



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE AGRONOMIA E MEDICINA VETERINÁRIA

LETÍCIA BATELLI DE OLIVEIRA

**AVALIAÇÃO DO ÍNDICE MITÓTICO E DO GRAU HISTOLÓGICO DE CÃES COM
MASTOCITOMA CUTÂNEO**

**Monografia apresentada para
a conclusão do Curso de
Medicina Veterinária da
Faculdade de Agronomia e
Medicina Veterinária da
Universidade de Brasília**

Brasília - DF

2011



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE AGRONOMIA E MEDICINA VETERINÁRIA

LETÍCIA BATELLI DE OLIVEIRA

AVALIAÇÃO DO ÍNDICE MITÓTICO E DO GRAU HISTOLÓGICO DE CÃES COM
MASTOCITOMA CUTÂNEO

Monografia apresentada para a
conclusão do Curso de Medicina
Veterinária da Faculdade de
Agronomia e Medicina Veterinária
da Universidade de Brasília

Orientador

Prof. Dr. Janildo Ludolf Reis Júnior

Co-orientador

Prof. Dr. Márcio Botelho de Castro

Brasília - DF

2011

Oliveira, Letícia Batelli de.

Avaliação do índice mitótico e do grau histológico de cães com Mastocitoma Cutâneo. / Letícia Batelli de Oliveira; orientação de Janildo Ludolf Reis Júnior; – Brasília, 2011.

44p. : il.

Monografia de Graduação – Universidade de Brasília – UnB/ Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, 2011.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

OLIVEIRA, L. B.. **Avaliação do índice mitótico e do grau histológico de cães com mastocitoma cutâneo.** Brasília: Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária – FAV, Universidade de Brasília – UnB, 2011, 44p. Trabalho Final de Graduação.

CESSÃO DE DIREITOS

Nome do Autor: Letícia Batelli de Oliveira

Título da Monografia de Conclusão de Curso: AVALIAÇÃO DO ÍNDICE MITÓTICO E DO GRAU HISTOLÓGICO DE CÃES COM MASTOCITOMA CUTÂNEO.

Ano: 2011

É concedida à Universidade de Brasília permissão para reproduzir cópias desta monografia de graduação e para emprestar ou vender tais cópias somente para propósitos acadêmicos e científicos. O autor reserva-se a outros direitos de publicação, e nenhuma parte desta monografia de graduação pode ser reproduzida sem autorização por escrito do autor.

Letícia Batelli de Oliveira

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome do autor: OLIVEIRA, Leticia Batelli

Título: Avaliação do índice mitótico e do grau histológico de cães com mastocitoma cutâneo

Monografia de conclusão do Curso de Medicina Veterinária apresentada à Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária da Universidade de Brasília

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. Janildo Ludolf Reis Júnior

Instituição: Universidade de Brasília

Julgamento: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. Márcio Botelho de Castro

Instituição: Universidade de Brasília

Julgamento: _____

Assinatura: _____

Prof.^a. Dr.^a Luciana Sonne

Instituição: Universidade de Brasília

Julgamento: _____

Assinatura: _____

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, à Deus pelo dom da vida.

Ao meu pai (*in memoriam*) pelo amor incondicional, educação, conselhos e ensinamentos que foram a base para a conclusão desta etapa e que servirá de apoio para as próximas. E por mostrar que nossa maior limitação somos nós mesmos.

À minha mãe pelo amor incondicional, pela paciência, apoio e carinho nos momentos mais difíceis da minha vida. E por mostrar que nossos anseios podem ser alcançados com esforço, dedicação e estudo!

Aos meus irmãos, Pedro Batelli de Oliveira e Francisco Souza de Oliveira Neto, eternos amigos e companheiros, com os quais sempre poderei contar e confiar.

Aos meus avôs que sempre me incentivaram e são um exemplo de vida.

Ao meu namorado, Lucas Magalhães de Souza Caminha, que sempre apóia minhas decisões, me compreende e esta sempre ao meu lado me incentivado, encorajando e desfrutando da vida com muito amor e carinho.

Aos professores de Patologia Veterinária, Luciana Sonne, Márcio Botelho e Janildo Ludolf, pela credibilidade, fidelidade e paciência dispendo de tempo para me auxiliar. E à professora Rafaela Magalhães por ter me apoiado e incentivado a estudar Patologia Veterinária.

À equipe do Laboratório de Patologia Veterinária por sempre me ajudar e ensinar.

Aos demais professores do curso de Medicina Veterinária da UnB pelos ensinamentos que levarei pelo resto da vida.

Às minhas amigas, fiéis companheiras que sempre me incentivam e compreendem meus momentos de ausência, principalmente para a execução deste trabalho. E por compartilharem comigo momentos de felicidade e tristeza.

Enfim, a todos aqueles que colaboraram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho.

SUMÁRIO

1. RESUMO.....	10
2. INTRODUÇÃO.....	11
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	12
3.1 Mastócitos.....	12
3.2 Mastocitoma Cutâneo Canino.....	13
3.2.1 Etiologia.....	13
3.2.2 Idade, sexo, raça e localização.....	14
3.2.3 Macroscopia.....	15
3.2.4 Histopatologia.....	17
3.2.5 Efeitos Paraneoplásicos.....	18
3.2.6 Diagnóstico.....	19
3.2.7 Prognóstico.....	21
3.2.8 Tratamento.....	22
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	23
5. RESULTADO.....	25
6. DISCUSSÃO.....	35
7. CONCLUSÃO.....	38
8. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA.....	39

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.:** Cão, mastocitoma: Múltiplos nódulos no dorso, ventre e costado.....15
- Figura 2.:** Cão, mastocitoma: Nódulos eritematosos na face lateral da perna.16
- Figura 3.:** Cão, mastocitoma: Nódulo ulcerado na face de um Shar Pei.....16
- Figura 4.:** Mastocitoma Cutâneo Canino grau I corado com Azul de Toluidina.....18
- Figura 5.:** Punção aspirativa de mastocitoma cutâneo canino, 400x, panótico.....21
- Figura 6.:** Ilustração da margem cirúrgica para excisão de um nódulo de Mastocitoma Cutâneo Canino.....22
- Figura 7.:** Mastocitoma cutâneo canino de grau I (bem diferenciado) com mastócitos granulados (seta fina) disposto em cordões separados por feixes de colágeno e quantidade discreta de eosinófilos (cabeça da seta) (Membro pélvico não ulcerado, 400X, H.E.).....28
- Figura 8.:** Mastocitoma cutâneo canino de grau II com mastócitos levemente pleomórficos e degranulados, algumas vezes com nucléolo proeminente (seta fina), com acentuada quantidade de eosinófilos (cabeça da seta) e duas figuras de mitoses (seta larga) (Nódulo na cauda ulcerado, 400X, H.E.).....29
- Figura 9.:** Mastocitoma cutâneo canino de grau III (pouco diferenciado) com mastócitos moderadamente pleomórficos cariomegalia, nucléolo evidente (seta fina) e algumas células neoplásicas gigantes (cabeça da seta). Há discreta quantidade de eosinófilos (seta larga) e uma figura de mitose (seta entalhada). Observa-se também edema entre as células (Nódulo na bolsa escrotal ulcerado, 400X, H.E.)30

Figura 10.: Mastocitoma cutâneo canino de grau III (pouco diferenciado) mastócitos com pleomorfismo acentuado e células exacerbadamente gigantes (seta fina) com nucléolo proeminente e moderada quantidade de eosinófilos (seta larga) (Nódulo no membro pélvico não ulcerado, 400X, H.E.).31

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1.:** Prevalência do sexo e da idade nos diferentes graus histológicos de animais diagnosticados com mastocitoma cutâneo.....25
- Tabela 2.:** Correlação do grau histológico com a raça dos caninos afetados.....26
- Tabela 3.:** Prevalência dos diferentes graus histológicos de cães diagnosticados com mastocitoma no Laboratório de Patologia Veterinária da UnB, com mínimo e máximo de figuras de mitose encontrados.27
- Tabela 4.:** Correlação da localização do mastocitoma cutâneo canino com o grau histológico e com o número de figuras de mitose32
- Tabela 5.:** Correlação da ulceração dos mastocitomas cutâneo canino com o grau histológico e a contagem de figuras de mitose.....34

1. RESUMO

Foi realizado um estudo retrospectivo dos diagnósticos de mastocitoma cutâneo canino, provenientes de biópsia realizadas no Hospital de Pequenos Animais da Universidade de Brasília (UnB) e processadas no Laboratório de Patologia Veterinária da mesma instituição, englobando o período de 73 meses. Os prontuários foram analisados para obtenção de informações, as lâminas relidas para nova classificação do grau histológico e para contagem do número de figuras de mitose em 10 campos de grande aumento (400x), seguindo os critérios estabelecidos por Patnaik *et al.* (1984). Fez-se uma análise comparativa entre o grau histológico e o índice mitótico. Os dados obtidos revelaram que o sexo do animal não é significativo, a raça de maior ocorrência é a Boxer e os animais acometidos tinham em média 8,5 anos. O grau histológico mais observado foi o grau II, provavelmente devido a sua ampla classificação, com média de 3,1 mitoses (0 – 57), revelando ampla variação entre diferentes tumores. O local de maior prevalência foi o ventre e o períneo (30,4%) e a bolsa escrotal foi a única região onde a maioria dos casos possuíam mais de 5 mitoses em 10 campos de maior aumento (66,7%). Todas as localizações foram classificadas histologicamente em sua maioria como grau II, com exceção da cabeça e pescoço que possuíam mesma prevalência para os três graus. Tanto o grau I como o II, grande parte dos nódulos não estavam ulcerados, já os de grau III a maioria era ulcerado. Este trabalho demonstrou que o número de figuras de mitose poderia ser incluído como mais um indicador de prognóstico para facilitar a determinação da melhor medida terapêutica, visto que o índice mitótico pode estar relacionado com o comportamento biológico de neoplasias malignas.

Palavras chave

cão, mastocitoma, figuras de mitose, biópsia, histopatologia

2. INTRODUÇÃO

A prevalência das neoplasias entre os animais de estimação tem aumentado consideravelmente em decorrência de uma sobrevivência mais longa destes animais (II LAVALLE *et al.*, 2003). Dentre as neoplasias cutâneas com maior incidência em cães está o mastocitoma, compreendendo cerca de 7 a 21% dos tumores cutâneos e 11 a 27% das neoplasias malignas (MACY, 1985, HIKASA *et al.*, 2000, STREFEZZI *et al.* 2003). O mastocitoma ocorre com maior frequência na parte posterior do corpo do animal, sendo flanco e bolsa escrotal os locais mais comuns. Esta neoplasia surge como uma massa cutânea saliente com cerca de 2 a 5 cm de diâmetro e altura de 1 a 3 cm (JONES *et al.*, 2000). Não há predileção por sexo e sua aparência é altamente variável, podendo ser nódulos, massas ou placas eritematosas, alopecicas ou edemaciadas. Sua coloração e consistência dependem do grau de degranulação dos mastócitos e de inflamação secundária. Eosinófilos são encontrados com frequência e a ulceração é comumente encontrada em grandes tumores (GOLDSCHMIDT & HENDRICK, 2002).

