

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS RURAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM RESIDÊNCIA EM ÁREA
PROFISSIONAL DE SAÚDE
MEDICINA VETERINÁRIA

Bruna Spadotto

**MASTOCITOSE COM INFILTRAÇÃO EM MEDULA ÓSSEA DE CÃO:
RELATO DE CASO**

Santa Maria, RS
2023

Bruna Spadotto

**MASTOCITOSE COM INFILTRAÇÃO EM MEDULA ÓSSEA DE CÃO:
RELATO DE CASO**

Monografia apresentada ao Programa de Residência em Área Profissional da Saúde – Medicina Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para a obtenção do grau de Especialização em Medicina Veterinária – Área de concentração em Patologia Clínica.

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Krause

Santa Maria, RS
2023

Bruna Spadotto

**MASTOCITOSE COM INFILTRAÇÃO EM MEDULA ÓSSEA DE CÃO:
RELATO DE CASO**

Monografia apresentada ao Programa de Residência em Área Profissional da Saúde – Medicina Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para a obtenção do grau de Especialização em Medicina Veterinária – **Área de concentração em Patologia Clínica.**

Aprovado em 27 de março de 2023:

Alexandre Krause, Doutor (UFSM)
(Presidente/Orientador)

Jamile Amaral Hasan, Especializada (UFSM)

Leonardo Gaspareto dos Santos, Mestre (UFSM)

Santa Maria, RS
2023

RESUMO

MASTOCITOSE COM INFILTRAÇÃO EM MEDULA ÓSSEA DE CÃO: RELATO DE CASO

AUTORA: Bruna Spadotto
ORIENTADOR: Alexandre Krause

O mastocitoma é uma das neoplasias mais frequentes em cães. Possui aparência clínica e comportamento biológico variado, acomete principalmente adultos a idosos e tem cães Golden Retriever, Bulldogue Francês, Boxer, Labrador Retriever, Shar-pei, Dachshund e de raça mista como predispostos. A neoplasia caracteriza-se pela proliferação de células redondas com variável número de grânulos metacromáticos em seu citoplasma. O mastocitoma se manifesta mais frequentemente como uma neoplasia de mastócitos na pele. Menos frequentemente, sua forma sistêmica, denominada mastocitose, é um fenômeno raro que pode envolver linfonodos regionais, órgãos viscerais e/ou a medula óssea, podendo estar acompanhada por mastócitos circulantes no sangue periférico (mastocitemia). A citologia por agulha fina é uma técnica de triagem eficaz que facilita o diagnóstico precoce, sendo necessária a avaliação histopatológica para graduação do tumor. Ainda, a utilização de colorações histoquímicas e análises imuno-histoquímicas podem estabelecer diagnósticos diferenciais e auxiliar na compreensão do comportamento biológico. O mastocitoma pode resultar em anormalidades hematológicas como anemia, trombocitopenia, leucopenia, leucocitose, eosinofilia, basofilia e, ocasionalmente, mastocitemia, com ou sem infiltração da medula óssea. Todavia, ainda não se sabe se, e até que ponto, a infiltração medular resulta em alterações no sangue periférico. Sendo assim, cães com múltiplos nódulos ou doença progressiva têm indicação de análise da medula óssea. Este trabalho descreve o caso de um canino com mastocitoma que acometia pele e vários órgãos, inclusive a medula óssea. A mastocitemia é um achado raro, e, em associação com o diagnóstico de mastocitoma, deve servir de alerta para a gravidade do caso e auxiliar no direcionamento terapêutico.

Palavras-chave: Câncer. Mastocitoma. Citologia aspirativa por agulha fina. Mielograma.

ABSTRACT

MASTOCYTOSIS WITH BONE MARROW INFILTRATION IN A DOG: CASE REPORT

AUTHOR: Bruna Spadotto
ADVISOR: Alexandre Krause

Mast cell tumor is one of the most frequent neoplasms in dogs. Clinical presentation and biological behavior are variable, and most affected animals are adult and older dogs. Golden Retriever, French Bulldog, Boxer, Labrador Retriever, Shar-pei, Dachshund and cross breeds are predisposed. Neoplasm is characterized by the proliferation of round cells, with variable number of metachromatic cytoplasmic granules. Mast cell tumor is most frequently a skin cancer and, less frequently, the systemic presentation is known as mastocytosis. Mastocytosis affects regional lymph nodes, visceral organs and/or bone marrow with or without the presence of circulating mast cells (mastocytemia). Fine needle cytology is an effective screening technique, which helps to establish an early diagnosis. Tumor grading is obtained by histological analysis. In addition, histochemistry and immuno-histochemistry are useful to establish diagnosis and to determine biological behavior. Mast cell tumor can cause hematological abnormalities, such as anemia, thrombocytopenia, leucopenia, leukocytosis, eosinophilia, basophilia and, occasionally, mastocytemia with or without bone marrow infiltration. However, it is not well known whether bone marrow infiltration causes hematological alterations, per se. This report describes a mast cell tumor in a pitbull dog with mastocytosis and multiple organ involvement. Mastocytemia is a rare finding and, together with mast cell tumor diagnosis, should be considered as an alert to the gravity of the disease, and help to guide therapy.

Keywords: Cancer. Mast cell tumor. Fine needle aspiration cytology. Mielogram.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	6
1.1	DEFINIÇÃO	6
1.2	INCIDÊNCIA.....	7
1.3	MANIFESTAÇÕES CLINICOPATOLÓGICAS.....	8
1.4	CLASSIFICAÇÃO.....	9
1.5	DIAGNÓSTICO	10
1.5.1	Citologia	10
1.5.2	Histopatologia	11
1.5.3	Outras técnicas	12
1.5.4	Estadiamento	14
1.6	TRATAMENTO E PROGNÓSTICO	15
2	MANUSCRITO	17
3	CONCLUSÃO	32
	REFERÊNCIAS.....	33
	ANEXO A: NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA CIÊNCIA RURAL	39

1 INTRODUÇÃO

1.1 DEFINIÇÃO

Mastócitos são células redondas quando isoladas e alongadas quando aderidas ao tecido (DALECK; DE NARDI, 2016). Possuem citoplasma claro e de volume moderado que contém grânulos metacromáticos grosseiros e podem corar em tons de vermelho a roxo (KASTL; POHLMAN, 2022). Derivam de células-tronco hematopoiéticas residentes na medula óssea, que se diferenciam em células mieloides, os progenitores mieloides multi-linhagem (PMM) e que também dão origem aos granulócitos e monócitos (DAHLIN; HALLGREN, 2015). O seu caminho de maturação final é influenciado pela ativação de fatores de transcrição, quimiocinas e interleucinas específicas (QI et al., 2013).

Sob influência de interleucinas, os mastócitos se proliferam, diferenciam e maturam em formas granulares nas áreas perivascular, subendotelial e perineural (DAHLIN; HALLGREN, 2015; POHLMAN, 2010). Células endoteliais, epiteliais, fibroblastos e outras linhagens celulares produzem fator de células-tronco que, conjuntamente com o receptor de membrana c-KIT (CD117), influenciam a sobrevivência, crescimento e diferenciação dos mastócitos. A partir disto, mutações no c-KIT podem resultar em mastocitose ou mastocitoma (WEBSTER et al., 2006).

O número de grânulos citoplasmáticos dos mastócitos é dependente dos processos maturação e diferenciação e varia bastante, mesmo entre as células do mesmo tumor. Quando submetidos ao corante do tipo *Romanowsky* de base metanólica, são facilmente reconhecidos. Todavia, os grânulos podem não corar ou corar apenas fracamente caso a base for aquosa e a razão isto ainda é desconhecida (ALLISON; VELGUTH, 2010). Embora alguns mastocitomas possam ter seus grânulos parcial ou pobremente corados, o que dificulta o diagnóstico, é possível utilizar outras colorações como, Giemsa e o azul de toluidina na tentativa de obter melhor coloração (DE NARDI et al., 2022; JACOCKS; HOEPP; DENICOLA, 2020).

Os mastócitos estão envolvidos em reações de hipersensibilidade do tipo 1, além de atuarem na proteção da imunidade inata, na defesa e na inflamação

(VOEHRINGER, 2013). Liberam fatores inflamatórios como a histamina, proteases, citocinas e fatores quimiotáticos em resposta à invasão microbiana ou parasitária e a danos teciduais (STONE; PRUSSIN; METCALFE, 2010).

Após a ativação em resposta a antígenos, os mastócitos degranulam e os grânulos liberam mediadores inflamatórios que têm efeitos imediatos locais ou sistêmicos, como a histamina, seu maior constituinte, que causa aumento do fluxo sanguíneo local e da permeabilidade vascular (KASTL; POHLMAN, 2022; SIEBENHAAR et al., 2018). Podem promover reações de hipersensibilidades caracterizadas por vasodilatação, broncoconstrição, secreção de muco, aumento da permeabilidade vascular e estimulação nervosa. Também provocam respostas inflamatórias agudas e crônicas pela estimulação da migração de leucócitos, angiogênese, deposição de fibrina, proliferação de fibroblastos e fibrose (VOEHRINGER, 2013).

A proliferação de mastócitos ainda pode estar associada às neoplasias, conhecidas como mastocitomas, caracterizadas pelo seu acúmulo anormal (SIEBENHAAR et al., 2018). Segundo Tamlin, Bottema e Peaston (2020), possuem aparência clínica e comportamento biológico extremamente variados. Podem degranular espontaneamente e liberar moléculas que causam efeitos potencialmente fatais como anafilaxia, ulceração gástrica e duodenal, doença glomerular e hemorragia.

1.2 INCIDÊNCIA

O mastocitoma é considerado o segundo neoplasma mais prevalente em cães no Brasil, com incidência entre 20,9-22,4%, perdendo somente para os tumores mamários (DE NARDI et al., 2002; MEIRELLES et al., 2010). Corresponde a 11% de todos os casos de câncer de pele e é o mais frequente nesta categoria (DE NARDI et al., 2022). Frequentemente sua prevalência em algumas raças está associada à área geográfica (ŚMIECH et al., 2019). Entretanto, estudos relatam Golden Retriever, Bulldog Francês, Boxer, Labrador Retriever, Shar-pei, Dachshund e cães de raça mista como predispostos (HORTA et al., 2018; ŚMIECH et al., 2019). Os Shar-peis parecem desenvolver mastocitomas com comportamento biológico mais agressivo, enquanto os

Pugs e Boxers são mais propensos a formas menos severas (MOCHIZUKI et al., 2017; ŚMIECH et al., 2018). Tem maior frequência em adultos a idosos, embora possa ser visto em qualquer faixa etária (ŚMIECH et al., 2018). Não se observaram indícios de preferência sexual até o momento (DE NARDI et al., 2022).

