



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA
CAMPUS DE PATOS – PB**

**IDENTIFICAÇÃO DE SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS EM UM CÃO COM
HEMANGIOSSARCOMA CUTÂNEO E EM CADELAS COM NEOPLASIAS
MAMÁRIAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária do Centro de Saúde e Tecnologia Rural da Universidade Federal de Campina Grande, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre.

ALRICÉLIA DA SILVA CAMBOIM

**PATOS – PB
DEZEMBRO - 2015**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA
CAMPUS DE PATOS – PB**

**IDENTIFICAÇÃO DE SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS EM UM CÃO COM
HEMANGIOSSARCOMA CUTÂNEO E EM CADELAS COM NEOPLASIAS
MAMÁRIAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária do Centro de Saúde e Tecnologia Rural da Universidade Federal de Campina Grande, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre.

ALRICÉLIA DA SILVA CAMBOIM

Orientador: Prof. Dr. Almir Pereira de Souza

**PATOS – PB
DEZEMBRO – 2015**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO CSTR

C176i Camboim, Alricélia da Silva
Identificação de síndromes paraneoplásicas em um cão com hemangiossarcoma cutâneo e em cadelas com neoplasias mamárias / Alricélia da Silva Camboim. – Patos, 2016.

76f.: il. color.

Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Saúde e Tecnologia Rural, 2016.

“Orientação: Prof. Dr. Almir Pereira de Souza”

“Coorientação: Profa. Dra. Rosangela Maria Nunes da Silva”

Referências.

1. Bioquímica. 2. Tumores. 3. Eletrocardiografia. 4. Patologia.
5. Canino. I. Título.

CDU 616:619

**IDENTIFICAÇÃO DE SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS EM UM CÃO COM
HEMANGIOSSARCOMA E EM CADELAS COM NEOPLASIAS MAMÁRIAS**

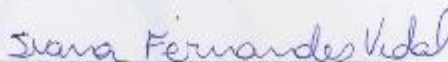
ALRICÉLIA DA SILVA CAMBOIM

Aprovada em 18/12/2015.


BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Almir Pereira de Souza
Unidade Acadêmica de Medicina Veterinária/CSTR/UFCG – Patos/PB
(Orientador)



Dra. Ivana Fernandes Vidal
Departamento de Ciências Veterinárias CCA/UFPB – Areia/PB



Prof. Dr. Patrício Marques de Souza
Unidade Acadêmica de Ciências da Saúde/CCBS/UFCG – Campina Grande-PB

PATOS

2015

DEDICATÓRIA

À Deus, autor da minha vida, por todos os benefícios que me tens concedido.
Dele, por Ele e para Ele são todas as coisas. A Ele seja a glória perpetuamente!
E a minha família, minha maior riqueza.

*“Quando o SENHOR trouxe do cativeiro os que voltaram a Sião, estávamos como os
que sonham.
Então a nossa boca se encheu de riso e a nossa língua de cântico; então se dizia entre
os gentios: Grandes coisas fez o Senhor a estes.
Grandes coisas fez o Senhor por nós, pelas quais estamos alegres.
Traz-nos outra vez, ó Senhor, do cativeiro, como as correntes das águas no sul.
Os que semeiam em lágrimas segarão com alegria.
Aquele que leva a preciosa semente, andando e chorando, voltará, sem dúvida, com
alegria, trazendo consigo os seus molhos”. Salmos 126.*

AGRADECIMENTOS

A Deus por me conceder a realização deste sonho. Reconhecendo que todas as coisas provém de Ti, minha fortaleza, fonte inesgotável de amor e misericórdia. Grata sou pela sabedoria conferida e por ter sustentado minha fé e paciência nos momentos difíceis, grandes coisas fez o Senhor por mim e por isso estou alegre. Graças te dou por tudo!

A minha família, um tesouro que Deus me concedeu, por me ensinarem os valores verdadeiramente importantes, especialmente meu pai Gregório e minha mãe Alzenir por todo amor, cuidado e esforços dedicados a mim.

A meus irmãos Alexandro, Alisson e Amanda, meus amados, por todo amor e carinho.

A minha tia Marlene e o seu marido José Paulino por me acolherem em sua casa com muito carinho, sempre me ajudando quando precisava, sou muito grata por tudo que fizeram e fazem por mim.

A minha querida avó Odília pelas orações em meu favor e por todo o apoio.

Ao orientador, Dr. Almir Pereira de Sousa, pela confiança em mim depositada, por todo apoio, disponibilidade, paciência, orientação e ensinamentos que me prestou, levarei sempre comigo a aprendizagem adquirida ao longo desse tempo. Muito obrigada por me ajudar a tornar possível a realização deste sonho!

A minha co-orientadora, professora Dr^a Rosangela Maria Nunes da Silva, pelas orientações e ensinamentos ao longo desses anos, pelo carinho, amor e por suas palavras de incentivo. Serei eternamente grata por tudo.

Á equipe de trabalho Olivia, Atticcus e Vanessa pela ajuda conferida e pelos momentos partilhados. Nossos “muídos e arengas”, nossas dificuldades, nossas descontrações, nossos sonhos, enfim, nossa convivência diária, tornou tudo menos monótono e mais alegre. Não esquecendo ainda de Rodrigo que estava presente no início e Sabrina recentemente ingressa a equipe.

Aos residentes do Hospital Veterinário Aline, Sávio, Raquel, Angélica, Carol, Roana, Eduardo, Thalles, Jefersson, Leonardo, Fábio e Iara, aos pós graduandos Talita, Renato, Alane, Gracineide e a veterinária Rosileide pelas contribuições prestadas. Obrigada a todos!

Aos funcionários do Hospital Veterinário dona Solange, seu Cuité, dona Rilva, Dona Neide, Isabela, Diogo e Gabriela pelo carinho que sempre me trataram e pela disponibilidade para me ajudar sempre que precisei.

Aos professores Fernando Vaz e Sergio Azevedo pela colaboração com este trabalho.

Agradeço a todos que de forma direta ou indireta me ajudaram a chegar até aqui.
Obrigada!

RESUMO

CAMBOIM, A.S. **Identificação de síndromes paraneoplásicas em um cão com hemangiossarcoma cutâneo e em cadelas com neoplasias mamárias.** [Identification of paraneoplastic syndromes in a male dog with skin hemangiosarcoma and in bitches with mammary tumors]. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) 76 f. – Centro de Saúde e Tecnologia Rural, Universidade Federal de Campina Grande, Patos-PB, 2015.

Objetivou-se com este estudo investigar síndromes paraneoplásicas em cães atendidos no HV/UFCG, Campus de Patos-PB. Relata-se um caso de hemangiossarcoma cutâneo em um cão, ressaltando-se os aspectos clínico-patológicos e as alterações paraneoplásicas associadas a esta neoplasia. Neste, foi realizado hemograma, bioquímica hepática e renal, dosagens de eletrólitos e da proteína C reativa, bem como avaliação dos parâmetros clínicos, citologia da massa tumoral, radiografia torácica, ultrassonografia abdominal, eletrocardiograma e exame histopatológico para confirmação do hemangiossarcoma cutâneo. No hemograma as alterações observadas foram eosinofilia e linfopenia, os demais exames séricos apresentaram-se dentro dos padrões de referência para a espécie, não foram observadas presença de metástases nos exames de imagem, bem como nenhuma alteração eletrocardiográfica. Com o objetivo de investigar alterações paraneoplásicas em cadelas com neoplasias mamárias foram utilizadas oito cadelas acometidas com neoplasias mamárias (GN) e cinco animais saudáveis para o grupo controle (GC) e realizou-se em ambos os grupos os mesmos exames realizados no animal do Capítulo I, exceto dosagem de PCR. As alterações observadas nas fêmeas com tumores de mama foram anemia, linfopenia, elevação sérica de GGT, hiperglobulinemia e hiperfosfatemia. Desta forma, conclui-se que, deve-se incluir eosinofilia e linfopenia como manifestações paraneoplásicas em animais com hemangiossarcoma, como também anemia, linfopenia, elevação sérica de GGT, hiperglobulinemia e hiperfosfatemia em cadelas com carcinomas mamários. Tais alterações devem ser consideradas quando na abordagem de pacientes com hemangiossarcoma cutâneo e carcinomas mamários, respectivamente, possibilitando assim, um manejo adequado e prevenindo complicações clínicas decorrentes destas neoplasias.

Palavras chave: Bioquímica, tumores, eletrocardiografia, patologia, canino.

ABSTRACT

CAMBOIM, A.S. **Identification of paraneoplastic syndromes in a male dog with skin and hemangiosarcoma in bitches with mammary tumors.** [Identificação de síndromes paraneoplásicas em um cão com hemangiossarcoma cutâneo e em cadelas com neoplasias mamárias.]. Dissertation (Masters in Veterinary Medicine) – 76 f. Center for Rural Health and Technology, Federal University of Campina Grande, Patos-PB, 2015.

The objective of this study was to research paraneoplastic syndromes in dogs treated at the Veterinary Hospital from the Federal University of Campina Grande, Patos-PB. It is reported a case of cutaneous hemangiosarcoma in a dog, emphasizing the clinical and pathological aspects and paraneoplastic changes associated with this neoplasia. In this, blood count cells was conducted, hepatic and renal biochemistry, electrolyte concentration, and C-reactive protein. It was held also evaluation of clinical parameters of heart rate, respiratory rate, body temperature and arterial blood pressure, cytology from the tumor mass, chest x-ray, abdominal ultrasound, electrocardiogram and histopathological examination to confirm the cutaneous hemangiosarcoma. Blood count cells changes observed were eosinophilia and lymphopenia, serum tests were within the reference standards for the species, there were no metastases on imaging studies as well as no electrocardiographic changes. Aiming to investigate paraneoplastic changes in dogs with mammary tumors, were used eight bitches with breast tumors were used (GN) and five healthy animals to the control group (CG). It was held in both groups the same exams performed in animals of Chapter I, except PCR dosage. The changes observed in females with breast tumors were anemia, lymphopenia, elevated serum GGT, hyperglobulinemia and hyperphosphatemia. Therefore, it is concluded that should be included eosinophilia and lymphopenia and paraneoplastic manifestations in animal with hemangiosarcoma, as well as anemia, lymphopenia, elevated serum levels of GGT, hypergammaglobulinemia and hyperphosphatemia in dogs with mammary carcinomas. Those changes should be considered when the patient approach with cutaneous hemangiosarcoma and breast carcinomas, respectively, thus enabling appropriate management and preventing clinical complications arising from these tumors.

Key words: Bioquimic, Tumors, Eletrocardiography, Patologic, Canine.

SUMÁRIO

	Pág.
LISTA DE TABELAS.....	XI
LISTA DE FIGURAS.....	XII
LISTA DE QUADROS.....	XIII
LISTA DE ABREVIACÕES, SIGLAS E SÍMBOLOS.....	XIV
1 INTRODUÇÃO GERAL.....	16
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	18
3 REFERÊNCIAS	23
4 CAPÍTULO I: Manifestação de síndrome paraneoplásica em um cão com hemangiossarcoma cutâneo – Relato de caso.....	27
Abstract.....	28
Resumo.....	29
Introdução.....	30
Histórico.....	31
Discussão.....	32
Conclusão.....	34
Referências.....	34
5 CAPÍTULO II: Caracterização epidemiológica, clínica e laboratorial de síndromes paraneoplásicas em cadelas com neoplasia mamária.....	41
Abstract.....	42
Resumo.....	43
Introdução.....	44
Material e métodos.....	45
Resultados e discussão.....	47
Conclusões.....	55
Referências.....	56
6 CONCLUSÃO GERAL.....	58
7 ANEXOS.....	59

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO I

	Pág.
Tabela 1 - Valores do hemograma de um cão macho, sem raça definida, 8 anos, com hemangiossarcoma cutâneo, atendido no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Campina Grande, Patos-PB, realizados antes e 15 dias após a cirurgia para exérese da neoplasia.....	39
Tabela 2 - Valores bioquímicos, eletrolíticos e de proteína C reativa de um cão macho, sem raça definida, 8 anos, com hemangiossarcoma cutâneo, atendido no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Campina Grande, Patos-PB, realizados antes e 15 dias após a cirurgia para exérese da neoplasia.....	40

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO I

	Pág.
FIGURA 1 - Figura 1. Canino, macho, formação nodular irregular de 2.5cm x 2.0cm, consistência firme elástica, coloração vermelho escuro, aderido, superfície rugosa e ulcerado, localizado caudalmente na face lateral direita do prepúcio.....	37
FIGURA 2 - Figura 2. Citologia apresentando baixa celularidade, poucas células individuais ovaladas, núcleo ovalado a discretamente arredondado, com cromatina moderadamente grosseira, nucléolos pouco proeminentes e por vezes múltiplos, citoplasma basofílico contendo vacúolos e bordos citoplasmáticos indistintos, imersa em fundo de lâmina contendo inúmeras hemácias. Presença de moderada quantidade de neutrófilos. Panótico. Obj. 100X.....	38

LISTA DE QUADROS

CAPÍTULO II

	Pág.
QUADRO 1 - Medianas das variáveis clínicas frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), temperatura corpórea (TC), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e pressão arterial média (PAM) dos animais sem neoplasias (GC) e com neoplasias mamárias (GN), atendidos no Hospital Veterinário, da Universidade Federal de Campina Grande, Patos-PB, no período de fevereiro a junho de 2015.....	50
QUADRO 2 - Valores medianos das variáveis eletrocardiográficas dos animais sem neoplasias (GC) e com neoplasias mamárias (GN), atendidos no Hospital Veterinário, da Universidade Federal de Campina Grande, Patos-PB, no período de fevereiro a junho de 2015.....	50
QUADRO 3 - Valores medianos das variáveis hematológicas dos animais sem neoplasias (GC) e com neoplasias mamárias (GN), atendidos no Hospital Veterinário, da Universidade Federal de Campina Grande, Patos-PB, no período de fevereiro a junho de 2015.....	52
QUADRO 4 - Valores medianos das variáveis bioquímicas séricas, eletrólitos e de proteína C reativa dos animais sem neoplasias (GC) e com neoplasias mamárias (GN), atendidos no Hospital Veterinário, da Universidade Federal de Campina Grande, Patos-PB, no período de fevereiro a junho de 2015.....	53

LISTA DE ABREVIACÕES, SIGLAS E SÍMBOLOS

°C - Graus Celsius

ALT - Alanina aminotransferase

AST - Aspartato aminotransferase

bpm - Batimentos por minuto

Ca⁺ - Cálcio

CHCM - Concentração de hemoglobina corpuscular média

CID - Coagulação intravascular disseminada

Cl⁻ - Cloro

CMPA - Clínica Médica de Pequenos Animais

EDTA - Ácido Etilenodiamino Tetra-acético

EPO – Eritropoietina

FA - Fosfatase alcalina

FC - Frequência cardíaca

FR - Frequência respiratória

g/dL - Gramas/decilitro

GC – Grupo controle

GGT - Gama glutamil transferase

GN – Grupo neoplasia

HAS - Hemangiossarcoma

HCM - Hemoglobina corpuscular média

HV - Hospital Veterinário

IFN- γ - Interferon gama

Ig – Imunoglobulina

IGF-2 - Fator de crescimento insulino-símile-2

IL - Interleucina

K⁺ - Potássio

mg/dL - Miligramas/decilitro

mg/L - Miligramas/litro

mm³ - Milímetro cúbico

mmHg - Milímetro de mercúrio

mmp – Movimentos por minuto

mv - Milivolts

Na⁺ - Sódio

P - Fósforo

PA - Pressão arterial

PAAF - Punção aspirativa por agulha fina

PAD - Pressão arterial diastólica

PAM - Pressão arterial média

PAS - Pressão arterial sistólica

PCR - Proteína C reativa

PT - Proteínas totais

PTH-Rp - Proteína relacionada ao paratormônio (PTH-rP)

s - Segundos

SPNs - Síndromes paraneoplásicas

TC - Temperatura corporal

TNF- α - Fator de Necrose Tumoral alfa

U/L - Unidades/litro

UFMG - Universidade Federal de Campina Grande

VCM - Volume corpuscular médio

VG - Volume globular

μ L – Microlitro

1 INTRODUÇÃO GERAL

As síndromes paraneoplásicas (SPNs) são um grupo diverso de manifestações clínicas que ocorrem em pacientes oncológicos, seus efeitos geralmente não são relacionados com o tamanho do tumor, a presença de metástases, ou o atividade fisiológica do tecido de origem primária (MEUTEN, 2002).

As causas das SPNs são extremamente variáveis, mas normalmente são produzidas de modo indireto pelas células tumorais, através da produção de substâncias como os hormônios ou seus precursores, fatores de crescimento e interleucinas (IL), como também por reações imunológicas, e ainda, as células neoplásicas podem também produzir receptores hormonais, tornando-se capazes de competir com células que normalmente expressam receptores para determinado tipo de hormônio ou induzir a produção, por células normais, de substâncias que em geral não são produzidas, causando assim alterações em locais distantes dos tumores ou de sua metástases (LUCAS; RODRIGUES, 2015). Todavia, muitas manifestações ainda apresentam etiologia desconhecida (BRASILEIRO FILHO et al., 2009; BERGMAN, 2013).

A incidência das SPNs ainda é pouco conhecida na Medicina Veterinária. Na medicina humana, sabe-se que aproximadamente 75% dos pacientes com câncer, apresentam algum distúrbio paraneoplásico durante a evolução da doença (MORRISON, 2002).

Quando presentes, as SPNs podem reduzir a qualidade de vida e o tempo de sobrevivência dos pacientes, sendo assim, é importante que estas sejam identificadas e tratadas precocemente. As SPNs também podem auxiliar o clínico na monitoração da evolução ou recidiva da neoplasia, como também ajuda a monitorar a resposta à terapia, uma vez que estas, refletem a atividade das células tumorais. E ainda, os sinais clínicos causados podem ser interpretados erroneamente, como um efeito direto do tumor ou do tratamento, e, por fim, pode afetar o estado geral do animal e alterar significativamente o prognóstico (LUCAS; RODRIGUES, 2015).

O hemangiossarcoma (HSA) é uma neoplasia maligna de origem endotelial vascular, de apresentação cutânea incomum, sendo que o seu principal sítio primário é o baço. Sua ocorrência é mais frequente em cães idosos e geralmente manifesta-se como nódulos firmes e elevados, de coloração vermelha escura a roxa e usualmente não ocorre

ulceração. Os sinais clínicos são inespecíficos e variam de acordo com a localização do tumor (FERRAZ et al., 2008; SANTOS; MARUJO, 2012).

