

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS RURAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

**SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS EM CÃES –
REVISÃO DE LITERATURA**

MONOGRAFIA DE ESPECIALIZAÇÃO

Chaiane Medeiros Peres

**Santa Maria, RS, Brasil
2012**

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS EM CÃES – REVISÃO DE LITERATURA

por

Chaiane Medeiros Peres

Monografia apresentada ao Programa de Residência Médico-Veterinária, Área de Concentração de Clínica Médica de Pequenos Animais, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de
Especialista em Clínica Médica de Pequenos Animais

Preceptora: Prof. Anne Santos do Amaral

**Santa Maria, RS, Brasil
2012**

Ficha catalográfica

**Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências Rurais
Programa de Pós-Graduação em Residência Médico-Veterinária
Departamento de Clínica de Pequenos Animais**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a Monografia de
Especialização

**SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS EM CÃES – REVISÃO DE
LITERATURA**

elaborada por
Chaiane Medeiros Peres

como requisito parcial para a obtenção do grau de
Especialista em Clínica Médica de Pequenos Animais

COMISSÃO EXAMINADORA

Anne Santos do Amaral, Dr^a
(Presidente/Preceptora)

Carlos Breno Viana Paim, MSc. (UFSM)

Paula Cristina Basso, MSc. (UFSM)

Santa Maria, 19 de junho de 2012.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter permitido realizar a residência, por ter me dado saúde, sabedoria e vontade de aprender todos os dias mais.

Ao meu marido e Méd. Vet. Maicon Pinheiro, por incondicional companheirismo, amor, dedicação e ajuda durante a realização de minha residência, onde alguns casos cirúrgicos e outros sempre tinham uma segunda opinião dele... além de ter aturado meu mau humor e estresses em alguns períodos da residência.

A minha preceptora, Prof^a Anne Santos do Amaral, por não ser apenas uma orientadora profissional, mas também uma mãe, amiga, confidente e exemplo de profissional a ser seguido por todos. Onde todos nos residentes encontramos ajuda, uma luz nos diagnósticos difíceis. Minha gratidão será eterna.

A minha família pelo carinho, apoio e compressão nos momentos em que não pude estar presente.

Aos meus colegas residentes, em especial as colegas Maninha (Desydere), Rê (Renata), Lucas, Clarice, Luciane, Aline, Marcos, Hellen, Sabrina e Camila Giglio – colegas, companheiros onde sempre fizemos “mesas redondas” na sala da Anne, na nossa sala para discussão de casos. E pela amizade que com certeza levarei comigo. E a todos os outros que passaram durante esses dois anos, os que já se foram e os que estão entrando, meu carinho.

Aos médicos veterinários Paula, Ana Paula e Breno pelo carinho, apoio e ensinamentos a mim dedicados.

A todos os estagiários curriculares e bolsistas, que passaram durante esses dois anos, pela incondicional ajuda, carinho e respeito.

Ao auxílio dos enfermeiros e técnicos de enfermagem, pois sem eles a terapia dos meus pacientes não seria a mesma.

A todos os outros professores, em especial, Prof^a Claudete (Dete), que foi minha orientadora durante toda graduação e que continuou me auxiliando e ensinando durante a residência. E aos outros professores que de alguma maneira se fizeram presentes e também contribuíram para meu crescimento profissional.

E, claro... a todos meus pacientes que indiretamente oportunizaram o aprendizado e o aperfeiçoamento dos meus conhecimentos. Muitas lembranças levarei de alguns inesquecíveis...

RESUMO

Monografia de Especialização
Programa de Pós-Graduação em Residência Médico-Veterinária
Universidade Federal de Santa Maria, RS, Brasil

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS EM CÃES – REVISÃO DE LITERATURA

AUTOR: CHAIANE MEDEIROS PERES
PRECEPTORA: ANNE SANTOS DO AMARAL
Local e Data da Defesa: Santa Maria, 19 de junho de 2012

O aumento da expectativa de vida dos animais de companhia foi uma consequência direta da melhoria dos cuidados veterinários, associado à maior preocupação dos proprietários com a qualidade de vida dos seus animais. Entretanto, essa maior sobrevida predispõe a maior incidência dos problemas degenerativos, entre eles o câncer. Secundariamente às neoplasias pode-se encontrar as síndromes paraneoplásicas. As síndromes paraneoplásicas compreendem as alterações metabólicas e/ou clínicas que acompanham os processos tumorais, que representam uma série de efeitos combinados e promovidos em outros órgãos, distantemente da origem tumoral, primária ou metastática. Podem se apresentar com malignidade variável de maior ou menor intensidade, cuja incidência e diagnóstico na veterinária são pouco estudados. As principais síndromes paraneoplásicas descritas em cães incluem a caquexia, febre e as alterações hematológicas; alterações neurológicas, endócrinas e tegumentares também são descritas, com menor frequência. O mecanismo de ocorrência da maioria destas síndromes não está estabelecido ou não é bem compreendido. O conhecimento dos problemas associados ao câncer é fundamental para a melhor capacitação dos clínicos que atuam na oncologia veterinária, proporcionando melhores opções de tratamento e melhor resultado final.

Palavras-chave: Oncologia veterinária. Caquexia cancerosa. Febre neoplásica. Osteopatia hipertrófica. Alterações hematológicas.

ABSTRACT

Monograph of Expertise
Programa de Pós-Graduação em Residência Médico-Veterinária
Universidade Federal de Santa Maria, RS, Brasil

PARANEOPLASTIC SYNDROMES IN DOGS: LITERATURE REVIEW

AUTHOR: CHAIANE MEDEIROS PERES
PRECEPTRESS: ANNE SANTOS DO AMARAL
Place and Date of Presentation: Santa Maria, June 19, 2012

The rise in the life expectancy of company animals was a direct consequence of improvement of the veterinary care, associated with the concern of owners with their quality of life. However, the bigger survival predispose to degenerative problems, cancer included. Secondary to cancer can be found the paraneoplastic syndromes. The paraneoplastic syndromes included metabolic and/or clinic alterations that accompanying the neoplastic process, which represents a series of combined effects, promoted in distant organs from tumoral origin, primary or metastatic. It may be presents with variable malignancy, and its incidence and diagnosis are poorly studied in veterinary medicine. The mainly paraneoplastic syndromes described in dogs included cachexia, fever, and hematological changes; neurological, endocrine and tegumentary alterations are also described, in lesser frequency. The mechanism of occurrence of most of these syndromes is not established or it is not well understood. The knowledge of cancer associated problems is essential for better capacitation of the clinicians who work in veterinary oncology, providing better treatments options and better final results.

Key words: Veterinary oncology. Cancer cachexia. Neoplastic fever. Hypertrophic osteopathy. Hematologic alterations.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – Canino, SRD, atendido no HVU-UFSM apresentando caquexia cancerosa secundária a tumores cutâneos ulcerados. 13
- Figura 2 – Corte longitudinal do úmero de um canino, Pastor Alemão, apresentando neoproliferação óssea periosteal difusa (setas), características de osteopatia hipertrófica, secundária à neoplasia pulmonar primária (imagem cedida pelo Laboratório de Patologia Veterinária da UFSM). 27
- Figura 3 – Neoplasia pulmonar primária (setas) de um canino, Pastor Alemão, que apresentava osteopatia hipertrófica (imagem cedida pelo Laboratório de Patologia Veterinária da UFSM). 28
- Figura 4 – Membros posteriores apresentando aumento de volume em um canino da raça Sharpei com osteopatia hipertrófica atendido no HVU-UFSM. . 29
- Figura 5 – Nódulos subcutâneos múltiplos em um canino da raça Pastor Alemão de 8 anos de idade com dermatofibrose nodular atendido no HVU-UFSM. Os nódulos, firmes e não pruriginosos, localizados principalmente na extremidade distal dos membros pélvicos (A) e torácicos (B), estavam presentes há vários meses. Este animal apresentava cistoadenoma renal bilateral. 37

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 REVISÃO DE LITERATURA	12
2.1 Caquexia cancerosa	12
2.2 Síndromes endócrinas paraneoplásicas	16
2.2.1 Hipercalcemia.....	17
2.2.2 Hipocalcemia	21
2.2.3 Hipoglicemia	22
2.2.4 Eritrocitose	24
2.3 Outras síndromes de produção de hormônios ectópicos	25
2.3.1 Síndrome da secreção inadequada de hormônio antidiurético	25
2.3.2 Produção ectópica de hormônio adrenocorticotrófico	26
2.4 Osteopatia hipertrófica	26
2.5 Síndromes paraneoplásicas hematológicas	30
2.5.1 Anemia	30
2.5.2 Leucocitose	32
2.5.3 Trombocitopenia e coagulopatias.....	33
2.5.4 Hiperglobulinemia.....	34
2.6 Febre paraneoplásica	35
2.7 Síndromes paraneoplásicas cutâneas	36
2.7.1 Dermatofibrose nodular	36
2.7.2 Dermatite necrótica superficial	39
2.8 Síndromes paraneoplásicas neurológicas	42
2.8.1 Miastenia grave neoplásica	43
2.8.2 Neuropatia paraneoplásica.....	45
2.9 Ulceração gastrointestinal paraneoplásica	46
2.10 Glomerulonefrite paraneoplásica	47
3 CONCLUSÃO	48
4 REFERÊNCIAS	49

1 INTRODUÇÃO

Síndromes paraneoplásicas são definidas como complicações sistêmicas distantes do tumor primário (CULLEN, 2002). Estas desordens resultam de secreção de substâncias produzidas pelos tumores (CHUN, 2010). As mais bem conhecidas e caracterizadas são aquelas produzidas por tumores que secretam substâncias similares a hormônios, como paratormônio ou a insulina. Esses hormônios são distribuídos na circulação e agem em órgãos-alvo em regiões distantes do tumor. Em geral, a remoção ou a destruição do tumor primário elimina a produção do hormônio ou qualquer outra substância que induza a síndrome. Em medicina veterinária, a etiologia de muitas síndromes paraneoplásicas permanece obscura (OGILVIE, 2004).

Em muitos casos, os sinais clínicos de síndromes paraneoplásicas são mais devastadores do que o próprio efeito da neoplasia subjacente, impedindo, muitas vezes, o início da terapia do tumor de base (OGILVIE, 2004).

As síndromes paraneoplásicas apresentam incidência equivalente a 75% nos pacientes oncológicos humanos. No entanto este estudo é pouco difundido na veterinária, a ponto de gerar super ou subestimativas (RODIGHERI et al., 2008).

Elas podem envolver vários sistemas do organismo, dentre eles citam-se: o hematopoiético, tegumentar, nervoso, o endócrino e o osteomuscular (MANGIERI, 2009).

Segundo Ramos et al. (2008) e Mangieri (2008) as alterações clínicas mais encontradas são:

- Hipertermia
- Caquexia
- Ulceração gastrintestinal
- Osteopatia hipertrófica
- Hipercalcemia
- Hipocalcemia
- Hipoglicemia
- Hipergamaglobulinemia
- Anemia

- Eritrocitose
- Leucocitose
- Leucopenia
- Neutrofilia
- Trombocitopenia
- Alopecia
- Dermatofibrose nodular
- Dermatite necrolítica superficial
- Miastenia grave
- Neuropatia periférica
- Glomerulonefropatias

O objetivo deste trabalho é rever as principais síndromes paraneoplásicas nos diferentes sistemas orgânicos.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Caquexia cancerosa

A caquexia cancerosa é indubitavelmente a síndrome paraneoplásica mais comum em medicina veterinária (OGILVIE, 2004). É uma condição clínica importante que resulta em sofrimento e afeta a qualidade de vida dos animais (ANTUNES, MORENO, 2009). Em humanos, a desnutrição apresenta incidência de 30 a 90% com risco de desnutrição equivalente a 8,1 vezes maior em pacientes oncológicos do que em pacientes não oncológicos (SILVA, 2006). A caquexia é responsável por mais de 20% de mortes em pacientes com câncer em humanos e está presente em 80% dos casos de neoplasias avançadas (COSTA et al., 2002). Segundo Bergman (2007), em cães sua incidência tende a ser menor que 25%.

Esta síndrome é caracterizada clinicamente por anorexia, emaciação, perda de peso (Figura 1), fraqueza, cansaço, mau desempenho e função imune comprometida, as quais não são resolvidas pela administração adequada de nutrientes (OGILVIE, 2004). Carciofi e Brunetto (2009) acrescentam depauperação da musculatura esquelética, miopatia, perda acelerada de gordura, atrofia de vísceras e náuseas, além de sinais hematológicos e bioquímicos, como anemia, hipoalbuminemia, hiperglicemia, lactacidemia, hiperlipidemia e intolerância à glicose.

A exata etiologia da caquexia cancerosa é ainda desconhecida (CARCIOFI; BRUNETTO, 2009). Diversos desarranjos metabólicos provavelmente provocados por citocinas e hormônios, por exemplo, fator de necrose tumoral, interferons, interleucinas, insulina, hormônios do crescimento podem resultar em alterações do metabolismo lipídico, protéico e de carboidratos que criam perda líquida de energia a despeito da ingestão calórica adequada (TILLEY; SMITH, 2008).

A caquexia pode ser classificada em primária ou secundária. Na primária, a presença tumoral ocasiona alterações metabólicas e inflamatórias, resultando em um consumo progressivo e normalmente irreversível de proteína visceral, da musculatura esquelética e tecido adiposo. Na secundária, ocorre obstrução do trato gastrointestinal pela presença do tumor, a qual provoca a diminuição da ingestão e absorção de nutrientes, ou anorexia associada à terapia e ressecções viscerais extensas (CARCIOFI; BRUNETTO, 2009).



