

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA**

ALANA BÁRBARA BREGANTIN

**IMPORTÂNCIA DA AVALIAÇÃO DA MARGEM CIRÚRGICA EM
MASTOCITOMA DE CÃES ATENDIDOS NO HOSPITAL VETERINÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA**

UBERLÂNDIA - MG

2018

ALANA BÁRBARA BREGANTIN

**IMPORTÂNCIA DA AVALIAÇÃO DA MARGEM CIRÚRGICA EM
MASTOCITOMA DE CÃES ATENDIDOS NO HOSPITAL VETERINÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Faculdade de
Medicina Veterinária da
Universidade Federal de Uberlândia,
como requisito à aprovação na
disciplina de Trabalho de Conclusão
de Curso II.

Orientadora: Profa. Dra. Alessandra
Aparecida Medeiros-Ronchi

UBERLÂNDIA-MG

2018

ALANA BÁRBARA BREGANTIN

**IMPORTÂNCIA DA AVALIAÇÃO DA MARGEM CIRÚRGICA EM
MASTOCITOMA DE CÃES ATENDIDOS NO HOSPITAL VETERINÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Faculdade de
Medicina Veterinária da
Universidade Federal de Uberlândia,
como requisito à aprovação na
disciplina Trabalho de Conclusão de
Curso II.

Uberlândia, 29 de junho de 2018.

Banca Examinadora

Prof^a. Dr^a. Alessandra Aparecida Medeiros-Ronchi
(FAMEV – UFU)

Prof. Dr. Fernando Antônio Ferreira
(FAMEV – UFU)

Me. Thaís de Almeida Moreira
(FAMEV – UFU)

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Antônio e Sebastiana, pelo amor, incentivo e esforço incondicionais a mim dedicados, sem os quais esta conquista não seria possível. E ao meu irmão, Marcelo, pela parceria e apoio.

À minha avó, Bárbara, por ser minha incentivadora e exemplo de vida.

Aos meus amigos Caíque e Juliana, com os quais compartilhei momentos que vão muito além da vida acadêmica e que guardarei sempre em meu coração. E à amiga Heloísa, que esteve sempre presente e disposta a ajudar, compartilhando conosco conhecimento, conversas e risadas.

Aos amigos que fiz durante minha estadia em Uberlândia, cada um à sua maneira me acolheu e permitiu que eu chamasse minha nova casa de lar. E aos amigos de viagem, que fizeram com que o tempo nas estradas fosse sempre de muito companheirismo.

À Prof. Dra. Alessandra Aparecida Medeiros-Ronchi, pela orientação e dedicação. Obrigada por compartilhar comigo conhecimentos que serão, sem dúvidas, de grande valia em minha formação.

À residente Ligia, por dispor de tempo e cuidado durante o desenvolvimento do trabalho, ao Técnico do Laboratório de Histopatologia Igor pela paciência durante os dias de jornada laboratorial. E à Me. Thaís, por estar prontamente disposta a auxiliar na reta final do trabalho.

Ao Prof. Dr. Fernando Ferreira, por se dispor prontamente a participar como membro na banca examinadora.

E principalmente à Deus, Nossa Senhora Aparecida e Santo Expedito, por conduzirem meus passos, guiando-me e protegendo-me.

RESUMO

Mastocitoma é uma das neoplasias cutâneas mais comuns em cães. O tratamento de eleição é o cirúrgico e a manutenção de margens livres é necessária para evitar recidivas e metástases. Considerando a necessidade de se assegurar uma excisão cirúrgica com margens suficientes para se prevenir recorrência e, ao mesmo tempo, evitar procedimentos desnecessariamente agressivos, o presente estudo verificou o papel das margens cirúrgicas como fator de prognóstico do paciente, correlacionando a presença de margens comprometidas ou livres com variáveis clínico-patológicas e sobrevida de cães com mastocitoma. Foram selecionados 30 casos de cães com mastocitoma, com coleta de informações relativas à raça, sexo, idade, localização, grau histológico, aspecto macroscópico das lesões e tipo de margem (exígua, comprometida ou livre). Não houve influência do sexo e da raça na ocorrência do mastocitoma, apesar da maioria dos cães serem sem raça definida. Animais com mais de 8 anos foram os mais acometidos e o tronco foi a região com maior ocorrência dos tumores. Quanto ao grau 63,4% dos mastocitomas era grau II. Margens livres foram observadas em 30% dos cães, margens exíguas em 16,7% e comprometidas em 53,3%. A média da sobrevida total foi de $251,14 \pm 235,49$ dias e não foi encontrada correlação entre o tipo de margem cirúrgica e a sobrevida do animal. Entretanto as margens comprometidas foram mais frequentes em animais idosos, podendo-se afirmar que o tumor tende a ser mais invasivos em cães mais velhos. Assim, procedimentos menos agressivos podem ser adotados no caso do mastocitoma, principalmente quando se trata de tumores de baixo grau.

Palavras-chave: Canino. Exérese. Fator de risco. Margens. Mastócito. Neoplasia.

ABSTRACT

Canine mast cell tumor is one of the most common cutaneous neoplasms in dogs. Elective treatment is the surgical treatment and maintenance of free margins is necessary to avoid relapses and metastases. Considering the need to ensure a surgical excision with sufficient margins to prevent recurrence and, at the same time, avoid unnecessarily aggressive procedures, the present study verified the role of surgical margins as a factor of patient prognosis, correlating the presence of compromised margins or free with clinic-pathological variables and survival of dogs with mastocytoma. Thirty cases of dogs with mastocytoma were selected, with information on race, sex, age, location, histological grade, macroscopic aspect of lesions and type of margin (small, compromised or free). There was no gender and race influence on the occurrence of mastocytoma, although most dogs were undefined. Animals older than 8 years were the most affected and the trunk was the region with the highest occurrence of tumors. As for grade 63.4% of mast cell tumors was grade II. Free margins were observed in 30% of dogs, small margins in 16.7% and compromised in 53.3%. The mean of the total survival was 251.14 ± 235.49 days and no correlation was found between the type of surgical margin and the survival of the animal. However, compromised margins were more frequent in older animals, and it may be stated that the tumor tends to be more invasive in older dogs. Thus, less aggressive procedures can be adopted in the case of mastocytoma, especially when dealing with low-grade tumors.

Keywords: *Canine. Excision. Margins. Mast cells. Neoplasia. Risk factor.*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	7
2 REVISÃO DE LITERATURA	8
2.1 O mastocitoma	8
2.1.1 Epidemiologia	10
2.1.2 Tratamento.....	11
2.2 Margens cirúrgicas	11
3 MATERIAL E MÉTODOS	12
3.1 Seleção dos casos de mastocitoma	12
3.1.1 Análises de dados e agrupamento	13
3.1.2 Avaliação das margens e prognóstico	13
3.1.3 Acompanhamento dos casos.....	14
3.2 Análises estatísticas	14
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	14
5 CONCLUSÕES	21
6 REFERÊNCIAS	22
7 ANEXOS	27

1 INTRODUÇÃO

Mastocitoma está entre as neoplasias de pele mais comuns entre os cães (GARRETT, 2014), representando entre 16 e 21% de todas as neoplasias cutâneas (LONDON; THAMM, 2013). No Brasil, Meirelles et al. (2010) e Souza et al. (2006) relataram frequências ainda maiores, com o mastocitoma representado 22,4% e 20,9% das neoplasias cutâneas, respectivamente.

