



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA VETERINÁRIA
CAMPUS DE PATOS – PB

MONOGRAFIA

ESTUDO RETROSPECTIVO DE TUMORES CUTÂNEOS EM CÃES E GATOS,
DIAGNOSTICADOS EM PATOS, PARAÍBA

CRISTINA CAROLINO BRAGA

Profa. Dra. Verônica Medeiros da Trindade Nobre
ORIENTADORA

PATOS – PB
2007



Biblioteca Setorial do CDSA. Junho de 2022.

Sumé - PB

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAUDE E TECNOLOGIA RURAL
CAMPUS DE PATOS-PB
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

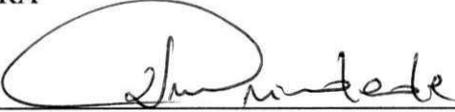
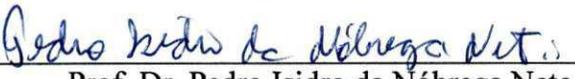
CRISTINA CAROLINO BRAGA
Graduanda

Monografia submetida ao Curso de Medicina Veterinária como requisito parcial para obtenção do grau de Médica Veterinária.

APROVADO EM 25.07/2007

MÉDIA: 9,5

BANCA EXAMINADORA

 Prof. Dra. Verônica Medeiros da Trindade Nobre ORIENTADOR	<u>10,0 (2,0)</u> Nota
 Prof. Dr. Pedro Isidro da Nóbrega Neto EXAMINADOR	<u>9,0</u> Nota
 Médica Veterinária MSc. Rosileide dos Santos Carneiro	<u>9,5</u> Nota

EXAMINADORA

AGRADECIMENTOS

A Deus por renovar, a cada instante, a minha fé na vida e em tudo que nela existe, por fazer-me forte nos momentos difíceis e por saber agradecer aos momentos mais ínfimos, por ter me guiado a seguir um ideal de vida para tornar-me uma pessoa realizada.

Aos meus pais, Ana Carolino e Francisco Braga, pelo amor incondicional, por sempre terem respeitado e apoiado minhas decisões. Que mesmo a maior parte do tempo eu estando distante, estiveram sempre comigo, em pensamento e acima de tudo em meu coração.

A minha Madrinha Quinca, a quem eu amo tanto por sempre ter feito o seu papel de mãe em sempre estar comigo nos momentos de alegria, como também nos momentos em que mais precisei.

A minha avó Ervangelina (*In memoriam*), por ter certeza que ela estaria orgulhosa, em saber, da realização de um sonho.

Ao meu noivo Andrade, por toda dedicação e amor durante estes últimos instantes em ter sido tão companheiro e fiel nos melhores momentos da minha vida. Te Amo.

A minha melhor amiga Jussara por ter me dado forças e acreditado que um dia eu conseguiria atingir o meu objetivo, e hoje podemos comemorar essa maguinífica vitória.

Aos amigos meus amigos da turma, em especial a Marielle, Fabiana, Clarice, Dilane, Davi, Aléssio e Diego pelos momentos felizes que compartilhamos e com certeza vão ser muito difíceis deixar de conviver com vocês.

A minha orientadora Verônica, pela paciência, pelos ensinamentos, e pela atenção a mim concedida. Obrigada por ter sido mais que uma orientadora, por ter sido uma amiga durante toda esta fase. Muito obrigada por ter acreditado em mim.

A Rosângela, Gildenor, Verônica, Norma, Sara, Pedro, Rosileide por terem me proporcionado momentos de conhecimento e por terem contribuído para a minha formação profissional.

Aos demais professores, em especial a Sônia Lima, Graça, Alan, Almir, Marcelo e Eldinê pelos ensinamentos.

Aos funcionários do CSTR, principalmente a Damião e Tereza,

A todos que contribuíram para minha formação profissional. Obrigada!

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	06
LISTA DE FIGURAS	07
RESUMO	08
ABSTRACT	09
1. INTRODUÇÃO	10
2. REVISÃO DE LITERATURA	11
2.1. Pele e Anexos	11
2.2. Neoplasias	14
2.2.1. Carcinogênese	14
2.2.2. Metástase.....	17
2.2.3. Diagnóstico	19
2.2.4. Tratamento e Prognóstico	20
2.3. Tumores de Pele e Anexo	22
2.3.1. Carcinomas	22
2.3.2. Carcinoma de Células Escamosas	22
2.3.3. Carcinoma de Células Basais	24
2.3.4. Mastocitoma	25
2.3.5. Lipoma	27
2.3.6. Adenoma e adenocarcinoma da Glândula Perianal	27
2.3.7. Melanoma Maligno	28
2.3.8. Hemangiossarcoma	30
2.3.9. Linfoma	30
2.3.10. Tumor Venéreo Transmissível	31
2.3.11. Hemangiopericitoma.....	32
2.3.12. Adenoma Sebáceo.....	33
3. MATERIAL E MÉTODOS	34
4. RESULTADOS	35
5. DISCUSSÃO	41
6. CONCLUSÕES	46
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Tumores Cutâneos em Cães e Gatos: Estudo Retrospectivo de Casos Diagnosticados no Hospital Veterinário de Patos Paraíba. Número absoluto e percentagem dos tumores cutâneos, com espécie, sexo, idade e raça.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Gráfico representativo da prevalência de tumores cutâneos malignos e benignos em cães e gatos, diagnosticados no LAP/UFCG de 2000 a 2006.

Figura 2 - Gráfico representativo da prevalência de tumores cutâneos em cães e gatos no LAP/UFCG de 2000 a 2006, de acordo com o tecido de origem.

Figura 3 - Gráfico representativo dos tumores cutâneos mais freqüentes em cães e gatos, diagnosticados no LAP/UFCG de 2000 a 2006.

Figura 4 - Representação esquemática dos tumores cutâneos mais prevalentes em cão no LAP/UFCG, de 2000 a 2006.

BRAGA, CRISTINA CAROLINO. Estudo Retrospectivo de Tumores Cutâneos em Cães e Gatos Diagnosticados em Patos- Paraíba. (Trabalho de conclusão de curso em Medicina Veterinária).

RESUMO

Foi feito um levantamento dos arquivos de biópsias e necropsias de cães e gatos realizadas no Laboratório de Patologia Animal da Universidade Federal de Campina Grande entre 2000 e 2006 com fins de estudar a prevalência de tumores cutâneos. Dos 74 registros encontrados, os tumores mais prevalentes em ordem decrescente de frequência foram: carcinoma de células escamosas, mastocitoma, lipoma, adenocarcinoma perianal, TVT, carcinomas de células basais e hemangiossarcoma, melanoma. Do total, 62,1% foram malignos e 37,9% benignos, sendo 43,2% de origem epitelial e 48,6% mesenquimal. Os tumores melanocíticos representaram 4,1% e todos foram malignos. Os tumores epiteliais foram em sua maioria malignos (81,3%) e os mesenquimais foram benignos (52,8). Os tumores mais frequentes em cão foi mastocitoma e lipoma e em gatos foi carcinoma de células escamosas. Nos cães a maior prevalência ocorreu em machos e nos gatos em fêmeas. A localização anatômica mais frequente foi a cabeça, seguida de membro anterior, dorso, prepúcio e abdômen.

Palavras-chave: Doenças de pele, tumores cutâneos, oncologia, dermatopatologia.

BRAGA, CRISTINA CAROLINO. Evaluation of the analgesic and antiinflammatory effect of the *Coleus barbatus* and *Cnidocolus phyllacanthus* extracts ointment, in cutaneous wounds of dogs. Patos, UFCG, 2007. ? p. (Work of course conclusion in Veterinary Medicine).

ABSTRACT

Retrospective study of canine and feline skin tumors in Patos City, State of Paraiba, Brazil between 2000 to 2006.

This paper describes the prevalence of canine and feline skin neoplasms in the Laboratory of Pathology at Campina Grande Federal University. Histopathological evaluation was performed on cutaneous biopsies collected from 2000 to 2006. From 74 cases reported, the most common tumors in a decrescent order were squamous cell carcinoma, mast cell tumor, lipoma, perianal gland adenoma, transmissible veneral tumor (TVT), basal cell carcinoma, haemangiosarcoma and melanoma. 62,1% of the cases were malignant and 37,9% were benign. According to histological type, 43,2% were epithelial and 48,6% were mesenchymal tumors. Melanocitic tumors were 4,1% and all of then were malignant. Epithelial tumors were mostly malignant (81,3%) and mesenchymal tumors were mostly benign (52,8%). The most common neoplasms in dogs were mast cell tumor and lipoma and, in cats, squamous cell carcinoma was highest. According to sex, the greater prevalence of tumors in dogs were in male and in cats were in female. Tumors were mostly located on the head, followed by forelimbs, dorsal, prepuce and abdome.