Figura 1 – Canino, SRD, atendido no HVU-UFSM apresentando caquexia cancerosa secundária a tumores cutâneos ulcerados.

Ambas podem ser classificadas em três fases clínicas: a pré-clínica, a clínica e a fase final. A pré-clínica é caracterizada apenas por alterações bioquímicas (hiperlactacidemia, hiperinsulinemia, alterações de aminoácidos e lipídeos sanguíneos), a clínica caracterizada por anorexia, letargia, início da perda de peso corporal e a fase final é caracterizada pela perda de peso severa e alterações bioquímicas de equilíbrio nitrogenado negativo (CARCIOFI; BRUNETTO, 2009).

As alterações significativas no metabolismo dos carboidratos resultam em um ganho total de energia para o tumor e uma perda de energia para o paciente. Nas células tumorais, a glicose é o substrato principal para a produção de energia (OGILVIE, 2004). As alterações laboratoriais no metabolismo de carboidratos incluem níveis elevados de insulina e lactato no sangue (ROUDEBUSH et al., 2004). O desequilíbrio entre o glucagon e a insulina, o excesso de catecolaminas e a liberação do cortisol favorecem a gliconeogênese (LESTER; GAYNOR, 2000). Isso acaba acarretando alterações no metabolismo, que apesar da entrada adequada de nutrientes, resultam em catabolismo e caquexia (BIEBUYCK, 1990).

Segundo Hamill (1994) a estimulação simpática excessiva pode desviar sangue do sistema gastrointestinal, prejudicando a motilidade e alterando a integridade da mucosa, resultando em crescimento bacteriano, má-absorção, desequilíbrios eletrolíticos e sepse.

Quanto à síntese de proteínas, sua degradação geralmente excede a síntese, apresentando um balanço negativo de nitrogênio, provocando diminuição da imunidade humoral e mediada por células, na função gastrointestinal e na cicatrização de feridas. A perda de proteínas manifesta-se clinicamente como atrofia muscular, hipoalbuminemia, diminuição de cicatrização e infecções frequentes. Devido ao fato de os ácidos graxos não poderem servir como precursores para gliconeogênese do câncer, os aminoácidos são o substrato primário para a gliconeogênese nos pacientes cancerosos. Por isso, a suplementação de alguns aminoácidos tem se mostrado eficiente, por exemplo, a suplementação de arginina melhora a função imune e a glutamina diminui a gravidade das lesões induzidas pela quimioterapia no trato gastrointestinal (OGILVIE, 2004).

Cães com câncer apresentaram concentrações plasmáticas significativamente mais baixas de treonina, glutamina, glicina, valina, cistina e arginina e concentrações mais elevadas de isoleucinas e fenilalanina, quando comparados com cães normais. Essas alterações do perfil de aminoácidos plasmáticos não se normalizam após extirpação cirúrgica dos tumores, o que sugere que o tumor induza alterações de longo prazo no metabolismo protéico canino (CARCIOFI; BRUNETTO, 2009).

A perda de massa gorda corpórea é a responsável pela maior parte da redução do peso nos pacientes com neoplasia. O catabolismo de tecido adiposo na caquexia tem sido atribuído à produção pelo tumor do fator mobilizador de lipídeos (FML), o qual sensibiliza o tecido adiposo estimulando a atividade lipolítica. Ao contrário do que ocorre com carboidratos e proteínas, observou-se que algumas células tumorais apresentam dificuldade para utilizar lipídeos como substrato energético. Esses achados apóiam a hipótese de que é benéfico administrar dietas ricas em gorduras para pacientes com neoplasias. Além disso, os lipídeos apresentam 2,25 vezes mais energia do que proteínas e carboidratos; isso aumenta o teor energético do alimento e favorece o fornecimento de calorias aos pacientes (CARCIOFI; BRUNETTO, 2009).

Além de sua função energética, alguns ácidos graxos apresentam importantes funções metabólicas, como precursores dos eicosanóides. Os ácidos graxos poli-

insaturados da família ômega-3 inibiram a tumorigênese e a disseminação do câncer em alguns modelos experimentais, confirmando os dados obtidos em investigação sobre prevenção e tratamento do câncer em seres humanos (CARCIOFI; BRUNETTO, 2009). Silva (2006) acrescenta que ácidos graxos poli-insaturados ricos em ômega-3 são essenciais para a recuperação do quadro da caquexia pela sua ação anti-inflamatória. O óleo de peixe, por exemplo, melhora o peso corporal, diminui a anorexia e o volume tumoral, além de aumentar a sobrevida e prevenir a caquexia.

O paciente humano com neoplasia é considerado como um paciente de alto requerimento energético, sendo necessário 30-35 kcal/kg/dia, além do requerimento protéico de 1,2 a 2,0 g/kg/dia; mantendo uma relação de energia e nitrogênio de 150:1, cuja proporção poderá encontrar-se entre 80:1 a 100:1 em casos de estresse severo (FUCHS et al., 2008).

O perfil nutricional ideal para cães ainda não é totalmente conhecido. As terapias sugeridas como benéficas para pacientes portadores de câncer incluem carboidratos solúveis, fibras, proteínas, arginina, gordura e ácidos graxos ômega 3 (ROUDEBUSH et al., 2004). O estabelecimento do suporte nutricional inicia-se com a estimativa de suas necessidades protéico-energéticas, calculadas a partir de seu peso e condição corpórea. Esta estimativa também deve considerar os resultados dos exames laboratoriais e as informações colhidas na anamnese, incluindo consumo alimentar, dieta prévia, quantidade fornecida e hábitos alimentares (CARCIOFI; BRUNETTO, 2009).

O cão tem seu requerimento energético equilibrado, através da manutenção energética necessária (NEM) calculada pela fórmula $NEM \text{ (kcal por dia)} = 120 \times (\text{peso corpórea})^{0,75}$ e da energia metabolizável do alimento (EM) a ele oferecido, sendo que cada animal deve ser avaliado individualmente e sua dieta diária reajustada quando necessário, de acordo com o estado nutricional e a fase clínica oncológica (CARCIOFI; BRUNETTO, 2009).

Fontes de fibras solúveis e insolúveis são importantes para ajudar na manutenção do funcionamento intestinal, principalmente em animais submetidos à quimioterapia, radioterapia ou cirurgia (ROUDEBUSH et al., 2004). Carciofi e Brunetto (2009) recomendam que a fibra não possa exceder uma quantidade satisfatória (>2,5%) porque ela pode prejudicar o aproveitamento da dieta e diluir a energia do alimento.

Segundo Silva e Naves (2001), em humanos uma dieta rica em frutas e hortaliças em quantidade fisiológicas de antioxidantes, vitamina C, vitamina E e carotenóides podem retardar ou prevenir o desenvolvimento de neoplasias devido à inibição da oxidação de macromoléculas.

Nos casos em que o animal não está se alimentando poderá ser necessário nutrição enteral ou parenteral. Atualmente destaca-se o papel central do intestino no metabolismo intermediário da glicose e de alguns aminoácidos, em especial a glutamina, realizado nos enterócitos antes de sua passagem para o fígado; além disso, também tem função como barreira protetora, constituída pelos enterócitos e tecido linfóide intestinal, que impedem a passagem de bactérias e toxinas do lume intestinal para a corrente circulatória. Animais inapetentes, mas que apresentam trato gastrointestinal funcional, devem ser prioritariamente alimentados via enteral através de sonda nasoesofágica, esofágica ou gástrica. Sempre que possível o uso do suporte nutricional enteral é preferível ao parenteral, pois se aproxima mais do fisiológico, é seguro, econômico, além de garantir o fornecimento de nutrientes ao lume intestinal, mantendo assim a integridade da mucosa e evitando a translocação bacteriana (CARCIOFI; BRUNETTO, 2009).

Nos casos de obstruções gastrointestinais, hipomotilidade gastroentérica, má absorção, diarreias profusas, vômitos graves, período pós-operatório de determinados procedimentos cirúrgicos do trato gastrointestinal, pancreatite, peritonite, hepatite, coma, inconsciência ou déficits neurológicos graves, ocasiões em que a colocação de tubos intestinais não é possível, a nutrição parenteral é indicada. A nutrição parenteral consiste na administração de todas as partes das exigências nutricionais diárias pela via intravenosa (CARCIOFI; BRUNETTO, 2009).

2.2 Síndromes endócrinas paraneoplásicas

O câncer pode se manifestar pela produção de citocinas, hormônios protéicos ou precursores hormonais que podem resultar em síndromes clínicas espetaculares e dominantes. Estas síndromes oriundas dos tumores são causadas por três mecanismos: produção tumoral de citocinas, metabolismo tumoral das citocinas ou metabolismo tumoral de esteróides precursores de esteróides bioativos (OGILVIE, 2004).

No homem, as síndromes paraneoplásicas podem envolver alterações como: a hipercalcemia maligna, a hiponatremia, a síndrome de Cushing ectópica, a acromegalia ectópica, a hipoglicemia, a ginecomastia e outras alterações hormonais, como a alteração de calcitonina e somatostatina (DÍAZ et al., 2008).

Os cânceres não produzem uma síndrome ectópica pela síntese e secreção de esteroides, catecolaminas ou tironinas, a menos que o tumor seja diretamente derivado de uma glândula que normalmente produz esses hormônios. Foi postulado que os hormônios peptídeos são produzidos em pequenas quantidades pela maioria ou por todos os tecidos, agindo de maneira parácrina. Os precursores hormonais produzidos pelas neoplasias em animais de estimação são limitados, mas em seres humanos a lista é extensa (OGILVIE, 2004).

Os principais hormônios afetados por processos neoplásicos humanos são: os fatores hipercalcemiantes, peptídeo correlacionado ao hormônio paratireoideano PTH-rP e 1,25(OH)₂ vitamina D; o hormônio paratireoideano (PTH); a vasopresina; o hormônio corticotrófico (CRH) e o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), o qual em cães está correlacionado a neoplasias pulmonares primárias; o hormônio estimulador de liberação de hormônio de crescimento (GHRH), o hormônio de crescimento (GH) e o lactógeno placentário (hPL); o fator de crescimento similar a insulina tipo II (IGF-II); a gonadotrofina coriônica (HCG); a calcitonina; a somatostatina e o peptídeo intestinal vasoativo (VIP); cada um deles sendo responsável por alterações hormonais paraneoplásicas diferentes, podendo, ou não, estar correlacionada a tipos histológicos de neoplasias (BERGMAN, 2007).

2.2.1 Hipercalcemia

O câncer é a causa mais comum de hipercalcemia em cães e gatos (OGILVIE, 2004). Em humanos é a síndrome paraneoplásica mais frequente, é detectada entre 5 a 20% dos pacientes com câncer e geralmente é uma manifestação da enfermidade generalizada e alcança aproximadamente 40% das causas de hipercalcemia (GÁMEZ et al., 2001).

A hipercalcemia define-se como a concentração de cálcio sérico total corrigido superior a 12 mg/dL ou a concentração sérica de cálcio ionizado superior a 6 mg/dL (MANGIERI, 2009).

Dois mecanismos foram descritos para explicar a hipercalcemia associada ao câncer: hipercalcemia osteolítica local e a hipercalcemia humoral. A primeira, originando hipercalcemia osteolítica local, resulta de um fator liberado localmente produzido pelas células tumorais que atuam reabsorvendo os ossos. Os fatores de reabsorção óssea que agem localmente incluem o fator de necrose tumoral (TNF), linfotóxina, prostaglandinas E3, interleucinas-6 e interleucina-1 (GÁMEZ et al., 2001).

O mecanismo mais importante de hipercalcemia associada a malignidade possui fundo humoral (OGILVIE, 2004). Segundo Gámez et al. (2001), em humanos 56 a 80% dos pacientes afetados a hipercalcemia é secundária a esse mecanismo. Nesta forma, o tumor induz a formação de fatores circulantes que estimulam a reabsorção óssea por osteoclastos e, possivelmente, a reabsorção aumentada de cálcio renal. Entre os mediadores humorais implicados o mais importante é peptídeo relacionado com o PTH (PTH-rP); outros são o fator de crescimento transformante alfa, TNF e interleucina-1. O PTH-rP não é um autêntico hormônio, mas imita a função do PTH.

Quando o hormônio PTH-rP é produzido em excesso, sua ação provoca aumento da atividade de osteoclastos, destruindo a matriz óssea e liberando cálcio para o sangue; aumento da excreção renal de fósforo, causando hipofosfatemia, aumento da absorção renal de cálcio, diminuindo sua excreção e aumentando o conteúdo de cálcio no sangue (mecanismo mediado por AMPc); diminuição da atividade dos osteoblastos e liberação de fatores a partir do osso para favorecer o crescimento da neoplasia (MANGIERI, 2009).

Os tumores associados com a hipercalcemia osteolítica local mais frequentes em medicina veterinária incluem mieloma múltiplo, linfoma e neoplasias mamárias (OGILVIE, 2004). Carcinoma nasal, carcinoma de células escamosas, melanoma, carcinoma tireóideo, tumores paratireóides, carcinoma broncogênico pulmonar, timoma, carcinoma pancreático, carcinoma renal, carcinoma ovariano, carcinoma de bexiga, carcinoma prostático, seminoma, tumor de células de Leydig, adenocarcinoma apócrino dos sacos anais e outros (LOBO e SILVA et al., 2005).

Em cães com linfoma, a hipercalcemia paraneoplásica pode induzir a hipercalcúria, provocando alterações nos túbulos renais e até mesmo o desenvolvimento de urolitíase (FIGHERA et al., 2002). Mangieri (2009) afirma que

em cães, ao invés de hipercalcemia, ocorre hipocalcemia nos casos de carcinoma pancreático e carcinoma hepático.