O diagnóstico geralmente é estabelecido através de anamnese e histórico clínico associados aos sinais clínicos e exames citológico/histopatológico (JOHNSON *et al.*, 2002, RECH *et al.*, 2004). A citologia aspirativa por agulha fina é um método amplamente utilizado por ser pouco invasivo, com riscos reduzidos para o paciente, e reduzida agressão ao processo neoplásico (GOLDSCHMIDT & HENDRICK, 2002, I-LAVALLE, *et al.*, 2003). O grau histológico é determinado através da biópsia incisional ou excisional do tumor, sendo classificado em três graus, de acordo com PATNAIK *et al.* (1984). A determinação se dá pelas características das células neoplásicas, número de figuras de mitose e invasão do tumor nos tecidos subjacentes.

Muitas pesquisas têm sugerido uma relação entre o grau de diferenciação celular e o comportamento biológico da neoplasia. Sendo assim, o grau I são tumores bem diferenciados, na superfície cutânea, com baixo número ou ausência de mitoses. O grau II são tumores maiores, menos delimitados e mais profundos, se estendendo até a derme e subcutâneo. Há pleomorfismo nuclear leve, e o índice mitótico é maior do que em tumores grau I, mas geralmente inferior a dois em um campo no aumento

de 40x. No grau III o tumor se estende até o tecido subcutâneo e é composto por células anaplásicas, com tamanho variável, grandes em sua maioria, e nucléolo evidente. Os grânulos citoplasmáticos são menos numerosos e por vezes não identificáveis sem a utilização de colorações histoquímicas especiais - Giemsa, Azul de Toluidina (GOLDSCHMIDT & HENDRICK, 2002).

Já que o comportamento biológico dos mastocitomas é variável, o prognóstico baseado somente no grau histológico torna-se inconsistente, visto que a classificação é subjetiva e determinada por diversos fatores, principalmente pela distribuição dos mastócitos, quantidade de grânulos, eosinófilos e pleomorfismo. Este trabalho tem como objetivo realizar estudo retrospectivo de casos de mastocitoma canino diagnosticados no Laboratório de Patologia Veterinária (LPV) da UnB para relacionar a classificação histopatológica e o índice mitótico como fatores preditivos com o intuito de tornar o prognóstico mais fidedigno, auxiliando na escolha terapêutica mais adequada para cada animal acometido.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Mastócitos

Os mastócitos são células ovoides a arredondadas de aproximadamente 20 a 30 µm de diâmetro com núcleo relativamente excêntrico e basofílico. São conhecidos como granulócitos por conterem grânulos metacromáticos intracitoplasmáticos, onde em alguns casos é necessário o uso de colorações especiais para evidenciar os mesmos (GARTNER & HIATT, 1997; CONCEIÇÃO & SANTOS, 2011; NAVARRO, 2005). Esses grânulos contêm diversas substâncias, principalmente heparina e histamina, além de outros mediadores da inflamação, como hidrolases ácidas e outras enzimas (CONCEIÇÃO & SANTOS, 2011). A heparina é responsável pela metacromasia característica da célula e a histamina é um fator quimiotático para eosinófilos (ECF) e para neutrófilos (NCF) (AZULAY & AZULAY, 1997). Além disso,

leucotrienos e prostaglandinas também são sintetizados e imediatamente excretados, sem que haja armazenamento por mastócitos (GARTNER & HIATT, 1997).

Mastócitos imaturos circulam no sangue como precursores agranulares e desenvolvem grânulos depois que migram para tecidos conjuntivos (DVORAK, 1985). Eles estão localizados preferencialmente na pele, sistema respiratório, trato gastrointestinal e gênito-urinário próximos a vasos sanguíneos e linfáticos. Em geral, a pele normal de um cão contém de 4 a 12 mastócitos por campo de grande aumento na microscopia ótica (MOTA, 1995; CONCEIÇÃO & SANTOS, 2011).

A função dos mastócitos é de regular a resposta microvascular e a de recrutar para o tecido vários leucócitos por meio da ação da interleucina 1 (IL-1) e do fator de necrose tumoral alfa (TNF – α). Essas citocinas estimulam as células endoteliais a expressarem moléculas de adesão, principalmente a molécula de adesão leucocitária endotelial 1 (ELAM-1), que irão reconhecer moléculas de carboidratos na superfície das células T de memória, neutrófilos, eosinófilos, monócitos e células natural killer (NK). Os mastócitos têm importante papel nas reações alérgicas agudas e nas reações crônicas (CONCEIÇÃO & SANTOS, 2011; MOTA, 1995).

3.2 Mastocitoma cutâneo canino

O mastocitoma é uma proliferação neoplásica de mastócitos que acomete todas as espécies domésticas e pode apresentar caráter maligno. Sua manifestação mais comum é a cutânea, embora ocorra envolvimento visceral em alguns casos, como no intestino, baço e outros. O mastocitoma cutâneo é a neoplasia mais comum em cães e representa entre 7 a 21% de todos os tumores de pele e 11 a 27% das neoplasias malignas (GOLDSCHMIDT & HENDRICK, 2002; MACY, 1985, HIKASA *et al.*, 2000, STREFEZZI *et al.* 2003).

3.2.1 Etiologia

A etiologia do mastocitoma cutâneo canino ainda é desconhecida, mas acredita-se que a origem seja devido a alterações genéticas na expressão do gene c-kit. Este

está envolvido com a estimulação de receptores do fator de crescimento de células precursoras ou do fator de células tronco (SCF) desencadeando o crescimento celular principalmente de células hematopoiéticas e mastócitos (DANK *et al.*, 2002, REGUERA *et al.*, 2002, RIVA ., 2005, ZEMKE *et al.*, 2002). Portanto, mutações (deleções ou duplicações) do gene c-kit ou sua expressão desregulada podem contribuir para o desenvolvimento do mastocitoma (TURIN *et al.*, 2006). A mutação mais importante comprovada é a duplicação, que aumenta o número desses receptores para o kit-ligante ou SCF, o que promove o aumento do número de mastócitos e a relação positiva e direta entre malignidade do tumor e mutação (duplicação) genética (REGUERA *et al.*, 2002; ZEMKE *et al.*, 2002; RECH *et al.*, 2004; DOBSON & SCASE, 2007).

3.2.2 Idade, sexo, raça e localização

O mastocitoma ocorre mais comumente em animais de meia idade, aproximadamente 8 anos, porém pode ocorrer em animais mais jovens de até 4 meses. Esta neoplasia não tem predileção por um sexo e as raças mais acometidas são Boxers, Pugs, Boston Terriers, Bull Terriers, Weimaraners, Beagles, Bullmastiff, Staffordshire Terriers, Foz Terrier, Dachshunds, Schnauzers, Shar Pei, Rhodesian Ridgebacks, Labrador e Golden Retrievers (GOLDSCHMIDT & SHOVER, 1992; SCOTT *et al.*, 2001; RABANAL & FERRER, 2002; JUBB, 2007). O Shar Pei pode desenvolver o mastocitoma ainda bem jovem (MILLER, 1995). O local de ocorrência pode estar associado com a raça. Em Boxers, Boston Terriers, Pugs, Setter Inglês e Staffordshire Terrier Americano há maior número de relatos deste tumor acometendo o membro posterior. Já Rhodesian Ridgebacks tem maior incidência na cauda e Setter Inglês na cabeça (GOLDSCHMIDT & SHOFER, 1992). Os matocitomas localizados na região perianal, no escroto, no prepúcio e nos dígitos tendem a ter um comportamento mais agressivo (SCOTT *et al.*, 2001).

3.2.3 Macroscopia

O mastocitoma cutâneo canino pode-se apresentar como nodulações solitárias ou múltiplas (Figura 1) (JUBB, 2007). Placas ou massas cutâneas eritematosas e edematosas (Figura 2) podem ser observadas, podendo estar associadas à alopecia e ulceração (Figura 3), o que torna altamente variável as características macroscópicas desta neoplasia. A maioria dos tumores possuem coloração branca a amarelada, mas tanto a cor como a consistência dependem do grau de degranulação e de inflamação secundária. A ulceração ocorre principalmente em tumores grandes (CONCEIÇÃO & SANTOS, 2011).



Figura 1.: Cão, mastocitoma: Múltiplos nódulos no dorso, ventre e costado.
Fonte: North & Banks, 2009



Figura 2.: Cão, mastocitoma: Nódulos eritematosos na face lateral da perna.
Fonte: North & Banks, 2009



Figura 3.: Cão, mastocitoma: Nódulo ulcerado na face de um Shar Pei.
Fonte: North & Banks, 2009

3.2.4 Histopatologia

Microscopicamente, mastócitos frequentemente apresentam aspectos morfológicos típicos, como células redondas a poliédricas, com núcleo redondo e central e citoplasma rosa pálido contendo grânulos basofílicos que são corados com a coloração eosina e hematoxilina (H.E.) ou com coloração metacromática (Giemsa, azul alciano ou azul de Toluidina) (Figura 4). Eles são frequentemente encontrados ao redor dos vasos sanguíneos superficiais e anexos epidérmicos. Importante ressaltar que acúmulos de mastócitos podem ser visualizados em parasitoses, micoses, alergias e na síndrome inflamatória idiopática, porém, não estão densamente presentes em outras condições (GROSS *et al.*, 2005; GOLDSCHMIDT & HENDRICK, 2002; JUBB, 2007; CONCEIÇÃO & SANTOS, 2011). Nos processos neoplásicos, as células distribuem-se difusamente na derme, por vezes enfileiradas, entremeando e dissecando o estroma. Os tumores não são encapsulados e tendem a ser pobremente delimitados e invasivos. Na maioria dos casos é possível observar abundante infiltrado de eosinófilo associado às células neoplásicas. Outra característica frequente associada ao mastocitoma é a colagenólise, ou seja, a fragmentação e a destruição das fibras de colágeno da derme. Além disso, pode haver edema, necrose, hemorragia e inflamação secundária, o que por sua vez pode mascarar as células neoplásicas e torna difícil a avaliação da margem cirúrgica (GOLDSCHMIDT & HENDRICK, 2002; CONCEIÇÃO & SANTOS, 2011).