Os mastocitomas apresentam uma variedade de comportamentos biológicos e apresentações (SLEDGE; WEBSTER; KIUPEL, 2016). Podem se desenvolver em qualquer parte do corpo, mas o local mais comum em cães é a pele (mastocitomas cutâneos), seguido por tecido subcutâneo. Quando presentes em múltiplos tecidos, na maioria das vezes representam metástases de lesões cutâneas primárias (KIUPEL, 2017). Tal variedade de apresentação e comportamento biológico torna difícil o estabelecimento do prognóstico no indivíduo (GARRETT, 2014).

Os mastocitomas podem ser classificados de acordo com o grau histológico e este é considerado um dos principais fatores prognósticos da doença. Natividade et al. (2011) relataram que a sobrevivência do animal tem relação direta com tal classificação, sendo maior em mastocitomas de graus I e II e mastocitomas de baixo grau, e menor em mastocitomas de grau III e de alto grau.

O diagnóstico de mastocitoma pode ser feito através da citologia aspirativa por agulha fina (CAAF), sendo este um método simples, seguro e eficaz (BRAZ et al. 2017). Não obstante, a histopatologia é um método de diagnóstico confirmatório, considerado um pilar para o diagnóstico e classificação da neoplasia (SLEDGE; WEBSTER; KIUPEL, 2016), sendo possível através dela determinar o grau histológico e indicar o tratamento adequado (FURLANI et al., 2008).

O tratamento mais indicado é a excisão cirúrgica total da neoplasia (GOVIER, 2003; LONDON; THAMM, 2013). Após a intervenção cirúrgica, é feita a determinação do grau histológico e avaliação da integridade da margem cirúrgica, o que auxilia no prognóstico e na indicação do tratamento adjuvante (SIMPSON et al., 2004).

Os mastocitomas têm a capacidade de proliferar suas células neoplásicas para além da área de tumor visível, sendo necessária a manutenção de uma margem cirúrgica de segurança, para que haja excisão completa do tumor. O recomendado é que seja feita uma excisão com três centímetros de margem

cirúrgica em todas as direções, enquanto a margem profunda deve incluir ao menos um plano fascial (GOVIER, 2003; SIMPSON et al., 2004; LONDON; THAMM, 2013). Uma margem livre de tumor está relacionada com a ausência de células neoplásicas nas margens da lâmina histológica, correspondentes à margem cirúrgica. A presença de margens cirúrgicas comprometidas está diretamente relacionada à recidiva do mastocitoma, local ou metastática (MICHELS et al., 2002; OZAKI et al., 2007).

Entretanto, vários autores têm recomendado que margens laterais de dois centímetros e um plano fascial de margem profunda são adequados para mastocitomas de grau I e II (SIMPSON et al., 2004; FULCHER et al., 2006), ou ainda, que a adoção de margens laterais de apenas um centímetro e margem profunda de, no mínimo, quatro milímetros para estes mastocitomas não resultaram em recorrência do tumor (SCHULTHEISS et al., 2011).

Blackwood et al. (2012) concluíram que um tratamento cirúrgico menos agressivo não resulta em maior taxa de recorrência no caso de tumores pequenos e de baixo grau, além de facilitar a reconstrução da ferida. Porém estes mesmos autores afirmam que esta regra não pode ser aplicada a mastocitomas de maior grau e que a recomendação de dois centímetros de margem e um plano fascial profundo não foi avaliado para tumores maiores de quatro centímetros de diâmetro.

Considerando a necessidade de se assegurar uma excisão cirúrgica com margens suficientes para se evitar recorrência e ao mesmo tempo se evitar procedimentos desnecessariamente agressivos, o presente estudo verificou o papel das margens cirúrgicas como fator de prognóstico do paciente, correlacionando a presença de margens comprometidas ou livres com variáveis clínico-patológicas e sobrevida de cães com mastocitoma.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 O mastocitoma

Mastócitos são células derivadas da medula óssea, residentes teciduais de todo o corpo e principalmente encontrados junto à vasos sanguíneos, nervos e superfícies em contato com o meio exterior. Possuem diversas funções,

determinadas pelos diferentes tecidos em que reside. Em seu interior estão grânulos com diversos mediadores, como histamina, proteoglicanos e proteases neutras. Após a ativação dos mastócitos, os mesmos podem exocitar seus grânulos e iniciar uma reação alérgica imediatamente, e podem também produzir citocinas e quimiocinas, que contribuem na inflamação crônica. Uma das principais funções dos mastócitos é a defesa do indivíduo (METCALFE; BARAM; MEKORI, 1997).

Mastocitomas são neoplasias originárias da mutação de mastócitos e em muitos casos originam primariamente na pele (LONDON; THAMM, 2013). Podem estar localizados em qualquer lugar do corpo, apenas na derme ou invadindo o tecido subcutâneo. Mastocitomas extracutâneos primários podem se desenvolver no trato gastrointestinal, cavidade oral e língua, conjuntiva, glândula salivar, nasofaringe, laringe, medula espinhal, uretra, fígado, baço e pulmão (MELO, 2013; KIUPEL, 2017). Não possuem uma aparência fixa e podem ser superficiais e elevados, profundos, fixos, firmes ou flutuantes (GARRETT, 2014). Sua forma em mucosas apresenta maior agressividade que a forma cutânea (IWATA et al., 2000).

Possuem aparência macroscópica muito variável, desde nódulos ulcerados a inchaços e tumores sem pelos, elevados e eritematosos. O tamanho varia de alguns milímetros a grandes massas. Lesões circunscritas, sem pelos e únicas tendem a se desenvolver mais lentamente, enquanto lesões ulceradas, pruriginosas e não circunscritas tendem a crescer rapidamente e desenvolver pequenas nodulações ao redor da lesão primária. Lesões aparentemente agressivas (ulceradas, invasivas e grandes) são geralmente malignas. Entretanto, mastocitomas aparentemente bem diferenciados não devem ser considerados benignos (BLACKWOOD et al., 2012; KIUPEL, 2017). Ao corte podem ser brancos ou cor-de-rosa com focos hemorrágicos (KIUPEL, 2017).

Ainda não existe um consenso sobre as causas do desenvolvimento do mastocitoma, entretanto, estudos demonstram mutações no gene *Kit*, importante na proliferação normal da célula, que após mutação tem relação direta com a proliferação celular indiscriminada (WEBSTER et al., 2007). Uma duplicação no domínio justamembranar demonstrou uma fosforilação constitutiva de *Kit*, que podem induzir a proliferação típica de neoplasias, sendo as potenciais causas da malignidade dos mastocitomas (ZEMKE; YAMINI; YUZHASIYAN-GURKAN, 2002).

Os mastocitomas são classificados através de dois sistemas, que os agrupam de acordo com os graus histológicos. A classificação de Patnaik; Ehler; MacEwen

(1984) agrupa as neoplasias em três classes, de acordo com sua extensão, celularidade e morfologia celular, índice mitótico e reação do estroma, classificando em grau I, II e III (PATNAIK; EHLER; MACEWEN, 1984). A graduação de Kiupel et al. (2011) usa apenas duas classes, mastocitomas de baixo grau e de alto grau, onde, para a neoplasia ser classificada como de alto grau, deve ter pelo menos sete células em mitose em dez campos de grande aumento (hpf), três células multinucleadas com ao menos três núcleos em dez hpf, três núcleos aberrantes em dez hpf e cariomegalia (KIUPEL et al., 2011). Mastocitomas de grau III estão relacionados com uma baixa taxa de sobrevivência (PATNAIK; EHLER; MACEWEN, 1984) e os de alto grau tem associação direta com o aparecimento de metástases e novos tumores (KIUPEL et al., 2011).