As hipercalcemias, do ponto de vista clínico, classificam-se em leve (12-15 mg/dL), moderada (15-18 mg/dL) e grave (acima de 18 mg/dL). Inicialmente, os pacientes hipercalcêmicos são assintomáticos. Quando a calcemia está por volta de 15 mg/dL, o paciente começa a manifestar sinais inespecíficos como poliúria, polidipsia, letargia, diminuição do apetite e fraqueza. A partir de 18 mg/dL tem possibilidade de ter convulsões e arritmias com risco de vida (MANGIERI, 2009).

As alterações das funções renais são as manifestações clínicas mais comuns apresentadas pelos caninos. O primeiro sinal é a incapacidade de concentrar a urina, devido à reduzida sensibilidade dos túbulos contorcidos distais e coletores ao hormônio antidiurético (ADH). A progressão da doença manifesta-se como poliúria, polidipsia, vômito, hipostenúria e desidratação (OGILVIE, 2004). Os sinais clínicos mais comuns apresentados pelo sistema nervoso são fraqueza muscular, fasciculações, convulsões, estupor, confusão, coma e constipação. Os sinais relacionados ao aparelho cardiovascular incluem alterações eletrocardiográficas com tendências a bradicardia e hipertensão. Outras alterações apresentadas pelos diferentes sistemas são mineralização de tecidos moles, fraturas ósseas, diminuição do apetite e perda de peso (MANGIERI, 2009).

A abordagem diagnóstica do paciente hipercalcêmico é direta. A primeira etapa deve sempre ser de confirmação da presença de hipercalcemia. Os dados básicos iniciais devem incluir o hemograma, perfil bioquímico sérico, urinálise e radiografias torácicas. O abdômen deve ser avaliado por ultra-sonografia e/ou radiografias (FELDMAN, 2004).

A elevação sérica do PTH medida por imunoensaio sugere hiperparatireoidismo primário. Nível normal de PTH e baixo de fósforo, na ausência de metástases ósseas fazem suspeitar de hipercalcemia humoral e um valor normal de ambos indicaria hipercalcemia local osteolítica. Na hipercalcemia humoral quase sempre se detecta níveis elevados de PTH-Rp (GÁMEZ et al., 2001). Aumentos impressionantes das concentrações de proteína total nos animais hipercalcêmicos, especificamente devido a pico monoclonal são clássicos de mieloma múltiplo (FELDMAN, 2004).

Linfoma é a neoplasia mais comum associada à hipercalcemia. Se os dados iniciais não estabelecerem o diagnóstico, a avaliação da medula óssea e/ou linfonodos deve ser considerada (FELDMAN, 2004).

A terapia definitiva para a hipercalcemia é a remoção da causa do problema. A terapêutica de suporte pode ser necessária para diminuir as concentrações séricas de cálcio durante a espera por diagnóstico definitivo ou para um tratamento definitivo entrar em vigor nos casos em que as causas não possam ser tratadas de forma eficaz (BARBER, 2009). O manejo terapêutico inclui uma adequada reposição de volume e a administração de inibidores da reabsorção óssea (GÁMEZ et al., 2001).

A reidratação é uma medida terapêutica importante. O paciente é geralmente desidratado, já que o cálcio antagoniza a ação do hormônio antidiurético no rim e produz poliúria. Ainda, a hipercalcemia favorece a aparição de vômitos e sonolência que dificulta a ingestão de líquidos e origina um balanço hídrico negativo (GÁMEZ et al., 2001). A reidratação seguida por expansão moderada do volume do fluido extracelular reduz o efeito da desidratação e encoraja a natriurese e a calciurese, o que muitas vezes é suficiente para reduzir de maneira adequada a hipercalcemia (BARBER, 2009).

A solução fisiológica salina, com complemento de potássio, se necessário, é o fluido preferido, uma vez que não contém qualquer adição de cálcio e o sódio é relativamente elevado. A elevada carga de sódio filtrado compete com o cálcio para a reabsorção tubular renal (BARBER, 2009). Na primeira hora administram-se 100 ml/Kg, em seguida, é mantida uma quantidade de 100 a 150 ml/kg nas 24 horas seguintes. Esse procedimento aumenta a filtração glomerular e a calciurese dependente de sódio. A duração da ação calciurética é de 2 a 3 dias (MANGIERI, 2009).

O diurético de alça furosemida promove calciurese e pode ser útil para reduzir as concentrações séricas de cálcio (BARBER, 2009). Inibe indiretamente a reabsorção de cálcio por inibição da bomba de Cl^- na alça ascendente de Henle. Utiliza-se uma dose de 2 a 4 mg/kg, intravenoso ou por via oral, a cada 12 ou 8 horas, após ter assegurado um bom estado de hidratação (MANGIERI, 2009).

Os glicocorticóides reduzem as concentrações séricas de cálcio em animais com hipercalcemia devido a linfomas, mieloma múltiplo, timoma, hipoadrenocorticismo, hipervitaminose D e A e doença granulomatosa. O

mecanismo de ação é pouco compreendido, mas inclui a redução da reabsorção óssea, a diminuição da absorção intestinal e o aumento da excreção renal de cálcio (BARBER, 2009). Emprega-se a prednisolona, na dose de 0,5 mg/kg, por via oral, a cada 12 horas (MANGIERI, 2009).

A mais dramática diminuição de cálcio ocorre em animais com linfoma que apresentam redução no tamanho do tecido neoplásico em função da linfocitólise. É essencial a não utilização dos glicocorticóides antes de obter-se o diagnóstico definitivo, pois ele provoca efeito linfocítico que atrapalha o diagnóstico histopatológico de linfoma, se não o impossibilita. Ainda, os glicocorticóides antes da quimioterapia podem induzir a resistência aos medicamentos citotóxicos, diminuir a taxa de resposta e o tempo de sobrevivência (BARBER, 2009).

A calcitonina é um peptídeo antagonista hormonal do PTH e atua principalmente na inibição da reabsorção óssea. A calcitonina (de salmão) ou a calcitonina (sintética ou calcitonina recombinante do salmão) é a preparação utilizada. A magnitude da queda na concentração de cálcio é imprevisível, com uma duração de ação curta. A resistência a droga frequentemente acontece após o uso por alguns dias (BARBER, 2009). O uso é indicado nas calcemias iguais ou superiores a 15 mg/dL, com dose de 4 a 8 UI/kg, uma a duas vezes ao dia, durante um a dois dias (MANGIERI, 2009).

Os bifosfonatos são análogos estruturais do pirofosfato que se unem aos cristais de hidroxiapatita e inibem a reabsorção óssea osteoclástica e diminuem a eliminação urinária de cálcio e hidroxiprolina (GÁMEZ et al., 2001). Os difosfonatos disponíveis são pamidronato, aminomux e clodronato (BARBER, 2009). O clodronato e o pamidronato inibem o recrutamento e função dos osteoclastos sem afetar a mineralização do novo osteoide (GÁMEZ et al., 2001).

2.2.2 Hipocalcemia

É uma complicação rara em pacientes cancerosos humanos e veterinários. Apenas algumas etiologias foram mencionadas. A hipocalcemia decorrente da deficiência de magnésio pode ocorrer a partir de procedimentos prolongados de drenagem intestinal, hiperalimentação parenteral sem suplemento de magnésio, terapia com cisplatina e doença hepática grave. A hipomagnesemia prejudica o efeito do PTH em seus órgãos-alvos, resultando em hipocalcemia (OGILVIE, 2004).

A síndrome de lise tumoral também pode estar associada com a hipocalcemia secundária às elevações nas concentrações séricas de fosfato, que causam precipitação de cálcio nos tecidos (OGILVIE, 2004). Também pode estar associada com carcinoma de pâncreas e de fígado (MANGIERI, 2009).

Os sinais mais notáveis são relacionados aos efeitos do cálcio sobre o sistema neuromuscular, aumentando a excitabilidade tanto do sistema nervoso central quanto do periférico (BARBER, 2009). Os sinais clínicos podem ser divididos em síndromes agudas e crônicas. As reduções agudas do cálcio podem resultar em depressão, fraqueza, tremores e convulsões, estas últimas podendo se constituir em um quadro terminal. A hipocalcemia crônica pode estar associada com debilidade, depressão, alterações comportamentais (agitação, excitação, rosnado intenso, agressividade, irritabilidade e confusão), distúrbios gastrointestinais e fraqueza muscular (OGILVIE, 2004).

Apesar de rara, quando a hipocalcemia estiver associada com sinais clínicos, a administração de fluidos intravenosos com cálcio deve ser iniciada, seguida pela suplementação oral de cálcio e vitamina D, se necessário (OGILVIE, 2004).

2.2.3 Hipoglicemia

O insulinoma é a neoplasia mais comum associada com a hipoglicemia (glicemia menor que 70mg/dL) em cães e gatos, que é uma síndrome paraneoplásica falsa, devido a esta alteração estar diretamente ligada à origem tumoral. Muitos outros tumores que não afetam as células das ilhotas podem causar hipoglicemia, incluindo carcinoma hepatocelular, hepatoma, tumor plasmocitóide, linfoma, leiomiossarcoma, melanoma bucal, hemangiossarcoma e adenocarcinoma de glândulas salivares (OGILVIE, 2004). Mangieri (2009) acrescenta carcinoma adrenal, leucemia, carcinoma pulmonar, carcinoma mamário e tumores pancreáticos não-beta.

No homem, a hipoglicemia paraneoplásica é rara. Ocorre por tumores distintos como grandes tumores na pleura, grandes tumores mesenquimais abdominais e fibrossarcoma retroperitoneal que são os clássicos. Carcinoma hepático, carcinoma de adrenal e em alguns casos associados a tumores gastrointestinais, genitourinários e linfomas ou mesmo por células neoplásicas isoladas (DÍAZ et al., 2008).

Os mecanismos envolvidos incluem excesso de utilização de glicose pela neoplasia, alterações no metabolismo da glicose, secreção de peptídeos semelhantes à insulina, inibição de hormônios contra-reguladores, alteração da sensibilidade dos receptores insulínicos e aumento da insulina ligada à proteína M (MANGIERI, 2009).

O diagnóstico diferencial mais comum de causas não malignas de hipoglicemia incluem hiperinsulinismo, disfunção hepática, insuficiência adrenocortical, hipopituitarismo, tumor extrapancreático, inanição, sepse e erro laboratorial (OGILVIE, 2004).

Os sinais clínicos de hipoglicemia geralmente são manifestados quando a glicose sanguínea é menor que 45 mg/dL. Os animais com hipoglicemia secundária a neoplasia geralmente apresentam sinais neurológicos. Isso ocorre porque a reserva de carboidratos é limitada no tecido neural, sendo que a função cerebral depende de uma quantidade adequada de glicose (OGILVIE, 2004). Os sinais clínicos de hipoglicemia incluem desorientação, fraqueza, paresia, reflexos anormais, incoordenação muscular, cegueira, convulsões, demência, coma, tremores musculares, taquicardia, taquipnéia, vômitos, polifagia, letargia, ataxia, intolerância ao exercício, dilatação da pupila (KINTZER, 2009).

A hipoglicemia é um estímulo para a produção de catecolaminas, hormônios do crescimento, glicocorticoides e glucagon. Estas substâncias compensam a hipoglicemia por promoverem a glicogenólise. Por isso pode ser difícil de identificar a causa de hipoglicemia em cães e gatos com tumores extrapancreáticos (OGILVIE, 2004).

Para o diagnóstico de insulinoma é necessário que o animal apresente hipoglicemia associada à elevação sérica de insulina em uma determinação simultânea. Se a hipoglicemia não estiver presente na apresentação inicial, o animal deve ser deixado em jejum para observação e os níveis de glicose sanguínea deverão ser determinados a cada 1 a 2 horas até que a hipoglicemia seja documentada. Após a hipoglicemia uma amostra de sangue deverá ser coletada para determinação simultânea da glicose e insulina laboratorial (KINTZER, 2009).

A cirurgia pode ser o tratamento de escolha para tumores que causam hipoglicemia. Como muitos desses tumores são malignos, a cirurgia pode não ser curativa (OGILVIE, 2004).

2.2.4 Eritrocitose

A eritrocitose ou policitemia é uma síndrome paraneoplásica incomum em pacientes com oncológicos veterinários. Quando presente pode ser devido a uma desordem mieloproliferativa primária (policitemia vera) ou por síndrome paraneoplásica. É mais frequentemente relatada em cães e gatos com neoplasias renais (CHILDRESS, 2012).

Geralmente está associada aos hemangioblastomas cerebelares, fibrossarcomas nasais, tumores pulmonares, linfomas, tumores hepáticos como hepatoma, tumores renais (como carcinoma renal), miomas e leiomiomas uterinos e tumor venéreo transmissível (CHILDRESS, 2012).

Quando a eritrocitose é secundária ao aumento da produção de eritropoietina quatro mecanismos podem ser descritos: produção de eritropoietina pelo tumor, indução de hipóxia pelo efeito expansivo do tumor, elaboração de um fator induzido pelo tumor que estimula a produção de eritropoietina ou alteração induzida pelo tumor no metabolismo da eritropoietina (MANGIERI, 2009).

Outras causas não neoplásicas de eritrocitose incluem desidratação, distúrbios pulmonares e cardíacos, desvios venoarteriais, doença de Cushing, administração crônica de corticosteróides e policetemia vera (OGILVIE, 2004).

A policitemia vera é um distúrbio proliferativo que resulta da proliferação de clones precursores das hemácias. A eritrocitose de origem paraneoplásica pode ser distinguida da policetemia vera por não haver pancitose e/ou esplenomegalia, e da policetemia secundária pela ausência de saturação de oxigênio arterial reduzida (CHILDRESS, 2012).