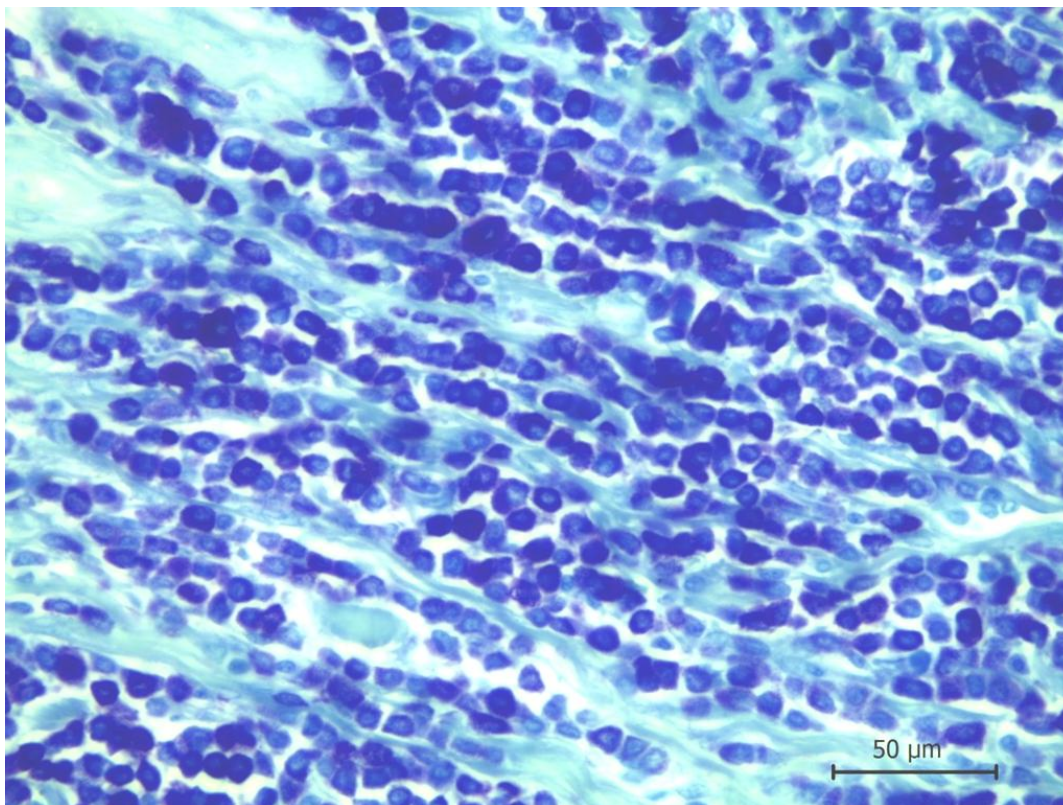


Figura 4.: Mastocitoma Cutâneo Canino grau I corado com Azul de Toluidina.

3.2.5 Efeitos Paraneoplásicos

Os mastócitos produzem e liberam inúmeros fatores (citocinas, quimiocinas, prostaglandinas, fatores de coagulação, entre outros) que se ligam a seus receptores mediando efeitos fisiológicos. Estes incluem a permeabilidade vascular, contração do músculo liso, quimiotaxia leucocitária (particularmente eosinófilos), ativação de metaloproteinases, e alteração da coagulação (GORDON *et al.*, 1990; HILL & MARTIN, 1998; HILL, 2002). Portanto, a palpação do nódulo ou traumas podem desencadear na liberação de histaminas e outros mediadores, resultando em edema e inflamação local (RABANAL & FERRER, 2002). Essa liberação de histamina também estimula as células parietais do estômago a produzirem ácido clorídrico e o que pode levar a isquemia local e úlcera gástrica (JUBB, 2007). Assim, uma variedade de desordens paraneoplásicas podem ocorrer em conjunto com a proliferação de mastócitos (ROGERS, 1996).

3.2.6 Diagnóstico

Mastocitoma pode ser diagnosticado via citopatologia por meio de punção aspirativa por agulha fina (PAAF) ou via histopatologia a partir de fragmentos de tecidos oriundos de biópsia incisional ou excisional. O PAAF além de ser um método bastante simples e rápido de ser realizado, proporciona melhor visualização dos grânulos citoplasmáticos (Figura 5). Diferentemente, em alguns casos na histologia, estes grânulos são de difícil visualização por serem escassos, principalmente em tumores pouco diferenciados. Neste caso é necessário realizar uma coloração especial para o diagnóstico. Porém, somente na avaliação histopatológica é possível classificar o mastocitoma e verificar se a margem cirúrgica está infiltrada com mastócitos neoplásicos ou não. A histoquímica e a imunohistoquímica são métodos complementares utilizados principalmente para confirmação de mastocitomas indiferenciados (SOUZA *et al.*, 2006; FERNANDEZ *et al.*, 2005).

Sabe-se que há uma correlação entre a classificação histológica e o comportamento biológico dessa neoplasia, tornando-a auxiliar no prognóstico (BENSIGNOR *et al.*, 1998). Desta forma, o mastocitoma cutâneo é classificado em três graus diferentes de acordo com Paitnaik *et al.* (1984). No grau I estão os tumores bem diferenciados que limitam-se à derme superficial, possuem poucas ou nenhuma mitose, a maioria com moderado número de eosinófilos dispersos pelo tumor, e não é comum ter necrose. Seu diagnóstico é bem simples devido a proliferação de mastócitos bem diferenciados e por estes conterem bastante grânulos citoplasmáticos. As células geralmente estão dispostas em formas de cordões ou ninhos separados por feixes de colágeno. O comportamento do mastocitoma de grau I tende a ser benigno, onde a excisão do mesmo é curativa. Os mastocitomas de grau II são tumores maiores e menos circunscritos que se estendem até a derme profunda e o subcutâneo. Há pleomorfismo nuclear discreto e maior índice mitótico que o de grau I, mas geralmente há menos de duas mitoses em um campo no aumento de 400x. O nucléolo pode estar evidente e a quantidade de grânulos intracitoplasmáticos é variável, sendo que em alguns casos é necessário realizar uma coloração especial (Giemsa ou azul de Toluidina) para obtenção do diagnóstico. O número de eosinófilos também varia, em

geral são pouco visualizados, mas em alguns tumores sua presença pode ser maciça. Ocasionalmente, as células neoplásicas podem ser gigantes, binucleadas ou fusiformes e são arranjadas em cordões ou ninhos separados por tecido conjuntivo denso com áreas de edema e necrose. O grau II deve ser diferenciado de outras neoplasias cutâneas de células redondas, como linfoma cutâneo não epiteliotrópico, histiocitoma canino, tumor venéreo transmissível, plasmocitoma e carcinoma de células de Merkel. O mastocitoma de grau III também se estendem até a derme profunda e o subcutâneo e é composto por células anaplásicas com tamanhos variados, às vezes gigantes, algumas vezes multinucleadas ou binucleadas e com nucléolos proeminentes. Neste grau, há células neoplásicas sem grânulos citoplasmáticos ou com menor número destes, que por sua vez, não são identificáveis sem colorações especiais. Figuras de mitose são frequentes, sendo que muitas são atípicas nesses tumores pouco diferenciados, há anaplasia acentuada, infiltrado de eosinófilos, necrose e ulceração secundárias, colagenólise multifocal e dilatação de glândulas apócrinas. Esta ectasia de glândulas apócrinas é comum, mas não há uma explicação deste achado. O diagnóstico diferencial do grau III inclui linfomas, histiocitoma canino, tumor venéreo transmissível, plasmocitoma, sarcoma histiocítico, carcinoma de células de Merkel e melanomas. (GROSS *et al.*, 2005; GOLDSCHMIDT & HENDRICK, 2002; JUBB, 2007; CONCEIÇÃO & SANTOS, 2011).

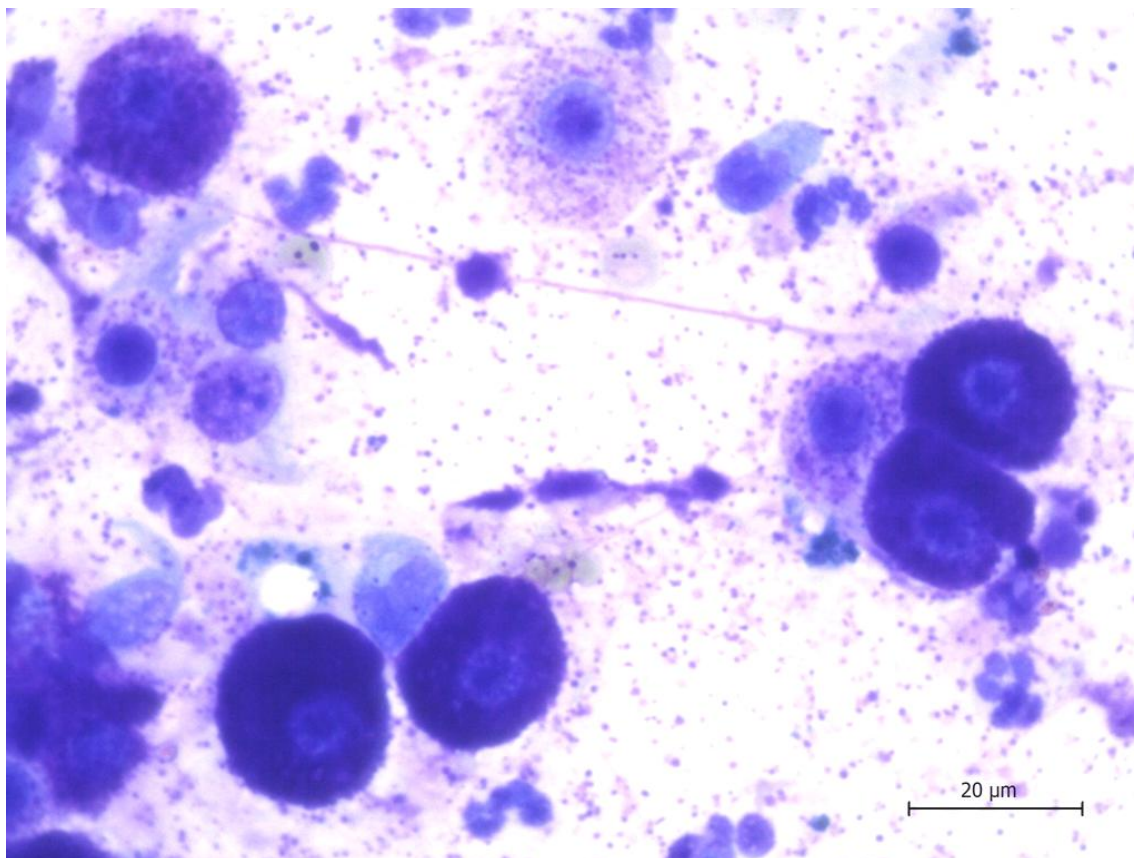


Figura 5.: Punção aspirativa de mastocitoma cutâneo canino, 400x, panótico.