Key words: skin disease, skin tumors, oncology, dermatopathology.

1. INTRODUÇÃO

A dermatologia e a oncologia são especialidades veterinárias com maior índice de atendimentos principalmente em cães e gatos, nas clínicas e hospitais veterinários (SCOTT et al. 2001, MacEWEN, 2001). Entre 20% e 75% dos atendimentos estão relacionados a problemas dermatológicos (SCOTT et al. 2001). Existe uma variedade muito grande de tumores de pele descrita em cães (SOUZA et al. 2006; BEILLE et al. 2006, GOLDSCHMIDT & HENDRICK, 2002; SCOTT et al., 2001; YAGER & WILCOCK, 1994; YAGER & SCOTT, 1993; GOLDSCHMIDT & SHOFER, 1992; GROSS et al., 1992; PULLEY & STANNARD, 1990) e estes representam aproximadamente 30% das neoplasias diagnosticadas nesta espécie (GOORMAN & DOBSON, 1995). Esta variedade de certa forma dificulta o conhecimento por parte dos clínicos de pequenos animais.

O interesse no conhecimento e desenvolvimento da “Oncologia veterinária”, especialmente em cães e gatos, se deve não só à elevada ocorrência dos processos neoplásicos nestas espécies (MUELLER & DALMOLIN, 1976; MORTON, 1972), mas também à característica de malignidade de algumas neoplasmas que, muitas vezes, exigem a recomendação do procedimento da eutanásia dos animais portadores, tendo em vista o seu enorme sofrimento (GONZALEZ et al. 1992).

O câncer é uma doença genética em que ocorrem danos no genoma da célula, sendo estes uma característica comum a toda neoplasia, apesar de serem causadas por diferentes agentes tais como vírus, mutações, agentes químicos e de radiações (MOULTON, 2002), induzindo um crescimento excessivo e descontrolado (CHEVILLE, 1994).

Tumores de pele são muito comuns em cães idosos, mas não são tão freqüentes em gatos (Veterinária Online, 2007). Muitas neoplasias afetam com mais freqüência animais de determinada idade, raça e sexo e estas informações auxiliam no diagnóstico (GILSON & PAGE, 1998). Foi observado que 28,1% dos tumores primários em cães eram localizados na pele, sendo que destes, 20% eram malignos. Já nos gatos o percentual era de 17,6% e destes 41% eram malignos (STANKI, 2007). A maioria dos tumores de pele em gatos é maligna. Nos felinos os tumores de pele e subcutâneo representam o segundo tipo mais comumente observado, não sendo verificada maior prevalência de acordo com o sexo (VETERINÁRIA ONLINE, 2007). Na espécie canina existe uma maior prevalência (71% a

75%) de neoplasias em fêmeas (SANCHES *et al.* 2000; MARIA *et al.* 1998).

É importante fazer uma avaliação completa do paciente para a definição do diagnóstico, prognóstico e terapia dos animais portadores de neoplasias. A anamnese, muitas vezes pode esclarecer sobre fatos importantes sobre a etiologia dos tumores (MORRISON, 1998), e como a pele é um órgão que apresenta um espectro limitado de resposta à agressão, é necessário obter-se o histórico completo, realizar exames cutâneos e sistêmicos completos, considerar os padrões de distribuição anatômica e predileção de raças, faixa etária e fazer testes diagnósticos relacionados à enfermidade cutânea ou sistêmica, com o objetivo de determinar a causa da lesão (CARLTON & MCGAVIN, 1998). Além da história do paciente oncológico, o exame físico aliado à citologia, radiografia, ultra-sonografia, tomografia computadorizada e histopatologia definem precisamente o diagnóstico e assim fundamentam a terapia a ser instituída (GILSON & PAGE, 1998).

O objetivo desta monografia é analisar a ocorrência e tipos de neoplasias diagnosticadas em cães e gatos no Laboratório de Patologia Animal da Universidade Federal de Campina Grande (LAP/UFCG) no período de 2000 a 2006, quantificando os casos através de estudo retrospectivo nos arquivos do LAP/UFCG, reavaliando os resultados das neoplasias cutâneas diagnosticadas no setor, além de relacionar o histórico clínico do animal com o diagnóstico e a causa da neoplasia.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. PELE E ANEXOS

A pele (tegumento) é um órgão extenso e complexo possuindo porções hirsutas e glabras que participam na regulação da temperatura e da pressão sanguínea, evitando a perda de fluídos e eletrólitos, atuando como a primeira linha de defesa do corpo contra agentes físicos, químicos e microbiológicos, além de participar ativamente na produção da vitamina D. É um órgão sensorial que armazena substratos orgânicos e inorgânicos (CARLTON & MCGAVIN, 1998; SLATTER, 1998). A microflora (bactérias, fungos e leveduras) e o pH ácido da pele de cães e gatos também reforçam a proteção do ambiente

cutâneo (RAMADINHA, 2000).

Fatores como a temperatura cutânea, hiperemia, hidratação, lesão química ou mecânica ao estrato córneo afetam a função protetora da pele por facilitar a penetração dérmica de materiais nocivos (GROSS et al. 1992; SWEENSON & REECE, 1996).

Anatomicamente a pele apresenta espessuras diferentes e características próprias de acordo com a área do corpo do animal, sendo nos cães e gatos mais delgada na região ventral e mais espessa na região dorsal. Quanto à elasticidade, também existem variações de acordo com a localização corpórea, sendo menos elástica na cabeça, membros e orelhas (RAMADINHA, 2000; DUKES, 1996).

A pele é composta essencialmente por três camadas de tecidos denominados epiderme (camada superficial), derme (camada intermediária) e hipoderme ou tecido subcutâneo (camada profunda) (KUMAR et al. 2005; SCOTT et al., 2001). A epiderme, composta de um epitélio estratificado, deriva-se do ectoderma embrionário originando-se como uma camada simples de células ectodérmicas cada vez mais estratificadas (SLATTER, 1998) por células viáveis denominadas de queratinócitos, as quais constituem 85% das células do órgão (DUKES, 1996). Atuando como uma barreira de proteção, os melanócitos (5% das células) produzem o pigmento melanina que atua na proteção natural da pele contra os efeitos nocivos do excesso de raios UV. As células de Langerhans regulam a função das estruturas da epiderme e das estruturas anexas adjacentes e as células de Merkel são importantes na modulação e mediação de respostas imunológicas (SLATTER, 1998; CARLTON & MCGAVIN, 1998; DUKES, 1996).

A epiderme é separada da derme por uma membrana basal e está subdividida em camadas bastante especializadas. A camada mais superficial da pele, o estrato córneo, é constituído de numerosas camadas de células achatadas queratinizadas (DUKES, 1996). Estas células não possuem núcleos nem organelas, mas apresentam muitos filamentos de queratina, embebidos na matriz amorfa (DELLMANN & BROWN, 1982). O estrato lúcido uma fina camada hialina acima do estrato granuloso geralmente está ausente na pele dos animais domésticos exceto na pele glabra do plano nasal e coxins plantares dos caninos e dos felinos (SLATTER, 1998; DUKES, 1996). O estrato granuloso consiste em células velhas e desgastadas preenchidas por grânulos de querato-hialina é uma zona de transição entre células epidérmicas e o material morto queratinizado (CARLTON & MCGAVIN,

1998; DUKES, 1996). O estrato espinhoso tem uma zona formada por células poliédricas unidas por desmossomas denominadas queratinócitos e na sua camada mais profunda estão os melanócitos (SLATTER, 1998; CARLTON & MCGAVIN, 1998). A camada mais interna da pele, o estrato basal está em contato com a membrana basal da derme e é formado por uma única camada de células cúbicas ou cilíndricas denominadas de células basais (CARLTON & MCGAVIN, 1998; DUKES, 1996;).

A derme (córion) de origem mesenquimatosa (CARLTON & MCGAVIN, 1998) é uma parte intermediária que suporta, nutre e regula a epiderme. É constituída de fibras (colágenas, reticulares e elásticas) substância fundamental (um gel rico em mucopolissacarídeo), células (fibroblastos, mastócitos e histiócitos), vastos plexos nervosos, glândulas (sudoríparas e sebáceas), folículos pilosos e músculo eretor do pêlo (CARLTON & MCGAVIN, 1998; SLATTER, 1998; DELLMANM & BROWN, 1982).

O complexo glândula sebácea associada aos folículos pilosos nos gatos é menor e de estrutura mais simples que nos cães. As glândulas sudoríparas são mais desenvolvidas nos cães de raça de pêlos longos e finos, sendo que na pele pilosa de cães e gatos não participam ativamente no mecanismo termorregulador central, mas protegem a pele da elevação excessiva de temperatura (SLATTER, 1998).

Os folículos pilosos freqüentemente são constituídos de um folículo primário circundado por um número variável de folículos secundários (pêlos curtos e finos), todos geralmente emergindo de um único poro (KUMMEL, 1996; DELLMANM & BROWN, 1982).

