

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA EM ÁREA PROFISSIONAL DA SAÚDE –
MEDICINA VETERINÁRIA

Bernardo Rodrigues e Rodrigues

**REAÇÃO LEUCEMOIDE PARANEOPLÁSICA EM UM FELINO COM
CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS EM CAVIDADE ORAL**

Santa Maria, RS
2022

Bernardo Rodrigues e Rodrigues

**Reação leucemoide paraneoplásica em um felino com carcinoma de células escamosas
em cavidade oral**

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
**Especialista em Medicina Veterinária -
Ênfase em Patologia Clínica.**

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Cinthia Melazzo de Andrade

Santa Maria, RS
2022

Bernardo Rodrigues e Rodrigues

**REAÇÃO LEUCEMOIDE PARANEOPLÁSICA EM UM FELINO COM
CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS EM CAVIDADE ORAL**

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
**Especialista em Medicina Veterinária –
Ênfase em Patologia Clínica.**

Aprovado em 17 de fevereiro de 2022:

Cynthia Melazzo de Andrade, Doutora (UFSM)
Presidente/Orientadora

Camila Benaduce Emanuelli Mello, Mestre (UFSM)
Examinadora

Fabricio Romulo Cardoso de Camargo, Mestre (UFG)
Examinador

Santa Maria, RS
2022

RESUMO

REAÇÃO LEUCEMOIDE PARANEOPLÁSICA EM UM FELINO COM CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS EM CAVIDADE ORAL

AUTOR: Bernardo Rodrigues e Rodrigues
ORIENTADORA: Cinthia Melazzo de Andrade

As neoplasias na cavidade oral em gatos correspondem a 10% de todos os neoplasmas nesta espécie, sendo o carcinoma de células escamosas (CCE) o mais comum. A reação leucemoide consiste em leucocitose marcada por neutrofilia, com ou sem desvio à esquerda, a qual pode ser resultado de inflamação, necrose tumoral/tecidual, bem como síndrome paraneoplásica. Este trabalho tem como objetivo descrever um caso de reação leucemoide em um felino com CCE em cavidade oral interpretada como paraneoplásica. O animal foi encaminhado ao Hospital Veterinário Universitário da Universidade Federal de Santa Maria com histórico de massa em cavidade oral e aumento de linfonodo submandibular direito. As principais alterações clínico-patológicas caracterizaram-se por leucocitose extrema com neutrofilia e desvio à esquerda regenerativo, anemia e hipoalbuminemia. No raio-x foi possível observar lise óssea na margem ventral da órbita direita. A citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) da massa oral foi sugestiva de carcinoma, confirmado pela histopatologia e classificado, pela imuno-histoquímica, como CCE. O linfonodo foi diagnosticado como metastático na citologia e histopatologia. Mielograma confirmou a presença de hiperplasia mieloide reacional. Três dias após a remoção cirúrgica do tumor, houve marcada redução da neutrofilia extrema. O paciente foi a óbito após realizar a primeira sessão de quimioterapia. Conclui-se que a leucocitose paraneoplásica deve ser considerada em gatos com reação leucemoide e que tenham suspeita ou diagnóstico de carcinoma.

Palavras-chave: Carcinoma de células escamosas, leucocitose extrema, neoplasia oral, felino.

ABSTRACT

PARANEOPLASTIC LEUKEMOID REACTION IN A CAT WITH A ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA

AUTHOR: Bernardo Rodrigues e Rodrigues

ADVISOR: Cinthia Melazzo de Andrade

The cat's oral cavity neoplasms account for 10% of all neoplasms in this species, with Squamous Cell Carcinoma (SCC) being the most common. The leukemoid reaction consists of marked leukocytosis by neutrophilia, which may result from inflammation, tumor/tissue necrosis, as well as a paraneoplastic syndrome. This work aims to describe a case of leukemoid reaction in a feline with SCC in the oral cavity interpreted as paraneoplastic. The animal was referred to the Veterinary Hospital of Federal University of Santa Maria with a history of mass in the oral cavity and enlargement of the right submandibular lymph node. The main clinicopathological alterations were characterized by extreme leukocytosis with neutrophilia and regenerative left shift, anemia and hypoalbuminemia. It was possible to observe bone lysis in the ventral margin of the right orbit with x-ray. The FNAC of the oral mass was suggestive of carcinoma, confirmed by histopathology and classified by immunohistochemistry as SCC. The lymph node was diagnosed as metastatic on cytology and histopathology. Myelogram confirmed the presence of reactional myeloid hyperplasia. Three days after surgical removal of the tumor, there was a marked reduction in extreme neutrophilia. The patient died after performing the first chemotherapy session. It is concluded that paraneoplastic leukocytosis should be considered in cats with leukemoid reaction suspected or diagnosed with carcinoma.

Key-words: Squamous Cell Carcinoma, extreme leukocytosis, oral neoplasia, feline.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAF	Citologia por Agulha Fina
CAAF	Citologia Aspirativa por Agulha Fina
CCE	Carcinoma de Células Escamosas
FIV/FelV	Vírus da Imunodeficiência Felina /Vírus da Leucemia Felina
FE-CG	Fator Estimulador de Colônia Granulocítica
FE-CGM	Fator Estimulador de Colônia Granulocítica Macrofágica
IHQ	Imuno-histoquímica
H&E	Hematoxilina-Eosina
HVU	Hospital Veterinário Universitário
LACVET	Laboratório de Análises Clínicas Veterinário
UFMS	Universidade Federal de Santa Maria

SUMÁRIO

7

10

3 CONCLUSÃO29

BIBLIOGRAFIA30

1 INTRODUÇÃO

A cavidade oral é o quarto local de maior incidência de neoplasias em cães e em gatos (PIPPI & GOMES, 2016). Em felinos, o carcinoma de células escamosas (CCE) é o mais comum e representa de 60 a 73% dos neoplasmas orais, seguido por fibrossarcoma (6 a 22%), enquanto outros neoplasmas malignos, incluindo linfossarcoma, adenocarcinoma, mastocitoma e melanoma têm sido reportados com menor frequência (BEATTY et al., 2000). Já a neoplasia epitelial odontogênica caracteriza-se por ser o neoplasma oral menos comum nesta espécie (JERGENS et al., 2016). Os locais mais comuns do CCE oral em gatos são região sublingual/lingual, maxila, mandíbula, mucosa bucal, lábio, e região caudal da faringe/tonsila. Historicamente, CCE felino tem sido considerado como tendo baixa taxa metastática, com metástase para linfonodo regional ou, mais raramente, para os pulmões (BILGIC et al., 2015).

O desenvolvimento de CCE oral em felinos é multifatorial. Exposição à fumaça de tabaco parece dobrar o risco de desenvolver CCE oral em gatos (BILGIC et al., 2015). Diversos estudos epidemiológicos em humanos sugerem que o uso de cigarros e produtos contendo tabaco aumentam o risco de CCE oral. Mais de 40 mutagênicos e cancerígenos têm sido identificados na fumaça de tabaco, os quais vários implicam na carcinogênese humana (BLOT et al., 1996). Em um estudo experimental, tumores orais foram induzidos em roedores que tiveram suas mucosas orais expostas a carcinógenos encontrados no tabaco (JOHANSSON et al., 1989). Estudos adicionais em humanos também têm sugerido que CCE oral pode ser associado com aspectos da dieta, higiene oral e exposição a pesticidas (SCHILDT et al., 1999). Ao compartilharem seu ambiente de vivência com humanos, gatos domésticos são expostos a muitos dos mesmos contaminantes ambientais que seus tutores. Por exemplo, gatos convivendo com fumantes podem ser expostos a concentrações substanciais de fumaça de tabaco ambiental, tanto inalando quanto ingerindo partículas depositadas no pelo durante a lambertura (BERTONE et al., 2003).