3.2.7 Prognóstico

A classificação do mastocitoma em graus I, II e III permite estabelecer o prognóstico em animais acometidos por esta neoplasia. Os mastocitomas de grau I têm menor probabilidade de recorrência pós-cirúrgica e a taxa de sobrevivência é elevada (mais de 90% nos primeiros três anos após o diagnóstico). Os tumores de grau II, têm taxa de sobrevivência intermediária (aproximadamente 55%) enquanto os mastocitomas de grau III têm elevada taxa de metástase e recorrência pós-cirúrgica e baixa taxa de sobrevivência nos três anos subsequentes ao diagnóstico (aproximadamente 10 a 15%) (CONCEIÇÃO & SANTOS, 2011). Metástases são mais frequentes para o linfonodo regional e, eventualmente, para o fígado e o baço (GOLDSCHMIDT & HENDRICK, 2002; JUBB, 2007; CONCEIÇÃO & SANTOS, 2011).

3.2.8 Tratamento

O tratamento ideal para o mastocitoma é a retirada (excisão) cirúrgica completa e uma radioterapia adjuvante no caso de tumores onde a excisão não é possível (AL-SARRAF *et al.*, 1996; VAIL, 1996). Recomenda-se uma margem de segurança de três centímetros cranial, caudal e lateralmente ao tumor. A margem inferior do tumor deve se estender pelo menos um plano fascial abaixo da lesão da lesão, se a margem de três centímetros nesse plano não puder ser obtida (Figura 6) (MICHELS *et al.*, 2002).

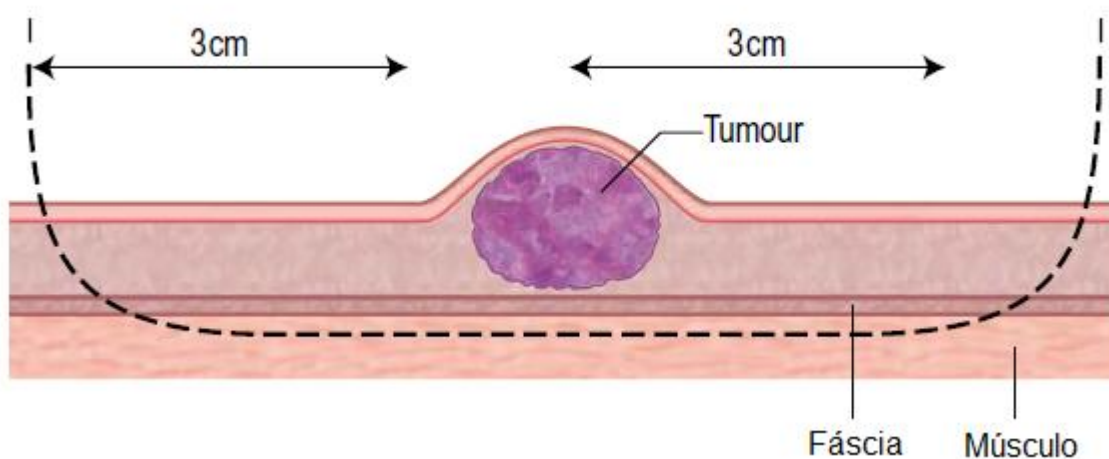


Figura 6.: Ilustração da margem cirúrgica para excisão de um nódulo de Mastocitoma Cutâneo Canino.

Fonte: North & Banks, 2009

4. MATERIAIS E MÉTODOS

Um total de 94 casos de mastocitoma cutâneo canino diagnosticados no Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade de Brasília (LPV-UnB), no período de Janeiro de 2005 a Fevereiro de 2011, foram utilizados neste estudo. As amostras enviadas ao LPV foram fixadas em formalina a 10%, clivadas, incluídas em parafina e seccionadas em micrótomo a 4 μ m de espessura. Posteriormente, as secções foram coradas em hematoxilina/eosina (H.E.). Os prontuários foram analisados para obtenção de informações a respeito do sexo, raça, idade, local de ocorrência da neoplasia e aspectos macroscópicos da neoplasia.

Posteriormente, foi feita a releitura das lâminas dos animais acometidos para a determinação do grau histológico, seguindo os critérios estabelecidos por Patnaik *et al.* (1984) (Quadro 1), e a contagem do número de figuras de mitose presentes em 10 (dez) campos de grande aumento (40x).

Quadro 1. - Sistema de graduação histológica dos mastocitomas cutâneos canino.

Grau	Critério de Graduação Histológica
I	<ul style="list-style-type: none"> • Neoplasia localizada na derme superficial ou profunda com mastócitos dispostos em cordões ou pequenos grupos; • Mastócitos apresentam-se como células redondas a ovais ou uniformes com citoplasma abundante, bem delimitado e na maioria das vezes repletos de grânulos facilmente discerníveis; • Núcleo redondo e ausência de mitoses.
II	<ul style="list-style-type: none"> • Neoplasia moderadamente a altamente celular com invasão da derme profunda e subcutâneo; • Células redondas a ovais a moderadamente pleomórficas com raras células binucleadas; • Citoplasma distinto a indistinto; • Núcleo redondo com um ou mais nucléolos visíveis; Raras figuras mitóticas (0 a 2;CMA - campo de maior aumento - 400x); • Áreas de edema e necrose.
III	<ul style="list-style-type: none"> • Neoplasia localizada extensivamente na derme e tecido subcutâneo; • Células pleomórficas arranjadas em tapete ou cordões estreitos; • Citoplasma indistinto e os grânulos dificilmente são visualizados sem a utilização de colorações especiais; • Núcleo redondo vesicular com um ou mais nucléolos proeminentes; 3 a 6 mitoses/CMA; • Células multinucleadas e células gigantes; • Edema, hemorragia e necrose frequentes.

Fonte: Patnaik *et al.*, 1984.

5. RESULTADOS

Após a análise das fichas dos 94 animais acometidos e da classificação do grau histológico, estes foram separados de acordo com grau, sexo e idade (Tabela 1).

Tabela 1.: Prevalência do sexo e da idade nos diferentes graus histológicos de animais diagnosticados com mastocitoma cutâneo.

GRAU	FÊMEA	MACHOS	≤ 6 ANOS	7-10 ANOS	> 10 ANOS
I (n=15)	66,7% (n=10)	33,3% (n=5)	20,0% (n=3)	53,3% (n=8)	26,7% (n=4)
II (n=68)	55,9% (n=38)	44,1% (n=30)	19,4% (n=12)	54,8% (n=34)	25,8% (n=16)
III (n=11)	45,5% (n=5)	54,5% (n=6)	0% (n=0)	90,0% (n=9)	10,0% (n=1)
TOTAL	56,4% (n=53)	43,6% (n=41)	17,2% (n=15)	58,6% (n=51)	24,1% (n=21)

n = número de animais

Um total de 7 animais não tinham idade especificada, sendo um animal diagnosticado com mastocitoma grau III e os outros 6 com grau II. Com base na Tabela 1 deste estudo, as fêmeas (56,4%) foram mais acometidas que os machos (43,6%), sendo as fêmeas responsáveis pela maioria do diagnóstico de mastocitoma grau I (66,7%) e II (55,9%). Enquanto os de grau III eram mais machos (54,5%). A idade dos animais afetados variava de 3 a 14 anos (média de 8,5 anos), sendo que os que apresentavam idade na faixa de 7 a 10 anos eram os mais acometidos, totalizando 58,6% dos casos. Esta faixa etária também englobou a maioria dos diferentes graus histológicos, onde foram responsáveis por 53,3% dos animais diagnosticados com grau I, 54,8% dos com grau II e 90,0% dos com grau III.

Os graus histológicos do mastocitoma cutâneo também foram correlacionados com as diferentes raças afetadas (Tabela 2).

Tabela 2.: Correlação do grau histológico com a raça dos caninos afetados.

RAÇA/GRAU	I	II	III	TOTAL (n=94)
BOXER	20,8% (n=5)	75,0% (n=18)	4,2% (n=1)	25,5% (n=24)
LABRADOR	7,7% (n=1)	92,3% (n=12)	0% (n=0)	13,8% (n=13)
SRD	10,0% (n=1)	70,0% (n=7)	20,0% (n=2)	10,6% (n=10)
COCKER	14,3% (n=1)	85,7% (n=6)	0% (n=0)	7,5% (n=7)
POODLE	20,0% (n=1)	40,0% (n=2)	40,0% (n=2)	5,3% (n=5)
FILA	25,0% (n=1)	75,0% (n=3)	0% (n=0)	4,3% (n=4)
BRASILEIRO				
PITBULL	0% (n=0)	75,0% (n=3)	25,0% (n=1)	4,3% (n=4)
DACHSHUND	0% (n=0)	33,3% (n=1)	66,7% (n=2)	3,2% (n=3)
BEAGLE	0% (n=0)	100% (n=3)	0% (n=0)	3,2% (n=3)
PINSCHER	66,7% (n=2)	33,3% (n=1)	0% (n=0)	3,2% (n=3)
OUTROS	16,65% (n=3)	66,7% (n=12)	16,65% (n=3)	19,1% (n=18)

n = número de animais

As demais raças não descritas são Bulldog, Schnauzer, Mastiff, Malinois, Sharpei, Golden Retriever, Dogo Argentino, Pastor Alemão, Dogue Alemão, Lhasa Apso, Pointer, Staffordshire e Bull Terrier. Observou-se que a raça mais acometida foi a Boxer, sendo responsável por 25,5% de todos os casos estudados, seguido do Labrador Retriever (13,8%), SRD (10,6%), Cocker (7,5%), Poodle (5,3%), Fila brasileiro e Pitbull (4,3% cada) e Dachshund, Beagle e Pinscher (3,2% cada). A maioria das raças foram diagnosticadas com mastocitoma cutâneo grau II, com exceção do Dachshund onde a maioria foi classificado com grau III, Pinscher com grau I e o Poodle que possuía prevalência igual de grau II e III.

Todos os 94 casos de mastocitomas cutâneo canino foram avaliados e separados de acordo com o grau histológico com o número de figuras de mitose (Tabela 3).

Tabela 3.: Prevalência dos diferentes graus histológicos de caninos diagnosticados no Laboratório de Patologia Veterinária da UnB, com mínimo e máximo de figuras de mitose encontrados.

GRAU	TOTAL	≤ 5 MITOSES	> 5 MITOSES	MITOSE	
				MÍN	MÁX
I	16,0% (n=15)	86,7% (n=13)	13,3% (n=2)	0	7
II	7,02% (n=68)	85,3% (n=58)	14,7% (n=10)	0	57
III	12,0% (n=11)	9,0% (n=1)	91,0% (n=10)	3	85
TOTAL	100% (n=94)	76,6% (n=72)	23,4% (n=22)		

n = número de animais

De acordo com a Tabela 3, dentre os animais estudados, 15 (16,0%) foram classificados como mastocitoma de grau I (Figura 7), 68 (72,0%) de grau II (Figura 8) e 11 (12,0%) de grau III (Figura 9). Os mastocitomas de grau I tiveram uma média de 1,5 (variando de 0 - 7) figura de mitose em 10 campos no aumento de 400x. A média dos de grau II foi de 3,1 (variando de 0 - 57) mitoses e os de grau III de 30,4 (variando de 3 a 85) mitoses. Observa-se também que a maioria dos cães deste estudo (76,6%) possuem até 5 mitoses em 10 campos de maior aumento (CMA) e que esta categoria abrange mais animais com mastocitoma de grau I e II em comparação aos de grau III, visto que 13 (86,7%) cães com grau I e 58 (85,3%) com grau II tiveram contagem menor ou igual a 5, enquanto 10 (91,0%) cães do grau III apresentaram contagem maior que 5 (Tabela 1). Ainda em relação a contagem de figuras de mitoses, notou-se que alguns animais classificados como grau I (13,3%) apresentaram mais de 5 mitoses, mostrando que nestes casos a agressividade do grau I seria subestimada. Assim como observou-se que um caso com menos de 5 mitoses classificado como grau III (9%) poderia ser erroneamente interpretado como agressivo.

