

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

HELOÍSA CRISTINA TEIXEIRA SANTOS

**NEOPLASIAS EM DÍGITOS DE CÃES: ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO,
HISTOLÓGICO E DETERMINAÇÃO DA SOBREVIVÊNCIA**

UBERLÂNDIA

2018

HELOÍSA CRISTINA TEIXEIRA SANTOS

**NEOPLASIAS EM DÍGITOS DE CÃES: ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO,
HISTOLÓGICO E DETERMINAÇÃO DA SOBREVIVÊNCIA**

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

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Alessandra Aparecida
Medeiros-Ronchi

UBERLÂNDIA

2018

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, primeiramente, pela minha vida. Por ter me agraciado com a oportunidade de me tornar uma pessoa melhor a partir da profissão que eu escolhi. Por toda força e carinho, por não ter me deixado desistir nos momentos mais difíceis.

À minha família, por todo carinho e paciência. Em especial a minha mãe Regina Aparecida Teixeira Santos, a única pessoa que acreditou no meu sonho. A minha irmã Ana Laura Teixeira Santos pela amizade e compreensão. Ao meu pai Rubens da Silva Santos, avós e tios por toda dedicação.

Ao meu melhor amigo e companheiro Wagner Gonçalves de Carvalho Junior. Obrigada pelo amor, carinho e atenção concedidos a mim. Sem você, eu não conseguiria.

Aos meus amigos, que estiveram ao meu lado nesta caminhada, vocês se tornaram minha família do coração. Giovana, João Paulo, Fabiana e Igor, minha bancada de anatomia preferida. Carla, Larissa e Leonardo, as melhores companhias. Alana, Caíque e Juliana, os venenosos mais amáveis que eu conheço e os melhores companheiros de estudos. Aos demais, meu eterno agradecimento.

À orientadora mais *fofa* de todas, obrigada pela orientação e dedicação. Não só por ser minha professora, mas também por ser uma mãe, obrigada pelos conselhos e ensinamentos, e por toda paciência.

Ao técnico do laboratório de patologia, Igor, a residente Lígia e a mestre Thais por disporem do seu tempo para me ajudar em algum momento do meu trabalho. Muito obrigada!

RESUMO

Os dígitos podem apresentar alterações não neoplásicas e neoplásicas, sendo estas benignas ou malignas. Os sinais clínicos mais comuns são a presença de uma massa no dígito e/ou claudicação do membro afetado. O tratamento varia segundo o tipo histológico e localização da lesão neoplásica. Embora neoplasias em dígitos sejam comuns, dados sobre a prevalência e o prognóstico são escassos. Portanto, o presente estudo teve como objetivo: avaliar os diagnósticos atribuídos a lesões para melhor definir a ocorrência de neoplasias nesta localização, realizar caracterização epidemiológica e identificar fatores de prognóstico relevantes, por meio da associação com sobrevida. A partir dos arquivos do Laboratório de Patologia Animal da Universidade Federal de Uberlândia, foram selecionados casos de lesões em dígitos de cães, provenientes de biópsias excisionais ou necropsias realizadas no período de 2006 a 2016. A coleta de dados epidemiológicos como raça, sexo, idade, cor do pelo, bem como as características macroscópicas e a localização do tumor, foi realizada a partir da análise das fichas clínicas de cada cão. O método de Kaplan-Meier foi utilizado no cálculo da curva de sobrevida e para estimar o tempo de remissão. As neoplasias em dígitos mais observadas foram o carcinoma de células escamosas (CCE) (22,03%), mastocitoma (16,95%), histiocitoma (13,56%) e melanoma (8,47%). Fêmeas e cães idosos foram os mais frequentemente acometidos. Animais sem raça definida (SRD) (33,80%) foram os mais afetados, seguidos dos cães da raça Rottweiler (18,31%). A sobrevida total é influenciada pela idade e pelo sexo, sendo que cães idosos e fêmeas apresentam menor sobrevida.

Palavras-chave: Canino. Dedo. Epidemiologia. Tumores. Sobrevida global.

ABSTRACT

The digits may present non neoplastic and neoplastic changes, being these benign or malignant. The most common clinical signs are the presence of a mass in the digit and / or claudication of the affected limb. Treatment varies according to the histological type and location of the neoplastic lesion. Although digit neoplasms are common, data on prevalence and prognosis are scarce. Therefore, the present study aimed to evaluate the diagnoses attributed to lesions to better define the occurrence of neoplasms in this location, to carry out epidemiological characterization and to identify relevant prognostic factors, through association with survival. From the archives of the Laboratory of Animal Pathology of the Federal University of Uberlândia, cases of digit digit lesions were selected from excisional biopsies or necropsies performed from 2006 to 2016. The collection of epidemiological data such as race, gender, age, color of the hair, as well as the macroscopic characteristics and the location of the tumor, was performed from the analysis of the clinical records of each dog. The Kaplan-Meier method was used to calculate the survival curve and to estimate the time of remission. The most frequently observed neoplasms were squamous cell carcinoma (22.03%), mastocytoma (16.95%), histiocytoma (13.56%) and melanoma (8.47%). Older females and dogs were the most commonly affected. Non-breed animals (SRD) (33.80%) were the most affected, followed by Rottweiler dogs (18.31%). Total survival is influenced by age and sex, with elderly and female dogs presenting lower survival rates.

Keywords: Canine. Epidemiology. Finger. Global survival. Tumors.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
2 REVISÃO DE LITERATURA	7
2.1 Epidemiologia	8
2.2 Principais neoplasias dos dígitos de cães	9
2.2.1 Carcinoma de células escamosas	9
2.2.2 Mastocitoma	9
2.2.3 Histiocitoma	10
2.2.4 Melanoma.....	10
2.2.5 Osteossarcoma.....	11
2.2.6 Hemangiopericitoma	12
2.2.7 Hemangiossarcoma.....	12
3 MATERIAL E MÉTODOS.....	13
3.1 Animais	13
3.2 Avaliação histológica	13
3.3 Avaliação histopatológica de CCE e mastocitoma	14
3.4 Determinação da sobrevida	14
3.5 Análise estatística	14
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	15
5 CONCLUSÕES	22
6 REFERÊNCIAS	23
ANEXOS	31

1 INTRODUÇÃO

Os dígitos de cães podem ser alvo de alterações inflamatórias e neoplásicas, sendo estas benignas ou malignas (MADRUGA, 2011). A presença de uma massa visível e/ou claudicação são os sinais clínicos mais comuns. Frequentemente ocorre ulceração e fratura da própria unha ou esta pode apresentar-se fendida (NORTHROP, GIEGER, 2010).

Aproximadamente 53,50% de todas as lesões de dígitos em cães são malignas (WOBESER et al., 2007). Os principais tipos histológicos observados são o carcinoma de células escamosas (CCE) e o melanoma (HENRY et al., 2005). Embora o diagnóstico de neoplasias em dígitos seja realizado rotineiramente, dados sobre a prevalência e o prognóstico dessas alterações são escassos (WOBESER et al., 2007).

O surgimento de tumores pode ocorrer em todas as raças (DOBSON, 2013). Porém, predisposição para formação de neoplasias em dígitos já foi relatada nas raças Labrador Retriever, Schnauzer, Teckel, Pastor Alemão, Rottweiler, Pit Bull, Fila, Boxer e em cães sem raça definida (SRD) (SILVA, 2017).

A abordagem terapêutica para neoplasias variam de acordo com o tipo histológico e a localização. Os procedimentos cirúrgicos agressivos ou as quimioterapias isoladas e associadas à cirurgia podem conferir a cura de alguns tumores. A radioterapia e a imunoterapia também são opções de tratamento na oncologia veterinária (GILSON, PAGE, 1998; NARDI et al., 2002).

Segundo Henry et al. (2005), a idade, o sexo, o tipo histológico, o local e o estágio, não tem um impacto significativo na sobrevida de cães com neoplasias em dígitos, porém o tempo afeta negativamente o intervalo livre de doença e o intervalo sem metástases, já a malignidade não interfere nestes fatores.