Seguindo a graduação de Patnaik; Ehler; MacEwen (1984), animais com mastocitomas de grau I apresentam sobrevida maior que 60 meses, de grau II a sobrevida foi de 50,73 meses em média, e de grau III foi de 12,22 meses, em média. Natividade et al. (2014) verificaram que na classificação de Kiupel et al. (2011), mastocitomas de baixo grau tem uma média de sobrevida de 55,49 meses e os de alto grau apresentaram uma sobrevida média de 10,88 meses.

2.1.1 Epidemiologia

Estudos demonstram que o mastocitoma não apresenta predisposição entre sexos (BRACARENSE et al., 2012; COSTA-CASAGRANDE et al., 2008; FURLANI et al., 2008), apesar de Simpson et al. (2004) terem encontrado em seu estudo que machos tem maior predisposição a desenvolver mastocitomas múltiplos.

Quanto à predisposição racial, apesar da neoplasia acometer diversas raças e seus cruzamentos, na maior parte dos estudos, a raça Boxer é a que apresenta a maior incidência da doença (COSTA-CASAGRANDE et al., 2008; FURLANI et al., 2008; VILLAMIL et al., 2011). No estudo de Peters (1969), Boxers, Boston Terriers e Bullterriers apresentam predisposição genética para o mastocitoma. Animais sem raça definida (SRD) apresentaram a maior incidência segundo Bracarense et al. (2012) seguidos por Boxers e Filas brasileiros. Labrador, Pinscher, Dachshund, Fox Paulistinha, Shar-pei, Cocker Spainel, Pitbull e Poodle também estão entre os mais acometidos (COSTA-CASAGRANDE et al., 2008).

Uma ampla faixa etária foi acometida na maioria dos estudos, entretanto a média de idade acometida foi de nove anos (PATNAIK; EHLER; MACEWEN, 1984; COSTA-CASAGRANDE et al., 2008; FURLANI et al., 2008;).

2.1.2 Tratamento

O tratamento é baseado no grau histológico do mastocitoma, bem como na localização da neoplasia, se há envolvimento de linfonodos, metástase e recidivas (NAVEGA, 2011).

O tratamento de eleição é a retirada cirúrgica, principalmente em casos de neoplasias bem diferenciadas, mantendo uma margem de segurança de dois centímetros (SIMPSON et al., 2004). Caso a neoplasia esteja em local de difícil acesso e não seja possível a excisão completa, é indicado que, além da cirurgia, seja realizada radioterapia (LADUE et al., 1998).

Mastocitomas de grau histológico mais alto, como II e III, podem necessitar de tratamento medicamentoso, como o uso de antineoplásicos quimioterápicos adjuvantes (MELO et al., 2013). Os principais medicamentos indicados são prednisona, vimblastina, lomustina e ciclofosfamida (LONDON; SEGUIN, 2003; WELLE et al., 2008; LONDON; THAMM, 2013).

2.2 Margens cirúrgicas

Margem cirúrgica refere-se à distância entre a borda macroscópica da neoplasia e a borda de ressecção cirúrgica. Em oncologia veterinária, quando se trata da relação entre margem cirúrgica e margem histológica de mastocitomas, ainda não existe um consenso sobre a distância mínima necessária para a prevenção de recidivas (DONNELLY et al., 2015).

Em oncologia humana, artigos estudam o tamanho necessário de margens cirúrgicas e margens histológicas para impedir recidivas de melanomas, de acordo com o tamanho da neoplasia, como o uso de uma margem de dois centímetros para melanomas de espessura intermediária (entre um e quatro milímetros), o que auxilia na recuperação do paciente e reduz a necessidade de enxertos (BALCH et al., 1993; GILLGREN et al., 2011).

A principal forma de avaliação das margens cirúrgicas é através da identificação das mesmas com marcação com nanquim, identificando com cores diferentes as margens laterais e a margem profunda. Dessa forma é possível fazer a avaliação completa de todas as margens ao microscópio. A presença de células neoplásicas na margem cirúrgica, denominando a margem comprometida, indica que existem células neoplásicas restantes no paciente. (KAMSTOCK et al., 2011).

Michels et al. (2002) concluíram que cães cujos mastocitomas retirados apresentaram margens histológicas comprometidas têm mais chances de recidivas quando comparados com tumores com margem histológica livre.

No entanto, em outro estudo, mesmo quando a margem estava livre de células tumorais em cães com mastocitoma de alto grau, aproximadamente 35% recidivaram (DONNELLY et al., 2015).

Na margem comprometida, células neoplásicas estão na margem cirúrgica delimitada, já na margem livre, as células neoplásicas não constam na margem cirúrgica (KAMSTOCK et al., 2011). Margens exíguas são aquelas que apresentam tamanho reduzido entre a borda do tecido e a célula neoplásica (HERMAN et al., 2013).

Segundo Simpson et al. (2004), uma margem de um centímetro para mastocitomas de grau I é o suficiente para que a excisão seja completa, da mesma forma que uma margem de dois centímetros para mastocitomas de grau II é satisfatória, garantindo-a livre de células neoplásicas.

No consenso proposto por Blackwood et al. (2012), uma exérese menos agressiva não resulta em maior recorrência de tumores de baixo grau, além de facilitar a reconstrução tecidual. Mastocitomas de grau III devem ser removidos com uma margem de, no mínimo, três centímetros, além da remoção no plano fascial profundo.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Seleção de Casos de mastocitoma

Foram selecionados casos de cães com mastocitoma atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia no período de março de 2016 a

janeiro de 2018. Os critérios de inclusão no estudo foram: cães de ambos os sexos, de todas as idades e raças, com mastocitoma único ou múltiplo, que tenham sido submetidos à total excisão cirúrgica, com diagnóstico histológico de mastocitoma e determinação das margens cirúrgicas.

3.1.1 Análise de dados e agrupamento

Os dados relativos à raça, sexo, idade, localização e aspecto macroscópico (tamanho e ulceração) das lesões foram coletados a partir das fichas de necropsia do Laboratório de Patologia Animal.

Os casos foram analisados e agrupados de acordo com a graduação histológica segundo Patnaik; Ehler; MacEwen (1984) (grau I, II e III) e Kiupel et al. (2011) (mastocitomas de alto e baixo grau).

Os animais foram agrupados, ainda, de acordo com a idade, de acordo com a classificação apresentada por Morailon et al. (2013), em adultos (menores de 8 anos) e idosos (maiores de 8 anos).

Os mastocitomas foram agrupados de acordo com a localização segundo Furlani et al. (2008) adaptado, em cabeça, tronco, membros e região inguinal. Já quanto ao tamanho do tumor os mastocitomas foram agrupados de acordo com Owen (1980) em T1 (menor de 3 cm), T2 (3 a 5 cm) e T3 (maior que 5 cm).

3.1.2 Avaliação das margens e prognóstico

Depois de agrupados, os casos tiveram as margens cirúrgicas analisadas e classificadas, de acordo com o comprometimento da margem, em exígua (células tumorais presentes a menos de um milímetro da margem), comprometida (mastócitos dentro da margem cirúrgica) ou livre (livre de células tumorais a mais de um milímetro próximo à margem) segundo Blackwood et al. (2012).

3.1.3 Acompanhamento dos casos

Os animais selecionados foram clinicamente acompanhados no Hospital Veterinário e por contato telefônico, através de questionários (Anexo A), com os respectivos proprietários até a data do óbito ou por um período máximo de dois

anos. Dados sobre o estado geral do paciente, ocorrência ou não de recidiva, surgimento de novos tumores ou ocorrência de metástase foram registrados.