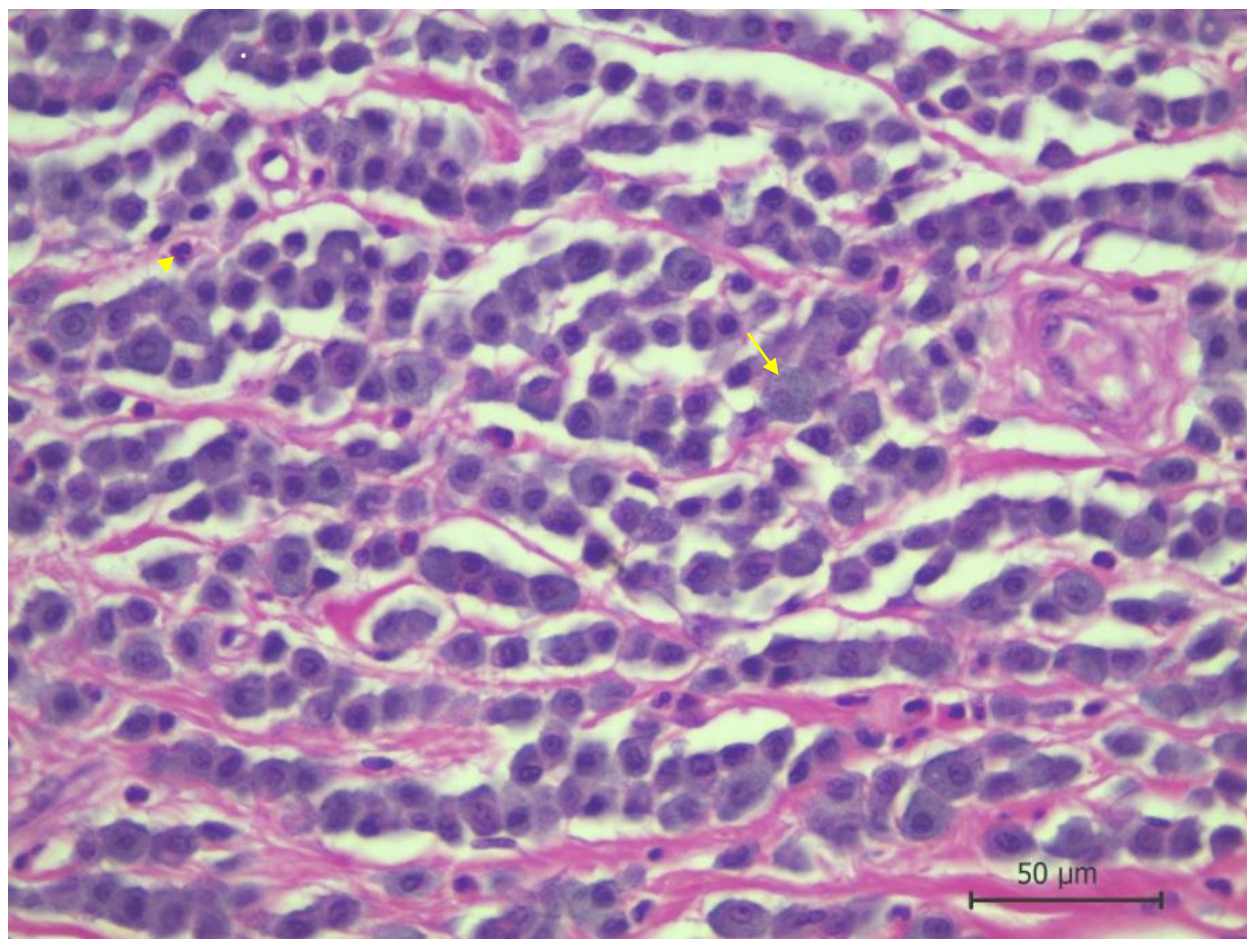


Figura 7.: Mastocitoma cutâneo canino de grau I (bem diferenciado) com mastócitos granulados (seta fina) disposto em cordões separados por feixes de colágeno e quantidade discreta de eosinófilos (cabeça da seta) (Membro pélvico não ulcerado, 400X, H.E.).

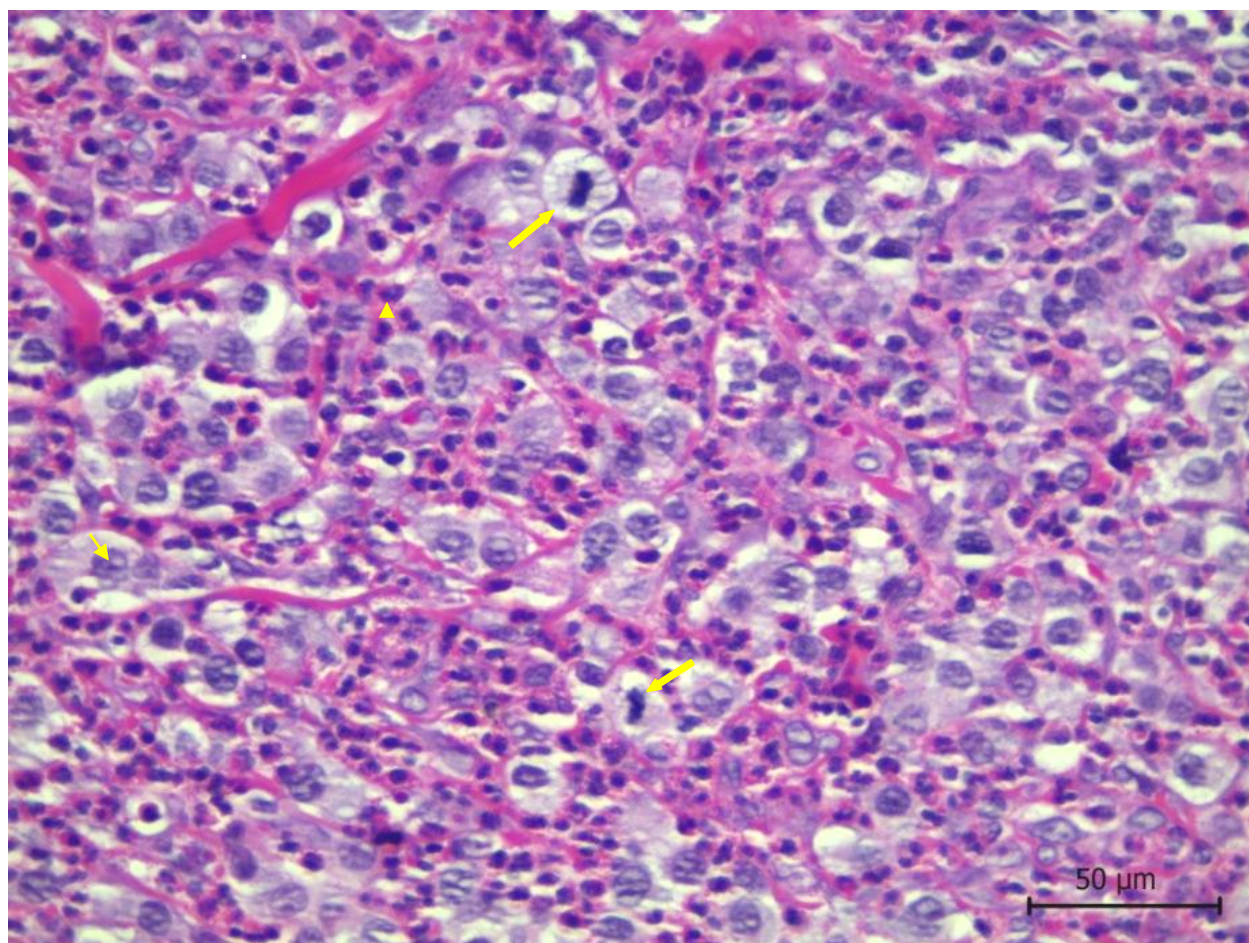


Figura 8.: Mastocitoma cutâneo canino de grau II com mastócitos levemente pleomórficos e degranulados, algumas vezes com nucléolo proeminente (seta fina), com acentuada quantidade de eosinófilos (cabeça da seta) e duas figuras de mitoses (seta larga) (Nódulo na cauda ulcerado, 400X, H.E.).

