

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS RURAIS
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA EM ÁREA PROFISSIONAL DA
SAÚDE – MEDICINA VETERINÁRIA**

Bruna Spagnol Bronzatto

**HISTIOCITOSE REATIVA CUTÂNEA EM UM CÃO – RELATO
DE CASO**

Santa Maria, RS
2020

Bruna Spagnol Bronzatto

HISTIOCILOSE REATIVA CUTÂNEA EM UM CÃO – RELATO DE CASO

Monografia apresentada ao Programa de Residência Multiprofissional Integrada, ênfase em Clínica Médica de Pequenos Animais da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), como requisito parcial para obtenção do grau de **Médica Veterinária Especialista em Clínica Médica de Pequenos Animais**.

Orientador: Prof. Dra^a. Claudete Schmidt

Santa Maria, RS

2020

Bruna Spagnol Bronzatto

HISTIOCILOSE REATIVA CUTÂNEA EM UM CÃO – RELATO DE CASO

Monografia apresentada ao Programa de Residência Multiprofissional Integrada, Ênfase em Clínica Médica de Pequenos Animais, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), como requisito parcial para obtenção do grau de **Médica Veterinária Especialista em Clínica Médica de Pequenos Animais**.

Comissão examinadora:

Claudete Schmidt, Dr^a. (UFSM)

(Presidente/ Orientadora)

Bianca Bertolotti, Dr^a. (UFSM)

(Examinadora)

Carine Rampelotto, Mestranda (UFSM)

(Examinadora)

Santa Maria, RS
2020

RESUMO

HISTIOCITOSE REATIVA CUTÂNEA EM UM CÃO – RELATO DE CASO

Autor: Bruna Spagnol Bronzatto

Orientadora: Claudete Schmidt

RESUMO

Os distúrbios proliferativos histiocíticos caninos abrangem as doenças reativas como a histiocitose cutânea e sistêmica; e as doenças neoplásicas: histiocitoma cutâneo e o sarcoma histiocitário localizado e disseminado (histiocitose maligna). A histiocitose cutânea canina é de etiologia e patogênese desconhecidas, mas se sabe que a pele e o subcutâneo são órgãos alvos desta doença. Este trabalho descreve um caso de histiocitose reativa cutânea em um cão. O quadro clínico foi caracterizado por vários nódulos de diferentes tamanhos pelo corpo, sem presença de prurido, bem como lesão nodular ulcerada no focinho, estas com prurido. O diagnóstico definitivo da doença foi feito por obtenção de amostra para biópsia de pele. O objetivo do presente trabalho é demonstrar a dificuldade no diagnóstico dessa enfermidade, assim como expor ainda, a dificuldade que se enfrenta nos desfechos dos tratamentos das doenças dermatológicas dos nossos pacientes e da importância da biópsia de pele e exame histopatológico no diagnóstico definitivo.

Palavras-chave: Histiocitose cutânea, terapia imunossupressora, biópsia, imuno-histoquímica.

ABSTRACT**CUTANEOUS REACTIVE HISTIOCYTOSIS IN A DOG - CASE REPORT**

Author: Bruna Spagnol Bronzatto

Advisor: Claudete Schmidt

ABSTRACT

Canine histiocytic proliferative disorders include reactive diseases such as cutaneous and systemic histiocytosis; and neoplastic diseases: cutaneous histiocytoma and localized and disseminated histiocytic sarcoma (malignant histiocytosis). Canine cutaneous histiocytosis is of unknown etiology and pathogenesis, but it is known that the skin and subcutaneous tissue are the target organs of this disease. This work describes a case of cutaneous reactive histiocytosis in a dog. The clinical picture was characterized by several nodules of different sizes throughout the body, without the presence of pruritus, as well as ulcerated nodular lesion in the snout, these with pruritus. The definitive diagnosis of the disease was made by obtaining a skin biopsy sample. The aim of the present study is to demonstrate the difficulty in diagnosing this disease, as well as exposing the difficulty faced in the treatment outcomes of dermatological diseases in our patients and the importance of skin biopsy and histopathological examination in the definitive diagnosis.

Keywords: Cutaneous histiocytosis, immunosuppressive therapy, biopsy, immunohistochemistry.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

% – por cento

ALT – alanina aminotransferase

BID – bis in die

bpm – batimentos por minuto

cm – centímetros

FA – fosfatase alcalina

h – hora

HVU – Hospital Veterinário Universitário

IgE – imunoglobulina E

kg – quilograma

L – litro

mg – miligrama

mg/kg – miligrama por quilograma

ml – mililitros

QID – quater in die

SID – semel in die

SRD – sem raça definida

TID – ter in die

UFSM – Universidade Federal de Santa Maria

VO – via oral

VR – valor de referência

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	8
2 MANUSCRITO.....	12
3 CONCLUSÃO.....	23
REFERÊNCIAS.....	24
ANEXO 1 – Normas para a revista ABMVZ.....	25

1. INTRODUÇÃO

Na medicina veterinária os distúrbios histiocíticos compreendem uma série de doenças caracterizadas por comportamentos biológicos distintos entre si. Tanto cães quanto gatos são acometidos e apresentam desde lesões não neoplásicas reacionais até neoplasias benignas e tumores malignos altamente agressivos (JARK E RODIGHERI, 2016). São classificadas com base na distribuição e linhagem celular, sendo funcionalmente divididos em tumores de células dendríticas e macrófagos (CLIFFORD E SKORUPSKI, 2007). Nos cães as células dendríticas de Langerhans originam o histiocitoma e a histiocitose de células de Langerhans e nos gatos dão origem à histiocitose pulmonar de células de Langerhans. As células dendríticas intersticiais originam a histiocitose reativa, na forma sistêmica e cutânea, o sarcoma histiocítico (também chamado de histiocitose maligna sistêmica) e a histiocitose progressiva felina. Já os macrófagos estão associados a distúrbios agressivos, como o sarcoma histiocítico de macrófagos (JARK E RODIGHERI, 2016). A etiologia desses distúrbios ainda não foi bem definida, mas acredita-se que haja uma má regulação da proliferação, ativação e função dos macrófagos e monócitos, das células de Langerhans, das células dendríticas da pele, linfonodos, células T ou de suas interações diretas após estimulação antigênica (CLIFFORD E SKORUPSKI, 2007; PESSOA et al., 2008). Embora essas células se originem da medula óssea e compartilhem um precursor comum, acredita-se que o apresentador de antígeno e os processadores representem duas linhas de diferenciação paralelas e independentes (CLIFFORD E SKORUPSKI, 2007).

A histiocitose reativa cutânea é uma doença não maligna e não neoplásica, rara em cães, que acomete animais de meia-idade a idosos, sendo as raças mais prevalentes collie e pastor de Shetland. É limitada a pele e tecido subcutâneo, caracterizada por lesões na derme em forma de nódulos, crostas e/ou placas com eritema, sem prurido, não dolorosas, alopecias ou não. São únicas ou múltiplas, que podem aumentar e diminuir durante anos, além de regredir ou desaparecer e reaparecer em diferentes locais. Os principais locais do corpo afetados são a cabeça, orelhas, pescoço, períneo, escroto e extremidades, também podem ser encontradas lesões no plano nasal e na mucosa nasal, cuja aparência grosseira foi descrita como “nariz de palhaço” (RODHES, 2018; AFFOLTER E MOORE, 2002). A causa do distúrbio é desconhecida, embora se

acredite ser um processo reativo (LOWER, 2003; MILLER, GRIFFIN E CAMPBELL, 2012; CLIFFORD E SKORUPSKI, 2007).