A principal queixa dos proprietários dos animais com neoplasia oral é o aumento de volume na boca, entretanto, quando estiver localizada na região mais caudal, esse sintoma pode não ser observado. Além disso, felinos acometidos por CCE podem apresentar outros sinais clínicos como hiporexia, anorexia, perda de peso, ptialismo, higiene prejudicada/diminuída, halitose, sangramento oral, disfagia, exoftalmia, linfadenomegalia regional, obstrução nasal e

perda de dentes, por exemplo (PIPPI & GOMES, 2016; BILGIC et al., 2015; BERGKVIST et al., 2010).

O diagnóstico do CCE, incluindo o de localização oral, pode ser realizado, em sua maioria, de forma presuntiva por meio da citologia (BONFANTI et al., 2015; BILGIC et al., 2015). O exame citológico é constituído por células epiteliais queratinizadas, exibindo elevado grau de pleomorfismo com anisocitose, anisocariose e elevada relação núcleo:citoplasma (PETELEIRO et al., 2011). Células escamosas neoplásicas exibem, tipicamente, numerosos critérios de malignidade. Aumento da relação núcleo:citoplasma pode ser difícil de detectar, pois células epiteliais escamosas “normais” possuem citoplasma abundante em relação ao tamanho do núcleo. Células escamosas neoplásicas podem conter numerosos vacúolos, que ocasionalmente agregam ao redor do núcleo. Formas bizarras, incluindo redonda, angular e “forma de girino” são comumente notadas (BARGER & MACNEILL, 2017). Outras técnicas complementares como exames de imagem (radiografia, tomografia) também podem auxiliar na triagem e diagnóstico inicial (BILGIC et al., 2015).

Uma vez estabelecido o diagnóstico de CCE oral, o tratamento pode ser feito por meio de cirurgia, quimioterapia, radioterapia ou uma combinação desses procedimentos. A cirurgia é a principal modalidade terapêutica, sendo necessária a remoção de todo o tumor, com boa margem de segurança (PIPPI & GOMES, 2016).

É importante salientar que, além do diagnóstico definitivo do tumor, uma completa investigação diagnóstica hematológica também deve ser realizada em pacientes oncológicos com tumores sólidos para melhor avaliação clínica completa do paciente e, até mesmo, prognóstica. Para tal, deve-se incluir o histórico do paciente, achados clínicos, hemograma completo prévio e atual e, se necessário, exame citológico completo de medula óssea (TURINELLI & GAVAZZA, 2018).

Em relação à reação leucemoide, esta é caracterizada pela presença de marcada leucocitose (contagem de leucócitos totais acima de 50.000/ μ L) com neutrofilia, com ou sem a presença de desvio à esquerda, por vezes marcado. É denominada reação leucemoide, pois se assemelha ao padrão visto em leucemia mieloide crônica, mas prova-se ser benigna. O desvio à esquerda associado à reação leucemoide geralmente caracteriza-se por ser ordenado, com neutrófilos segmentados sendo a maioria das células presentes, bastonetes sendo os seguintes mais numerosos, seguido por metamielócitos e, por vezes, mielócitos presentes em menor quantidade (HARVEY, 2012). Neutrofilia em animais com uma ampla variedade de tumores pode ser resultado da inflamação ou necrose tumoral/tecidual, mas a neutrofilia pode ocorrer,

também, como fenômeno paraneoplásico secundário à produção de fatores estimuladores, tanto fator estimulador de colônia granulocítica-macrofágica (FE-CGM), quanto fator estimulador de colônia granulocítica (FE-CG) (HARVEY, 2012) e que já foi reportada e descrita em cães e gatos (JARK et al., 2015; DOLE et al., 2004; PETTERINO et al., 2011; LUCROY et al., 2001).

Síndromes paraneoplásicas são definidas como complicações sistêmicas da neoplasia distantes do tumor primário, consequência da produção de substâncias humorais pelas células neoplásicas ou por células normais estimuladas por células neoplásicas (MANGIERI, 2016). Frequentemente, os efeitos da síndrome paraneoplásica são mais prejudiciais do que os associados à malignidade e podem ser a razão dos animais serem levados ao veterinário (MEUTEN, 2017). Diferentes sinais clínicos e alterações laboratoriais são descritas na literatura como síndromes paraneoplásicas, dentre elas: anorexia/caquexia, anemia, coagulação intravascular disseminada (CID), hipercalcemia maligna, hipoglicemia, leucopenia, eritrocitose e leucocitose neutrofílica ou eosinofílica, por exemplo. (MANGIERI, 2016; LUCROY et al., 2001).

Na literatura, há poucos trabalhos descrevendo reação leucemoide por síndrome paraneoplásica em felinos. A mesma já foi relatada em casos de CCE pulmonar, carcinoma mamário e adenocarcinoma tubular nesta espécie (JARK et al. 2015; DOLE et al., 2004; SHARKEY et al. 1996). Além disso, Lucroy (2001) avaliou, de forma retrospectiva, doenças associadas a leucocitose neutrofílica extrema em 104 felinos. Destes, 22 apresentaram diagnóstico de neoplasia, sendo apenas 1 caso associado à CCE oral. Neste contexto, objetiva-se relatar um caso de reação leucemoide interpretada como paraneoplásica em um felino com CCE em cavidade oral.

2 MANUSCRITO

Reação leucemoide paraneoplásica em um felino com carcinoma de células escamosas em cavidade oral

Bernardo Rodrigues e Rodrigues¹, Alana Pivoto Herbichi¹ Alexandre Krause², Cinthia Melazzo de Andrade³

¹Residência em Área Profissional da Saúde – Medicina Veterinária, Centro de Ciências da Saúde (CCS), Universidade Federal de Santa Maria (UFSM).

²Professor Adjunto do Departamento de Clínica de Pequenos Animais, CCR, UFSM, Santa Maria, RS, Brasil.

³Professora Associada do Departamento de Clínica de Pequenos Animais, CCR, UFSM, Santa Maria, RS, Brasil. E-mail: cmelazzoandrade1@gmail.com

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

**Reação leucemoide paraneoplásica em um felino com carcinoma de células
escamosas em cavidade oral**

Paraneoplastic leukemoid reaction in a cat with an oral squamous cell carcinoma

**Bernardo Rodrigues e Rodrigues¹, Alana Pivoto Herbichi² Alexandre Krause³,
Cinthia Melazzo de Andrade⁴**

- NOTA -

RESUMO

As neoplasias na cavidade oral em gatos correspondem a 10% de todos os neoplasmas nesta espécie, sendo o carcinoma de células escamosas (CCE) o mais comum. A reação leucemoide consiste em leucocitose marcada por neutrofilia, a qual pode ser resultado de inflamação, necrose tumoral/tecidual, bem como síndrome paraneoplásica. Este trabalho tem como objetivo descrever um caso de reação leucemoide em um felino com CCE em cavidade oral interpretada como paraneoplásica. O animal foi encaminhado ao Hospital Veterinário Universitário da Universidade Federal de Santa Maria com histórico de massa em cavidade oral e aumento de linfonodo submandibular direito. As principais alterações clínico-patológicas caracterizaram-se por leucocitose extrema com neutrofilia e desvio à esquerda regenerativo, anemia e hipoalbuminemia. No raio-x foi possível observar lise óssea na margem ventral da órbita direita. A citologia da massa oral foi sugestiva de carcinoma, confirmado pela histopatologia e classificado, pela imuno-histoquímica, como CCE. O linfonodo foi

1Residência Profissional em Área da Saúde – Medicina Veterinária, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, RS, Brasil.