O pêlo passa por um período de crescimento e inatividade. A troca de pelagem é um evento sazonal, sendo maior no inverno, e a perda do pêlo ou seu crescimento está relacionado primariamente com o foto-período (SCOTT et. al. 1996; DELLMANM & BROWN, 1982). A pelagem cutânea é mais espessa sobre o dorso e laterais do corpo, enquanto que os pêlos no interior das orelhas, nos flancos, parte ventral do abdômen e do lado inferior da cauda são mais delgados (SLATTER 1998).

A hipoderme (cútis) ou tecido subcutâneo representa a parte mais profunda e geralmente mais espessa da pele é um importante reservatório de água e gordura do organismo servindo como isolante contra variações de temperatura. Serve ainda como proteção mecânica às pressões e traumatismos externos e finalmente, facilita o

deslizamento da pele em relação às estruturas subjacentes (LUCAS, 2004; CARLTON & MCGAVIN, 1998; SCOTT et al., 1996).

2.2. NEOPLASIAS

O câncer é uma doença genética que observam danos no genoma da célula sendo uma característica comum a toda neoplasia, apesar de serem causadas por diferentes agentes tais como vírus, mutações, agentes químicos e de radiações (MOULTON, 2002), induzindo um crescimento excessivo e descontrolado (CHEVILLE, 1994).

A prevalência de câncer em cães está aumentando consideravelmente e estudos revelam que tumores de pele é a segunda condição dermatológica mais diagnosticada, atrás apenas da hipersensibilidade à picada de pulga (SISCHO et al., 1989). A crescente incidência das afecções neoplásicas nessa espécie tem várias razões, entre elas está a maior longevidade observada nestes animais (MORRISON, 1998; MARIA *et al.*, 1998; WITHROW & MACEWEN, 1996).

Os Médicos Veterinários indicam que cerca de 90% das lesões causadas por tumores neoplásicos em cães e gatos localizam-se nas áreas da pele que ficam expostas ao sol e despigmentadas, o que demonstra a importância da exposição solar para o surgimento do tumor (NIELSEN & COLE, 1960; CONROY, 1983; JUBB *et al.*, 1985; MOULTON, 2002).

2.2.1. Carcinogênese

A carcinogênese refere-se ao desenvolvimento de tumores malignos, com base nos fatores e mecanismos a ela relacionados (MOULTON, 2002). O câncer é o produto final de um processo complexo que se desenvolve em múltiplos estágios. Em cada um deles, ocorrem alterações genéticas (mutações) e epigenéticas (promoção) em células suscetíveis as quais acabam adquirindo crescimento seletivo e expansão clonal (BOGLIOLO FILHO, 1994) e conseqüentemente uma ruptura dos mecanismos reguladores da multiplicação celular. A partir de então, a célula começa a crescer e a dividir-se desordenadamente

resultando em um clone de células descendentes, que caracteriza na formação de um tumor ou neoplasia, podendo ser benigna ou maligna (KUMAR et. al., 2005).

Nas últimas décadas, foram alcançados avanços importantes na identificação das bases do processo de transformação neoplásica. Os genes estão presentes nas moléculas de DNA e no núcleo celular. Estes especificam seqüências de aminoácidos que devem ser ligados uns aos outros para formar determinada proteína. Quando um gen é ativado a célula responde sintetizando a proteína modificada. Duas classes de gens têm papel chave no desenvolvimento de câncer. Em suas configurações normais elas coreografam o ciclo celular em uma intrínseca seqüência de eventos, pelos quais as células crescem e se dividem (KEMLER, 1993; BAAK, 1990).

Em seu estado natural, os protooncogenes comandam a divisão celular de forma ordenada e fisiológica, e são responsáveis pelo controle normal do ciclo celular. Quando, porém, um protooncogene sofre mutações, translocações ou outras alterações que o ativa, passa a ser um oncogene e adquirir autonomia celular ao estabelecer o seu próprio fator de crescimento (MOULTON, 2002; BISHOP, 2000B; BOGLIOLO FILHO, 1994).

A proliferação das células normais é regulada de modo inibitório pelas proteínas codificadas pela expressão dos genes supressores de tumores e estimulado por proteínas codificadas pela expressão dos protooncogenes (BISHOP, 2000). Além dos oncogenes e dos genes supressores de tumores (anti-oncogene), os genes que condicionam a morte celular programada, a mobilidade celular e a produção de fatores do crescimento estão também envolvidos no processo de oncogênese (BISHOP, 2000; MOULTON, 2002).

Tanto a pele como o tecido subcutâneo são compostos de uma grande variedade de tipos celulares capazes de desenvolver neoplasia. Assim sendo, a pele não somente é exposta a fatores genéticos ou outros fatores internos envolvidos na produção de tumores, mas também há diversos fatores externos como agentes infecciosos, alguns vírus, exposição prolongada à radiação ultravioleta, irritação crônica, poluentes ambientais que podem iniciar ou promover o desenvolvimento de tumores (JONES, 2000; CARLTON & MCGAVIN, 1998) em cães e gatos (BOGLIOLO FILHO, 1994)

A alta incidência da radiação ultravioleta atua como um importante estímulo oncogênico, em algumas espécies animais inclusive nos cães e gatos, especialmente de pele despigmentada e sensível a luz solar. O aparecimento de lesões neoplasias em regiões da

cabeça e dorso desses animais que são expostos à radiação solar (BOSTOK & OWEN, 1975; STRAFUSS *et al.* 1976; CONROY, 1983; MOULTON, 1990; MADEWELL *et al.* 1983), resultam de modificações progressiva da biologia celular (SILVA *et al.* , 2004). 16

A radiação ultravioleta chega ao solo nos dias ensolarados gerando dímeros de pirimidina no DNA das células expostas da pele, pela união de citosina e timina adjacentes. Uma vez lesado, o DNA é reparado nas células normais por excisão. A reparação nunca é totalmente eficiente, sendo que algumas células morrem e outras sobrevivem com cicatrizes de DNA deixadas pelo processo de mutação (CHEVILLE, 1994; THOMSON, 1990).

A energia radiante solar e ionizante é o mais importante carcinógeno físico, desta forma os raios ultra-violeta-B (RUV-B) são carcinogênicos e sua ocorrência tem aumentado muito com a destruição da camada de ozônio. Por sua vez, os RUV-A não sofrem influência da camada de ozônio e causam câncer de pele sob exposição prolongada (POWERS & DERNELL, 1998). O mecanismo da carcinogênese pela radiação reside na sua capacidade de induzir mutações. Essas mutações podem resultar de algum efeito direto da energia radiante ou de efeito indireto intermediado pela produção de radicais livres a partir da água ou do oxigênio (KUMAR *et. al.*, 2005).

A pele é o local mais comum das neoplasias na maioria dos animais domésticos, assim sendo, as neoplasias cutâneas podem ser de origem ectodérmica, mesodérmica e melanocítica. As de origem ectodérmicas da epiderme e anexos da pele são geralmente benignas, com exceção das neoplasias de glândulas apócrinas, incluindo as glândulas sudoríparas, do saco anal, e as glândulas mamárias que apresentam inúmeros carcinomas. Neoplasias mesodérmicas originam-se do tecido fibroso, músculo, tecido adiposo e vasos e o número de neoplasias malignas é maior nesta camada. A malignidade das neoplasias melanocíticas depende de sua localização e tamanho (CARLTON & MCGAVIN, 1998).

A compreensão do crescimento celular está centrada nos mecanismos pelos quais se dividem e se diferenciam. Todas as células do corpo possuem a capacidade de sofrer mitose, mas algumas células dividem-se com extraordinária velocidade, como as células precursoras hematopoiéticas da medula óssea, as células progenitoras das criptas do intestino delgado e células epidérmicas basais em folículos pilosos ativos. Outras como os neurônios e os miócitos cardíacos, não entram em mitose (CHEVILLE, 1994).

2.2.2. Metástases

As neoplasias malignas matam o hospedeiro por uma variedade de efeitos. À medida que se expandem, eles exercem pressão sobre os tecidos normais ao redor, para causar dor, interrupção do suprimento vascular e bloqueio dos vasos linfáticos. A expansão local dos tumores pode contribuir para a perda de peso, principalmente os grandes tumores dos membros que impedem a busca de alimentos e causam inanição (CHEVILLE, 1994; MOULTON, 2002).

As neoplasias benignas não metastatizam nem ultrapassam a membrana basal, são circunscritas e formadas por células bem diferenciadas que se assemelham as células ou tecidos de origem. As neoplasias malignas metastatizam com frequência invadem a membrana basal e são compostas por células anaplásicas com alta taxa mitótica, pleomorfismos e núcleo grande (CARLTON & MCGAVIN, 1998; THOMSON, 1990).