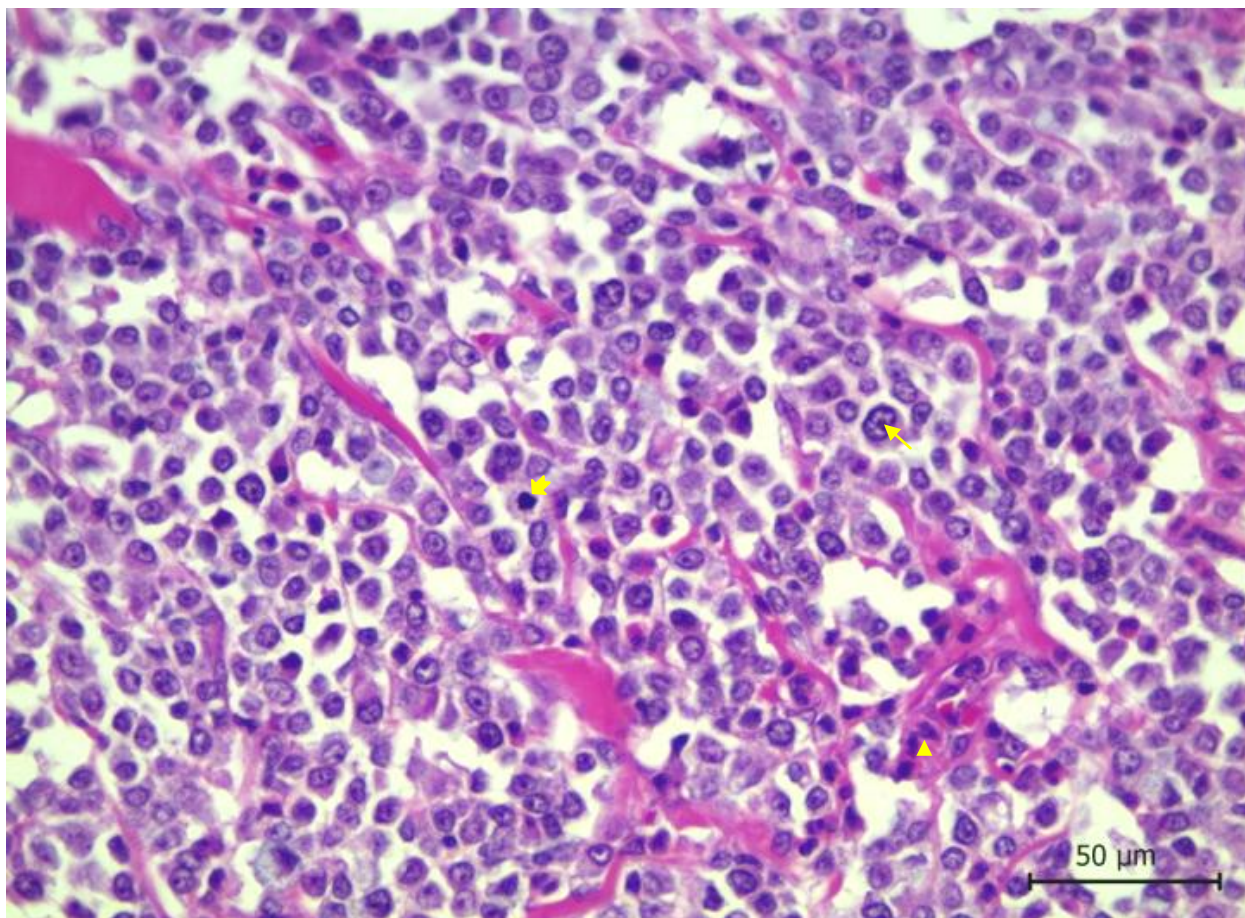


Figura 9.: Mastocitoma cutâneo canino de grau III (pouco diferenciado) com mastócitos moderadamente pleomórficos cariomegalia, nucléolo evidente (seta fina). Há discreta quantidade de eosinófilos (cabeça da seta) e uma figura de mitose (seta entalhada). Observa-se também edema entre as células (Nódulo na bolsa escrotal ulcerado, 400X, H.E.).

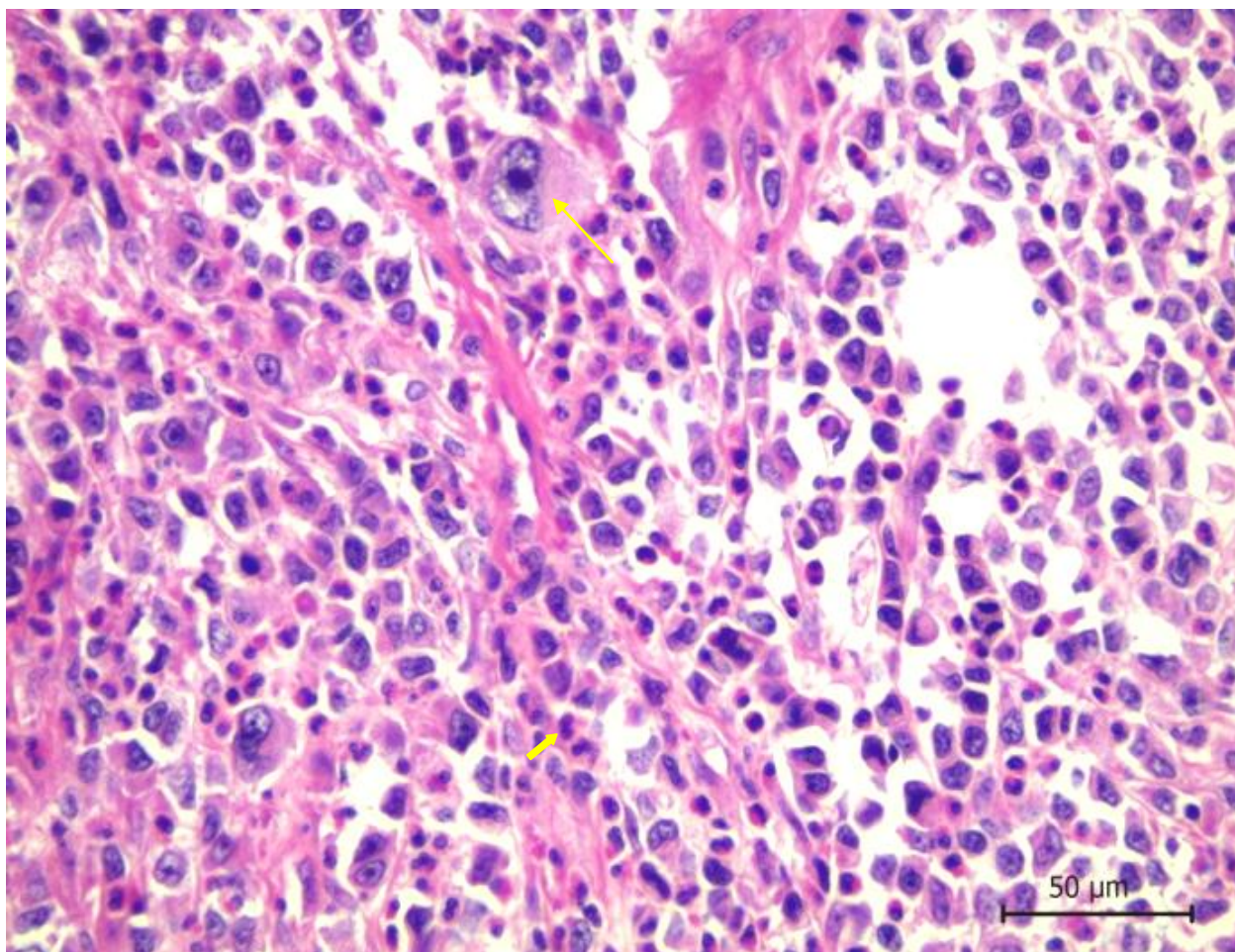


Figura 10.: Mastocitoma cutâneo canino de grau III (pouco diferenciado) mastócitos com pleomorfismo acentuado e células gigantes (seta fina) com nucléolo proeminente e moderada quantidade de eosinófilos (seta larga) (Nódulo no membro pélvico não ulcerado, 400X, H.E.).

Neste projeto também foi avaliado a prevalência do local de ocorrência do mastocitoma cutâneo canino, representado pela Tabela 4. Porém em dois animais não havia especificações da região acometida, sendo portanto utilizado somente 92 animais.

Tabela 4.: Correlação da localização do mastocitoma cutâneo canino com o grau histológico e com o número de figuras de mitose.

LOCAL	TOTAL	GRAU I	GRAU II	GRAU III	≤ 5 MITOSES	> 5 MITOSES
Bolsa Escrotal	9,8%	22,2%	55,6%	22,2%	33,3%	66,7%
	(n = 9)	(n = 2)	(n = 5)	(n = 2)	(n = 3)	(n = 6)
Dorso	10,9%	30,0%	70,0%	0%	80,0%	20,0%
	(n = 10)	(n = 3)	(n = 7)	(n = 0)	(n = 8)	(n = 2)
Ventre e Períneo	30,4%	10,7%	78,6%	10,7%	78,6%	21,4%
	(n = 28)	(n = 3)	(n = 22)	(n = 3)	(n = 22)	(n = 6)
Membros	25,0%	13,0%	78,3%	8,7%	87,0%	13,0%
	(n = 23)	(n = 3)	(n = 18)	(n = 2)	(n = 20)	(n = 3)
Cabeça e pescoço	9,8%	33,33%	33,33%	33,33%	55,6%	44,4%
	(n = 9)	(n = 3)	(n = 3)	(n = 3)	(n = 5)	(n = 4)
Múltiplos	14,1%	7,7%	84,6%	7,7%	92,3%	7,7%
	(n = 13)	(n = 1)	(n = 11)	(n = 1)	(n = 12)	(n = 1)

n = Número de animais

A região ventral e perineal engloba as áreas da cadeia mamária, peitoral, inguinal, abdômen, prepúcio, vulva ou perivulvar, perianal e a cauda. Na cabeça e pescoço os nódulos estudados se localizavam na região periauricular, occipital, na pálpebra, lábio, mandíbula e base da orelha. O membro abrange a região poplíteia, a escápula, o cotovelo e a coxa. Também foram separados aqueles animais que apresentavam simultaneamente múltiplos nódulos distribuídos por diferentes regiões do corpo.

Observou-se que o local mais acometido era o ventre e o períneo, representando 30,4% dos casos, posteriormente os membros com 25,0% das ocorrências, o dorso com 10,9% e a bolsa escrotal com 9,8% assim como a cabeça e o pescoço. Os animais que tinham mais de um nódulo simultaneamente abrangeram 14,1% dos relatos. A maioria dos mastocitomas ocorridos na bolsa escrotal foram de grau II (55,6%), enquanto os demais graus tinham mesma prevalência (22,2%). Além disso, a maior parte da neoplasia continha mais de 5 mitoses em CMA (66,7%), o que

faz com que os tumores na bolsa escrotal tendem a ter um comportamento mais agressivo. No dorso, não houve mastocitoma de grau III, somente grau II (70,0%) e grau I (30,0%), e houve mais casos com menos de 5 mitoses em CMA (80,0%), logo nesta área a neoplasia não tende a ser tão agressiva. O ventre e o períneo apresentaram mais mastocitomas de grau II (78,6%), já os de grau I e III tiveram a mesma ocorrência (10,7%). Nestas regiões, a maioria das neoplasias avaliadas continham menos de 5 mitoses em CMA (78,6%). O mesmo acontece em animais que possuem mais de um nódulo pelo corpo, onde o predomínio é do grau II (84,6%) e os outros graus tem mesma prevalência (7,7%), grande parte possuía também menos de 5 mitoses em CMA (92,3%). Nos membros, a maioria dos mastocitomas eram de grau II (78,3%) e os demais graus não tiveram uma diferença muito exacerbada, sendo os de grau I responsáveis por 13,0% dos casos e os de grau III por 8,7%. Em relação ao índice mitótico, houve mais ocorrências de nódulos com menos de 5 mitoses em CMA. Na cabeça e no pescoço não houve uma predileção por um grau e a quantidade de figuras de mitose era bem variada, sendo que 55,6% dos acometidos possuíam até 5 mitoses por CMA e 44,4% mais de 5 mitoses. Logo, nestas localizações o comportamento da neoplasia é bem variável.

A Tabela 5 mostra a relação da ulceração dos nódulos com a classificação histológica e a contagem de figuras de mitose. Porém, neste estudo só foram avaliados 82 caninos, onde 57 (69,5%) apresentaram ulceração e 25 (30,5%) não apresentaram.

Tabela 5.: Correlação da ulceração dos mastocitomas cutâneo canino com seus o grau histológico e a contagem de figuras de mitose.