A histiocitose reativa sistêmica também é um distúrbio não maligno e não neoplásico, acomete animais jovens a meia-idade, sendo uma doença familiar lentamente progressiva predominante na raça boiadeiro bernês. É identificada por múltiplos nódulos cutâneos, placas e pápulas, alopécicas ou não, sem dor ou prurido, principalmente nas pálpebras, focinho, nariz, extremidades e escroto, podendo haver linfadenomegalia generalizada, além de acometer outros sistemas orgânicos, como pulmão, fígado, baço, medula óssea e cavidade nasal, provocando anorexia, emagrecimento e respiração estertorosa. Ela varia entre evolução rápida, lenta ou crises de exacerbação e remissão (RODHES, 2018; AFFOLTER E MOORE, 2002; LOWER, 2003).

A histiocitose maligna é um neoplasma maligno multissistêmico raro e mais incidente em animais idosos, sendo rapidamente progressiva e acometendo cães das raças boiadeiro bernês, retrievers e rottweiler. As leões de pele são raras, encontradas formando úlceras, alopecia ou lesões firmes na derme e subcutâneo, afeta também baço, linfonodos, pulmões, medula óssea, sendo que os sinais clínicos são inespecíficos e correspondem ao órgão atingido, em geral levando à morte em questão de semanas (RODHES, 2018; WILKINSON E HARVEY, 1997).

O histiocitoma é uma doença neoplásica e não maligna, descrita como uma única massa cutânea solitária, raramente excedendo dois centímetros, em cães jovens, que se resolve espontaneamente e afeta principalmente cabeça e membros (RODHES, 2018; WILKINSON E HARVEY, 1997). Já o sarcoma histiocitário é um neoplasma maligno raro localizado, também relatado em cães das raças boiadeiro bernês, retrievers e rottweiler, sendo caracterizada por nódulos solitários ou múltiplos, de crescimento rápido, em torno das articulações (RODHES, 2018).

O diagnóstico da histiocitose cutânea é estabelecido mediante o histórico do paciente, sinais clínicos e avaliação histopatológica e imuno-histoquímica das lesões (JARK E RODIGHIERI, 2016). Para o diagnóstico definitivo deve ser realizada biópsia da lesão e imuno-histoquímica, uma vez que os resultados dos exames citológicos e histológicos nem sempre são definitivos e a coloração histoquímica pode ser útil para determinar a origem histiocitária das células (RODHES, 2018). Histologicamente, as

lesões contêm um infiltrado histiocítico pleocelular, geralmente perivascular na derme e no tecido subcutâneo. Infiltrados linfóides (predominância de células T) e alguns neutrófilos são comuns. O epidermotropismo geralmente não é observado, mas foliculotropismo e invasão vascular podem estar presentes (MILLER, GRIFFIN E CAMPBELL, 2012). Há necessidade de coloração especial para descartar a possibilidade de agentes infecciosos na etiologia da inflamação histiocítica (LOWER, 2003). As células histiocíticas expressam moléculas de CD1a, CD1b, CD1c, CD11c, MHC classe II, Thy-1 e CD4, mas são negativas para a E-caderina (CLIFFORD E SKORUPSKI, 2007).

Devem ser realizados exames complementares para se diferenciar a histiocitose reativa cutânea da sistêmica (JARK E RODIGHERI, 2016), como hemograma e bioquímica sérica, que não revelam alterações significativas. No hemograma pode-se encontrar anemia, discreta a grave, regenerativa ou arregenerativa, e trombocitopenia. Os resultados bioquímicos refletem o grau de acometimento orgânico. Radiografia torácica e ultrassonografia abdominal devem ser realizadas para descartar envolvimento sistêmico, caracterizando histiocitose sistêmica. Nessa forma, pode-se visibilizar opacidade pulmonar nodular bem definida (única ou múltipla), efusão pleural, consolidação de lobo pulmonar, infiltrados intersticiais difusos, massas mediastinais, linfadenomegalia esternal e brônquica no exame radiográfico. Já na ultrassonografia abdominal pode ser visto hepatomegalia, esplenomegalia e efusão abdominal (RODHES, 2018).

Podem ser incluídos como diagnósticos diferenciais da histiocitose reativa cutânea o linfoma histiocitário, dermatite granulomatosa multinodular perianexial, histiocitoma cutâneo, mastocitoma e doenças piogranulomatosas (RODHES, 2018; JARK E RODIGHERI, 2016).

Não há um tratamento definitivo para a histiocitose reativa cutânea (RODHES, 2018). Sugere-se que a base da terapia seja imunossupressora. Cerca de 50% dos animais respondem ao uso de glicocorticoides, sendo que as doses utilizadas de prednisona variam de 0,5 a 2,0 mg/kg a cada 24 h (LOWER, 2003; JARK E RODIGHERI, 2016).

Em um estudo recente, foi avaliada a resposta a diversas combinações de terapia, que incluíam corticosteroides, antibióticos, tetraciclina, niacinamida, azatioprina,

ciclosporina, cetoconazol, vitamina E, ácidos graxos essenciais e terapias tópicas, com triamcinolona e mupirocina (PALMEIRO et al., 2007). Neste, o resultado clínico foi muito semelhante para todos, havendo remissão completa das lesões, sendo que foram usados diferentes tipos de terapias (PALMEIRO et al., 2007).

Aproximadamente 1/3 dos cães apresentam recidivas nas lesões cutâneas, sugerindo que terapias de manutenção a longo prazo podem ser necessárias para evitar a recorrência (MILLER, GRIFFIN E CAMPBELL, 2012). Em casos refratários aos corticosteroides, outros agentes imunossupressores podem ser úteis, incluindo ciclofosfamida, ciclosporina A e azotioprina (CLIFFORD E SKORUPSKI, 2007). A ciclosporina é usada na dose de 5 mg/kg/dia, VO, podendo ser aumentada para 10 mg/kg/dia, caso não esteja fazendo o efeito esperado, e também pode ser diminuída lentamente com o tempo, caso a doença esteja controlada, para se alcançar a dose mínima efetiva. Em geral, é necessário tratamento de manutenção, com monitoramento da atividade sérica das as enzimas hepáticas quanto à hepatotoxicidade, tendo o vômito como efeito colateral mais comum nesses casos. Casos discretos podem responder à combinação de tetraciclina e niacinamida, na dose de 250 mg de cada VO a cada 8 h para cães pequenos e 500 mg de cada VO a cada 8 h para cães de grande porte (RODHES, 2018).

A histiocitose reativa cutânea segue um curso benigno e remissões espontâneas podem ser observadas (MILLER, GRIFFIN E CAMPBELL, 2012). A extirpação cirúrgica é eficaz em poucos casos (LOWER, 2003).

O prognóstico é reservado. Embora não ocorram sinais sistêmicos, a maioria dos casos se apresenta na forma de episódios ou evolui continuamente, necessitando terapia imunossupressora de longa duração (LOWER, 2003). O curso clínico dessa doença geralmente é prolongado, mas raramente resulta em morte. Em geral, há períodos episódicos de resposta seguidos de recrudescência com a maioria dos cães eutanasiados devido a repetidas recidivas na condição clínica ou falha na resposta à terapêutica (CLIFFORD E SKORUPSKI, 2007).

2 MANUSCRITO

Os resultados desta monografia são descritos na forma de um relato de caso formatado de acordo com as normas da revista Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia:

HISTIOCILOSE REATIVA CUTÂNEA EM UM CÃO – RELATO DE CASO

Bruna Spagnol Bronzatto¹; Claudete Schmidt²

¹ Residência em Área Profissional de Saúde – Medicina Veterinária, Ênfase em Clínica Médica de Pequenos Animais, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brazil.

² Professora adjunta do Departamento de Clínica de Pequenos Animais, CCR, UFSM, Santa Maria, RS, Brasil.