A invasão e a metástase são as marcas registradas do câncer e a capacidade de invadir tecidos do hospedeiro é uma propriedade intrínseca das células neoplásicas (CHEVILLE, 2000). As neoplasias malignas possuem a capacidade de invadir tecidos adjacentes através de êmbolos que percorrem o sistema arterial produzindo infartos em outros órgãos, principalmente pulmões, por se instalar no interior das paredes das veias e artérias e obstruir o canal vascular, desencadeando o mecanismo metastático (MOULTON, 2002; CHEVILLE, 1994). Em alguns casos, como por exemplo, os carcinomas de pele, as células entram no sistema linfático alojando-se no tecido subcutâneo sendo levadas até os linfonodos adjacentes (MOULTON, 2002). Para que uma metástase se desenvolva, este processo deverá ser coordenado, realizado em múltiplas etapas e iniciar-se com o desprendimento de células do tumor primário as quais, se deslocarão até órgãos distantes originando tumores (WALSH, 1996; CHEVILLE, 1994).

Segundo CHEVILLE (1994), os tumores que metastatizam podem apresentar um tropismo por determinados órgãos, visto que suas células possuem receptores na superfície com especificidade para ligantes em diferentes órgãos.

O processo metastático é regulado por uma variedade de produtos sintetizados a partir de genes específicos, incluindo receptores de ligação célula-célula e célula-matriz extracelular; enzimas proteolíticas que facilitam a degradação e invasão do subclone metastático na membrana basal, vasos sanguíneos e/ou linfáticos; fatores de motilidade que

permitem a migração através dos tecidos; receptores que atuam como mediadores da invasão de um órgão específico; fatores de crescimento necessários para a manutenção das microcolônias neoplásicas no órgão secundário e fatores angiogênicos responsáveis pela neovascularização do foco metastático, permitindo o suprimento de nutrientes, remoção de metabólitos e disseminação hematogênica de células metastáticas (BEAVON & WIJNHOFEN et al., 2000). O enfraquecimento da adesão celular é um requisito fundamental para que as células neoplásicas malignas produzam metástases. Então, possivelmente, todas as células de adesão contribuem com o controle do comportamento das células neoplásicas ou com o direcionamento da resposta imune antitumoral (WALSH, 1996).

Enzimas lisossômicas secretadas no tecido conjuntivo por células neoplásicas invasoras aumentam a capacidade migratória das células tumorais tendo em vista que induz a morte das células do hospedeiro (CHEVILLE, 1994).

De acordo com ALBELDA (1993) os principais eventos observados durante o crescimento tumoral e o desenvolvimento de metástase são: crescimento tumoral, invasão e desprendimento de células neoplásicas do tumor primário; movimentação das células tumorais pelos vasos linfáticos e/ou sanguíneos; sobrevivência destas células na circulação e interação com as plaquetas; adesão das células tumorais em órgão distantes; migração celular no parênquima tecidual do órgão afetado e crescimento do tumor no lugar metastático. Contudo, em carcinomas não invasivos estes eventos não ocorrem, pois as células individuais estão interconectadas por uma complexa rede de adesões celulares. Somente a destruição de tais interações pode permitir que células neoplásicas malignas migrem para além do tumor primário (SCHIPPER, 1991).

2.2.3. Diagnóstico

Quando a suspeita clínica é de um tumor cutâneo, o animal deverá ser submetido à realização de uma biópsia da área da lesão afetada para estudo histopatológico (CONCEIÇÃO, 2004). A Anatomia Patológica desempenha um papel fundamental na pesquisa de características histológicas (GORMAN, 1995) que, associadas às informações provenientes do exame clínico, poderão fornecer dados essenciais para o estabelecimento do prognóstico e da terapêutica das neoplasias, (LEMARIÈ, 1995).

Para realizar a biópsia existem três técnicas. A excisional, retirando todo o tumor, recomendada para amostras que contenham pústulas ou vesículas grandes as quais podem ser danificadas por outros instrumentos de biópsia. Incisional, recomendada para pequenas biópsias, retirando-se a lesão incluindo o centro da mesma e a pele marginal normal ou através de punção denominada biópsia de punch (com instrumento tipo cureta), podendo ser realizada no próprio ambulatório (CARLTON & MCGAVIN, 1998; THOMSON, 1990). As biópsias devem ser fixadas numa solução de formalina neutra tamponada a 10%. O volume do fixador deve ser 10 vezes maior que o volume da peça. Espécimes finas de biópsias excisionais devem ser delicadamente colocadas numa superfície plana com uma espátula de madeira, para evitar que se deformem quando imergidas no fixador (CARLTON & MCGAVIN, 1998).

A biópsia aspirativa tem sido estudada com o objetivo de: elucidar casos suspeitos, onde todos os outros recursos se mostraram inconclusivos; correlacionar o tipo tumoral (celular) com outros focos tumorais (metastáticos) e confirmar o diagnóstico clínico quando há recusa ou dúvida quanto ao tratamento por parte do paciente (CORRÊA & MARCON, 2001).

O exame citológico de punção aspirativa com agulha fina (CAAF) tem um importante papel no diagnóstico das lesões suspeitas de neoplasia por ser um exame simples e seguro para amostras de lesões sólidas. Em alguns casos o diagnóstico deve ser confirmado por exame histopatológico, devido a possibilidade de o material colhido ser pouco representativo. No exame citológico, a neoplasia é diagnosticada, inicialmente, quando há uma população de células monomórficas, sem inflamação significativa (WILLESENSE, 1998).

As técnicas de colheita do material para exame citológico são aspiração, swab e imprint. Na técnica de aspiração utiliza-se uma seringa de 10 ml com agulha de 30 x 7, onde coloca-se 2 ml de ar na mesma, introduz a agulha na lesão, puxando e segurando o êmbolo, movimentando a agulha várias vezes em várias direções no interior da lesão, enquanto se mantém a pressão negativa na seringa, sem removê-la do tecido. Soltar o êmbolo, remover a agulha do tecido, expelir o conteúdo na lâmina, espalhar o material, secar imediatamente, corar e examinar. A desvantagem dessa técnica é a necessidade de maior contenção (física ou química) do paciente. Existe risco de hemorragia local e de induzir metástases, embora teoricamente, ainda não tenha sido comprovado (WERNER, 2007).

Principalmente nos casos de tumores malignos o diagnóstico precoce é recomendado. Por razões óbvias, é muito mais fácil alcançar a cura quando os tumores são diagnosticados em fases iniciais. Para isso, é importante que o clínico tenha conhecimento sobre os procedimentos de biópsia e a importância de proceder desta forma, mesmo que se trate de pequenos nódulos, aparentemente benignos (CONCEIÇÃO, 2004; SOUZA, 2001). As informações provenientes de um laudo histopatológico, associadas às informações clínicas, são pontos importantes na determinação da conduta terapêutica (WHITAKER, 1987).

2.2.4. Tratamento e Prognóstico

O tratamento eficaz do câncer deve visar não somente o tumor primário, mas também os tumores que podem ter se disseminado para outras partes do corpo. Por essa razão, a cirurgia ou a radioterapia de áreas específicas do corpo é freqüentemente combinada com a quimioterapia, que afeta todo o organismo. Mesmo quando a cura é impossível, os sintomas freqüentemente podem ser aliviados com a terapia paliativa, melhorando a qualidade e a sobrevida do indivíduo (MERCK & DOHME, 2007).

Pode ser inicialmente dividido em terapêutica curativa e paliativa. Os métodos da terapêutica curativa são a cirurgia, a quimioterapia e a radioterapia (WHITAKER, 1997; COWELL et. al. 1990).

A cirurgia associada à quimioterapia é o método de tratamento que oferece os

melhores resultados de cura (exceto nos casos de tumores hematopoiéticos), porém a técnica cirúrgica deve compreender a remoção de margens de segurança (remoção de tecido sadio periférico ao tumor) e, se necessário, exereses dos linfonodos regionais que drenam a área. Infelizmente muitas cirurgias são mutilantes, pois o resultado estético não é o mais importante (WITHROW, 1996).

Na cirurgia convencional a pele é anestesiada e o tumor é retirado com uma margem de segurança (uma faixa de pele normal ao redor da lesão), variando de 3 milímetros a 2 ou mais centímetros. Após a remoção a ferida da pele é suturada, podendo ser necessária uma reconstrução com enxerto (pele de outra área) ou retalho (pele de uma região vizinha). A peça cirúrgica é então enviada para a análise histológica, que ficará pronta em alguns dias, fornecendo o resultado do tipo de tumor e principalmente se as margens avaliadas estão livres ou comprometidas. Se estiverem comprometidas, uma nova cirurgia deverá ser realizada para remover o tumor residual (ROCHA et al. 2004; SCOTT et al. 1996).