GRAU	ULCERAÇÃO	≤ 5 MITOSES	> 5 MITOSES	
I (n = 11)	SIM	45,5% (n = 5)	80,0% (n = 4)	20,0% (n = 1)
	NÃO	54,5 % (n = 6)	83,3% (n = 5)	16,7% (n = 1)
II (n = 61)	SIM	23,0% (n = 14)	64,3% (n = 9)	35,7% (n = 5)
	NÃO	77,0% (n = 47)	91,5% (n = 43)	8,5% (n = 4)
III (n = 10)	SIM	60,0% (n = 6)	16,7% (n = 1)	83,3% (n = 5)
	NÃO	40,0% (n = 4)	0% (n = 0)	100% (n = 4)

n = Número de animais

Os nódulos classificados como grau I apresentaram uma proporção de ulceração semelhante, onde os ulcerados eram de 45,5% e os não ulcerados de 54,5%. A relação do índice mitótico em ulcerados e não ulcerados no grau I não é muito distinta, visto que nos ulcerados 80,0% apresentaram menos de 5 mitoses em CMA enquanto nos não ulcerados foi de 83,3%. A maioria dos mastocitomas de grau II eram não ulcerados (77,0%) e grande parte continham menos de 5 mitoses em CGA, tanto dos ulcerados (64,3%) como dos não ulcerados (91,5%). No mastocitoma de grau III há maior ocorrência de nódulos ulcerados (60,0%) e a ocorrência de mais de 5 figuras de mitose em CGA é elevada, tanta nos ulcerados (83,3%) como nos não ulcerados (100%).

6. DISCUSSÃO

Neste projeto, realizado a partir de um levantamento de casos diagnosticados no Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade de Brasília (LPV-UnB), foi possível observar que há maior ocorrência de mastocitoma cutâneo canino de grau II, provavelmente devido aos amplos parâmetros que englobam essa categoria, como comprovado por Kiupel *et al.* (2011) e Northrup *et al.* (2005). Além disso, notou-se que mastocitomas de grau I e II geralmente não ultrapassam 5 mitoses em CMA, diferentemente dos de grau III em que a maioria possui mais de 5 mitoses, informação esta já esperada devido ao comportamento mais agressivo desse grau quando comparado aos demais. Em relação a localização, observou-se que os tumores na bolsa escrotal tendem a ser mais malignos e no dorso menos agressivo. As outras regiões acometidas mostraram-se muito variáveis, dificultando um prognóstico a partir dessa informação, como já observado por Kiupel *et al.* (2011). No caso de ulceração, mastocitomas de grau I não revelaram ter predominância neste aspecto, visto que a prevalência de ulceração ou não eram semelhantes. Diferente dos de grau II onde a maioria dos nódulos não eram ulcerados e dos de grau III que eram ulcerados.

No presente estudo, as fêmeas (56,4%) foram mais acometidas que os machos (43,6%). Esta prevalência também foi observada por Neto *et al.* (2008), Dias (2006), Simões *et al.* (1994) e Kiupel *et al.* (2011). Já Rech (2004), Costa-Casagrande *et al.* (2008) e Takahashi *et al.* (2000) obtiveram maior ocorrência em machos e Strefezzi (2007) não obteve diferença entre os sexos. Portanto, assim como observado por estes autores, a prevalência de um sexo pode ser bem variável, mostrando não ser um fator tão significativo. A idade dos animais afetados variou de 3 a 14 anos (média de 8,5 anos), corroborando com os achados de Neto *et al.* (2008), Romansik *et al.* (2007), Simões *et al.* (1994) e Costa-Casagrande *et al.* (2008). A faixa etária mais acometidas foi entre 7 a 10 anos, corroborando com os achados de Rech (2004), Dias (2006), London & Seguin (2003), Macy (1985) e Kiupel *et al.* (2011). A raça mais acometida foi a Boxer, assim como descrito por Neto *et al.* (2008), Dias (2006), Costa-Casagrande *et al.* (2008), Strefezzi (2007), Rech (2004), Patnaik *et al.* (1984), O'keefe (1990), Govier (2003), Preziosi *et al.* (2007). Diferentemente, Romansik *et al.* (2007) observou que a raça Labrador Retriever era a mais recorrente, enquanto Simões *et al.* (1994) notou

que eram os cães sem raça definida e Kiupel *et al.* (2011) descreve mesma prevalência para Labrador e cães sem raça definida. Essa discordância pode ser devido a raça Boxer não ser tão comum nos locais onde foram realizados os estudos.

Neste trabalho, 16,0% dos animais acometidos foram classificados como mastocitoma de grau I, 72,0% de grau II e 12,0% de grau III. Essa maior ocorrência do grau II, também descrita em todos os estudos de mastocitoma, pode ser explicada devido a amplas características que englobam essa categoria. Esta observação já foi descrita por Strefezzi, *et al.* (2003), Thamm *et al.* (2001), Preziosi *et al.* (2007) que discutem o fato do sistema de graduação histológica possuir diversas características histológicas pré-definidas, muitas vezes a classificação é subjetiva através de parâmetros como invasão, celularidade, morfologia celular e índice mitótico, podendo determinar diferentes graus para um mesmo tumor, sendo mais observado este fato nos mastocitomas grau II. A prevalência dos mastocitomas de grau I e III são bem variáveis. Neste trabalho os mastocitomas de grau I foram mais frequentes que os de grau III, assim como observado por Rech (2004), Costa-Casagrande *et al.* (2008), Patnaik *et al.* (1984), London & Seguin (2003), Strefezzi (2007) e Dias (2006). Porém, no estudo de Romansik *et al.* (2007), os mastocitomas de grau III foram mais recorrentes que os de grau I, assim como Neto *et al.* (2008) notou em análises citopatológicas, e Simões *et al.* (1994) teve como resultado a mesma prevalência entre grau I e II. Vail (1996) faz referência a grande variação nas porcentagens dos tumores para cada um dos três graus histológicos.

O local mais acometido era o ventre e o períneo (30,4%), posteriormente os membros (25,0%), o dorso (10,9%) e a bolsa escrotal (9,8%) com a mesma prevalência da cabeça e pescoço. Os animais que tinham múltiplos nódulos abrangiam 14,1% dos relatos. Simões *et al.* (1994), Dias (2006), Rech (2004) e Neto *et al.* (2008) relatam prevalência semelhante a este trabalho em tronco (abdomen e tórax), membro, região escrotal e inguinal. Diferentemente do relatado, Strefezzi (2007) observou que a região mais acometida eram as extremidades/membros, mas corroborando com nosso estudo, a cabeça e o pescoço apresentaram menor prevalência. Todos os autores citados relataram casos de múltiplos nódulos pelo corpo. De acordo com Dean (1988), Turrel

(1988) e Misdorp (2004), as lesões inguinais, prepuciais e perineais geralmente tendem a ser mais malignas.

Rech (2004) também relaciona o local acometido com a graduação histológica, porém os resultados obtidos pela autora mostraram-se ser bem diferentes aos encontrados no presente estudo, revelando que não há uma relação fiel entre localização e grau do mastocitoma, como já observado por Kiupel *et al.* (2011). Neste projeto, a maioria dos mastocitomas ocorridos na bolsa escrotal foram de grau II (55,6%), corroborando com Rech (2004), porém a autora descreve ausência dos demais graus, enquanto no presente estudo estes graus apresentaram mesma prevalência (22,2%). Nos membros, a maioria dos mastocitomas eram de grau II (78,3%), já Rech (2004) descreve mais grau I para esta localidade. Ainda discordando com Rech (2004) que descreve a ausência de grau III e predileção por grau II na cabeça e ausência de predileção por um grau no tronco, neste trabalho a cabeça e o pescoço não apresentaram predileção por um grau e o tronco (separado por dorso, ventre e períneo) foi mais classificado como grau II.

Neste estudo observou-se que a ulceração não é uma informação muito importante para mastocitomas de grau I, visto que não houve uma proporção significativa entre nódulos ulcerados e não. Já mastocitomas de grau II apresentaram maior prevalência de não ulcerados e os de grau III mais ulcerados. Este fato pode ser explicado por mastócitos no grau III serem mais degranulados, o que gera uma maior resposta inflamatória e edema.

Os mastocitomas de grau I tiveram uma média de 1,5 (variando de 0 - 7) figura de mitose em CMA. A média dos de grau II foi de 3,1 (variando de 0 - 57) mitoses e os de grau III de 30,4 (variando de 3 a 85) mitoses. Dados estes que corroboram, principalmente em relação aos intervalos do índice mitótico, com Romansik *et al.* (2007), que encontrou 1,2 (variando 0 - 6) figuras de mitose em mastocitomas de grau I, 2 (variando 0 - 45) mitoses no grau II e 19,3 (variando de 0 - 87) mitoses no grau III. Neto *et al.* (2008) relatam índice mitótico semelhante no citopatológico, principalmente no grau III, onde obteve variação de 1 a 45 mitoses. Simões *et al.* (1994) obtiveram resultados distintos aos descritos neste trabalho, por Romansik *et al.* (2007) e por Neto

et al. (2008), tendo como média para o mastocitoma de grau I o valor de 4,2 mitoses, 8,3 figuras de mitose para o grau II e 11 mitoses para o grau III.

Neste projeto, observou-se que o índice mitótico varia muito para cada grau histológico classificado de acordo com Patnaik *et al.* (1984), principalmente no grau II, corroborando com os achados de Kiupel *et al.* (2011) que percebeu que essa classificação histológica não possui grande relevância para a obtenção de um prognóstico fiel do mastocitoma cutâneo canino, e que os parâmetros mais importantes para o mesmo englobam índice mitótico associado com a morfologia nuclear das células.

7. CONCLUSÃO

Neste estudo, concluímos que os caninos mais acometidos possuem faixa etária em torno de 7 a 10 anos, a raça mais acometida é a Boxer seguida pelo Labrador Retriever e pelos cães sem raça definida. O ventre e o períneo são os locais mais prevalentes e o grau II é o mais comumente relatado. Observou-se maior número de figuras de mitoses em mastocitomas da bolsa escrotal, o que possivelmente pode estar associado a uma maior agressividade. Adicionalmente, mastocitomas classificados como grau I podem apresentar elevado número de mitoses e potencialmente apresentarem comportamento maligno, assim como os de grau III com baixa contagem de mitoses serem menos agressivos. Portanto, o índice mitótico poderia ser incluído como mais um indicador de prognóstico para auxiliar na determinação da medida terapêutica mais adequada.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AL-SARRAF, R., MAULDIN, G.N., PATNAIK, A.K., MELEO, K.A. A prospective study of radiation therapy for the treatment of grade 2 mast cell tumors in 32 dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine** 10:376–378, 1996.

AZULAY, R. D. & AZULY, D. R. Oncologia dermatológica. In: **Dermatologia**. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, cap. 30, p.320-64. 1997.

