prognostic indicators for mast cell tumors. **Brazilian Journal Vet Pathol**. v. 2, n.2, p. 110-121,2009.

TAM, E. K.; CAUGHEY, G. H. Degradation of airway neuropeptides by human lung tryptase. **American Journal of Respirator Cellular and Molecular Biology**, v. 3, n.1, p. 27-32, 1990.

TAMZALI, Y.; TEISSIE, J.; ROLS, M. P. Cutaneous tumor treatment by electrochemotherapy: Preliminary clinical results in horse sarcoids. **Revue Med Veterinary**, v. 152, p. 605 - 609, 2001.

THAMM, D. H.; VAIL, D. M. Tumores de mastócitos. In: **Oncologia Clínica de Pequenos Animais**. 4^a ed., WITHROW, S. J.; VAIL, D. M., eds. St. Louis, Saunders-Elsevier, p. 402-424, 2007.

TOZON, N.; SERSA, G.; CEMAZAR, M. Electrochemotherapy: potentiation of local antitumour effectiveness of cisplatin in dogs and cats. **Anticancer Research**. v. 21,p. 2483-2488, 2001.

TURREL, J. M.; FARELLY, J.; PAGE, R. L.; MCENTEE, M. C. Avaliação da irradiação com estrôncio 90 no tratamento de mastócitos cutâneos em gatos. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. v.228, p. 898 - 901, 2006.

VALENT, P.; AKIN, C., HORNY, H. P.; *et al.* Diagnosis and treatment of systemic mastocytosis: state of the art. **British Journal of Haematology**, v.1 22, n. 5, p. 695-717, 2003.

VALENT, P.; AKIN, C.; SPERR, W. R.; MAYERHOFER, M.; FODINGER, M.; FRITSCHÉ-POLANZ, R. Mastocytosis: pathology, genetics, and current options fortherapy. **Leuk Lymphoma**. v. 46, p. 35-48, 2005.

VALENT, P.; *et al.* Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. **Leukemia Research**, v.25, n.7, p.603-625, 2001.

VIANA, D.B.; CABRAL, A. P. M.; ENDO, V. T.; *et al.* **Revista de Ciência Veterináriae Saúde Pública**, v.1, s.1, p.90, 2014.

VITALE, C. B.; IHRKE, P. J.; OLIVRY, T.; STANNARD, A. A. Feline urticaria pigmentosa in three related Sphinx cats. **Veterinary Dermatology**, v.7, n.4, p. 227-233, 1996.

WOLDEMESKEL, M.; MERRILL, A.; BROWN C. Significance of cytological smear evaluation in diagnosis of splenic mast cell tumor-associated systemic mastocytosis in a cat (*Felis catus*). **Canadian Veterinary Journal.**, v.58, n.3, p.293-295, 2017.

ZEMKE, D.; YAMINI, B; YUZBASCIYAN-GURKAN, V. Characterization of an 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.