HISTIOCITOSE REATIVA CUTÂNEA EM UM CÃO – RELATO DE CASO

CUTANEOUS REACTIVE HISTIOCYTOSIS IN A DOG - CASE REPORT

Bruna Spagnol Bronzatto, Claudete Schmidt

RESUMO: Os histiocitose cutânea canina faz parte dos distúrbios proliferativos histiocíticos, tem etiologia e patogênese desconhecidas, mas sabe-se que a pele e o subcutâneo são órgãos alvos desta doença. Este trabalho descreve um caso de histiocitose reativa cutânea em um cão. O quadro clínico foi caracterizado por vários nódulos de diferentes tamanhos pelo corpo, sem presença de prurido, bem como lesão nodular ulcerada com prurido no focinho. O diagnóstico definitivo da doença foi feito por exame histopatológico de biópsia cutânea. Por meio do diagnóstico foi instituída terapia imunossupressora com prednisona durante um mês, com melhora do quadro clínico, porém o animal não retornou às consultas seguintes. Após um ano da última consulta o animal foi a óbito. O objetivo do presente estudo é expor a dificuldade que se enfrenta do diagnóstico das doenças dermatológicas dos nossos pacientes, bem como evidenciar a importância da biópsia cutânea e exame histopatológico.

Palavras-chave: Histiocitose cutânea, terapia imunossupressora, biópsia, imunohistoquímica.

ABSTRACT: Canine cutaneous histiocytosis is part of histiocytic proliferative disorders, has unknown etiology and pathogenesis, but it is known that the skin and subcutaneous tissue are the target organs of this disease. This work describes a case of cutaneous reactive histiocytosis in a dog. The clinical picture was characterized by several nodules of different sizes throughout the body, without the presence of pruritus, as well as ulcerated nodular lesion with pruritus in the snout. The definitive diagnosis of the disease was made by histopathological examination of skin biopsy. By means of the diagnosis, immunosuppressive therapy with prednisone was instituted for one month, with improvement of the clinical picture, however the animal did not return to the following consultations. One year after the last visit, the animal died. The objective of the present study is to expose the difficulty faced in diagnosing the dermatological

diseases of our patients, as well as to highlight the importance of skin biopsy and histopathological examination.

Keywords: Cutaneous histiocytosis, immunosuppressive therapy, biopsy, immunohistochemistry.

INTRODUÇÃO

Os distúrbios proliferativos de histiocitos no cão abrangem um amplo espectro de doenças, caracterizadas por uma variedade de comportamentos biológicos (Affolter e Moore, 2002). Esses distúrbios incluem a histiocitose reativa (cutânea ou sistêmica), doença não maligna e não neoplásica; o histiocitoma cutâneo, doença neoplásica não maligna; e o sarcoma histiocítico (localizado ou disseminado), doença neoplásica maligna. (Affolter e Moore, 2002). A etiologia e patogenia destas desordens são desconhecidas, sendo uma área bastante controversa em Medicina Veterinária (Clifford e Skorupski, 2007).

As diferentes doenças histiocíticas em cães são caracterizadas pela proliferação de células histiocíticas (Schwens et al., 2011). O termo histiócito abrange uma vasta gama de células, incluindo as células diferenciadas da linhagem de monócitos/macrófagos (macrófagos sinusoidais do baço, macrófagos alveolares e células de Kupffer): células de Langerhans da pele; células dendríticas interdigitantes de linfonodos, timo e baço; e células do retículo dendrítico encontradas nos centros germinais dos linfonodos (Clifford e Skorupski, 2007).

A histiocitose cutânea foi relatada pela primeira vez em cães em 1986 como sendo descrita como um distúrbio proliferativo das células histiocíticas (Mays e Bergeron, 1986). Por ser distúrbio proliferativo histiocítico benigno e raro em cães que acomete a pele e o tecido subcutâneo e acredita-se que represente um processo reativo e não neoplásico. Os cães afetados têm de 2 a 13 anos de idade e as raças golden retriever, pastor de Shetland e collie podem ser mais predispostas (Affolter e Moore, 2000).

A doença é caracterizada por múltiplos nódulos ou placas eritematosas dérmicas que podem ser alopecicas e/ou ulceradas e medindo de um a cinco centímetros. Os nódulos são indolores e não pruriginosos, a menos que apresentem infecções secundárias. O número de lesões é variável, podendo ser baixo ou chegar a mais de 50.

As lesões são mais frequentemente observadas na cabeça, pescoço, períneo, escroto e extremidades, tendendo a serem intermitentes ou regredir e reaparecer em novas áreas. A mucosa nasal pode ser afetada, mas não há acometimento sistêmico e de linfonodo (Affolter e Moore, 2000; Palmeiro *et al.*, 2007).

Avaliação histopatológica e imuno-histoquímica fornecem o diagnóstico definitivo da doença (Jark e Rodigheri, 2016). A histiocitose cutânea canina é caracterizada histologicamente por acúmulos pleocelulares angiocêntricos constituídos por células apresentadoras de antígenos dendríticos dérmicos ativadas por células CD1 +, CD11c +, MHC II +, CD4 + e Thy-1 + (CD90) linfócitos T CD3 +, CD8 +, TCR $\alpha\beta$ + T e neutrófilos, o que é visto na imuno-histoquímica. Portanto, a histiocitose cutânea e sistêmica canina representam duas manifestações clínicas de uma proliferação reativa de células dendríticas dérmicas. A histiocitose reativa canina responde à terapia imunossupressora, então é provável que estejam envolvidos mecanismos de regulação imunológica (Affolter e Moore, 2000).

Em cães com histiocitose reativa a excisão cirúrgica é bem-sucedida para doença local, mas não impede o desenvolvimento de novas lesões. Ademais pode responder favoravelmente à terapia imunossupressora, no entanto, essa terapia deve ser prolongada, com duração de vários meses. A resposta a corticosteróides é variável, mas podem atingir 50% dos cães com histiocitose reativa cutânea. A ciclosporina A e a leflunomida geralmente são mais eficazes no tratamento e necessários em casos refratários aos corticosteroides (Affolter e Moore, 2000).

Cães diagnosticados com histiocitose reativa têm um prognóstico reservado, uma vez que o curso clínico da doença é geralmente prolongado, sendo que os pacientes requerem terapia imunossupressora contínua. Há ainda uma possibilidade de que cães o plano nasal comprometido apresentem uma maior probabilidade de desenvolver histiocitose sistêmica, que é mais refratária ao tratamento do que a forma cutânea da doença. Os cães raramente morrem da forma cutânea da doença, porém a necessidade de medicação crônica e a recorrência da doença resulta em alto índice de eutanásia animal (Affolter e Moore, 2000; Mays e Bergeron, 1986).

O objetivo deste relato de caso é demonstrar a importância de ser realizado a biópsia de pele e a análise histopatológica dos fragmentos visto que muitas doenças

dermatológicas apresentam padrões de lesões semelhantes. Além de demonstrar que a histiocitose reativa cutânea pode evoluir para a forma sistêmica da doença.

CASUÍSTICA

Foi atendido no HVU-UFSM, um cão de seis anos de idade, sem raça definida, pesando 23,8 kg, com a histórico de, há uma semana, terem sido observadas nodulações sem prurido pelo corpo, nos quatro dias anteriores a consulta, os tutores notaram que o olho estava ficando opaco. Nódulos no focinho também foram notados, estes com aparecimento de prurido na véspera da consulta, sendo que no momento da avaliação já apresentava lesão. Há três dias o animal apresentava anorexia, adipsia e apatia. Apresentava intensa queda de pelos. A tutora não sabia informar sobre urina e fezes. O paciente vivia no pátio, convivendo com animal assintomático. Vacinação e vermifugação em dia.