1.3 MANIFESTAÇÕES CLINICOPATOLÓGICAS

Em torno de 50% dos mastocitomas caninos se desenvolvem no tronco, períneo e regiões inguinal ou genital, 40% nos membros e 10% na cabeça ou pescoço (DALECK; DE NARDI, 2016). Quando localizados no escroto ou plano nasal são mais propensos a metástases precoces e a serem classificados em graus mais altos (HORTA et al., 2018; ŚMIECH et al., 2018).

Segundo De Nardi et al. (2022), os mastocitomas podem se apresentar como formações de diferentes tamanhos e aspectos – delimitadas, elevadas, macias, firmes, pruriginosas, com áreas eritematosas ou não, invasão do tecido subcutâneo ou ainda, em até 30% dos casos, ulceradas. Com maior frequência, são nódulos cutâneos solitários (KIUPEL; CAMUS, 2019; LONDON; SEGUIN, 2003), mas formações múltiplas podem ocorrer (DE NARDI et al., 2022). Manifestações cutâneas e subcutâneas só podem ser diferenciadas pela análise histopatológica, uma vez que são macroscopicamente similares (DE NARDI et al., 2022).

O quadro clínico e o curso do mastocitoma varia entre os pacientes, desde crescimento lento a variantes agressivas de crescimento rápido. São capazes de metastatizar para linfonodos regionais e/ou órgãos viscerais (LONDON; SEGUIN, 2003). Raramente progridem para infiltração na medula óssea. Já em outros animais, tecidos da mucosa ou órgãos internos podem estar envolvidos sem a presença de lesões cutâneas concomitantes (WILLMANN et al., 2021). A sua forma sistêmica ou disseminada é chamada de mastocitose, fenômeno raro que ocorre como forma visceral ou, mais comumente, resulta da metástase do tumor cutâneo primário (MOIRANO et al., 2017).

Em comparação, nos humanos a neoplasia de mastócitos é chamada de mastocitose pois, frequentemente, se apresenta como doença sistêmica ao invés de

estar restrita a uma massa localizada e delimitada. Varia desde a forma benigna, encontrada em crianças, até a maligna, em adultos (KISZEWSKI et al., 2004).

A presença de pelo menos um mastócito no sangue periférico de mamíferos domésticos define a mastocitemia e pode ocorrer concomitante a neoplasias, como os mastocitomas cutâneos ou viscerais, e à leucemia de mastócitos. Mais comumente, relaciona-se a afecções não neoplásicas, que incluem enterite, peritonite bacteriana, necrose pancreática aguda, pericardite e pleurite fibrinosas, pneumonia por aspiração, anemia hemolítica imune, insuficiência renal associada à inflamação aguda e dermatopatias (hipersensibilidade à picada de pulga, dermatite atópica, escabiose e alergia alimentar), além de hemorragia secundária à hemofilia e torção gástrica (STOCKHAM; SCOTT, 2011). Quando distúrbios não neoplásicos forem descartados e/ou sejam visualizadas características citológicas atípicas circulantes, o mastocitoma visceral, cutâneo ou a leucemia de mastócitos devem ser considerados (KASTL; POHLMAN, 2022).

A leucemia de mastócitos se origina na medula óssea e o diagnóstico é baseado na sua avaliação citológica. Costuma apresentar leucocitose moderada a marcada, envolver contagem significativa de mastócitos, assim como infiltração difusa no local (DE BOSSCHERE; DELOOSE, 2008). O critério para seu diagnóstico varia entre 10 a 20 mastócitos a cada 1000 células nucleadas na medula óssea (GEORGIN-LAVIALLE et al., 2013; TORREY et al., 1990).

Segundo Kiupel (2017), os linfonodos, fígado, baço e a medula óssea são sítios metastáticos recorrentes em cães com mastocitoma. Desta forma, uma vez que o tumor é identificado em todos os tecidos, os termos leucemia de mastócitos e mastocitose sistêmica são indistinguíveis (DE BOSSCHERE; DELOOSE, 2008).

1.4 CLASSIFICAÇÃO

Willmann et al. (2021) propõem que, a depender dos órgãos afetados, os mastocitomas sejam divididos em: cutâneo, subcutâneo, mastocitoma das mucosas, extracutâneo/extramucosa e leucemia de mastócitos. Quando houver envolvimento da pele, são divididos em mastocitomas cutâneos e subcutâneos definidos pela sua

localização, determinada pelo exame histopatológico, e na ausência de critérios suficientes para estabelecer o diagnóstico de outra variante da doença.

Os mastocitomas cutâneos e subcutâneos ainda podem ser divididos nas variantes: localizado, metastático regional e/ou metastático distante (WILLMANN et al., 2021). Na medicina, a mastocitose é classificada em cutânea localizada e sistêmica, este com envolvimento da medula óssea (VALENT et al., 2017). Entretanto, na medicina veterinária o estágio IV dos mastocitomas caninos é tradicionalmente classificado como cutâneo ou subcutâneo com envolvimento metastático e não como doença sistêmica com envolvimento cutâneo, como relata o sistema humano (MARCONATO et al., 2008). A sua origem primária permanece incerta e cães com afecções de pele geralmente não são submetidos à avaliação da medula óssea a menos que haja progressão (WILLMANN et al., 2021).

1.5 DIAGNÓSTICO

1.5.1 Citologia

De modo a obter o diagnóstico definitivo, por meio do exame citopatológico, histopatológico e imuno-histoquímico, a avaliação de cães com suspeita de mastocitoma visa definir o estadiamento clínico, identificar síndromes paraneoplásicas, além de avaliar fatores prognósticos (DE NARDI et al., 2022). Para tal, a citologia é a base diagnóstica para 92-96% dos casos (BLACKWOOD et al., 2012). Esta técnica, considerada rápida, barata e não invasiva, proporciona o diagnóstico precoce que facilita o tratamento (JACOCKS; HOEPP; DENICOLA, 2020).

O mastocitoma possui citomorfologia característica, representada pela presença de grânulos basofílicos intracitoplasmáticos finos a coesos. Tumores de alto grau podem não ter granulação citoplasmática abundante, possivelmente devido à baixa diferenciação celular durante o processo de transformação maligno, pela manipulação ou ainda de forma espontânea (DE NARDI et al., 2022).

Entre diversos estudos acerca da graduação citológica do mastocitoma, Camus et al. (2016) propuseram um algoritmo objetivo baseado em critérios morfológicos, que

mostrou a maior correlação com o grau histológico de Kiupel. A ideia é classificá-los em alto ou baixo grau, tendo como critério pelo menos um esfregaço com celularidade adequada; granulação; presença ou ausência de figuras de mitose; pleomorfismo nuclear; presença ou ausência de binucleação ou multinucleação e mais de 50% de anisocariose.

Outra graduação citopatológica recente proposta por Paes et al. (2022) sugere a inclusão de fibroblastos e fibras de colágeno na graduação citológica dos mastocitomas cutâneos e exclui o critério de binucleação de Camus. O estudo concluiu que quantidades maiores de fibroblastos e/ou fibras de colágeno estão associadas à maior sobrevida e baixo grau histopatológico. Assim, considera-se a graduação citológica promissora, com capacidade para prover informações pré-operatórias importantes, mas validações adicionais ainda são necessárias (DE NARDI et al., 2022).

Como triagem, avaliam-se os linfonodos por meio da citologia para a busca de metástase, embora resultados falsos negativos possam ocorrer, uma vez que a colheita pode não abranger a área afetada pelo desenvolvimento neoplásico (DALECK; DE NARDI, 2016). Portanto, recomenda-se a linfadenectomia e avaliação histopatológica do linfonodo em sua totalidade (DE NARDI et al., 2022).

1.5.2 Histopatologia

A avaliação histopatológica é o padrão-ouro para graduação e a principal ferramenta para sugerir o comportamento biológico de mastocitomas, fundamental na decisão terapêutica e investigação prognóstica (THOMPSON et al., 2011). As biópsias excisionais devem ser a primeira escolha, uma vez que a incisional não representa fielmente a formação e pode interferir na identificação da localização, na graduação e/ou nos critérios e parâmetros considerados para a definição de prognóstico (DE NARDI et al., 2022).

O sistema de graduação histológico para mastocitomas cutâneos proposto por Patnaik, Ehler e MacEwen (1984) é o mais utilizado e divide o tumor em grau 1, 2 e 3. O grau 1 é definido por mastócitos neoplásicos bem diferenciados e monomórficos, núcleos arredondados, pequenos grânulos citoplasmáticos, proliferação limitada à

derme, sem a presença de figuras de mitose e células binucleadas, podendo ter reações estromais mínimas ou necrose. O grau 2 compreende mastócitos neoplásicos moderadamente pleomórficos, núcleo redondo ou pleomórfico, grânulos intracitoplasmáticos de tamanhos variados, se estendendo profundamente na derme, tecido subcutâneo ou ainda mais profundo, além de apresentar zero a duas mitoses por campo de maior aumento, áreas discretas de edema, necrose e hialinização colagenosa. Já o grau 3 caracteriza-se por mastócitos marcadamente pleomórficos, núcleos arredondados pleomórficos e múltiplos nucléolos proeminentes. Ainda, as células podem estar dispostas em camadas densas que substituem o tecido subcutâneo e planos mais profundos, além de conter três a seis figuras de mitose por campo de grande aumento, áreas de hemorragia, edema, necrose e hialinização colagenosa. Mesmo que seja o padrão-ouro na avaliação prognóstica, a sua precisão é reduzida devido à variabilidade de interpretação entre patologistas e a prevalência de casos classificados como grau 2 (DE NARDI et al., 2022).

Um segundo sistema, proposto por Kiupel et al. (2011), para classificação histológica de mastocitomas cutâneos dividiu o tumor em baixo ou alto grau. Considera-se de alto grau quando apresentar ao menos uma das seguintes características: pelo menos sete figuras de mitose em 10 campos de grande aumento (avaliado nas áreas com maior número de figuras mitóticas); ao menos três células multinucleadas (com três ou mais núcleos) em 10 campos de grande aumento; no mínimo três núcleos bizarros ou marcado pleomorfismo nuclear em 10 campos de grande aumento ou cariomegalia. Entretanto, em torno de 15% dos mastocitomas classificados como baixo grau apresentam comportamento biológico mais agressivo (STEFANELLO et al., 2015). À vista disto, o consenso brasileiro de diagnóstico, prognóstico e tratamento de mastocitomas caninos cutâneos e subcutâneos recomenda o uso dos sistemas de Kiupel e Patnaik em conjunto para melhor classificação histopatológica (DE NARDI et al., 2022).

1.5.3 Outras técnicas

Outras técnicas também podem ser utilizadas para obter informações adicionais, como colorações histoquímicas, por exemplo Giemsa, azul de toluidina ou azul de alcian-safranina, que podem estabelecer o diagnóstico diferencial para outros tumores de células redondas e identificar granulação intracitoplasmática nos casos em que os grânulos são escassos (DE NARDI et al., 2022). A imuno-histoquímica também pode auxiliar no diagnóstico diferencial e na compreensão do comportamento biológico do mastocitoma. Os mais utilizados e recomendados são o Ki-67 e *Kit* (ABADIE; AMARDEILH; DELVERDIER, 1999; KAMSTOCK et al., 2011; WEBSTER et al., 2007).