Os tumores de mama são as neoplasias mais frequentes em fêmeas caninas e sua incidência tem aumentado substancialmente nos últimos anos, assumindo assim maior importância clínica e epidemiológica. Acomete geralmente animais adultos a idosos, sendo de ocorrência rara nos machos e mais de 60% são malignas, as quais apresentam crescimento invasivo e são na maioria das vezes de evolução rápida, podendo ocorrer metástases tanto pela drenagem linfática quanto pela via hematogena (DE NARDI et al., 2008, SILVA et al 2004).

Tendo em vista que os dados referentes as síndromes paraneoplásicas nestas neoplasias são restritos, torna-se necessário mais estudos sobre tais alterações, uma vez que, as neoplasias são manifestações frequentes na rotina da clínica médica de pequenos animais (ANDRADE et al., 2012). Sendo assim, o reconhecimento das manifestações paraneoplásicas associadas a HSA cutâneo e carcinomas mamários são importantes na abordagem destes pacientes, auxiliando o clínico a estabelecer o diagnóstico e tratamento precoces destas, com o intuito de prevenir complicações clínicas.

Deste modo, objetivou-se com o presente estudo investigar alterações paraneoplásicas em um animal com hemangiossarcoma cutâneo e em cadelas com neoplasias mamárias atendidos no Hospital Veterinário (HV) da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Patos-PB.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Na Medicina Veterinária as principais SPNs descritas incluem as formas gastrointestinais (caquexia e ulceração gastroduodenal), endocrinológicas (hipercalcemia e hipoglicemia), hematológicas (hipergamaglobulinemia, anemia, eritrocitose, leucocitose neutrofílica, leucopenia, trombocitopenia e coagulação intravascular disseminada), cutâneas (dermatofibrose nodular), neurológicas (miastenia gravis), esqueléticas (osteopatia hipertrófica) e febre (MANGIERI, 2008; RIBAS, 2009; DUDA, 2014; SILVA et al., 2014, RIBAS et al., 2015).

Dentre as SPNs que envolve o sistema gastrintestinal, a caquexia cancerosa é a mais comum, ocorrendo em uma diversidade de neoplasias, esta é decorrente de alterações no metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídios (BANKS, 2009). Os fatores desencadeantes incluem o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e o interferon gama (IFN- γ), liberados por macrófagos ou pelas próprias células tumorais (OGILVIE, 1996; OGILVIE, 2004; BRASILEIRO FILHO et al., 2009). É caracterizada por anorexia, emaciação, perda de peso, fraqueza, cansaço, mau desempenho e função imune comprometida, apesar da ingestão nutricional adequada (OGILVIE, 2004).

A caquexia pode levar ao insucesso no tratamento antineoplásico, uma vez que, muitos pacientes são incapazes de se submeter à terapêutica adequada, devido à falta de reserva energética, reduzindo significativamente o tempo de sobrevivência, resultando em um prognóstico desfavorável (BERGMAN, 2007). Deve-se realizar o tratamento sintomático e avaliar individualmente os pacientes (OGILVIE, 2004).

A ulceração gastroduodenal paraneoplásica é resultante do estímulo de receptores H₂ de células parietais gástricas pela histamina, a qual provoca excessiva secreção de ácido clorídrico que, em combinação com danos vasculares, leva ao surgimento de erosões ou úlceras na mucosa, podendo causar anorexia, vômitos, hematoquezia, melena, anemia, dor abdominal e até mesmo perfuração intestinal com peritonite (WELLE et al., 2008; BERGMAN, 2013). Ocorre mais frequentemente em animais com mastocitoma, uma vez que estes, possuem elevada concentração de histamina plasmática, pois os mastócitos neoplásicos apresentam cerca de 25 a 50 vezes mais histamina do que os normais, resultando assim na elevação da concentração de ácido clorídrico. Pode, também, estar associada ao gastrinoma (BERGMAN, 2007; WELLE et al., 2008). O

tratamento consiste na realização de terapias sintomáticas e principalmente no tratamento da neoplasia (BERGMAN, 2013).

Com relação as SPNs endócrinas, a hipercalcemia paraneoplásica é relativamente frequente em muitas neoplasias, pode ocorrer nas formas direta ou indireta (MANGIERI, 2009; JARK et al., 2011). Na primeira situação, as células tumorais passam a sintetizar, de forma desordenada, a proteína relacionada ao paratormônio (PTH-rP). Na forma indireta, a neoplasia produz ou induz a produção de grande quantidade de IL-1 e IL-6, TNF- α e fator de crescimento transformador (OGILVIE, 2004). Essas citocinas, por sua vez induzem a produção excessiva do PTH-rP, levando ao aumento da atividade dos osteoclastos, redução da atividade dos osteoblastos, aumento da excreção renal de fósforo e da reabsorção renal de cálcio, resultando na elevação dos níveis séricos de cálcio (FINORA, 2003; CARDOSO et al., 2004; OGILVIE, 2004; BERGMAN, 2013).

Pacientes com hipercalcemia podem apresentar sintomas de anorexia, poliúria, polidipsia, náuseas, vômitos, constipação, desorientação, arritmias cardíacas, hipertensão, fraqueza muscular, estupor, coma e convulsões (FINORA, 2003; OGILVIE, 2004; CARDOSO et al., 2004).

O tratamento consiste na eliminação da neoplasia e concomitantemente, realiza-se a terapia sintomática para aumentar a excreção renal de cálcio, inibir a reabsorção óssea, deposição em tecidos moles e perda externa (OGILVIE, 1996; FINORA, 2003).

Outra SPN comum em diversas neoplasias é a hipoglicemia, que pode ocorrer devido a secreção de substância similar à insulina, alteração da sensibilidade dos receptores insulínicos e pela maior utilização de glicose por tumores de grande tamanho (SHAW e IHLE, 1999; FINORA, 2003; OGILVIE, 2004; BATTAGLIA et al., 2005; SAKAI et al., 2006; LUCAS; RODRIGUES, 2015).

Os sinais clínicos são observados quando a glicemia é menor que 45 mg/dL, os quais incluem fraqueza, desorientação, tremores musculares, taquicardia, parestia, incoordenação, cegueira, convulsões, coma e óbito. O tratamento de escolha é a remoção completa do tumor, e em alguns casos é necessário realizar concomitantemente o controle da glicose (BATTAGLIA et al., 2005; SAKAI et al., 2006; MANGIERI, 2009).

A anemia é uma das síndromes hematológicas mais comum e está associada a uma grande variedade de tumores e exerce importante influência na qualidade de vida, na resposta à terapia e na sobrevivência dos pacientes, sendo geralmente denominada anemia da doença crônica, apresentando-se geralmente como anemia normocítica normocrômica

arregenerativa, discreta à moderada. Essa síndrome apresenta mecanismos multifatoriais como resultado do sequestro de ferro, redução da meia-vida dos eritrócitos e decréscimo da eritropoiese (MILLER et al., 2009; LUCAS; RODRIGUES, 2015).

O sequestro de ferro ocorre decorrente de alguns fatores como a produção de interleucina-1 pelos neutrófilos no sítio inflamatório, a qual promove o aumento de lactoferrina, uma proteína que possui maior afinidade pelo ferro que a transferrina, dessa forma não há transferência do ferro para as células hematopoiéticas, sendo fagocitada por macrófagos, bloqueando assim, a utilização de ferro armazenado. Além disso, os macrófagos ativados produzem fator TNF- α , que induz a liberação de apoferritina, que, assim como a lactoferrina, liga-se ao ferro sendo fagocitada pelos macrófagos, tornando o ferro indisponível para a formação da hemoglobina (CANÇADO; CHIATTONE, 2002; MANGIERI, 2009).

Com relação ao decréscimo da sobrevida das hemácias, este também é devido à produção de interleucina-1, que causa hemólise seletiva de hemácias jovens no sistema reticuloendotelial, como também o processo neoplásico desencadeia hiperatividade do sistema fagocítico mononuclear que, associado ao dano oxidativo à membrana das hemácias, culmina em redução do tempo de sobrevida dessas células (STOCKHAM; SCOTT, 2011).

A redução da eritropoiese está associada a uma deficiência relativa de eritropoietina (EPO), ou seja, não ocorre alteração na produção desta, porém a produção de anticorpos anti-EPO e liberação de citocinas inflamatórias, impedem sua atividade normal e além disso, a exposição contínua ao TNF- α diminui a formação de colônias eritróides e sua afinidade à eritropoietina, reduzindo ainda mais a eritropoiese (MANGIERI, 2009).

Pode ocorrer ainda anemia decorrente de hipoplasia medular associada ao hiperestrogenismo nos casos tumores de células da granulosa do ovário, nas fêmeas, e em machos com sertolioma, como também anemia hemolítica microangiopática, associada principalmente à hemangiossarcoma e tumores hepáticos e anemia hemolítica imunomediada em tumores hemolinfáticos (BERGMAN, 2013).

O tratamento de escolha é a eliminação da condição neoplásica, associada ao sulfato ferroso quando há redução acentuada na concentração de ferro sérico e transfusão sanguínea quando necessária (OGILVIE, 2004).

A eritrocitose, porém, é uma SPN rara, na qual a EPO tem suas concentrações aumentadas devido alguns mecanismos promovidos pela ação tumoral, como aumento na produção de EPO; indução de hipóxia pelo efeito expansivo e elaboração de um fator induzido ou alteração induzida pelo tumor no metabolismo da eritropoetina, fatores estes, que estimula sua liberação promovendo aumento sérico (DURNO et al., 2011).

Os sinais clínicos desta síndrome incluem letargia, depressão, anorexia, poliúria e polidipsia. O tratamento de escolha é a remoção cirúrgica do tumor, além do uso de agente quimioterápico que induz supressão da medula óssea (OGILVIE, 2004).

Tumores associados com eritrocitose incluem tumores renais (primário e secundário), tumores de pulmão, linfoma cecal, leiomiossarcoma, fibrossarcoma nasal e tumores venéreos transmissíveis (BERGMAN, 2007).

Outra síndrome hematológica relativamente comum é a leucocitose neutrofílica, que ocorre quando certas citocinas ou fatores de crescimento hematopoiético como o fator estimulador de colônias dos granulócitos (G-CSF) e o fator estimulador de colônias dos granulócitos macrófagos (GM-CSF) são liberados pelas células neoplásicas, causando aumento na produção de neutrófilos pela medula (OGILVIE, 1996; OGILVIE, 2004; DITTRICH et al., 2005).

A eosinofilia é uma SPN associada principalmente com linfoma de células T, mastocitoma e neoplasias mamárias, a qual, acredita-se que é resultante do mecanismo de ação promovido pelas substâncias liberadas pelas células tumorais entre elas TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-5 que estimulam o aumento na produção de eosinófilos (MARCHETTI et al., 2005; CHILDRESS, 2012; DUDA, 2014).

A trombocitopenia é uma SPN que representa uma condição séria, independentemente de sua etiologia, é decorrente da formação de anticorpos antiplaquetários ou da reatividade cruzada de antígenos de plaquetas e antígenos tumorais (BANKS, 2009).

A coagulação intravascular disseminada (CID) é uma síndrome decorrente da formação excessiva de trombos em múltiplos órgãos. O mecanismo desencadeante envolve a interações entre substâncias produzidas pelo tumor, células mononucleares, citocinas e endotélio anormal. Acredita-se que a formação inicial do coágulo ocorre pela liberação de proteínas pró-coagulantes pelos tumores e monócitos, como também substâncias pró agregantes de plaquetas. Associado a isso, ocorre liberação de TNF- α por macrófagos, que promove alteração da superfície endotelial, expondo o colágeno

subendotelial dos vasos danificados causando a coagulação (JAILLARDON et al., 2012; LUCAS; RODRIGUES, 2015).

Os sinais clínicos dessa síndrome incluem sangramento, petéquias e equimoses e o tratamento antitumoral é o protocolo de escolha para alterações coagulantes e CID, além do tratamento imediato como utilização de heparina, fluidoterapia e oxigenação (BANKS, 2009).

A hipergamaglobulinemia é uma SPN que provoca hiperviscosidade sanguínea. É resultante da secreção excessiva de células produtoras de imunoglobulinas e o excesso dessas proteínas pode provocar alterações glomerulares, como também redução da perfusão sanguínea, o que pode provocar descolamento e hemorragias na retina, hipóxia cerebral, convulsões e coma (CARDOSO et al., 2004; LUCAS; RODRIGUES, 2015).

Entre as dermatoses paraneoplásicas em cães estão a dermatofibrose nodular, síndrome de feminilização associada com tumores testiculares, dermatite necrótica superficial e pênfigo. A etiologia da maioria das SPN cutâneas permanece desconhecida, algumas, no entanto, podem ser mediadas por mecanismos imunes (WAGNER JR. et al., 2000; TUREK, 2003). A dermatofibrose nodular é a mais comum e é caracterizada por crescimento lento de múltiplos nódulos cutâneos, os quais são compostos de tecido colágeno extremamente denso, afetando predominantemente os membros e a cabeça e o tronco em casos avançados (BERGMAN, 2007).

Em medicina veterinária as principais SPNs neurológicas são a miastenia gravis, as neuropatias periféricas e a polimiosite. Os efeitos paraneoplásicos no sistema nervoso são resultantes de anticorpos que são formados como resultado das reações cruzadas entre os antígenos tumorais e os antígenos neuromusculares (DOBSON; LASCELLES, 2003).

A osteopatia hipertrófica é a SPN esquelética mais comum, é caracterizada por crescimento ósseo periosteal em membros geralmente nos metatarsos e metacarpos, sua causa não é conhecida, porém acredita-se que haja produção de substâncias vasoativas pelo tumor ou estimulação neurológica que aumenta o fluxo de sangue nas extremidades (MANGIERI, 2008).

A febre também é uma complicação comum associada aos tumores, possivelmente é causada por citocinas produzidas pelas células cancerosas (BANKS, 2009), dessa forma a febre paraneoplásica é diagnosticada em paciente com neoplasias quando se descarta presença de infecção (BERGMAN, 2007).

3 REFERÊNCIAS

- ANDRADE, R. L. F. S.; OLIVEIRA, D. M.; DANTAS, A. F. M.; SOUZA, A. P.; NETO, P. I. N.; RIET-CORREA, F. Tumores de cães e gatos diagnosticados no semiárido da Paraíba. **Pesquisa Veterinária Brasileira**.32 (10):1037-1040, 2012.
- BANKS, N. **Introduction to small animals oncology**. China: Saunders Elsevier, 2009. p. 65-71 e pp.144-159.
- BATTAGLIA, L.; PETTERINO, C.; ZAPPULI, V.; CASTAGNARO, M. Hypoglycaemia as a paraneoplastic syndrome associated with renal adenocarcinoma in a dog. **Veterinary Research Communications**. 29:671-675, 2005.
- BERGMAN, P. J. **Paraneoplastics syndromes**. In: WITHROW, S. J.; MACEWEN, E. G. Small Animal Clinical Oncology. 5 ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2013. p. 83-97.
- BERGMAN, P. J. **Paraneoplastic Syndromes**. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. Withrow and McEwen's small animal clinical oncology. St Louis: Saunders, 2007. p. 77-94.
- BRASILEIRO FILHO, G.; GUIMARÃES, R. C.; BOGLIOLO, L. **Distúrbios do crescimento e da diferenciação celulares**. In: BRASILEIRO FILHO, G. BOGLIOLO, L. Patologia Geral. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2009. p. 226-281.
- CANÇADO, R. D.; CHIATTONE, C. S. Anemia da doença crônica. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. 24(2):127-136, 2002.
- CARDOSO, M. J. L.; MACHADO, L. H. A.; MOUTINHO, F. Q.; PADOVANI, C. R. Linfoma canino – achados clínicos-patológicos. **Archives of Veterinary Science**. 9:25-29, 2004.
- CHILDRESS, M. O. Hematologic abnormalities in the small animal cancer patient. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**. 42:123-55, 2012.
- DE NARDI, A. B.; RODASKI, S.; ROCHA, N.S.; FERNANDES, S. C. **Neoplasias mamárias**. In: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B.; RODASKI, S. Oncologia em cães e gatos. São Paulo: Roca, 2008. p.371-383.
- DITTRICH, R. L.; RODASKI, S.; PLUGGE, N. F.; ALVARES, A. A. A.; SPREA, G.; ZANETTI, M. B. F.; CARMO, F. S. Reação leucemóide associada a sarcoma indiferenciado em intestino delgado de cão. **Archives of Veterinary Scienc**. 10:101-107, 2005.

- DOBSON, J. M.; LASCELLES, B. D. X. **Manual of canine and feline oncology**. 2 ed. Gloucester: BSAVA, 2003.
- DUDA, N. C. B. Anormalidades hematológicas, bioquímicas e hemostáticas de origem paraneoplásica em fêmeas caninas com neoplasia mamária. Dissertação de Mestrado, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2014. 56f. Disponível em:
<https://scholar.google.com.br/scholar?bav=on.2,or.r_cp.&bvm=bv.102022582,d.Y2I&biw=1366&bih=643&dpr=1&um=1&ie=UTF8&lr&q=related:fddiHFcoMoJ7YM:scholar.google.com>
- DURNO, A. S.; WEBB, J. A.; GAUTHIER, M. J.; BIENZLE, D. Polycythemia and Inappropriate Erythropoietin Concentrations in Two Dogs with Renal T-cell Lymphoma. **Journal of the American Animal Hospital Association**. 47(12):122-128, 2011.
- FERRAZ J. S.; ROZA M. R.; JÚNIOR J. C; COSTA A. C. hemangiossarcoma canino: revisão de literatura. **Jornal Brasileiro de Ciência Animal**. 1(1):35-48, 2008.
- FINORA, K. Common paraneoplastic syndromes. **Clinical Techniques Small Animal Practice**.18:123-126, 2003.
- JAILLARDON, L.; BARTHÉLEMY, A.; GOY-THOLLOT, I.; POUZOT-NEVORET, C.; FOURNEL-FLEURY, C. Mammary gland carcinoma in a dog with peripheral blood and bone marrow involvement associated with disseminated intravascular coagulation. **Veterinary Clinical Pathology**.41(2):261-265, 2012.
- JARK, P. C.; MONTEIRO, L. N.; GRANDI, F.; ROCHA, N. S.; LOURENÇO, M. L. G.; MACHADO, L. H. A. Hipercalcemia maligna secundária a carcinoma do saco anal em um cão – a importância da identificação das síndromes paraneoplásicas. **Veterinária e Zootecnia**. 18(4):558-562, 2011.
- LUCAS, S. R. R.; RODRIGUES L. C. S. **Síndromes paraneoplásicas**. In: Jericó, M. M.; Kogika, M. M.; Neto, J. P. A. Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos. Rio de Janeiro: Roca, 2015. p.507-515.
- MANGIERI, J. **Síndromes paraneoplásicas**. In: DALECK, C.R.; DE NARDI, A. B.; RODASKI, L. Oncologia em cães e gatos. Roca: Rio de Janeiro, 2008. p.237-252.
- MARCHETTI, V.; BENETTI, C.; CITI, S.; TACCINI, V. Paraneoplastic hypereosinophilia in a dog with intestinal T-cell lymphoma. **Veterinary Clinical Pathology**. 34(3):259-263, 2005.
- MEUTEN, D. J. **Tumors in domestic animals**. 4.ed. California: Wiley, 2002. pp. 23-24.