BENSIGNOR, E., DELISLE, F., DEVAUCHELLE, P. A retrospective study of 84 cases of mast cell tumors in dogs. In: **Advances in Veterinary Dermatology**, vol. 3, p. 560 - 561. Butterworth-Heinemann, Oxford, 1998.

BOSTOCK, D.E. The prognosis following surgical removal of mastocytomas in dogs. **Journal Small Animal Practice**, v. 14, p. 27–40, 1973.

BOSTOCK, D.E., CROCKER, J., HARRIS, K., SMITH, P. Nuclear organiser regions as indicators of postsurgical prognosis in canine spontaneous mast cell tumors. **British Journal Cancer**, v. 59, p. 915–918, 1989.

CONCEIÇÃO, L. G., SANTOS, R. L. Sistema Tegumentar. In: ALESSI, A. C., SANTOS, R. L. **Patologia Veterinária**. 1. ed. Editora ROCA, p. 424 - 472, 2011.

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. **Archives of Veterinary Science**, v.13, n.3, p.176-183, 2008.

DANK G, CHIEN M.B., LONDON C.A. Activating mutations in the catalytic or juxtamembrane domain of c-kit in splenic mast cell tumours of cats. **American Journal of Veterinary Research** 63:1129–1133, 2002.

DEAN, P. W. Mast cell tumors in dogs: Diagnosis, treatment, and prognosis. **Veterinary Medicine**, v. 83, n. 2,p. 185 - 192, Feb., 1988.

DIAS, M. F. **Estudo da aplicabilidade de critérios morfológicos e morfométricos para a graduação de mastocitomas cutâneos em caninos**. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Veterinária. Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 59 p. 2006.

DOBSON, J. M., SCASE, T. J. Advances in the diagnosis and management of cutaneous mast cell tumors in dogs. **Journal of Small Animal Practice**. v. 48, n.8, p. 424 -431, 2007.

DVORAK, A.M. Ultrastructural Analysis of Human Mast cells: Biological Aspects. **Chemical Immunology**. Basel: Karger, v. 61, p. 1-33. 1985.

FERNANDEZ, N. J.; WEST, K.H.; JACKSON, M.L. et al., Immunohistochemical and histochemical stains for differentiating canine cutaneous round cell tumors. **Veterinary Pathology**, v. 42, p.437 – 445, 2005.

GARTNER, L. P.; HIATT, J. L. **Tratado de Histologia**: em cores. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 93-97p. 1997.

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

GOLDSCHMIDT, M. H. & SHOFER, F. S., **Skin Tumors in the Dog and Cat**, p. 2-3, 231-251. Pergamon Press, Oxford, 1992.

GORDON, J. R., BURD, P. R. & GALLI, S. J. Mast cells as a source of multifunctional cytokines. **Immunol Today** **11**, p. 458 - 464, 1990.

GOVIER, S. M. Principles of treatment for mast cell tumors. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v.18, n.2, p.103-106. 2003.

GROSS, T. L., IHRKE, P. J., WALDER, E. J., AFFOLTER, V. K. **Skin diseases of the dog and cat**. 2. ed. Hardcover. Wiley-Blackwell. p. 853 - 858, 2005.

HIKASA, Y., MORITA, T., FUTAOKA, Y., SHIMADA, A., KAGOTA, K., MATSUDA, H. connective tissue-type mast cell leukemia in a dog. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 62, n. 2, p. 187-190. 2000.

HILL, P. B. Mast cell: a review of their biology and role in cutaneous inflammation, In: **Advances in Veterinary Dermatology**, Vol. 4. ed. E.I. Thoday, C. Foil & R. Bond. p. 161 - 177, Blackwell Publishing. Oxford, 2002.

HILL, P. B. & MARTIN, R. J. A review of mast cell biology. **Veterinary dermatology** **9**, p. 145 - 166, 1998.

I-LAVALLE, G. E., CARNEIRO, R.A. & PEREIRA, L.C. Punção Aspirativa por Agulha Fina para Diagnóstico de Mastocitoma em Cães. **Arquivos Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.55, n. 4, Aug, 2003.

II-LAVALLE, G.E., ARAÚJO, R.B. & CARNEIRO, R.A. Tratamento Clínico e Cirúrgico de Mastocitomas em Cães. **A Hora Veterinária**, Set., p. 06-14. 2003.

JOHNSON, T.O., SCHULMAN, F.Y., LIPSCOMB, T.P. & YANTIS, L.D. Histopatology And Biologic Behavior of Pelomorphic Cutaneous Mast Cell Tumors in Fifteen Cats. **Veterinary Pathology**, v. 39, p. 452-457. 2002.

JONES,T.C; HUNT,R.D.; KING, N.W. **Patologia Veterinária** , 6^aed., São Paulo, Manole Ltda, 1415 p., 2000.

JUBB, KENNEDY and PALMER'S. **Pathology of Domestic Animals**, ed. Maxie GM, 5 edição, vol. 3, p. 771-773. Elsevier, Philadelphia, USA, 2007.

KIUEP 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., SNYDER P. W., SOUTHORN E., STEDMAN N. L., STEFICEK B. A., STROMBERG P. C., VALLI V. E., WEISBRODE S. E., YAGER J., HELLER J., MILLER R. Proposal of a 2-Tier Histologic Grading System for Canine Cutaneous Mast Cell Tumors to More Accurately Predict Biological Behavior. **Veterinary Pathology**, v.48 p. 147 - 155, 2011.

LONDON, C. & SEGUIN,B. Mast Cell Tumors in the Dog. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, n.33, p. 473-489. 2003.

MACY, D. W. Canine mast cell tumors. *Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, v.15, n 4, p 783-803, 1985.

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 American Animal Hospital Association**, v. 38, n. 5, p. 458 - 466, Sep-Oct., 2002.

MILLER, D.M. The occurrence of mast cell tumors in young Shar-Peis. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 7, p. 360-363, 1995.

MISDORP, W. Mast cells and canine mast cell tumors. A review. **Veterinary Quarterly**, v. 26, n. 4 p. 156 - 169, Dec., 2004.

MOTA, I. The mast cell revisited. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.28, p.895-901, 1995.

NAVARRO, C. E. **Manual de Hematologia Veterinária**. 2. ed. São Paulo: Varela, p. 146. 2005.

NETO, R. T., VIDALE, M. M., RAHAL, S. C., AMORIM, R. L. Avaliação do índice mitótico e número de células bi e multinucleadas dos mastocitomas cutâneos caninos no exame citopatológico. **Veterinária e Zootecnia**, v. 15, n.3, dez., p. 25 - 28, 2008.

NORTH S. & BANKS T. **Introduction to Small Animal Oncology**. 1 edição, p. 183-191. Elsevier, Philadelphia, USA, 2009.

NORTHRUP N. C., HOWERTH E. W., HARMON B. G., BROWN C. A., CARMICHEAL K. P., GARCIA A. P., LATIMER K. S., MUNDAY J. S., RAKICH P. M., RICHEY L. J., STEDMAN N. L., GIEGER T. L. Variation among pathologists in the histologic grading of canine cutaneous mast cell tumors with uniform use of a single grading reference. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, vol. 17 p. 561–564, 2005.

O'KEEFE, D. A. Canine mast cell tumors. **Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, v. 20, n. 4, p. 1105-1115, 1990.

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, 469-474, 1984.

PREZIOSI, R., SARLI, G., PALTRINIERI, M. Multivariate Survival Analysis of Histological Parameters and Clinical Presentation in Canine Mast Cell Tumours. **Veterinary Research Communications**, v.31, p. 287-296. 2007.

RABANAL, R. & FERRER, L., Mast cell tumors: from the molecular biology to the clinic. In: **Proceeding of the ISVD Meeting**, Nice, p. 11-26, 2002.

RECH, R.R., GRAÇA, D.L., KOMMERS, G.D., SALLIS, E.S.V., RAFFI, M.B. & GARMATZ, S.L. Mastocitoma Cutâneo Canino. Estudo de 45 casos. **Arquivos Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 56, n. 4, p. 441-448. 2004.

REGUERA M.J., FERRER. L., RABANAL R.M. Evaluation of an intron deletion in the c-kit gene of canine mast cell tumours. **American Journal of Veterinary Research** 63:1257–1261, 2002.

ROGERS, K. S. Mast cell tumors: dilemmas of diagnosis and treatment. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 26, n. 1, p. 87 - 102, Jan., 1996.

ROMANSIK, E. M., REILLY, C. M., KASS,P. H., MOORE, P. F., LONDON, C. A. Mitotic Index is predictive for survival for canine cutaneous mast cell tumors. **Veterinary Pathology**, v.44 p. 335 - 341, 2007.

SCOTT, D. W., MILLER, W. H. & GRIFFING, C. E. Muller & Kirk's **Small Animal Dermatology**, 6th edn, p. 1320-1330, W. B. Saunders, Philadelphia, 2001.

SIMOES, J. P. C., SCHONING, P., BUTINE, M. Prognosis of canine mast cell tumors: a comparison of three methods. **Veterinary Pathology**, v. 31, n. 6, p. 637 - 647, 1994.

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

STREFEZZI, F. De R.; XAVIER, J. G. AND CATÃO-DIAS; J. L. Morphometry of canine cutâneos mast cell tumors. **Veterinary Pathology**, v. 40, p. 268-275, 2003.

STREFEZZI, R. F. **Indicadores prognósticos para mastocitomas: estudo morfométrico e imunoistoquímico**. Tese (Doutorado em Ciências) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

TAKAHASHI, T., KADOSAWA, T., NAGASE, M., MATSUNAGA, S., MACHIZUKI, M., NISHIMURA, R., SASAKI, N. Visceral Mast Cell Tumors in Dogs: 10 cases (1982-1997). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.16, n.1, p. 26-30. 2000.

THAMM, D.H.; VAIL, M.D. Mast Cell Tumors. In: WITHROW, S.J.; MACEVEN, EG. **Small Animal Clinical Oncology**. 3 ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, p.261-282. 2001.

TURIN, L., ACOCELLA, F., STEFANELLO, D. et al. Expression of c-kit proto-oncogene in canine mastocytoma: a kinetic study using real-time polymerase chain reaction. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation** v. 18, p. 343–349, 2006

TURREL, J.M.; KITCHELI, B.E.; MILLER, L.M.; THÉON, A. Prognostic factors for radiation treatment of mast cell tumors in 85 dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.193,n.8, p.936-940, 1988.

VAIL, D.M. Mast cell tumors. In Withrow, S.J., and MacEwen, E.G. (eds.), **Small Animal Clinical Oncology**. W.B. Saunders, Philadelphia, p. 192–210, 1996.

ZEMKE, D., YAMINI, B., YUZBASCIYAN-GURKAN, V. Mutations in the juxtamembrane domain of c-kit are associated with higher grade mast cell tumours in dogs. **Veterinary Pathology** v. 39, p.529–535, 2002.