2Residência Profissional em Área da Saúde – Medicina Veterinária, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, RS, Brasil.

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

4Professora Associada do Departamento de Clínica de Pequenos Animais, CCR, UFSM, Santa Maria, RS, Brasil.

diagnosticado como metastático na citologia e confirmado na histopatologia. Mielograma confirmou a presença de hiperplasia mieloide reacional. Três dias após a remoção cirúrgica do tumor, houve marcada redução da neutrofilia extrema. O paciente foi a óbito após realizar a primeira sessão de quimioterapia. Conclui-se que a leucocitose paraneoplásica deve ser considerada em gatos com reação leucemoide e que tenham suspeita ou diagnóstico de carcinoma.

Palavras-chave: Carcinoma de células escamosas, leucocitose extrema, neoplasia oral, felino.

ABSTRACT

The cat's oral cavity neoplasms account for 10% of all neoplasms in this species, with Squamous Cell Carcinoma (SCC) being the most common. The leukemoid reaction consists of marked leukocytosis marked neutrophilia, which may occur due to inflammation, tumor/tissue necrosis, as well as paraneoplastic syndrome. This work aims to describe a case of leukemoid reaction in a feline with SCC in the oral cavity interpreted as paraneoplastic. The animal was referred to the Veterinary Hospital of the Federal University of Santa Maria with a history of mass in the oral cavity and enlargement of the right submandibular lymph node. The main clinicopathological alterations were characterized by extreme leukocytosis with neutrophilia and regenerative left shift, anemia and hypoalbuminemia. It was possible to observe bone lysis in the ventral margin of the right orbit with x-ray. The CAAF of the oral mass was suggestive of carcinoma, confirmed by histopathology and classified by immunohistochemistry as SCC. The lymph node was diagnosed as metastatic on cytology and on histopathology. Myelogram confirmed the presence of reactional myeloid hyperplasia. Three days after surgical removal of the tumor, there was marked reduction in extreme neutrophilia. The patient died after performing the first chemotherapy session. It is concluded that paraneoplastic leukocytosis should be considered in cats with leukemoid reaction and suspected or diagnosed with carcinoma.

Key-words: Squamous cell carcinoma, extreme leukocytosis, oral neoplasia, feline.

Tumores orais são responsáveis por aproximadamente 10% de todos os tumores em felinos, e aproximadamente 90% destes tumores são malignos. O carcinoma de células escamosas (CCE) é responsável por aproximadamente 60 – 70% dos tumores orais malignos em felinos (BILGIC et al., 2015), sendo o mais frequente nesta espécie. A reação leucemoide, por sua vez, é caracterizada por uma marcada leucocitose por neutrofilia com ou sem desvio ordenado para a esquerda. Mielócitos e até promielócitos também podem ser encontrados, e alterações tóxicas podem ou não estar presentes (STOCKHAM & SCOTT, 2008; WEISS & WARDROP, 2010). A reação leucemoide pode ter como causa processos inflamatórios infecciosos ou não, necrose tumoral/tecidual, bem como síndromes paraneoplásicas, sendo esta última descrita em alguns casos na espécie felina (JARK et al. 2015; DOLE et al. 2004, LUCROY et al., 2001). Neste contexto, objetiva-se descrever um caso de reação leucemoide interpretada como paraneoplásica em um felino diagnosticado com CCE em cavidade oral.

Foi atendido no Hospital Veterinário Universitário da Universidade Federal de Santa Maria (HVVU-UFSM) um felino, fêmea, castrada, de seis anos de idade, pesando 3 kg, com histórico de massa em cavidade oral, a qual foi diagnosticada anteriormente, genericamente, como “câncer” em atendimento por outro profissional. Os tutores relataram que o animal estava com apetite normal, porém apresentava espirros, secreção nasal e que estava apático. Também, de acordo com os tutores, o paciente apresentava aumento de volume nesta região desde filhote, o qual aumentava, regredia e retornava, e que fora diagnosticado como obstrução do ducto lacrimal sem nunca ter recebido terapia.

No exame físico os parâmetros fisiológicos encontravam-se dentro da normalidade. No exame clínico foi notada a presença de uma massa que se localizava em região de maxila direita, palato duro se estendendo até a bochecha (Foto 1a), além de linfonodo submandibular direito

aumentado e de consistência firme. Teste rápido imunocromatográfico para FIV/FeLV (Alere™) foi realizado e ambos não reagentes. O leucograma (Dia 1) revelou extrema leucocitose, neutrofilia com desvio à esquerda e toxicidade em neutrófilos (Tabela 1) além de monocitose e eosinofilia. O eritrograma (Dia 1) revelou anemia (Tabela 2). Os exames bioquímicos revelaram hipoalbuminemia (Tabela 3) e os achados radiográficos de face caracterizaram-se por lise óssea na margem ventral da órbita direita (Foto 1b). O animal, então, foi submetido à citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) da massa em cavidade oral e citologia por agulha fina (CAF) do linfonodo submandibular direito.

A massa em cavidade oral demonstrou, na microscopia, alta celularidade (Foto 1c), com presença de células epiteliais dispostas em monocamada, em arranjo acinar e de forma individualizada. Estas células apresentaram citoplasma escasso a moderado, basofilia citoplasmática de moderada a intensa, e apresentando, por vezes, vacuolização intracitoplasmática e bordas pouco distintas a indistintas. O núcleo era redondo a oval, central a periférico, com cromatina reticular a grosseira e nucléolos, em sua maioria, evidentes, únicos a múltiplos e de formato redondo, oval a angular. Marcada anisocitose, anisocariose, cariomegalia, bi e multinucleação, amoldamento nuclear, figuras de mitose atípicas, além da presença de anisonucleólise. Concomitante às células descritas, havia presença de neutrófilos, macrófagos e plasmócitos. A análise citológica do linfonodo (Foto 1d) apresentou descrição semelhante à massa, com presença de elementos citológicos de linfonodo, a qual foi interpretada como sugestiva de carcinoma e o linfonodo como metastático.

No dia 8, o paciente retornou ao hospital, realizando novo hemograma no qual persistia a leucocitose com desvio à esquerda (Tabela 1). Também foi realizado ultrassonografia (US) abdominal e raio-x de tórax para descartar outras possíveis causas para a leucocitose e metástase, visto que ambos os exames não apresentaram anormalidades.