Os cães com policitemia apresentam sinais clínicos vagos que incluem letargia, depressão, anorexia, poliúria e polidipsia (OGILVIE, 2004).

O tratamento de escolha é a remoção cirúrgica do tumor produtor de eritropoietina ou do tumor indutor de hipóxia regional ou sistêmica. As flebotomias podem reduzir temporariamente a carga de hemácias (OGILVIE, 2004).

2.3 Outras síndromes de produção de hormônios ectópicos

2.3.1 Síndrome da secreção inadequada de hormônio antidiurético

A secreção inadequada de hormônio antidiurético (SIADH) é uma das síndromes hormonais ectópicas encontradas com mais frequência e mais bem caracterizadas na medicina humana. Raramente ela ocorre na oncologia veterinária (OGILVIE, 2004).

O câncer que está mais associado com SIADH em humanos é o carcinoma de pulmão; outros tumores associados com o excesso de secreção de ADH são mesotelioma, timoma, linfoma de Hodgkin, carcinoma nasofaríngeo, carcinoma duodenal, carcinoma pancreático, carcinoma de uretra e próstata, carcinoma de útero, leucemia, carcinoma gástrico e tumores cerebrais (FORGA et al., 2005). Em cães, a hiponatremia pela SIADH ainda não está bem esclarecida como uma síndrome paraneoplásica, embora seja associada ao carcinoma de pulmão, neoplasias sólidas, linfomas e leucemias (MANGIERI, 2009).

Os sinais clínicos dependem da velocidade de instalação da hiponatremia mais do que o valor absoluto sérico de sódio (FORGA et al., 2005). Os sinais clínicos são náuseas, vômitos, anorexia e fadiga (MANGIERI, 2009).

A síndrome SIADH se deve à secreção mantida de ADH na ausência de estímulos osmóticos, não osmóticos ou qualquer outra causa de hiponatremia. Ogilvie (2004) acrescenta que a causa da secreção inadequada de ADH é a produção de uma molécula similar ao hormônio antidiurético a partir do tumor.

Caracteriza-se por hiponatremia, hiposmolalidade plasmática, excreção renal de sódio continuada, ausência clínica de depleção de volume e incapacidade para diluir a urina apesar da hiponatremia (GÁMEZ et al., 2001).

Nos pacientes humanos o diagnóstico é feito baseado na apresentação dos sinais clínicos associados aos achados laboratoriais de hiponatremia ($\text{Na} < 135 \text{mmol/L}$), hiposmolalidade plasmática ($< 280 \text{mOsm/kg}$), urina com diluição inferior a máxima ($> 200 \text{mOsm/kg}$) e excreção alta de sódio na urina ($\text{Na} > 30 \text{mmol/L}$) em ausência de tratamento diurético (FORGA et al., 2005). Na medicina veterinária nada foi encontrado a respeito do diagnóstico de SIADH, talvez porque ela seja pouco diagnosticada e descrita.

O tratamento é direcionado para a eliminação da neoplasia. Em adição, a restrição de água para normalizar a osmolalidade sérica pode ser necessária nos casos brandos a moderados. Os casos graves podem ser tratados pela terapia com democlazina e pela administração intravenosa de salina hipertônica (FORGA et al., 2005).

2.3.2 Produção ectópica de hormônio adrenocorticotrópico

Estabelecer tanto o diagnóstico simples como o diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing é um dos problemas clínicos mais importantes da endocrinologia humana. A maioria dos casos de hipercortisolismo endógeno é de origem hipofisária (50 a 80%); tumores ectópicos não hipofisários representam de 10 a 15% dos casos de síndrome de Cushing, sendo a segunda causa mais frequente (FORGA et al., 2005).

A produção ectópica de hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) ou polipéptidos similares é bem descrita na medicina humana em vários tumores, como por exemplo, câncer pulmonar de pequenas células, carcinoide bronquial, tumor de células das ilhotas pancreáticas, carcinoma medular tireoide e feocromocitoma. Na medicina veterinária, este é pouco descrito tendo apenas um caso relatado (OGILVIE, 2004).

Os sinais clínicos são os mesmos do hiperadrenocorticism (OGILVIE, 2004), associados ao excesso da produção de glicocorticóides, sendo os principais polifagia, polidipsia, poliúria, distensão abdominal, aumento do fígado, atrofia e fraqueza muscular, letargia, intolerância ao exercício, mudanças na pele, alopecia, anestro persistente ou atrofia testicular, calcinose cutânea, miotonia, sinais neurológicos e hipertensão (HERRTAGE, 2009).

É imperativo o tratamento da doença primária, se possível, a remoção da neoplasia (MANGIERI, 2009).

2.4 Osteopatia hipertrófica

A osteopatia hipertrófica (OH) é uma síndrome paraneoplásica incomum capaz de afetar diversas espécies animais, principalmente os cães (MORRIS,

DOBSON, 2007). Chamada também de osteopatia hipertrófica pulmonar, osteoartropatia pulmonar, acropaquia e doença de Pierre-Marie (MANGIERI, 2009).

Caracteriza-se pelo desenvolvimento de neoproliferação óssea periosteal difusa nos ossos longos das extremidades, em especial na porção distal, acompanhada ou não por engrossamento da cápsula articular fibrosa (Figura 2) (MANGIERI, 2009). Em humanos, é caracterizada por baqueteamento digital, neoformação óssea no perióstio (em 97% dos casos), especialmente nas diáfises distais dos ossos longos (antebraço e perna), fâcies de aspecto áspero, com pele grosseira, enrugada e oleosa na região frontal, *cutis verticis gyrata* (em 98% dos casos), “pés de elefante” (em 24% dos casos) e seborreia (em 33% dos casos) (BATISTA et al., 2003).

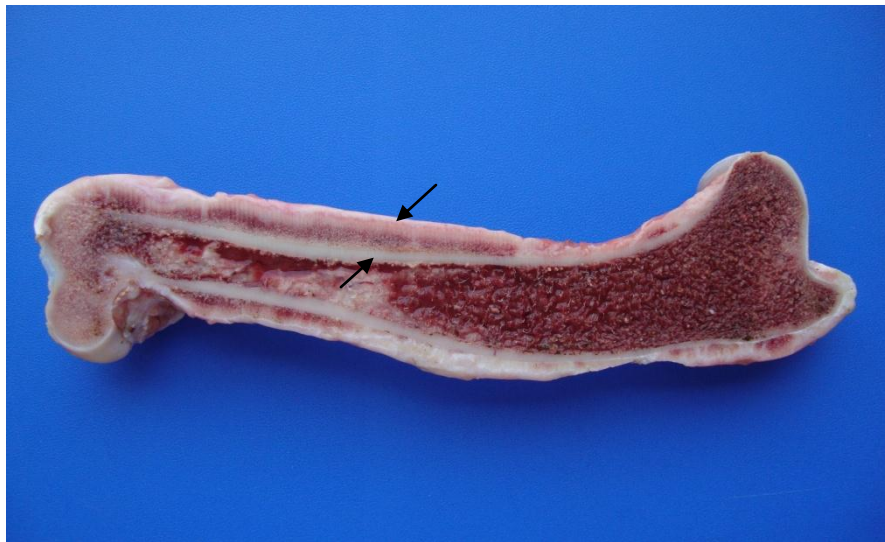


Figura 2 – Corte longitudinal do úmero de um canino, Pastor Alemão, apresentando neoproliferação óssea periosteal difusa (setas), características de osteopatia hipertrófica, secundária à neoplasia pulmonar primária (imagem cedida pelo Laboratório de Patologia Veterinária da UFSM).

A OH ocorre secundariamente a moléstias malignas e não malignas no tórax ou abdômen (Figura 3). Em sua maior parte, os casos se devem a afecção pulmonar neoplásica metastática ou primária (MORRISON, 2002). Outras neoplasias frequentes que apresentam essa síndrome são neoplasias de parede torácica, rabdiossarcoma vesical, carcinoma esofágico, carcinoma renal, carcinoma prostático, carcinoma hepático e carcinoma pancreático (MANGIERI, 2009).

Também tem sido descrita em doenças não neoplásicas como doenças pulmonares crônicas (broncopneumonia, fibrose pulmonar, granulomas e abscessos pulmonares e atelectasia), doenças cardíacas crônicas, endocardite bacteriana, pleurite crônica, granulomas esofágicos e hepatite crônica (MANGIERI, 2009).

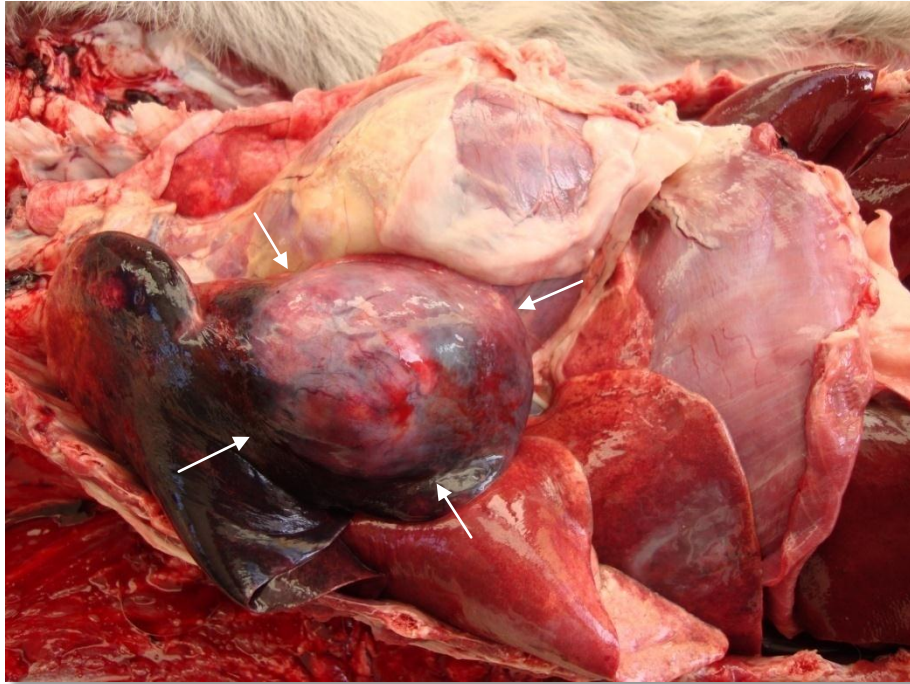


Figura 3 – Neoplasia pulmonar primária (setas) de um canino, Pastor Alemão, que apresentava osteopatia hipertrófica (imagem cedida pelo Laboratório de Patologia Veterinária da UFSM).

A fisiopatologia da OH é desconhecida. Uma causa comumente proposta seria que o reflexo neurovascular autonômico mediado por ramos aferentes do nervo vago ou nervos intercostais resultaria em aumento rápido do fluxo sanguíneo periférico e essa vasodilatação periférica resultaria em uma proliferação suave, lisa a irregular do periósteo em ossos longos, metacarpos e metatarsos (MORRISON, 2002). Mangieri (2009) sugere ainda outro mecanismo que é a produção de moléculas tóxicas pela neoplasia, as quais são liberadas na circulação, e provocam o aumento do fluxo de sangue e anastomoses arteriovenosas e o comprometimento da microcirculação, associados com congestão venosa passiva das zonas afetadas e estimulação da atividade do periósteo adjacente.

Como sinais clínicos, os cães geralmente apresentam letargia, claudicação, relutância em se mover e inchaço das extremidades distais (Figura 4). O início dos sinais clínicos pode ser agudo ou gradual. É comum que os quatro membros sejam afetados (BERGMAN, 2007).



Figura 4 – Membros posteriores apresentando aumento de volume em um canino da raça Sharpei com osteopatia hipertrófica atendido no HVU-UFSM.

Frente a OH devem ser realizadas, primariamente, radiografias torácicas e, caso não haja alteração, radiografias e/ou ultrassonografia abdominal para pesquisa de tumores primários e metástases (BERGMAN, 2007).

As alternativas terapêuticas são remoção do processo neoplásico e/ou neurectomia dos ramos vagais ligados ao órgão afetado, nos casos em que o processo neoplásico não puder ser removido. O calor e a dor na zona afetada diminuem em duas semanas, e a claudicação e os sinais radiográficos levarão de três a quatro meses para diminuírem, mas na maioria dos casos eles não diminuem totalmente. Prednisona (1-2mg/kg/dia) poderá ser utilizada para aliviar os sinais durante certo tempo (MANGIERI, 2009). Quimioterapia também poderá ser associada dependendo do tipo tumoral (MORRISON, 2002).

2.5 Síndromes paraneoplásicas hematológicas

As alterações hematológicas são frequentemente encontradas em pacientes com câncer, e podem resultar do efeito direto do crescimento tumoral ou ser uma síndrome paraneoplásica (CHILDRESS, 2012).

Desordens hematológicas reladas em animais com neoplasias podem ser caracterizadas por diminuições ou incrementos no número absoluto de células na circulação que formam os elementos do sangue, alterações de hemostasia e alterações das proteínas plasmáticas (CHILDRESS, 2012). As alterações hematológicas paraneoplásicas normalmente envolvem a anemia, a policitemia, a leucopenia, a leucocitose, a eosinofilia, a neutrofilia, a trombocitopenia, coagulopatias e hiperglobulinemia (CHUN, 2010).