Poucos estudos foram publicados sobre neoplasias de dígitos em cães (MARINO et al., 1995; BELLUCO et al., 2013; KIM et al., 2016). Considerando a alta frequência e a escassez de dados sobre o assunto, os objetivos deste estudo foram: avaliar os diagnósticos atribuídos a lesões de dígitos de cães para melhor definir a ocorrência de neoplasias nesta localização, além de realizar caracterização epidemiológica e identificar fatores de prognóstico relevantes para estas neoplasias por meio da associação com sobrevida.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Epidemiologia

Segundo Adams et al. (2010), durante uma pesquisa realizada no Reino Unido, tutores relataram câncer (27%), idade avançada (18%) e condições cardíacas (11%) como as principais causas de morte dos cães.

Neoplasias cutâneas são as principais observadas em cães (46%) (SOUZA et al., 2001) e geralmente são encontradas na região perianal (16,40%), nos membros posteriores (11,50%) e nos dígitos (11,50%) (PARANHOS, 2014).

As principais neoplasias cutâneas são CCE (15,48%), mastocitoma (15,30%) histiocitoma (7,65%), carcinoma de células basais (6,73%), hemangioma (5,64%), melanoma (5,28%), hemangiossarcoma (4,91%), lipossarcoma (4,91%), lipoma (3,64%) e fibroma (3,40%) (FERNANDES et al., 2015).

Estudos de base populacional indicam que determinadas raças são predispostas a apresentarem neoplasia, porém os resultados diferem devido à prevalência das raças em cada população estudada. A predisposição racial a tumores é importante para a compreensão da etiologia da neoplasia (DOBSON, 2013). Dentre as raças puras mais acometidas por tumores cutâneos estão o Labrador (19%), Boxer (11,90%) e Dog alemão (6%) (PARANHOS, 2014).

Os CCEs, melanomas, osteossarcomas, diversos sarcomas de tecidos moles (fibrossarcomas, neurofibrossarcomas) e mastocitomas são frequentemente diagnosticados nos dígitos (VAIL, WITHROW, 2007).

As principais raças acometidas por neoplasias em dígitos são Labrador Retriever (11,90%), Schnauzer (9,90%), Teckel (8,90%), Pastor Alemão (8,90%), Rottweiler (8,90%) Pit Bull (8,90%) Fila (5,90%), Boxer (4,90%) (SILVA, 2017). Não há evidências de predisposição sexual (VAIL, WITHROW, 2007; BELLUCO et al., 2013).

Os animais de pelagem escura e raças grandes a gigantes apresentam maior predisposição para o desenvolvimento de neoplasias em dígitos (BELLUCO et al., 2013) e tumores múltiplos, principalmente CCE (WOBESER et. al., 2007).

O membro anterior é frequentemente mais afetado do que o membro posterior (HENRY et al., 2005; BELLUCO et al., 2013). Tem sido postulado que devido ao fato dos membros anteriores suportarem mais peso e estarem mais expostos a carcinógenos durante o ato de escavar, são um local de maior propensão ao desenvolvimento de tumores (NORTHRUP, GIEGER, 2010).

2.2 Principais neoplasias dos dígitos de cães

2.2.1 Carcinoma de células escamosas (CCE)

O CCE é um tumor de origem epitelial, comum em caninos, felinos, bovinos e equinos, geralmente incomum em ovinos, raro em caprinos e suínos (ROSOLEM et al., 2012). Representa 47,40% de todas as lesões malignas em dígitos de cães, porém, apesar de sua frequência, existem poucas publicações de estudos disponíveis (BELLUCO et al., 2013).

Sua etiologia é desconhecida, porém, a causa de origem exógena mais aceita é a exposição aos raios ultravioletas, que levam a alterações no ácido desoxirribonucléico (DNA) e mutagenicidade associada (ROSOLEM et al., 2012).

Pode ser observado em três graus de diferenciação: bem diferenciado, na qual as células escamosas estão organizadas em padrão lobular com bastante queratina no centro; moderadamente diferenciado, os lóbulos são menores e com pouca queratina no centro; e pouco diferenciado, no qual as células apresentam uma morfologia anaplásica, disposta em forma de cordões ou isoladas, em menor tamanho, citoplasma anfofílico e sem formação de queratina no seu interior (BELLUCO et al., 2013).

Os sítios mais comuns para o desenvolvimento de metástases de tumores epiteliais são o úmero, fêmur e coluna vertebral (LIMA et al., 2013). O CCE deve sempre ser considerado como diagnóstico diferencial de neoplasia em dígito, devido a capacidade de formar metástases em locais distantes, pois podem ocorrer em locais incomuns e menos prováveis, como ossos pélvicos (LIMA et al., 2013).

2.2.2 Mastocitoma

O mastocitoma é a neoplasia cutânea maligna mais frequente em cães (COSTA-CASAGRANDE et al., 2008; NATIVIDADE et al., 2014). É caracterizado pela proliferação anormal de mastócitos, que são células altamente heterogêneas com diferenciação em termos bioquímicos, histoquímicos, ultraestruturais e funcionais (KIUPEL, 2017).

Os tumores de mastócitos podem ser focais ou multicêntricos, na pele, subcutâneo ou vísceras, sendo importante a diferenciação do mastocitoma cutâneo do subcutâneo, devido ao comportamento biológico (KIUPEL, 2017).

O mastocitoma manifesta-se em cães com idade média de nove anos e em animais SRD (24%), Boxer (14%), Schnauzer (10%), Poodle (7%) e Cocker Spaniel (5%) (PATNAIK,

EHLER, MACEWEN, 1984).

O mastocitoma é classificado histologicamente em três graus segundo Patnaik; Ehler; MacEwen (1984). No grau I os mastócitos bem diferenciados estão dispostos em fileiras ou pequenos grupos, rodeados por fibras colágenas da derme, as células são redondas, com ausência de pleomorfismo, citoplasma amplo, presença de grânulos intracitoplasmáticos médios, núcleos redondos com cromatina condensada. No grau II, as células apresentam moderado pleomorfismo, dispostas em grupos com estroma fibroso fino, as células variam de redondas a ovaladas, citoplasma distinto com grânulos intracitoplasmáticos finos, núcleos redondos com cromatina dispersa e presença de nucléolos, células mitóticas raras. No grau III, as células possuem alto pleomorfismo, variando de redondas, ovaladas a espinhadas, citoplasma indistinto com grânulos intracitoplasmáticos finos ou até ausentes, estroma grosso, fibrocartilaginoso com áreas de hialinização, núcleos com um ou mais nucléolos evidentes, presença de células gigantes multinucleadas e mitoses.

2.2.3 Histiocitoma

Existem várias doenças de origem histiocítica proliferativa reconhecidas nos cães, como por exemplo, o histiocitoma, que é um tumor benigno, caracterizado pela proliferação anormal das células de Langerhans. Ocorre mais comumente em animais jovens, como lesões solitárias que podem regredir de forma espontânea (MOORE, 2017).

O histiocitoma possui três classificações distintas: histiocitoma cutâneo canino, histiocitoma fibroso benigno e histiocitoma fibroso maligno, além disso, apresentam aspectos clínicos semelhantes aos de outras neoplasias, dificultando o diagnóstico correto deste tumor (PESSOA et al., 2008).

Citologicamente, o histiocitoma apresenta células redondas à levemente ovaladas, com núcleos que acompanham o formato da célula, geralmente excêntricos, cromatina finamente granular, citoplasma ligeiramente azulado com margens distintas, raras células binucleadas e presença de figuras mitóticas (DUNCAN, PRASSE, 1979).

2.2.4 Melanoma

O melanoma é uma neoplasia maligna de melanócitos, que acomete todas as espécies, porém o cão é considerado o melhor modelo animal para a doença. O tumor é comumente encontrado na cavidade oral de cães, mas também pode ser observado na pele, olhos e dígitos

(NISHIYA et al., 2016).