A quimioterapia é o tratamento de eleição para os linfomas e leucemias. Também se utiliza a quimioterapia como tratamento adjuvante (auxiliar a outra modalidade terapêutica, principalmente à cirurgia) para os tumores com potencial de metástase, como por exemplo: osteossarcoma, hemangiossarcoma, melanoma, etc. Os efeitos colaterais inespecíficos da quimioterapia, mais importantes do que a alopecia, são: vômitos, anorexia, diarreia, perda de peso, alterações estas que podem ser controladas com medicação. Os efeitos colaterais considerados específicos dizem respeito à toxicidade de um determinado órgão pelo uso de certas drogas, como por exemplo: cardiotoxicidade conseqüente da utilização de doxorubicina, e nefrotoxicidade pelo uso da cisplatina (LIOTTA & PETRICOIN, 2000).

A crioterapia é uma opção de tratamento, sendo o método pelo qual podemos causar a morte de células neoplásicas por meio de congelamento. Os principais tumores sensíveis a este tratamento são pequenas lesões cutâneas ou localizadas nas mucosas oral ou perianal como papilomas (tumores cutâneos benignos), carcinomas basocelular e espinocelular, mastocitomas cutâneos (tumores originados de células mastocitárias) ou mesmo lesões remanescentes do tumor venéreo transmissível canino (TVT) após quimioterapia (SCOTT et al., 1996).

Pesquisa revela que a dificuldade em tratar lesões provocadas por tumores cutâneos na pele de cães e gatos atendidos em clínicas e hospitais veterinários, está basicamente no custo dos medicamentos utilizados durante a quimioterapia como também a indisponibilidade dos proprietários em conduzir seus animais de estimação aos centros de tratamento para que se possa obter a cura (BARBIERI, 2005).

O Prognóstico dependerá do tipo de tumor, do tamanho, da fase em que foi retirado e das condições clínicas do paciente. A chance de o tumor voltar também será menor se um método e uma técnica cirúrgica adequados forem realizados. O acompanhamento do paciente deverá ser freqüente para uma melhor avaliação do diagnóstico, pois a partir de então a chance do tumor voltar será muito baixa. Uma atenção especial deverá ser dada a estes pacientes, pois como tiveram um câncer da pele, têm muito mais chances de ter um novo tumor (TILLEY & SMITH, 2000).

2.3. TUMORES DE PELE E ANEXO

2.3.1 Carcinomas

2.3.2. Carcinoma espinocelular ou Carcinoma de células escamosas

O carcinoma de células escamosas basalóides ou carcinoma basoescamoso (MOULTON, 2002) é considerado uma variante distinta do carcinoma espinocelular, inicialmente identificado na região de cabeça e pescoço (WAIN et al. , 1986), é a segunda neoplasia oral mais comum, perdendo apenas para o melanoma maligno, podendo ser originado a partir do epitélio gengival e apresentar projeções em forma de couve-flor, sendo os cães de raças grandes mais predispostos em 70% dos casos (TILLEY & SMITH, 2003).

O carcinoma espinocelular é o tumor maligno de pele mais freqüente em eqüinos, vacas, gatos e cães e relativamente incomum em ovelhas e porcos. Especialmente entre os cães e gatos pode ocorrer em animais jovens, no entanto a incidência aumenta com a idade, não havendo predileção por sexo (MOULTON, 2002), representando aproximadamente 10% das lesões malignas de pele depois do carcinoma basocelular, podendo provocar metástase (SWANSON, 1993). Existem diversos fatores associados ao desenvolvimento

destes tumores, incluindo exposição prolongada aos raios ultravioletas (MOULTON, 2002; WHITAKER & THAWLEY et al. 1987), falta de pigmentação na epiderme e ausência de pêlos ou pelos muito esparsos (MOULTON, 2002). Também podem ser observados fatores predisponentes como trauma susceptibilidade genética ocupação e exposição química (especialmente arsênico) (WHITAKER & THAWLEY et al. 1987).

Os tumores podem se localizar em qualquer área do corpo, sendo freqüentes na face, orelhas, lábios, membros e dorso. Em gatos os locais mais comuns são pálpebras e plano nasal. Nos cães localizam-se preferentemente na cabeça, abdome, membros, períneo e digitus (MOULTON, 2002). São avermelhados, podem ter uma casca grossa, sangra facilmente, muitas vezes é ulcerado e a pele ao redor costuma estar endurecida (WHITAKER & THAWLEY et al. 1987). Carcinoma de células escamosas nas pálpebras muitas vezes está associado com conjuntivite purulenta, enquanto que no nariz é observado epistaxe, espirros, ulcerações e espessamento (MOULTON, 2002). Os tumores podem se espalhar por metástases para os gânglios linfáticos e outras áreas do corpo, sendo responsável por muitas deformidades e mortes quando não é tratado no início (WHITAKER & THAWLEY et al. 1987).

Histologicamente é observado hiperplasia epidermal, hiperqueratose paraqueratótica, acantose, espessamento da epiderme e displasia de queratinócitos, os quais apresentam cariomegalia, hiperchromatismo nuclear, proeminência de nucléolos e figuras mitóticas nos queratinócitos basais e suprabasais. Pode haver invasão da membrana basal por queratinócitos displásicos. Na derme podem ser observadas, ilhas, cordões e trabéculas de células epiteliais neoplásicas, mostrando um variado grau de diferenciação escamosa. Algumas células neoplásicas apresentam queratina intracitoplasmática em quantidades variáveis, sendo denominadas de pérolas de queratina que nos tumores pobremente diferenciados são vistas raramente (MOULTON, 2002)

O delineamento do comportamento biológico agressivo dos carcinomas espinocelulares da região de cabeça e pescoço tem sido baseado não somente na avaliação dos aspectos clínicos mais principalmente no potencial de proliferação celular e invasão tecidual, bem como na perda de expressão das moléculas de adesão das células epiteliais neoplásicas (WAIN et al., 1986). Dentre estes tipos de carcinomas existem os carcinomas indiferenciado que são pouco diferenciados e o carcinoma gengival que acomete mais

freqüentemente os gatos jovens sem predileção sexual e em menor freqüência os cães (TILLEY & SMITH, 2003; WILLEENSE, 1998).

2.3.3. Carcinoma de Células Basais (Basocelular)

Carcinomas de células basais são comuns em gatos e incomuns em cães. Afetam gatos e cães com idade entre 3 e 14 anos, não havendo predileção por raça, porem sendo mais freqüentes em fêmeas (MOULTON, 2002).

São os tumores malignos da pele menos agressivos, pois muito raramente apresentam metástases para os gânglios linfáticos ou se espalham para outras áreas do corpo. Podem, porém ter agressividade local tanto se espalhando pela superfície quanto invadindo a profundidade da pele destruindo até os ossos da região afetada, provocando deformidades importantes (CINILEY, 1993)

Seu surgimento está diretamente ligado à exposição solar e é caracterizado por feridas ulceradas que não cicatrizam lesões avermelhadas com bordas peroladas, feridas que sangram com facilidade ou manchas esbranquiçadas e endurecidas (MOULTON, 2002; CINILEY, 1993), podendo se infiltrar extensivamente na derme e tecido subcutâneo e são firmes a palpação (MOULTON, 2002). O maior risco se deve à exposição aos raios ultravioleta - B, havendo uma maior susceptibilidade em animais de pele branca. Apesar da exposição ao sol ser o agente etiológico primário na produção do carcinoma basocelular, outros fatores de risco incluem condições genéticas e imunossupressão (CINILEY, 1993).

Estes tumores geralmente localizam-se na cabeça e pescoço, no entanto em alguns casos podem ser observados como massas múltiplas (MOLUTON, 2002).

Histologicamente existem duas variantes destes tumores, um tipo infiltrativo e outro de células claras. O tipo infiltrativo se estende das células basais na epiderme até a derme e subcutâneo, caracterizando-se por cordões ou lençóis de células basofílicas pequenas com núcleos hiper Cromáticos e pouco citoplasma. Os núcleos apresentam pouco pleomorfismo, porém as figuras mitóticas são abundantes. O tumor de células claras é também invasivo, mas ficam restritos muitas vezes a epiderme. As células são grandes e tem um citoplasma finamente granular. Os núcleos são ovóides e o número de figuras mitóticas é variável (MOULTON, 2002).