No exame físico o animal encontrava-se em bom escore corporal, hidratado com mucosas rosadas, FC de 108 bpm, pulso forte e normocinético. Foram realizados exames laboratoriais, hemograma completo e perfil bioquímico hepático (ALT e FA). No hemograma sem alterações dignas de nota e no perfil bioquímico apenas a ALT encontrava-se diminuída (13,0 UI/L – VR: 21-102 UI/L). Também sem alteração no teste com fluoresceína. Foi instituído tratamento com prednisona (1 mg/kg, BID, 7 dias, em redução gradual), colírio de dexametasona 0,1% (1 gota em cada olho, QID, 10 dias) e colírio de atropina 1% (1 gota em cada olho, TID, 2 dias e após 1 gota em cada olho, SID, 10 dias), e retorno ao término do tratamento, porém não houve comparecimento.

Após 70 dias o paciente retornou, com lesões cutâneas, crostas e sangramento há 20-30 dias. Houve relato de melhora durante a realização do tratamento. Nesta consulta notou-se que além do focinho as orelhas também apresentavam lesões com prurido intenso, além de secreção nasal (no dia anterior havia sangue) e episódios de respiração ofegante. A tutora referia apatia, opacidade ocular aumentada e a visão diminuída, além de hiporexia e hipodipsia. O animal encontrava-se em bom estado nutricional (24,3 kg), hidratado, com mucosas hipocoradas, pulso forte e normocinético. Não foram realizados exames de imagem por contenção de despesas do tutor. O paciente retornou em 3 dias, em jejum, para exame de biópsia de pele. Realizou-se exérese cirúrgica de biópsia cutânea de fragmentos de pele do lábio superior esquerdo, região supraocular direita e narina, sendo encaminhadas para análise. Enquanto aguardava-se o resultado da biópsia

foi instituído tratamento para as lesões com cefalexina 500mg (22mg/kg, BID, 30 dias), prednisona 20mg (2mg/kg, SID, 14 dias), dipirona 500mg (25mg/kg, TID, 7 dias), omeprazol 20mg (1 mg/kg, SID, 30 dias), colírio de dexametasona 0,1% (1 gt, TID, 30 dias) e colírio de atropina 1% (1 gt, BID, 7 dias).

O diagnóstico revelado pela biópsia foi de histiocitose cutânea reativa, sendo observadas no exame lesões caracterizadas por proliferação de histiócitos na forma de um manto que se distribuía desde a derme superficial até a derme profunda, entremeando as fibras colágenas. Em algumas áreas, menos afetadas, os histiócitos eram vistos principalmente na derme superficial e média, ao redor dos anexos cutâneos. Os histiócitos se caracterizavam por serem células grandes e moderadamente pleomórficas, com citoplasma eosinofílico abundante e limites geralmente indistintos. O núcleo era grande, formado por cromatina frouxa, com um nucléolo evidente. As mitoses eram frequentes.

No 6º dia após a confirmação do diagnóstico a tutora retornou e foi instituído o tratamento com prednisona (3mg/kg, SID, 14 dias), sendo solicitado retorno ao término do tratamento. No retorno havia melhora no aspecto das lesões, porém o olho continuava opaco, mas com a visão preservada. Foi reduzida a dose da prednisona (2mg/kg, SID, 14 dias) e instituído banho com Sebotrat S® (ácido salicílico, enxofre, lipossomas, Agener União, Brasil – 1 banho/semana), solicitando o retorno ao término do tratamento. Após 28 dias de tratamento o animal apresentava melhora significativa no aspecto das lesões, porém com piora no olho, além de normofagia, normoquezia, polidipsia e poliúria. O tratamento foi mantido, com redução da dose da prednisona 20mg (1 mg/kg, SID, 10 dias, em redução gradual), sendo requerido um novo retorno ao fim do tratamento, porém a tutora não retornou com o paciente.

Foi realizado contato com a tutora, ela relatou que o animal veio a óbito há mais de 1 ano após da última consulta, apresentando sangramento pelos olhos, orelhas, nariz, boca e ânus. Havia apresentado melhora clínica e quase completa cicatrização das feridas, porém 3 dias antes do óbito havia parado de se alimentar e apresentado apatia.

DISCUSSÃO

A histiocitose cutânea reativa é uma síndrome rara em cães e ainda pouco compreendida. No estudo de Palmeiro *et al.* (2007) a idade média dos animais afetados

foi de quatro anos, com uma variação de um a oito anos, sem predileção de sexo, mas preferindo por animais castrados, e as raças mais prevalentes eram Golden Retrievers, Dogue Alemão, Bouvier des Flanders e SRD. O canino do presente relato é um SRD de seis anos de idade, corroborando a literatura anterior. Também é relatado que 43,75% dos cães tinham histórico de doença dermatológica (incluindo dermatite alérgica, hipotireoidismo com piodermite recorrente e oncodistrofia que afetava todas as unhas) e em 25% dos cães houve relato de lesões pruriginosas, sendo que metade destes tinham histórico de doença dermatológica prévia (Palmeiro *et al.*, 2007), o que não foi visto neste relato de caso. O curso clínico e a resposta à terapia imunossupressora são consistentes com um processo reativo, que provavelmente surge no contexto de desregulação do sistema imunológico (Affolter e Moore, 2000).

No estudo de Palmeiro *et al.* (2007) a duração média das lesões associadas à histiocitose cutânea antes da biópsia foi de 1,75 meses (variação de 0 a 30 meses), sendo que neste relato foi de 77 dias do surgimento das lesões até a realização da biópsia. As lesões são caracterizadas por nódulos, placas e pápulas não pruriginosas que afetam a cabeça/face, pescoço, períneo, escroto, tronco e membros, além de envolvimento do plano nasal e narinas, que se apresentam com edema, eritema, despigmentação e respiração estertorosa intermitente (referida como "congestão" pelos proprietários). (Palmeiro *et al.*, 2007; Affolter e Moore, 2000), o que foi visto no paciente. O exame físico inicial não revela linfadenopatia periférica ou qualquer sinal sistêmico, também não visto no animal (Palmeiro *et al.*, 2007). A principal diferença clínica entre a histiocitose cutânea e a sistêmica é o número de lesões simultâneas e o envolvimento simultâneo de vários órgãos em cães com a doença sistêmica (Affolter e Moore, 2002). Na histiocitose sistêmica por estarem envolvidos vários sistemas orgânicos, os sinais clínicos correspondem à localização da lesão e geralmente incluem anorexia, perda de peso acentuada, respiração estertora, conjuntivite e quemose. O exame físico revela múltiplos nódulos ou placas cutâneas e subcutâneas (até 4 cm de diâmetro) no escroto, plano nasal, ápice nasal e pálpebras. As lesões e o curso clínico da histiocitose reativa são geralmente lento e progressivos. Em casos raros, as lesões podem regredir espontaneamente, principalmente nos estágios iniciais da doença (Jark e Rodigheri, 2016).

Exames complementares, como radiografia torácica, ultrassonografia abdominal, hemograma completo e perfil bioquímico, podem ser realizados para descartar completamente o envolvimento sistêmico, os quais nesse caso não foram possíveis de serem realizadas por questões financeiras dos tutores (Palmeiro *et al.*, 2007).

O diagnóstico da histiocitose cutânea é estabelecido mediante o histórico do paciente, os sinais clínicos e a avaliação histopatológica e imunohistoquímica das lesões. Os principais diagnósticos diferenciais incluem histiocitoma, linfoma cutâneo, mastocitoma e enfermidades piogranulomatosas (Jark e Rodigheri, 2016). As lesões cutâneas de histiocitose cutânea e sistêmica são histologicamente idênticas, caracterizadas por um infiltrado angiocêntrico pleocelular composto de grandes histiócitos difusamente dispersos, acompanhados por linfócitos, neutrófilos e células intersticiais dendríticas apresentadoras de antígenos, mielóides e perivasculares ativadas da derme (Affolter e Moore, 2002; Jark e Rodigheri, 2016), sendo visto na avaliação histopatológica do paciente esta proliferação de histiócitos. A imunofenotipagem de amostras congeladas não foi realizada, porém rapidamente revela densas acumulações de células dendríticas apresentadoras de antígenos ativadas que apresentam uma mancha positiva para os marcadores imuno-histoquímicos CD1, CD4, CD8, CD11b e CD90 (Thy-1); isso também suporta um processo reativo não neoplásico (Affolter e Moore, 2002).