3.2 Análises estatísticas

Os dados foram analisados utilizando o programa BioEstat 5.0 (AYRES et al., 2007), sendo empregado em todos os testes o nível de significância de $p < 0,05$. O teste exato de Fisher, teste G e o teste Qui-quadrado foram utilizados, conforme o caso, para verificar influência das variáveis epidemiológicas na ocorrência de mastocitoma canino e ainda, para verificar correlação entre a ocorrência de margem comprometida, exígua e livre com as características clinico-patológicas e tumorais. A sobrevida total (ST) dos cães foi analisada pelo método Kaplan-Meier. A comparação entre o tempo de ST e a característica da margem diagnosticada (comprometida, exígua e livre), foi realizada com emprego do teste Log-Rank, sendo censurados os indivíduos que estavam vivos até o final do estudo ou que morreram de causas não relacionadas à doença. A análise multivariada pela regressão de Cox foi utilizada para comparação das variáveis preditoras para o mastocitoma canino e a ST.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

No período analisado (março/2016 a dezembro/2018), foram atendidos 64 animais com diagnóstico histológico de mastocitoma. Destes, apenas 30 atendiam aos critérios de inclusão no estudo, sendo então avaliados um total de 30 animais apresentando 41 nódulos tumorais.

Quanto à raça, a maioria era SRD (Sem Raça Definida) (46,67% - 14/30), 10% (3/30) era da raça Labrador Retriever, 6,67% (2/30) Boxer e 6,67% (2/30) Pitbull, outras espécies somaram 20% (6/30) e 10% dos animais não tiveram suas raças identificadas (3/30).

A alta frequência de cães SRD provavelmente está associada à predominância de animais mestiços na casuística de atendimento do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia. Costa-Casagrande et al. (2008) também

relataram maior frequência em cães SRD e correlacionaram tal fato à predominância destes animais na população de estudo.

Dobson (2013) e Warland; Dobson (2013) demonstraram uma alta prevalência de cães da raça Labrador Retriever em seu estudo. Já Furlani et al. (2008), Costa-Casagrande et al. (2008), Villamil et al. (2011) e Bracarense et al. (2012) encontraram uma maior frequência na raça Boxer. Peters et al. (1969) associaram a ocorrência de mastocitoma em cães da raça Boxer à fatores genéticos.

Entretanto neste estudo, a raça Boxer foi a terceira mais acometida e na mesma frequência da raça Pitbull. Os resultados de estudos sobre predisposição racial são divergentes na literatura, e esta divergência está associada à constituição da população canina nos diferentes países e regiões, o que dificulta comparações com raças que são sub-representadas nas mais diversas populações caninas.

Dos animais avaliados, 53,34% (16/30) eram fêmeas, 33,33% (10/30) eram machos e 13,33% (4/30) dos animais não possuía esta informação na ficha clínica. Não foi observado influência do sexo ($p= 0,2695$; $X^2= 2,623$) ou da raça ($p= 0,3983$) na ocorrência de mastocitomas. Simpson et al. (2004), Costa-Casagrande et al. (2008), Furlani et al. (2008), Blackwood et al. (2012) e Bracarense et al. (2012), também não observaram influência do sexo na ocorrência do mastocitoma.

Quanto à idade, 30% dos animais (9/30) tinham menos de 8 anos e 56,67% (17/30) tinham mais de 8 anos. Já os animais sem idade identificada representaram 13,33% (4/30). A idade influenciou no desenvolvimento de mastocitomas, sendo que cães mais velhos apresentaram mastocitoma com maior frequência ($p= 0,0016$; $X^2= 12,900$).

Patnaik; Ehler; MacEwen (1984), Costa-Casagrande et al. (2008), Furlani et al. (2008) e Blackwood et al. (2012) apresentaram resultados semelhantes ao presente estudo, com a idade média de ocorrência de mastocitomas entre 8 e 9 anos. Todavia, Simpson et al. (2004) encontraram maior prevalência em animais com 7 anos.

Sabidamente cães mais velhos são mais acometidos por neoplasias. Fleming; Creevy; Promislow (2011) verificaram que, nos Estados Unidos, cães jovens morreram mais comumente de causas gastrointestinais e infecciosas, enquanto os cães mais velhos morreram de causas neurológicas e neoplásicas.

Há ligação entre idade avançada e aumento da incidência de câncer. Dados experimentais indicam que o fenótipo envelhecido e propenso ao câncer pode

representar os efeitos patogênicos combinados da carga de mutação, regulação epigenética, disfunção dos telômeros e meio estromal alterado (DE PINHO, 2000)

Quanto à localização, dos 41 nódulos avaliados, 58,5% (24/41) foram detectados no tronco do animal, 17,1% (7/41) nos membros, 12,2% (5/41) em região inguinal, 7,3% (3/41) na cabeça e apenas 4,9% (2/41) não tiveram sua localização descrita pelo clínico ou cirurgião.

Apesar de vários estudos relatarem o tronco como sendo mais acometido pelo mastocitoma (SIMPSON et al., 2004; FURLANI et al., 2008; BRACARENSE et al., 2012; PRATSCHKE et al., 2013) há controvérsia entre autores. Fulcher et al. (2006) relataram resultados semelhantes, entretanto em seu estudo foram avaliados apenas animais com mastocitomas grau I e II. Contudo, Natividade et al. (2014) encontrou como principal sítio de acometimento os membros, seguido por região inguinal.

De acordo com a graduação de Patnaik; Ehler; MacEwen (1984), 24,4% (10/41) dos tumores foram classificados como grau I, 63,4% (26/41) grau II e 12,2% (5/41) classificados como grau III. Tais resultados corroboram com Bracarense et al. (2012), que encontraram maior frequência em mastocitomas grau II (40,98%), seguido de grau I (36,86%) e grau III (20,5%), e com Costa-Casagrande et al. (2008), que relataram maior frequência de neoplasias grau II (48%), seguido por grau I (36,5%) e grau III (15,5%). Porém os estudos de Furlani et al. (2008) e Pratschke et al. (2013) encontraram maior prevalência de mastocitoma grau I, seguido dos graus II e III.

Quando utilizou-se a classificação de Kiupel et al. (2011), 46,3% (19/41) foram classificados como alto grau e 53,6% (22/41) como baixo grau. Pratschke et al. (2013), verificaram frequência de 90% de mastocitomas de baixo grau e apenas 10% de mastocitomas alto grau.

A gradação histológica é importante fator de prognóstico nos mastocitomas, sendo que mastocitomas de grau I e II/baixo grau apresentam sobrevida maior que mastocitomas de grau III/alto grau (PATNAIK; EHLER; MACEWEN, 1984; KIUPEL et al., 2011; NATIVIDADE et al., 2014).

Quanto à ulceração dos tumores, foram encontrados 26,82% (11/41) dos tumores ulcerados, 36,59% (15/41) não estavam ulcerados e 36,59% (15/41) não foram descritos macroscopicamente.

A aparência geral dos mastocitomas se correlaciona, em alguma extensão, com a agressividade do tumor. Sinais clínicos sugestivos de comportamento agressivo incluem crescimento rápido, irritação/inflamação local, infiltração local/demarcção deficiente de tecidos adjacentes, ulceração, nódulos satélites e sinais paraneoplásicos (BLACKWOOD et al., 2012). A correlação entre agressividade e ulceração pode ter sido prejudicada no presente estudo, pois grande parte dos nódulos não possuíam esta descrição.