A fim de auxiliar na exclusão de leucemia mieloide aguda ou crônica, no dia 11 foi

realizado aspirado de medula óssea do úmero proximal esquerdo (acompanhado de hemograma). Para isso, o animal foi submetido à anestesia local e sedação leve, porém o protocolo anestésico utilizado não constava na ficha do paciente. Neste mesmo dia foi realizada cirurgia para remoção do tumor, bochecha direita, maxila (sem margem cirúrgica), olho direito, uma porção de palato duro e linfonodo mandibular direito e enviado para análise histopatológica, definindo o diagnóstico de carcinoma indiferenciado com metástase para linfonodo. O mielograma evidenciou série eritroide hipocelular, completa e escalonada. Na série mieloide foi observada hiper celularidade, aumento no número de mieloblastos e pró-mielócitos granulocíticos e discreta displasia em precursores eosinofílicos. Os blastos observados sugeriram origem mieloide. Foram realizadas duas contagens, e a soma de mieloblastos e blastos na segunda contagem foi de 10%. A relação M:E foi de 7,55. Não foram observadas alterações displásicas dignas de nota na série mieloide, sendo a análise compatível com hiperplasia mieloide reacional. No dia 15 (três dias após a cirurgia) o hemograma apresentou abrupta diminuição dos leucócitos totais, neutrófilos e bastonetes (Tabela 1), além de anemia severa (Tabela 2).

A fim de realizar a classificação específica do neoplasma, a técnica de imuno-histoquímica foi realizada. As células neoplásicas expressaram AE1/AE3; CK5/6 e p63, e não expressaram Cocktel Melanoma (anticorpos), favorecendo o diagnóstico de CCE. Além disso, aproximadamente 90% das células neoplásicas expressaram o marcador de proliferação Ki67.

O animal permaneceu internado no HVU e, devido ao sangramento no trans e pós-operatório, três transfusões sanguíneas foram realizadas em dias diferentes, bem como novos exames hematológicos. Os leucogramas demonstraram aumento escalonado no número total dos leucócitos e neutrófilos (Tabela 1). Durante internação, o paciente recebeu terapia com metadona, citrato de maropitant, cetamina, dipirona, amoxicilina e clavulanato de potássio, dexametasona, acetilcisteína e alimentação por tubo esofágico e, no decorrer dos dias, foi

observado necrose em região cirúrgica. Além disso, eritropoietina subcutânea (três vezes na primeira semana e duas vezes por mais três semanas) foi administrada. No dia 22 (11 dias após a cirurgia), por escolha dos tutores, o paciente recebeu alta hospitalar, os quais foram orientados a dar continuidade ao tratamento. Retornos ao hospital para avaliação clínica e hematológica foram realizados (dias 29 e 43; Tabelas 1 e 2). No dia 58, identificou-se persistência de necrose tecidual e aumento de volume em região cervical direita (provável linfonodo retrofaríngeo). Foi realizada nova citologia, com diagnóstico de células epiteliais neoplásicas, sugerindo provável metástase (carcinoma). Não foram identificados elementos citológicos de linfonodo, portanto, não foi possível afirmar tratar-se de metástase ou linfonodo metastático. No hemograma deste mesmo dia havia leucocitose extrema, com neutrofilia e desvio à esquerda regenerativo. Também havia hipoalbuminemia e hiperglobulinemia (Tabela 3). Devido à presença de provável metástase, terapia com ciclofosfamida (SID, 3,5mg/m²) associada com meloxicam (0,05 mg/Kg, a cada 48h) foi sugerido. A possibilidade de criocirurgia também foi sugerida. No entanto, os tutores não aderiram ao tratamento.

No dia 87 (último atendimento), a fim de dar início à quimioterapia, novo hemograma foi realizado. O mesmo evidenciou persistência da extrema leucocitose com desvio à esquerda, além de anemia normocítica normocrômica. Foi realizada quimioterapia com doxorubicina 1 mg/kg e orientado retorno em uma semana, o que não ocorreu pois o animal foi a óbito em ambiente domiciliar, e necrópsia não foi realizada.

Após a remoção cirúrgica do tumor, observou-se marcada redução no número de neutrófilos e, conseqüentemente, leucócitos totais, corroborando fortemente para síndrome paraneoplásica como causa da reação leucemoide observada. Em gatos, a presença de extrema leucocitose por neutrofilia e desvio à esquerda já foi relatada em casos de CCE pulmonar, carcinoma mamário e adenocarcinoma tubular nesta espécie (JARK et al. 2015; DOLE et al., 2004; SHARKEY et al. 1996).). Além disso, em um estudo retrospectivo que avaliou doenças

associadas a leucocitose neutrofílica extrema com 104 felinos, 22 apresentaram diagnóstico de neoplasia, e destes somente 1 caso foi associado ao CCE oral (LUCROY et al., 2001).

As células neoplásicas são capazes de produzir fator estimulador de colônia granulocítica-macrofágica (FE-CGM) e fator estimulador de colônia granulocítica (FE-CG), resultando em hiperplasia granulocítica e, consequente, leucocitose neutrofílica extrema (JARK, 2015; PETTERINO et al., 2011). Técnicas de imuno-histoquímica ou biologia molecular realizadas com o tecido neoplásico são utilizadas para diagnóstico confirmatório (JARK, 2015; PETTERINO et al., 2011; SHARKEY et al., 1996). Infelizmente, não foi possível realizar tais ferramentas diagnósticas no presente caso. O diagnóstico de hiperplasia mieloide aguda por meio do mielograma descartou possível leucemia mieloide aguda ou crônica, favorecendo, também, a interpretação de reação leucemoide paraneoplásica. Foi possível observar que o retorno da neutrofilia extrema nos hemogramas seriados acompanhou o surgimento de metástases durante o acompanhamento clínico do paciente, o que também corrobora para reação leucemoide paraneoplásica. A leucocitose por neutrofilia com desvio à esquerda também pode ser resultado do estímulo de citocinas pró-inflamatórias produzidas pelas células tumorais. Este mecanismo, que consiste na elevação dos níveis circulantes dos fatores de crescimento hematopoiéticos e aumento da produção e liberação de neutrófilos, ainda não foi totalmente elucidado (HARVEY, 2012). A presença de necrose e inflamação são descritas como causas para monocitose (HARVEY, 2012; STOCKHAM & SCOTT, 2008). Discreta a moderada eosinofilia observada também podem ser associada ao tumor (eosinofilia paraneoplásica), devido à produção de interleucina-6 ou interleucina-5, por exemplo, o que já foi descrito em casos de carcinoma em gatos (STOCKHAM & SCOTT, 2008)

A anemia apresentada pelo paciente está associada, provavelmente, à anemia por doença crônica e, também, por perda de sangue. Entre os diversos tipos de anemia que um paciente com câncer pode apresentar, a anemia por doença crônica é uma verdadeira síndrome

paraneoplásica (MANGIERI, 2016). A presença de áreas de necrose também pode contribuir para a anemia da doença inflamatória em casos de tumores (STOCKHAM & SCOTT, 2008). A perda de sangue no trans e pós-operatório também justifica a anemia observada, sobretudo devido à queda abrupta nos valores do hematócrito pós-cirurgia. A excisão cirúrgica do tumor, combinado com a aplicação de eritropoietina durante o período de internação do paciente podem ter estimulado a medula óssea a responder frente a anemia. Esta resposta pode ser identificada na contagem de reticulócitos nos dias 18 e 22 (Tabela 4).