MILLER, A. G.; MORLEY, P. S.; RAO, S.; AVERY, A. C.; LANA, S. E.; OLVES, C. S. Anemia is associated with decreased survival time in dogs with lymphoma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. 23:116-122, 2009.

MORRISON, W. B. **Paraneoplastic syndromes and the tumors that cause them**. In: MORRISON, W. B. Cancer in dogs and cats: medical and surgical management. 2 ed. Teton: New Media, 2002. p.731-744.

OGILVIE, G. K. **Paraneoplastic syndromes**. In: WITHROW, S. J.; MACEWEN, E. G. Small animal clinical oncology. 2 ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1996. p.32-41.

OGILVIE, G. K. Síndrome Paraneoplásica. In: ETTINGER, S. J.; FELDMANN, **Tratado de medicina interna veterinária - doenças do cão e gato** 5 ed. v.1 Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. pp. 529 - 537.

RIBAS, C. R. **Ocorrência de síndromes paraneoplásicas em cães, com base nas alterações clínicas, laboratoriais e patológicas**. Dissertação de Mestrado, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, São Jose dos Pinhais, 2009. 113f.

RIBAS, C. R.; DORNBUSCH, P.T.; FARIA, M.R., CIRIO, S. M.; WOUK, A. F. P. F. Coagulograma de 35 cadelas com neoplasias mamárias. **Rev. Bras. Med. Vet.** 37(1):83-87. 2015.

SAKAI, M.; ASANO, K.; NAKATA, M.; TAKAHASHI, T.; KOIE, H.; YAMAYA, Y.; WATARI, T.; SHIBUYA, H.; SATO, T.; TOKURIKI, M.; HASEGAWA, A. Diabetes mellitus after resection of hepatocellular carcinoma with hypoglycemia in a dog. **The Journal of Veterinary Medical Science**. 68(7):765-767, 2006.

SANTOS, I. F. C; MARUJO, R. Hemangiossarcoma cutâneo canino com metástase esplênica-relato de caso. **Medvep dermat.** 2(4):198:202, 2012.

SHAW, D.; IHLE, S. **Doenças oncológicas**. In: SHAW, D.; IHLE, S. Medicina interna de pequenos animais. Porto Alegre: Artes Médicas, 1999. p. 630-648.

SILVA, A. H. C.; SILVA, D. M.; RIBAS, C. R.; DITTRICH, R. L.; DORNBUSCH, P. T; GUÉRIOS, S. D. Alterações no hemograma de cadelas com neoplasia mamária. **Ciência animal brasileira**.15(1):87-92, 2014.

STOCKHAM, S. L.; SCOTT, M. A. **Eritrócitos**. In: STOCKHAM, S. L.; SCOTT, M. A. Fundamentos de Patologia Clínica Veterinária, 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011, p. 90-185.

TUREK, M. M. Cutaneous paraneoplastic syndromes in dogs and cats: a review of the literature. **Veterinary Dermatology**. 14(6):279-296, 2003.

WAGNER JR., R. F.; CASCIATO, D. A.; LOWITZ, B. B. Cutaneous complications. In: CASCIATO, D. A.; LOWITZ, B. B. **Manual of clinical oncology**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

WELLE, M. M.; BLEY, C. R.; HOWARD, J.; RÜFENACHT, S. Canine mast cell tumours: a review of the pathogenesis, clinical features, pathology and treatment. **Veterinary Dermatology**. 19(6):321-339, 2008.

**4 CAPÍTULO I: MANIFESTAÇÃO DE SÍNDROME PARANEOPLÁSICA EM
UM CÃO COM HEMANGIOSSARCOMA CUTÂNEO – RELATO DE CASO**

Manuscrito submetido à
Revista Brasileira de
Medicina Veterinária -ISSN
0100-2430, Qualis B1.

**MANIFESTAÇÃO DE SÍNDROME PARANEOPLÁSICA EM UM CÃO COM
HEMANGIOSSARCOMA CUTÂNEO – RELATO DE CASO**

*EXPRESSION OF SYNDROME PARANEOPLASTIC IN A DOG WITH SKIN
HEMANGIOSARCOMA - CASE REPORT*

Alricélia da Silva Camboim¹⁺, Olívia Moreira Borges², Atticcus Tanikawa³, Ermano Lucena de Oliveira⁴, Rosângela Maria Nunes da Silva⁵, Antônio Flávio Medeiros Dantas⁶, Almir Pereira de Souza⁷

ABSTRACT. Camboim A.S., Borges O.M., Tanikawa A., Oliveira E.L., Silva R.M.N., Dantas A.F.M. & Souza A.P. [**Expression of syndrome paraneoplastic in a dog with kin hemangiosarcoma - Case report**]. Manifestação de síndrome paraneoplásica em um cão com hemangiossarcoma cutâneo – Relato de caso. Programa de Pós Graduação em Medicina Veterinária. Universidade Federal de Campina Grande. Avenida Universitária S/N - Bairro Santa Cecília -Patos/PB, CEP:58708-110. E-mail: alriceliamv@gmail.com

Our objective in this work was to report a case of cutaneous hemangiosarcoma in a dog, emphasizing the clinical and pathological aspects and paraneoplastic changes associated with this neoplasia. On physical examination there was an irregular nodule of 2.5 cm x 2.0 cm, elastic firm, dark red, stuck, ulcerated, right on the side of the prepuce. We also did evaluation of clinical parameters heart rate, respiratory rate, body temperature and measurement of arterial blood pressure. Other tests performed included cytology of the tumor mass, chest x-ray, abdominal ultrasound and electrocardiogram.

Recebido em:

Aceito para publicação:

¹Médica Veterinária, Mestranda, Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária (PPGMV), Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Campus de Patos – PB. Avenida Universitária S/N - Bairro Santa Cecília -Patos/PB, CEP:58708-110. *E-mail: alriceliamv@gmail.com

² Médica Veterinária, Doutoranda, PPGMV, UFCG, Patos – PB. Av. Universitária S/N - Bairro Santa Cecília -Patos/PB, CEP:58708-110. E-mail: oliveterinaria@yahoo.com.br

³Médico Veterinário, Doutorando, PPGMV, UFCG, Patos – PB. Av. Universitária S/N - Bairro Santa Cecília -Patos/PB, CEP:58708-110. E-mail: atcsvet@hotmail.com

⁴Graduando, UFCG, Patos – PB. Av. Universitária S/N - Bairro Santa Cecília -Patos/PB, CEP:58708-110. E-mail: ermano.vet@gmail.com

⁵Médica Veterinária, DSc, Unidade Acadêmica de Medicina Veterinária, UFCG, Patos – PB. Avenida Universitária S/N - Bairro Santa Cecília -Patos/PB, CEP:58708-110. E-mail: rmnsilva@bol.com.br

⁶Médico Veterinário, DSc, PPGMV, UFCG, Patos – PB. Av. Universitária S/N - Bairro Santa Cecília -Patos/PB, CEP:58708-110. E-mail: Dantas.af@uol.com.br

⁷ Médico Veterinário, DSc, PPGMV, UFCG, Patos - PB. Av. Universitária S/N - Bairro Santa Cecília -Patos/PB, CEP:58708-110. E-mail: almir@cstr.ufcg.edu.br

Blood count was conducted, serum levels of urea, creatinine, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutamyl transferase (GGT), glucose, total protein (TP), albumin, globulin, C reactive protein, Ca^+ , Na^+ , K^+ , Cl^- and P. Blood count changes observed were eosinophilia and lymphopenia, other serum tests were within the reference standards for the species, there were no metastases on imaging studies as well there was no electrocardiographic changes. The animal underwent surgery for resection of the tumor and performed histological examination, which confirmed the diagnosis of cutaneous hemangiosarcoma. We could concluded that one should include eosinophilia and lymphopenia as paraneoplastic manifestations in animals with hemangiosarcoma.

KEY WORDS: Neoplasia, blood count, skin, biopsy, cytology, canine.

RESUMO. Objetivou-se com este trabalho relatar um caso de hemangiossarcoma cutâneo em um cão, ressaltando-se os aspectos clínico-patológicos e as alterações paraneoplásicas associadas a esta neoplasia. No exame físico observou-se uma formação nodular irregular de 2,5cm x 2,0 cm, firme elástico, vermelho escuro, aderido, ulcerado, na face lateral direita do prepúcio. Foi realizado avaliação dos parâmetros clínicos frequências cardíaca e respiratória, temperatura corporal e aferição da pressão arterial, citologia da massa tumoral, radiografia torácica, ultrassonografia abdominal e eletrocardiograma. Realizou-se também hemograma, dosagens séricas de ureia, creatinina, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina (FA), gama glutamil transferase (GGT), glicose, proteínas totais (PT), albumina, globulina, proteína C reativa, Ca^+ , Na^+ , K^+ , Cl^- e P. No hemograma as alterações observadas foram eosinofilia e linfopenia, os demais exames bioquímicos apresentaram-se dentro dos padrões de referência para a espécie. Não foram observadas presença de metástases nos exames de imagem, bem como nenhuma alteração no exame eletrocardiográfico. O animal foi submetido à cirurgia para exérese da neoplasia e realizado exame histopatológico, sendo confirmado o diagnóstico de hemangiossarcoma cutâneo. Concluiu-se que deve-se incluir a eosinofilia e linfopenia como manifestações paraneoplásicas em animais com hemangiossarcoma.

PALAVRAS-CHAVE. Neoplasia, hemograma, pele, biopsia, citologia, canino.

INTRODUÇÃO

O hemangiossarcoma (HSA) é uma neoplasia maligna, que se origina das células endoteliais dos vasos, portanto, pode se desenvolver em qualquer tecido vascularizado (Hammer, 2004, Fernandes & De Nardi, 2008). Todavia, as maiores incidências primárias são em baço, átrio direito, tecido subcutâneo e fígado (Schultheiss, 2004).

O HSA, quando cutâneo, localiza-se na derme podendo estender-se para o subcutâneo, com uma predileção pela pele abdominal ventral, prepucial e os membros pélvicos (Page & Thrall, 2004, Fernandes & De Nardi, 2008, Ferraz et al. 2008). Sugere-se que animais com pele menos pigmentada ou com pelos mais rarefeitos e exposição excessiva à luz ultravioleta são mais predispostos ao seu surgimento (Ferraz et al. 2008, Fernandes & De Nardi, 2008). As raças susceptíveis são o Pastor Alemão, Beagle, Bulldog, Pointer Inglês, Golden Retriever, Labrador, Boxer, Pitbull e Dalmatas (Mukaratirwa et al. 2005). Segundo Souza et al. (2006) e Fosmire et al. (2004) os cães machos são mais acometidos, ao passo que Fernandes & De Nardi, (2008) afirmam não haver predisposição de gênero. Afetam geralmente cães com idade entre 4 e 14 anos (Moroz & Schweigert, 2007, Ferraz et al. 2008).

A sintomatologia clínica apresentada pode variar de acordo com a presença ou não de metástases e dos sinais clínicos decorrentes da presença de síndromes paraneoplásicas como coagulação intravascular disseminada (CID) e anemia, sendo comum a presença de hemorragias espontâneas (Bergman, 2000, Hammer, 2004, Schultheiss, 2004, Marcasso et al. 2010).

As síndromes paraneoplásicas descritas em animais com HSA incluem anemia, trombocitopenia, coagulação intravascular disseminada (CID), leucocitose neutrofílica, hipoglicemia, febre e polineuropatia (Gaschen & Teske, 2004, Ogilvie, 2004, Mangiere, 2008). É comumente observado anemia hemolítica microangiopática, devido a presença de fibrina no leito intravascular decorrente da CID (Lucas & Rodrigues, 2015). Pode-se observar também leucocitose neutrofílica, que pressupõe-se ser decorrente da liberação autônoma pelas células neoplásicas de citocinas ou fatores de crescimento hematopoiético (Ogilvie, 2004).

Os dados relacionados as síndromes paraneoplásicas em animais com HSA são restritos, sendo necessário mais pesquisas com intuito de identificar a ocorrência de tais alterações. Desta forma, objetivou-se com este estudo relatar um caso de hemangiossarcoma cutâneo em um cão atendido no Hospital Veterinário (HV) da

Universidade Federal de Campina Grande (UFCG) em Patos-PB, ressaltando-se os aspectos clínico-patológicos e alterações paraneoplásicas, associadas a esta neoplasia.

HISTÓRICO

Foi atendido no setor de Clínica Médica de Pequenos Animais, do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Campina Grande, Patos-PB, um cão, macho, sem raça definida, com 8 anos de idade, pesando 19,750 Kg, com histórico de aumento de volume avermelhado, no prepúcio, com sangramento esporádico, observado há mais ou menos dois meses. Alimentava-se de comida caseira e ração de gato. Era vacinado apenas com a vacina antirábica e apresentava normodipsia e normofagia. O paciente foi submetido ao exame físico e apresentava-se em bom estado geral, mucosas normocoradas, hidratado, frequência cardíaca de 80 batimentos por minuto, frequência respiratória de 48 movimentos por minuto, temperatura corpórea de 39,4°C e linfonodos palpáveis sem alteração. Observou-se uma formação nodular irregular de 2,5cm x 2,0cm, de consistência firme elástica, coloração vermelho escuro, aderido, com superfície rugosa e ulcerado, localizado caudalmente na face lateral direita do prepúcio, (Figura 1). Aferiu-se a pressão arterial sanguínea através do método oscilométrico, realizando-se 5 mensurações repetidas e obtendo-se a média destes valores. E foi coletada amostra de sangue da veia cefálica para a realização de hemograma, dosagem sérica de alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, fosfatase alcalina, gama glutamil transferase, proteínas totais, albumina, globulina, glicose, ureia, creatinina, cálcio, fósforo, sódio, potássio, cloro e proteína C reativa (PCR). O animal foi submetido à avaliação eletrocardiográfica, à radiografia torácica (projeções látero-lateral bilateral e ventro-dorsal) e ultrassonografia abdominal, para a detecção de possíveis metástases. Foi realizada uma punção aspirativa por agulha fina do tumor para realização de exame citológico.

A média obtida dos valores de pressão arterial mensurados foram 142 mmHg (pressão arterial sistólica), 122,6 mmHg (pressão arterial média) e 109,4 mmHg (pressão arterial diastólica).

No hemograma (Tabela 1) as alterações observadas foram eosinofilia e linfopenia. Na avaliação bioquímica e da PCR (Tabela 2) os valores obtidos apresentaram-se dentro dos padrões de referência para a espécie (Kerr, 2003, Martinez-Subiela et al. 2004, Kaneko et al. 2008).

A radiografia torácica e a ultrassonografia abdominal não demonstraram presença de metástases. O eletrocardiograma não apresentou nenhuma anormalidade. Os achados citológicos indicou um tumor de células mesenquimais, sugestivo de hemangiossarcoma (Figura 2).

O animal foi submetido à cirurgia para exérese da neoplasia e coletado material, o qual foi enviado ao Laboratório de Patologia Animal da referida instituição para realização de exame histopatológico, sendo confirmado o diagnóstico de hemangiossarcoma cutâneo.

O paciente retornou ao HV quinze dias após a cirurgia para retirada da sutura, quando foi reavaliado; não foram observados quaisquer sinais de alteração de recidiva tumoral cutânea. Neste momento repetiu-se os exames e no hemograma (Tabela 1) observou-se uma trombocitopenia discreta; o número de eosinófilos permaneceu acima dos valores de referência, como também os linfócitos permaneceram diminuídos. Observou-se concentrações de albumina pouco aumentada e diminuição da globulina, com discreta elevação do cálcio. Foi orientado a realização de reavaliações periódicas com intervalos de 90 dias para acompanhamento da evolução do caso.

DISCUSSÃO

O HSA cutâneo por si é considerado como de manifestação incomum (Santos & Marujo, 2012, Flores et al, 2012) sendo a apresentação prepucial como a deste caso mais rara ainda. A ausência de metástases neste caso correlaciona-se com os dados descritos por Fernandes & De Nardi (2008) que afirmaram que a forma cutânea apresenta baixo potencial metastático. Quanto a causa, a localização na região prepucial contradiz a suposição de que a exposição à luz ultravioleta relaciona-se com o surgimento do HSA (Macewen, 2001), já que a região é menos exposta à incidência da luz solar.

Dentre as alterações hematológicas relatadas em animais com HSA, anemia, trombocitopenia e CID são muito frequentes (Lucas & Rodrigues, 2015), no entanto, tais alterações não foram observadas neste paciente. Atribui-se que a localização da neoplasia, a extensão tumoral e as manifestações metastáticas influem no desencadeamento destas alterações e que possivelmente ocorram mais comumente em animais com HSA viscerais, formas mais comuns, e que geralmente cursam com um quadro mais grave, apresentando variadas manifestações clínicas de acordo com os órgãos afetados.

Com relação as alterações leucocitárias, a eosinofilia possivelmente decorreu do mecanismo de ação promovido pelas substâncias liberadas pelas células tumorais entre elas TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-5 que estimulam o aumento na produção de eosinófilos, que também foi observado por Marchetti et al. (2005) Childress (2012) e Duda (2014) em animais com linfoma, mastocitoma e neoplasias mamárias. É importante também considerar que se trata de uma neoplasia cutânea, ou seja, há um processo de injúria tecidual em um tecido rico em mastócitos, os quais são quimiotáticos para eosinófilos, um fator que também pode desencadear o aumento dos eosinófilos (Thrall et al. 2006).

A linfopenia observada, corrobora com os dados descritos por Watabe et al. (2011) que demonstraram que em cães com neoplasias há redução do número de linfócitos. Apesar de não ter sido possível identificar a linhagem de linfócitos reduzida (T ou B), pode-se inferir neste caso que a redução do número total de linfócitos possa se dar em decorrência das células T regulatórias que possuem ação inibitória sobre os linfócitos T, causando depleção destes, conforme também relatou Garrido et al. (2015) em animais com neoplasias mamárias.