Quanto ao tamanho do tumor, 41,5% (17/41) dos tumores foram classificados em T1, 26,8% (11/41) T2 e apenas 17,1% (7/41) tumores T3, sendo que 15% (6/41) dos tumores não possuíam informação de tamanho. Natividade et al. (2014) encontraram maior frequência de tumores de um centímetro, enquadrado neste estudo como T1. Entretanto, o estudo de Navega (2011) relatou que 33,33% dos tumores apresentavam entre dois e quatro centímetros.

De acordo com a avaliação das margens, 58,54% (24/41) dos tumores foram classificados como contendo ao menos uma margem comprometida, 14,63% (6/41) obtiveram margens exíguas e 26,83% (11/41) estavam com margens livres de células neoplásicas.

Todos os mastocitomas classificados como grau III possuíam margem exígua ou comprometida (Tabela 1). Simpson et al. (2004) relataram que margens de até dois centímetros são suficientes para mastocitomas de grau I e II, mas não para mastocitomas grau III. Segundo Blackwood et al. (2012) mastocitomas de grau III devem ser removidos com uma margem de, no mínimo, três centímetros, além da remoção no plano fascial profundo.

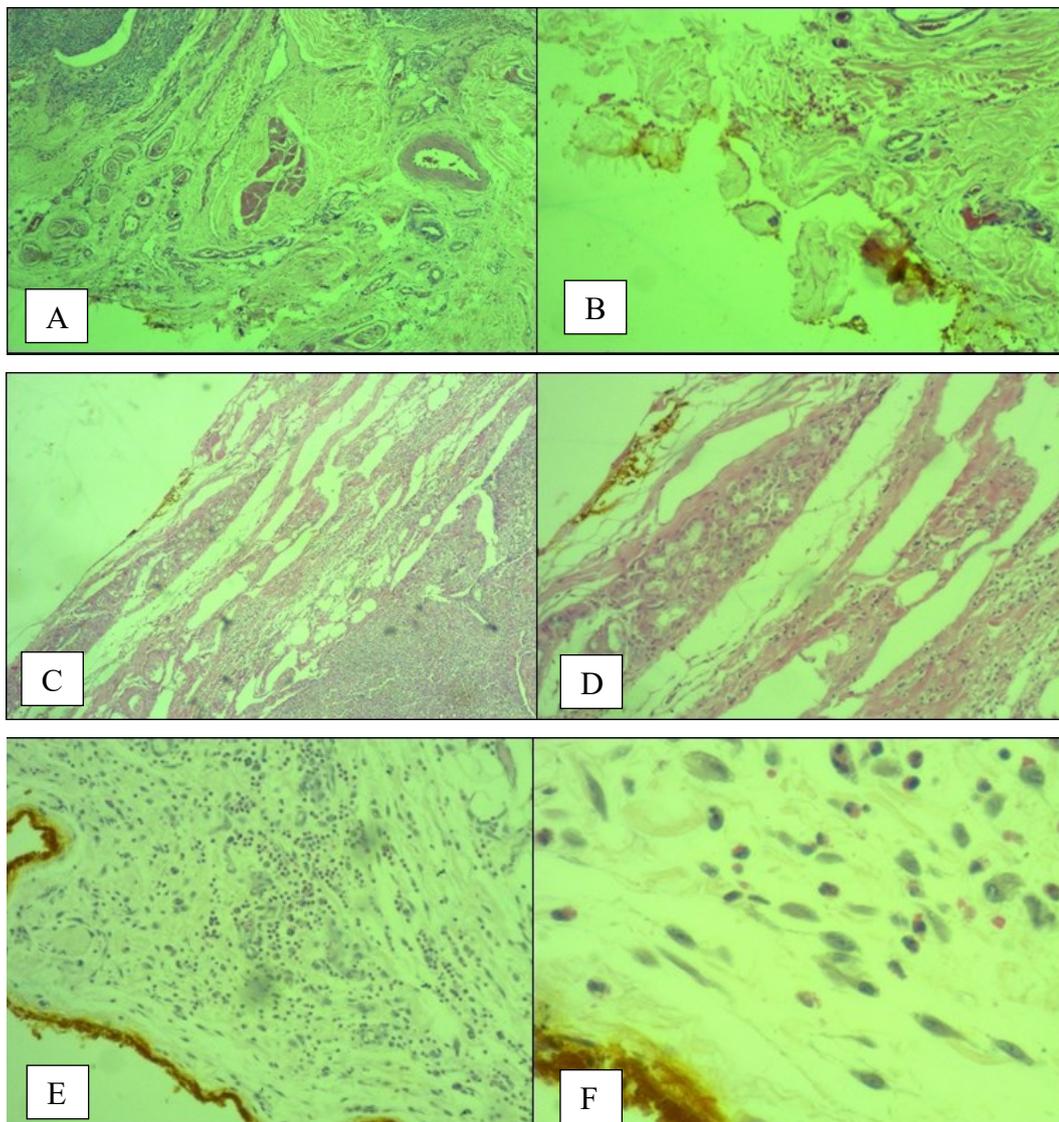
No entanto, no estudo de Donnelly et al. (2015) para mastocitomas de alto grau, mesmo quando a margem estava livre de células tumorais, aproximadamente 35% recidivaram.

Foi avaliada por meio do Teste G a correlação entre os aspectos clínico-patológicos (idade do animal quando do diagnóstico da neoplasia, tamanho do tumor, grau histológico, localização e ulceração do mastocitoma) e a classificação da margem cirúrgica. Das variáveis analisadas somente houve correlação entre idade e margem cirúrgica ($p= 0,024$), sendo que cães com idade superior a oito anos apresentaram frequentemente margem comprometida (Tabela 1), entretanto, apenas cinco neoplasias foram classificadas como grau III, podendo tal amostra não ser

suficiente para determinar correlação. Michels et al. (2002) não observaram correlação entre a margem cirúrgica e a gradação histopatológica do tumor.

A correlação entre os aspectos clínico-patológicos e a margem cirúrgica demonstrou correlação entre a idade ao diagnóstico do mastocitoma e o comprometimento da margem e não há, até o momento, estudos sobre esta correlação. A partir do presente estudo é razoável afirmar que o mastocitoma em animais mais velhos tende a ser mais invasivo e com maior capacidade de infiltração.

Figura 1. Avaliação das margens cirúrgicas de mastocitomas.



Fotomicrografias de mastocitomas cutâneos caninos com margem livre (A – objetiva 4 X e B – objetiva 10 X), margem exígua (C– objetiva 4 X e D– objetiva 10 X) e comprometida (E– objetiva 10 X e F– objetiva 100 X). Coloração de hematoxilina e eosina.