Os sinais mais comuns são mudanças na pele como uma ferida que não sara ou uma pequena lesão endurecida, brilhante ou avermelhada, sinais e verrugas que crescem ou mudam de cor. Os homens têm maior incidência no tronco, na cabeça ou no pescoço, enquanto que as mulheres geralmente a apresentam nos braços e nas pernas (MOULTON, 2002; CINILEY, 1993)

Existe uma variação do carcinoma basocelular denominado de queratótico, também conhecido como carcinoma celular basoescamoso que tem sido motivo de controvérsia. Esta confusão surge porque histopatologicamente há características coexistentes de carcinoma basocelular e carcinoma de células escamosas na mesma lesão, modificando o prognóstico e a conduta. Muitos dermatologistas acreditam que o tumor basoescamoso é uma variante do carcinoma basocelular, referido como carcinoma basocelular queratótico. Apesar de limitado potencial para metástases é biologicamente mais agressivo que os outros tipos de carcinoma basocelular (SWANSON & CHARLES, 1993)

2.3.4. Mastocitomas

Os mastocitomas são as neoplasias derivadas da proliferação dos mastócitos que podem ser de origem cutânea ou visceral, sendo mais comum na pele dos cães com idade média de oito anos (TILLEY & SMITH, 2003) do que em gatos (MOULTON, 2002). Portanto, podem ocorrer na cabeça dos gatos, sendo a quarta maior causa de tumores em felinos acometendo principalmente animais maiores de dez anos e/ou do sexo masculino, e da raça Siamês (TILLEY & SMITH, 2003; MOULTON, 2002; CARLTON & MCGAVIN, 1998).

O crescimento tumoral dos mastócitos pode ter várias denominações: tumor das células mastocitárias, mastocitoma, ou sarcoma mastocitário. Se o tumor se espalhar, ou metastatizar a doença pode ter a designação de mastocitose (SOUSA et. al. 2006).

A etiologia dos mastocitomas em cães é praticamente desconhecida, em raras ocasiões essas neoplasias estão associadas às lesões inflamatórias crônicas e exposição às substâncias irritantes à pele e não existem atualmente, evidências de causas virais nesta patologia (VAIL, 1996).

Os tumores de células mastocitárias ocorrem com maior intensidade em cães das

raças Boxes principalmente (CARLTON & MCGAVIN, 1998), Boston Terries, Bull Terries (Bulldogs, Basset Hounds, Weimaraners, Labrador Retrievers, Beagles, Pointers e Scottish Terriers (MOULTON, 2002; VAIL, 1996) afetando com maior frequência a pele e o tecido subcutâneo desses animais (TILLEY & SMITH, 2003).

O mastocitoma surge com maior frequência na pele (50%) e tecido subcutâneo do tronco (50%) e períneo (40%) e 10% nas regiões do pescoço e cabeça (TILLEY & SMITH, 2003) sendo, portanto, possível que mais de um tumor se desenvolva ao mesmo tempo em locais diferentes (SOUSA et. al. 20046).

Os mastócitos são de origem hematopoiética e exercem um papel importante na resposta imunitária do organismo canino. Eles possuem várias substâncias químicas com diferentes funções. Um é a heparina que impede a coagulação do sangue nos vasos; os outros são a histamina e a serotonina que atuam dilatando os vasos sanguíneos. Estas substâncias, quando liberadas, provocam alguns sintomas como, hemorragias, inchaço, prurido, vômitos, diarreia e, em casos raros, choque e colapso (ROBBINS & COTRAN, 2004).

Os sinais mais comuns da ocorrência de mastocitoma cutâneo são o surgimento de únicas ou múltiplas pápulas ou nódulos podendo apresentar-se alopecicos ou não, no tecido subcutâneo ou derme, enquanto que na forma visceral surgem hepatomegalia em cães e esplenomegalia em gatos (TILLEY & SMITH, 2003)

O mastocitoma cutâneo em gatos pode ser caracterizado como uma massa tumoral bem circunscrita de 1 a 10 cm de diâmetro, elevada e firme, podendo, ou não ser avermelhada (VAIL, 1996) ou como uma massa mole, pouco definida que geralmente possui pêlos. Raramente é ulcerada ou avermelhada e pode ser confundida com um lipoma (VAIL, 1996). O mastocitoma visceral é de comportamento mais agressivo e prognóstico desfavorável em relação à forma cutânea (FARIAS et al., 2004) e mais comum em gatos do que em cães, sendo que mais da metade destes se desenvolvem na forma esplênica ou intestinal aumentando a possibilidade de ocorrência de úlceras gástricas e duodenais, as lesões intestinais caracterize-se por um segmento firme e espessado na parede do intestino delgado medindo de 1-7 cm de diâmetro (TILLEY & SMITH, 2003).

Segundo CARLTON & MCGAVIN (1998), histologicamente apresentam-se como lençóis de células grandes e arredondadas com citoplasma granulares azulado, não

encapsulados e muitos eosinófilos especialmente em cães. Embora os mastocitomas pareçam macroscopicamente massas bem delimitadas as suas margens microscópicas estendem-se bastante para além da massa palpável à superfície. O tamanho visualizável do tumor não é fator de prognóstico (TILLEY & SMITH, 2003).

2.3.5. Lipoma

O lipoma é uma neoplasia benigna de causa ainda desconhecida que se infiltram em tecidos moles, particularmente músculos, incluindo fáscia, tendões nervos, vasos sanguíneos, glândulas salivares, linfonodos e ocasionalmente ossos, acometendo geralmente animais de meia idade (CARLYON & MACGAVIN, 1998).

Acomete com maior frequência os cães do que os gatos de várias idades e localizam-se na derme e epiderme e membranas mucosas (MOULTON, 2004). Animais da raça Labrador Retriever possivelmente são os mais atacados, porém não tem confirmação de predileção racial bem definida, mas sabe-se que são mais comuns de 3 a 4 vezes em fêmeas do que em machos (MOULTON, 2004; CARLYON & MACGAVIN, 1998).

Clinicamente, aparece um aumento de volume localizado no músculo podendo ocorrer infiltração muscular havendo relatos de que têm predileção por partes dos músculos (TILLEY & SMITH, 2003). Podem surgir massas cutâneas unidas ou múltiplas, a pele pode apresentar-se avermelhada ulcerada com despigmentação mucocutânea, infiltração das mucosas e/ou lesões sistêmicas. Histologicamente, surge na derme, epiderme e epitélio dos anexos lençóis de linfócitos (MOULTON, 2004; THOMSON, 1990).

2.3.6. Adenoma e adenocarcinoma da glândula perianal

A glândula perianal é observada somente em canídeos, sendo também denominada de glândula hepatóide devido à semelhança de suas células com os hepatócitos (MOULTON, 2002). Esta neoplasia sofre forte influência hormonal em cães machos e idosos entre 8 e 13 anos de idade, embora possa ocorrer em animais jovens provocando lesões que circundam a pele anal, base da cauda, prepúcio e vulva. Surgem um ou mais nódulos que ulceram e a maioria são adenomas benignos. Carcinomas são infiltrativos pouco diferenciados, com alto poder mitótico e baixa malignidade (MOULTON, 2002; CARLTON & MCGAVIN, 1998; THOMSON, 1990).

Macroscopicamente se revelam de forma circunscrita, marrom-alaranjados e a superfície de corte se torna gordurosa (CARLTON & MCGAVIN, 1998).

Nos machos a castração ou terapia estrogênica pode causar regressão deste tumor (TILLEY & SMITH, 2003).

O carcinoma da glândula perianal é comum em cães e raro em gatos. Afeta animais entre 5 e 15 anos de idade, sendo o tumor maligno mais comum no períneo de cães. É mais prevalente em machos castrados, são localizados ventrolateralmente ao ânus e aparecem como massas intradermais e subcutânea envolta do tecido periretal. Em alguns casos poderão aparecer como uma massa perianal sendo difícil de diferenciar macroscopicamente dos tumores de glândula hepatóide. Geralmente apresentam ulcerações e quando grandes dificultam a defecação (MOULTON, 2002).

Histologicamente pode ser observado três padrões distintos podendo ser visto mais de um padrão em um único tumor. As células podem formar cordões sólidos, rosetas ou formar túbulos de diâmetros variados que podem conter uma secreção eosinofílica no lúmen. Nos tumores sólidos as células são redondas ou ovais com núcleos hipercromático e nucléolos proeminentes apresentando pouco citoplasma. Nos tumores tipo rosetas os núcleos são proeminentes e o citoplasma é escasso e estão arranjados em volta de uma secreção eosinofílica. No tipo tubular há um grande lúmen alinhado por células cuboidais com citoplasma extenso e núcleo hipercromático. A invasão de tecidos vizinhos principalmente dos músculos periretais é comum. O grau de crescimento é variável, porém a metástase é comum ocorrendo principalmente para os linfonodos sacrais e sublobares podendo se difundir também para pulmões e outros órgãos internos incluindo o baço (MOULTON, 2002).