O manejo terapêutico varia amplamente entre os diferentes diagnósticos, por isso deve se enfatizar a importância de se chegar a um diagnóstico preciso. Poucas fontes científicas estão disponíveis sobre o melhor tratamento médico para a histiocitose cutânea reativa em cães, e as recomendações variam de acordo com os autores. Alguns recomendam a ciclosporina A (Affolter e Moore, 2000), enquanto outros recomendam a combinação de tetraciclina/niacinamida (Palmeiro *et al.*, 2007).

Em um estudo foi observado que se um tratamento era iniciado antes da biópsia, ele podia incluir vários antibióticos (cefalexina, enrofloxacina, amoxicilina, cefpodoxime), anti-histamínicos (difenidramina, clemastina), tetraciclina/niacinamida, prednisona e tratamentos tópicos (triancinolona, mupirocina) ou uma combinação dos mesmos, o que foi visto neste relato de caso. Apenas a antibioticoterapia não é efetiva. A prednisona, com ou sem antibióticos, foi o tratamento com melhor resposta, sendo que cães que receberam apenas glicocorticoides como único tratamento

imunomodulador tiveram resolução completa das lesões dermatológicas (Palmeiro *et al.*, 2007), diferindo de outro, onde apenas 50% dos casos responderam a doses imunossupressoras de glicocorticoides, que correspondeu ao paciente em questão (Affolter e Moore, 2000). O estudo de Palmeiro *et al.* (2007) observou que o número médio de dias para a resolução das lesões dermatológicas foi de 45 dias (intervalo de 10 a 162 dias). Neste relato não houve resolução completa das lesões em nenhum momento.

O tratamento inicial após a biópsia incluía prednisona isoladamente ou em combinação com antibióticos, prednisona com tetraciclina/doxiciclina e niacinamida, prednisona e azatioprina e tetraciclina/niacinamida isoladamente ou em conjunto com vitamina E e ácidos graxos essenciais, cefalexina ou uma combinação de cefalexina e anti-histamínicos, ciclosporina e cetoconazol (Palmeiro *et al.*, 2007). Cães que não recebem tratamento podem ter suas lesões resolvidas espontaneamente. A dose de prednisona variava de 0,5 a 2 mg/kg, ou mais, sendo usada até 3 mg/kg para o paciente. Após a resolução das lesões os cães que continuaram em um regime de terapia de manutenção utilizaram ciclosporina/cetoconazol a cada 2-3 dias, azatioprina (0,8 mg/kg, SID, passando a cada 48h, ou 1,2 mg/kg, duas vezes na semana) e prednisona (0,15 mg/kg ou 0,25 mg/kg, SID) (Palmeiro *et al.*, 2007). A avaliação da eficácia e manutenção do tratamento neste caso foi um desafio, devido a inconstância dos retornos do animal as consultas agendadas.

A tetraciclina e a niacinamida têm sido utilizadas no tratamento de uma variedade de dermatoses imunomediadas em cães (Palmeiro *et al.*, 2007). A tetraciclina suprime a produção de anticorpos *in vitro* e inibe a ativação do complemento, a síntese de prostaglandinas e a função das lipases e colagenases (Rothstein *et al.*, 1997). Enquanto a niacinamida bloqueia a liberação de histamina *in vivo* e *in vitro* induzida por IgE, impedindo a degranulação de mastócitos, diminuindo a liberação de protease e inibindo as fosfodiesterases (White *et al.*, 1992). Um estudo recente de cães com lúpus eritematoso discóide não mostrou influência da tetraciclina/niacinamida na produção de anticorpos (Mueller *et al.*, 2002). Efeitos colaterais, incluindo anorexia, letargia, vômito e diarreia, foram relatados em cães que receberam terapia combinada de tetraciclina/niacinamida (Mueller *et al.*, 2002).

Dado que os casos de histiocitose cutânea podem ter um curso clínico crescente e decrescente, é possível que alguns cães que apresentaram resolução de lesões tenham sido espontânea e não relacionadas ao tratamento com as terapias prescritas. Outra possibilidade é que a forma cutânea da doença seja responsiva a doses anti-inflamatórias de corticosteroides de alta qualidade (Palmeiro *et al.*, 2007).

Tratamentos com ciclosporina/cetoconazol, azatioprina (com ou sem prednisona) e a leflunomida geralmente são bem-sucedidos e podem ser usados em casos que não respondem aos corticosteroides (Palmeiro *et al.*, 2007; Jark e Rodigheri, 2016). Tetraciclina e niacinamida são comumente utilizadas como tratamento de manutenção, é administrado a 250 mg de cada medicamento três vezes ao dia (TID) em cães com menos de 10 kg e a 500 mg de cada TID em cães com mais de 10 kg (White *et al.*, 1992). Quando os cães estão em remissão, a frequência é gradualmente reduzida e os cães são monitorados de perto quanto à recorrência.

Em um estudo, onde o acompanhamento médio foi de 25 meses (média de 32 meses, 6-108 meses), 28,12% dos cães apresentaram recorrência da histiocitose cutânea. O número médio de dias para a recorrência foi 130 dias (intervalo de 90 a 360 dias), que ocorria quando se estava em protocolo de manutenção ou quando o tratamento de manutenção estava sendo afunilado. Isso corrobora aos efeitos benéficos dos protocolos de manutenção na prevenção da recorrência da histiocitose cutânea. A maioria dos animais apresentaram inúmeras recorrências, mas responsivas ao tratamento. Cursos curtos de glicocorticóides são frequentemente usados para induzir remissão. Em alguns casos, novos tratamentos imunomoduladores (ciclosporina/cetoconazol ou azatioprina) foram adicionados aos protocolos de tratamento. Nenhum cão faleceu em decorrência da histiocitose cutânea (Palmeiro *et al.*, 2007).

Cães com doença inflamatória cutânea prévia tem maior probabilidade de apresentar lesões recorrentes do que os cães sem doença dermatológica prévia (Palmeiro *et al.*, 2007). Assim como foi visto neste relato de caso, cães com lesões no plano nasal tem maior probabilidade de recidiva do que aqueles sem comprometimento nasal. Isso pode representar uma forma biologicamente mais agressiva de histiocitose cutânea (Palmeiro *et al.*, 2007). Outra possibilidade é que cães com comprometimento do plano nasal têm maior probabilidade de desenvolver histiocitose sistêmica, que é mais

refratária ao tratamento do que a forma cutânea da doença, o que pode ter ocorrido no paciente acima descrito (Affolter e Moore, 2000).

Cães com histiocitose cutânea e sistêmica podem apresentar lesões cutâneas e características histológicas idênticas. Dada a diferença relatada em resposta ao tratamento e prognóstico entre as duas formas da doença, é necessário tentar separar esses distúrbios clínicos para avaliar melhor o prognóstico, resultado e resposta ao tratamento (Affolter e Moore, 2000).

Cães com histiocitose cutânea reativa tem um prognóstico reservado, pois o curso clínico da doença geralmente é prolongado, sendo que os pacientes requerem uma longa terapia imunossupressora. Enquanto os cães raramente morrem de sua doença, a necessidade de medicação crônica e a recorrência frequente da doença resulta na maioria dos cães sendo sacrificados, o que não foi visto neste relato (Mays e Bergeron, 1986; Affolter e Moore, 2000).