Segundo Manley et al. (2011), o melanoma é uma neoplasia bastante agressiva e é o segundo tumor mais comum em dígitos, possui alta capacidade metastática e poucas opções de tratamento eficazes.

Os melanomas em dígitos possuem capacidade de invasão local e apresentam evidência de lise óssea em 5 a 58% dos cães que desenvolvem estes tumores, porém, as neoplasias de pé e da região interdigital são menos propensas a invadir o osso (HENRY et al., 2005; WOBESER et al., 2007).

Os melanomas cutâneos tendem a ser menos malignos que os melanomas em dígitos, com exceção dos melanomas que acometem as junções mucocutâneas (SPANGLER, KASS, 2006).

Histologicamente, as células neoplásicas podem se agrupar em pequenos ninhos ou permanecerem isoladas dentro da porção basal da epiderme ou nas camadas superiores da mesma, podendo apresentar mitoses e úlceras frequentes (GOLDSCHMIDT, GOLDSCHMIDT, 2017; SILVA, 2017). Os melanomas podem ser fortemente pigmentados ou amelanóticos (MAULDIN, PETERS-KENNEDY, 2016; SILVA, 2017).

2.2.5 Osteossarcoma

Osteossarcomas ou sarcomas osteogênicos são tumores malignos compostos histologicamente por células mesenquimais anaplásicas, que produzem osteóides, podendo ser subdivididos em osteoblástico, condroblástico, fibroblástico, osteoclástico, mal diferenciado e osteossarcoma telangiectásico (STRAW et al., 1990).

Neoplasia óssea primária mais frequente em cães, que acomete principalmente ossos longos, sendo denominado osteossarcoma apendicular. É mais observada em cães de raças grandes e gigantes, geralmente encontrado em cães adultos e idosos, mas também pode ocorrer em animais jovens (OLIVEIRA, SILVEIRA, 2008; ANDRADE, 2008).

Por ser um tumor maligno, o osteossarcoma possui capacidade em formar metástases em outros órgãos, principalmente nos pulmões. Animais sem tratamento após o diagnóstico apresentam tempo de evolução menor e sobrevida mais curta, porém, a intervenção cirúrgica associada à quimioterapia proporciona maior tempo de sobrevida (SILVEIRA et al., 2008).

Apesar da amputação do membro no local de apresentação do tumor, ser um tratamento eficaz, a manifestação de metástases é a causa mais comum de morte em cães com esta doença (STRAW et al., 1990).

2.2.6 Hemangiopericitoma

O hemangiopericitoma é uma neoplasia de origem mesenquimal, que recebeu este nome, devido à semelhança com o tumor em seres humanos (ENZINGER, WEISS, 1995).

As características citológicas e imuno-histoquímicas revelam que não se trata apenas de uma neoplasia, mas sim, de uma ampla variedade de tumores provenientes de células da parede perivascular e adventícia, incluindo hemangiopericitomas, miopericitomas, angioleiomiomas, angiomiofibroblastomas e angiofibromas (AVALLONE et al., 2007).

Os tumores de parede perivascular são frequentemente encontrados em cães de meia-idade a idosos, acometem principalmente cães de raças grandes, porém não há predileção sexual (HENDRICK, 2017).

Os tumores normalmente são solitários, muitas vezes multilobulados, identificados principalmente em articulações de membros, mas também podem ser encontrados no tronco, são circunscritos ou infiltrativos, a coloração varia de brancacento, acinzentado até avermelhado, a consistência muda de macio a firme, o aspecto altera de emborrachado a “gorduroso” e ao corte pode fluir material mucoso (HENDRICK, 2017).

Histopatologicamente, as células proliferadas de formato fusiforme encontram-se em torno de um capilar central, juntamente com um padrão de impressão digital (NAMAZI et al., 2014).

2.2.7 Hemangiossarcoma

O hemangiossarcoma é uma neoplasia maligna de origem mesenquimal caracterizada por proliferação do endotélio vascular (PINTO, 2015), podendo apresentar metástase no início do desenvolvimento (SANTOS, MARUJO, 2012).

Segundo Schultheiss (2004), em um estudo retrospectivo, menos de 2% dos casos de neoplasias submetidas a exame histopatológico são hemangiossarcomas em vísceras, e menos de 1% são hemangiossarcomas em pele. Dentre as vísceras, as mais afetadas são: baço, pulmão, fígado, peritônio, rim, encéfalo, pleura e coração (FLORES et al., 2012). Na pele, as regiões mais acometidas são os tecidos moles do tronco e extremidades (BROWN et al., 1985).

Não existe uma causa definida para o surgimento de hemangiossarcoma em cães, mas acredita-se que há um envolvimento hereditário, pois em algumas raças o risco é maior (FREIRE, 2009). O hemangiossarcoma acomete comumente raças de médio a grande porte, dentre os animais mais afetados estão os da raça Pastor Alemão (FLORES et al., 2012).

Macroscopicamente o hemangiossarcoma apresenta-se em forma de nódulos ou massas, em sua maioria de consistência macia e coloração avermelhada, podendo variar a tonalidade (FLORES et al., 2012). No exame histopatológico o hemangiossarcoma constitui-se de células ovais a fusiformes que se organizam para formação de arranjos vasculares (PINTO, 2015), podendo ocorrer com certa frequência, proliferação vascular benigna (angiomatose) e hematopoiese extramedular intraneoplásica (FLORES et al., 2012).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Animais

A partir dos arquivos do Laboratório de Patologia Animal da Universidade Federal de Uberlândia, foram selecionados casos de lesões em dígitos de cães, provenientes de biópsias excisionais ou necropsias realizadas no período de outubro de 2006 a dezembro de 2016 no Hospital Veterinário de Uberlândia.

A coleta de dados epidemiológicos como raça, sexo, idade, cor do pelo, bem como as características macroscópicas e a localização do tumor, foi realizada a partir da análise das fichas clínicas de cada cão. A cor do pelo foi agrupada segundo Teixeira et al. (2010) em branco, preto, dourado e cinza.

Os cães foram agrupados de acordo com a idade segundo Ettinger (2010) em animais jovens (até dois anos), adultos (três a sete anos) e idosos (acima de oito anos).

As lesões foram agrupadas de acordo com o tamanho segundo a Organização Mundial da Saúde pelo sistema de estadiamento TNM (“tumor-node-metastasis”) em T1 (menor que dois centímetros), T2 (entre dois e cinco centímetros) e T3 (maior que cinco centímetros).

3.2 Avaliação histológica

Fragmentos das lesões resultantes de biópsias excisionais ou necropsias foram incluídos em parafina e processados rotineiramente para confecção de lâminas histológicas. Para isto foram obtidos cortes de 3µm, os quais foram montados em lâminas histológicas, coradas com hematoxilina e eosina (HE) e avaliadas através de microscopia de luz.

3.3 Avaliação histopatológica de CCE e mastocitoma

No caso das lesões diagnosticadas como CCE, os tumores foram classificados quanto à diferenciação em: bem diferenciados, moderadamente diferenciados e pobremente diferenciados. O índice mitótico foi calculado pela contagem de número de mitoses em dez campos de grande aumento (40x).

No caso das lesões diagnosticadas como mastocitomas, os mesmos foram classificados segundo Patnaik et al. (1984) em grau I, II ou III e Kiupel et al. (2011) em baixo e alto grau de malignidade. As lâminas foram avaliadas em microscópio óptico, em objetiva de 40x e de imersão (100x) por dois observadores, em estudo duplo cego. Foram avaliados os seguintes parâmetros, a extensão envolvida, a celularidade e morfologia celular, o índice mitótico e a reação estromal.

3.4 Determinação da sobrevida

Os animais selecionados foram acompanhados por meio de suas fichas clínicas e por contato telefônico com os respectivos proprietários, que concordaram voluntariamente em responder aos questionamentos sobre a evolução clínica de seu cão (formulário em anexo).

Foram coletados dados sobre: eventual morte do animal, presença de metástase, desenvolvimento de novo tumor (recidiva) e localização da recidiva. Para o cálculo da sobrevida do cão foi considerada a data em que foi realizado o procedimento cirúrgico de exérese do tumor como dia zero.