2.3.7. Melanoma Maligno

O melanoma é o tumor maligno oral mais comum nos cães (TILLEY & SMITH, 2003) e incomuns em outras espécies domésticas (MOULTON, 2002), sendo proveniente dos melanócitos que são células produtoras de melanina de origem neuroectodémica normalmente localizadas entre camada basal da epiderme e lâmina própria subjacente (CARLTON & MCGAVIN, 1998). Existe também melanocitomas que são tumores benigno originários dos melanócitos da epiderme e derme e surgem externamente a partir do folículo, comuns em cães e pouco comuns em gatos (MOULTON, 2002). O melanoma

maligno é maior incidência em cães idosos machos das raças Cocker Spaniel Americano, Pasto Alemão, Chow Chow predispondo cães com membranas mucosas mais pigmentadas (TILLEY & SMITH, 2003).

Melanomas são usualmente lesões solitárias medindo em média 6 mm de diâmetro, inicia como uma mácula preta firme e de crescimento rápido, podendo apresentar superfície ulcerada, avermelhada e sangrante. Dependendo da quantidade de pigmento presente, o interior da massa pode ser branco-acinzentado, marrom-escuro ou preto (CARLTON & MCGAVIN, 1998), sua localização anatômica influi no prognóstico tornando-o de pior prognóstico e com alta incidência de metástases (MOULTON, 2002), podem estar localizados em qualquer área pigmentada e sensível do corpo de cães com idade entre 7 e 10 anos de idade. Podem originar-se nas gengivas, na mucosa bucal, no palato e nos lábios (CARLTON & MCGAVIN, 1998), mas na bochecha é 2 a 3 vezes mais prevalente que outras áreas, podendo levar à morte se não houver diagnóstico e tratamento precoces. Apesar de não ser muito freqüente apenas 5% dos cânceres de pele é o mais maligno (MORRISON, 1998).

As principais alterações de lesões pré-existentes suspeitas de melanoma são a perda da uniformidade, irregularidade nas bordas pode ser um dos sinais mais precoces de que o tumor esteja iniciando a fase de crescimento radiado, lesões comumente se apresentam sob forma nodular, ondular, verrucosa e ulcerada (pior prognóstico) devendo ser tratada de maneira mais agressiva pois metastatizam mais rapidamente (COUTURE, 2002).

Microscopicamente, algumas neoplasias consistem quase exclusivamente de células epitelióides, enquanto outras são compostas por células fusiformes lembrando fibrossarcoma. O conteúdo de melanina varia e alguns melanomas podem ser amelanocíticos. A maioria dos melanomas amelanocíticos, no entanto, apresentam uns poucos agregados contendo pigmento de melanina (CARLTON & MCGAVIN, 1998).

A disseminação dos melanomas pode ser local (mais comum) e por canais vasculares (MANZAN et. al., 2005). A maioria dos melanomas orais é maligna e metastatizam, via linfática, principalmente para os linfonodos regionais ou, via hematogena, para os pulmões (CARLTON & MCGAVIN, 1998).

2.3.8. Hemangiossarcoma

O hemangiossarcoma é mais comumente observado na forma multicêntrica envolvendo baço, fígado, pulmões e coração. É pouco freqüente em gatos, e quando observado localiza-se especialmente nos olhos e patas. Tumores solitários em cães não são comumente observados e quando ocorrem os locais de preferência incluem bexiga e cápsula dos rins (MOULTON, 2002). Tumores cutâneos representam 14% de todos os Hemangiossarcomas nos cães e 0,3% de tumores de um modo geral (TILLEY & SMITH, 2003). O envolvimento cutâneo pode ser com tumores solitários e raramente como uma síndrome multicêntrica (MOULTON, 2002).

As raças mais afetadas são Pitt Bulls, Boxes, e Pastores Alemães. Afeta animais entre 4,5 a 15 anos de idade com média de 9 anos (TILLEY & SMITH, 2003).

Os hemangiossarcoma dermais podem ser resultados da radiação crônica e em alguns casos estes podem representar uma transformação maligna dos hemangiomas (MOULTON, 2002).

Hemangiossarcoma dermais ou subcutâneos são usualmente massas simples bem definidas, vermelhos acinzentados a enegrecidos variando de amolecidos a firmes e exsudam sangue quando cortados (TILLEY & SMITH, 2003; MOULTON, 2002).

Histologicamente há uma grande variação das células neoplásicas as quais podem apresentar-se alongadas poligonais ou ovóides se organizam em fendas ou canais vasculares dentro do tumor as células são proeminentes com núcleos pleomorfos e hipercromáticos figuras mitóticas são freqüentes. Hemangiossarcomas cutâneos são menos agressivos que os viscerais com baixo percentual de metástase (MOULTON, 2002).

2.3.9. Linfoma

O linfoma ou linfossarcoma é o tumor linfóide que se originam em órgãos hematopoiéticos sólidos (COUTO, 1992). Essa é a neoplasia hematopoiética mais relatada em cães sendo relatada em 90% dos casos. Em cães não tem ainda uma etiologia definida ao contrário do linfoma felino, ele não é induzido por vírus (MOULTON, 2002; HARVEY, 1996).

Os linfomas caninos são na maioria das vezes, originários de linfócitos B, ao contrário do que ocorre em felinos infectados pelo vírus da leucemia felina, nos quais os

linfomas são oriundos de células T, portanto, a marcada variação de linfoma cutâneo está relacionada como as células T e B que o envolve (FIGHERA, 2000).

O linfoma cutâneo é raro em todas as espécies, porém em cães e gatos são comumente observados por vários lugares do corpo. Cães das raças Cocker Spaniel Inglês e Bulldogs estão predispostos aos linfomas cutâneos (MOULTON, 2002). Em humanos os linfomas cutâneos primários de células T e de células *natural killer* (NK) constituem um grupo de neoplasias derivadas do sistema linforreticular, classificadas como linfomas não Hodgkin. Cerca de 30% dos linfomas não Hodgkin acometem tecidos extranodais, sendo a pele o segundo órgão mais envolvido após o trato gastrointestinal, compreendendo aproximadamente 18% desses linfomas (SANCHES Jr., 2006).

Uma das classificações de linfoma bastante utilizada em medicina veterinária é baseada na localização das massas tumorais, isto é multicêntrico, mediastínico, alimentar e misto (SOUSA, 2002).

Vários sinais clínicos são associados com o linfossarcoma canino, a maioria deles relacionados ao órgão na qual o tumor se localiza. Uma manifestação comum é a linfadenopatia generalizada que deve ser diferenciada de outras enfermidades que causam aumento de volume dos linfonodos (FIGHERA, 2000; JAIN, 1993).

As áreas de lesões tornam-se alopecicas, ulceradas de coloração castanho pardo, sendo comum que ocorra prurido. Os tumores são de tamanhos variados localizados (MOULTON, 2002).

O diagnóstico poderá ser feito por citologia ou por histopatologia, embora muitas vezes, sua diferenciação de leucemia linfóide seja difícil (FIGHERA, 2000; JAIN, 1993).

2.3.10. Tumor venéreo transmissível (TVT)

O tumor venéreo transmissível ou linfossarcoma de Sticker é uma neoplasia contagiosa dos cães (SOUSA et al., 2000) sendo transmitido sexualmente (TILLEY & SMITH, 2003) através do coito e pelas células tumorais intactas. Como o próprio nome indica é um tumor primário de genitália, sendo menos comumente encontrado em lábios ou outras porções da pele ou mucosas que entram em contato com a genitália (MOULTON,

2002) É um tumor de histogênese incerta que afeta cães de ambos os sexos (CARLTON & MCGAVIN, 1998), porém os machos são mais acometidos (SOUSA et al., 2000), não castrados e de vida livre (TILLEY & SMITH, 2003) com localização predominantemente venérea, afetando o pênis e a vagina, e não usualmente no prepúcio, mas também podendo ser encontrado em regiões extragenitais através do contato (SOUSA et al., 2000; THOMSON, 1998).

Clinicamente, o TVT provoca secreção sanguinolenta peniana ou vaginal, prurido, mudança comportamental, além de hematúria e ao exame físico evidenciar um tecido nodular, hemorrágico e friável que freqüentemente pode apresentar ulcerações (MOULTON, 2002, SOUSA et al. 2000). Essa neoplasia pode apresentar aspecto de couve-flor ou placas (SOUSA et al., 2000).

Esses nódulos surgem como pequenas áreas elevadas hiperêmicas atingindo 5 cm ou mais, lesões em forma de placas friável com aspecto de couve-flor (SOUSA et al., 2000). Microscopicamente, as células tumorais possuem um citoplasma pouco definido e fracamente corado. São grandes, redondas e de tamanhos uniformes com um núcleo grande. Em relação às metástases, estas são raras, embora possam acontecer, e possuem alto índice mitótico (SOUSA et al., 2000; CARLTON & MCGAVIN, 1998; THOMSON, 1990).