O Ki-67 é marcador de índice proliferativo que tem como indicação o uso da metodologia de Webster et al. (2007) em que um valor maior que 23 células marcadas positivamente em cinco campos de maior aumento está associado a maiores riscos de recorrência e desenvolvimento de metástases. O gene *c-Kit* (*Kit*) codifica um receptor de tirosina quinase que se liga ao fator de células-tronco (SCF) em mastócitos caninos e suas mutações. Mutações no *c-Kit* levam à proliferação e sobrevivência descontroladas, o que se relaciona com o desenvolvimento e progressão do mastocitoma. Na utilização do *Kit*, estudos determinam três padrões de expressão de proteínas em cães, associados com a gravidade do mastocitoma: o padrão *Kit* 1, também chamado de padrão membranoso; o *Kit* 2, padrão citoplasmático focal; e o *Kit* 3, padrão citoplasmático difuso (KIUPEL et al., 2004; PREZIOSI; MORINI; SARLI, 2004). Alguns estudos demonstram que os *Kit* 2 e 3 estão relacionados com mau prognóstico enquanto outras análises mostram que somente o *Kit* 3 apresenta pior prognóstico (HORTA et al., 2018; KIUPEL et al., 2004). Atribui-se esta discrepância ao uso de diferentes anticorpos, em distintas concentrações e protocolos, o que torna difícil a comparação (DE NARDI et al., 2022).

Pode-se utilizar a técnica de AgNOR, que avalia índice proliferativo e possui o custo baixo como principal vantagem (DE NARDI et al., 2022). No entanto há variabilidade entre os observadores. Por este motivo, De Nardi et al. (2022) recomendam a combinação dos valores de Ki-67 e AgNOR para determinar a proliferação celular.

A infiltração do mastocitoma na medula óssea é rara, mas geralmente mais comum em cães com a forma cutânea primária de grau 3 (THAMM; VAIL, 2007).

Manifestações clínicas são frequentemente difíceis de reconhecer uma vez que na maioria das vezes há mais de um órgão afetado (MARCONATO et al., 2008). Todavia, anormalidades hematológicas podem estar presentes e incluem anemia, trombocitopenia, leucopenia, leucocitose, eosinofilia, basofilia e ocasionalmente mastócitos circulantes, com a possibilidade de serem observados em esfregaços de capa leucocitária, com ou sem infiltração da medula óssea (ENDICOTT et al., 2007).

Os casos em que há mastocitemia mas não se encontram mastócitos neoplásicos na medula óssea podem ser explicados pela alta carga tumoral. Portanto, o mielograma constitui indicador mais específico para determinar a infiltração neste sítio (ENDICOTT et al., 2007).

Autores divergem quanto à utilização do mielograma em mastocitomas e normalmente se utiliza apenas quando houver evidência de anormalidades hematológicas. Entretanto, ainda não se sabe se, e até que ponto, a infiltração medular resulta em alterações no sangue periférico. Assim, cães com múltiplos nódulos ou doença progressiva têm indicação de análise da medula óssea (ENDICOTT et al., 2007).

1.5.4 Estadiamento

Independente da classificação histológica utilizada, todos os mastocitomas devem ser estadiados conforme o sistema da Organização Mundial de Saúde (OMS) publicado por Owen (1980), que divide os tumores em quatro estágios, com base no envolvimento de órgãos e propagação da doença. O estágio 1 corresponde ao tumor confinado à derme, sem envolvimento dos linfonodos regionais; o estágio 2 envolve o tumor confinado à derme, com envolvimento dos linfonodos regionais; o estágio 3 compreende múltiplos tumores na derme ou grande neoplasia infiltrativa com ou sem envolvimento dos linfonodos regionais, enquanto o estágio 4 se caracteriza por qualquer tumor com metástase à distância ou recidiva com metástase (incluindo sinais sistêmicos). Todavia, o sistema preconizado pela OMS nem sempre se correlaciona com o prognóstico do paciente (HORTA et al., 2018).

Uma vez que o diagnóstico de mastocitoma cutâneo ou subcutâneo seja estabelecido, o estadiamento pode determinar a sua disseminação em outros órgãos, bem como o prognóstico, e influenciar a tomada de decisão terapêutica. Inclui o exame físico, hemograma, exames bioquímicos sanguíneos, citologia aspirativa por agulha fina dos linfonodos regionais (mesmo se estiverem de tamanho normal), ultrassonografia abdominal (com ou sem citologia aspirativa por agulha fina do baço ou fígado), além de radiografia torácica (DE NARDI et al., 2022).

1.6 TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

A primeira escolha de tratamento para os mastocitomas é a cirurgia, enquanto a radiação geralmente é reservada para quando a excisão completa não for possível. Pode-se recorrer à quimioterapia para a citorredução antes da remoção cirúrgica, em tumores de alto grau com evidência de disseminação sistêmica ou no pós-operatório, quando retirou-se o tumor de forma incompleta e cirurgia adicional não for possível ou a radioterapia não estiver disponível (BLACKWOOD et al., 2012).

O comportamento biológico dos mastocitomas é bastante variado e, segundo Horta et al. (2018), demonstra maior chance de óbito (62%) em pacientes com recorrência tumoral local ou distante e metástase em linfonodos. Já, na ausência destas características, a graduação histológica, contagem mitótica, alta expressão de Ki-67 e *Kit 3* provaram ser preditores prognósticos confiáveis. Na ausência de qualquer destes fatores, o risco de morte foi reduzido (4%).

Segundo Moore et al. (2020), alguns cães com mastocitoma de alto grau (segundo critério de Kiupel) podem ter prognóstico favorável, especialmente quando apresentarem tumores pequenos e com baixo índice mitótico. Portanto, o estadiamento clínico e a contagem mitótica podem ser tão úteis quanto a graduação histológica para prever o desfecho, embora seja essencial serem interpretadas em conjunto. O tamanho do tumor e a presença de metástase no linfonodo, ambos inclusos no estadiamento clínico, influenciam diretamente na sobrevivência do paciente (PIZZONI et al., 2018).

Stefanello et al. (2015) destacaram a importância da graduação histológica juntamente com outros fatores clínicos de importância prognóstica, como o tamanho do tumor, presença de metástases e localização anatômica. Inclusive, diferentes estudos mostraram que tumores na região perineal ou perianal, pescoço, cabeça, área inguinal, escroto, dígito e axila, além de outros fatores como lesões múltiplas, prurido, eritema, ulceração e presença de sinais clínicos estão relacionados com piores desfechos (BLACKWOOD et al., 2012; ŚMIECH et al., 2018; THAMM; VAIL, 2007).

Enquanto não existe técnica ou fator único que possa prever o prognóstico do paciente, recomenda-se a associação de diferentes métodos (DE NARDI et al., 2022). Portanto, mastocitomas de grau 1 ou baixo grau, de primeira apresentação clínica, diâmetro menor que 3 cm, ausência de metástase regional ou distante, margens cirúrgicas limpas, contagem mitótica menor que 5 ou 7, padrão *Kit1*, ausência de mutação no c-KIT e índice Ki67 menor que 23, parecem ter maior chance de desfecho positivo (DE NARDI et al., 2022).

Mastocitomas caninos com infiltração da medula óssea são extremamente agressivos, caracterizados por evolução clínica rápida, com pouca ou nenhuma opção de tratamento disponível. A sobrevivência média varia de algumas semanas a meses, apesar da terapia (MARCONATO et al., 2008; WILLMANN et al., 2021).

2 MANUSCRITO

Os resultados que fazem parte desta monografia estão apresentados sob a forma de nota a ser submetida para o periódico Ciência Rural.

Mastocitose com infiltração em medula óssea de cão: relato de caso

Bruna Spadotto¹, Gabriela Dias Krauze², Alexandre Krause³

¹Residência em Área Profissional da Saúde – Medicina Veterinária, Ênfase em Patologia Clínica, Centro de Ciências Rurais (CCR), Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, RS, Brasil.

²Médica veterinária autônoma, especializada em clínica médica de pequenos animais.

³Professor Associado do Departamento de Clínica de Pequenos Animais, CCR, UFSM, Santa Maria, RS, Brasil.

Mastocitose com infiltração em medula óssea de cão: relato de caso**Mastocytosis with bone marrow infiltration in a dog: case report**Bruna Spadotto¹, Gabriela Dias Krauze², Alexandre Krause³**-NOTA-****RESUMO**

O mastocitoma cutâneo é uma afecção neoplásica comum em cães, mas seu envolvimento sistêmico é raro e pode estar acompanhado da presença de mastócitos neoplásicos no sangue periférico, a mastocitemia. Em alguns casos, quando a origem destes mastócitos é a medula óssea, é estabelecido o diagnóstico de leucemia de mastócitos, condição rara em cães. Quando a origem da mastocitemia são os mastocitomas viscerais, tal condição caracteriza a mastocitose sistêmica. O objetivo deste relato é descrever o caso de um canino, macho, quatro anos, pitbull, não castrado, apresentando múltiplos nódulos pelo corpo. O exame citopatológico por agulha fina identificou o mastocitoma em todas as punções obtidas, enquanto o hemograma evidenciou mastocitemia. A infiltração do tumor na medula óssea foi diagnosticada pelo mielograma e, mesmo após instituída quimioterapia, o animal foi a óbito. O exame histopatológico após a necropsia evidenciou o acometimento da pele no escroto, face, membros, tronco e cauda, além de coração, pulmão, baço, fígado, medula óssea, testículo, adrenais, linfonodos axilares, inguinais ilíacos internos, poplíteos e mandibulares. Os achados clínicos, hematológicos e histopatológicos são compatíveis com mastocitose com infiltração na medula óssea.

Palavras-chave: mastócitos, citologia, neoplasia, mastocitemia.

¹Residência em Área Profissional da Saúde- Medicina Veterinária, Ênfase em Patologia Clínica, Centro de Ciências Rurais (CCR), Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, RS, Brasil.

²Médica veterinária autônoma, especializada em clínica médica de pequenos animais.

³Professor Associado do Departamento de Clínica de Pequenos Animais, CCR, UFSM, Santa Maria, RS, Brasil.

1 ABSTRACT

2 Cutaneous mastocytoma is a common neoplastic condition in dogs, but systemic involvement is
3 rare and may be accompanied by the presence of neoplastic mast cells in peripheral blood, called
4 mastocytemia. In some cases, when the origin of these mast cells is the bone marrow, a diagnosis
5 of mast cell leukemia is established, a rare condition in dogs. When the origin of mastocytosis is
6 visceral mastocytoma, this condition is characterized as systemic mastocytosis. The objective of
7 this report is to describe the case of a male, four-year-old, unneutered Pitbull canine presenting
8 multiple nodules throughout the body. Fine needle cytology identified mastocytoma in all
9 obtained punctures, while the complete blood count showed mastocytemia. Tumor infiltration in
10 bone marrow was diagnosed by bone marrow aspiration, and even after chemotherapy was
11 initiated, the animal died. Histopathological examination performed after necropsy showed
12 involvement of the skin in the scrotum, face, limbs, trunk, and tail, as well as the heart, lung,
13 spleen, liver, bone marrow, testicle, adrenal glands, axillary, inguinal, iliac, popliteal, and
14 mandibular lymph nodes. The clinical, hematological, and histopathological findings are
15 consistent with mastocytosis with bone marrow infiltration.