Os animais que não vieram a óbito foram censurados durante determinação da sobrevida.

3.5 Análise estatística

Os dados foram analisados utilizando o programa BioEstat 5.0 (AYRES et al., 2007). O teste qui-quadrado de Pearson foi utilizado para verificar a influência das variáveis epidemiológicas (idade, sexo e raça) na ocorrência das neoplasias em dígitos de cães e o teste de Mann-Witney foi empregado para avaliar a correlação entre o tipo histológico e a ocorrência dessas alterações.

A correlação entre o tipo histológico e o membro afetado, bem como entre o tipo histológico e a presença de ulceração foi analisada por meio do teste G.

Método de Kaplan-Meier foi utilizado no cálculo da curva de sobrevida e para estimar o tempo de remissão e sobrevida.

A análise multivariada pelo método de regressão de Cox foi utilizada para comparação entre as variáveis avaliadas neste estudo com o tempo de sobrevida total. Em todos os testes foi adotado o nível de significância $p < 0,05$.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

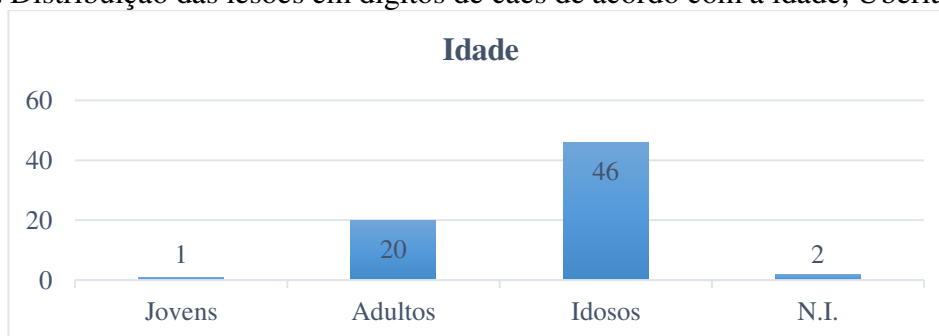
Foram estudados 69 cães, sendo que 66,67% (46/69) eram fêmeas e 33,33% (23/69) machos. As fêmeas foram as mais frequentemente acometidas, sendo observada correlação entre sexo e ocorrência de neoplasias em dígitos ($p = 0,02$).

Apesar de a maior frequência ser observada em fêmeas neste estudo, vários autores afirmam não haver predisposição sexual para ocorrência de lesões em dígitos (VAIL, WITHROW, 2007; MADRUGA, 2011; KIM, et al., 2016; SILVA, 2017).

Silva (2017) verificou que as fêmeas apresentaram neoplasias epiteliais (80%) mais frequentemente que os machos e que estes, por sua vez, apresentaram mais processos inflamatórios (80%), sendo que no presente estudo as fêmeas foram acometidas tanto por neoplasias epiteliais (57,89%) como por inflamações (92,31%). A população do presente estudo exibiu um maior número de fêmeas, sendo este um fator que pode ter influenciado a maior frequência das mesmas e não necessariamente que esteja relacionado com predisposição sexual.

A idade dos cães deste estudo variou entre seis meses e 15 anos com média de 8,99 anos ($\pm 3,22$ anos). Houve predomínio de alterações nos dígitos de cães idosos ($\geq$ oito anos) sendo 66,67% (46/69) das lesões (Figura 1). Foi constatada forte correlação entre idade e ocorrência dessas lesões ($p = 0,0001$).

Figura 1. Distribuição das lesões em dígitos de cães de acordo com a idade, Uberlândia, 2018.



Fonte: autor

Henry et al. (2005) e Wobeser et al. (2007) também verificaram maior frequência de tumores em dígitos de cães idosos. O aumento da prevalência de tumores em cães está relacionado à maior longevidade nestes animais (NARDI et al., 2002). Segundo Modiano (2013), 45% dos cães com idade igual ou maior que dez anos morrem por complicações relacionadas a neoplasias. A justificativa para o aumento da incidência de tumores em cães idosos está relacionada ao maior tempo de exposição dos mesmos aos agentes cancerígenos (BARROS et al., 2017). Ao longo da vida ocorre o acúmulo de mutações somáticas, que estimula um subconjunto de células do organismo, gerando o desenvolvimento de câncer em animais idosos (DE PINHO, 2000).

Foram diagnosticadas 81,94% (59/72) alterações neoplásicas e 18,06% (13/72) alterações não neoplásicas em 71 dígitos de cães, semelhante ao observado por Kim et al. (2016), que verificou 58% das lesões como neoplásicas e 30% como não neoplásicas.

Das alterações neoplásicas, 67,80% (40/59) eram malignas e 32,20% (19/59) eram benignas, semelhante ao encontrado por Marino et al. (1995), que observaram 61% de neoplasias malignas, 20% de neoplasias benignas e 19% de inflamações piogranulomatosas. Wobeser et al. (2007) verificaram que 53,50% eram processos neoplásicos malignos, 15,70% processos neoplásicos benignos ou não neoplásicos e 25,50% eram processos inflamatórios.

Os tumores foram divididos quanto à sua origem em: tumores de células redondas com 42,37% (25/59) das lesões, tumores epiteliais com 35,59% (21/59) das alterações e tumores mesenquimais com 20,34% (12/59) das neoplasias. Porém, Silva (2017) verificou que os tumores mesenquimais foram os mais frequentemente encontrados (25,70%), seguidos por tumores epiteliais (24,80%) e de células redondas (12,40%).

Dos tipos de lesões neoplásicas em dígitos, as mais frequentes foram tumores cutâneos. Em estudo realizado por Madruga (2011), os tumores cutâneos em dígitos também foram os mais observados (94,80%) e as neoplasias em dígitos representaram 3,54% das neoplasias cutâneas. No presente estudo os tumores mais comuns foram carcinoma de células escamosas (CCE) com 22,03% (13/59), mastocitoma com 16,95% (10/59), histiocitoma com 13,56% (8/59), melanoma com 8,47% (5/59) (Tabela 1). Henry et al. (2005) e Wobeser et al. (2007) também verificaram que o CCE era o tumor mais frequente, porém Henry et al., (2005), observou melanoma como o segundo tumor mais comum.

Apesar de o CCE ser o tipo neoplásico mais frequente no presente estudo, não houve diferença estatística na frequência das lesões neoplásicas em dígitos de cães ($p=0,231$).

Quanto à avaliação histológica dos CCE ($n=13$), apenas 12 foram avaliados, sendo que 33,33% (4/12) foram classificados em bem diferenciados, 41,67% (5/12) moderadamente

diferenciados e 25% (3/12) pobremente diferenciados. Porém Belluco et al. (2013), observaram que os CCE bem diferenciados foram mais frequentes (61,20%), enquanto que 27% eram moderadamente diferenciados e 11,80% pobremente diferenciados.

No caso dos mastocitomas (n=10), apenas oito foram avaliados, sendo que 50% (4/8) eram de grau II e 62,50% (5/8) baixo grau (Tabela 2). Semelhante ao encontrado por Carvalho et al. (2017) que de 61 tumores estudados, 73,80% eram grau II e 68,80% eram baixo grau. Natividade et al. (2014) também observaram que de 88 neoplasias encontradas, o mastocitoma grau II (79,55%) baixo grau (80,68%) foi o mais que frequente.

As alterações não neoplásicas mais comuns foram dermatite com 84,62% (11/13), cisto epidermóide e adenite sudorípara com 7,69% (1/13) cada (Tabela 2).

Tabela 1. Frequência dos tipos de lesões neoplásicas e não neoplásicas em dígitos de cães, Uberlândia, 2018.