2.5.1 Anemia

A anemia é uma síndrome paraneoplásica comumente observada em pacientes veterinários. A anemia ocorre por diversas causas como hemorragia, destruição (imunomediada ou doença microangiopática), ou por diminuição da produção (associado à anemia crônica ou doença mieloproliferativa) (CHUN, 2010). Ogilvie (2004) acrescenta supressão medular pelo uso quimioterápico, esplenomegalia, deficiência de vitaminas e de ferro e aplasia eritrocitária pura.

Nem todas essas causas correspondem a síndromes paraneoplásicas. A seguir serão discutidas as causas associadas a síndromes paraneoplásicas.

Na maioria dos animais, não é encontrada a causa clara da anemia, e o diagnóstico de anemia por doença crônica é feito. A anemia por doença crônica é observada habitualmente em animais com tumores metastáticos ou disseminados, sendo causada ou estando associada à meia-vida curta eritrocitária, ao metabolismo e/ou armazenamento desordenado de ferro e à resposta deprimida da medula óssea à eritropoietina em presença de citocinas na doença crônica e inibição da formação de colônias eritroides (OGILVIE, 2004).

A maior parte das anemias dos animais com tumores caracteriza-se por ser hiporregenerativa, normocítica, normocrômica, semelhante à ferropriva. Isso ocorre

não por dieta ferropriva, mas sim por sequestro de ferro pelos macrófagos. No foco inflamatório, os neutrófilos produzem lactoferrina, que é fagocitada pelos macrófagos fazendo com que seu ferro não possa ser reutilizado. Os macrófagos ativados produzem IL-1 e TNF- α que causam indução da produção de apoferritina (uma proteína de fase aguda), que é fagocitada pelos macrófagos, causando o mesmo efeito (MANGIERI, 2009).

No paciente com câncer, a concentração de eritropoietina (EPO) está na faixa normal e também acima daquela de um cão sadio. Contudo, é preciso notar que ocorre produção insuficiente de EPO em relação ao grau de demanda apresentada pelo paciente. É possível que isso se deva a uma deficiência na síntese de RNAm para EPO induzida pelas citocinas da inflamação (TNF- α , IL-1, IL-6 e fator de crescimento transformador- β). Nesses pacientes são produzidos anticorpos anti-EPO, que não permitem sua atividade. Aparentemente, pode haver menor afinidade dos receptores da linhagem vermelha pela EPO, possivelmente causada pela exposição crônica ao TNF- α (MANGIERI, 2009).

O TNF- α inibe a formação de colônias eritróides atuando sobre as células estromais da medula óssea e pela indução de interferon- β . A IL-1 estimula os linfócitos T para produzir interferon- γ . Esse efeito pode ser neutralizado por uma alta concentração de EPO. O óxido nítrico provoca a inibição direta da formação de colônias eritróides. Tudo isso causa menor divisão, diferenciação e maturação de colônias eritróides. A IL-1 aumentada diminui a vida média dos eritrócitos, levando os eritrócitos mais jovens a uma hemólise seletiva dentro do sistema reticuloendotelial (MANGIERI, 2009).

A anemia hemolítica microangiopática, além das alterações citadas na anemia do câncer, inclui alterações morfológicas ou fragmentação do eritrócito durante o percurso percorrido em um vaso sanguíneo anormal (BERGMAN, 2007). Na anemia hemolítica imunomediada ocorre aderência de imunocomplexos ou imunoglobulinas à superfície dos eritrócitos. Essas anemias podem ser observadas em tumores como linfoma, hemangiossarcoma e carcinoma inflamatório agudo de mama (MANGIERI, 2009).

A anemia por hemorragia é associada aos hemangiossarcomas, tumores gástricos e mastocitomas (sangramento do tumor primário ou por úlcera gástrica), mas qualquer tumor que possa romper vasos sanguíneos e resultar em sangramentos deve ser considerado (CHUN, 2010).

Os sinais clínicos da anemia são fraqueza, letargia, inapetência, anorexia, mucosas pálidas, taquicardia (CHUN, 2010). Na anemia hemolítica podemos encontrar mucosas hipocoradas ou ictéricas, icterícia difusa, anorexia, letargia, agitação, febre, dispnéia, hemoglobinúria, hepatoesplenomegalia e hiperesplenismo (BERGMAN, 2007).

O tratamento para a anemia depende da causa. Se hemorragia é a causa subjacente, transfusão e remoção do tumor são indicadas. Se o animal apresentar úlcera gástrica perfurada o tratamento com antiácidos (bloqueadores de H₂) e protetores gástricos (sucralfato) é indicado. Para resolução da anemia hemolítica o controle do tumor primário é sugerido (CHUN, 2010).

2.5.2 Leucocitose

Leucocitose é atribuída ao aumento do número dos subconjuntos de leucócitos (granulócitos, linfócitos e monócitos) no sangue de pacientes com neoplasias (CHILDRESS, 2012).

Leucocitose neutrofílica pode ser atribuída à inflamação crônica ou aguda, à necrose de tecido associada ao tumor ou ao estresse (CHILDRESS, 2012). Foi descrita em linfoma, carcinoma renal, carcinoma de glândulas salivares e fibrossarcoma (MANGIERI, 2009).

Linfocitose pode ocorrer pela inflamação crônica, pela excitação e liberação de epinefrina. Linfocitose é observada principalmente em pacientes com neoplasias malignas linfoides, como linfoma, leucemia linfoblástica e leucemia linfocítica crônica (CHILDRESS, 2012).

Monocitose pode ocorrer por inflamação crônica ou tumoral, necrose de tecido e estresse. É incomum de ser encontrada em animais com câncer, mas pode ser observada em pacientes com desordens mieloproliferativas (CHILDRESS, 2012).

Eosinofilia ou basofilia podem ser secundárias a doenças parasitárias ou alérgicas (CHILDRESS, 2012). A leucocitose eosinofílica foi descrita em adenocarcinoma mamário, mastocitoma e fibrossarcoma (MANGIERI, 2009).

O mecanismo de elevação na contagem leucocitária não está claro, mas pode ser devido à elaboração de fatores de crescimento hematopoiético, por exemplo, fator estimulador de colônias de granulócitos, macrófagos, ou interleucina-3, ou ser o

resultado de necrose tissular e ruptura de granulócitos, com retroalimentação positiva que inicia a produção aumentada de neutrófilos (OGILVIE, 2004).

Não há sinais clínicos específicos desta síndrome. Poderá apresentar sinal se o animal estiver em sepse. O tratamento deve buscar eliminar a condição neoplásica principal (OGILVIE, 2004).

2.5.3 Trombocitopenia e coagulopatias

A trombocitopenia se define como a diminuição da contagem total de plaquetas. Ela é frequentemente encontrada em animais com neoplasias. Até 36% dos pacientes caninos não tratados apresentam trombocitopenia e 39% dos pacientes felinos com diagnóstico de tumor. É especialmente comum em pacientes com tumores hematopoiéticos ou vasculares (CHILDRESS, 2012).

Os mecanismos da trombocitopenia incluem produção diminuída pela medula óssea, sequestro, como na coagulação intravascular disseminada (CID), destruição aumentada de plaquetas nos capilares, consumo excessivo na CID e redução dos fatores de crescimento hematopoiéticos (OGILVIE, 2004).

Normalmente está associada com neoplasias linfoproliferativas, neoplasias de grande tamanho, hemangiossarcoma e neoplasias produtoras de estrógenos (nesse caso não seria uma SP verdadeira) (MANGIERI, 2009). Como linfoma, melanoma, hemangiossarcoma, osteossarcoma, mastocitoma e vários carcinomas (CHUN, 2010).

A incidência de CID em cães com tumores malignos é de aproximadamente 10%. A CID, comumente silenciosa, é caracterizada por excesso de trombina e formação de plasmina, causando o consumo de plaquetas, fatores de coagulação e inibidores, e hiperfibrinólise secundária, relacionada às células neoplásicas que produzem tromboplastina, proteases específicas e fator tecidual através da ação dos monócitos e macrófagos, em resposta a antígenos neoplásicos; e que depositam plaquetas e fibrina (BERGMAN, 2007).

A trombocitopenia também pode ser relacionada ao excesso de microtrombos, que provocam maior consumo de plaquetas e fatores de coagulação, isquemia tecidual e necrose subsequente, dano endotelial com maior depósito de fibrina e plaquetas e anemia hemolítica microangiopática (MANGIERI, 2009), associados, frequentemente, a tumores que causam trombocitopenia, trombocitose,

CID, disfunção plaquetária, mudanças na agregação plaquetária, ou até hipereparinemia, como carcinoma nasal, carcinoma de tireóide, tumores pulmonares primários, carcinomas intra-abdominais, carcinoma inflamatório infiltrativo agudo mamário, mastocitoma e hemangiossarcoma (BERGMAN, 2007).

Os sinais clínicos e achados do exame físico dependem da cavidade do corpo onde o sangramento ou hemorragia esteja ocorrendo (CHUN, 2010).

O tratamento deve-se basear na eliminação da neoplasia. Se for necessária imunossupressão, transfusão de sangue, preferencialmente de plasma rico em plaquetas, e estimulação da produção plaquetária com vincristina a 0,025 mg/kg, intravenoso (MANGIERI, 2009).

2.5.4 Hiperglobulinemia

A hiperglobulinemia, também conhecida como síndrome paraneoplásica de hiperviscosidade sanguínea, é caracterizada pelo aumento na concentração plasmática de proteínas e é comumente diagnosticada em pacientes portadores de neoplasias. A identificação de hiperglobulinemia particularmente é marcada ou persistente, e deve-se mensurar por eletroforese para diferenciar os grupos de proteínas em albumina ou globulinas (α_1 , α_2 , β_1 , β_2 e γ) (CHILDRESS, 2012).

É comumente associada ao mieloma múltiplo, linfoma e leucemia, mas outras neoplasias também já foram descritas (CHUN, 2010). Essas neoplasias induzem a produção de maior quantidade de uma fração de globulinas. Dependendo da neoplasia envolvida, a globulina é afetada com mais frequência. Por exemplo, no mieloma múltiplo são afetadas IgA ou IgG, no linfoma IgG ou IgM (MANGIERI, 2009).

Com o aumento da concentração das globulinas, aumenta a viscosidade do sangue e há maior resistência ao fluxo. Isso causa diferentes sinais e achados, entre os quais se podem incluir alterações retinianas (distensão venosa, descolamento retiniano, hemorragia), alterações hemodinâmicas e vasculares (distensão vascular, estase circulatória e, quando há alteração miocárdica-valvar prévia, o aumento do volume plasmático pode desencadear insuficiência cardíaca congestiva), alterações neurológicas (mudança na conduta, letargia, estupor, ataxia, síndrome vestibular,

convulsões, dor de cabeça) e alterações na coagulação por falha na agregação plaquetária (MANGIERI, 2009).

O tratamento baseia-se na resolução do tumor e, também, pode ser realizado plasmaférese, onde o plasma do paciente é removido e substituído por plasma doador, colóide ou substância cristalóide (CHUN, 2010).

2.6 Febre paraneoplásica

Embora a febre seja uma síndrome paraneoplásica comum em humanos, ela não é bem documentada em pacientes caninos e felinos. A produção de citocinas IL-1, IL-6, TNF- α e interferons pelo tumor é a causa da febre em pessoas (CHUN, 2010). Ogilvie (2004) acrescenta que os tumores podem liberar pirógenos que podem agir no hipotálamo, redefinindo a regulação da temperatura corporal. A febre causada pelos tumores, em geral, é cíclica e intermitente (MANGIERI, 2009).

As neoplasias envolvidas com mais frequência são as secundárias no sistema nervoso central (SNC), primárias ou secundárias no fígado, sarcomas ósseos, linfomas/leucemias, carcinoma de adrenal e hemangiossarcoma (MANGIERI, 2009).

A febre induzida pelos tumores pode ser debilitante, interferindo na qualidade de vida, na resposta à terapia e no tempo de sobrevivência. Geralmente se observam nestes animais manifestações como anorexia, depressão, indisposição e outros sinais clínicos determinados pela doença (OGILVIE, 2004).

O tratamento pode ser clínico com agentes antipiréticos, como a dipirona e anti-inflamatórios não esteroidais. A resolução do tumor comumente resulta no desaparecimento da febre (OGILVIE, 2004).

2.7 Síndromes paraneoplásicas cutâneas

Síndromes paraneoplásicas cutâneas são um grupo de dermatoses não cancerosas associada a uma neoplasia interna. Seu conhecimento pode facilitar a detecção e tratamento antecipado de câncer subjacente. Mais de 30 SP foram identificados na literatura científica humana, mas apenas algumas foram descritas na medicina veterinária. Este fato pode ser devido à menor incidência ou a falha no

reconhecimento da associação de certas lesões cutâneas com a neoplasia (TUREK, 2003).

Quando as doenças de pele são relativamente comuns, podem ser difíceis de classificar como manifestações paraneoplásicas porque surgem sem qualquer relação com uma neoplasia. Assim, na medicina humana, foram propostos critérios específicos que devem ser aplicados para que uma determinada doença cutânea seja considerada uma síndrome paraneoplásica:

- O início ou reconhecimento da neoplasia e da afecção cutânea ocorrem ao mesmo tempo;
- A neoplasia e dermatose seguem um curso paralelo, ou seja, o tratamento completo do tumor na cura das lesões cutâneas e a recidiva incluirá a recorrência da lesão cutânea;
- Um tumor específico está relacionado a uma dermatose específica;
- A associação entre a lesão de pele e o tumor é estatisticamente significativa (Weiss e O'Rourke, 2000 apud LEAL, 2009, p. 22).

As SP descritas em cães e gatos são alopecia, dermatite esfoliativa, dermatofibrose nodular, dermatite necrótica superficial, eritema cutâneo multiforme e pênfigo vulvar ou foliáceo (MANGIERI, 2009). A seguir serão descritas as síndromes paraneoplásicas cutâneas caninas mais encontradas.