16

17 **Key-words:** mast cells, cytology, neoplasia, mastocytemia.

18

19 O mastocitoma caracteriza-se como neoplasia hematopoiética com distúrbios na
20 diferenciação e proliferação de mastócitos (SLEDGE et al., 2016). Trata-se do segundo neoplasma
21 mais prevalente em cães no Brasil e corresponde a 11% dos casos de câncer de pele, o mais
22 frequente nesta categoria (DE NARDI et al., 2022; MEIRELLES et al., 2010). A forma cutânea é a
23 mais comum e frequentemente apresenta-se como nódulo solitário (KIUPEL; CAMUS, 2019).
24 Menos comumente, comporta-se como desordem sistêmica, denominada mastocitose, raramente

1 observada em cães e que ocorre como forma visceral ou, mais frequentemente, como metástase do
2 tumor primário (MOIRANO et al., 2017). Ainda, pode ser acompanhada de mastocitemia ou
3 apresentar-se como leucemia de mastócitos (GEORGIN-LAVIALLE et al., 2013; TORREY et al.,
4 1990). Mastócitos são raramente visualizados no mielograma de cães saudáveis e sua infiltração por
5 mastócitos neoplásicos em cães com mastocitoma é rara e geralmente mais comum em tumores
6 cutâneos primários agressivos (grau 3) (THAMM; VAIL, 2007).

7 O comportamento biológico é extremamente variável e os sinais clínicos incluem
8 crescimento rápido, inflamação/irritação local, ulceração e/ou nódulos satélites. Ocasionalmente
9 durante a manipulação pode ocorrer degranulação e consequente produção de eritema e formação
10 de pápulas (BLACKWOOD et al., 2012). Cães também podem apresentar sinais clínicos
11 paraneoplásicos, relacionados à liberação de histamina ou heparina pela degranulação, que pode
12 levar a rubor localizado, prurido generalizado, atraso na cicatrização de feridas, anormalidades de
13 coagulação, sinais gastrointestinais e anafilaxia (TAMLIN et al., 2020).

14 Neste contexto, objetivou-se relatar o caso de um cão diagnosticado com mastocitoma
15 cutâneo, mastocitemia, infiltração em medula óssea e consequente mastocitose, também observada
16 na avaliação histopatológica.

17 Atendeu-se, no Hospital Veterinário Universitário da Universidade Federal de Santa Maria
18 (HVU-UFSM), um cão, pitbull, quatro anos, macho, não castrado, que apresentava nódulos em
19 todo o corpo. Conforme relato dos tutores, o da região escrotal aparecera dois anos antes e os
20 demais, há um mês. O paciente aparentava bom estado corporal e sem demais alterações ao exame
21 clínico e recebera previamente amoxicilina.

22 Solicitou-se citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) dos nódulos em lateral esquerda
23 do corpo (Figura 1A), região escrotal (Figura 1B), pescoço, lateral ao pênis (Figura 1C) e em
24 região inguinal esquerda. Todos apresentavam entre um a dois centímetros, tinham consistência

1 firme, pigmentação ausente e pelos presentes. Após coleta, depositou-se o material em lâminas de
2 vidro para microscopia e confeccionou-se o esfregaço por meio de *squash*. Então, secaram-se as
3 amostras ao ar livre para posterior coloração com corante rápido do tipo *Romanowsky*.

4 As amostras revelaram elevada celularidade, compostas por células redondas compatíveis
5 com mastócitos. Havia marcada presença de grânulos metacromáticos no interior de seu
6 citoplasma o que, por vezes, dificultou a visualização de características citoplasmáticas e
7 nucleares. Entretanto, quando visíveis, o citoplasma era escasso a abundante e distinto. O núcleo
8 redondo a ovalado, central a excêntrico, com cromatina condensada a grosseira e nucléolos
9 variando de inconspícuos a evidentes, únicos ou múltiplos. Havia marcada anisocitose e
10 anisocariose, binucleação e cariomegalia. Escassos fibroblastos e fibras de colágeno foram
11 observados. Os achados citopatológicos sugeriram mastocitoma. Não se colheram amostras de
12 linfonodos, uma vez que não se percebeu aumento à palpação.

13 Ao exame ultrassonográfico observaram-se hepatomegalia, esplenomegalia, aumento de
14 ecogenicidade em porção final do duodeno, estômago com paredes espessadas, espessamento e
15 hiperecogenicidade heterogênea do escroto, além de linfonodos inguinais com dimensões
16 aumentadas e de aspecto heterogêneo.

17 A tabela 1 representa os resultados de todos os hemogramas durante o curso clínico. O
18 primeiro hemograma realizado revelou anemia normocítica normocrômica, trombocitopenia,
19 linfopenia e a presença de mastócitos (Figura 2A). A contagem de reticulócitos apresentou valor
20 absoluto de 60.990 / μ L, o que representa grau de regeneração inadequado e/ou não regenerativo,
21 segundo Villiers (2016). Os resultados das análises bioquímicas estavam dentro dos valores de
22 referência para a espécie (Tabela 2).

23 A partir dos achados clínico-patológicos, optou-se pela coleta de medula óssea para
24 mielograma. A amostra foi colhida da crista ilíaca direita (Figura 2B), que possuía boa quantidade

1 de espículas contendo células hematopoiéticas (Figura 2C), e confeccionaram-se lâminas,
2 posteriormente coradas com corante rápido do tipo *Romanowsky*. A avaliação demonstrou
3 proporção de gordura inferior a 20% e celularidade elevada para a idade. Série megacariocítica,
4 eritroide e mieloide hiperplásicas, completas e escalonadas. Por fim, foram visualizados 36
5 mastócitos em mil células nucleadas (Figura 2D), o que sugere infiltração de mastócitos na
6 medula óssea, provavelmente decorrente da metástase do tumor primário.

7 No dia 01 instituiu-se quimioterapia, que consistia da associação de vimblastina,
8 prednisona, prometazina e famotidina semanalmente durante quatro sessões. Solicitaram-se
9 hemogramas antes de todas as aplicações para acompanhar o quadro clínico do paciente, bem
10 como a sua condição de receber quimioterápicos. Após onze dias da última sessão, o tratamento
11 elencado para manutenção foi lomustina, uma dose a cada vinte dias. Neste dia, realizou-se novo
12 hemograma (Tabela 1) e análise bioquímica (Tabela 2). Duas semanas após a aplicação, os tutores
13 trouxeram o animal para atendimento com a queixa de perda de apetite e apatia. Após piora dos
14 sinais clínicos, no dia 50 os tutores optaram pela sua eutanásia e encaminhamento para necrópsia.

15 O laudo histopatológico evidenciou nódulos em pele da região escrotal, face, membros,
16 tronco e cauda, identificados como mastocitomas cutâneos de grau 2 e 3, de baixo a alto grau,
17 além de mastocitomas subcutâneos. Os tecidos de coração, baço, fígado, medula óssea, testículo,
18 adrenais e linfonodos axilares, inguinais, ilíacos internos, poplíteos e mandibulares apresentavam
19 metástase de mastocitoma de alto grau. No pulmão havia edema multifocal com presença de
20 mastócitos neoplásicos intravasculares em capilares alveolares. Na pele do prepúcio foram
21 diagnosticados hemangiomas dérmicos multifocais. O estômago apresentava úlceras multifocais
22 moderadas e o intestino delgado continha enterite hemorrágica associada a nematódeos adultos,
23 morfológicamente compatíveis com *Ancylostoma* sp.

1 O mastocitoma é o segundo neoplasma mais prevalente em cães no Brasil, com incidência
2 entre 20,9-22,4% (DE NARDI et al., 2002; MEIRELLES et al., 2010). Entretanto, sua infiltração
3 na medula óssea é rara, com prognóstico ruim e que necessita de mais estudos acerca de
4 estratégias de tratamento bem sucedidas (MARCONATO et al., 2008). Ocorre principalmente em
5 cães adultos a idosos (ŚMIECH et al., 2018). Animais da raça pitbull, como o deste relato, não são
6 listados como predispostos (HORTA et al., 2018; ŚMIECH et al., 2019).

7 A citologia é diagnóstica em 92-96% dos casos (BLACKWOOD et al., 2012) e sua
8 utilização possibilitou decisões mais seguras na condução deste caso, bem como sugeriu menor
9 tempo de sobrevida e maior grau histopatológico, devido à baixa quantidade de fibroblastos e
10 fibras de colágeno observados nas amostras (PAES et al., 2022). Ainda, pelo aparecimento
11 primário na região escrotal, pode-se relacionar a propensão à metástase precoce e classificação
12 histopatológica em grau mais alto (HORTA et al., 2018; ŚMIECH et al., 2018).

13 As citopenias associadas ao câncer podem ser decorrência da marcada infiltração medular
14 (mielofitise) (NOACK et al., 2004). No caso de mastocitomas, a anemia pode ser correlacionada
15 com a ulceração gástrica secundária à hiperhistaminemia, ou ao processo inflamatório
16 generalizado. Eventualmente, pode-se encontrar mastócitos no sangue periférico, entretanto, caso
17 descartem-se distúrbios não neoplásicos e/ou visualizem-se características citológicas atípicas
18 circulantes, o mastocitoma visceral, cutâneo ou a leucemia de mastócitos devem ser considerados
19 (ENDICOTT et al., 2007).

20 Ainda não se sabe se, e até que ponto, a infiltração medular resulta em alterações no
21 sangue periférico. Assim, cães com múltiplos nódulos ou doença progressiva têm indicação de
22 análise da medula óssea (ENDICOTT et al., 2007). O critério para diagnóstico de leucemia de
23 mastócitos varia entre 10 a 20 mastócitos a cada 1000 células nucleadas na medula óssea
24 (GEORGIN-LAVIALLE et al., 2013; TORREY et al., 1990). Entretanto, uma vez que o tumor é

1 identificado em todos os tecidos, os termos leucemia de mastócitos e mastocitose sistêmica são
2 indistinguíveis (DE BOSSCHERE; DELOOSE, 2008). Desta forma, após análise da medula óssea
3 do paciente e observação de 36 mastócitos a cada mil células nucleadas, pôde-se confirmar sua
4 infiltração.