REFERÊNCIAS:

1. AFFOLTER, V. K.; MOORE, P. F. Canine cutaneous and systemic histiocytosis: reactive histiocytosis of dermal dendritic cells. **American Journal of Dermatopathology** 2000; 22: 40–8.
2. AFFOLTER, V. K.; MOORE, P. F. Localized and disseminated histiocytic sarcoma of dendritic cell origin in dogs. **Vet Pathol** 2002; 39:74-83.
3. CLIFFORD, C. A.; SKORUPSKI, K. A. Section F Histiocytic Diseases. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. **Withrow and Macewen's Small Animal Clinical Oncology**. 4. ed. Philadelphia:Saunders Elsevier, 2007. cap. 32. p. 814-823.
4. JARK, P. C.; RODIGHIERI, S.M. Distúrbios histiocíticos. In: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B. **Oncologia em cães e gatos**. 2. ed., Rio de Janeiro:Roca, 2016. cap. 51.
5. MAYS, M. B.; BERGERON, J. A. Cutaneous histiocytosis in dogs. **J Am Vet Med Assoc**. 1986 Feb 15;188(4):377-81.
6. MUELLER, R. S.; FIESELER, K. V.; BETTENAY, S. V.; ROSYCHUK, R. A. Influence of long-term treatment with tetracycline and niacinamide on antibody production in dogs with discoid lupus erythematosus. **American Journal of Veterinary Research** 2002; 63: 491–4.
7. PALMEIRO, B. S.; MORRIS, D. O., GOLDSCHMIDT, M. H.; MAULDIN, E. A. Cutaneous reactive histiocytosis in dogs: a retrospective evaluation of 32 cases. **Vet Dermatol**. October, 2007; 18 (5): 332-40
8. ROTHSTEIN, E.; SCOTT, D. W.; RIIS, R. C. Tetracycline and niacinamide for the treatment of sterile pyogranuloma/granuloma syndrome in a dog. **Journal of the American Animal Hospital Association** 1997; 33: 540–3.

9. SCHWENS, C. H.; THOM, N.; MORITZ, A. Reactive and neoplastic histiocytic diseases in the dog. **Tierärztliche Praxis. Ausgabe K, Kleintiere/Heimtiere**, v. 39, n. 3, p. 176-190, 2011.
10. WHITE, S. D.; ROSYCHUK, R. A.; REINKE, S. I.; PARADIS, M. Use of tetracycline and niacinamide for treatment of autoimmune skin disease in 31 dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association** 1992; 200: 1497–500.

3. CONCLUSÃO

A histiocitose reativa cutânea é uma doença rara em cães, diferendo da forma sistêmica da doença por não ter o envolvimento de outros sistemas orgânicos a não ser a pele. Desta forma, torna-se imprescindível o conhecimento destas lesões internas, para que medidas eficientes de diagnóstico, como exames de imagem, sejam tomadas. Para o diagnóstico destaca-se a combinação dos sinais clínicos, exame histopatológico e a avaliação imuno-histoquímica, esta última, essencial para se obter o diagnóstico definitivo. Existe uma variedade de medicações que podem ser usadas no tratamento, mas todas tem como finalidade a imunossupressão. Terapias de manutenção podem ser necessárias para evitar recidivas. Este trabalho mostra a importância de se redobrar a atenção quando se realizar a anamnese dos nossos pacientes, e usufruam dos auxílios diagnósticos, principalmente biópsia em lesões de pele, para conduzir o caso da melhor forma possível.

REFERÊNCIAS

1. AFFOLTER, V. K.; MOORE, P. F. Localized and disseminated histiocytic sarcoma of dendritic cell origin in dogs. **Vet Pathol.** v. 39, p. 74-83, 2002.
2. CLIFFORD, C. A.; SKORUPSKI, K. A. Miscellaneous Tumors. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. **Withrow and Macewen's Small Animal Clinical Oncology.** 4. ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007. cap.32, p. 785-823.
3. JARK, P.C.; RODIGHIERI, S. M. Distúrbios histiocíticos. In: Daleck, C. R.; De Nardi, A. B. **Oncologia em cães e gatos.** 2. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016. cap 51.
4. LOWER, K. Neoplasias Malignas e Benignas. In: Medleau, L.; Hnilica, K. A. **Dermatologia de pequenos animais: atlas colorido e guia terapêutico.** Roca: São Paulo. 1. ed. cap. 17, p. 283-323.
5. MILLER, G. H; GRIFFIN, C. E.; CAMPBELL, K. L. Neoplastic and non-neoplastic tumors. In: MILLER, G. H; GRIFFIN, C. E.; CAMPBELL, K. L. **Muller & Kirk's small animal dermatology.** 7 ed. Elsevier Health Sciences, 2012. c. 20, p. 774-843.
6. PALMEIRO, B. S.; MORRIS, D. O., GOLDSCHMIDT, M. H.; MAULDIN, E. A. Cutaneous reactive histiocytosis in dogs: a retrospective evaluation of 32 cases. **Vet Dermatol.** oct., 2007; v. 18, n. 5, p. 332-40
7. PESSOA, M. C. P.; MAIA, F. C. L.; DE NARDI, A. B.; PESSOA, H. F. Aspectos clínicos, diagnóstico e tratamento de histiocitomas caninos. **Med Vet,** jul-set, 2008 2008; n. 2, v. 3, p. 42-53.
8. RHODES, K. H. Histiocytic Proliferative Disorders. In: RHODES, K.H.; WERNER, A. H. **Blackwell's Five Minute Veterinary Consult Clinical Companion: Small Animal Dermatology.** 3. ed. Wiley-Blackwell, 2018. cap. 25, p. 380-393.
9. WILKINSON, G. T.; HARVEY, R. G. Dermatoses neoplásicas. In: WILKINSON, G. T.; HARVEY, R. G. **Atlas colorido de dermatologia veterinária dos pequenos animais: guia para o diagnóstico** 2.ed. São Paulo: Manole, 1997. cap. 17, p. 219-241.

ANEXO 1 – Normas da revista Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia

INSTRUÇÕES PARA SUBMISSÃO DE ARTIGOS

Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia

(Brazilian Journal of Veterinary and Animal Sciences)

Política Editorial

O periódico *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia (Brazilian Journal of Veterinary and Animal Science)*, ISSN 1678-4162 (on-line), é editado pela FEPMVZ Editora, CNPJ: 16.629.388/0001-24, e destina-se à publicação de artigos científicos sobre temas de medicina veterinária, zootecnia, tecnologia e inspeção de produtos de origem animal, aquacultura e áreas afins.

Os artigos encaminhados para publicação são submetidos à aprovação do Corpo Editorial, com assessoria de especialistas da área (relatores). Os artigos cujos textos necessitarem de revisões ou correções serão devolvidos aos autores. Os aceitos para publicação tornam-se propriedade do Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia (ABMVZ) citado como *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*. Os autores são responsáveis pelos conceitos e informações neles contidos. São imprescindíveis originalidade, ineditismo e destinação exclusiva ao ABMVZ.

Reprodução de artigos publicados

A reprodução de qualquer artigo publicado é permitida desde que seja corretamente referenciado. Não é consentido o uso comercial dos resultados.

A submissão e tramitação dos artigos é feita exclusivamente on-line, no endereço eletrônico <<http://mc04.manuscriptcentral.com/abmvz-scielo>>.

Não serão fornecidas separatas. Os artigos encontram-se disponíveis no endereço www.scielo.br/abmvz

Orientações Gerais

- Toda a tramitação dos artigos é feita exclusivamente pelo Sistema de Publicação on-line do Scielo – ScholarOne, no endereço <http://mc04.manuscriptcentral.com/abmvz-scielo> sendo necessário

o cadastramento no mesmo.