A necrose observada na área cirúrgica do animal, desencadeando processo inflamatório, pode justificar a hipoalbuminemia e a hiperglobulinemia, bem como pode, também, ter contribuído para a neutrofilia. As concentrações de várias proteínas do plasma alteram-se significativamente durante a resposta sistêmica aguda à inflamação. Coletivamente, essas proteínas são denominadas proteínas de fase aguda (PFA). As concentrações de algumas PFA diminuem, sendo denominadas proteínas de fase aguda negativas. A concentração sérica de albumina (uma proteína de fase aguda negativa) diminui de modo consistente em 10 a 30%. (ALLISON, 2015). Proteinúria e, conseqüentemente, hipoalbuminemia devido à dano glomerular não podem ser completamente excluídas uma vez que urinálise não foi realizada.

A abordagem cirúrgica do tumor, apesar da não remoção completa das margens na região de maxila, foi relevante, principalmente quando observada a diminuição dos neutrófilos maduros e imaturos nos três primeiros dias pós-cirurgia. Atualmente, o tratamento para CCE oral em felinos é curativo apenas em uma porcentagem pequena dos casos nos quais a lesão é possível de ser removida por completo cirurgicamente (BILGIC et al., 2015).

A realização da imuno-histoquímica determinou a histogênese das células epiteliais malignas, classificando o neoplasma como CCE, uma vez que os anticorpos AE1/AE2, CK5/6 são anticorpos para citoqueratinas utilizados na identificação de células de origem epitelial, e o anticorpo p63 utilizado como marcador mioepitelial (GUISADO et al., 2021). O anticorpo anti-

KI-67 é um importante marcador nuclear de proliferação celular (BERGKVIST et al., 2010). Menos de 2 meses após a remoção cirúrgica do tumor, o paciente apresentou novo aumento de volume em região cervical identificado como carcinoma à citologia (provável metástase), embora não confirmado histologicamente. A alta taxa (90%) de células neoplásicas que expressaram o marcador KI-67 pode justificar este comportamento, assim como a remoção cirúrgica sem margens na região da maxila. Além disso, o índice de proliferação KI-67 foi correlacionado com pior evolução clínica em casos de CCE oral felino (BERGKVIST et al., 2010). A reação leucemoide paraneoplásica também foi associada a pior prognóstico em pacientes humanos com CCE oral (HSIEH et al., 2019).

Em resumo, este caso ilustra a presença de reação leucemoide como consequência de um CCE oral em um felino, provavelmente devido a produção de FE-CGM e/ou FE-CG pelas células tumorais. A marcada redução da neutrofilia, após a remoção do tumor, fortemente corrobora essa conclusão, bem como a exclusão de outras possíveis causas infecciosas. Portanto, a leucocitose paraneoplásica deve ser considerada em felinos com suspeita ou diagnóstico de carcinoma e que apresentem reação leucemoide.

REFERÊNCIAS

- ALLISON, R. W. Avaliação laboratorial das proteínas do plasma e do soro sanguíneo. In: THRALL, M. A. et al, **Hematologia e bioquímica clínica veterinária**. Rio de Janeiro: Rocca, 2015, p 398.
- BERGKVIST, G. T. et al. Expression of epidermal growth factor receptor (EGFR) and Ki67 in feline oral squamous cell carcinomas (FOSCC). **Veterinary and Comparative Oncology**, v 9, 2, p 106-117, 2010. Available from <<https://www.research.ed.ac.uk/en/publications/expression-of-epidermal-growth-factor-receptor-egfr-and-ki67-in-f>>. Accessed: Fev, 02, 2022. doi: 10.1111/j.1476-

5829.2010.00239.x

BILGIC, O. et al., Feline oral Scamous Cell Carcinoma: Clinical manifestations and Literature Review. **Journal of Veterinary Dentistry**, v 32 (1), p 30-40, 2015. Available from <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26197688>>. Accessed: Jan, 10, 2022. doi: 10.1177/089875641503200104.

DOLE, R. S. et al. Paraneoplastic leukocytosis with mature neutrophilia in a cat with pulmonary squamous cell carcinoma. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v 6, p 391-395, 2004. Available from <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1098612X04000555>>. Accessed: Fev, 02, 2022. doi: 10.1016/j.jfms.2004.03.001.

GUISADO, F. R. et al. Cutaneous Spindle Cell Squamous Cell Carcinoma in Cats: Clinical, Histological, and Immunohistochemical Study. **Veterinary pathology**, v 58 (3), p 503-507, 2021. Available from: <<https://journals.sagepub.com/home/vet>>. Accessed: Fev, 04, 2022. doi: 10.1177/0300985820985126.

HSIEH, L. T. et al. Paraneoplastic Leukemoid Reaction Associated with Poor Prognosis in Oral Squamous Cell Carcinoma: A Case Report and Literature Review. **Journal of medical sciences**, v 40(1), p 42-45, 2019. Available from <<https://jmedscindmc.com>>. Accessed: Fev, 02, 2022. doi: 10.4103/jmedsci.jmedsci_86_19.

JARK, P. C. et al. Paraneoplastic neutrophilic leukocytosis syndrome in a cat with recurrent mammary carcinoma. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v 1-5, 2015. Available from <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28491389>>. Accessed: Jan, 14, 2022. doi: 10.1177/2055116915608202.

LUCROY, M. D. et al. Clinical outcome and diseases associated with extreme neutrophilic leukocytosis in cats: 104 cases (1991–1999). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v 218, No5, 2001.

Available from <<https://avmajournals.avma.org/view/journals/javma/218/5/javma.2001.218.736.xml>>. Accessed: Jan, 20, 2022. doi: 10.2460/javma.2001.218.736

MANGIERI, J. Síndromes paraneoplásicas em cães e gatos. In: DALECK C.R.; NARDI, A. B. **Oncologia em Cães e Gatos**. 2. ed. Roca, Rio de Janeiro, 2016, p 482-490.

HARVEY, J.W. Evaluation of leucocytic disorders. In: **Veterinary Hematology: a diagnostic guide and color atlas**. St Louis: Saunders Elsevier, 2012, p.122-176.

PETTERINO, C. et al. A bilateral ovarian psammomatous papillary cystic adenocarcinoma in a German Shepherd bitch. **Comparative Clinical Pathology**, v 19, p 389–395, 2010. Available from <<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00580-009-0887-7.pdf>>. Accessed: Jan, 16, 2022. doi: 10.1007/s00580-009-0887-7.

SHARKEY, L. C. et al. Production of Granulocyte Colony -Stimulating Factor and Granulocyte-Macrophage Colony- Stimulating Factor by Carcinomas in a Dog and a Cat With Paraneoplastic Leukocytosis. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v 10 (6), p 405-408, 1996. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8947874/>>. Accessed: Jan, 30, 2022. doi: 10.1111/j.1939-1676.1996.tb02088.x.

STOCKHAM, S. L., SCOTT, M. A. **Fundamentals of Veterinary Clinical Pathology**. 2nd ed. Blackwell Publishing: Iowa, 2008, p 274-869.