5 O tratamento quimioterápico seguiu as recomendações instituídas devido à impossibilidade
6 de retirada cirúrgica pela quantidade de lesões, à visualização de metástase na medula óssea e com
7 a finalidade de controle paliativo e manutenção da qualidade de vida do paciente (DE NARDI et
8 al., 2022). Os achados de necropsia e graduação histopatológica sugerem crescimento agressivo e
9 alto potencial de recorrência, conforme classificação de Patnaik, Ehler e MacEwen (1984), além
10 do menor tempo de sobrevida, de acordo com Kiupel et al. (2011). Dessa forma, a identificação de
11 mastocitemia é importante no sentido de alertar para a gravidade do quadro e urgência na
12 instituição de terapia específica e paliativa para a condução do caso.

1 REFERÊNCIAS

- 2 BLACKWOOD, L. et al. European consensus document on mast cell tumours in dogs and cats.
3 **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 10, n. 3, p.e1-e29, set. 2012. Disponível em:
4 <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1476-5829.2012.00341.x>>. Acesso em: dez 28,
5 2022. doi: 10.1111/j.1476-5829.2012.00341.x
- 6 DE BOSSCHERE, H.; DELOOSE, S. Mast cell leukemia in a dog. **Vlaams Diergeneeskundig**
7 **Tijdschrift**, v. 78, n. 1, p.49-52, jan. 2009. Disponível em:
8 <<https://vdt.ugent.be/sites/default/files/art78107.pdf>>. Acesso em: jan 28, 2023.
- 9 DE NARDI, A. B. et al. Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine Cutaneous and
10 Subcutaneous Mast Cell Tumors. **Cells**, v. 11, n. 4, p.1-37, fev. 2022. Disponível em:
11 <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35203268/>>. Acesso em: dez 22, 2022. doi:
12 10.3390/cells11040618
- 13 ENDICOTT, M. M. et al. Clinicopathological findings and results of bone marrow aspiration in
14 dogs with cutaneous mast cell tumours: 157 cases (1999-2002). **Veterinary and Comparative**
15 **Oncology**, v. 5, n. 1, p.31-37, mar. 2007. Disponível em:
16 <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1476-5829.2006.00115.x>>. Acesso em: jan 28,
17 2023. doi: 10.1111/j.1476-5829.2006.00115.x
- 18 GEORGIN-LAVIALLE, S. et al. Mast Cell Leukemia. **Blood**, v. 121, n. 8, p.1285-1295, fev. 2013.
19 Disponível em: <[https://ashpublications.org/blood/article/121/8/1285/138842/Mast-cell-](https://ashpublications.org/blood/article/121/8/1285/138842/Mast-cell-leukemia)
20 [leukemia](https://ashpublications.org/blood/article/121/8/1285/138842/Mast-cell-leukemia)>. Acesso em: dez 28, 2022. doi: 10.1182/blood-2012-07-442400
- 21 HORTA, R. S. et al. Assessment of Canine Mast Cell Tumor Mortality Risk Based on Clinical,
22 Histologic, Immunohistochemical, and Molecular Features. **Veterinary Pathology**, v. 55, n. 2,
23 p.212-223, mar. 2018. Disponível em:

- 1 <<https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1177/0300985817747325>>. Acesso em: jan 18, 2023.
2 doi: 10.1177/0300985817747325
- 3 KIUPEL, M. et al. Proposal of a 2-tier histologic grading system for canine cutaneous mast cell
4 tumors to more accurately predict biological behavior. **Veterinary Pathology**, v. 48, n. 1, p.147-
5 155, jan. 2011. Disponível em:
6 <<https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1177/0300985810386469>>. Acesso em: jan 28, 2023.
7 doi: 10.1177/0300985810386469
- 8 KIUPEL, M.; CAMUS, M. Diagnosis and Prognosis of Canine Cutaneous Mast Cell Tumors. **The**
9 **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v. 49, n. 5, p.819-836, set. 2019.
10 Disponível em:
11 <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0195561619300798?via%3Dihub>>.
12 Acesso em: nov 6, 2022. doi: 10.1016/j.cvsm.2019.04.002
- 13 MARCONATO, L. et al. Clinicopathological Features and Outcome for Dogs with Mast
14 Cell Tumors and Bone Marrow Involvement. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, n.
15 4, p.1001-1007, ago. 2008. Disponível em:
16 <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1939-1676.2008.0128.x>>. Acesso em: jan 18,
17 2023. doi: 10.1111/j.1939-1676.2008.0128.x
- 18 MEIRELLES, A. E. W. B. et al. Prevalência de neoplasmas cutâneos em cães da região
19 metropolitana de Porto Alegre, RS: 1.017 casos (2002-2007). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.
20 30, n. 11, p.968-973, nov. 2010. Disponível em:
21 <<https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/80750/000772561.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>.
22 Acesso em: out 28, 2022. doi: 10.1590/S0100-736X2010001100011
- 23 MOIRANO, S. J. et al. Association of prognostic features and treatment on survival time of dogs
24 with systemic mastocytosis: A retrospective analysis of 40 dogs. **Veterinary and Comparative**

- 1 **Oncology**, v. 16, n. 1, p.194-201, mar. 2018. Disponível em:
2 <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/vco.12373>>. Acesso em: dez 28, 2022. doi:
3 10.1111/vco.12373
- 4 NOACK, F. et al. Aleukemic mast cell leukemia with abnormal immunophenotype and c-kit
5 mutation D816V. **Leukemia & Lymphoma**, v. 45, n. 11, p. 2295-2302, nov. 2004. Disponível em:
6 <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15512820/>>. Acesso em: jan 28, 2023. doi:
7 10.1080/10428190412331272695
- 8 PAES, P. R. O. et al. Inclusion of fibroblasts and collagen fibrils in the cytologic grading of canine
9 cutaneous mast cell tumors. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 51, n. 3, p.339-348, set. 2022.
10 Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/vcp.13098>>. Acesso em: jan 28,
11 2023. doi: 10.1111/vcp.13098
- 12 PATNAIK, A. K.; EHLER, W. J.; MACEWEN, E. G. Canine cutaneous mast cell tumor:
13 morphologic grading and survival time in 83 dogs. **Veterinary Pathology**, v. 21, n. 5, p.469-474,
14 set. 1984. Disponível em:
15 <<https://journals.sagepub.com/doi/epdf/10.1177/030098588402100503>>. Acesso em: jan 28, 2023.
16 doi: 10.1177/030098588402100503
- 17 SLEDGE, D. G. et al. canine cutaneous mast cell tumors: a combined clinical and pathologic
18 approach to diagnosis, prognosis, and treatment selection. **The Veterinary Journal**, v. 215, n. 1,
19 p.43-54, set. 2016. Disponível em:
20 <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1090023316300752?via%3Dihub>>.
21 Acesso em: dez. 22, 2022. doi: 10.1016/j.tvjl.2016.06.003
- 22 ŚMIECH, A. et al. Epidemiological assessment of the risk of canine mast cell tumours based on
23 the Kiupel two-grade malignancy classification. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 60, n. 1, p.1-

- 1 9, nov. 2018. Disponível em: <[https://actavetscand.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13028-](https://actavetscand.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13028-018-0424-2)
2 018-0424-2>. Acesso em: jan 18, 2023. doi: 10.1186/s13028-018-0424-2
- 3 ŚMIECH, A. et al. Occurrence and distribution of canine cutaneous mast cell tumour
4 characteristics among predisposed breeds. **Journal of Veterinary Research**, v. 63, n. 1, p.141-
5 148, mar. 2019. Disponível em:
6 <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6458547/pdf/jvetres-63-141.pdf>>. Acesso em:
7 jan 18, 2023. doi: 10.2478/jvetres-2019-0002
- 8 TAMLIN, V. S. et al. Comparative aspects of mast cell neoplasia in animals and the role of KIT in
9 prognosis and treatment. **Veterinary Medicine and Science**, v. 6, n. 1, p.3-18, fev. 2020.
10 Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/vms3.201>>. Acesso em: dez 28,
11 2022. doi: 10.1002/vms3.201
- 12 THAMM, D. H.; VAIL, D. M. Mast Cell Tumors. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. **Withrow**
13 **and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**. 4 ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2007.
14 Cap. 19, p.402-424.
- 15 TORREY, E. et al. Malignant mastocytosis with circulating mast cells. **American Journal of**
16 **Hematology**, v. 34, n. 4, p.283-286, ago. 1990. Disponível em:
17 <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2114786/>>. Acesso em: dez 28, 2022. doi:
18 10.1002/ajh.2830340409
- 19 VILLIERS, E. Disorders of erythrocytes. In: VILLIERS, E.; RISTIC, J. **BSAVA Manual of**
20 **Canine and Feline Clinical Pathology**. 3 ed. Quedgeley: British Small Animal Veterinary
21 Association, 2016. Cao. 4, p.38-66.

1 Tabela 1: Hemogramas de canino, pitbull, com diagnóstico de mastocitoma e infiltração da medula
2 óssea.

	Dia 1	Dia 8	Dia 14	Dia 21	Dia 33	Referências*
Hemácias	3,21	4,0	3,6	3,22	3,14	5,5-8,2 x 10 ⁶ /μL
Hemoglobina	8,2	9,1	9,2	8,2	7,3	12,8-19,9 g/dL
Hematócrito	23,6	28,0	27,5	24,0	22,0	38,2-58,5%
VCM	74,0	70,0	76,6	74,4	70,0	61,2-77,1 FL
CHCM	34,8	32,5	33,4	33,8	33,1	32,0-36,0 g/dL
RDW	15,0	15,6	16,4	13,6	14,8	11,1-16,3%
PPT	6,0	6,6	7,4	5,8	6,6	5,8-8,6
Plaquetas	120.000	202.000	384.000	355.000	415.000	159.000-451.000/μL
Leucócitos	9.600	12.400	9.300	16.000	19.300	6.400-17.700/μL
Segmentados	7.392	9.176	6.975	13.446	16.984	3.200-10.700/μL
Linfócitos	960	1.860	1.302	830	579	1.000-4.900/μL
Monócitos	1.056	868	1.023	1.826	579	0-1.100/μL
Eosinófilos	192	124	0	332	1.158	100-2.500/μL
Mastócitos	0	372	0	166	0	0

3 *Valores de referência padronizados do Laboratório Clínico Veterinário da Universidade Federal
4 de Santa Maria.

5
6 VCM: Volume Corpuscular Médio; CHCM: Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média;
7 RDW: Red Cell Distribution Width; PPT: Proteínas Plasmáticas Totais.

8
9 Tabela 2: Análises bioquímicas séricas de canino, pitbull, com diagnóstico de mastocitoma e
10 infiltração da medula óssea.