- Toda a comunicação entre os diversos autores do processo de avaliação e de publicação (autores, revisores e editores) será feita apenas de forma eletrônica pelo Sistema, sendo que o autor responsável pelo artigo será informado automaticamente por e-mail sobre qualquer mudança de status do mesmo.
- Fotografias, desenhos e gravuras devem ser inseridos no texto e quando solicitados pela equipe de editoração também devem ser enviados, em separado, em arquivo com extensão JPG, em alta qualidade (mínimo 300dpi), zipado, inserido em “Figure or Image” (Step 2).
- É de exclusiva responsabilidade de quem submete o artigo certificar-se de que cada um dos autores tenha conhecimento e concorde com a inclusão de seu nome no texto submetido.
- O ABMVZ comunicará a cada um dos inscritos, por meio de correspondência eletrônica, a participação no artigo. Caso um dos produtores do texto não concorde em participar como autor, o artigo será considerado como desistência de um dos autores e sua tramitação encerrada.

Comitê de Ética

É indispensável anexar cópia, em arquivo PDF, do Certificado de Aprovação do Projeto da pesquisa que originou o artigo, expedido pelo CEUA (Comitê de Ética no Uso de Animais) de sua Instituição, em atendimento à Lei 11794/2008. O documento deve ser anexado em “Ethics Committee” (Step 2). Esclarecemos que o número do Certificado de Aprovação do Projeto deve ser mencionado no campo Material e Métodos.

Tipos de artigos aceitos para publicação:

- **Artigo científico**

É o relato completo de um trabalho experimental. Baseia-se na premissa de que os resultados são posteriores ao planejamento da pesquisa.

Seções do texto: Título (português e inglês), Autores e Afiliação (somente na “Title Page” – Step 2), Resumo, Abstract, Introdução, Material e Métodos, Resultados, Discussão (ou Resultados e Discussão), Conclusões, Agradecimentos (quando houver) e Referências.

O número de páginas não deve exceder a 15, incluindo tabelas, figuras e Referências. O número de Referências não deve exceder a 30.

- **Relato de caso**

Contempla principalmente as áreas médicas em que o resultado é anterior ao interesse de sua divulgação ou a ocorrência dos resultados não é planejada.

Seções do texto: Título (português e inglês), Autores e Afiliação (somente na “Title Page” - Step 2), Resumo, Abstract, Introdução, Casuística, Discussão e Conclusões (quando pertinentes), Agradecimentos (quando houver) e Referências.

O número de páginas não deve exceder a dez, incluindo tabelas e figuras. O número de Referências não deve exceder a 12.

▪ **Comunicação**

É o relato sucinto de resultados parciais de um trabalho experimental digno de publicação, embora insuficiente ou inconsistente para constituir um artigo científico. Seções do texto: Título (português e inglês), Autores e Afiliação (somente na “Title Page” - Step 2). Deve ser compacto, sem distinção das seções do texto especificadas para “Artigo científico”, embora seguindo àquela ordem. Quando a Comunicação for redigida em português deve conter um “Abstract” e quando redigida em inglês deve conter um “Resumo”.

O número de páginas não deve exceder a oito, incluindo tabelas e figuras. O número de Referências não deve exceder a 12.

Preparação dos textos para publicação

Os artigos devem ser redigidos em português ou inglês na forma impessoal.

Formatação do texto

- O texto **NÃO** deve conter subitens em nenhuma das seções do artigo, deve ser apresentado em arquivo Microsoft Word e anexado como “Main Document” (Step 2), no formato A4, com margem de 3cm (superior, inferior, direita e esquerda), na fonte Times New Roman, no tamanho 12 e no espaçamento de entrelinhas 1,5, em todas as páginas e seções do artigo (do título às referências), **com linhas numeradas**.
- Não usar rodapé. Referências a empresas e produtos, por exemplo, devem vir, obrigatoriamente, entre parêntesis no corpo do texto na seguinte ordem: nome do produto, substância, empresa e país.

Seções de um artigo

- **Título.** Em português e em inglês. Deve contemplar a essência do artigo e não ultrapassar 50 palavras.
- **Autores e Afiliação.** Os nomes dos autores são colocados abaixo do título, com

o número do ORCID e com identificação da instituição a qual pertencem. O autor e o seu e-mail para correspondência devem ser indicados com asterisco somente no “Title Page” (Step 6), em arquivo Word.

- **Resumo e Abstract.** Deve ser o mesmo apresentado no cadastro contendo até 200 palavras em um só parágrafo. Não repetir o título e não acrescentar revisão de literatura. Incluir os principais resultados numéricos, citando-os sem explicá-los, quando for o caso. Cada frase deve conter uma informação completa.
- **Palavras-chave e Keywords.** No máximo cinco e no mínimo duas*.
* na submissão usar somente o *Keyword* (Step 3) e no corpo do artigo constar tanto *keyword* (inglês) quanto palavra-chave (português), independente do idioma em que o artigo for submetido.
- **Introdução.** Explanação concisa na qual os problemas serão estabelecidos, bem como a pertinência, a relevância e os objetivos do trabalho. Deve conter poucas referências, o suficiente para balizá-la.
- **Material e Métodos.** Citar o desenho experimental, o material envolvido, a descrição dos métodos usados ou referenciar corretamente os métodos já publicados. Nos trabalhos que envolvam animais e/ou organismos geneticamente modificados **deverão constar obrigatoriamente o número do Certificado de Aprovação do CEUA.** (verificar o Item Comitê de Ética).
- **Resultados.** Apresentar clara e objetivamente os resultados encontrados.
 - ✓ **Tabela.** Conjunto de dados alfanuméricos ordenados em linhas e colunas. Usar linhas horizontais na separação dos cabeçalhos e no final da tabela. O título da tabela recebe inicialmente a palavra Tabela, seguida pelo número de ordem em algarismo arábico e ponto (ex.: Tabela 1.). No texto, a tabela deve ser referida como Tab seguida de ponto e do número de ordem (ex.: Tab. 1), mesmo quando referir-se a várias tabelas (ex.: Tab. 1, 2 e 3). Pode ser apresentada em espaçamento simples e fonte de tamanho menor que 12 (o menor tamanho aceito é oito). A legenda da Tabela deve conter apenas o indispensável para o seu entendimento. As tabelas devem ser obrigatoriamente inseridas no corpo do texto de preferência após a sua primeira citação.
 - ✓ **Figura.** Compreende qualquer ilustração que apresente linhas e pontos: desenho, fotografia, gráfico, fluxograma, esquema etc. A legenda recebe inicialmente a palavra Figura, seguida do número de ordem em algarismo arábico e ponto (ex.: Figura 1.) e é citada no texto como Fig seguida de ponto e do número de ordem (ex.: Fig.1), mesmo se citar mais de uma figura (ex.: Fig. 1, 2 e 3). Além de inseridas no corpo do texto, fotografias e desenhos devem também ser enviados no formato JPG com alta qualidade, em um

arquivo zipado, anexado no campo próprio de submissão, na tela de registro do artigo. As figuras devem ser obrigatoriamente inseridas no corpo do texto de preferência após a sua primeira citação.