WEISS, D. J.; WARDROP J. **Schalm's Veterinary Hematology**. 6th ed. Wiley-Blackwell: Iowa, 2010, p 1206

Tabela 1 – Resultados sequenciais de leucogramas em um felino com carcinoma de células escamosas (CCE) oral.

	V R*									
	Dia 1	Dia 8	Dia 15	Dia 18	Dia 22	Dia 29	Dia 43	Dia 58	Dia 87	
Leucócitos totais (µL)	200.000	271.800	30.100	115.000	65.700	69.700	107.900	123.500	192.900	5.100-16.200
Metamielócitos (µL)	2.000	2.718	-	1.150	-	-	-	-	1.929	0
Bastonetes (µL)	6.000	5.436	602	1.150	657	697	1.079	1.235	7.716	0-100
Segmentados (µL)	182.000	247.338	27.391	104.650	56.502	62.730	98.189	111.150	169.752	2.300-11.600
Linfócitos (µL)	6.000	10.872	1.204	4.600	5.256	2.788	5.395	6.175	9.645	900-6.000
Monócitos (µL)	2.000	2.718	301	2.300	1.971	1.394	2.158	3.705	1.929	0-700
Eosinófilos (µL)	2.000	2.718	602	1.150	1.314	697	1.079	1.235	1.929	100-1.800
Basófilos (µL)						1.394				0-200
Dia 1	Linfócitos reativos. Neutrófilos tóxicos (+): discreta basofilia citoplasmática e corpúsculos de Döhle.									
Dia 8	Linfócitos reativos. Neutrófilos tóxicos (+): discreta basofilia citoplasmática, granulação tóxica e corpúsculos de Döhle.									
Dia 15	Neutrófilos tóxicos (++) : moderada basofilia citoplasmática, granulação tóxica e corpúsculos de Döhle.									
Dia 18	Linfócitos reativos.									
Dia 22	Monócitos ativados.									
Dia 58	Linfócitos reativos.									
Dia 87	Linfócitos reativos. Neutrófilos tóxicos (+): discreta basofilia citoplasmática e corpúsculos de Döhle. Neutrófilos hipersegmentados.									

*Valores de referência (VR) segundo Cornell University (2008).

Fonte: LACVET-UFSM

Tabela 2 – Resultados sequenciais de eritrogramas em um felino com carcinoma de células escamosas (CCE) oral.

	VR*									
	Dia 1	Dia 8	Dia 15	Dia 18	Dia 22	Dia 29	Dia 43	Dia 58	Dia 87	
Hemácias (10⁶/μL)	4,46	5,95	1,52	2,55	3,88	5,07	6,12	4,4	4,2	6,9 - 10,1
Hemoglobina (g/dL)	7,0	9,3	3,3	4,0	7,33	8,3	9,8	7,7	6,6	10,9 - 15,7
Hematócrito (%)	21,0	28,0	9,8	12,0	22,8	26,9	29,7	22,7	20,0	31 - 48
VCM (fL)	47,0	47,0	64,0	47,0	59,0	53,0	49,0	51,0	47,6	40 - 52
CHCM (%)	33,3	33,2	34,0	33,3	32,0	30,9	33,0	33,9	33,0	32 - 35
RDW (%)	15,2	16,4	21,2	21,0	18,7	16,2	16,3	17,3	19,6	13,2 - 17,5
PPT (g/dL)	9,2	8,2	5,4	6,0	9,0	10,0	8,2	8,4	7,8	5,9 - 7,5
Plaquetas (x10³/μL)	114.000	156.000	75.000	297.000	130.000	258.000	210.000	181.000	174.000	195 - 624.000
Dia 1	Anisocitose (+). Acantócitos (+).									
Dia 8	Anisocitose (+).									
Dia 15	Anisocitose (++) , policromasia (+). Acantócitos (+).									
Dia 18	Anisocitose (++) , policromasia (+). Equinócitos (+).									
Dia 22	Anisocitose (+), discreta policromasia.									
Dia 29	Anisocitose (+)									
Dia 43	Discreta anisocitose. Rouleaux.									
Dia 87	Anisocitose (+), policromasia (+). Presença de rouleaux.									

*Valores de referência (VR) segundo Cornell University (2008).

Fonte: LACVET-UFSM.

Tabela 3 – Resultados sequenciais de bioquímica sérica em um felino com carcinoma de células escamosas (CCE) oral.

	Dia 1	Dia 22	Dia 43	Dia 58	VR*
Albumina (g/dL)	2,0	1,8	1,9	1,9	3,2 - 4,3
Creatinina (mg/dL)	1,2	0,8	1,0	0,9	0,8 - 2,1
Globulinas (g/dL)	6,1	6,2	-	6,3	2,9 - 4,7
PT (g/dL)	8,1	8,0	-	8,2	6,6 - 8,4

*Valores de referência segundo Cornell University (2017).

Fonte: LACVET-UFSM.

Tabela 4 – Resultados de contagem de reticulócitos agregados em um felino com carcinoma de células escamosas (CCE) oral.

Reticulócitos	Dia 15	Dia 18	Dia 22	
Relativa	0,49%	1,51%	3,29%	
Absoluta	30.400/μL	127.500/μL	221.160/μL	
	Nenhum	< 15.000 /μL	Discreto	50.000/μL
Grau de regeneração*	Moderado	100.000/μL	Intenso	> 200.000/μL

* Valores de referência segundo Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods (2012).

Fonte: LACVET – UFSM.