2.7.1 Dermatofibrose nodular

A dermatofibrose nodular (DN) é caracterizada pelo desenvolvimento de múltiplos nódulos cutâneos com origem no colágeno em associação com tumores renais (cistoadenocarcinoma, cistoadenoma) e, menos frequentemente, com leiomioma uterino (TUREK, 2003).

A síndrome de Birt-Hogge-Dubé (SBHD) é caracterizada por múltiplas pápulas firmes, em forma de abóboda, distribuídas na face, pescoço e/ou tronco. São lesões hereditárias num padrão autossômico dominante. As doenças internas associadas são neoplasia renal e doença pulmonar. Acredita-se que SBHD compartilha o mesmo desenvolvimento da DN em cães (Vicente et al., 2003 apud LEAL, 2009, p. 33).

Em 1983 foi documentada pela primeira vez em um canino da raça Pastor Alemão (PA), mas desde então é descrito em outras raças como Golden Retriever,

Boxer e sem raça definida (Grosset al., 2005 apud LEAL, 2009, p. 33). Gardiner e Spraker (2008) descreveram um caso na raça Australian Cattle Dog. Porém, como essa doença é rara e ocorre quase que exclusivamente em cães PA, acredita-se ter um fundo hereditário (MOE; LIUM, 1997) com padrão autossômico dominante (TUREK, 2003).

Moe e Lium (1997) publicaram um estudo com 51 cães da raça PA afetados com DN, no qual foi observado que a idade média de diagnóstico da DN associado à alteração neoplásica foi de oito anos e de seis anos para detecção dos primeiros nódulos cutâneos, sem detecção do tumor primário.

A enfermidade caracteriza-se pelo aparecimento repentino de múltiplos nódulos cutâneos. Esses nódulos se localizam na derme até o subcutâneo, são firmes, bem delimitados e o diâmetro varia de vários milímetros a 4cm (MEDLEAU, HNILICA, 2003). Normalmente, os nódulos são não pruriginosos (TUREK, 2003). A pele que os recobre pode apresentar espessamento, hiperpigmentação, alopecia ou úlcera. As lesões são mais comumente encontradas em membros, cabeça e orelhas (Figura 5).

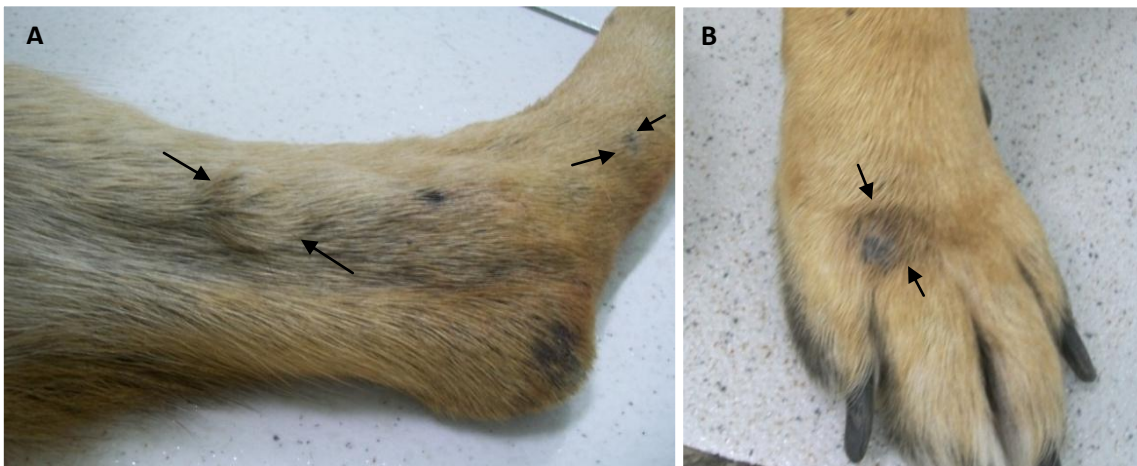


Figura 5 – Nódulos subcutâneos múltiplos em um canino da raça Pastor Alemão de 8 anos de idade com dermatofibrose nodular atendido no HVU-UFSM. Os nódulos, firmes e não pruriginosos, localizados principalmente na extremidade distal dos membros pélvicos (A) e torácicos (B), estavam presentes há vários meses. Este animal apresentava cistoadenoma renal bilateral.

Simultaneamente, há cistos epiteliais renais uni ou bilaterais, cistoadenomas ou cistoadenocarcinomas (MEDLEAU; HNILICA, 2003). Se as lesões da pele forem localizadas nos dígitos ou nas almofadas digitais o animal pode apresentar claudicação (LANGOHR et al., 2002).

Os locais mais comumente metastatizados são linfonodos esternais, fígado, pulmão, linfonodos renais e outros linfonodos abdominais (MOE; LIUM, 1997).

Deve-se suspeitar de DN em cães adultos da raça PA quando apresentar nódulos firmes, não dolorosos envolvendo as extremidades, cabeça ou orelhas. A biópsia dos nódulos deverá ser realizada como diagnóstico primário (TUREK, 2003), associado com radiografias, ultrassonografia abdominal ou laparotomia exploratória para detecção da neoplasia primária (MEDLEAU; HNILICA, 2003).

Não há tratamento curativo ou profilático, exceto a excisão cirúrgica dos nódulos cutâneos e nefrectomia unilateral quando só um dos rins é afetado (SCOTT et al., 1996). Porém, dada a natureza bilateral da neoplasia renal, a nefrectomia unilateral raramente é curativa e, portanto, a esperança de vida não parece depender de um diagnóstico precoce (LEAL, 2009).

A medição separada da taxa de filtração glomerular de cada rim através da cintilografia renal possibilita decidir qual o rim está mais afetado para auxiliar na decisão de qual deverá ser removido quando os dois apresentam alterações (LEAL, 2009). Outra alternativa seria o transplante renal, contudo essa técnica põe em discussão questões éticas e práticas (MOE; LIUM, 1997).

Apesar do avanço da doença ser lento, o prognóstico a longo prazo é reservado a desfavorável. O tempo médio de sobrevida desde a primeira observação é de dois anos e meio (TUREK, 2003).

2.7.2 Dermatite necrolítica superficial

A dermatite necrolítica superficial (DNS) é uma SP rara em cães e está associada a tumores pancreáticos (CHUN, 2010). Também denominada como síndrome hepatocutânea, eritema migratório necrolítico superficial, necrose epidérmica metabólica e dermatopatia diabética (MEDLEAU; HNILICA, 2009).

Até o presente momento, de nove cães com glucagonomas relatados apenas dois apresentaram DNS como síndrome paraneoplásica (MIZUNO et al., 2008).

Além das neoplasias pancreáticas, DNS pode estar relacionada a hipoaminocidemia (CHUN 2010) e doença hepática crônica (MEDLEAU; HNILICA, 2009). March et al. (2004) acrescentam que a administração de fenobarbital e a cirrose hepática também podem causar DNS.

Em humanos, essa doença é conhecida como eritema migratório necrolítico (EMN). Ela é uma erupção cutânea distinta que acompanha o tumor de células alfa do pâncreas secretor de glucagon denominado de glucagonoma (TUREK, 2003).

Pacientes humanos desenvolvem pápulas e máculas eritematosas que progridem para erosões e necrose epidérmica. Normalmente é acompanhada por concentrações séricas elevadas de glucagon, intolerância à glicose ou diabetes melito, hipoaminoacidemia, estomatite, diarreia e perda de peso. EMN é uma característica comum da constelação de sintomas conhecidos como síndrome do glucagon. A dermatose também ocorre em uma pequena proporção de pessoas sem tumores pancreáticos que sofrem de doença hepática benigna ou maligna, enteropatia ou pancreatite crônica (TUREK, 2003).

Dermatite necrolítica superficial em cães compartilha muitas características com EMN; no entanto, em contraste às pessoas, em cães parece ocorrer muito mais comumente em associação com hepatopatia do que com neoplasia, dando origem ao nome familiar de síndrome hepatocutânea (TUREK, 2003).

O mecanismo preciso subjacente ao desenvolvimento da doença de pele na síndrome do glucagonoma permanece desconhecido, mas um dos mecanismos propostos é que glicogênese induzida pelo glucagonoma de aminoácidos resulta em hipoaminoacidemia, que pode induzir necrose do queratinócito através da deficiência de proteína epidérmica (MIZUNO et al., 2008).

As lesões cutâneas da DNS associada à hepatopatia são idênticas as síndromes paraneoplásicas secundárias ao glucagonoma, sugerindo que os mecanismos de patogênicos provavelmente são semelhantes nas duas formas de DNS (Gross et al., 2005 apud LEAL 2009, p.53).

As lesões cutâneas caracterizam-se por eritema pruriginoso discreto a grave, crostas, exsudato, ulceração e alopecia (CHUN, 2010), descamação, erosões ao redor da boca e dos olhos e nos membros distais. As lesões também podem atingir o pavilhão auricular, cotovelos, jarrete, genitália externa, ventre e cavidade oral. A região plantar apresenta hiperqueratose discreta a grave (MEDLEAU; HNILICA, 2009).

Os diagnósticos diferenciais são demodicose, piodermite, pênfigo foliáceo, lúpus eritematoso sistêmico, dermatose responsiva ao zinco, erupção medicamentosa e linfoma epiteliotrófico cutâneo (MEDLEAU,; HNILICA, 2009).

O diagnóstico deve ser baseado nos dados do exame físico, avaliação laboratorial, ultrassonografia abdominal, biópsia das lesões cutâneas e do fígado quando apresentar lesão. O hemograma normalmente revela anemia arregenerativa, normocítica, normocrômica. Os exames bioquímicos geralmente demonstram aumentos das enzimas hepáticas, principalmente, fosfatase alcalina e alaninaaminotransferase. Hipoalbuminemia, hiperglicemia e hipoaminacemia também são encontradas (SCOTT et al., 1996). Estas anormalidades laboratoriais não são específicas para tumores secretores de glucagon (TUREK, 2003).

A ultrassonografia é uma importante ferramenta para o diagnóstico. É um método não invasivo e pode investigar a morfologia dos órgãos abdominais. A demonstração de massa pancreática num cão que apresente sinais de DNS é altamente sugestiva de glucagonoma, porque outros tumores pancreáticos como insulinoma, somatostatina, gastrinoma e polipeptidoma estão associados a sinais clínicos e laboratoriais diferentes (Cerundolo et al., 1999 apud LEAL, 2009, p.53). Além das células alfa pancreáticas a glucagina também é produzida pelo estômago e duodeno, por isso a avaliação deve ser exploratória de todo abdômen (TUREK, 2003).

Em medicina humana, técnicas avançadas para diagnóstico são utilizadas como, ressonância magnética e tomografia computadorizada (Cerundolo et al., 1999, apud LEAL, 2009, p.53). Na medicina veterinária esses meios na maioria das vezes não estão disponíveis e laparotomia exploratória poderá ser indicada se o diagnóstico de neoplasia hepática ou pancreática não puder ser realizado por meio dos exames não invasivos (MEDLEAU; HNILICA, 2009).

Biópsias de pele e de fígado podem ser necessárias para confirmar o diagnóstico. A biópsia de pele deve ser realizada nas áreas com placas eritematosas com média a moderada aderência de crostas, enquanto que as áreas ulceradas deverão ser evitadas (Gross et al., 2005, apud LEAL, 2009).

O tratamento, quando a causa primária for glucagonoma ressecável, baseia-se na extirpação cirúrgica do tumor, que poderá ser curativa (MEDLEAU, HNILICA, 2009). Nos pacientes humanos, a ressecção cirúrgica do glucagonoma é um tratamento geralmente eficaz que resulta na resolução rápida e durável das lesões

cutâneas. Embora a maioria dos pacientes apresente metástases no momento do diagnóstico, a ressecção parcial é recomendável para diminuir a carga tumoral e alívio dos sintomas em 75% dos casos (TUREK, 2003).

A suplementação parenteral com aminoácidos é o tratamento sintomático preferido para animais com doença hepática, podendo prolongar a vida por vários meses, devendo ser feita a administração endovenosa de solução de aminoácidos a 10% ao longo de 6 a 8 horas. Repetir os tratamentos a cada 7 a 10 dias. Deve-se observar melhora acentuada das lesões cutâneas dentro de uma semana. Como alternativa, a suplementação oral com três a seis gemas de ovo por dia, zinco e ácidos graxos essenciais pode melhorar as lesões cutâneas em alguns animais, porém tais procedimentos normalmente não são tão eficazes quanto a terapia endovenosa (MEDLEAU; HNILICA, 2009).

Em humanos a utilização de somatostatina, inibidora de glucagina e a somatostatina análoga de longa ação estão associadas a uma melhora significativa dos sinais de EMN (TUREK, 2003). O uso de somatostina em cães ainda não foi comprovado (SCOTT et al., 1996). Mizuno et al. (2008) descreveram o uso do análogo da somatostatina, na dose de 2 µg/kg por duas semanas, mas a resposta foi mínima e o tratamento foi suspenso.

O tratamento com doses anti-inflamatórias de prednisona pode melhorar temporariamente as lesões cutâneas, porém alguns cães com DNS são sujeitos a diabetes após o uso do glicocorticóide (MEDLEAU; HNILICA, 2009).

Tratamento tópico, como xampu queratolítico ou umidificante, pode contribuir na recuperação das lesões cutâneas. Se o animal apresentar infecção secundária por bactérias, dermatófitos ou leveduras deve ser feita terapia com medicamentos apropriados (MEDLEAU; HNILICA, 2009).