Alterações Neoplásicas	Valor Absoluto	Valor Relativo
CCE	13	22,03%
Mastocitoma	10	16,95%
Histiocitoma	8	13,56%
Melanoma	5	8,47%
Hemangioma	3	5,08%
Osteossarcoma	3	5,08%
Tricoepitelioma	3	5,08%
Tumor de células basais	3	5,08%
Hemangiopericitoma	2	3,39%
Outros	9	15,21%
Alterações Não Neoplásicas	Valor Absoluto	Valor Relativo
Dermatite	11	84,62%
Adenite Sudorípara	1	7,69%
Cisto Epidermóide	1	7,69%

Fonte: autor

Tabela 2. Classificação dos mastocitomas em dígitos segundo Patnaik et al. (1984) e Kiupel et al. (2011).

Patnaik et al., (1984)			Kiupel et. al., (2011)		
Grau I	2	25%	Alto Grau	3	37,50%

Grau II	4	50%	Baixo Grau	5	62,50%
Grau III	2	25%			

Fonte: autor

Cães sem raça definida (SRD) foram mais frequentemente acometidos por lesões em dígitos com 34,78% (24/69) dos animais, ocorrendo forte correlação entre ocorrência de neoplasias em dígitos e cães mestiços ($p=0,0001$). A raça predominante foi Rottweiler com 17,39% (12/69) (Tabela 3).

Em relação à neoplasia mais observada (CCE), a raça mais acometida foi Rottweiler com 45,45% (5/11) dos animais, seguido por YorkShire, Pinscher, Lhasa Apso e Cocker Spaniel Inglês com 9,09% (1/11) cada. Madruga (2011) constatou que as raças mais afetadas pelo CCE foram Rottweiler, Pastor Alemão, Schnauzer e Cão d'Água do Algarve. Os resultados entre os estudos foram divergentes, provavelmente devido a diferenças na prevalência das raças em cada população estudada.

Tabela 3. Distribuição das lesões em dígitos de cães de acordo com a raça, Uberlândia, 2018.

Raças	Valor Absoluto	Valor Relativo
SRD	24	33,80%
Rottweiler	12	18,31%
Poodle	4	5,63%
Boxer	4	5,63%
Basset	3	4,22%
Labrador	3	4,22%
PitBull	2	4,22%
Lhasa Apso	2	2,82%
Pastor Alemão	2	2,82%
Pinscher	2	2,82%
Shi Tzu	2	2,82%
Fila	2	2,82%
Outros	5	7,05%
Não informado	2	2,82%

Fonte: autor

Informações completas quanto à localização das lesões nos dígitos eram escassas, sendo que 45,83% (33/72) dos casos não apresentavam este tipo de informação nas fichas clínicas. Os

membros posteriores foram mais comumente acometidos, com 29,17% (21/72) dos casos, e os membros anteriores com 25% (18/72) das lesões. Na avaliação da correlação entre o tipo histológico e o membro afetado, não foi verificada esta associação ($p=0,839$).

Silva (2017) relatou que os membros posteriores ou pélvicos foram os mais frequentemente acometidos. Porém, Belluco et al. (2013) e Manley (2011) relataram que os membros anteriores ou torácicos foram mais afetados.

Os CCEs são observados principalmente na cabeça, abdome, membros anteriores, membros posteriores, períneo e dígitos (MUNDAY, LÖHR, KIUPEL, 2017). Os melanomas são frequentemente encontrados na cavidade oral, olhos e pele, podendo afetar qualquer região (NISHIYA, et al., 2016; SPANGLER, KASS, 2006). Os mastocitomas localizam-se com maior frequência no tronco, região perianal e genital (FURLANI et al., 2008), mas também em região de cabeça, pescoço e membros (BRAZ et al., 2017; CARVALHO et al., 2017).

As alterações em dígitos foram agrupadas quanto ao tamanho pelo sistema TNM (“tumor-node-metastasis”), sendo que 25% (18/72) das lesões apresentaram menos que dois centímetros (T1), 37,50% (27/72) exibiram entre dois e cinco centímetros (T2), 9,72% (7/72) acima de cinco centímetros (T3) e 27,78% (20/72) não tiveram seu tamanho informado. Contudo, Henry et al. (2005) relataram que 7,80% dos cães apresentavam tumores menores que dois centímetros (T1), 18,80% tumores entre dois e cinco centímetros (T2), 17,20% tumores maiores que cinco centímetros (T3) e 56,30% dos tumores invadiam outras estruturas como músculo, osso ou cartilagem (T4).

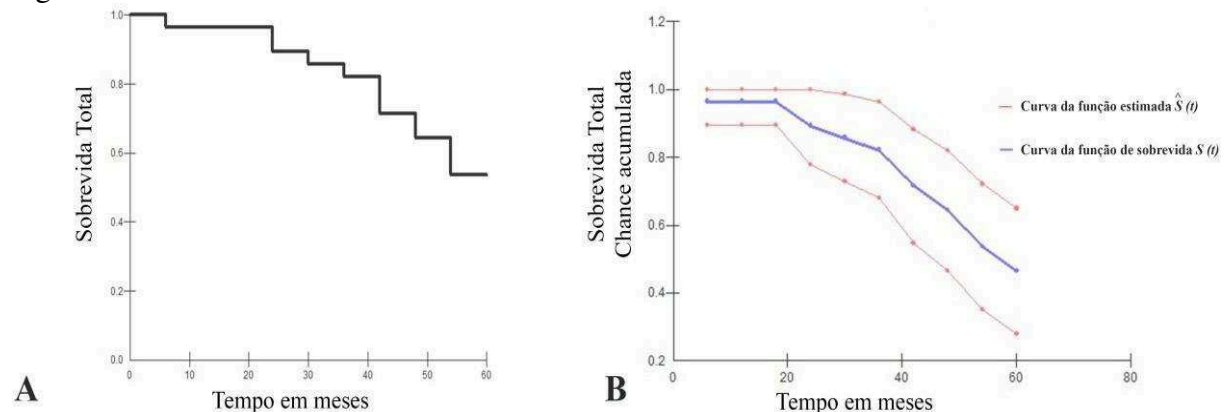
Quanto à pelagem, a maioria dos cães com lesões em dígitos era de coloração preta 55,07% (38/69), 17,39% (12/69) dos cães apresentaram pelagem branca e 14,49% (10/69) tinham o pelo dourado e 13,04% (9/69) não tiveram a cor da pelagem informada. Curiosamente, cães com pelagem preta apresentaram tumores mais frequentemente nos dígitos. Belluco et al. (2013) também verificaram que cães mais acometidos por lesões nos dígitos apresentavam pelagem preta.

No caso do CCE, a cor da pele e pelos claros são importantes, pois a radiação ultravioleta (UV) é um fator que leva ao desenvolvimento desta neoplasia (ROSOLEM et al., 2012; MUNDAY, LÖHR, KIUPEL, 2017). Uma das razões para este achado pode estar associada aos outros tipos histológicos observados no presente estudo, mastocitoma, melanoma e histiocitoma. Estas neoplasias por sua vez não sofrem interferência dos raios UV. Outra explicação seria a falta de informação relacionada à cor das unhas destes animais, que poderia ter um papel importante principalmente no desenvolvimento de CCE de origem subungueal (BELLUCO et al., 2013).

No presente estudo, 33,90% (20/59) das lesões neoplásicas em dígitos apresentaram ulceração. A presença de ulceração foi mais frequente nos osteossarcomas com 100% (3/3), seguido de 66,67% (2/3) nos tumores de células basais, 53,85% (7/13) nos CCE e 20% (2/10) nos mastocitomas. Entretanto, não houve correlação entre tipo histológico e presença de ulceração ($p=0,677$). Henry et al. (2005) relataram que dos cães que apresentaram neoplasia em dígitos, notou-se a presença de ulceração em 28% dos casos, sem descrição de quais tipos histológicos foram mais afetados.

Dos 69 cães do estudo, 28 foram acompanhados. Com relação à sobrevida total (ST), esta foi de 572,53 dias ($\pm 387,81$ dias) (Figura 2).