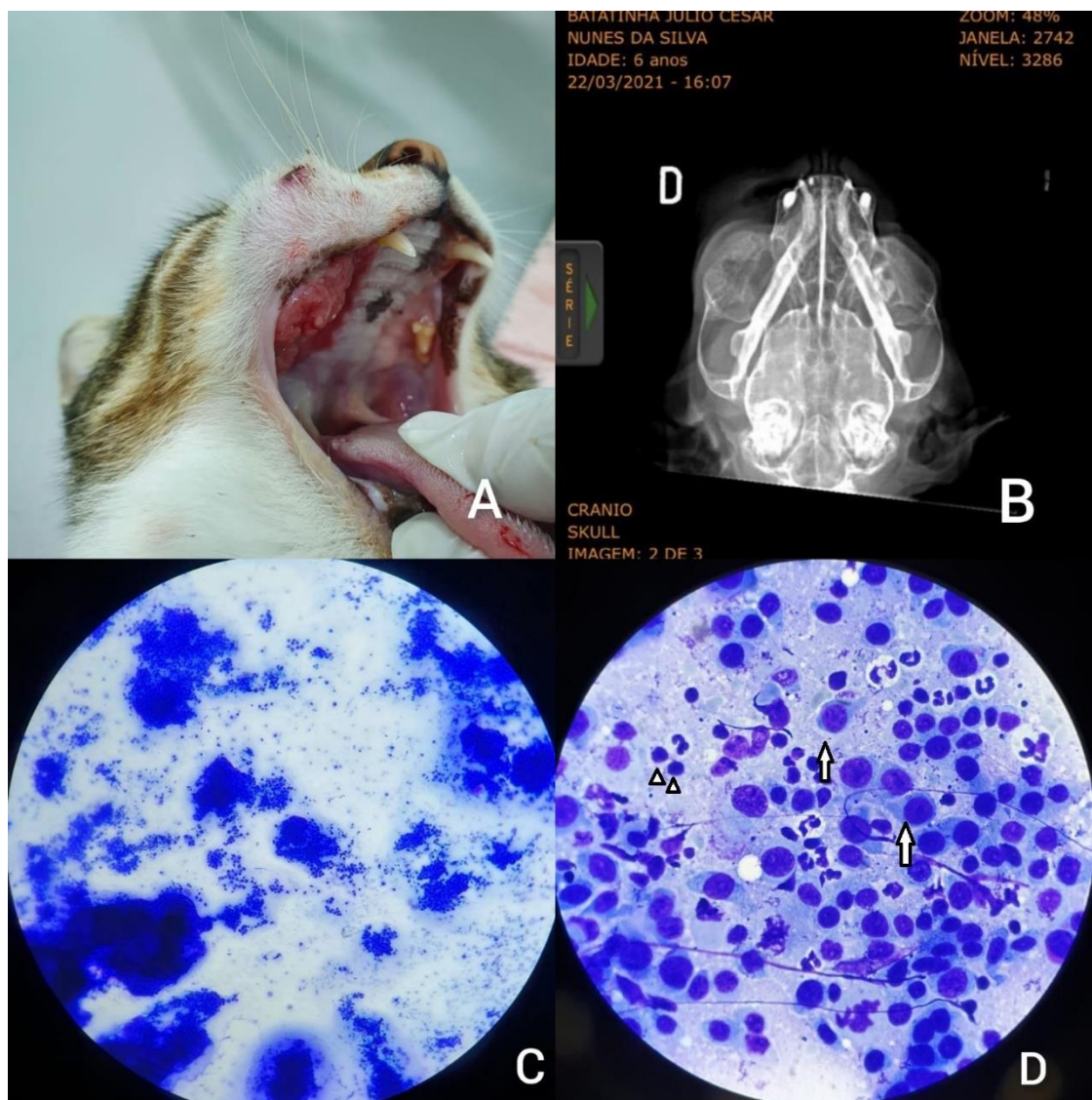


Figura 1. Lesão macroscópica, citopatologia e imagem radiográfica de massa oral em um felino diagnosticada como carcinoma de células escamosas (CCE). **A)** Imagem macroscópica de um felino, fêmea, 6 anos, com histórico de massa em cavidade oral. **B)** Imagem radiográfica de crânio caracterizada por lise óssea na margem ventral da órbita direita. **C)** Citologia aspirativa da mesma massa da Figura 1a. Observar a alta celularidade de origem epitelial com diagnóstico sugestivo de carcinoma. Panótico rápido, 200x. **D)** Citologia de linfonodo submandibular direito interpretada como possível metástase linfonodal do carcinoma da Figura 1 c. Observar a presença de células neoplásicas (setas) juntamente de tecido linfoide (cabeça de seta). Panótico rápido, 400x.

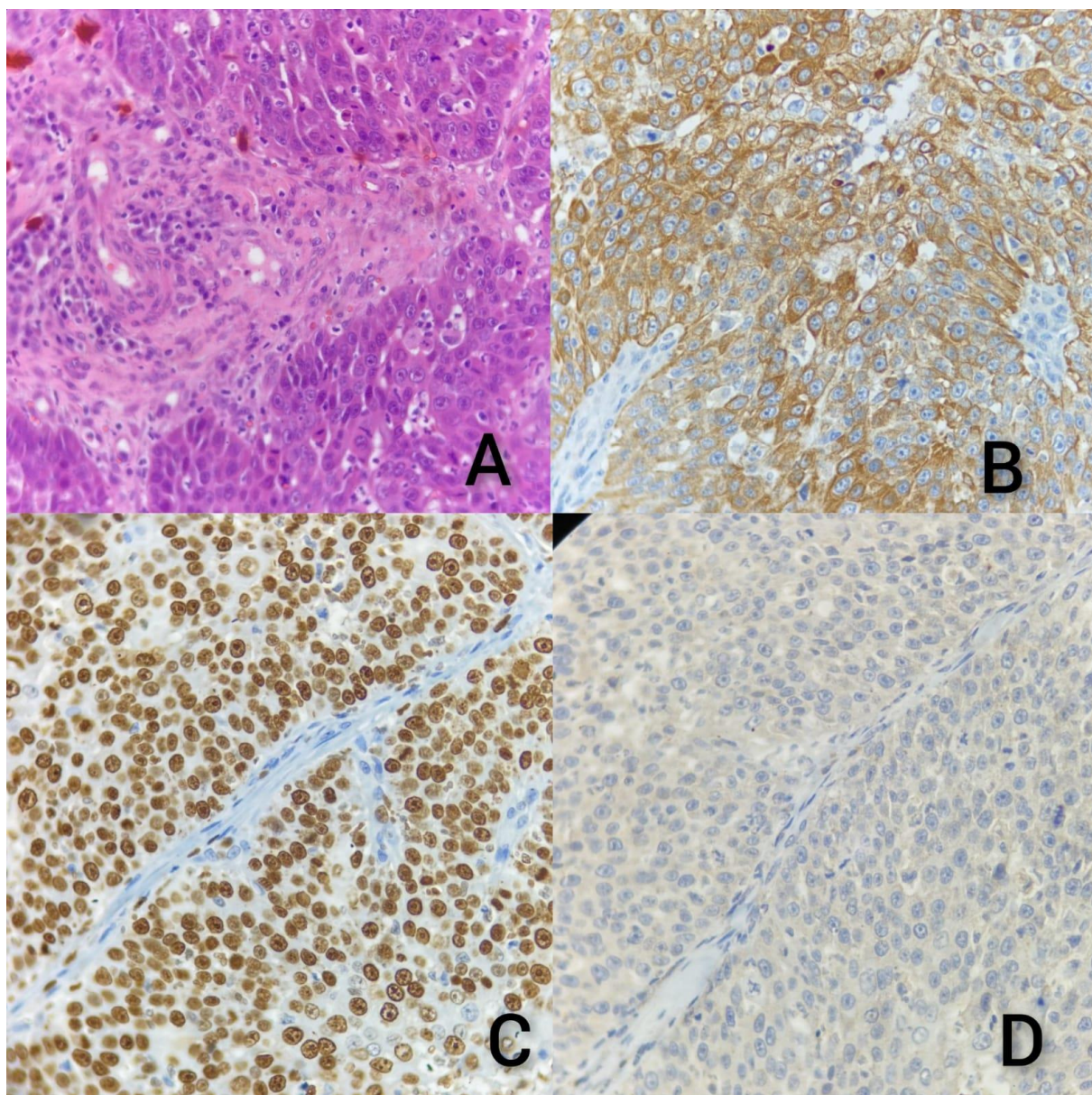


Figura 2. Histopatologia e imuno-histoquímica de carcinoma de células escamosas (CCE) em cavidade oral de um felino **A)** Pele. A partir da epiderme há proliferação neoplásica maligna altamente celular e pouco delimitada de ceratinócitos. Esses estão arranjados em ninhos e, por vezes, formam áreas sólidas. As células são poligonais com limites citoplasmáticos pouco definidos. O citoplasma é abundante e eosinofílico. O núcleo é oval, central e com cromatina frouxa. Há pleomorfismo celular e nuclear acentuados. H&E. 400x. **B)** Células epiteliais malignas com imunomarcção intracitoplasmática positiva para anticorpo anti-citoqueratina (AE1/AE2). IHQ. 400x. **C)** Observam-se células neoplásicas com imunomarcção intranuclear

positiva para anticorpo anti-Ki-67. IHQ. 400x. **D)** Observam-se células neoplásicas não imunomarcadas para Cocktail Melanoma. IHQ. 400x.