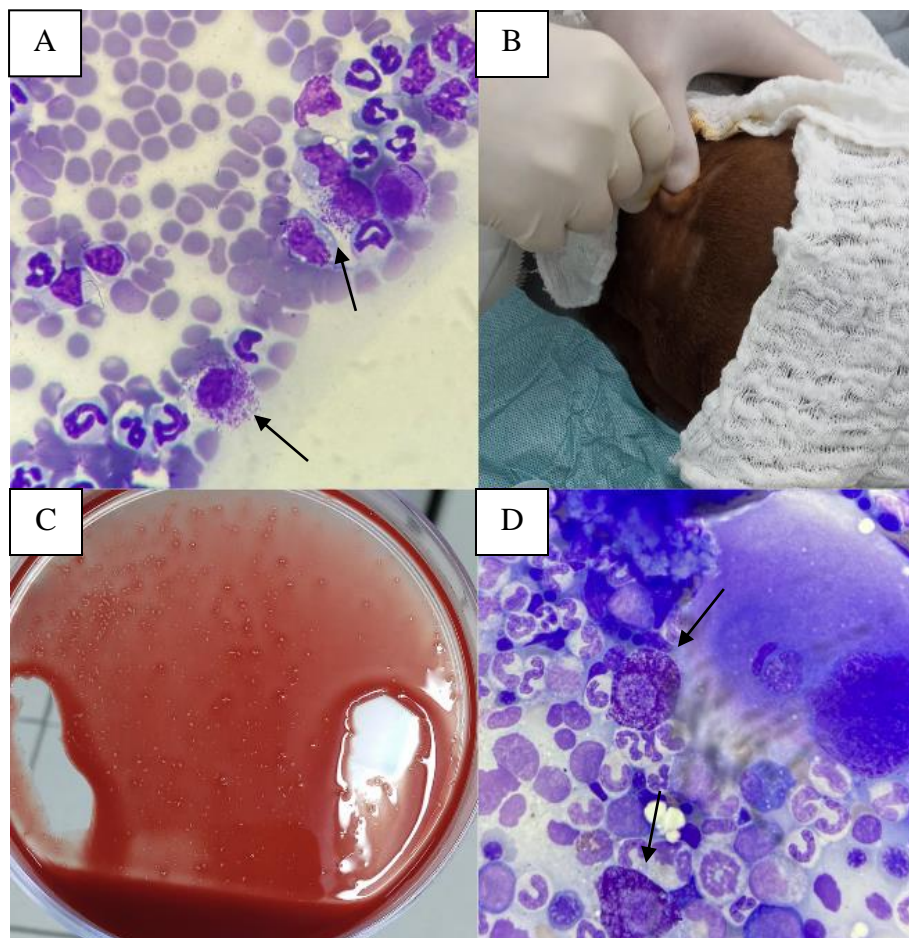
	Dia 1	Dia 33	Referências*
Albumina	2,6	2,8	2,5-3,6 g/dL
ALT	13,0	57,0	17,2-63,0 UI/L
Creatinina	0,8	0,6	0,7-1,5 mg/dL
Fosfatase Alcalina	26,0	112,0	15,2-190,4 UI/L
Proteínas Totais	5,8	5,0	4,9-7,5 g/dL
Ureia	26,0	32,0	18,0-61,3 mg/dL

11 *Valores de referência padronizados do Laboratório Clínico Veterinário da Universidade Federal
12 de Santa Maria.

13
14 ALT: Alanina Aminotransferase.



1
2 Figura 1 – Lesões em cão, pitbull, quatro anos, macho, não castrado. A) Nódulos na região lateral
3 esquerda do corpo. B) Região escrotal. C) Região lateral ao pênis.



1
2 Figura 2 – Análises hematológicas de cão apresentando mastocitose com infiltração na medula
3 óssea. A) Análise microscópica de hemograma contendo mastócitos (apontados por flechas) na
4 cauda do esfregaço sanguíneo em aumento de 400x (corante do tipo *Romanowsky*). B) Coleta de
5 crista ilíaca direita para mielograma. C) Boa quantidade de espículas obtidas pela punção de
6 medula óssea. D) Mastócitos (apontados por flechas) presentes na medula óssea em aumento de
7 1000x (corante do tipo *Romanowsky*).

3 CONCLUSÃO

Este trabalho descreve o caso de mastocitose sistêmica com infiltração em medula óssea de cão, fenômeno raro, que contribui para a literatura sobre o tema. A utilização da citologia por agulha fina como técnica de triagem eficiente para o diagnóstico de mastocitoma, causa identificada da mastocitemia do presente relato. A avaliação da medula óssea tem importância na determinação da gravidade do quadro, uma vez que a infiltração medular está relacionada a mau prognóstico e sua identificação deve determinar a conduta clínica correspondente.

REFERÊNCIAS

ABADIE, J. J.; AMARDEILH, M. A.; DELVERDIER, M. E. Immunohistochemical detection of proliferating cell nuclear antigen and Ki-67 in mast cell tumors from dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 215, n. 11, p. 1629-1634, dez. 1999. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14567425/>. Acesso em: 26 nov. 2022.

ALLISON, R. W.; VELGUTH, K. E. Appearance of granulated cells in blood films stained by automated aqueous versus methanolic Romanowsky methods. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 39, n. 1, p. 99-104, mar. 2010. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-165X.2009.00187.x>. Acesso em: 23 out. 2022.

BLACKWOOD, L. *et al.* European consensus document on mastcell tumours in dogs and cats. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 10, n. 3, p. e1-e29, set. 2012. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1476-5829.2012.00341.x>. Acesso em: 20 nov. 2022.

DAHLIN, J. S.; HALLGREN, J. Mast cell progenitors: Origin, development and migration to tissues. **Molecular Immunology**, v. 63, n. 1, p. 9-17, jan. 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161589014000340?via%3Dihub#section-cited-by>. Acesso em: 9 out. 2022.

DALECK, C. R.; ROCHA, N. S.; FERREIRA, M. G. P. A. Mastocitoma. *In*: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B. **Oncologia em cães e gatos**. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan LTDA, 2016. p.649-659.

DE BOSSCHERE, H.; DELOOSE, S. Mast cell leukemia in a dog. **Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift**, v. 78, n. 1, p. 49-52, jan. 2009. Disponível em: <https://vdt.ugent.be/sites/default/files/art78107.pdf>. Acesso em: 20 nov. 2022.

DE NARDI, A. B. *et al.* Prevalência de Neoplasias e Modalidades de Tratamentos em Cães, Atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná. **Archives of Veterinary Science**, v. 7, n. 2, p. 15-26, set. 2002. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/905b/63099067569b27a718c563a8fe18bf4e0603.pdf>. Acesso em: 28 out. 2022.

DE NARDI, A. B. *et al.* Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine Cutaneous and Subcutaneous Mast Cell Tumors. **Cells**, v. 11, n. 4, p. 1-37, fev. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35203268/>. Acesso em: 28 out. 2022.

ENDICOTT, M. M. *et al.* Clinicopathological findings and results of bone marrow aspiration in dogs with cutaneous mast cell tumours: 157 cases (1999-2002). **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 5, n. 1, p. 31-37, mar. 2007. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1476-5829.2006.00115.x>. Acesso em: 26 nov. 2022.

GEORGIN-LAVIALLE, S. *et al.* Mast Cell Leukemia. **Blood**, v. 121, n. 8, p. 1285-1295, fev. 2013. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/121/8/1285/138842/Mast-cell-leukemia>. Acesso em: 20 nov. 2022.

HORTA, R. S. *et al.* Assessment of Canine Mast Cell Tumor Mortality Risk Based on Clinical, Histologic, Immunohistochemical, and Molecular Features. **Veterinary Pathology**, v. 55, n. 2, p. 212-223, mar. 2018. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1177/0300985817747325>. Acesso em: 6 nov. 2022.

JACOCKS, K.; HOEPP, N.; DENICOLA, D. B. Round Cells. *In*: VALENCIANO, A. C.; COWELL, R. L. **Cowell and Tyler's Diagnostic Cytology and Hematology of the Dog and Cat**. 5 ed. St Louis: Elsevier Inc., 2020. p. 65-73.

KAMSTOCK, D. A. *et al.* Recommended guidelines for submission, trimming, margin evaluation, and reporting of tumor biopsy specimens in veterinary surgical pathology. **Veterinary Pathology**, v. 48, n. 1, p. 19-31, jan. 2011. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1177/0300985810389316>. Acesso em: 26 nov. 2022.

KASTL, B. C.; POHLMAN, L. M. Basophils, Mast Cells, and Their Disorders. *In*: BROOKS, M. B. *et al.* **Schalm's Veterinary Hematology**. 7 ed. Ames: John Wiley & Sons, Inc., 2022. p. 373-380.

KISZEWSKI, A. E. *et al.* Cutaneous mastocytosis in children: a clinical analysis of 71 cases. **Journal European Academy of Dermatology of the and Venereology**, v. 18, n. 3, p. 285-290, maio 2004. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.14683083.2004.00830.x?sid=nlm%3Apubmed>. Acesso em: 6 nov. 2022.

KIUPEL, M. *et al.* The use of KIT and tryptase expression patterns as prognostic tools for canine cutaneous mast cell tumors. **Veterinary Pathology**, v. 41, n. 4, p. 371-377, jul. 2004. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1354/vp.41-4-371>. Acesso em: 26 nov. 2022.

KIUPEL, M. *et al.* Proposal of a 2-tier histologic grading system for canine cutaneous mast cell tumors to more accurately predict biological behavior. **Veterinary Pathology**, v. 48, n. 1, p. 147-155, jan. 2011. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1177/0300985810386469>. Acesso em: 26 nov. 2022.

KIUPEL, M. Mast Cell Tumors. *In*: MEUTEN, D. J. **Tumors in Domestic Animals**: John Wiley & Sons, Inc., 2017. p. 176-202.

KIUPEL, M.; CAMUS, M. Diagnosis and Prognosis of Canine Cutaneous Mast Cell Tumors. **The Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v. 49, n. 5, p. 819-836, set. 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0195561619300798?via%3Dihub>. Acesso em: 6 nov. 2022.

LONDON, C. A.; SEGUIN, B. Mast cell tumors in the dog. **The Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v. 33, n. 3, p. 473-489, maio 2003. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0195561603000032?via%3Dihu>. Acesso em: 6 nov. 2022.

MARCONATO, L. *et al.* Clinicopathological Features and Outcome for Dogs with Mast Cell Tumors and Bone Marrow Involvement. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, n. 4, p. 1001-1007, ago. 2008. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1939-1676.2008.0128.x>. Acesso em: 20 nov. 2022.

MEIRELLES, A. E. W. B. *et al.* Prevalência de neoplasmas cutâneos em cães da região metropolitana de Porto Alegre, RS: 1.017 casos (2002-2007). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 30, n. 11, p. 968-973, nov. 2010. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/80750/000772561.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 28 out. 2022.

MOCHIZUKI, H. *et al.* Association of breed and histopathological grade in canine mast cell tumours. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 15, n. 3, p. 829-839, set. 2017. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/vco.12225>. Acesso em: 6 nov. 2022.

MOIRANO, S. J. *et al.* Association of prognostic features and treatment on survival time of dogs with systemic mastocytosis: A retrospective analysis of 40 dogs. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 16, n. 1, p. 194-201, mar. 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/vco.12373>. Acesso em: 6 nov. 2022.