Nota:

- ✓ Toda tabela e/ou figura que já tenha sido publicada deve conter, abaixo da legenda, informação sobre a fonte (autor, autorização de uso, data) e a correspondente referência deve figurar nas Referências.
- **Discussão.** Discutir somente os resultados obtidos no trabalho. (Obs.: As seções Resultados e Discussão poderão ser apresentadas em conjunto a juízo do autor, sem prejudicar qualquer uma das partes).
- **Conclusões.** As conclusões devem apoiar-se nos resultados da pesquisa executada e serem apresentadas de forma objetiva, **SEM** revisão de literatura, discussão, repetição de resultados e especulações.
- **Agradecimentos.** Não obrigatório. Devem ser concisamente expressados.
- **Referências.** As referências devem ser relacionadas em ordem alfabética, dando-se preferência a artigos publicados em revistas nacionais e internacionais, indexadas. Livros e teses devem ser referenciados o mínimo possível, portanto, somente quando indispensáveis. São adotadas as normas gerais da ABNT, **adaptadas** para o ABMVZ, conforme exemplos:

Como referenciar:

1. Citações no texto

- A indicação da fonte entre parênteses sucede à citação para evitar interrupção na sequência do texto, conforme exemplos:
 - ✓ autoria única: (Silva, 1971) ou Silva (1971); (Anuário..., 1987/88) ou Anuário... (1987/88);
 - ✓ dois autores: (Lopes e Moreno, 1974) ou Lopes e Moreno (1974);
 - ✓ mais de dois autores: (Ferguson *et al.*, 1979) ou Ferguson *et al.* (1979);
 - ✓ mais de um artigo citado: Dunne (1967); Silva (1971); Ferguson *et al.* (1979) ou (Dunne, 1967; Silva, 1971; Ferguson *et al.*, 1979), sempre em ordem cronológica ascendente e alfabética de autores para artigos do mesmo ano.
- *Citação de citação.* Todo esforço deve ser empreendido para se consultar o documento original. Em situações excepcionais pode-se reproduzir a informação já citada por outros autores. No texto, citar o sobrenome do autor do documento não consultado com o ano de publicação, seguido da expressão **citado por** e o sobrenome do autor e ano do documento

consultado. Nas Referências deve-se incluir apenas a fonte consultada.

- *Comunicação pessoal*. Não faz parte das Referências. Na citação coloca-se o sobrenome do autor, a data da comunicação, nome da Instituição à qual o autor é vinculado.

2. Periódicos (até quatro autores citar todos. Acima de quatro autores citar três autores *et al.*):

ANUÁRIO ESTATÍSTICO DO BRASIL. v.48, p.351, 1987-88.

FERGUSON, J.A.; REEVES, W.C.; HARDY, J.L. Studies on immunity to alphaviruses in foals. *Am. J. Vet. Res.*, v.40, p.5-10, 1979.

HOLENWEGER, J.A.; TAGLE, R.; WASERMAN, A. et al. Anestesia general del canino. *Not. Med. Vet.*, n.1, p.13-20, 1984.

3. Publicação avulsa (até quatro autores citar todos. Acima de quatro autores citar três autores *et al.*):

DUNNE, H.W. (Ed). Enfermedades del cerdo. México: UTEHA, 1967. 981p.

LOPES, C.A.M.; MORENO, G. Aspectos bacteriológicos de ostras, mariscos e mexilhões. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE MEDICINA VETERINÁRIA, 14., 1974, São Paulo. *Anais...* São Paulo: [s.n.] 1974. p.97. (Resumo).

MORRIL, C.C. Infecciones por clostridios. In: DUNNE, H.W. (Ed). Enfermedades del cerdo. México: UTEHA, 1967. p.400-415.

NUTRIENT requirements of swine. 6^a ed. Washington: National Academy of Sciences, 1968. 69p.

SOUZA, C.F.A. *Produtividade, qualidade e rendimentos de carcaça e de carne em bovinos de corte*. 1999. 44f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

4. Documentos eletrônicos (até quatro autores citar todos. Acima de quatro

autores citar três autores *et al.*):

QUALITY food from animals for a global market. Washington: Association of American Veterinary Medical College, 1995. Disponível em: <<http://www.org/critical6.htm>>. Acessado em: 27 abr. 2000.

JONHNSON, T. Indigenous people are now more combative, organized. Miami Herald, 1994. Disponível em: <<http://www.summit.fiu.edu/MiamiHerald-Summit-RelatedArticles/>>. Acessado em: 5 dez. 1994.

Taxas de submissão e de publicação: SOMENTE PARA ARTIGOS NACIONAIS

- **Taxa de submissão:** A taxa de submissão de R\$60,00 deverá ser paga por meio de boleto bancário emitido pelo sistema eletrônico do Conveniar <http://conveniar.fepmvz.com.br/eventos/#servicos> (necessário preencher cadastro).

Somente artigos com taxa paga de submissão serão avaliados.

Caso a taxa não seja quitada em até 30 dias será considerado como desistência do autor.

- **Taxa de publicação:** A taxa de publicação de R\$150,00 por página, por ocasião da prova final do artigo. A taxa de publicação deverá ser paga por meio de boleto bancário cujos dados serão fornecidos na aprovação do artigo.

OBS.: Quando os dados para a nota fiscal forem diferentes dos dados do autor de contato deve ser enviado um e-mail para abmvz.artigo@abmvz.org.br comunicando tal necessidade.

SOMENTE PARA ARTIGOS INTERNACIONAIS

- **Submission and Publication fee.** The publication fee is of US\$ 50.00 (fifty dollars) per page, and US\$50,00 (fifty dollars) for manuscript submission and will be billed to the corresponding author at the final proof of the article. The publication fee must be paid through a bank slip issued by the electronic article submission system. When requesting the bank slip the author will inform the data to be in the invoice issuance.

Recursos e diligências:

- No caso de o autor encaminhar resposta às diligências solicitadas pelo ABMVZ ou documento de recurso o mesmo deverá ser anexado em arquivo Word, no item "Justification" (Step 2), e também enviado por e-mail, aos cuidados do Comitê Editorial, para abmvz.artigo@abmvz.org.br.
- No caso de artigo não aceito, se o autor julgar pertinente encaminhar recurso o

mesmo deve ser feito pelo e-mail abmvz.artigo@abmvz.org.br.

PASSO A PASSO – SISTEMA DE SUBMISSÃO DE ARTIGOS POR INTERMÉDIO DO SCHOLARONE

Step 1 – Type, Title & Abstract

Em “Type” marcar a opção se o artigo é (conforme orientações das “Instruções para Submissão de Artigos”):

- 1) *Original*
- 2) *Short Communication*
- 3) *Case Report.*

Em “Title” digitar o título com até 50 palavras. Se o artigo for submetido em português ou em inglês o título sempre deve ser em inglês no momento de cadastrá-lo no ScholarOne;

Em “Abstract” usar até 200 palavras (em inglês).

Step 2 – File Upload

Este é o momento em que os arquivos serão anexados. **É indispensável a leitura das Instruções para Submissão, pois nelas estão todas as orientações quanto à formatação do texto.**

- 1) “Main Document”: é o arquivo principal, que deve ser submetido em Word, sem dados dos autores e das suas instituições. Seguir a formatação indicada nas “Instruções para Submissão de Artigos”;
- 2) “Figure or Image”: para envio de figuras ou imagens **se** solicitadas pela equipe de editoração;
- 3) “Title Page”: deve ser anexada à primeira página do artigo, em arquivo Word, contendo título, autores COM ORCID e respectivas instituições;
- 4) “Ethics Committee”(CEUA): deve ser anexado em arquivo PDF o Certificado de Aprovação do Comitê de Ética (quando aplicável);
- 5) “Justification”: para envio de justificativas, comprovantes etc., quando solicitados.
- 6) “Payment Receipt” – para anexar o comprovante de pagamento da taxa de submissão.

Fazer o *upload* de cada um deles.

Step 3 – Attributes

Em “Keyword” incluir no mínimo duas palavras-chaves e no máximo cinco. Se o artigo for submetido em português ou em inglês o *keyword* deve ser em inglês.

Step 4 – Authors & Institutions

Em “Agent Question” marcar a opção que se adequar à sua submissão (*author or submitting agent*);

Em “Selected Authors” incluir os autores participantes e ordená-los.

Step 5 – Reviewers

Destinada para indicar os revisores preferenciais e não preferenciais.

Step 6 – Details & Comments

Verificar todas as opções que exigem preenchimento.

Step 7 – Review & Submit

Conferir os passos, abrir o “view proof” e clicar em “submit”.