A ausência de alterações nos exames séricos realizados (Tabela 2), atribui-se a pequena dimensão da neoplasia, a localização cutânea e a ausência de metástases, demonstrando que o animal encontrava-se em um bom estado clínico geral, com parâmetros fisiológicos considerados normais para a espécie (Feitosa, 2008).

Com relação a PCR, trabalhos descritos por Calazans et al. (2009), Planellas et al. (2009), Tecles et al. (2009), Crossley et al. (2010), Galezowski et al. (2010), Mukorera et al. (2011) e Battisti et al. (2013) demonstraram elevação dos níveis séricos desta, em animais com neoplasias malignas como neoplasia mamária, linfoma, câncer pancreático e carcinoma de células escamosas. Dados estes, que não se correlacionaram com o presente relato, onde não foi verificado o aumento sérico desta proteína, sugerindo-se que as variações séricas da PCR em animais com neoplasias podem ocorrer em função da cronicidade da inflamação tecidual, dimensão do tumor e presença de metástases (Tecles et al. 2009, Crossley et al. 2010). Assim pode-se afirmar que houve um menor processo de antigenicidade neoplásica, não desencadeando variações séricas da PCR.

É importante ressaltar ainda a realização de eletrocardiograma e mensuração da pressão arterial, como exames essenciais para assegurar o não comprometimento da função cardíaca. Como também, faz-se necessário a realização de radiografia torácica e

ultrassonografia abdominal, para descartar possíveis metástases, um fator importante no prognóstico do paciente (Santos & Marujo, 2012).

CONCLUSÃO

Neste estudo observou-se a ocorrência de eosinofilia e linfopenia, as quais possivelmente são manifestações paraneoplásicas associadas a HSA cutâneo, e devem ser consideradas em pacientes com hemangiossarcoma.

REFERÊNCIAS

- Battisti M.K.B., Silva D.M., Reusing M.S.O., Beltrame O.C., Schmidt E.M.S., Fagliari J.J., Dittrich R.L. & Guérios S.D. Proteínas de fase aguda em cadelas com neoplasia mamária. *Ciência Rural, Santa Maria.*, 43(5):902-907, 2013.
- Bergman P.J.C. Hemangiossarcoma, p.758-761. In: Ettinger S.J. & Feldman E.C. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 4ª edição, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 2000.
- Calazans S.G., Daleck C.R., Fagliari J.J., Repetti C.F., De Nardi A.B., Castro J.H.T., Fernandes S.C., César J.R.F. & Rodigheri S.M. Proteinograma sérico de cães sadios e com linfoma obtido por eletroforese em gel de poliacrilamida (SDS-PAGE). *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia.*, 61(5)1044-1048, 2009.
- Childress M.O. Hematologic abnormalities in the small animal cancer patient. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.*, 42:123-55, 2012.
- Crossley R., Coloma A., Ríos C. & González C. Determinación de proteína C-reactiva en embras caninas con tumores mamarios benignos y malignos. *Archivos de Medicina Veterinaria.*, 42:101-105, 2010.
- Duda N.C.B. Anormalidades hematológicas, bioquímicas e hemostáticas de origem paraneoplásica em fêmeas caninas com neoplasia mamária. Dissertação de Mestrado, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Veterinária, Porto Alegre, 2014. 56f.
https://scholar.google.com.br/scholar?bav=on.2,or.r_cp.&bvm=bv.102022582,d.Y2I&biw=1366&bih=643&dpr=1&um=1&ie=UTF8&lr&q=related:fddiHFcoMoJ7YM:scholar.google.com
- Feitosa F. L. F. *Semiologia Veterinária: A arte do diagnóstico*. Roca, São Paulo, 2008. 735 p.
- Fernandes S.C. & De Nardi A.B. Hemangiossarcoma, p 532. In: Daleck C.R., De Nardi A.B. & Rodaski S. *Oncologia em cães e gatos*. Roca, São Paulo, 2008.
- Ferraz J.S., Roza M.R., Júnior J.C. & Costa A.C. hemangiossarcoma canino: revisão de literatura. *Jornal Brasileiro de Ciência Animal.*, 1(1):35-48, 2008.
- Fosmire S.P., Dickerson E.B., Scott A.M., Bianco S.R., Pettengill M.J., Meylemans H., Padilha M., Frazer-Abel A.A., Akhtar N., Getzy D.M., Wojcieszyn J., Breen M., Helfand S.C. & Modiano J.F. Canine malignant hemangiossarcoma as a model of primitive angiogenic endothelium. *Laboratory Investigation.*, 84:562-572, 2004.
- Flores M.M., Panziera W. Kommers G.D, Irigoyen L.F., Barros C.S.L. & Figuera R.A. Aspectos epidemiológicos e anatomopatológicos do hemangiossarcoma em cães: 40 casos (1965-2012). *Pesq. Vet. Bras.*, 32(12):1319-1328, 2012.

- Galezowski A.M, Snead E.C.R, Kidney B.A, & Jackson M.L. C-Reactive Protein as a prognostic indicator in dogs with acute abdomen syndrome. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation.*, 22:395-401, 2010.
- Garrido E. Castanheira T.L.L. Vasconcelos R.O. Machado R.Z. & Alessi A.C. Alterações hematológicas em cadelas acometidas por tumores mamários. *PubVet.*, 9(7):291-297, 2015.
- Gaschen F.P. & Teske E. Paraneoplastic syndromes, p. 789-795. In: Ettinger S.J. & Feldman E.C. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 6ª edição, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 2004.
- Hammer A. Hemangiossarcoma, p. 253- 260. In: Rosenthal R.C. *Segredos em Oncologia Veterinária*. Artmed, Porto Alegre, 2004.
- Kaneko J.J., Harvey J.W. & Bruss M.L. *Clinical biochemistry of domestic animals*. 6ª edição, Academic, New York, 2008, 896p.
- Kerr M. *Exames laboratoriais em Medicina Veterinária – Bioquímica Clínica e Hematologia*. 2ª edição. Roca, São Paulo, 2003, 465p.
- Lucas S.R.R. & Rodrigues L.C.S. Síndromes paraneoplásicas, p.507-515. In: Jericó M.M., Kogika M.M. & Neto J.P.A. *Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos*. Roca, Rio de Janeiro, 2015.
- Macewen E.G. Miscellaneous Tumors, p. 639- 646. In: Withrow S.J. & Macewen E.G. *Small animal clinical oncology*. W.B Saunders, Philadelphia, 2001
- Mangieri J. Síndromes paraneoplásicas, p.237-252. In: Daleck C.R, De Nardi A.B. & Rodaski L. *Oncologia em cães e gatos*. Roca, Rio de Janeiro, 2008.
- Marcasso R.A., Arias M.V.B., Rodrigues P.C. & Bracarense A.P.F.R.L. Hemangiossarcoma cutâneo paravertebral em cão causando compressão medular. *Semina: Ciências Agrárias.*, 31(2):473-478, 2010.
- Marchetti V., Benetti C., Citi S. & Taccini V. Paraneoplastic hypereosinophilia in a dog with intestinal T-cell lymphoma. *Veterinary Clinical Pathology.*, 34(3):259-263, 2005.
- Martinez-Subiela S., Ginel P.J. & Cerón J.J. Effects of different glucocorticoid treatments on serum acute phase proteins in dogs. *Vet Rec.*, 154:814-817, 2004.
- Moroz L.R. & Schweigert A. Hemangiossarcoma em cães. *Ars Veterinária.*, 2:50-55, 2007.
- Mukaratirva S., Chipunza J., Chitanga S., Chimonyo M. & Bhebhe E. Canine cutaneous neoplasms: Prevalence, site distribution and influence of sex and age on the present and malignancy in dogs from Zimbabwe. *Journal of the South African Veterinary Association.*, 76 (2):59-62, 2005.
- Mukorera V., Dvir E., Merwe L.L.V.D. & Goddard A. Serum C Reactive Protein Concentration in Benign and Malignant Canine Spirocercosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine.*, 25:963-966, 2011.
- Ogilvie G.K. Síndromes paraneoplásicas, p.529-537. In. Ettinger S.J. & Feldman E.C. *Tratado de Medicina Interna Veterinária – Doenças do cão e do gato*. Vol 1. 5ª edição, Guanabara Koogan S.A, Rio de Janeiro, 2004.
- Page R.L. & Thrall D.L. Sarcomas de Tecidos Moles e Hemangiossarcomas, p.561-566. In: Ettinger S.J. & Feldman E.C. *Tratado de Medicina Interna Veterinária - Doenças do cão e do gato*. 5ª edição, vol 1, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2004.
- Planellas M., Bassols A., Siracusa C., Saco Y., Giménez M. & Pato R. Evaluation of serum haptoglobin and C-reactive protein in dogs with mammary tumors. *Veterinary Clinical Pathology.*, 38(3)348-352, 2009.

- Santos I.F.C. & Marujo R. Hemangiossarcoma cutâneo canino com metástase esplênica-relato de caso. *Medvep derm.*, 2(4):198:202, 2012.
- Schultheiss P.C. A retrospective study of visceral and nonvisceral hemangiossarcoma and hemangiomas in domestic animals. *Journal Veterinary Investigation.*, 16: 522-526, 2004.
- Souza T.M., Figuera R.A., Irigoyen L.F. & Barros CSL. Estudo retrospectivo de 761 tumores cutâneos em cães. *Ciência Rural.*,36(2):555-560, 2006.
- Tecles F., Caldín M., Zanella A., Membiela F., Tvarijonaviciute A., Subiela S.M. & Cerón J.J. Serum acute phase protein in female dogs with mammary tumors. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation.*, 21:214-219, 2009.
- Thrall A. M., Baker D.C., Campbell T.W., Penicola D., Fettiman N.J., Lassen E.D., Rebar A. & Weiser G. *Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária*. Roca, São Paulo, 2006, p. 688.
- Watabe A., Fukumoto S., Komatsu T., Endo Y. & Kadosawa, T. Alterations of lymphocyte subpopulations in healthy dogs with aging and in dogs with cancer. *Veterinary Immunology and Immunopathology.*, 142:189-200, 2011.
- Weiss D.J. & Wardrop K.J. *Schalm's Veterinary Hematology*, 6ª edição, Wiley-Blackwell, Wardrop, 2010, 1232p.



Figura 1. Canino, macho, formação nodular irregular de 2.5cm x 2.0cm, consistência firme elástica, coloração vermelho escuro, aderido, superfície rugosa e ulcerado, localizado caudalmente na face lateral direita do prepúcio.

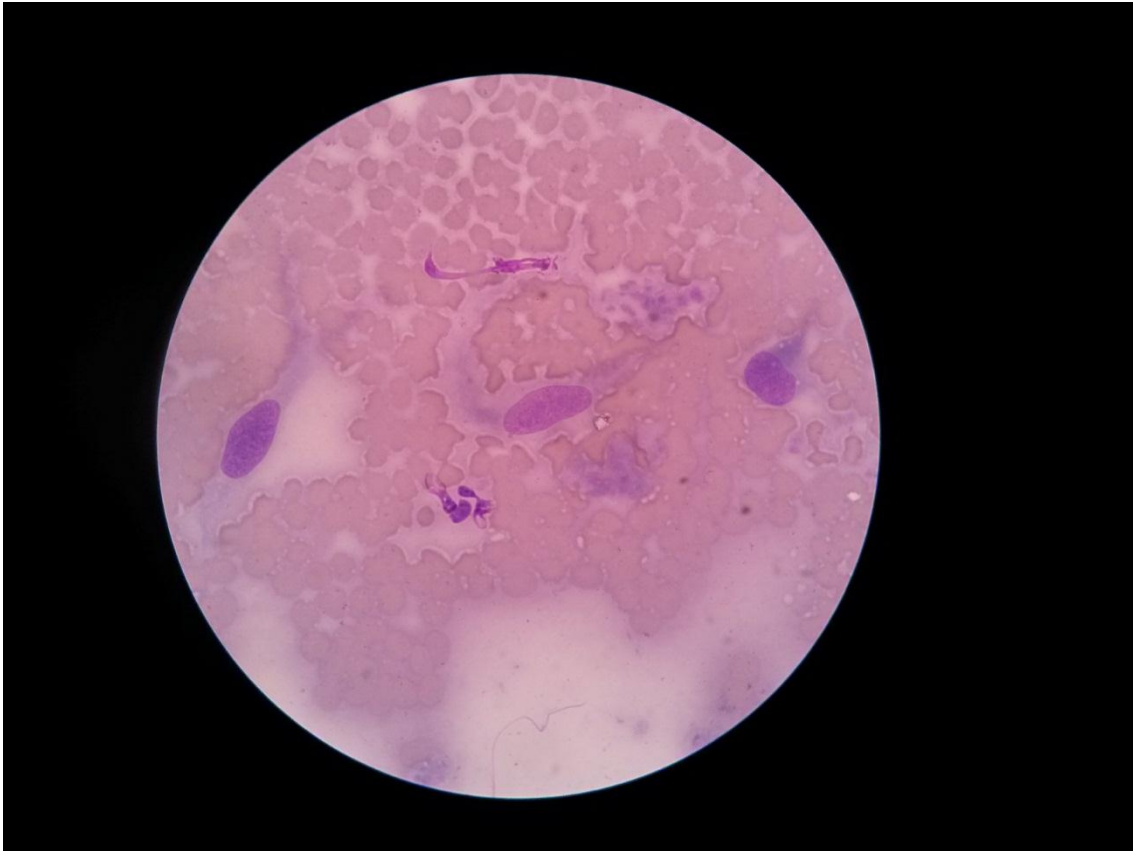


Figura 2. Citologia apresentando baixa celularidade, poucas células individuais ovaladas, núcleo ovalado a discretamente arredondado, com cromatina moderadamente grosseira, nucléolos pouco proeminentes e por vezes múltiplos, citoplasma basofílico contendo vacúolos e bordos citoplasmáticos indistintos, imersa em fundo de lâmina contendo inúmeras hemácias. Presença de moderada quantidade de neutrófilos. Panótico. Obj. 100x.

Tabela 1. Valores do hemograma de um cão macho, sem raça definida, 8 anos, com hemangiossarcoma cutâneo, atendido no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Campina Grande, Patos-PB, realizados antes e 15 dias após a cirurgia para exérese da neoplasia.

Parâmetros hematológicos	Pré-cirúrgico	Pós-cirúrgico	Valores de referência*
Hemácias ($10^6/uL$)	7,76	8,5	$5,5 - 8,5 \times 10^6 /uL$
Hematócrito (%)	49,0	54,0	37 - 55 %
Hemoglobina (g/dL)	16,7	18,5	12 - 18 g/dL
VCM (fl)	63,1	63,5	60 - 77 fl
HCM (pg)	21,5	21,8	19 - 23 pg
CHCM (g/dL)	34,1	34,3	32 - 36 g/dL
Leucócitos ($10^3/uL$)	10,8	7,9	$6 - 17 \times 10^3/uL$
Neutrófilos segmentados ($10^3/uL$)	8,31	5,37	$3 - 11,5 \times 10^3/uL$
Linfócitos (uL)	648	948	1000 - 4800 /uL
Monócitos (uL)	324	158	150 - 1350/uL
Eosinófilos (uL)	1512	1422	100 - 1250/uL
Basófilos (raros)	0	0	Raros
Plaquetas (mm ³)	250	190	200 - 500/mm ³

* Weiss & Wardrop (2010). VCM. Volume corpuscular médio. HCM. Hemoglobina corpuscular média. CHCM. Concentração de hemoglobina corpuscular média.

Tabela 2. Valores bioquímicos, eletrolíticos e de proteína C reativa de um cão macho, sem raça definida, 8 anos, com hemangiossarcoma cutâneo, atendido no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Campina Grande, Patos-PB, realizados antes e 15 dias após a cirurgia para exérese da neoplasia.

Variáveis	Valores Pré-cirúrgicos	Valores Pós-cirúrgicos	Valores de referências
Alanina aminotransferase (U/L)	34,1	22,4	21 - 102 U/L*
Aspartato aminotransferase (U/L)	39,0	48,9	23 - 66 U/L*
Fosfatase alcalina (U/L)	37,2	41,1	20 - 156 U/L*
Gama glutamil transferase (U/L)	4,6	5,0	1,2 - 6,4 U/L*
Proteínas totais g/Dl	6,4	6,5	5,4 - 7,1 g/dL*
Albumina (g/dL)	2,88	3,94	2,6 - 3,3 g/dL*
Globulina (g/dL)	3,52	2,56	2,7 - 4,4 g/dL*
Glicose (mg/dL)	94,0	96,03	65 - 118 mg/dL*
Ureia (mg/dL)	27,07	27,48	21,4 - 59,92 mg/dL*
Creatinina (mg/dL)	0,8	0,9	0,5 - 1,5 mg/dL*
Potássio (mmol/L)	4,41	4,16	3,3 - 5,5 mmol/L**
Sódio (mmol/L)	141,04	141,96	135 - 155 mmol/L**
Cálcio (mg/dL)	10,79	11,69	9 - 11,3 mg/dL*
Fósforo (mmol/L)	2,1	2,5	1-2,5 mmol/L**
Cloro (mmol/L)	113,77	115,12	100 - 115 mmol/L**
Proteína C reativa (mg/dL)	0,4	0,1	0,22-4,04 mg/L***

* Kerr (2003), ***Martinez-Subiela et al. (2004), **Kaneko et al. (2008).

5 CAPÍTULO II: CARACTERIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA, CLÍNICA E LABORATORIAL DE SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS EM CADELAS COM NEOPLASIA MAMÁRIA.

Manuscrito submetido à
Pesquisa Veterinária Brasileira
– ISSN 0102-736X, Qualis A2.

**Caracterização epidemiológica, clínica e laboratorial de síndromes
paraneoplásicas em cadelas com neoplasia mamária¹.**

Alicélia da Silva Camboim^{2*}, Vanessa Lira de Santana³, Olívia Moreira Borges⁴,
Atticus Tanikawa⁵, Márcio Eduardo Melo Benvenuti⁶, Rosangela Maria Nunes da
Silva⁷, Antonio Fernando de Melo Vaz⁸, Almir Pereira de Souza⁹

ABSTRACT. - Camboim A.S., Santana V.L., Borges O.M., Tanikawa A., Araújo S.B., Benvenuti M.E.M., Silva R.M.N., Vaz A.F.M. & Souza A.P. [**Clinical and laboratory characterization of paraneoplastic syndromes in dogs with mammary neoplasia**]. Caracterização clínica e laboratorial de síndromes paraneoplásicas em cadelas com neoplasia mamária. Pesquisa Veterinária Brasileira 00(0):00-00. Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária, Universidade Federal de Campina Grande, Campus de Patos – PB. Avenida Universitária S/N - Bairro Santa Cecília -Patos/PB, CEP:58708-110, Brasil. E-mail: alriceliamv@gmail.com

The objective of this study was to investigate paraneoplastic changes in eight bitches with mammary tumors, treated at the Veterinary Hospital of the Federal University of Campina Grande, Patos-PB.