Os cães com DNS com doença hepática associada são casos mais complicados. A menos que a hepatopatia seja ligada a ingestão de micotoxinas, ou com a ingestão de anticonvulsivos (fenobarbital) ou outras causas que podem ser removidas o animal pode ser curado (SCOTT et al., 1996).

O prognóstico geralmente é sombrio devido ao tratamento impossível da doença interna e ao elevado índice metastático do glucagonoma, sendo os principais alvos o fígado, linfonodos hepáticos e mesentéricos (Allenspach et al., 2000, apud LEAL, 2009, p. 55).

2.8 Síndromes paraneoplásicas neurológicas

As neuropatias paraneoplásicas são distúrbios raros em cães, mas representam morbidade significativa e servem como importantes indicadores diagnósticos e prognósticos (RODIGHERI, 2008).

As alterações paraneoplásicas neurológicas afetam apenas 1% dos pacientes humanos com neoplasias e precedem seu diagnóstico em aproximadamente dois terços desses pacientes. São provavelmente subestimados devido ao seu difícil diagnóstico (Bonagura, Kirk, 1995, apud LEAL, 2009, p. 18). A incidência de SP neurológicas na veterinária é desconhecida (MORRISON, 2002).

No homem e no cão, as afecções paraneoplásicas afetam mais o sistema nervoso periférico do que o sistema nervoso central. As neuropatias periféricas paraneoplásicas já foram encontradas em cães com linfoma, leucemia mielomonocítica, insulinooma, adenocarcinomas prostáticos e pancreáticos, enquanto que as neuromiopatias paraneoplásicas foram observadas em timoma, carcinoma brônquico, linfoma, carcinoma biliar, adenocarcinoma intestinal e seminoma simultâneo a adenocarcinoma de glândulas perineais (Bonagura, Kirk, 1995, apud LEAL, 2009, p.19).

Sabe-se que as neoplasias podem induzir o desenvolvimento de lesões no sistema nervoso mediante efeitos indiretos ou paraneoplásicos, ou seja, na ausência de compressão tecidual, infiltração local primária ou metastática. Nessas condições, não são detectadas células tumorais nas diferentes estruturas neuronais, incluindo cérebro, medula espinhal, nervos cranianos, nervos periféricos ou junções neuromusculares (Braund, 1990, apud RODIGHERI, 2008, p.819).

As alterações neurológicas paraneoplásicas em cães normalmente são as polineuropatias, raras, e a miastenia grave (BERGMAN, 2007).

Os principais sinais clínicos das SP neuromusculares são fraqueza, intolerância a exercícios, hipotonia muscular, paresia ou paralisia de membros torácicos e/ou pélvicos, atrofia muscular neurogênica e reflexos espinhais reduzidos ou ausentes (Braund, 1990, apud RODIGHERI, 2008, p.819).

As neoplasias malignas podem induzir síndromes neurológicas paraneoplásicas clínicas ou subclínicas. Dessa forma, é importante incluir as SP neurológicas no diagnóstico diferencial de cães idosos com distúrbios neurológicos,

bem como incentivar pesquisas relacionadas a patogenia, métodos de diagnóstico e tratamento de tais alterações em animais (RODIGHERI, 2008).

2.8.1 Miastenia grave paraneoplásica

É uma síndrome paraneoplásica rara, mas é mais comum em pacientes com timoma, apesar de já ter sido descrita associada a carcinoma colangiocelular, linfoma, osteossarcoma (CHUN, 2010), adenocarcinoma de saco anal e tumores pulmonares primários (TAYLOR, 2006).

A miastenia grave (MG) é um distúrbio que se caracteriza por transmissão neuromuscular ineficiente secundária a uma redução nos receptores da acetilcolina na membrana muscular pós-sináptica, que resulta em fraqueza muscular e fadigamento excessivo (INZANA, 2004).

A Miastenia Grave Adquirida (MGA) é um distúrbio imunomediado em que são direcionados anticorpos contra receptores de acetilcolina na junção neuromuscular. Anticorpos ligam-se aos receptores, reduzindo a sensibilidade da membrana pós-sináptica ao transmissor da acetilcolina (TAYLOR, 2006).

Cães adultos ou idosos portadores de timomas podem apresentar miastenia grave, que também é frequentemente observada em humanos portadores desta neoplasia (BANDARRA et al., 2000). Acredita-se que os anticorpos produzidos contra as células do timo com defeito são semelhantes aos produzidos para o receptor de acetilcolina (DELAHUNTA; GLASS, 2009).

Os distúrbios imunomediados concomitantes são comuns em cães com MG, incluindo trombocitopenia imunomediada, anemia hemolítica imunomediada, hipoadrenocorticism e polimiosite, etambém associada ao hipotireoidismo e hipoadrenocorticism, o que justifica a avaliação da função tireoidiana e adrenal nesses pacientes (TAYLOR, 2006). Também deve ser realizada uma avaliação geral contendo hemograma, perfil bioquímico e urinálise (PENDERIS, 2006).

Os sinais clínicos da MG incluem leve a severa fraqueza muscular, disfagia, regurgitação e pneumonia por aspiração secundária ao megaesôfago (CHUN, 2010).

Atualmente, o principal critério para diagnosticar todas as formas de miastenia adquirida em cães é a demonstração de anticorpos séricos que reagem com a α -bungarotoxina extraída dos receptores da acetilcolina. Contudo, cerca de 15% dos

animais em que se suspeita de miastenia são soronegativos para estes anticorpos (INZANA, 2004).

É possível obter outra evidência confirmatória para o diagnóstico pela demonstração de aumento da força muscular após administração do agente anticolinesterásico de ação curta cloreto de edrofônio (Tensilon[®]) ou pelo achado de uma resposta muscular evocada reduzida após estimulação nervosa repetitiva (INZANA, 2004). Esse fármaco inibe a hidrólise enzimática da acetilcolina na junção neuromuscular, aumentando a concentração efetiva desse neurotransmissor e a duração de seu efeito na fenda sináptica, o que maximiza as chances de interações bem-sucedidas entre a acetilcolina e seu receptor (TAYLOR, 2006).

Grande parte dos animais apresenta melhora evidente dos sinais clínicos, por exemplo, resolução da fraqueza muscular, dentro de 30 a 60 segundos após a administração e o efeito dura aproximadamente 5 minutos. Alguns cães com outros distúrbios miopáticos e neuropáticos também podem apresentar melhora, mas uma resposta dramática inequívoca é muito sugestiva de miastenia grave. A ausência de resposta, no entanto, não descarta a MG (TAYLOR, 2006).

É indicado que todos os pacientes sejam submetidos a radiografias do tórax para determinar a presença de megaesôfago, a presença de pneumonia por aspiração, e procurar um possível timoma (DELAHUNTA; GLASS, 2009).

No diagnóstico diferencial as principais doenças a serem consideradas estão o botulismo, envenenamento por toxina de serpente, paralisia causada pelo carrapato e intoxicação por colinesterase (PLATT; SHELTON, 2004).

A remoção cirúrgica do tumor esta associada à melhora dos sinais clínicos, contudo a remissão da produção de anticorpos contra acetilcolina nem sempre é observada e o tratamento para MG deve ser realizado (INZANA, 2004).

O tratamento da MG consiste em melhorar a transmissão neuromuscular com o uso de anticolinesterásicos e supressão do sistema imunológico. Anticolinesterásicos como neostigmina, piridostigmina e ambenônio são os fármacos-padrão usados no tratamento sintomático da miastenia. Brometo de piridostigmina é o anticolinesterásico mais comum utilizado na dose de 0,5-3,0mg/kg a cada 8 a 12 horas, por via oral (VO). A dose ótima é determinada de forma empírica, através de aumentos graduais até remissão da sintomatologia (NETO; MÓDOLO, 1993).

Em um estudo de 41 casos de timoma associado à miastenia grave em humanos, concluiu-se que o prognóstico da miastenia grave secundária a timoma é relativamente favorável e a taxa de sobrevivência é boa. O prognóstico depende principalmente das características do timoma, se invasivo ou não, na sua excisão total e precoce, e se há resposta à terapia para a miastenia grave (ASSIS et al., 1999).

2.8.2 Neuropatia paraneoplásica

Mononeuropatias e polineuropatias, clínicas e subclínicas, tem sido descritas associadas a várias neoplasias. Acredita-se que tais neuropatias representam mais uma influência indireta que um efeito direto da neoplasia primária (DEWEY, 2006).

A patogênese dessa condição é desconhecida, mas várias hipóteses são propostas. Entre as explicações incluem-se produção de algum fator neurotóxico pelo tumor, distúrbio no metabolismo de axônios e/ou de células de Schwann induzido pelo tumor e reação imunológica frente ao antígeno tumoral e de elementos do nervo periférico (DEWEY, 2006). Além desses mecanismos, acredita-se na participação de citocinas pró-inflamatórias e na influência das vasculopatias na patogênese das SP neurológicas (KUNTZER et al., 2004).

Os principais tumores associados às neuropatias com SP em humanos são carcinoma broncogênico, carcinoma mamário e linfoma (ALTAHA; ABRAHAM, 2003). Braund et al. (1990 apud RODIGHERI, 2008, p.821) demonstraram a presença de lesões degenerativas em nervos periféricos de 59% dos cães com carcinoma broncogênico, 59% com adenocarcinoma mamário, 48% com melanoma, 47% com insulinoma, 39% com osteossarcoma e 32% com mastocitoma. Mangieri (2009) acrescenta adenocarcinoma de tireoide, carcinoma de tireóide, neoplasia pulmonares primárias, linfoma, leucemia, mieloma múltiplo, hemangiossarcoma, carcinoma pancreático, leiomiossarcoma e adenocarcinoma prostático.

Os sinais clínicos são diversos, variando desde uma neuropatia subclínica até tetraplegia grave decorrente de lesão de neurônio motor inferior (DEWEY, 2006). Os principais sinais clínicos relatados são fraqueza, intolerância ao exercício, hipotonia muscular, paresia ou paralisia de membros torácicos e /ou pélvicos, atrofia muscular neurogênica e reflexos espinhais reduzidos ou ausentes (Braund et al., 1990, apud RODIGHERI, 2008, p.821).

O diagnóstico de SP neurológica é extremamente difícil, mas deve avaliar o histórico, o exame físico e neurológico, a exclusão de outras enfermidades que possam ocasionar neuropatias e eletroneuromiografia (Mariani et al., 1999, apud RODIGHERI, 2008, p.821).

O tratamento é direcionado à neoplasia primária. Não há tratamento específico para a neuropatia. O clínico deve observar que algumas drogas antineoplásicas podem causar neuropatia, como a vincristina. O prognóstico atualmente é desconhecido. Em humanos com neuropatia paraneoplásica, o prognóstico frequentemente é desfavorável. O sucesso do tratamento da neoplasia primária depende muito do tipo e da localização do tumor (DEWEY, 2006).

2.9 Ulceração gastrointestinal paraneoplásica

As ulcerações gastroduodenais como síndrome paraneoplásica não são comuns, porém devem ser incluídas nos diagnósticos diferenciais. Juntamente com os tumores gastroduodenais, os mastocitomas e gastrinomas devem ser investigados (OGILVIE, 2004). Estes dois tumores estimulam a secreção de ácido gástrico através da liberação de histamina e ativação dos receptores gástricos H₂ ou através da liberação de gastrina que produz hiperacidez gástrica, ulceração duodenal, esofagite e diarreia (WILLARD, 2006).

A úlcera gástrica e duodenal é a síndrome paraneoplásica mais comum associada ao mastocitoma devido ao excesso de liberação de histamina (BERGMAN, 2007). Os gastrinomas são tumores das ilhotas pancreáticas que secretam uma quantidade aumentada de gastrina (OGILVIE, 2004).

Num estudo realizado na medicina humana, observou-se que tumores pulmonares, pancreáticos, prostáticos, linfáticos apresentam um grau de atrofia nas vilosidades do intestino delgado que acabam acarretando síndrome de má absorção em mais da metade dos casos (LEAL, 2009). As manifestações clínicas são caracterizadas por vômitos, letargia, anorexia, perda sanguínea e dor abdominal (BERGMAN, 2007).

Os mastocitomas podem assemelhar-se a qualquer lesão cutânea, assim todas as massas ou nódulos devem ser citologicamente examinados. Para o diagnóstico de úlcera gástrica ou duodenal poderá ser realizado endoscopia, e se for

observado erosão duodenal multifocal sugere-se a presença de gastrinoma ou se não existir outra causa provável as concentrações séricas de gastrina deverão ser realizadas (WILLARD, 2006).

O tratamento dependerá da gravidade da lesão e da identificação de uma possível causa subjacente. Animais com úlcera gastroduodenal sem risco de vida, por exemplo, sem evidência de anemia profunda, choque, sepse, dor abdominal intensa ou depressão, podem receber o tratamento sintomático, se a causa for conhecida. O tratamento sintomático (com antiácidos, antagonistas de receptores H_2 , inibidores da bomba de prótons, sucralfato, fluidos parenterais, retirada do alimento, nutrição parenteral) é geralmente bem sucedido (WILLARD, 2006).

Nos animais com gastrinoma, o tratamento com antagonistas de H_2 é paliativo, por meses. Os animais com alterações nas concentrações séricas de gastrina podem necessitar de doses mais altas e/ou antagonistas de receptores H_2 mais potentes, por exemplo, famotidina ou inibidores da bomba de prótons, por exemplo, omeprazol (WILLARD, 2006).