Figura 2. Gráfico da curva de sobrevida total (ST) de cães com alterações histológicas nos dígitos



Fonte: autor. Kaplan Meier em função da ST de cães com alterações histológicas nos dígitos (A) e chance acumulada até o referido tempo (B) com intervalo de confiança (IC) 95%: A chance acumulada de óbito das lesões em dígitos é de 3,50% em seis meses, de 7,40% em 24 meses, de 13% em 42 meses e de 16,60% em até 60 meses.

À análise multivariada entre a ST e as variáveis preditoras para ocorrência de tumores em dígitos, observou-se correlação com a idade do cão ao diagnóstico ($p=0,02$) e forte correlação com o sexo ($p=0,004$), sendo que cães idosos (75,00% - 21/28) e fêmeas (67,86% - 19/28) foram mais acometidos. Porém, Henry et al. (2005) não verificaram influência da idade e o sexo na sobrevida de cães com neoplasias em dígitos.

As fêmeas também apresentaram menor tempo de sobrevida ($689 \pm 570,43$ dias) quando comparadas aos machos. As demais variáveis analisadas não apresentaram correlação com a sobrevida total (Tabela 4).

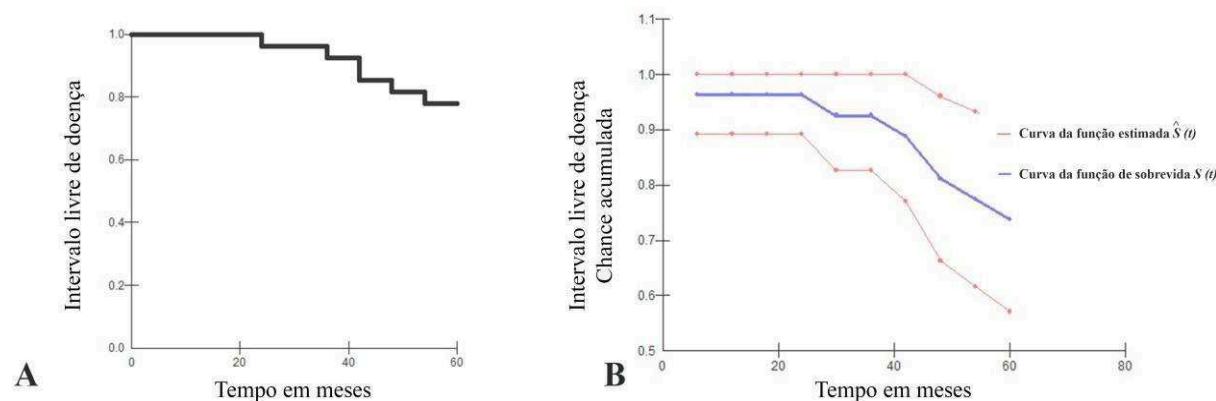
Tabela 4. Análise multivariada de regressão de Cox da sobrevida total de cães com lesões neoplásicas e não neoplásicas dos dígitos, em comparação às variáveis preditoras.

Variáveis	Erro padrão	p-valor	Taxa de risco	de IC (95%)
Idade	0,0859	0,0273*	1,2086	1,0214-1,4302
Sexo	1,2020	0,0042*	0,0320	0,0030-0,3370
Raça	0,1022	0,0828	0,8376	0,6856-1,0233
Localização	0,2609	0,4294	1,2289	0,7369-2,0494
Tamanho	0,2926	0,0784	0,5975	0,3367-1,0603
Ocorrência de ulceração	0,3580	0,6724	0,8595	0,4261-1,7339
Tipo histopatológico	0,0908	0,0515	0,8378	0,7012-1,0011

Fonte: autor

Dos cães que foi analisada a sobrevida, 25% (7/28) dos animais apresentaram recidiva, sendo que três tiveram CCE (dois classificados como moderadamente diferenciados e um como pobremente diferenciado), e os quatro demais: sarcoma histiocítico, tricolemoma, tricoepitelioma e plasmocitoma cada um. O intervalo livre de doença foi em média de 477,43 dias ($\pm 456,34$ dias). A curva do ILD dos cães avaliados pode ser observada na figura 3.

Figura 3. Gráfico da curva do intervalo livre de doença (ILD) de cães com alterações histológicas nos dígitos



Fonte: autor. Kaplan Meier em função do ILD de cães com alterações histológicas nos dígitos (A) e chance acumulada até o referido tempo (B) com intervalo de confiança (IC) 95%: A chance acumulada de recorrência é de 3,7% em seis meses, 3,8% em 24 meses, 4% em 42 meses e de 8,7% em até 60 meses.

No presente estudo os tipos histológicos malignos mais frequentes foram CCE, mastocitoma e melanoma (Tabela 1). No período em que foi avaliada a sobrevida (2012 a 2016), nenhum dos animais acometidos por mastocitoma ou melanoma morreu devido ao desenvolvimento destes tumores. Sendo assim, não foi possível determinar influência do tipo histológico e traçar a curva de sobrevida de cães com CCE, mastocitoma e melanoma em dígitos.

O CCE geralmente é de crescimento lento, a maioria não apresenta disseminação metastática para linfonodos regionais, mesmo quando são invasivos (MUNDAY, LÖHR, KIUPEL, 2017), porém animais que apresentam tumores invasivos vivem menos (GUIM, 2010). Segundo Marino et al. (1995), a sobrevida do CCE em 57% dos casos é de um ano, e apenas 36% de todos os animais sobrevivem até dois anos.

Os mastocitomas apresentam tempo de evolução curto e consequentemente a sobrevida é baixa (PRADO et al., 2012). A determinação do grau histopatológico deste tumor é importante para que o tratamento e o prognóstico sejam adequados, possibilitando o aumento da sobrevida do animal (FURLANI et al., 2008). Em cães, existe uma correlação entre o grau e o tempo de sobrevida do animal (PATNAIK, EHLER, MACEWEN, 1984). Geralmente, mastocitomas de grau elevado estão associados a uma sobrevida menor (FURLANI, et al., 2008). A localização do mastocitoma é um dos fatores determinantes para avaliação da sobrevida, normalmente tumores localizados na região perineal, inguinal, escrotal e prepúcio tendem a serem mais agressivos, levando a um menor tempo de sobrevida (GERRITSEN et al., 1998; PRADO et al., 2012).

O melanoma tende a reaparecer e causar metástases após recuperação aparentemente completa da doença. Melanomas pequenos apresentam sobrevida de 12 meses e óbito de 54% dos animais dentro de dois anos, já os melanomas maiores, apresentam sobrevida de quatro meses e óbito de 100% dentro de dois anos. O tempo médio de sobrevida de animais com melanoma oral quando tratados cirurgicamente é de três meses (MANZAM et al., 2005).

Outro fator que pode ter afetado a sobrevivência dos cães com melanoma e mastocitoma é o tipo de tratamento cirúrgico adotado. Neste estudo, na totalidade dos casos foi realizada exérese total do dígito, reduzindo assim a chance de recidivas.

5 CONCLUSÕES

Na medicina veterinária existem poucos estudos relacionados a lesões em dígitos, que avaliam a sobrevida de cães com neoplasias nesta localização.

Os resultados revelaram que a maioria das lesões em dígitos era neoplásica com predomínio de tumores cutâneos.

Fêmeas e cães idosos foram os mais acometidos por lesões nos dígitos, além disso, as fêmeas apresentaram menor tempo de sobrevida.

Os achados deste estudo podem beneficiar futuras pesquisas em Oncologia Veterinária.

6 REFERÊNCIAS

ADAMS, V. J.; EVANS, K. M.; SAMPSON, J.; WOOD, J. L. N. Methods and mortality results of a health survey of purebred dogs in the UK. **Journal of Small Animal Practice**, v. 51, p. 512-524, 2010.

ANDRADE, S. A. F. de. Tumores ósseos em cães. **Revista UNILUS Ensino e Pesquisa**, v. 5, n. 9, p. 5-11, 2008.

AVALLONE, G.; HELMBOLD, P.; CANIATTI, M.; STEFANELLO, D.; NAYAK, R.; ROCCABIANCA, P. The spectrum of canine cutaneous perivascular wall tumors: morphologic, phenotypic and clinical characterization. **Veterinary Pathology**, v. 44, p. 607–620, 2007.