¹ Recebido em:

Aceito para publicação em:

²Médica Veterinária, Mestranda, Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária (PPGMV), Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Campus de Patos – PB. Avenida Universitária S/N - Bairro Santa Cecília -Patos/PB, CEP:58708-110, Brasil. *Autora para correspondência, E-mail: alriceliamv@gmail.com

³ Médica Veterinária, Doutoranda, PPGMV, UFCG, Campus de Patos – PB. Avenida Universitária S/N - Bairro Santa Cecília -Patos/PB, CEP:58708-110, Brasil. E-mail: vanessaliras@yahoo.com.br

⁴ Médica Veterinária, Doutoranda, PPGMV, UFCG, Campus de Patos – PB. Avenida Universitária S/N - Bairro Santa Cecília -Patos/PB, CEP:58708-110, Brasil. E-mail: oliveterinaria@yahoo.com.br

⁵ Médico Veterinário, Doutorando, PPGMV, UFCG, Campus de Patos – PB. Avenida Universitária S/N - Bairro Santa Cecília -Patos/PB, CEP:58708-110, Brasil. E-mail: atcsvg@hotmail.com

⁶ Médico Veterinário, Residente, Laboratório de Patologia Clínica do Hospital Veterinário, UFCG, Patos – PB. Avenida Universitária S/N - Bairro Santa Cecília -Patos/PB, CEP:58708-110, Brasil. E-mail: dudubvenuti@hotmail.com

⁷ Médica Veterinária, Professora, Doutora, Unidade Acadêmica de Medicina Veterinária, UFCG, Campus de Patos – PB. Avenida Universitária S/N - Bairro Santa Cecília -Patos/PB, CEP:58708-110, Brasil. E-mail: rmnsilva@bol.com.br

⁸ Médico Veterinário, Professor, Doutor, PPGMV, UFCG, Campus de Patos – PB. Avenida Universitária S/N - Bairro Santa Cecília -Patos/PB, CEP:58708-110, Brasil. E-mail: antonio.melo@ufcg.edu.br

⁹ Médico Veterinário, Professor, Doutor, PPGMV, UFCG, Campus de Patos – PB. Avenida Universitária S/N - Bairro Santa Cecília -Patos/PB, CEP:58708-110, Brasil. E-mail: almir@cstr.ufcg.edu.br

Eight bitches with mammary tumors were used (GN) and five healthy animals to the control group (CG). We did in both groups overall clinical and physiological parameters, chest x-ray, abdominal ultrasound, electrocardiogram, blood count cells, serum urea, creatinine, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutamyl transferase (GGT), glucose, total proteins (TP), albumin, globulin, Ca⁺, Na⁺, K⁺, P and Cl⁻. Animals with mammary tumors understood females aged 9 ± 2 years. We could observe a higher incidence in castrated female dogs, nulliparous and breed defined. The tumor masses were presented in general as multiple nodules, affecting mainly the abdominal and inguinal mammary glands. Histological evaluation the diagnosed breast tumors compounded in complex carcinoma (30%), tubulopapillary carcinoma (30%), squamous cell carcinoma (20%) carcinoma in mixed tumor (10%) and carcinoma in situ (10%). The recorded changes were anemia, lymphopenia, elevated serum GGT, hyperglobulinemia and hyperphosphatemia, which were mainly associated in females with complex carcinoma. It concludes that advanced age and inadequate reproductive management predispose dogs to breast tumors and changes in blood count and serum chemistries can be included as SPNs signs in dogs with mammary tumors.

INDEX TERMS: Carcinoma, biochemistry, blood count, cytology, histopathology, dog.

RESUMO. O objetivo deste estudo foi investigar alterações paraneoplásicas em oito cadelas com neoplasias mamárias, atendidas no Hospital Veterinário, da Universidade Federal de Campina Grande, Campus de Patos-PB. Foram utilizadas oito cadelas com neoplasias mamárias (GN) e cinco animais saudáveis para o grupo controle (GC). Realizou-se em ambos os grupos avaliação clínica geral e dos parâmetros fisiológicos, radiografia torácica, ultrassonografia abdominal, eletrocardiograma, hemograma e dosagens séricas de ureia, creatinina, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina (FA), gama glutamil transferase (GGT), glicose, proteínas totais (PT), albumina, globulina, Ca⁺, Na⁺, K⁺, P e Cl⁻. Os animais com neoplasias mamárias compreenderam fêmeas com idade de 9 ± 2 anos, com maior ocorrência em cadelas castradas, nulíparas e de raça. As massas tumorais apresentaram-se como múltiplos nódulos afetando principalmente as mamas abdominais e inguinais. Na avaliação histológica os tumores mamários diagnosticados compuseram-se em

carcinoma complexo (30%), carcinoma tubulopapilar (30%), carcinoma de células escamosas (20%), carcinoma em tumor misto (10%) e carcinoma *in situ* (10%). As alterações registradas foram anemia, linfopenia, elevação sérica de GGT, hiperglobulinemia e hiperfosfatemia, associadas principalmente em fêmeas com carcinoma complexo. Conclui-se que a idade avançada e o manejo reprodutivo inadequado predis põem as cadelas a neoplasias mamárias e que alterações no hemograma e bioquímica sérica podem ser incluídas como sinais de SPNs em cadelas com tumores mamários.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: Carcinoma, bioquímica, hemograma, citologia, histopatologia, cão.

INTRODUÇÃO

As síndromes paraneoplásicas (SPNs) são um grupo diverso de manifestações clínicas que ocorrem em pacientes oncológicos, produzidas de modo indireto pelas células tumorais através da produção de substâncias como os hormônios ou seus precursores, fatores de crescimento e interleucinas (IL), como também por reações imunológicas, e ainda, as células neoplásicas podem também produzir receptores hormonais, tornando-se capazes de competir com células que normalmente expressam receptores para determinado tipo de hormônio ou induzir a produção, por células normais, de substâncias que em geral não são produzidas, causando assim alterações em locais distantes dos tumores ou de sua metástases (Lucas & Rodrigues 2015).

Na Medicina Veterinária as principais SPNs descritas incluem as formas gastrointestinais (caquexia e ulceração gastroduodenal), endocrinológicas (hipercalcemia e hipoglicemia), hematológicas (hipergamaglobulinemia, anemia, eritrocitose, leucocitose neutrofílica, leucopenia, trombocitopenia e coagulação intravascular disseminada), cutâneas (dermatofibrose nodular), neurológicas (miastenia gravis), esqueléticas (osteopatia hipertrófica) e febre (Mangieri 2008, Ribas 2009, Duda 2014, Silva et al. 2014, Ribas et al. 2015).

Com relação as neoplasias mamárias em cadelas, seu estudo tornou-se mais importante pela alta casuística na clínica de pequenos animais (Filgueira 2005, Andrade et al. 2012). É a neoplasia mais comum em cadelas, correspondendo a aproximadamente 50% dos tumores deste gênero. A principal causa referida é a exposição aos hormônios

estrógeno, progesterona e hormônio do crescimento, os quais influenciam a carcinogênese, acometendo geralmente fêmea com idades entre 8 e 10 anos, inteiras ou que foram submetidas à ovariectomia mais tardiamente, sendo de ocorrência rara em machos e em animais jovens de ambos os sexos (Queiroga & Lopes 2002, De Nardi et al. 2008).

De acordo com Queiroga & Lopes (2002) não há predisposição racial, porém De Nardi et al. (2008) relataram maior incidência nas raças Poodle, Pastor Alemão e Cocker Spaniel, bem como em animais sem raça definida.

Mais de 60% das neoplasias mamárias são malignas com metástases em 25% dos casos, principalmente nos linfonodos regionais e no parênquima pulmonar (De Nardi et al. 2008).

De acordo com Andrade et al. (2012) as neoplasias das glândulas mamárias representaram 24% dos tumores diagnosticados em cães no semiárido da Paraíba, ocupando o segundo lugar entre as neoplasias mais frequentes. Dessa forma, é importante a identificação das alterações paraneoplásicas presentes em animais com neoplasia mamária, tendo em vista a importância que estas representam, pois seu reconhecimento e instituição de tratamento precocemente proporcionam um melhor prognóstico para o paciente.

Desta forma, objetivou-se com este estudo, investigar a manifestação de alterações paraneoplásicas em cadelas com neoplasias mamárias, atendidas no Hospital Veterinário, da Universidade Federal de Campina Grande, Patos-PB, ressaltando-se os possíveis mecanismos envolvidos e sua importância clínica, como também os aspectos clínicos e epidemiológicos das neoplasias mamárias.

MATERIAL E MÉTODOS

Seleção dos animais. Foram utilizadas oito cadelas, sem predileção racial, com idade de 9 ± 2 anos, acometidas de neoplasias mamárias, atendidas na rotina do Setor de Clínica Médica de Pequenos Animais (CMPA), do Hospital Veterinário (HV), da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Patos-PB, no período de fevereiro a junho de 2015, que compuseram o grupo denominado neoplasia (GN) com $n=8$.

Foi selecionado aleatoriamente um grupo de cinco animais saudáveis ($n=5$) para composição do grupo controle (GC), de diferentes raças, com idade de $1,6 \pm 0,5$ anos.

Delineamento experimental. Os animais do GN e os do GC foram submetidos inicialmente a avaliação clínica geral. Realizou-se nas cadelas do GN exame clínico específico das glândulas mamárias, através da inspeção e palpação, identificando a localização dos tumores, número de mamas afetadas e apresentação das massas tumorais quanto ao tamanho, formato, consistência, coloração, aspecto e temperatura local.

Em ambos os grupos foram mensuradas as variáveis clínicas frequências cardíaca (FC) e respiratória (FR), e temperatura corporal (TC). A FC foi mensurada em batimentos por minuto (bpm), através do cálculo do intervalo entre duas ondas R (RRs), obtidas por meio de eletrocardiograma em derivação DII, com emprego do eletrocardiógrafo computadorizado (TEB - mod - ECGPC veterinário software versão 2.27). A FR foi obtida em movimentos por minuto (mpm), através da inspeção direta realizando a contagem dos movimentos toraco-abdominais do animal e registrada em movimentos por minuto (mpm). A TC foi registrada em graus Celsius (°C), com o auxílio de termômetro clínico digital introduzido na ampola retal do animal e mantido por um minuto para aferição.

Realizou-se aferição da pressão arterial e eletrocardiograma para avaliação da função cardíaca. As pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) foram registradas em mmHg, pelo método indireto oscilométrico empregando-se monitor multiparamétrico (Vet ICU 4 PARAMETER Patient Monitor) com o manguito de pressão adaptado na região umeral, realizando cinco medidas consecutivas de pressão arterial, das quais obteve-se uma média dos valores obtidos. As variáveis eletrocardiográficas duração e amplitude da onda P (Ps e PmV, respectivamente), duração do complexo QRS (s), amplitude da onda R (mV) e os intervalos entre as ondas P e R (PRs) e Q e T (QTs) foram obtidas com o uso do eletrocardiógrafo computadorizado empregado na mensuração da FC.

Com o intuito de pesquisar a presença de metástases tumorais realizou-se radiografias torácicas nas projeções látero lateral direita e esquerda e ventro-dorsal, e ultrassonografia abdominal.

Exames laboratoriais. Em ambos os grupos foram coletados 7 mL de sangue através da punção da veia jugular, sendo 3mL colocadas em um tubo com o anticoagulante ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA) e 4 mL em um tubo sem anticoagulante. Das amostras coletadas com EDTA foram realizados hemogramas em sistema automatizado (Analisador Hematológico Veterinário Sysmex pocH-100Iv). As

amostras de sangue sem anticoagulante foram centrifugadas imediatamente para obtenção de soro para determinação dos parâmetros bioquímicos séricos da ureia, creatinina, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina (FA), gama glutamil transferase (GGT), glicose, proteínas totais (PT), albumina e globulina, obtidos em analisador bioquímico automático (Cobas c 111). Também foram realizadas dosagens de eletrólitos cálcio (Ca^+), sódio (Na^+), potássio (K^+) e cloro (Cl^-), em analisador de eletrólitos (Max íon) e o fósforo (P^+) em analisador bioquímico semiautomático (BIO-2000 IL).

Diagnóstico. O diagnóstico sugestivo foi realizado inicialmente através de exame citológico obtido por punção aspirativa por agulha fina (PAAF). Após coletas dos dados clínicos e laboratoriais os animais foram encaminhados para o centro cirúrgico do HV/UFCG para realização de mastectomia parcial ou total, cujo material obtido foi encaminhado ao Laboratório de Patologia Animal do HV, da UFCG onde realizou-se exame histopatológico para identificação do tipo de tumor.

Análise estatística. Os dados numéricos obtidos das variáveis clínicas e laboratoriais foram submetidos ao teste não paramétrico U de Mann Whitney, no programa BioEstat 5.3, considerando-se um nível de significância de 5% ($p < 0,05$). Os demais resultados não numéricos obtidos foram tratados de forma descritiva.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A idade média dos animais estudados corroboram com os dados descritos por Queiroga & Lopes (2002) e Oliveira et al. (2003) que também encontraram em seus estudos animais com tumores de mama na mesma faixa etária. Das oito cadelas, três eram sem raça definida (37,5%), duas da raça Pinscher (25%), uma Poodle (12,5%), uma Dachshund (12,5%) e uma Cocker Spaniel (12,5%). Os animais de raça foram mais acometidos (62,5%) que os animais sem padrão racial definido, o que está de acordo com Oliveira Filho (2010) que observou maior frequência de tumores mamários nessas raças além de outras, com exceção do Daschshund. Sugere-se com isso que os animais de raça são mais predispostos a desenvolver esse tipo de neoplasia.

Quanto aos sinais clínicos apresentados, destacou-se principalmente apatia, hiporexia e membranas mucosas pálidas. Na avaliação clínica dos linfonodos palpáveis, observou-se hipertrofia dos linfonodos poplíteos, submandibulares e inguinais, em diferentes cadelas, sendo que estas alterações foram observadas associadas,

principalmente, nas fêmeas que apresentavam neoplasias ulceradas. De uma forma geral, a maioria dos animais apresentavam bom estado físico geral.

Das oito cadelas com neoplasias mamárias, sete delas não eram castradas (87,5%) e uma havia sido castrada aos 7 meses de idade (12,5%), corroborando com os estudos de De Nardi et al. (2008) e Ribas et al. (2012), os quais afirmaram que as cadelas não castradas são as mais acometidas. A maior ocorrência de tumores mamários nas fêmeas não castradas, possivelmente ocorreu em função da exposição a altas concentrações de estrogênio, progesterona e prolactina, durante o ciclo estral (De Nardi et al. 2008). Em associação observou-se também quanto ao número de gestações, que quatro cadelas eram nulíparas (50%), duas primíparas (25%) e duas múltíparas (25%). Esses dados foram semelhantes aos estudos de Rêgo (2012) e Oliveira et al. (2003) que observaram uma prevalência de tumores de mama em fêmeas nulíparas, implicando haver uma maior susceptibilidade de desenvolvimento de tumores de mama em cadelas nulíparas, este fator também está relacionado a exposição hormonal durante o ciclo estral, influenciando na carcinogênese (Kohli et al. 1998).

Constatou-se ocorrência de pseudociese em uma cadela, um caso de piometra fechada, duas cadelas com histórico de irregularidade no cio, um aborto e em duas cadelas relatou-se utilização de contraceptivos hormonais. A ocorrência destes distúrbios reprodutivos e utilização de terapia hormonal com fins contraceptivos encontrados durante o estudo podem ser considerados fatores de riscos para o desenvolvimento das neoplasias mamárias, haja vista que são causas predisponentes ao surgimento de tumores envolvendo a glândula mamária (Ribas et al. 2012).

Na avaliação das glândulas mamárias, seis cadelas apresentaram múltiplos nódulos afetando mais de uma mama (75%), com apenas dois animais com nódulos únicos em apenas uma mama (25%), resultado semelhante também observado por Silva et al. (2014). As mamas mais afetadas foram a inguinal esquerda, abdominal caudal esquerda e abdominal cranial direita (respectivamente em quatro animais cada), seguido de mama inguinal direita (três animais), abdominal caudal direita (dois animais), abdominal cranial esquerda, torácica caudal esquerda e mama torácica cranial direita (um animal cada). Correlacionando com dados descritos por Oliveira et al. (2003) e De Nardi et al. (2008) que afirmaram que as mamas abdominais e inguinais são as mais acometidas, atribui-se ao fato dessas conter maior concentração de receptores hormonais e maior

quantidade de parênquima mamário, havendo assim maior alteração proliferativa em resposta aos hormônios (Oliveira 2003).

As massas apresentavam diversos padrões de apresentação macroscópica, em geral nodulares, de diversos tamanhos variando de 0,2 cm à 10 cm de diâmetro, mobilidade e coloração variáveis, a maioria apresentando formato irregular, consistência firme, com ulcerações sendo observadas em três cadelas (37,5%), as quais apresentavam aumento de temperatura local. De acordo com os dados fornecido pelos proprietários, a média do tempo de evolução das neoplasias mamárias foi de 13 meses. O avançado estado evolutivo observado nas neoplasias estudadas com relação ao tamanho, perda de integridade cutânea e multicentricidade evidencia a demora dos proprietários em buscar atendimento, o que exerce influência negativa no prognóstico desses animais (Oliveira et al. 2003, Rêgo 2012).

Quanto aos parâmetros clínicos, não se verificou diferença significativa na FC, FR e na TC entre os grupos (Quadro 1). Ambas medianas apresentaram-se dentro dos padrões de normalidade para a espécie (Feitosa 2008). Também não houve diferença nos valores de PAS, PAM e PAD entre os grupos avaliados, ambos apresentaram valores medianos discretamente elevados possivelmente decorrente de estresse, não representando importância clínica (Tilley & Goodwin 2002).