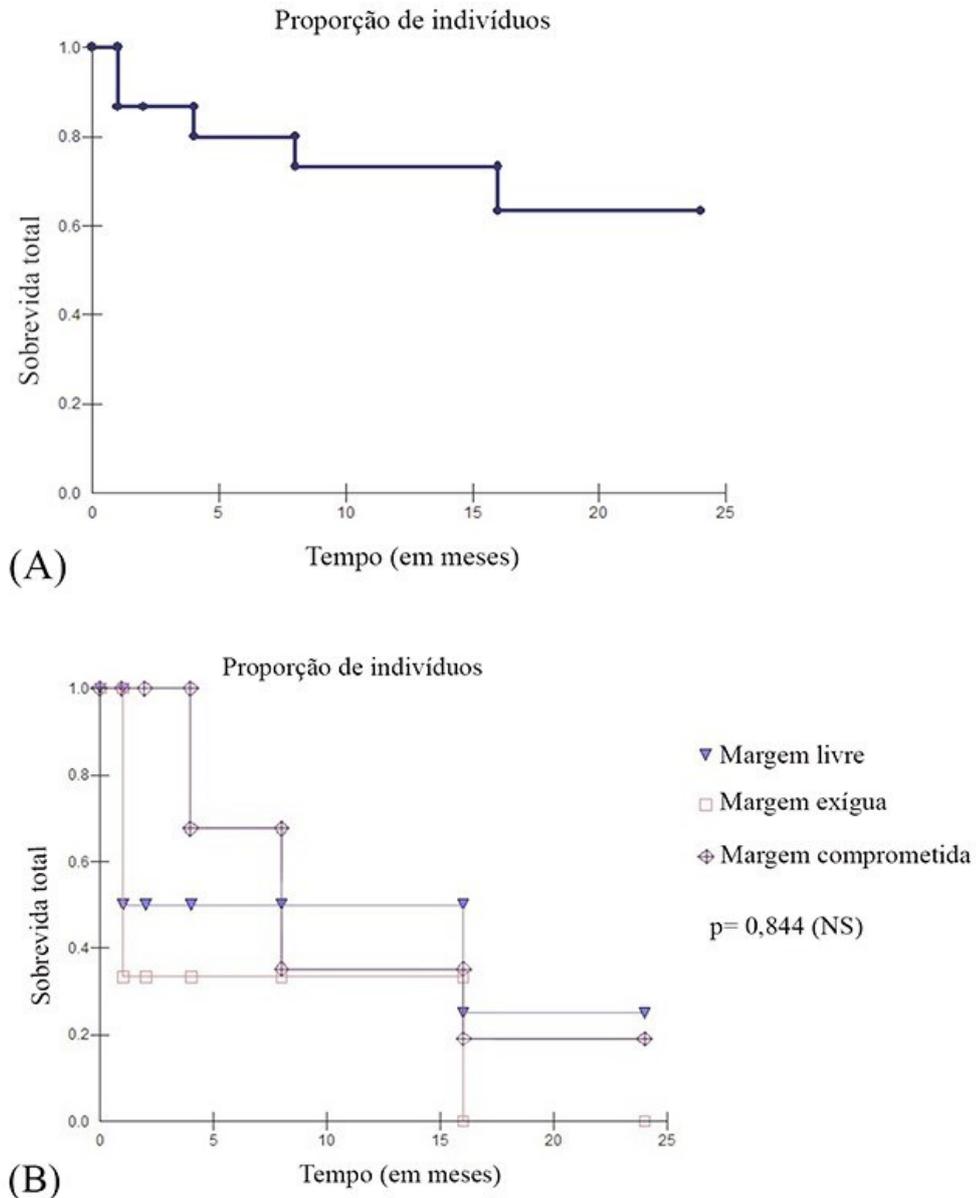
Tabela 1. Correlação entre aspectos clínico-patológicos de cães com mastocitoma e margem cirúrgica.

Características	Livre	Exígua	Comprometida	
Idade ao diagnóstico				Teste-G - p=0,024
Menor de 8 anos	5	1	3	
Maior de 8 anos	1	4	11	
NI	3	0	2	
Tamanho do tumor				Teste-G - p=0,226
T1	4	1	12	
T2	2	1	8	
T3	2	2	3	
NI	3	2	1	
Grau Patnaik				χ^2 - p=0,3229
I	4	1	5	
II	7	3	16	
III	0	2	3	
Ulceração				χ^2 - p=0,1124
Sim	2	3	6	
Não	7	2	6	
NI	2	1	12	
Localização				Teste-G - p=0,1552
Cabeça	2	0	1	
Tronco	6	5	13	
Membros	1	0	6	
Inguinal	2	2	1	
NI	0	0	2	

Fonte: Me Thaís de Almeida Moreira

Dos 30 animais acompanhados, 53,3% (16/30) continuaram vivos até o encerramento do estudo, enquanto 46,7% (14/30) vieram a óbito. A média de sobrevida total (ST) foi de $251,14 \pm 235,49$ dias ($8,37 \pm 7,85$ meses). Dos animais que evoluíram à óbito, 50% (7/14) tiveram o mastocitoma classificado como grau II, 28,6% (4/14) grau III e 21,4% (3/14) grau I.

Quando comparado a ST com a classificação da margem cirúrgica (livre, exígua e comprometida), não foi detectada correlação ($p=0,8441$) (Figura 2).

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier.

Curva Kaplan-Meier da sobrevida total de cães com mastocitoma (A) e comparação da sobrevida total nos grupos de cães diagnosticados com margem livre, exígua e comprometida (B). P-valor corresponde ao resultado do teste Log-Rank. NS= Não significativo.

À análise multivariada entre a ST e as variáveis preditoras para ocorrência de mastocitomas observou-se que não há correlação com a classificação da margem cirúrgica ($p = 0,8874$), com a idade do cão ao diagnóstico ($p = 0,4952$), com o sexo ($p = 0,9150$), com a raça ($p = 0,8350$), com o tamanho da neoplasia ($p = 0,7236$), com a graduação de Patnaik; Ehler; MacEwen (1984) ($p = 0,5051$) e com a presença de ulceração ($p = 0,5739$) (Tabela 2).

Tabela 2. Análise multivariada de regressão de Cox da sobrevida total de cães com mastocitomas, em comparação às variáveis preditoras.

Variáveis preditoras	Erro padrão	p-valor	Taxa de risco	IC (95%)
Margem	0,3322	0,8874	1,0482	0,5466 – 2,0099
Idade	0,4079	0,4952	0,7572	0,3404 – 1,6841
Sexo	0,6527	0,9150	0,9327	0,2595 – 3,3521
Raça	0,1648	0,8305	1,0359	0,7499 – 1,4309
Tamanho	0,3351	0,7236	0,8882	0,4605 – 1,7131
Grau Patnaik	0,5456	0,5051	0,6952	0,2386 – 2,0253
Ulceração	0,4186	0,5739	1,2654	0,5570 – 2,8745

p<0,05 é considerado significativo.

Michels et al. (2002) observaram sobrevida significativamente maior em animais cuja margem estava livre, quando comparado à margens comprometidas.

Schultheiss et al. (2011) verificaram que a excisão cirúrgica do mastocitoma com as margens recomendadas de dois centímetros não se faz necessária, sendo mais apropriado a remoção com margens pequenas, onde se obtém sucesso na recuperação do paciente e redução os danos causados por uma cirurgia invasiva.

Simpson et al. (2004) relataram que a margem exígua não foi um fator predisponente à recidiva do tumor. Entretanto, Govier (2003) recomenda uma excisão cirúrgica com margens laterais de três centímetros para que não ocorram recidivas locais ou distantes, já Fulcher et al. (2006) recomenda margens laterais de, no mínimo, dois centímetros, para obtenção de resultados satisfatórios na evolução do paciente.

5 CONCLUSÕES

A idade foi um fator epidemiológico fortemente relacionado à ocorrência do mastocitoma. Ainda, cães idosos apresentaram frequentemente tumores mais invasivos (com comprometimento da margem cirúrgica), sendo notada neste estudo relação entre o comprometimento da margem e a idade.

Não foi encontrada correlação entre o comprometimento da margem cirúrgica e o tempo de sobrevida do paciente. Assim, procedimentos menos agressivos podem ser adotados no caso do mastocitoma, principalmente quando se trata de tumores de baixo grau.