AYRES, M.; JÚNIOR, M. J.; AYRES, D. L., SANTOS, A. A. S. 2007. BioEstat: Aplicações Estatísticas nas Áreas das Ciências Biomédicas. Versão 5.0. Belém, Pará: Sociedade Civil Mamirauá, MCT-CNPq, 2007, p. 324.

BARROS, J. C. de; ALXANDRE, N. A.; CARVALHO, L. L.; COSTA, M. L.; NASCIMENTO, M. R.; STUPAK, E. C.; MARIANI, O. M.; JUNIOR, D. P.; CALANZAS, S. G.; DIAS, F. G. G. Perfil de Cães Geriátricos Acometidos por Neoplasias: Estudo Retrospectivo de 75 casos. **Investigação**, v. 16, n. 5, 2017.

BELLUCO, S.; BRISEBARD, E.; WATRELOT, D.; PILLET, E.; MARCHAL, T.; PONCE, F. Digital Squamous Cell Carcinoma in Dogs: Epidemiological, Histological, and Immunohistochemical Study. **Veterinary Pathology**, v. 50, n. 6, p. 1078-1082, 2013.

BRAZ, P. H.; HANIU, A. E. C. J.; SOUZA, A. I. de; BRUM, K. B. Epidemiologia do Mastocitoma em Cães em uma Região do Mato Grosso do Sul. **PUBVET**, v. 11, n. 10, p. 1002-1007, out, 2017.

BROWN, N. O.; PATNAIK, A. K.; MACEWEN, G. E. Canine hemangiossarcoma: Retrospective analysis of 104 cases. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 186, p. 56-58, 1985.

CARVALHO, A. P. M.; NOGUEIRA, G. M.; LEANDO, H. J.; MEDINA, R. M.; CARVALHO, E. C. Q.; NARDI, A. B.; SILVEIRA, L. S.. Estudo retrospectivo do mastocitoma cutâneo canino utilizando duas classificações histopatológicas. **Brazilian Journal of Veterinary Medicine**, v. 39, n. 3, p. 170-175, 2017.

COSTA-CASAGRANDE, T. A.; ELIAS, D. S.; MELO, S. R.; MARERA, J. M. Estudo retrospectivo do mastocitoma canino no serviço de cirurgia de pequenos animais – Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo. **Archives of Veterinary Science**, v.13, n.3, 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, p. 1-23, 2013.

DUNCAN, J. R.; PRASSE, K. W. Cytology of Canine Cutaneous Round Cell Tumors. **Veterinary Pathology**, v.16, p. 673-679, 1979.

ENZINGER, F. M.; WEISS, S. W. **Soft tissue tumors**. (3.ed.) St. Louis, USA: Mosby. p. 713-733. 1995

ETTINGER, S.J. The real basis of veterinary medicine. In: ETTINGER, S.J; FELDMAN, E.C. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. St.Louis: Saunders Elsevier, v.1, Cap.1, p.17-26, 2010.

FERNANDES, C. C.; MEDEIROS, A. A.; MAGALHÃES, G. M.; SZABÓ, M. P. J.; QUEIROZ, R. P. de; SILVA, M. V. A. da; SOARES, N. P. Frequência de neoplasias cutâneas em cães atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia durante os anos 2000 a 2010. **Bioscience Journal**, v. 31, n. 2, p. 541-548, 2015.

FLORES, M. M.; PANZIERA, W.; KOMMERS, G. D.; IRIGOYEN, L. F.; BARROS, C. L.; FIGHERA, R. A. Aspectos epidemiológicos e anatomopatológicos do hemangiossarcoma em cães: 40 casos (1965-2012). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 32, n. 12, p. 1319-1328, 2012.

FREIRE, G. P. Z. **HEMANGIOSSARCOMA CANINO – Revisão de Literatura** [Monografia]. Curitiba: Universidade Federal Rural do Semi-Árido, 2009.

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

GERRITSEN, R. J.; TESKE, E.; KRAUS, J. S.G.; RUTTEMAN, G. R. Multi-agent Chemotherapy for Mast Cell Tumours in the Dog. **Veterinary Quarterly**, v. 20, n. 1, p. 28-31, 1998.

GILSON, S. D.; PAGE, R. L. Princípios de Oncologia. In: BIRCHARD, S. J.; SHERDING, R. G. **Manual Saunders: Clínica de Pequenos Animais**. São Paulo: Roca, 1998, p. 209-217.

GOLDSCHMIDT, M. H.; GOLDSCHMIDT, K. H. Epithelial and Melanocytic Tumors of the Skin. In: MEUTEN, D. J. (Ed.). **Tumors in Domestic Animals**. 5.ed. Ames, Iowa: John Wiley & Sons Inc. Cap.4, p. 88-141. 2017.

GUIM, T. N. **Avaliação da Sobrevida e de Marcadores Histomorfológicos como Potenciais Fatores Prognósticos para Carcinoma de Células Escamosas em Cães e Gatos**. 2010.

Dissertação (Mestrado em Patologia Animal) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Pelotas, Pelotas, 2010.

HENDRICK, M. J. Mesenchymal Tumors of the Skin and Soft Tissues. In: MEUTEN, J. (Ed.). **Tumors in Domestic Animals**. 5.ed. Ames, Iowa: John Wiley & Sons Inc. Cap.5, p. 142-175. 2017.

HENRY, C. J.; JUNIOR, W. G. B.; WHITLEY, E. M.; TYLER, J. W.; OGILVIE, G. K., NORRIS, A.; FOX, L. E.; MORRISON, W. B.; HAMMER, A.; VAIL, D. M.; BERG, J. Canine Digital Tumors: A Veterinary Cooperative Oncology Group Retrospective Study of 64 Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 19, p. 720-724, 2005.

KIM, A.; SACOTO, A. G.; TRIGO, R. H.; MINATEL L. Estudio retrospectivo de lesiones digitales em caninos. **Revista de Medicina Veterinária (Buenos Aires)**, v. 97, n. 3, p. 56, 2016.

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.

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.

LIMA, T. B.; LEAL, L. M.; MORATO, G. O.; MARINHO, P. V. T.; GARRIDO, E.; MORAES, P. C.; NARDI, A. B. de. Metastasis of Squamous Cell Carcinoma in the Pelvis of a Dog. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 41, p. 1-5, 2013.

MADRUGA, F. L. **Neoplasias dos dígitos em cães**. 2011. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Técnica de Lisboa, Lisboa, 2011.

MANLEY, C. A.; LEIBMAN, N. F.; WOLCHOK, J. D.; RIVIÈRE, I. C.; BARTIDO, S.; CRAFT, D. M.; BERGMAN, P. J. Xenogeneic Murine Tyrosinase DNA Vaccine for Malignant Melanoma of the Digit of Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 25, p. 94-99, 2011.

MANZAN, R. M.; JUNIOR, A. R. S.; PERINELLI, S. C.; BERTONCELLI, M. de F.; ZICA, V. P. Considerações Sobre Melanoma Maligno em Cães: Uma Abordagem Histológica. **Boletim de Medicina Veterinária**, v. 1, n. 1, p. 41-47, 2005.

MARINO, D. J.; MATTHIESEN D. T.; STEFANACCI, J. D.; MOROFF, S. D. Evaluation of dogs with digit masses: 117 cases (1981-1991). **Journal of the American Veterinary Medical Association (JAVWA)**, v. 207, n. 6, p. 726-728, 1995.

MAULDIN, E. A.; PETERS-KENNEDY, J. Integumentary system. In: **Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of domestic animals**. v. 1, 6.ed, Elsevier, p. 509-736. 2016.

MODIANO, J. F. The Genetic Basics of Cancer. In WITHROW, S. J.; MACEWEN, G. (Ed.). **Small Animal Clinical Oncology**. 5. ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders. Cap.1, p. 1-83. 2013.