MOORE, A. S. *et al.* Retrospective outcome evaluation for dogs with surgically excised, solitary Kiupel high-grade, cutaneous mast cell tumours. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 18, n. 3, p. 402-408, set. 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/vco.12565>. Acesso em: 27 nov. 2022.

OWEN, L. N. **TNM Classification of Tumours in Domestic Animals**. Geneva: 1980. p. 53.

PAES, P. R. O. *et al.* Inclusion of fibroblasts and collagen fibrils in the cytologic grading of canine cutaneous mast cell tumors. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 51, n. 3, p. 339-348, set. 2022. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/vcp.13098>. Acesso em: 4 dez. 2022.

PATNAIK, A. K.; EHLER, W. J.; MACEWEN, E. G. Canine cutaneous mast cell tumor: morphologic grading and survival time in 83 dogs. **Veterinary Pathology**, v. 21, n. 5, p. 469-474, set. 1984. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/epdf/10.1177/030098588402100503>. Acesso em: 26 nov. 2022.

PIZZONI, S. *et al.* Features and prognostic impact of distant metastases in 45 dogs with de novo stage IV cutaneous mast cell tumours: A prospective study. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 16, n. 1, p. 28-36, mar. 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/vco.12306>. Acesso em: 27 nov. 2022.

POHLMAN, L. M. Basophils, Mast Cells, and Their Disorders. *In*: WEISS, D. J.; WARDROP, K. J. **Schalm's Veterinary Hematology**. 6 ed. Ames: Wiley-Blackwell, 2010. p. 290-297.

PROZIOSI, R.; MORINI, M.; SARLI, G. Expression of the KIT protein (CD117) in primary cutaneous mast cell tumors of the dog. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 16, n. 6, p. 554-561, nov. 2004. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/epdf/10.1177/104063870401600610>. Acesso em: 26 nov. 2022.

QI, X. *et al.* Antagonistic regulation by the transcription factors C/EBP α and MITF specifies basophil and mast cell fates. **Immunity**, v. 39, n. 1, p. 97-110, jul. 2013. Disponível em: [https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613\(13\)00279-3?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1074761313002793%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613(13)00279-3?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1074761313002793%3Fshowall%3Dtrue). Acesso em: 16 out. 2022.

SIEBENHAAR, F. *et al.* Mast Cells as Drivers of Disease and Therapeutic Targets. **Trends in Immunology**, v. 39, n. 2, p. 151-162, fev. 2018. Disponível em: [https://www.cell.com/trends/immunology/fulltext/S1471-4906\(17\)30208-9?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1471490617302089%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/trends/immunology/fulltext/S1471-4906(17)30208-9?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1471490617302089%3Fshowall%3Dtrue). Acesso em: 23 out. 2022.

ŚMIECH, A. *et al.* Epidemiological assessment of the risk of canine mast cell tumours based on the Kiupel two-grade malignancy classification. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 60, n. 1, p. 1-9, nov. 2018. Disponível em: <https://actavetscand.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13028-018-0424-2>. Acesso em: 6 nov. 2022.

ŚMIECH, A. *et al.* Occurrence and distribution of canine cutaneous mast cell tumour characteristics among predisposed breeds. **Journal of Veterinary Research**, v. 63, n. 1, p. 141-148, mar. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6458547/pdf/jvetres-63-141.pdf>. Acesso em: 6 nov. 2022.

STEFANELLO, D. *et al.* Comparison of 2- and 3-category histologic grading systems for predicting the presence of metastasis at the time of initial evaluation in dogs with cutaneous mast cell tumors: 386 cases (2009-2014). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 246, n. 7, p. 765-769, abril 2015. Disponível em: <https://avmajournals.avma.org/view/journals/javma/246/7/javma.246.7.765.xml>. Acesso em: 26 nov. 2022.

STOCKHAM, S. L.; SCOTT, M. A. Leucócitos. *In*: STOCKHAM, S. L.; SCOTT, M. A. **Fundamentos de Patologia Clínica Veterinária**. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan LTDA, 2011. p. 45-89.

STONE, K. D.; PRUSSIN, C.; METCALFE, D. D. IgE, Mast Cells, Basophils, and Eosinophils. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 125, n. 2, p. 73-80, fev. 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2847274/>. Acesso em: 23 out. 2022.

TAMLIN, V. S.; BOTTEMA, C. D. K.; PEASTON, A. E. Comparative aspects of mast cell neoplasia in animals and the role of KIT in prognosis and treatment. **Veterinary Medicine and Science**, v. 6, n. 1, p. 3-18, fev. 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/vms3.201>. Acesso em: 28 out. 2022.

THAMM, D. H.; VAIL, D. M. Mast Cell Tumors. *In*: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. **Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**. 4 ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2007. p. 402-424.

THOMPSON, J. J. *et al.* Canine subcutaneous mast cell tumors: cellular proliferation and KIT expression as prognostic indices. **Veterinary Pathology**, v. 48, n. 1, p. 169-181, jan. 2011. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1177/0300985810390716>. Acesso em: 26 nov. 2022.

TORREY, E. *et al.* Malignant mastocytosis with circulating mast cells. **American Journal of Hematology**, v. 34, n. 4, p. 283-286, ago. 1990. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2114786/>. Acesso em: 20 nov. 2022.

VALENT, P. *et al.* Advances in the Classification and Treatment of Mastocytosis: Current Status and Outlook toward the Future. **Cancer Research**, v. 77, n. 6, p. 1261-1270, mar. 2017. Disponível em: <https://aacrjournals.org/cancerres/article/77/6/1261/624909/Advances-in-the-Classification-and-Treatment-of>. Acesso em: 20 nov. 2022.

VOEHRINGER, D. Protective and pathological roles of mast cells and basophils. **Nature Reviews Immunology**, v. 13, n. 5, p. 362-375, maio 2013. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nri3427>. Acesso em: 23. out. 2022.

WEBSTER, J. D. *et al.* The Role of *c-KIT* in Tumorigenesis: Evaluation in Canine Cutaneous Mast Cell Tumors. **Neoplasia**, v. 8, n. 2, p. 104-111, fev. 2006. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1578516/pdf/neo0802_0104.pdf. Acesso em: 23 out. 2022.

WEBSTER, J. D. *et al.* Cellular proliferation in canine cutaneous mast cell tumors: associations with *c-KIT* and its role in prognostication. **Veterinary Pathology**, v. 44, n. 3, p. 298-308, maio 2007. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1354/vp.44-3-298>. Acesso em: 26 nov. 2022.

WEISHAAR, K. M. *et al.* Correlation of nodal mast cells with clinical outcome in dogs with mast cell tumour and a proposed classification system for the evaluation of node metastasis. **Journal of Comparative Pathology**, v. 151, n. 4, p. 329-338, nov. 2014. Disponível em: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0021997514001182?token=34E2FE6F8469341D2C99857C7D261C67989DC7A02D772732BF24605BE6A633DBAE4F53393CDA1747BED92FE91997435E&originRegion=us-east-1&originCreation=20221126165004>. Acesso em: 26 nov. 2022.

WILLMANN, M. *et al.* Proposed Diagnostic Criteria and Classification of Canine Mast Cell Neoplasms: A Consensus Proposal. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 8, n. 1, p. 1-10, dez 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8702826/pdf/fvets-08-755258.pdf>. Acesso em: 6 nov. 2022.

ANEXO A: NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA CIÊNCIA RURAL

Normas para publicação

ESCOPO:

1. CIÊNCIA RURAL - Revista Científica do Centro de Ciências Rurais da Universidade Federal de Santa Maria publica artigos científicos, revisões bibliográficas e notas referentes à área de Ciências Agrárias, que deverão ser destinados com exclusividade.

2. Os artigos científicos, revisões e notas devem ser encaminhados via eletrônica e editados preferencialmente em idioma Inglês. Os encaminhados em Português poderão ser traduzidos após a 1º rodada de avaliação para que ainda sejam revisados pelos consultores ad hoc e editor associado em rodada subsequente. Entretanto, caso não traduzidos nesta etapa e se aprovados para publicação, terão que ser obrigatoriamente traduzidos para o Inglês por empresas credenciadas pela Ciência Rural e obrigatoriamente terão que apresentar o certificado de tradução pelas mesmas para seguir tramitação na CR.

Empresas credenciadas:

- American Journal Experts (<http://www.journalexperts.com/>)
- Bioedit Scientific Editing (<http://www.bioedit.co.uk/>)
- BioMed Proofreading (<http://www.biomedproofreading.com>)
- Edanz (<http://www.edanzediting.com>)
- Editage (<http://www.editage.com.br/>)
- Editione (<http://www.editione.com>)
- Enago (<http://www.enago.com.br/forjournal/>) Please inform CIRURAL for special rates.
- GlobalEdico (<http://www.globaledico.com/>)
- JournalPrep (<http://www.journalprep.com>)
- Liberty Medical Communications (<http://libertymedcom.com/>)
- Proof-Reading-Service.com (<http://www.proof-reading-service.com/pt/>)

- Quality Proofreading Services UK (<https://londonproofreaders.co.uk/>)
- Readytopub (<https://www.readytopub.com/home>)

LIMITE DE PÁGINAS:

Todas as linhas deverão ser numeradas e paginadas no lado inferior direito. O trabalho deverá ser digitado em tamanho A4 210 x 297mm com, no máximo, 25 linhas por página em espaço duplo, com margens superior, inferior, esquerda e direita em 2,5cm, fonte Times New Roman e tamanho 12. O máximo de páginas será 15 para artigo científico, 20 para revisão bibliográfica e 8 para nota, incluindo tabelas, gráficos e figuras. Figuras, gráficos e tabelas devem ser disponibilizados ao final do texto e individualmente por página, sendo que não poderão ultrapassar as margens e nem estar com apresentação paisagem.

Tendo em vista o formato de publicação eletrônica estaremos considerando manuscritos com páginas adicionais além dos limites acima. No entanto, os trabalhos aprovados que possuírem páginas excedentes terão um custo adicional para a publicação (vide taxa).

ESTRUTURA:

3. O artigo científico (Modelo .doc, .pdf) deverá conter os seguintes tópicos: Título (Português e Inglês); Resumo; Palavras-chave; Abstract; Key words; Introdução com Revisão de Literatura; Material e Métodos; Resultados e Discussão ou resultados/discussão (juntos); Conclusão; Referências e Declaração de conflito de interesses. Agradecimento(s) e Apresentação; Contribuição dos autores; Fontes de Aquisição; Informe Verbal; Comitê de Ética e Biossegurança devem aparecer antes das referências. Pesquisa envolvendo seres humanos e animais obrigatoriamente devem apresentar parecer de aprovação de um comitê de ética institucional já na submissão.

Alternativamente, pode ser enviado um dos modelos ao lado (Declaração Modelo Humano, Declaração Modelo Animal).