6 REFERÊNCIAS

AYRES, M., AYRES Jr, M., AYRES, D. L., SANTOS, A. A. S. **Bioestat 5.0 aplicações estatísticas nas áreas das ciências biológicas e médicas**. Belém: IDSM, 2007. 364p.

BALCH, C. M.; URIST, M. M.; KARAKOUSIS, C. P.; SMITH, T. J.; TEMPLE, W. J.; DRZEWIECKI, K.; JEWELL, W. R.; BARTOLUCCI, A. A.; MIHM, M. C.; BARNHILL, R.; WANEBO, H. J. Efficacy of 2-cm surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1 to 4 mm). Results of a multi-institutional randomized surgical trial. **Annals of Surgery**, v. 218, n. 3, p. 262-269, 1993.

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

BRACARENSE, A. P. F. R. L.; PREUS, E.; MARCASSO, R. A.; REIS, A. C. F. Mastocitoma em cães - estudo retrospectivo de aspectos epidemiológicos e de sobrevida. **Clínica Veterinária**, v. XVII, n. 98, p. 84–94, 2012.

BRAZ, P. H.; BRAGA, L. L.; MARINHO, C. P.; ALVES, R. T. B.; XAVIER, M. E. B.; ARÉCO, T. R. R.; BACHA, F. B. Classificação citológica do grau de malignidade de mastocitomas em cães. **PUBVET**, v. 11, n. 11, p. 1114-1118, 2017.

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

DE PINHO, R. A. The age of cancer. **Nature**, v. 408, p. 248–254, 2000.

DOBSON, J. M. Breed-Predispositions to Cancer in Pedigree Dogs. **ISRN Veterinary Science**, v. 2013, 23 p., 2013.

DONNELLY, L.; MULLIN, C.; BALKO, J.; GOLDSCHMIDT, M.; KRICK, E.; HUME, C.; BROWN, D. C.; SORENMO, K. Evaluation of histological grade and histologically tumour-free margins as predictors of local recurrence in completely excised canine mast cell tumours. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 13, n. 1, p. 70–76, 2015.

FLEMMING, J. M.; CREEVY, K. E.; PROMISLOW, D. E. L. Mortality in North American Dogs from 1984 to 2004: An Investigation into Age-, Size-, and Breed-

Related Causes of Death. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 25, p. 187-198, 2011.

FULCHER, R. P.; LUDWIG, L. L.; BERGMAN, P. J.; NEWMAN, S. J.; SIMPSON, A. M.; PATNAIK, A. K. Evaluation of a two-centimeter lateral surgical margin for excision of grade I and grade II cutaneous mast cell tumors in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 228, n. 2, p. 210–228, 2006.

FURLANI, J. M.; DALECK, C. R.; VICENTI, F. A. M.; NARDI, A. B.; PEREIRA, G. T.; SANTANA, A. E.; EURIDES, D.; SILVA, L. A. F Mastocitoma Canino: Estudo Retrospectivo. **Ciência Animal Brasileira**, v. 9, n. 1, p. 242–250, 2008.

GARRETT, L. D. Canine mast cell tumors : diagnosis , treatment , and prognosis. **Veterinary Medicine: Research and Reports**, v. 5, p. 49–58, 2014.

GILLGREN, P.; DRZEWIECKI, K. T.; NIIN, M.; GULLESTAD, H. P.; HELLBORG, H.; MÅNSSON-BRAHME, E.; INGVAR, C.; RINGBORG, U. **2-cm versus 4-cm surgical excision margins for primary cutaneous melanoma thicker than 2 mm: A randomised, multicentre trial**. 2011. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61546-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61546-8)>.

GOVIER, S. M. Principles of Treatment for Mast Cell Tumors. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 18, n. 2 ,p. 103-106, 2003.

HERMAN, P.; PINHEIRO, R. S.; MELLO, E. S.; LAI, Q.; LUPINACCI, R. M.; PERINI, M. V.; PUGLIESE, V.; ANDRAUS, W.; COELHO, F. F.; CECCONELLO, I.; D'ALBUQUERQUE, L. C. Dimensão da margem cirúrgica nas ressecções de metástase hepática de câncer colorretal: impacto na recidiva e sobrevida. **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, v. 26, n. 4, p. 309–314, 2013.

IWATA, N.; OCHIAI, K.; KADOSAWA, T.; TAKIGUCHI, M.; UMEMURA, T. Canine extracutaneous mast-cell tumours consisting of connective tissue mast cells. **Journal of Comparative Pathology**, v. 123, n. 4, p. 306–310, 2000.

KAMSTOCK, D. A.; EHRHART, E. J.; GETZY, D. M.; BACON, N. J.; RASSNICK, K. M.; MOROFF, S. D.; LIU, S. M.; STRAW, R. C.; MCKNIGHT, C. A.; AMORIM, R. L.; BIENZLE, D.; CASSALI, G. D.; CULLEN, J. M.; DENNIS, M. M.; ESPLIN, D. G.; FOSTER, R. A.; GOLDSCHMIDT, M. H.; GRUBER, A. D.; HELLMÉN, E.; HOWERTH, E. W.; LABELLE, P.; LENZ, S. D.; LIPSCOMB, T. P.; LOCKE, E.; MCGILL, L. D.; MILLER, M. A.; MOUSER, P. J.; O'TOOLE, D.; POOL, R. R.; POWERS, B. E.; RAMOS-VARA, J. A.; ROCCABIANCA, P.; ROSS, A. D.; SAILASUTA, A.; SARLI, G.; SCASE, T. J.; SCHULMAN, F. Y.; SHOIEB, A. M.; SINGH, K.; SLEDGE, D.; SMEDLEY, R. C.; SMITH, K. C.; SPANGLER, W. L.; STEFICEK, B.; STROMBERG, P. C.; VALLI, V. E.; YAGER, J.; KIUPEL, M. Recommended guidelines for submission, trimming, margin evaluation, and reporting of tumor biopsy specimens in veterinary surgical pathology. **Veterinary Pathology**, v. 48, n. 1, p. 19–31, 2011.

KIUPEL, M. Mast Cell Tumors. In: MEUTEN, D. J. (Ed). **Tumors in Domestic Animals**. 5.ed. Ames, Iowa: John Wiley & Sons Inc. Cap.6, p. 176-202, 2017.

KIUPEL, M.; WEBSTER, J. D.; BAILEY, K. L.; BEST, S.; DELAY, J.; DETRISAC, C. J.; FITZGERALD, S. D.; GAMBLE, D.; GINN, P. E.; GOLDSCHMIDT, M. H.; HENDRICK, M. J.; HOWERTH, E. W.; JANOVITZ, E. B.; LANGOHR, I.; LENZ, S. D.; LIPSCOMB, T. P.; MILLER, M. A.; MISDORP, W.; MOROFF, S.; MULLANEY, T. P.; NEYENS, I.; O'TOOLE, D.; RAMOS-VARA, J.; SCASE, T. J.; SCHULMAN, F. Y.; SLEDGE, D.; SMEDLEY, R. C.; SMITH, K.; W SNYDER, P.; SOUTHORN, E.; STEDMAN, N. L.; STEFICEK, B. A.; STROMBERG, P. C.; VALLI, V. E.; WEISBRODE, S. E.; YAGER, J.; HELLER, J.; MILLER, R. Proposal of a 2-tier histologic grading system for canine cutaneous mast cell tumors to more accurately predict biological behavior. **Veterinary Pathology**, v. 48, n. 1, p. 147–55, 2011.

LADUE, T.; PRICE, G. S.; DODGE, R.; PAGE, R. L.; THRALL, D. E. Radiation therapy for incompletely resected canine mast cell tumors. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 39, n. 1, p. 57–62, 1998.