3 CONCLUSÃO

Este trabalho ilustra a presença de reação leucemoide em um felino com CCE oral, atendido no HVU – UFSM e contribui para a escassa revisão bibliográfica do tema. A leucocitose paraneoplásica deve ser considerada em felinos com suspeita ou diagnóstico de carcinoma e que apresentem reação leucemoide. Em adição, este relato reitera a importância da realização de exames complementares e a interpretação dos mesmos em conjunto, para melhor abordagem clínica e terapêutica do paciente.

BIBLIOGRAFIA

ALLISON, R. W. Avaliação laboratorial das proteínas do plasma e do soro sanguíneo. In: THRALL, M. A. et al, **Hematologia e bioquímica clínica veterinária**. Rio de Janeiro: Rocca, 2015, p 398.

BARGER, A. M.; MACNEILL, A. L. **Small animal cytologic diagnosis**. New York: Taylor & Francis, 2017, p 309.

BERGKVIST, G. T. et al. Expression of epidermal growth factor receptor (EGFR) and Ki67 in feline oral squamous cell carcinomas (FOSCC). **Veterinary and Comparative Oncology**, v 9, 2, p 106-117, 2010. Available from <<https://www.research.ed.ac.uk/en/publications/expression-of-epidermal-growth-factor-receptor-egfr-and-ki67-in-f>>. Accessed: Fev, 02, 2022. doi: 10.1111/j.1476-5829.2010.00239.x

BERTONE, E. R. et al. Environmental and Lifestyle Risk Factors for Oral Squamous Cell Carcinoma in Domestic Cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v 17, p 557-562, 2003. Available from <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12892308>>. Accessed: Dez, 28, 2021. doi: 10.1111

BEATTY, J.A. et al. Feline inductive odontogenic tumour in a Burmese cat. **Australian Veterinary Journal**, v 78, p 452-455, 2000. Available from <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10923175>>. Accessed: Jan, 09, 2022. doi: 10.1111/j.1751-0813.2000.tb11854.x.

BILGIC, O. et al., Feline oral Scamous Cell Carcinoma: Clinical manifestations and Literature Review. **Journal of Veterinary Dentistry**, v 32 (1), p 30-40, 2015. Available from <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26197688>>. Accessed: Jan, 10, 2022. doi: 10.1177/089875641503200104.

BLOT, W. J. et al. Cancers of the oral cavity and pharynx. In: SCHOTTENFELD, D.; FRAUMENI, J. F. **Cancer Epidemiology and Prevention**. New York: Oxford University Press, 1996, p 666–680.

BONFANTI, U. et al. Diagnostic value of cytological analysis of tumours and tumour-like lesions of the oral cavity in dogs and cats: A prospective study on 114 cases. **The veterinary journal**, v 205 (2), p 322-7, 2014. Available from <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25466576>> . Accessed: Jan, 15, 2022. doi: 10.1016/j.tvjl.2014.10.022

DOLE, R. S. et al. Paraneoplastic leukocytosis with mature neutrophilia in a cat with pulmonary squamous cell carcinoma. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v 6, p 391-395, 2004. Available from <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1098612X04000555>>. Accessed: Fev, 02, 2022. doi: 10.1016/j.jfms.2004.03.001.

HARVEY, J.W. Evaluation of leucocytic disorders. In: **Veterinary Hematology: a diagnostic guide and color atlas**. St Louis: Saunders Elsevier, 2012, p.122-176.

JARK, P. C. et al. Paraneoplastic neutrophilic leukocytosis syndrome in a cat with recurrent mammary carcinoma. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v 1-5, 2015. Available from <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28491389/>>. Accessed: Jan, 14, 2022. doi: 10.1177/2055116915608202.

JERGENS, A. E. et al. Oral cavity, Gastrointestinal Tract, and Associated Structures. In: RASKIN, R. E.; MEYER, D. J. **Canine and feline cytology- A color atlas and interpretation guide**. 3 ed. St. Louis: Elsevier, 2016, p 222.

JOHANSSON, S. L. et al. Snuff-induced carcinogenesis: Effect of snuff in rats initiated with 4-nitroquinidine Noxide. **Cancer Research**, v 49, p 3063-3069, 1989. Available from <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2497972/>>. Accessed: Feb, 02, 2022. doi:PMID:2497972.

LUCROY, M. D. et al. Clinical outcome and diseases associated with extreme neutrophilic leukocytosis in cats: 104 cases (1991–1999). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v 218, No5, 2001. Available from <<https://avmajournals.avma.org/view/journals/javma/218/5/javma.2001.218.736.xml>>. Accessed: Jan, 20, 2022. doi: 10.2460/javma.2001.218.736

MANGIERI, J. Síndromes paraneoplásicas em cães e gatos. In: DALECK C.R.; NARDI, A. B. **Oncologia em Cães e Gatos**. 2. ed. Roca, Rio de Janeiro, 2016, p 482-490.

MEUTEN, D. J., **Tumors in domestic animals**. 4th ed. John Wiley & Sons Inc.: Ames, Iowa, 2017, p 15.

PIPPI, N.L.; GOMES C. Neoplasias da Cavidade Oral. In: DALECK C.R.; NARDI, A. B. **Oncologia em Cães e Gatos**. 2. ed. Roca, Rio de Janeiro, 2016, p 386-393.

PETELEIRO, M. C. et al. Atlas de citologia veterinária. Lisboa: 20 Lidel. 2011, p 65-66.

PETTERINO, C. et al. A bilateral ovarian psammomatous papillary cystic adenocarcinoma in a German Shepherd bitch. **Comparative Clinical Pathology**, v 19, p 389–395, 2010. Available from <<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00580-009-0887-7.pdf>>. Accessed: Jan, 16, 2022. doi: 10.1007/s00580-009-0887-7.

SCHILDT, E. B. et al. Occupational exposures as risk factors for oral cancer evaluated in a Swedish casecontrol study. **Oncology reports**, v 6, p 317-320, 1999. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10022996/>>. Accessed: Feb, 03, 2022. doi: 10022996.

SHARKEY, L. C. et al. Production of Granulocyte Colony -Stimulating Factor and Granulocyte-Macrophage Colony- Stimulating Factor by Carcinomas in a Dog and a Cat With Paraneoplastic Leukocytosis. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v 10 (6), p 405-408, 1996. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8947874/>>. Accessed: Jan, 30, 2022. doi: 10.1111/j.1939-1676.1996.tb02088.x.

STOCKHAM, S. L., SCOTT, M. A. **Fundamentals of Veterinary Clinical Pathology**. 2nd ed. Blackwell Publishing: Iowa, 2008, p 274-869.

TURINELLI, V.; GAVAZZA, A. Retrospective study of 152 feline cytological bone marrow examinations: preliminary classification and ranges. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v 1-11, 2018. Available from <<https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1098612X18757602>>. Accessed: Jan, 05, 2022. doi: 10.1177/1098612X18757602.