De uma forma geral, não foram observadas alterações significativas nas variáveis eletrocardiográficas (Quadro 2), exceto o complexo QRS que apresentou valor mediano menor no GN, porém permanecendo dentro dos limites de normalidade para a espécie (Tilley & Goodwin 2002), não demonstrando assim importância clínica.

Quadro 1. Medianas das variáveis clínicas frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), temperatura corpórea (TC), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e pressão arterial média (PAM) de animais sem neoplasias (GC) e com neoplasias mamárias (GN), atendidos no Hospital Veterinário, da Universidade Federal de Campina Grande, Patos-PB, no período de fevereiro a junho de 2015.

Variáveis clínicas	Grupo Controle (Mediana)	Grupo Neoplasia (Mediana)	Valor de P*
FC (bpm)	145	135	0,1899
FR (mpm)	32	36	0,3572
TC (°C)	38,4	38,4	0,5
PAS (mmHg)	133	158,7	0,0537
PAD (mmHg)	105	109,6	0,0938
PAM (mmHg)	114	126,1	0,0716

FC. Frequência cardíaca. FR. Frequência respiratória. TC. Temperatura corporal. PAS. Pressão arterial sistólica. PAD. Pressão arterial diastólica. PAM. Pressão arterial média.
*Teste U de Mann Whitney ($p < 0,05$).

Quadro 2. Valores medianos das variáveis eletrocardiográficas de animais sem neoplasias (GC) e com neoplasias mamárias (GN), atendidos no Hospital Veterinário, da Universidade Federal de Campina Grande, Patos-PB, no período de fevereiro a junho de 2015.

Variáveis Eletrocardiográficas	Grupo Controle (Mediana)	Grupo Neoplasia (Mediana)	Valor de P*
Onda P (s)	0,05	0,05	0,4418
Onda P (mv)	0,34	0,2	0,0537
Intervalo PR (s)	0,09	0,1	0,255
Complexo QRS (s)	0,05	0,04	0,0169
Onda R (mv)	1,05	0,94	0,3303
Intervalo QT (s)	0,19	0,17	0,0537

s. Segundos. mv. Milivolts. *Teste U de Mann Whitney ($p < 0,05$).

No exame ultrassonográfico uma cadela apresentou uma área heterogênea, de formato oval e aspecto cavitário no fígado, medindo cerca de 4,4 cm x 2,0 cm, sugestivo de metástase, enquanto que no exame radiográfico torácica constatou-se que uma cadela apresentava metástase pulmonar. Metástase para linfonodo (linfonodos inguinais) foi diagnosticada através de exame histopatológico em apenas um caso. Segundo De Nardi et al. (2008), há ocorrência de metástases em aproximadamente 25% dos casos, sendo que o pulmão e os linfonodos regionais são os sítios mais comuns, enquanto que metástase hepática é pouco evidenciada.

No eritrograma, os animais do GN apresentaram valores medianos inferiores quanto ao número de hemácias, volume globular (VG), teor de hemoglobina e concentração de hemoglobina corpuscular média (Quadro 3). As medianas do número de hemácias e VG apresentaram-se abaixo dos valores de referência descrito para a espécie (Weiss & Wardrop 2010). Na avaliação individual, cinco cadelas apresentaram anemia normocítica, normocrômica, discreta a moderada (Nelson & Couto 2001), e nestas, realizou-se a contagem de reticulócitos constatando anemia arregenerativa. Este achado correlaciona-se com estudos anteriores que referem a anemia como uma manifestação frequente (Mangieri 2008, Lucas & Rodrigues, 2015). A ocorrência de anemia em 62,5% dos animais neste estudo foi superior a observada no estudo de Duda (2014), no qual 24% dos animais apresentaram anemia normocítica normocrômica arregenerativa. A anemia possivelmente decorreu da secreção tumoral de citocinas como a IL-1 (interleucina 1), IL-6 (interleucina 6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) que promovem sequestro de ferro, redução da meia vida das hemácias e redução da secreção de eritropoietina (Mangieri 2008).

No leucograma (Quadro 3) não houve diferença entre os grupos quanto aos leucócitos totais, monócitos, neutrófilos e eosinófilos, diferindo apenas quanto ao número de linfócitos, os quais apresentaram valor mediano inferior no GN. Embora o valor mediano observado encontre-se dentro dos valores considerados normais para a espécie (Weiss & Wardrop 2010), todavia, na avaliação individual observou-se quatro cadelas com linfopenia (50%). Estes dados estão de acordo com Watabe et al. (2011) que afirmaram que em cães com neoplasias ocorra redução do número de linfócitos. Embora não tenha sido possível identificar a linhagem de linfócitos reduzida (T ou B) neste estudo, é possível inferir que a redução do número total de linfócitos seja decorrente da ação inibitória das células T regulatórias sobre os linfócitos T, causando depleção destes (Garrido et al. 2015).

Com relação ao plaquetograma (Quadro 3), observou-se uma mediana significativamente maior no GN, no entanto o valor mediano, como também todos os valores individuais dos animais apresentaram-se dentro dos valores de normalidade referenciado para a espécie, (Weiss & Wardrop 2010), não evidenciando desta maneira significância fisiológica. Porém, alterações plaquetárias em cadelas com tumores mamários tem sido descritas, sendo que a trombocitopenia é a alteração mais observada, ao passo que a trombocitose é mais rara (Mangiere 2008).

Quadro 3. Valores medianos das variáveis hematológicas de animais sem neoplasias (GC) e com neoplasias mamárias (GN), atendidos no Hospital Veterinário, da Universidade Federal de Campina Grande, Patos-PB, no período de fevereiro a junho de 2015.

Variáveis	Grupo controle	Grupo neoplasia	Valor de P*
Hematológicas	(Mediana)	(Mediana)	
Hemácias ($10^6/uL$)	6720	5490	0,0064
Hematócrito (%)	45,2	36,15	0,0096
Hemoglobina (g/dL)	15,9	12,7	0,0042
VCM (fl)	64,1	65,35	0,1899
HCM (pg)	22,9	22,25	0,255
CHCM (g/dL)	35,2	34,1	0,0395
Leucócitos ($10^3/uL$)	11,7	11,5	0,3848
Neutrófilos segmentados ($10^3/uL$)	7140	10142,5	0,0537
Linfócitos (uL)	4920	1327,5	0,0096
Monócitos (uL)	476	422	0,2791
Eosinófilos (uL)	819	520	0,0938
Plaquetas (mm^3)	220	305	0,0395

VCM. Volume corpuscular médio. HCM. Hemoglobina corpuscular média. CHCM. Concentração de hemoglobina corpuscular média. *Teste U de Mann Whitney ($p < 0,05$).

Com relação as variáveis bioquímicas, observou-se valores medianos superiores no GN para GGT, proteínas totais e globulina e valor mediano inferior para glicose, em relação ao GC (Quadro 4). Os valores medianos de ALT, AST, FA, albumina, como também as variáveis de avaliação da função renal ureia e creatinina, foram semelhantes entre os grupos. Na avaliação eletrolítica o GN apresentou valor mediano menor para o sódio e cálcio e maior para fósforo, não diferindo os valores medianos de potássio e cloro.

Quadro 4. Valores medianos das variáveis bioquímicas séricas e de eletrólitos de animais sem neoplasias (GC) e com neoplasias mamárias (GN), atendidos no Hospital Veterinário, da Universidade Federal de Campina Grande, Patos-PB, no período de fevereiro a junho de 2015.

Variáveis	Grupo controle (GC) (Mediana)	Grupo neoplasia (GN) (Mediana)	Valor de P*
ALT (U/L)	21,9	19,8	0,2321
AST (U/L)	28,5	30,4	0,1528
FA (U/L)	39,5	66,3	0,1528
GGT (U/L)	4,2	6,6	0,0395
Proteínas totais (g/dL)	5,9	6,75	0,0202
Albumina (g/dL)	2,16	2,27	0,4418
Globulina (g/dL)	3,21	4,53	0,0395
Glicose (mg/dL)	94,63	81,05	0,0285
Ureia (mg/dL)	44,8	37,25	0,3303
Creatinina (mg/dL)	0,6	0,55	0,2791
Potássio (mmol/L)	4,2	4,52	0,0621
Sódio (mmol/L)	154,08	146,2	0,0064
Cálcio (mg/dL)	12,49	9,9	0,0017
Fósforo (mmol/L)	1,38	4,1	0,0017
Cloro (mmol/L)	116,48	113,77	0,0716

ALT. Alanina aminotransferase. AST. Aspartato aminotransferase. FA. Fosfatase alcalina. GGT. Gama glutamil transferase. *Teste U de Mann Whitney ($p < 0,05$).

Além do GN apresentar um valor mediano superior de GGT, na avaliação individual a GGT estava elevada em 50% dos animais (quatro cadelas), sendo que, dentre estes, apenas um apresentava aumento concomitante na FA. Ribas (2009), em seu estudo também encontrou elevação de GGT, além de ALT e FA. Sabe-se que pode ocorrer aumento de FA nesses pacientes, provavelmente em resposta a uma reação por indução enzimática (Mangieri 2008, Lucas & Rodrigues 2015), porém, não há dados com relação a elevação de GGT em animais com neoplasias, instigando-nos a investigações sobre essa manifestação em associação aos tumores de mama, e qual o mecanismo desencadeante a fim de elucidar essa possível síndrome paraneoplásica.

O aumento de globulinas séricas foi observado em seis cadelas (75%), e dentre estas, três também apresentavam consequentemente, aumento de proteínas totais (37,5%). Pode-se inferir que o aumento sérico de globulinas seja decorrente da produção excessiva de imunoglobulinas (Ig), chamadas paraproteínas ou componente M pelos plasmócitos

ou linfócitos (Lucas & Rodrigues 2015). E apesar de não ter apresentado diferença estatística quanto a albumina, no entanto foi observado hipoalbuminemia concomitante nesses pacientes, esta diminuição na concentração de albumina sérica possivelmente estar associada ao processo inflamatório, uma vez que não foi evidenciada deficiência proteica nesses animais, tendo em vista que não se observou diminuição dos níveis de ureia, exceto em um paciente.

Apesar da diferença estatística observada quanto a glicose, os valores individuais e o valor mediano da glicose apresentaram-se dentro dos parâmetros considerados fisiológicos, não sendo observada, dessa forma hipoglicemia em nenhum dos animais em estudo, apesar que, a hipoglicemia é uma alteração paraneoplásica frequente, a qual é decorrente principalmente da produção de um fator de crescimento insulino-símile-2 (IGF-2), que promove um efeito semelhante a insulina; além de outros mecanismos associados como o excesso de utilização de glicose pelas células neoplásicas, aumento dos receptores insulínicos e alteração na sensibilidade destes, e inibição da glicogenólise (Mangieri 2008, Ribas 2012, Lucas & Rodrigues 2015).

Embora tenha sido constatada diferença estatística em relação ao sódio, o valor mediano apresentou-se dentro do intervalo de normalidade (Kaneko et al. 2008), apenas dois animais apresentaram uma discreta hiponatremia, no entanto, no geral não foi evidenciada significância fisiológica quanto aos níveis séricos de sódio.

Com relação ao aumento dos níveis de fósforo sérico, que foi observado em todas as fêmeas do GN, pode estar relacionada a síndrome de lise tumoral, uma alteração rara em pequenos animais, a qual embora ocorra mais frequentemente após o início de tratamento com quimioterápicos, pode ocorrer de modo espontâneo. Esta alteração é decorrente da destruição de células malignas e liberação do seu conteúdo no espaço extracelular, uma vez que as células tumorais contém uma quantidade de fosfato muito superior às células normais, resultando em hiperfosfatemia (DiBartola 2007). Todavia, apesar do aumento de fósforo e da diferença estatística observada quanto ao cálcio, na avaliação individual todos os animais do GN apresentaram níveis de cálcio dentro dos valores normais (Kerr 2003).

Na avaliação histológica realizada, segundo classificação de Goldschmidt et al. (2011), os tumores mamários diagnosticados compuseram-se em carcinoma complexo (n=3, carcinoma tubulopapilar (n=3), carcinoma de células escamosas (n=2), carcinoma em tumor misto (n=1) e carcinoma *in situ* (n=1). Sendo que uma cadela apresentou

carcinoma tubulopapilar e carcinoma de células escamosas e outra apresentou carcinoma *in situ* e carcinoma de células escamosas associado. Desta forma, o número de diagnósticos foi superior ao número de animais avaliados.

Além da neoplasia mamária, houveram duas cadelas que apresentaram outras neoplasias concomitantes; uma cadela com carcinoma tubulopapilar (com metástases em linfonodos inguinais) apresentava ainda um mastocitoma na região femoral no membro pélvico esquerdo, e outra cadela com carcinoma complexo, apresentava também leiomioma no útero. Esses dois animais, além de serem submetidos a mastectomia, também foram submetidos a exérese tumoral das neoplasias concomitantes.

Com relação as alterações observadas neste estudo em associação aos tipos histológicos de tumores de mama diagnosticados, a anemia estava associada ao carcinoma complexo (dois casos), carcinoma em tumor misto (um caso), carcinoma tubulopapilar (um caso) e carcinoma *in situ* com carcinoma de células escamosas associado (um caso). A linfopenia estava presente nas fêmeas com carcinoma complexo (três casos) e carcinoma *in situ* com carcinoma de células escamosas associado (um caso). A GGT estava elevada nos animais com carcinoma complexo (dois casos) e carcinoma tubulopapilar (dois casos). Hiperglobulinemia foi observada em animais com carcinoma complexo (dois casos), carcinoma em tumor misto (um caso), carcinoma tubulopapilar (um caso) e nos animais com diagnóstico de dois tipos histológico, carcinoma tubulopapilar e carcinoma de células escamosas (um caso) e carcinoma *in situ* com carcinoma de células escamosas associado (um caso). A hiperfosfatemia foi constatada em todos os animais do GN, sendo assim está associada a todos os tipos histológicos diagnosticados. Com relação as plaquetas, sódio, cálcio e glicose sérica, que apresentaram diferença significativa entre os grupos, de uma forma geral apresentavam-se dentro dos padrões de referências, não sendo possível correlacioná-los com os tipos histológicos.

CONCLUSÕES

Diante dos achados obtidos neste estudo, pode-se concluir que as alterações paraneoplásicas em cadelas com neoplasias mamárias restringiram-se a alterações hematológicas e bioquímicas séricas. Outrossim, ressalta-se dentro dos aspectos epidemiológicos a necessidade de um correto manejo reprodutivo desses animais.

REFERÊNCIAS

- Andrade R. L. F. S., Oliveira D. M., Dantas A. F. M., Souza A. P., Neto P. I. N. & Riet-Correa F. 2012. Tumores de cães e gatos diagnosticados no semiárido da Paraíba. *Pesquisa Veterinária Brasileira*.32 (10):1037-1040.
- De Nardi A. B., Rodaski S., Rocha N.S. & Fernandes S.C. 2008. Neoplasia mamárias. In: Daleck C.R., De Nardi A.B. & Rodaski S. *Oncologia em cães e gatos*. Roca, Rio de Janeiro, p.371-383.
- DiBartola S.P. 2007. Anormalidades de fluidos, eletrólitos e equilíbrio ácido-básico na clínica de pequenos animais. 3ª edição, Roca, São Paulo, 664 p.
- Duda N.C.B. Anormalidades hematológicas, bioquímicas e hemostáticas de origem paraneoplásica em fêmeas caninas com neoplasia mamária. Dissertação de Mestrado, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2014. 56f.
- Feitosa F. L. F. 2008. *Semiologia Veterinária: A arte do diagnóstico*. Roca, São Paulo, 735 p.
- Filgueira K.D. 2005. Características histopatológicas de neoplasias mamárias em cadelas. *Ciência Animal*.15(2):119-121.
- Garrido E., Castanheira T.L.L., Vasconcelos R.O., Machado R.Z. & Alessi A.C. 2015. Alterações hematológicas em cadelas acometidas por tumores mamários. *PubVet*. 9(7):291-297.
- Goldschmidt M., Rasotto R. & Zappulli V. 2011. Classification and Grading of Canine Mammary Tumors. *Veterinary pathology*. 48:117-131.
- Kaneko J.J., Harvey J.W. & Bruss M.L. 2008. *Clinical biochemistry of domestic animals*. 6ª edição, Academic, New York, 896p.
- Kerr M. 2003. *Exames laboratoriais em Medicina Veterinária – Bioquímica Clínica e Hematologia*. 2ª edição. Roca, São Paulo, 582p.
- Kohli, R.N., Saiyari M., Naddaf H. & Mohammadian B. 1998. Malignant mixed mammary tumour of unusually large size in a bitch. *India Vet. J*.75:113-116.
- Lucas S.R.R. & Rodrigues L.C.S. 2015. Síndromes paraneoplásicas. In: Jericó M.M., Kogika M.M. & Neto J.P.A. *Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos*. Roca, Rio de Janeiro, p.507-515.
- Mangieri J. Síndromes paraneoplásicas. 2008. In: Daleck C.R, De Nardi A.B. & Rodaski L. *Oncologia em cães e gatos*. Roca, Rio de Janeiro, p.237-252.
- Nelson R.W. & Couto C.G. 2001. *Medicina Interna de Pequenos Animais*. 2ª edição, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1084p.
- Oliveira filho J.C., Kommers G.D., Masuda E.K. Marques B.M.F.P.P., Figuera R.A., Irigoyen L.F. & Barros C.S.L. 2010. Estudo retrospectivo de 1.647 tumores mamários em cães. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 30(2): 177-185.
- Oliveira L.O., Oliveira R.T., Loretto A.P., Rodrigues R. & Driemeier D. 2003. Aspectos epidemiológicos da neoplasia mamária canina. *Acta Scientiae Veterinariae*. 31(2):105-110.
- Queiroga F. & Lopes C. 2002. Tumores mamários caninos, pesquisa de novos fatores de prognóstico. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*. 97:119-127.
- Rêgo M.S.A. Caracterização do perfil clínico, laboratorial, citológico e histopatológico em cadelas portadoras de tumor da mama submetidas à mastectomia. Dissertação de Mestrado, Departamento de Medicina Veterinária da Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, 2012. 70f.