LONDON C.; THAMM D. Mast Cell Tumors. In: WITHROW, S. J; VAIL, D. M.; PAGE, R. L. (Ed). **Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**. 5 ed. St Louis, Missouri: Saunders Elsevier. Cap. 20, p. 335-355, 2013.

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

MEIRELLES, A. E.; OLIVEIRA, E. C.; RODRIGUES, B. A.; COSTA, G. R.; SONNE, L.; TESSER, E. S.; DRIEMEIER, D. Prevalência de neoplasmas cutâneos em cães da Região Metropolitana de Porto Alegre, RS: 1.017 casos (2002-2007). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 30, n. 11, p. 968–973, 2010.

MELO, I. H. S.; MAGALHÃES, G. M.; ALVES, C. E. F.; CALAZANS, S. G. Mastocitoma cutâneo em cães: uma breve revisão. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, v. 11, n. 1, p. 38–43, 2013.

MELO, S. R. **Fatores prognósticos em mastocitoma canino : Correlação entre parâmetros clínicos , histológicos , marcadores de proliferação e análise termográfica .** [s.l.] USP, 2013.

METCALFE, D. D.; BARAM, D.; MEKORI, Y. A. Mast Cells. **Physiological Reviews**, v. 77, n. 4, p. 1033–1079, 1997.

MICHELS, G. M.; KNAPP, D. W.; DENICOLA, D. B.; GLICKMAN, N.; BONNEY, P. Prognosis following surgical excision of canine cutaneous mast cell tumors with histopathologically tumor-free versus nontumor-free margins: a retrospective study of 31 cases. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 38, n. 5, p. 458–466, 2002.

MORAILLON, R.; LEGEAY Y; BOUSSAIRE, D.; SÉNÉCAT, O. **Manual Elsevier de Veterinária. Diagnóstico e tratamento de cães, gatos e animais exóticos**. 7ed. Elsevier: Rio de Janeiro, 2013, 1008 pp.

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

NAVEGA, P. R. DA S. **Mastocitomas em canídeos : estudo retrospectivo**. [s.l.: s.n.], 2011.

OZAKI, K.; YAMAGAMI, T.; NOMURA, K.; NARAMA, I. Prognostic significance of surgical margin, Ki-67 and cyclin D1 protein expression in grade II canine cutaneous mast cell tumor. **The Journal of Veterinary Medical Science**, v. 69, n. 11, p. 1117–1121, 2007.

PATNAIK, A. K.; EHLER, W. J.; MACEWEN, E. G. Canine cutaneous mast cell tumor: morphologic grading and survival time in 83 dogs. **Veterinary pathology**, v. 21, n. 5, p. 469–474, 1984.

PETERS, J. A. Canine mastocytoma: Excess risk as related to ancestry. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 42, n. 3, p. 435–443, 1969.

PRATSCHKE, K. M.; ATHERTON, M. J.; SILLITO, J. A.; LAMM, C. G. Evaluation of modified margins approach for surgical resection of mast cell tumors in dogs: 40 cases (2008-2012). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 243, n. 10, p. 1436–1441, 2013.

SCHULTHEISS, P. C.; GARDINER, D. W.; RAO, S.; OLEA-POPELKA, F.; TUOHY, J. L. Association of histologic tumor characteristics and size of surgical margins with clinical outcome after surgical removal of cutaneous mast cell tumors in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 238, n. 11, p. 144–1469, 2011.

SIMPSON, A. M.; LUDWIG, L. L.; NEWMAN, S. J.; BERGMAN, P. J.; HOTTINGER, H. A.; PATNAIK, A. K. Evaluation of surgical margins required for complete excision of cutaneous mast cell tumors in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 224, n. 2, p. 236–240, 2004.

SLEDGE, D. G.; WEBSTER, J.; KIUPEL, M. Canine cutaneous mast cell tumors: A combined clinical and pathologic approach to diagnosis, prognosis, and treatment selection. **The Veterinary Journal**, v. 215, p. 43-54, 2016.

SOUZA, T. M.; FIGHERA, R. A.; IRIGOYEN, L. F.; BARROS, C. S. L. Estudo retrospectivo de 761 tumores cutâneos em cães. **Ciência Rural**, v. 36, n. 2, p. 555–560, 2006.

THAMM D. H.; VAIL D. M. Mast cell tumors. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. **Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**. 4 ed. St Louis, Missouri: Saunders Elsevier. p. 402–424, 2007.

VILLAMIL, J. A.; HENRY, C. J.; BRYAN, J. N.; ELLERSIECK, M.; SCHULTZ, L.; TYLER, J. W.; HAHN, A. W. Identification of the most common cutaneous neoplasms in dogs and evaluation of breed and age distributions for selected neoplasms.

Journal of the American Veterinary Medical Association, v. 239, n. 7, p. 960–965, 2011.

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

WEBSTER, J. D.; YUZBASİYAN-GURKAN, V.; MILLER, R. A.; KANEENE, J. B.; KIUPEL, M. Cellular proliferation in canine cutaneous mast cell tumors: associations with c-KIT and its role in prognostication. **Veterinary Pathology**, v. 44, n. 3, p. 298–308, 2007.

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

WITHROW, S.J.; MACEWEN'S, E.G. **Small animal clinical oncology**, 5^aed. Elsevier Saunders: St. Louis, Missouri, 2013. Adaptado de Owen, 1980: Owen LN (1980). TNM classification of tumors in domestic animals. World Health Organization, 149, Geneva, Switzerland edition.

ZEMKE, D.; YAMINI, B.; YUZBASİYAN-GURKAN, V. Mutations in the juxtamembrane domain of c-KIT are associated with higher grade mast cell tumors in dogs. **Veterinary Pathology Online**, v. 39, n. 5, p. 529–535, 2002.

7 ANEXOS

Anexo A - Formulário de pesquisa com tutores para determinação da sobrevida

1. O senhor (a) é tutor do cão (nome)?

- a. Sim
- b. Não
- c. Não se lembra*

*Neste caso o entrevistador fornecerá mais informações do paciente, como idade, raça e data em que foi realizado o procedimento cirúrgico na tentativa de relembrar o tutor.

2. Ele está bem? Se recuperou do procedimento cirúrgico?

- a. Sim
- b. Não (ir para a pergunta 7)

3. No caso de resposta anterior afirmativa, segue a pergunta: O tumor voltou no mesmo lugar?

- a. Sim
- b. Não

4. No caso de resposta anterior afirmativa na pergunta 3, segue a pergunta: Quanto tempo depois da cirurgia apareceu o tumor/nódulo no mesmo lugar?

Colocar o dado em dias: _____

5. No caso de resposta negativa na pergunta 3, segue a pergunta: Apareceu em outros tumores/nódulos em outro local do corpo?

- a. Sim
- b. Não

6. No caso de resposta afirmativa na pergunta 5, perguntar quando houve o aparecimento de nódulos em outros locais e

Colocar o dado em dias: _____

7. No caso de resposta negativa na pergunta 2, segue a pergunta: O animal veio

a óbito quanto tempo depois da cirurgia?

Colocar o tempo entre o procedimento cirúrgico e o óbito do cão em dias:

8. Depois da cirurgia foi feito algum tratamento para o tumor/câncer?

a. Sim

b. Não

9. No caso de resposta afirmativa na pergunta 8, segue a pergunta: O senhor (a) se lembra qual foi o medicamento quimioterápico:

Anotar o nome fornecido pelo tutor: _____