2.10 Glomerulonefrite paraneoplásica

Em humanos, na urinálise, de 6 a 10% dos pacientes com câncer apresentam glomerulonefrite e proteinúria, caracterizando glomerulonefrite paraneoplásica. Normalmente está associada ao carcinoma de pulmão e ao carcinoma gastrointestinal. Na medicina veterinária, a glomerulonefrite paraneoplásica é incomum, porém, tem sido relatada em cães com policitemia vera e leucemia linfocítica (BERGMAN, 2007).

Pode ser secundária à deposição de imunocomplexos nos glomérulos renais ou hipercalemia (OGILVIE, 2004), bem como por deposição de substância amilóide e de paraproteínas. Por exemplo, os efeitos do mieloma múltiplo na função renal incluem insuficiência renal secundária à deposição de proteína do mieloma nos ductos coletores, deposição de amiloide, síndrome de Fanconi, diabetes insípido nefrogênico e síndrome nefrótica (LEAL, 2009).

A resolução das neoplasias resulta na melhoria das afecções renais paraneoplásicas desde que a lesão renal seja reversível (Bonagura, Kirk, 1995, apud LEAL, 2009, p. 21).

3 CONCLUSÃO

Atualmente, com a maior longevidade dos animais de companhia, a casuística de pacientes oncológicos nas clínicas e hospitais veterinários está cada vez maior. Devido a isto, o número de pacientes portadores de síndromes paraneoplásicas também tem aumentado. O diagnóstico das síndromes paraneoplásicas nem sempre é possível, ora por necessitar de alguns exames mais acurados, que acarretam em alto custo, ora por desconhecimento dos profissionais da área em relação a isso. A não identificação das síndromes paraneoplásicas é a grande causadora do desconhecimento da sua incidência exata.

Quando o diagnóstico é obtido, poderá ser instituída a terapia da síndrome paraneoplásica e da neoplasia. Se o tratamento for precoce ele poderá acrescentar qualidade e maior tempo de sobrevivência ao paciente, oportunizando satisfação e reconhecimento pelo proprietário da qualidade do atendimento veterinário.

A área da oncologia veterinária é muito ampla, ainda necessita de muitos avanços e pesquisas para melhor elucidar as patogenias das síndromes paraneoplásicas, pois muitas delas ainda não estão bem definidas. Quanto maiores as informações sobre as síndromes paraneoplásicas e melhor capacitação profissional, melhores serão as respostas ao tratamento e melhor resultado final poderá ser obtido.

4 REFERÊNCIAS

ALTAHA, R.; ABRAHAM, J. Paraneoplastic neurologic syndrome associated with occult breast cancer: a case report and review of literature. **Breast Journal**, Jacksonville, FL, v.9, n.5, p.417-419, 2003.

ANTUNES, M.I.P.P.; MORENO, K. Manejo da caquexia paraneoplásica em cães e gatos. **Arquivo Ciências Veterinária Zoológica**. UNIPAR, Umuarama, v. 12, n. 2, p. 157-162, 2009.

ASSIS, J.L. et al. Myasthenia gravis and thymoma: evaluation of 41 patients. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v.57, n.1, 1999.

BANDARRA, E.P. et al. Timoma em cão. Relato de caso. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v.37, n.5, 2000. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1413-5962000000500010&script=sci_arttext>. Acesso em: 02 maio, 2012.

BARBER, J.P. Investigação de hipercalcemia e de hipocalcemia. In: MOONEY, C.T.; PETERSON, M.E. **Manual de endocrinologia canina e felina**. 3.ed. São Paulo: Roca, 2009. cap. 5, p. 31-50.

BATISTA, A.A.P., et al. Osteoartropatia hipertrófica primária: relato de caso e revisão da literatura. **Radiologia Brasileira**, São Paulo, v.36, n.3, p. 183-186, 2003.

BERGMAN, P.J. Paraneoplastic syndromes. IN: WITHROW, S.J.; VAIL, D.M. **Small animal clinical oncology**. 4.ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007. chap. 5, p.77-89.

BIEBUYCK, J. F. The metabolic response to stress: an overview and update. **Anesthesiology**, Winston-Salem, v. 73, p. 308-327, 1990.

CARCIOFI, A.C.; BRUNETTO, M.A. Alterações metabólicas e manejo nutricional do paciente com câncer. IN: DALECK, C.R.; DE NARDI, A.B.; RODASKI, S. **Oncologia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2009. cap. 38, p. 572-595.

CHILDRESS, M.O. Hematologic abnormalities in the small animal cancer patient. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, Maryland Heights, n.42, p. 123-155, 2012.

CHUN, R. Paraneoplastic syndromes. HENRY, C.J; HIGGINBOTHAM, M.L. **Cancer management in small animal practice**. Maryland Heights: Elsevier, 2010. chap.11, p. 94-100.

COSTA, L.J.M; VARELLA, P.C.S; GIGLIO, A. Weight changes during chemotherapy for breast cancer. **Revista Paulista de Medicina**, São Paulo, v.120, n.4, p.113-120, 2002.

CULLEN, J.M. et al. An overview of cancer pathogenesis, diagnosis and management. In: MEUTEN, D.J. **Tumors in domestic animals**. 4.ed. Iowa: Iowa Estate, 2002. chap.1, p.22-24.

DELAHUNTA, A; GLASS, E. Lower motor neuron: spinal nerve, general somatic efferent system. In: _____. **Veterinary neuroanatomy and clinical neurology**.3.ed. Missouri: SaundersElsevier, 2009. chap. 5, p. 93-95.

DEWEY, C.W. Doenças do sistema nervoso periférico: mononeuropatias e polineuropatias. In: _____. **Neurologia de cães e gatos: guia prático**. São Paulo: Roca, 2006. cap. 12, p. 226-228.

DÍAZ, R., et al. Paraneoplastic hyperinsulinism and secondary hypoglycaemia in a patient with advanced colon cancer: a rare association. **World Journal of Gastroenterology**, Beijing,v.14, n.12, p.1952-1954, 2008.

FELDMAN, E.C. Sistema endócrino. ETTINGER, S.J; FELDMAN, E.C. **Tratado de medicina interna veterinária**. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. v.2, cap.149, p.1454-1474.

FIGHERA, R.A., SOUZA, T.M.; BARROS, C.S.L. Linfossarcoma em cães. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.32, n.5, p. 895-899, 2002.

FORGA, L.; ANDA, E.; ESTEBAN, J.P.M. Síndromes hormonales paraneoplásicas. **Anales del sistema sanitario de navarra**, Pamplona, v.28, n.2, p.213-226, 2005.

FUCHS, V. et al. Original. Evaluación del impacto de um tratamiento nutricional intensivo sobre el estado nutricional de pacientes com câncer de cabeça y cuello em estágio III y IV. **Nutrición Hospitalaria**, México, v. 23, n.2, p. 134-140, 2008.

GÁMEZ, B.J.; LUCAS, M.D.G.; RODRÍGUEZ, M.G. Cáncer de pulmón y síndromes paraneoplásicos. **Annales de Medicina Interna**, Madrid, v.18, n.8, p.440-446, 2001.

GARDINER, D.W.; SPRIKER, T.R. Generalized nodular dermatofibrosis in the absence of renal neoplasia in an Australian cattle dog. **Veterinary Pathology**, v.45, n.6, 2008.

HAMILL, R. J. The physiologic and metabolic response to pain and stress. In: HAMILL, R. J.; ROWLINGSON, J. C. **Handbook of critical care pain management**. New York: McGraw-Hill, 1994. p. 39-53

HERRTAGE, M.E. Hiperadrenocorticismo canino. In: MOONEY, C.T; PETERSON, M.E. **Manual de endocrinologia canina e felina**. 3.ed. São Paulo: Roca, 2009. cap. 15, p. 207-216.

INZANA, K. D. Distúrbios dos nervos periféricos. ETTINGER, S.J; FELDMAN, E.C. **Tratado de medicina interna veterinária**. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. v.1, cap.108, p.699-719.

KINTZER, P.P Diagnóstico e tratamento do insulinoma. In: MOONEY, C.T; PETERSON, M.E. **Manual de endocrinologia canina e felina**. 3.ed. São Paulo: Roca, 2009. cap. 20, p. 243-248.

KUNTZER, T. et al. Clinical features and pathophysiological basis of sensory neuropathies. **Muscle & Nerve**, Charlottesville, v.30, p.255-268, 2004.

LANGOHR, I.M. et al. Cistoadenocarcinoma renal e dermatofibrose nodular em cães Pastor Alemão: 4 casos. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.32, n.4, p. 621-626, 2002.

LEAL, D.R.B.da S. **Síndromes paraneoplásicas cutâneas no cão e no gato: revisão bibliográfica e estudo de casos**. 2009. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) Universidade Técnica de Lisboa – Faculdade de Medicina Veterinária, Lisboa, 2009.

LESTER, P.; GAYNOR, J. S. Management of cancer pain. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Maryland Heights, v. 30, n. 4, 2000.

LOBO e SILVA, M.A.M.et al. Níveis de cálcio sérico de cadelas portadoras de tumor de mama. **Boletim de Medicina Veterinária**, UNIPINHAL, Espírito Santo do Pinhal, SP, v.1, n.1, p. 33-39, jan/dez, 2005.

MANGIERI, J. Síndromes paraneoplásicas. IN: DALECK, C.R.; DE NARDI, A.B.; RODASKI, S. **Oncologia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2009. cap.14, p. 238-249.

MARCH, P.A. et al. Superficial necrolytic dermatitis in 11 dogs with a history of phenobarbital administration (1995–2002). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Malden, MA, v. 18, p. 65–74, 2004.

MEDLEAU, L.; HNILICA, K.A. Distúrbios seborreicos e de ceratinização. In: _____. **Dermatologia de pequenos animais: atlas colorido e guia terapêutico**. 2. ed. São Paulo: Roca. 2009, cap. 12, p.310-312.

MEDLEAU, L.; HNILICA, K.A. Neoplasia malignas e benignas. In: _____. **Dermatologia de pequenos animais: atlas colorido e guia terapêutico**. São Paulo: Roca. 2003. cap. 17, p.299.

MIZUNO, T. et al Superficial necrolytic dermatitis associated with extrapancreatic glucagonoma in a dog. **The Authors Journal Compilation – ECVD and ACVD**, Oxford, v.20, p. 72-79, 2008.

MOE, L.; LIUM, B. Hereditary multifocal renal cystadenocarcinoma and nodular dermatofibrosis in 51 german shepherd dogs. **Journal of Small Animal Practice**, Malden, MA, v.38, p. 498-505, 1997.

MORRIS, J.; DOBSON, J. Sistema esquelético. In: _____. **Oncologia em pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2007. cap. 6, p. 79-93.

MORRISON, W.B. Paraneoplastic syndromes and the tumors that cause them. In: _____. **Cancer in dogs and cats**. 2.ed. Baltimore: Williams & wilkins, 2002. chap. 52, p. 731-743.

NETO, E.D.S.; MÓDOLO, N.S.P. Miastenia gravis: implicações anestésicas **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Rio de Janeiro, v.43, n.6, 1993. Disponível em: <<http://www.rbaonline.com.br/files/rba/nov93373.pdf>>. Acesso em: 05 maio 2012.

OGILVIE, G.K. Síndromes paraneoplásicas. ETTINGER, S.J; FELDMAN, E.C. **Tratado de medicina interna veterinária**. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. v.1, cap.97, p.529-537.

PENDERIS, J. Juncionopatias: disfunções da junção neuromuscular. DEWEY, C. W. **Neurologia em cães e gatos: guia prático**. São Paulo: Roca, 2006. cap.14, p.272-283.

PLATT, R. S; SHELTON, D.G. Exercise intolerance, collapse and paroxysmal disorders. PLATT, S.R; OLBY, N.J. **BSAVA manual of canine and feline neurology**. 3.ed. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association, 2004. chap.17. p.287-289.

RAMOS, R. dos SANTOS. et al. Estudo da prevalência das principais síndromes paraneoplásicas de 14 cães com linfoma – Relato de casos. **Veterinária e Zootecnia**, Botucatu, suplemento ao v.15, n.3, dezembro, p.38-39, 2008.

RODIGHERI, S.M., et al. Neuropatia paraneoplásica associada ao mastocitoma canino. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.38, n.3, p.819-822, mai-jun, 2008.

ROUDEBUSH, P.; DAVENPORT, D. J.; NOVOTNY, B. J. The use of nutraceuticals in cancer therapy. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Maryland Heights, v. 34, p. 249-269, 2004.

SCOTT, D.W.; MILLER, W.H.; GRIFFIN, C.E. Tumores neoplásicos e não-neoplásicos. In: _____. **Dermatologia de pequenos animais**. 5.ed. Rio de Janeiro: Interlivros, 1996. cap.19, p. 926 – 1054.

SILVA, C.R. de M., NAVES, M.M.V. Suplementação de vitaminas na prevenção de câncer. Revisão. **Revista de Nutrição**, Campinas, v.14, n.2, p.135-143, mai-agost, 2001.

SILVA, M.PN. Síndrome da anorexia-caquexia em portadores de câncer. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Maceió, v.52, n.1, p.59-77, 2006.

TAYLOR, S.M. Distúrbios neuromusculares. NELSON, R.W.; COUTO C.G. **Medicina interna de pequenos animais**. 3.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. cap.73, p.1023-1025.

TILLEY, L.P.; SMITH, J.R., F.W.K.; Síndromes paraneoplásicas. In: _____. **Consulta veterinária em 5 minutos espécies canina e felina**. 2.ed. São Paulo: Manole, 2008. p. 936-937.

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

WILLARD, M.D. Distúrbios do sistema digestivo. NELSON, R.W; COUTO, C.G. **Medicina interna de pequenos animais**. 3.ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 2006. cap.32, p. 405-417.