- Ribas C. R. Ocorrência de síndromes paraneoplásicas em cães, com base nas alterações clínicas, laboratoriais e patológicas. Dissertação de Mestrado, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, São Jose dos Pinhais, 2009. 113f.
- Ribas C.R., Dornbusch P.T., Faria M.R., Cirio S.M. & Wouk A.F.P.F. 2015. Coagulograma de 35 cadelas com neoplasias mamárias. *Rev. Bras. Med. Vet.* 37(1):83-87.
- Ribas C.R., Dornbusch P.T., Faria M.R., Wouk A.F.P.F. & Cirio S.M. 2012. Alterações clínicas relevantes em cadelas com neoplasias mamárias estadiadas. *Archives of Veterinary.*17(1):60-68.
- Silva A.H.C., Silva D.M., Ribas C.R., Dittrich R. L., Dornbusch P.T. & Guérios S.D. 2014. Alterações no hemograma de cadelas com neoplasia mamária. *Ciência animal brasileira.*15(1):87-92.
- Tilley L.P. & Goodwin J.K. 2002. *Manual de Cardiologia para Cães e Gatos.* 3ª edição, Roca, São Paulo, 489p.
- Watabe A., Fukumoto S., Komatsu T., Endo Y. & Kadosawa T. 2011. Alterations of lymphocyte subpopulations in healthy dogs with aging and in dogs with cancer. *Veterinary Immunology and Immunopathology.* 142:189-200.
- Weiss D.J. & Wardrop K.J. 2010. *Schalm's Veterinary Hematology,* 6ª edição, Wiley-Blackwell, Wardrop, 1232p.

6 CONCLUSÕES GERAIS

Pode-se concluir com este estudo, que as síndromes paraneoplásicas estão presentes na rotina de atendimento de animais com neoplasias do HV/UFCG e que se manifestam principalmente por alterações no hemograma e na bioquímica sérica. Nos casos de neoplasias mamárias, a idade avançada, bem como o manejo reprodutivo influenciam na manifestação destas neoplasias. Desta forma, deve ser dada atenção por parte dos médicos veterinários para esses aspectos a fim de reduzir a ocorrência desses tumores na região.

7 ANEXOS

TABELA 1. Valores individuais do eritrograma e plaquetograma dos animais com neoplasias mamárias (GN) e dos animais sem neoplasias (GC).

	Hemácias	Hematócrito	Hemoglobina	VCM	HCM	CHCM	Plaquetas
Referências*	5,5 – 8,5 x 10 ⁶ /uL	37 - 55 %	12 - 18 g/dL	60 - 77 fl	19 - 23 pg	32 - 36 g/dL	200 - 500/mm ³
GRUPO NEOPLASIA							
Animal 1	3490	22,47	7,6	64,4	21,8	33,8	481
Animal 2	5490	36,1	12,0	65,8	21,9	33,2	390
Animal 3	5000	34,0	12,5	68,0	25,0	36,8	341
Animal 4	6460	41,9	14,6	64,9	22,6	34,8	276
Animal 5	5490	36,2	12,9	65,9	23,5	35,6	330
Animal 6	4930	29,6	9,9	60,0	20,1	33,4	264
Animal 7	6000	38,0	12,9	63,3	21,5	33,9	280
Animal 8	5930	40,0	13,7	67,5	23,1	34,3	212
GRUPO CONTROLE							
Animal 1	7130	45,7	16,3	64,1	22,9	35,7	232
Animal 2	5760	37,5	13,2	65,1	22,9	35,2	360
Animal 3	7800	48,7	16,9	62,43	21,66	34,7	118
Animal 4	6610	40,7	15,3	61,6	23,1	37,6	220
Animal 5	6720	45,2	15,9	67,3	23,7	35,2	210

*WEISS; WARDROP (2010). VCM. Volume corpuscular médio. HCM. Hemoglobina corpuscular média. CHCM. Concentração de hemoglobina corpuscular média.

TABELA 2. Valores individuais do leucograma dos animais com neoplasias mamárias (GN) e dos animais sem neoplasias (GC).

	Leucócitos	Monócitos	Linfócitos	Neutrófilos segmentados	Eosinófilos	Basófilos
Referências*	6 - 17 x10 ³ /uL	150 - 1.350/uL	1.000 - 4.800 /uL	3 - 11.5 x 10 ³ /uL	100 - 1.250/uL	Raros
GRUPO NEOPLASIA						
Animal 1	9460	95	851	8041	473	0
Animal 2	11600	580	812	9976	116	0
Animal 3	16270	163	3417	12040	488	0
Animal 4	6600	264	792	5280	264	0
Animal 5	16400	164	1804	13776	656	0
Animal 6	12300	738	492	10309	615	0
Animal 7	9200	828	3128	4692	552	0
Animal 8	18900	756	6048	10584	1512	0
GRUPO CONTROLE						
Animal 1	11900	476	3570	7140	714	0
Animal 2	16400	820	4920	9676	984	0
Animal 3	11500	230	7130	3910	230	0
Animal 4	11700	468	3627	6786	819	0
Animal 5	14800	740	5476	7252	1332	0

*WEISS; WARDROP (2010).

TABELA 3. Valores individuais de alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina (FA), gama glutamil transferase (GGT), proteínas totais (PT), albumina, globulina e glicose dos animais com neoplasias mamárias (GN) e dos animais sem neoplasias (GC).

	ALT	AST	FA	GGT	PT	Albumina	Globulina	Glicose
Referências*	21 - 102 U/L	23 - 66 U/L	20 - 156 U/L	1.2 - 6.4 U/L	5.4 - 7.1 g/dl	2.6 - 3.3 g/dl	2.7 - 4.4 g/dl	65 - 118 mg/dl
GRUPO NEOPLASIA								
Animal 1	317.6	72.5	757.2	22.4	6.8	2.24	4.56	94.4
Animal 2	12.8	22.3	30.3	4.8	7.4	2.3	5.1	89.8
Animal 3	23.3	39.7	77.4	3.6	7.1	2.63	4.5	80.6
Animal 4	45.7	25.2	29.3	7.4	6.7	3.29	3.41	86.1
Animal 5	18.6	28.1	59.2	8.2	6.2	2.78	3.42	81.5
Animal 6	21	38.8	73.4	5.8	6.7	2.08	4.62	69.1
Animal 7	15.5	32.7	228.1	8.2	5.9	1.41	4.49	80.6
Animal 8	12.2	26	46.6	5.8	7.4	2.05	5.35	73.2
GRUPO CONTROLE								
Animal 1	20.7	8.8	21.1	3.2	4	2.14	1.86	77.35
Animal 2	21.9	29	39.5	4.1	6	2	4	94.63
Animal 3	19.9	19.8	35.4	6.2	6.8	2.16	4.64	104.28
Animal 4	33.1	28.5	52.2	4.9	5.9	2.69	3.21	94.64
Animal 5	30.9	34.8	100.7	4.2	5.8	2.7	3.1	91.46

* KERR (2003).

TABELA 4. Valores individuais de ureia e creatinina e dos eletrólitos, potássio (K⁺), sódio (Na⁺), cloro (Cl⁻), cálcio (Ca⁺) e fósforo (P) dos animais com neoplasias mamárias (GN) e dos animais sem neoplasias (GC).

	Ureia	Creatinina	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	Ca ⁺	P
Referências	21.4 - 59.9 mg/dL*	0.5 - 1.5 mg/dL*	4.37 - 5.35 mmol/L**	141.0 - 152.0 mmol/L**	105.0 - 115.0 mmol/L**	9 - 11,3 mg/dL*	0.84 - 2.00 mmol/L**
GRUPO NEOPLASIA							
Animal 1	40.1	0.9	4.82	150.68	116.49	9.73	4.3
Animal 2	34.4	0.3	4.31	148.67	113.77	10.04	3.3
Animal 3	103.9	1.3	5.38	146.69	110.45	10.00	5.1
Animal 4	75.1	0.6	4.97	148.34	111.44	10.25	4.2
Animal 5	18.8	0.3	4.3	145.71	109.8	9.71	3.9
Animal 6	55.6	0.5	3.9	140.29	114.44	9.79	4
Animal 7	18.2	0.6	4.65	140.6	113.77	9.70	3.2
Animal 8	25.2	0.4	4.39	143.13	116.84	10.15	4.4
GRUPO CONTROLE							
Animal 1	44.8	0.5	4.31	167.02	122.77	12.92	1.08
Animal 2	49.6	0.6	4.43	152.03	113.15	12.49	1.8
Animal 3	30.5	0.4	4.08	148.01	116.48	12.36	2.08
Animal 4	52.5	1.1	4.1	154.08	113.8	12.04	1.38
Animal 5	44.7	0.8	4.2	159.7	120.64	12.6	0.81

* KERR (2003); **KANEKO et al. (2008).

TABELA 5. Valores individuais de pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e pressão arterial média (PAM) dos animais com neoplasias mamárias (GN) e dos animais sem neoplasias (GC).

Referências*	PAS	PAM	PAD
	110 a 120mmHg		70 a 80mmHg
GRUPO NEOPLASIA			
Animal 1	177.8	140.8	121.8
Animal 2	140.4	109.6	102.2
Animal 3	146.6	125.4	113.8
Animal 4	135.6	108.8	96.2
Animal 5	162.8	138.2	126
Animal 6	163	115.6	95.6
Animal 7	154.6	126.8	105.4
Animal 8	167.2	137	122.2
GRUPO CONTROLE			
Animal 1	130	94	79
Animal 2	146	121	106
Animal 3	133	114	109
Animal 4	175	131	105
Animal 5	119	94	82

TILLEY; GOODWIN (2002).

TABELA 6. Valores individuais das variáveis eletrocardiográficas duração e amplitude da onda P (Ps e PmV, respectivamente), duração do complexo QRS (s), amplitude da onda R (mV) e os intervalos entre as ondas P e R (PRs) e Q e T (QTs) dos animais com neoplasias mamárias (GN) e dos animais sem neoplasias (GC).

	Pms	Pmv	PRms	QRSms	Rmv	QTms
Referências*	0.04s	0.4mV	0.06-0.13s	0.05 ou 0.06s	2.5 ou 3 mv	0.15-0.25s
GRUPO NEOPLASIA						
Animal 1	0.05	0.19	0.11	0.04	0.91	0.19
Animal 2	0.03	0.18	0.08	0.05	1.59	0.16
Animal 3	0.05	0.23	0.09	0.04	0.96	0.15
Animal 4	0.05	0.28	0.1	0.05	1.17	0.18
Animal 5	0.05	0.24	0.11	0.04	0.7	0.17
Animal 6	0.04	0.18	0.09	0.03	0.62	0.16
Animal 7	0.04	0.16	0.09	0.04	0.24	0.19
Animal 8	0.04	0.21	0.08	0.04	1.2	0.17
GRUPO CONTROLE						
Animal 1	0.04	0.27	0.09	0.04	1.05	0.19
Animal 2	0.05	0.42	0.1	0.05	1.8	0.19
Animal 3	0.04	0.1	0.09	0.05	0.56	0.17
Animal 4	0.05	0.34	0.08	0.06	0.35	0.19
Animal 5	0.05	0.35	0.09	0.05	1.6	0.18

TILLEY; GOODWIN (2002). s. Segundos. mv. Milivolts.

**CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL CAMPUS DE PATOS
COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM MEDICINA VETERINÁRIA**

NORMA Nº 01/2013

Altera a NORMA Nº 01/11 de 03 de junho de 2011 e acrescenta novos critérios para a elaboração e defesa de Dissertação/Tese do Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária do Centro de Saúde e Tecnologia Rural da UFCG.

O Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, no uso de suas atribuições, de conformidade com a legislação em vigor, e nos termos da Resolução Nº 13/02 do CONSEPE e do seu Regulamento.

RESOLVE:

Art. 1º Decide modificar a redação do § 1º do art. 2º da norma 01/2009 e estabelece que o aluno deve apresentar, antes da defesa, o comprovante de submissão dos trabalhos da Dissertação e Tese às revistas Qualis A1, A2, B1 e B2 da CAPES.

§ 1º - O corpo da Dissertação será constituído por capítulos, pelo menos dois, e poderão ser da seguinte forma:

I - uma revisão da literatura e um trabalho já enviado a uma revista científica Qualis citadas no Caput do artigo;

II - dois trabalhos enviados à revista Qualis citadas no Caput do artigo.

§ 2º - O corpo da Tese poderá ser constituído por:

I - três trabalhos submetidos a revistas científicas Qualis citadas no Caput do artigo;

II - dois trabalhos submetidos a revistas científicas Qualis citadas no Caput do artigo e uma revisão da literatura.

§ 3º Os demais itens relacionados com a elaboração da Dissertação/Tese deverão seguir as normas no Anexo 1.

Art. 2º A qualificação do doutorado deverá ser feita em um prazo de 30 (trinta) meses após o ingresso do doutorando no Programa.

Art. 3º A presente Norma entra em vigor a partir da data de sua publicação.

Patos, 09 de julho de 2013.

Anexo 1

NORMAS PARA ELABORAÇÃO DE DISSERTAÇÃO/TESE
<p>O corpo da Dissertação/Tese será constituído por capítulos, como segue:</p> <ul style="list-style-type: none">- Dissertação: revisão da literatura (Capítulo 1); um trabalho (Capítulo 2) já submetido a uma revista científica Qualis A1, A2, B1 ou B2 da CAPES.- Tese: revisão da literatura (Capítulo 1); dois trabalhos (Capítulos 2 e 3) já submetidos a revistas científicas Qualis A1, A2, B1 ou B2 da CAPES.
<p>Ao invés da revisão de literatura, o aluno poderá apresentar outro artigo científico, na mesma linha de pesquisa. A Dissertação constará, dessa forma, de dois artigos científicos, e a Tese constará de três artigos científicos, um título que abranja os artigos, uma introdução e conclusões relacionadas aos dois artigos.</p>
<p>Os capítulos referentes aos artigos científicos serão redigidos seguindo as normas da(s) revista(s) para a(s) qual(is) será(ão) enviado(s).</p>
<p>Em todos os casos, no final da Dissertação/Tese devem ser incluídas, como anexo, as normas da(s) revista(s) para as quais os trabalhos serão enviados.</p>
<p>Na versão final não deve constar o anexo da cópia do trabalho em inglês a ser publicado na revista.</p>
<p>A Dissertação/Tese deverá possuir um resumo e um <i>abstract</i> com as respectivas palavras-chave/<i>key words</i>, contemplando os capítulos.</p>
<p>Para a formação da Dissertação/Tese, será utilizada a folha A4, fonte Times New Roman, tamanho 12 e espaçamento entre linhas 1,5. Os artigos científicos devem seguir as normas das revistas para as quais foram enviados, com exceção do estilo e tamanho da fonte (Times New Roman; 12) e espaçamento entre linhas (1,5).</p>
<p>Tanto na apresentação quanto nos diferentes capítulos e conclusões, nos exemplares para a defesa da Dissertação/Tese deve ser incluída, à esquerda da folha, a numeração das linhas, exceto na versão final.</p>

As páginas deverão ser numeradas a partir da **Introdução**, sendo consideradas, para efeito de numeração, as páginas anteriores, com exceção da **Capa**.

A Dissertação/Tese deverá ser composta pelas seguintes partes:

- Capa
- Contracapa (com a ficha catalográfica no verso)
- Ficha de avaliação
- Dedicatória/agradecimentos (opcionais)
- Resumo e palavras-chave
- *Abstract* e *key words*
- Sumário
- Lista de tabelas e quadros
- Lista de figuras
- Lista de abreviaturas e siglas
- Introdução com referências
- Capítulos (dois para Dissertação; três para Tese)
- Conclusões
- Anexos

Um volume da Dissertação/Tese deverá ser entregue à coordenação 45 dias antes da defesa para ser encaminhado a um revisor para avaliação se o mesmo está apto à defesa.

Seis exemplares da Dissertação e 10 exemplares da Tese devem ser entregues à coordenação, no mínimo 30 dias antes da defesa, juntamente com o formulário de solicitação de banca examinadora e respectivos minicurrículos dos membros, bem como os comprovantes de submissão dos trabalhos.

Após a defesa deverá ser entregue na coordenação do programa 5 (cinco) exemplares da Dissertação e 7 (sete) exemplares da Tese, com pelo menos 2 (dois) em capa dura, no prazo máximo previsto no regimento (30 dias após a defesa). Obrigatoriamente deverá constar a ficha catalográfica.

Entregar uma cópia em CD da Dissertação/Tese em um único arquivo pdf e em um único arquivo do Word. Os arquivos deverão ser idênticos à versão impressa. Não será aceito a Dissertação/Tese que esteja fragmentada em vários arquivos separados.

Patos, 09 de julho de 2013.