MOORE, P. F. Canine and Feline Histiocytic Diseases. In MEUTEN, D. J. (Ed.). **Tumors in Domestic Animals**. 5.ed. Ames, Iowa: John Wiley & Sons Inc. Cap. 8, p. 322-336. 2017.

MORRISON, W. B. Environmental Causes of Naturally Occurring Cancer in Dogs and Cats. In MORRISON, B. W. (Ed.). **Cancer in Dogs and Cats Medical and Surgical Management**. 2.ed. Indiana: Teton New Media. Cap. 4, p. 31-38. 2002.

MUNDAY, J. S.; LÖHR, C. V.; KIUPEL, M. Tumors of the Alimentary Tract. In: MEUTEN, D. J. (Ed.). **Tumors in Domestic Animals**. 5.ed. Ames, Iowa: John Wiley & Sons Inc. Cap.13, p. 499-601. 2017.

NAMAZI, F.; HASIRI, M. A.; ORYAN, A.; MOSHIRI, A. Hemangiopericytoma in a young dog: Evaluation of histopathological and immunohistochemical features. **Veterinary Research Forum**, v. 5, n. 2, p. 157-160, 2014.

NARDI, A. B. de; RODASKI, S.; SOUSA, R. S.; COSTA, T. A.; MACEDO, T. R.; RODIGHERI, S. M.; RIOS, A.; PIEKARZ, C. H. Prevalência de Neoplasias e Modalidades de Tratamento em Cães, Atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná. **Veterinary Science**, v. 7, p. 15-26, 2002.

NATIVIDADE, F. S.; CASTRO, M. B.; SILVA, A. S.; OLIVEIRA, L. B. de; 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.

NISHIYA, A. T.; MASSOCO, C. O.; FELIZZOLA, C. R.; PERLMANN, E.; BATSCINSKI, K.; TEDARDI, M. V.; GARCIA, J. S.; MENDONÇA, P. P.; TEIXEIRA, T. F.; DAGLI, M. L. Z. Comparative Aspects of Canine Melanoma. **Veterinary Sciences**, v. 3, p. 1-22, 2016.

NORTHROP, N.; GIEGER, T. Tumors of the skin, subcutis, and other soft tissues. In HENRY C. J.; HIGGINBOTHAM M. L. (Eds.), **Cancer management in small animal practice**. Missouri: Saunders Elsevier, 2010, p. 299-332.

OLIVEIRA, F. de; SILVEIRA, P. R. da. Osteossarcoma em cães. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, v. 10, 2008.

PARANHOS, C. A. **Neoplasias cutâneas caninas**. 2014. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real, 2014.

PATNAIK, A. K.; EHLE, W. J.; MACEWEN, E. G. Canine Cutaneous Mast Cell Tumor: Morphologic Grading and Survival Time in 83 Dogs. **Veterinary Pathology**, v. 21, p. 469-474, 1984.

PESSOA, M. C. P.; MAIA, F. C. L.; NARDI, A. B. de; PESSOA, H. F. Aspectos clínicos, diagnóstico e tratamento dos histiocitomas caninos. **Medicina Veterinária**, v.2, n.3, p.42-53, 2008.

PINTO, M. P. R. **Hemangiossarcoma multicêntrico canino: relato de caso.** [Trabalho de Conclusão de Curso]. Salvador: Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia; 2015.

PRADO, A. A. F.; LEÃO, D. A.; FERREIRA, A. O.; MACHADO, C.; MARIA, D. A. Mastocitoma em Cães: Aspectos Clínicos, Histopatológicos e Tratamento. **Enciclopédia Biosfera**, v. 8, n. 14, p. 2151-2167, 2012.

ROSOLEM, M.C., MOROZ, L.R. e RODIGHERI, S.M. Carcinoma de células escamosas em cães e gatos - Revisão de literatura. **PUBVET**, v. 6, n. 6, 2012.

SANTOS, I. F. C.; MARUJO, R. B. Hemangiossarcoma cutâneo canino com metástase esplênica – relato de caso. **Revista de Educação Continuada em Dermatologia e Alergologia Veterinária**, v. 2, n. 4, p. 198-202, 2012.

SCHULTHEISS, P. C. A retrospective study of visceral and nonvisceral hemangiosarcoma and hemangiomas in domestic animals. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 16, p. 522-526, 2004.

SILVA, L. F. **Alterações Neoplásicas e Não Neoplásicas das Mãos e dos Pés de Cães (2013-2016).** 2017. Dissertação (Mestrado em Saúde Animal) – Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, Universidade de Brasília, Brasília, 2017.

SILVEIRA, P. R. da; DALECK, C. R.; EURIDES, D.; SILVA, L. A. F. da; REPETTI, C. S. F.; NARDI, A. B. de. Estudo retrospectivo de osteossarcoma apendicular em cães. **Ciência Animal Brasileira**, v. 9, n. 2, p. 487-495, 2008.

SOUZA, V. T. F. de; PARAGUASSU, A. A.; MOREIRA, E. L. T. Ocorrência de neoplasias em caninos na cidade de Salvador, Bahia (Achados de biopsias). **Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal**, v. 2, p. 53-58, 2001.

SPANGLER, W. L.; KASS, P. H. The Histologic and Epidemiologic Bases for Prognostic Considerations in Canine Melanocytic Neoplasia. **Veterinary Pathology**, v. 43, p. 136-149, 2006.

STRAW, R. C.; WITHROW, S. J.; POWERS, B. E. Management of Canine Appendicular Osteosarcoma. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 20, n. 4, p. 1141-1161, 1990.

TEIXEIRA, T. F.; SILVA, T. C. Da; COGLIATI, B.; NAGAMINE, M. K.; DAGLI, M. L. Z. Retrospective study of melanocytic neoplasms in dogs and cats. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, v. 3, n. 2, p. 100-104, 2010.

VAIL, D. M.; WITHROW, S. J. Tumors of the Skin and Subcutaneous Tissues. In WITHROW, S. J.; MACEWEN, E. G. (4.ed.). **Small clinical oncology**. St. Louis: Saunders Elsevier, p. 375-401. 2007.

WOBESER, B. K.; KIDNEY, B. A.; POWERS, B. E.; WITHROW, S. J.; MAYER, M. N.; SPINATO, M. T.; ALLEN, A. L. Diagnoses and Clinical Outcomes Associated with Surgically Amputated Canine Digits Submitted to Multiple Veterinary Diagnostic Laboratories. **Veterinary Pathology**, v. 44, p. 355-361, 2007.

ANEXOS

Anexo A: Análise final da Comissão de Ética na Utilização de Animais

Anexo B: Formulário de pesquisa com tutores para determinação de sobrevida



Universidade Federal de Uberlândia
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Comissão de Ética na Utilização de Animais (CEUA)
Rua Ceará, S/N - Bloco 2T, sala 113 – CEP 38405-315
Campus Umuarama – Uberlândia/MG – Ramal (VoIP) 3423;
e-mail: ceua@propp.ufu.br; www.comissoes.propp.ufu.br

ANÁLISE FINAL Nº A003/17 DA COMISSÃO DE ÉTICA NA UTILIZAÇÃO DE ANIMAIS

Projeto Pesquisa: "Neoplasias em dígitos de cães: estudo epidemiológico, histológico e determinação da sobrevida".

Pesquisador Responsável: Alessandra Aparecida Medeiros-Ronchi

Certificamos que o projeto não deve ser analisado pela Comissão de Ética na Utilização de Animais – CEUA, pois não manipula diretamente animais vivos com colheita de amostras. Estando de acordo com a legislação Federal pertinente ao uso científico de animais, não precisa passar pela aprovação da CEUA.

Uberlândia, 06 de junho de 2017.

Prof. Dr. Lúcio Vilela Carneiro Girão
Coordenador da CEUA/UFU
Portaria nº 665/17

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 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 nódulo/tumor no mesmo lugar?

Colocar o dado em dias: _____

5. No caso de resposta negativa na pergunta 3, segue a pergunta: apareceram outros nódulos/tumores 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 os dados 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 se lembra qual foi o medicamento quimioterápico utilizado?

Anotar o nome fornecido pelo tutor: _____