4. A revisão bibliográfica (Modelo .doc, .pdf) deverá conter os seguintes tópicos: Título (Português e Inglês); Resumo; Palavras-chave; Abstract; Key words; Introdução; Desenvolvimento; Conclusão; Referências e Declaração de conflito de interesses. Agradecimento(s) e Apresentação; Contribuição dos autores; Fontes de Aquisição e Informe Verbal; Comitê de Ética e Biossegurança devem aparecer antes das referências. Pesquisa envolvendo seres humanos e animais obrigatoriamente devem apresentar parecer de aprovação de um comitê de ética institucional já na submissão. Alternativamente pode ser enviado um dos modelos ao lado (Declaração Modelo Humano, Declaração Modelo Animal).

5. A nota (Modelo .doc, .pdf) deverá conter os seguintes tópicos: Título (Português e Inglês); Resumo; Palavras-chave; Abstract; Key words; Texto (sem subdivisão, porém com Introdução; Metodologia; Resultados e Discussão e Conclusão; podendo conter tabelas ou figuras); Referências e Declaração de conflito de interesses. Agradecimento(s) e Apresentação; Contribuição dos autores; Fontes de Aquisição e Informe Verbal; Comitê de Ética e Biossegurança devem aparecer antes das referências. Pesquisa envolvendo seres humanos e animais obrigatoriamente devem apresentar parecer de aprovação de um comitê de ética institucional já na submissão. Alternativamente pode ser enviado um dos modelos ao lado (Declaração Modelo Humano, Declaração Modelo Animal).

COVER LETTER:

6. O preenchimento do campo "cover letter" deve apresentar, obrigatoriamente, as seguintes informações em inglês, exceto para artigos submetidos em português (lembrando que preferencialmente os artigos devem ser submetidos em inglês).

a) What is the major scientific accomplishment of your study?

- b)The question your research answers?
- c)Your major experimental results and overall findings?
- d)The most important conclusions that can be drawn from your research?
- e)Any other details that will encourage the editor to send your manuscript for review?

Para maiores informações acesse o seguinte tutorial.

7. Não serão fornecidas separatas. Os artigos encontram-se disponíveis no formato pdf no endereço eletrônico da revista www.scielo.br/cr.

TÍTULOS:

8. Descrever o título em português e inglês (caso o artigo seja em português) - inglês e português (caso o artigo seja em inglês). Somente a primeira letra do título do artigo deve ser maiúscula exceto no caso de nomes próprios. Evitar abreviaturas e nomes científicos no título. O nome científico só deve ser empregado quando estritamente necessário. Esses devem aparecer nas palavras-chave, resumo e demais seções quando necessários.

9. As citações dos autores, no texto, deverão ser feitas com letras maiúsculas seguidas do ano de publicação, conforme exemplos: Esses resultados estão de acordo com os reportados por MILLER & KIPLINGER (1966) e LEE et al. (1996), como uma má formação congênita (MOULTON, 1978).

10. Nesse link é disponibilizado o arquivo de estilo para uso com o software EndNote (o EndNote é um software de gerenciamento de referências, usado para gerenciar bibliografias ao escrever ensaios e artigos). Também é disponibilizado nesse link o arquivo de estilo para uso com o software Mendeley.

REFERÊNCIAS:

11. As Referências deverão ser efetuadas no estilo ABNT (NBR 6023/2000) conforme normas próprias da revista.

11.1. Citação de livro:

JENNINGS, P.B. **The practice of large animal surgery**. Philadelphia : Saunders, 1985. 2v.

TOKARNIA, C.H. et al. (Mais de dois autores) **Plantas tóxicas da Amazônia a bovinos e outros herbívoros**. Manaus : INPA, 1979. 95p.

11.2. Capítulo de livro com autoria:

GORBAMAN, A. A comparative pathology of thyroid. In: HAZARD, J.B.; SMITH, D.E. **The thyroid**. Baltimore : Williams & Wilkins, 1964. Cap.2, p.32-48.

11.3. Capítulo de livro sem autoria:

COCHRAN, W.C. The estimation of sample size. In: _____. **Sampling techniques**. 3.ed. New York : John Willey, 1977. Cap.4, p.72-90.

TURNER, A.S.; McILWRAITH, C.W. Fluidoterapia. In: _____. **Técnicas cirúrgicas em animais de grande porte**. São Paulo : Roca, 1985. p.29-40.

11.4. Artigo completo:

O autor deverá acrescentar a url para o artigo referenciado e o número de identificação DOI (Digital Object Identifiers), conforme exemplos abaixo:

MEWIS, I.; ULRICH, CH. Action of amorphous diatomaceous earth against different stages of the stored product pests *Tribolium confusum* (Coleoptera: Tenebrionidae), *Tenebrio molitor* (Coleoptera: Tenebrionidae), *Sitophilus granarius* (Coleoptera: Curculionidae) and *Plodia interpunctella* (Lepidoptera: Pyralidae). **Journal of Stored Product Research**, Amsterdam (Cidade opcional), v.37, p.153-164, 2001. Available from: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-474X\(00\)00016-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-474X(00)00016-3)>. Accessed: Mar. 18, 2002. doi: 10.1016/S0022-474X(00)00016-3.

PINTO JUNIOR, A.R. et al (Mais de 2 autores). Response of *Sitophilus oryzae* (L.), *Cryptolestes ferrugineus* (Stephens) and *Oryzaephilus surinamensis* (L.) to different

concentrations of diatomaceous earth in bulk stored wheat. **Ciência Rural** , Santa Maria (Cidade opcional), v. 38, n. 8, p.2103-2108, nov. 2008 . Available from: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-84782008000800002&lng=pt&nrm=iso>. Accessed: Mar. 18, 2009. doi: 10.1590/S0103-84782008000800002.

SENA, D. A. et al. Vigor tests to evaluate the physiological quality of corn seeds cv. 'Sertanejo'. **Ciência Rural**, Santa Maria , v. 47, n. 3, e20150705, 2017 . Available from: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-84782017000300151&lng=pt&nrm=iso>. Accessed: Mar. 18, 2017. Epub 15-Dez-2016. doi: 10.1590/0103-8478cr20150705 (Artigo publicado eletronicamente).

11.5. Resumos:

RIZZARDI, M.A.; MILGIORANÇA, M.E. Avaliação de cultivares do ensaio nacional de girassol, Passo Fundo, RS, 1991/92. In: JORNADA DE PESQUISA DA UFSM, 1., 1992, Santa Maria, RS. **Anais...** Santa Maria : Pró-reitoria de Pós-graduação e Pesquisa, 1992. V.1. 420p. p.236. (OBS.: tentar evitar esse tipo de citação).

11.6. Tese, dissertação:

COSTA, J.M.B. **Estudo comparativo de algumas características digestivas entre bovinos (Charolês) e bubalinos (Jafarabad)**. 1986. 132f. Monografia/Dissertação/Tese (Especialização/ Mestrado/Doutorado em Zootecnia) - Curso de Pós-graduação em Zootecnia, Universidade Federal de Santa Maria. (OBS.: tentar evitar esse tipo de citação).

11.7. Boletim:

ROGIK, F.A. **Indústria da lactose**. São Paulo : Departamento de Produção Animal, 1942. 20p. (Boletim Técnico, 20). (OBS.: tentar evitar esse tipo de citação).

11.8. Informação verbal:

Identificada no próprio texto logo após a informação, através da expressão entre parênteses. Exemplo: ... são achados descritos por Vieira (1991 - Informe verbal). Ao final do texto, antes das Referências Bibliográficas, citar o endereço completo do autor

(incluir E-mail), e/ou local, evento, data e tipo de apresentação na qual foi emitida a informação.

11.9. Documentos eletrônicos:

MATERA, J.M. **Afecções cirúrgicas da coluna vertebral: análise sobre as possibilidades do tratamento cirúrgico**. São Paulo : Departamento de Cirurgia, FMVZ-USP, 1997. 1 CD. (OBS.: tentar evitar esse tipo de citação).

GRIFON, D.M. Arthroscopic diagnosis of elbow displasia. In: WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY CONGRESS, 31., 2006, Prague, Czech Republic. **Proceedings...** Prague: WSAVA, 2006. p.630-636. Online. Available from: <<http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2006/lecture22/Griffon1.pdf?LA=1>>. Accessed: Mar. 18, 2005 (OBS.: tentar evitar esse tipo de citação).

UFRGS. **Transgênicos**. Zero Hora Digital, Porto Alegre, 23 mar. 2000. Especiais. Online. Available from: <<http://www.zh.com.br/especial/index.htm>>. Accessed: Mar. 18, 2001(OBS.: tentar evitar esse tipo de citação).

ONGPHIPHADHANAKUL, B. Prevention of postmenopausal bone loss by low and conventional doses of calcitriol or conjugated equine estrogen. **Maturitas**, (Ireland), v.34, n.2, p.179-184, Feb 15, 2000. Obtido via base de dados MEDLINE. 1994-2000. Online. Available from: <<http://www.Medscape.com/server-java/MedlineSearchForm>>. Accessed: Mar. 18, 2007.

MARCHIONATTI, A.; PIPPI, N.L. Análise comparativa entre duas técnicas de recuperação de úlcera de córnea não infectada em nível de estroma médio. In: SEMINARIO LATINOAMERICANO DE CIRURGIA VETERINÁRIA, 3., 1997, Corrientes, Argentina. **Anais...** Corrientes : Facultad de Ciencias Veterinarias - UNNE, 1997. Disquete. 1 disquete de 31/2. Para uso em PC. (OBS.: tentar evitar esse tipo de citação).

DESENHOS, GRÁFICOS E FOTOGRAFIAS:

12. Desenhos, gráficos e fotografias serão denominados figuras e terão o número de ordem em algarismos arábicos. A revista não usa a denominação quadro. As figuras devem ser disponibilizadas individualmente por página. Os desenhos, as figuras e os gráficos (com largura de no máximo 16cm) devem ser feitos em editor gráfico sempre em qualidade máxima com pelo menos 300 dpi em extensão .tiff. As tabelas devem conter a palavra tabela, seguida do número de ordem em algarismo arábico e não devem exceder uma lauda.

13. Os conceitos e afirmações contidos nos artigos serão de inteira responsabilidade do(s) autor(es).

14. Será obrigatório o cadastro de todos autores nos metadados de submissão. O artigo não tramitará enquanto o referido item não for atendido. Excepcionalmente, mediante consulta prévia para a Comissão Editorial outro expediente poderá ser utilizado.

15. Lista de verificação (Checklist .doc, .pdf).

16. Os artigos serão publicados em ordem de aprovação.

17. Os artigos não aprovados serão arquivados havendo, no entanto, o encaminhamento de uma justificativa pelo indeferimento.

18. Em caso de dúvida, consultar artigos de fascículos já publicados antes de dirigir-se à Comissão Editorial.

19. Todos os artigos encaminhados devem pagar a taxa de tramitação. Artigos reencaminhados (com decisão de Reject and Resubmit) deverão pagar a taxa de tramitação novamente. Artigos arquivados por decurso de prazo não terão a taxa de tramitação reembolsada.

20. Todos os artigos submetidos passarão por um processo de verificação de plágio usando o programa “Cross Check”.