Prof. Dr. Sérgio Santos de Azevedo
Coordenador do PPGMV

NORMAS PARA CONFEÇÃO DOS CAPÍTULOS

CAPÍTULO I

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

REVISTA BRASILEIRA DE MEDICINA VETERINÁRIA

(Brazilian Journal of Veterinary Medicine)

Objetivos e política editorial

A Revista Brasileira de Medicina Veterinária (RBMV) é uma publicação trimestral e multidisciplinar, da Sociedade de Medicina Veterinária do Estado do Rio de Janeiro (SOMVERJ) (www.somverj.org.br), que tem como objetivo publicar os resultados de trabalhos de pesquisa originais nas subáreas da Medicina Veterinária, visando o aprimoramento técnico-científico e profissional. Nos manuscritos encaminhados para avaliação e que forem relativos à produção animal deverá ter em seu conteúdo enfoque clínico relativo aos objetivos da proposta apresentada. Deverão ser citados no Material e Métodos o número indicativo da provação do Comitê de Ética do Uso de Animais (CEUA) da Instituição onde o trabalho foi feito. Além disso, quando se tratar de fauna silvestre deverá constar também o número do SESBIO emitido pelo órgão competente para o mesmo. Os artigos de Produção Animal, deverão ter enfoque em Saúde Animal. Revisões serão aceitas, quando a convite do Editor. Os trabalhos para submissão deverão ser enviados por via eletrônica, através do site da revista, www.rbmv.com.br e-mail: submissao@rbmv.com.br. Devem constituir-se de resultados de pesquisa ainda não publicados e não considerados para publicação em outra revista. Embora sejam de responsabilidade dos autores as opiniões e conceitos emitidos nos trabalhos, o Comitê Editorial, apoiado pela Assessoria Científica, reserva-se o direito de sugerir ou solicitar modificações aconselháveis ou necessárias. Os trabalhos submetidos são aceitos através da aprovação pelos pares (“peer review”). Os trabalhos devem ser organizados, sempre, em TÍTULO, TÍTULO EM INGLÊS, AUTORES, ABSTRACT, RESUMO, INTRODUÇÃO, MATERIAL E MÉTODOS, RESULTADOS, DISCUSSÃO, CONCLUSÕES (ou combinações destes dois últimos), AGRADECIMENTOS e

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS. Os relatos de casos devem constar sempre de TÍTULO, TÍTULO EM INGLÊS, AUTORES, ABSTRACT, RESUMO, INTRODUÇÃO, HISTÓRIO, DISCUSSÃO E/OU CONCLUSÃO E REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS. Em relatos de casos, o texto deve ser organizado, sempre, em INTRODUÇÃO, HISTÓRICO (Este deve ser constituído por Anamnese, material e métodos, e resultados), DISCUSSÃO E/OU CONCLUSÃO. Abstract: deverá ser apresentado com os elementos constituintes do Resumo em português, podendo ser mais extenso. Ao final devem ser relacionadas às “Key Words”; Resumo: deve apresentar, de forma direta e no passado, o que foi feito e estudado, dando os mais importantes resultados e conclusões. Nos trabalhos em inglês, o título em português do trabalho, deve constar em negrito e entre colchetes, logo após a palavra RESUMO. Ao final, devem ser relacionadas às “Palavras-Chave”; Introdução: deve ser breve, com citação bibliográfica específica sem que a mesma assuma importância principal, e finalizar com a indicação do objetivo do trabalho; Material e Métodos: devem ser reunir os dados que permitam a repetição do trabalho por outros pesquisadores. Na experimentação com animais, deve constar a aprovação do projeto pela Comissão de Ética local; Resultados: deve ser feita a apresentação concisa dos dados obtidos; Tabelas devem ser preparadas sem dados supérfluos, apresentando, sempre que indicado, médias de várias repetições. É conveniente, às vezes, expressar dados complexos por gráficos (Figuras), ao invés de apresentá-los em tabelas extensas; Discussão: os resultados devem ser discutidos diante da literatura. Não convém mencionar trabalhos em desenvolvimento ou planos futuros, de modo a evitar uma obrigação do autor e da revista de publicá-los; Conclusões: devem basear-se somente nos resultados apresentados no trabalho; Agradecimentos: devem ser sucintos e não devem aparecer no texto ou em notas de rodapé; Referências: só deve ser incluída a lista da bibliografia citada no trabalho e a que tenha servido como fonte para consulta indireta; deverá ser ordenada alfabeticamente pelo sobrenome do primeiro autor, registrando-se os nomes de todos os autores, em caixa alta e baixa (não deverão ser precedidos de et al.), o título de cada publicação e, por extenso, o nome da revista ou obra. Exemplos de citação na lista das referências: Artigo Científico Carrington S.D., Bedford P.G.C., Guillon J.P. & Woodward E.G. Polarized light biomicroscopic observations on the pre-corneal tear film.3. The normal tear film of the cat. Journal of Small Animal Practice, 28:821-826, 1987. Artigo Eletrônico COBEA, Legislação & ética. Disponível em: Acesso em: 14 Mar 2007. Livro Rodrigues H. Técnicas anatômicas. 2ª ed. Arte Visual, Vitória, 1998. 200p. Capítulo de Livro Strubbe A.T. & Gelatt K.N. Ophthalmic

examination and diagnostic procedures, p. 427-466. In: Gelatt K.N. (Ed.), *Veterinary Ophthalmology*. 3rd ed. Lipincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 1999. Não serão aceitas citações de Monografias, Dissertações, Teses, Resumos e publicações na íntegra, de reuniões científicas. Na elaboração do texto deverão ser atendidas as seguintes normas: Os trabalhos devem ser impressos em uma só face do papel A4, com margens superior e inferior de 2cm e direita e esquerda de 2cm em fonte Book Antiqua corpo 12, em espaço simples. As chamadas de rodapé devem ser inseridas como “Cabeçalho e rodapé” e não, “inserir como nota”. A formatação do original a ser submetida para publicação deve seguir o exemplo de apresentação do último fascículo da revista (Exemplos podem ser observados em pdf no site da revista, www.rbmv.com.br). O texto deve ser corrido e não deve ser formatado em duas colunas, com as legendas das figuras no final. As Figuras (inclusive gráficos) e as Tabelas devem ter seus arquivos fornecidos separados do texto; A redação dos trabalhos deve ser concisa, com a linguagem, tanto quanto possível, no passado e impessoal; no texto, os sinais de chamada para notas de rodapé serão números arábicos colocados em sobrescrito após a palavra ou frase que motivou a nota. Essa numeração será contínua; as notas serão lançadas ao pé da página em que estiver o respectivo sinal de chamada. Todas as tabelas e todas as Figuras deverão ser mencionadas no texto. Estas remissões serão feitas pelos respectivos números e, sempre que possível, na ordem crescente destes. Abstract e Resumo serão escritos corridamente em um só parágrafo e não deverão conter citações bibliográficas. No rodapé da primeira página deverá constar a profissão de graduação e o título acadêmico maior, este último deve ser indicado com PhD quando for o caso e MSc ou DSc quando a indicação acadêmica não seguir o modelo prévio. O endereço profissional completo do(s) autor(es), E-mail do autor para correspondência indicado anterior ao e-mail por um sinal de + seguido de Autor(a) para correspondência e demais outros autores; quando os autores forem discentes de Programas de Pós-Graduação, Pós-Doutorado ou bolsistas de produtividade devem colocar após o seu e-mail a identificação como: - bolsista CAPES ou CNPq ou das demais agências de fomento se for o caso. Veja os exemplos em pdf no site da revista quando for o caso. Siglas e abreviações dos nomes de instituições, ao aparecerem pela primeira vez no trabalho, serão colocadas entre parênteses e precedidas do nome por extenso; Citações bibliográficas no texto serão feitas pelo sistema “autor e ano”; trabalhos de dois autores serão citados pelos nomes de ambos e entre eles o sinal &, e de três ou mais, pelo nome do primeiro, seguido de “et al.”, mais o ano; se dois trabalhos não se distinguirem por esses elementos, a diferenciação será feita através do acréscimo de letras minúsculas ao

ano, em ambos. Nas citações de trabalhos colocados entre parênteses, não se usará vírgula entre o nome do autor e o ano, e vírgula após cada ano; a separação entre trabalhos, nesse caso, se fará apenas por vírgulas, exemplo: (Flores & Houssay 1917, Roberts 1963a,b, Perreau et al. 1968, Hanson 1971); As Figuras (gráficos, desenhos, mapas ou fotografias) originais, em papel ou outro suporte, deverão ser fornecidas em arquivo, na extensão tiff, pelo autor. Os gráficos devem ser produzidos em 2D, com colunas em branco, cinza e preto, sem fundo e sem linhas. A chave das convenções adotadas será incluída preferentemente, na área da Figura; evitar-se-á o uso de título ao alto de cada figura. Fotografias deverão ser apresentadas preferentemente em preto e branco, em papel brilhante, ou em diapositivos (“slides”) coloridos. Quando as fotos forem obtidas através de câmeras digitais (com extensão “jpg”), os arquivos deverão ser enviados como obtidos (sem tratamento ou alterações) em TIF 300 dpi; na versão online, fotos e gráficos poderão ser publicados em cores; na versão impressa, somente quando a cor for elemento primordial a impressão das figuras poderá ser em cores. As legendas explicativas das Figuras conterão informações suficientes para que estas sejam compreensíveis, e serão apresentadas no final do trabalho. As Tabelas deverão ser explicativas por si mesmas e colocadas no final do texto. Cada uma terá seu título completo e será caracterizado por dois traços longos, um acima e outro abaixo do cabeçalho das colunas; entre esses dois traços poderá haver outros mais curtos, para grupamento de colunas. Não há traços verticais. Os sinais de chamada serão alfabéticos, recomeçando de a em cada Tabela; as notas serão lançadas logo abaixo da Tabela respectiva, da qual serão separadas por um traço curto, à esquerda. Encargos Se o artigo for aceito, será cobrada taxa de publicação de R\$ 150,00 por página editorada, que será enviada ao autor para correspondência, no ato do envio da prova final, para aprovação para publicação, independentemente de serem sócios, ou não, da SOMVERJ ou assinantes da Revista Brasileira de Medicina.

CAPÍTULO II

INSTRUÇÕES AOS AUTORES PESQUISA VETERINÁRIA BRASILEIRA

Os trabalhos para submissão devem ser enviados por via eletrônica, através do e-mail <jurgen.dobereiner@pvb.com.br>, com os arquivos de texto na versão mais recente do Word e formatados de acordo com o modelo de apresentação disponível no site da revista (www.pvb.com.br). Devem constituir-se de resultados de pesquisa ainda não publicados e não considerados para publicação em outra revista.

Para abreviar sua tramitação e aceitação, os trabalhos sempre devem ser submetidos conforme as normas de apresentação da revista (www.pvb.com.br) e o modelo em Word (PDF no site). **Os originais submetidos fora das normas de apresentação, serão devolvidos aos autores para a devida adequação.**

Apesar de não serem aceitas comunicações (*Short communications*) sob forma de “Notas Científicas”, não há limite mínimo do número de páginas do trabalho enviado, que deve, porém, conter pormenores suficientes sobre os experimentos ou a metodologia empregada no estudo. Trabalhos sobre Anestesiologia e Cirurgia serão recebidos para submissão somente os da área de Animais Selvagens.

Embora sejam de responsabilidade dos autores as opiniões e conceitos emitidos nos trabalhos, o Conselho Editorial, com a assistência da Assessoria Científica, reserva-se o direito de sugerir ou solicitar modificações aconselháveis ou necessárias. Os trabalhos submetidos são aceitos através da aprovação pelos pares (*peer review*).

NOTE: Em complementação aos recursos para edição da revista (impressa e online) e distribuição via correio é cobrada taxa de publicação (*page charge*) no valor de R\$ 250,00 por página editorada e impressa, na ocasião do envio da prova final, ao autor para correspondência.

1. Os trabalhos devem ser organizados, sempre que possível, em Título, ABSTRACT, RESUMO, INTRODUÇÃO, MATERIAL E MÉTODOS, RESULTADOS, DISCUSSÃO, CONCLUSÕES (ou combinação destes dois últimos), Agradecimentos e REFERÊNCIAS:

a) o **Título** do artigo deve ser conciso e indicar o conteúdo do trabalho; pormenores de identificação científica devem ser colocados em MATERIAL E MÉTODOS.

b) O(s) **Autor(es)** deve(m) sistematicamente encurtar os nomes, tanto para facilitar sua identificação científica, como para as citações bibliográficas. Em muitos casos isto significa manter o primeiro nome e o último sobrenome e abreviar os demais sobrenomes:

Paulo Fernando de Vargas Peixoto escreve Paulo V. Peixoto ou Peixoto P.V.; Franklin Riet-Correa Amaral escreve Franklin Riet-Correa ou Riet-Correa F.; Silvana Maria Medeiros de Sousa Silva poderia usar Silvana M.M.S. Silva, inverso Silva S.M.M.S., ou Silvana M.M. Sousa-Silva, inverso, Sousa-Silva S.M.M., ou mais curto, Silvana M. Medeiros-Silva, e inverso, Medeiros-Silva S.M.; para facilitar, inclusive, a moderna indexação, recomenda-se que os trabalhos tenham o máximo de 8 autores;

c) o **ABSTRACT** deverá ser apresentado com os elementos constituintes do RESUMO em português, podendo ser mais explicativos para estrangeiros. Ambos devem ser seguidos de “INDEX TERMS” ou “TERMOS DE INDEXAÇÃO”, respectivamente;

d) o **RESUMO** deve apresentar, de forma direta e no passado, o que foi feito e estudado, indicando a metodologia e dando os mais importantes resultados e conclusões. Nos trabalhos em inglês, o título em português deve constar em negrito e entre colchetes, logo após a palavra RESUMO;

e) a **INTRODUÇÃO** deve ser breve, com citação bibliográfica específica sem que a mesma assuma importância principal, e finalizar com a indicação do objetivo do trabalho;

f) em **MATERIAL E MÉTODOS** devem ser reunidos os dados que permitam a repetição do trabalho por outros pesquisadores. Na experimentação com animais, deve constar a aprovação do projeto pela Comissão de Ética local;

g) em **RESULTADOS** deve ser feita a apresentação concisa dos dados obtidos. Quadros devem ser preparados sem dados supérfluos, apresentando, sempre que indicado, médias de várias repetições. É conveniente, às vezes, expressar dados complexos por gráficos (Figuras), ao invés de apresentá-los em Quadros extensos;

h) na **DISCUSSÃO** devem ser discutidos os resultados diante da literatura. Não convém mencionar trabalhos em desenvolvimento ou planos futuros, de modo a evitar uma obrigação do autor e da revista de publicá-los;

i) as **CONCLUSÕES** devem basear-se somente nos resultados apresentados no trabalho;

j) **Agradecimentos** devem ser sucintos e não devem aparecer no texto ou em notas de rodapé;

k) a Lista de **REFERÊNCIAS**, que só incluirá a bibliografia citada no trabalho e a que tenha servido como fonte para consulta indireta, deverá ser ordenada alfabeticamente pelo sobrenome do primeiro autor, registrando-se os nomes de todos os autores, em caixa alta e baixa (colocando as referências em ordem cronológica quando houver mais de dois autores), o título de cada publicação e, abreviado ou por extenso (se tiver dúvida), o nome da revista ou obra, usando as instruções do “Style Manual for Biological Journals” (American Institute for Biological Sciences), o “Bibliographic Guide for Editors and Authors” (American Chemical Society, Washington, DC) e exemplos de fascículos já publicados (www.pvb.com.br).

2. Na elaboração do texto deverão ser atendidas as seguintes normas:

a) os trabalhos devem ser submetidos **segundo o exemplo de apresentação de fascículos recentes da revista e do modelo constante do site sob “Instruções aos Autores” (www.pvb.com.br)**. A digitalização deve ser na fonte **Cambria, corpo 10, entrelinha simples**; a **página** deve ser **no formato A4, com 2cm de margens** (superior, inferior, esquerda e direita), o texto deve ser corrido e não deve ser formatado em duas colunas, com as legendas das figuras e os Quadros no final (logo após as REFERÊNCIAS). As Figuras (inclusive gráficos) devem ter seus arquivos fornecidos separados do texto. Quando incluídos no texto do trabalho, devem ser introduzidos através da ferramenta “Inserir” do Word; pois imagens copiadas e coladas perdem as informações do programa onde foram geradas, resultando, sempre, em má qualidade;

b) a redação dos trabalhos deve ser concisa, com a linguagem, tanto quanto possível, no passado e impessoal; no texto, os sinais de chamada para notas de rodapé serão números arábicos colocados em sobrescrito após a palavra ou frase que motivou a nota. Essa numeração será contínua por todo o trabalho; as notas serão lançadas ao pé da página em que estiver o respectivo sinal de chamada. Todos os Quadros e todas as Figuras serão mencionados no texto. Estas remissões serão feitas pelos respectivos números e, sempre que possível, na ordem crescente destes. ABSTRACT e RESUMO serão escritos corridamente em um só parágrafo e não deverão conter citações bibliográficas.

c) **no rodapé da primeira página deverá constar endereço profissional completo de todos os autores e o e-mail do autor para correspondência, bem como e-mails dos demais autores (para eventualidades e confirmação de endereço para envio do fascículo impresso)**;

d) siglas e abreviações dos nomes de instituições, ao aparecerem pela primeira vez no trabalho, serão colocadas entre parênteses e precedidas do nome por extenso;

e) citações bibliográficas serão feitas pelo sistema “autor e ano”; trabalhos de até três autores serão citados pelos nomes dos três, e com mais de três, pelo nome do primeiro, seguido de “et al.”, mais o ano; se dois trabalhos não se distinguirem por esses elementos, a diferenciação será feita através do acréscimo de letras minúsculas ao ano, em ambos. **Trabalhos não consultados na íntegra pelo(s) autor(es), devem ser diferenciados, colocando-se no final da respectiva referência, “(Resumo)” ou “(Apud Fulano e o ano.)”**; a referência do trabalho que serviu de fonte, será incluída na lista uma só vez. A menção de comunicação pessoal e de dados não publicados é feita no texto somente com citação de Nome e Ano, colocando-se na lista das Referências dados adicionais, como a Instituição de origem do(s) autor(es). Nas citações de trabalhos colocados entre parênteses, **não se usará vírgula entre o nome do autor e o ano, nem ponto-e-vírgula após cada ano**; a separação entre trabalhos, nesse caso, se fará apenas por vírgulas, exememplo: (Christian & Tryphonas 1971, Priester & Haves 1974, Lemos et al. 2004, Krametter-Froetcher et. al. 2007);

f) a Lista das **REFERÊNCIAS** deverá ser apresentada **isenta do uso de caixa alta**, com os nomes científicos em itálico (grifo), e **sempre em conformidade com o padrão adotado nos últimos fascículos da revista**, inclusive quanto à ordenação de seus vários elementos.

3. As Figuras (gráficos, desenhos, mapas ou fotografias) **originais devem ser preferencialmente enviadas por via eletrônica**. Quando as fotos forem obtidas através de câmeras digitais (com extensão “jpg”), os arquivos deverão ser enviados como obtidos (sem tratamento ou alterações). Quando obtidas em papel ou outro suporte, deverão ser anexadas ao trabalho, mesmo se escaneadas pelo autor. Nesse caso, cada Figura será identificada na margem ou no verso, a traço leve de lápis, pelo respectivo número e o nome do autor; havendo possibilidade de dúvida, deve ser indicada a parte inferior da figura pela palavra “pé”. Os gráficos devem ser produzidos em 2D, com colunas em branco, cinza e preto, sem fundo e sem linhas. A chave das convenções adotadas será incluída preferentemente, na área da Figura; evitar-se-á o uso de título ao alto da figura. Fotografias deverão ser apresentadas preferentemente em preto e branco, em papel

brilhante, ou em diapositivos (“slides”). Para evitar danos por grampos, desenhos e fotografias deverão ser colocados em envelope.

Na versão online, fotos e gráficos poderão ser publicados em cores; na versão impressa, somente quando a cor for elemento primordial a impressão das figuras poderá ser em cores.

4. As legendas explicativas das Figuras conterão informações suficientes para que estas sejam compreensíveis, (até certo ponto autoexplicativas, com independência do texto) e **serão apresentadas no final do trabalho.**

5. Os Quadros deverão ser explicativos por si mesmos e **colocados no final do texto.** Cada um terá seu título completo e será caracterizado por dois traços longos, um acima e outro abaixo do cabeçalho das colunas; entre esses dois traços poderá haver outros mais curtos, para grupamento de colunas. **Não há traços verticais. Os sinais de chamada serão alfabéticos, recomeçando, se possível, com “a” em cada Quadro;** as notas serão lançadas logo abaixo do Quadro respectivo, do qual serão separadas por um traço curto à esquerda.