O diagnóstico diferencial de TVT com outros tumores de pele inclui histiocitoma, linfoma e mastocitoma. A localização dos tumores é importante no diagnóstico (MOULTON, 2002)

2.3.11. Hemangiopericitoma

O hemangiopericitoma é um sarcoma de tecido mole originado de células endoteliais vasculares e a partir de perícitos, que são células que circundam os capilares no tecido subcutâneo, são mais comuns em cadelas adultas ou idosas de (MOULTON, 2004) raça de grande porte e raros em gatos e que apresentam causa e fatores de risco desconhecido (TILLEY & SMITH, 2003; CARLTON & MACGAVIN, 1998).

Caracterizam-se tipicamente por massas de crescimento lento, localmente invasivo, estendendo-se freqüentemente além das margens viáveis e metastatizam em 20% dos casos,

portanto, é incomum ocorrência de metástases em linfonodos regionais em alguns casos e o seu crescimento localizado pode interferir na função do membro afetado. Esses tumores são de coloração cinza ou rósea e desenvolvem sob forma de massa de tecido mole, flutuante ou firme aderido geralmente ao tecido subjacente, localizada geralmente em extremidades (MOULTON, 2004; TILLEY & SMITH, 2003), provocando alterações na derme e tecido subcutâneo. Histologicamente formam laminações concêntricas de células fusiformes (MOULTON, 2004).

2.3.12. Adenomas sebáceos

Estes tumores são muito comuns em cães e incomuns em gatos e raramente acomete outras espécies domésticas, ocorrendo em cães das raças Cocker Spaniel Inglês, Cocker Spaniel, Husk Siberiano, Rottweiler, Poodle, com idade entre 8 e 13 anos não tendo predileção por sexo. Nos gatos a incidência é em animais da raça Persa com idade entre 7 e 13 anos (TILLEY & SMITH, 2003; MOULTON, 2002).

Nos cães, esta predileção dos tumores são maiores na cabeça e nos gatos é na região do dorso, cauda e cabeça, senão tumor multicêntrico. A elevada massa nodular na pele é alopecica, hiperpigmentada e ulcerada com infecção secundária (MOULTON, 2002).

Adenomas sebáceos estendem-se através da derme e epiderme envolvendo o tecido subcutâneo e formando múltiplos lóbulos separados por trabéculas e feixes de colágenos. Próxima à periferia os lóbulos são pequenos com células basófilas, núcleo hiper cromático, porém moderado número de mitoses são observados (TILLEY & SMITH, 2003; MOULTON, 2002).

É importante diferenciar adenoma sebáceo de hiperplasia sebácea, sendo esta última uma lesão multicêntrica de cães e gatos que representa uma alteração senil. Consiste de lóbulos hiperplásicos de glândula sebácea madura arranjada em volta de grandes ductos sebáceos.

Os adenomas sebáceos são benignos, curados por excisão cirúrgica.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Foram revisados todos os laudos de biópsia e necropsias de pele arquivados no LAP/UFCG ocorridos entre janeiro de 2000 e dezembro de 2006, referentes aos cães e gatos do Município de Patos e regiões circunvizinhas.

Dos laudos de animais que apresentaram neoplasias cutâneas foi feito um estudo retrospectivo analisando-se as seguintes informações: diagnóstico morfológico, localização anatômica dos tumores, sexo e idade. Nos casos em que não havia um diagnóstico definitivo estabelecido, os laudos e as lâminas histológicas foram analisados e reavaliados com a finalidade de confirmação diagnóstica. Alguns casos em que o material não tinha sido clivado ou a lâmina tinham sido extraviada foram encaminhados para confecção de novas lâminas, as quais foram coradas com Hematoxilina e Eosina.

Os tumores foram classificados conforme o livro de Oncologia (MOULTON, 2002) e foi calculada a prevalência de cada condição em relação ao total de neoplasias diagnosticadas, enfatizando os tumores mais frequentes de acordo com a faixa etária e localização anatômica.

Para classificação da localização anatômica e especificação da faixa etária seguiu-se a metodologia utilizada pelo levantamento sobre tumores no Laboratório de Patologia da UFSM (SOUSA et al. 2006). Os sítios anatômicos foram separados em: cabeça, pescoço, membro anterior, membro posterior, tórax, dorso, abdômen, períneo, cauda e escroto. Os cães que apresentavam mais de um tumor, com diagnóstico histológico diferentes (tumores múltiplos), foram incluídos no levantamento mais de uma vez, dentro de cada entidade específica. Dessa forma, há um maior número de tumores do que de cães.

As faixas etárias dos cães foram consideradas como segue: jovens (até um ano de idade), adultos (de um a oito anos de idade) e idosos (acima de oito anos de idade). Quanto ao sexo, os cães foram classificados apenas como macho ou fêmea, independentemente de serem castrados ou inteiros.

4. RESULTADOS

Entre o período de janeiro de 2000 e dezembro de 2006, foram diagnosticados 74 casos de tumores em cães e gatos no LAP/ UFCG, através de biópsias e necropsias, sendo que 67 (90,50%) foram observados em cães e 07 (9,45) em gatos. Destes tumores, 05 (6,8%) ocorreram em 2000, 07 (9,4%) em 2001, 07 (9,4%) em 2002, 06 (8,2%) em 2003, 21 (28,3) em 2004, 16 (21,7%) em 2005 e 12 (16,2%) em 2006. A prevalência dos 74 tumores em ordem decrescente de frequência, relacionados por sexo, idade e raça dos portadores está relacionadas na tabela 1.

Tabela 1 - Tumores Cutâneos em Cães e Gatos: Estudo Retrospectivo de Casos Diagnosticados no Hospital Veterinário de Patos Paraíba.. Número absoluto e percentagem dos tumores cutâneos, com espécie, sexo, idade e raça.

Tumores	Espécie	Sexo	Idade (anos)	Raça	Sub-total	Total	%
Carcinoma de células escamosas	Canina	F	07	SRD	01	08	10,8
		M	15	SRD	01		
	Felina	M	06	SRD	01		
		M	12	NI	01		
		F	NI*	SRD	01		
		F	12	SRD	01		
		F	05	Angorá	01		
		M	13	SRD	01		
Mastocitoma	Canina	M	06	NI	01	06	8,1
		M	09	SRD	01		
		M	15	SRD	01		
		M	06	SRD	01		
		F	08	Doberman	01		
		F	07	F. brasileiro*	01		
Lipoma	Canina	M	NI	SRD	01	06	8,1
			17	NI	01		
	Canina	F	08	P. Alemão*	01		
			03	SRD	01		
			06	NI	01		
			08	SRD	01		
Tumor venéreo transmissível	Canino	F*	04	Poodle*	01	05	6,8
		F	08	Doberman	01		
		F	09	SRD*	01		
		M*	04	SRD	01		
		M	08	NI*	01		
		Adenocarcinoma perianal	Canina	F	03		
M	11			SRD	01		
M	10			Poodle	01		
M	NI			NI	01		
M	05			Poodle	01		
Carcinoma de células basais	Felina			M	07	NI	01
	Canina	M	10	Dobermann	01		
		M	06	RottWailer	01		
		M	06	RottWailer	01		
		F	07	SRD	01		
		Hemangiossarcoma	Canina	M	07	SRD	01
M	09			D. Alemão*	01		
M	05			C. Spaniel*	01		
M	11			SRD	01		
Fibrossarcoma	Canina	F	05	SRD	01	03	4,0
		F	13	Piquinês	01		
		M	07	SRD	01		

Tumores	Espécie	Sexo	Idade (anos)	Raça	Sub-total	Total	%
Melanoma maligno	Canina	M	13	Dobermann	01	03	4,0
		M	09	NI	01		
		F	14	SRD	01		
Histiocitoma canino	Canina	F	04	NI	01	02	2,7
		M	04	NI	01		
Adenocarcinoma papilífero	Canina	F	08	SRD	01	02	2,7
	Felina	F	07	Siamês	01		
Adenoma perianal	Canina	M	05	NI	01	02	2,7
		M	06	SRD	01		
Fibroma	Canina	F	9m	P.Alemão	01	02	2,7
		M	08	RottWailer	01		
Linfoma histiocítico	Canina	F	09	NI	01	02	2,7
		M	07	NI	01		
Adenocarcinoma Sebáceo	Canina	M	12	NI	01	02	2,7
		M	06	SRD	01		
Adenoma sebáceo	Canina	F	08	Pinscher	01	02	2,7
		M	03	Pitt Bull	01		
Hemangiopericitoma	Canina	F	10	SRD	01	01	1,3
Fibroadenoma	Felino	F	02	SRD	01	01	1,3
Friropapiloma	Canina	F	05	NI	01	01	1,3
Linfossarcoma diferenciado	bem Canina	M	12	NI	01	01	1,3
Linfossarcoma diferenciado	pouco Canina	F	07	NI	01	01	1,3
Linfossarcoma Histiocito atípico	Canina	M	07	SRD	01	01	1,3
	Canina	F	09	NI	01	01	1,3
Carcinoma adeno-escamoso nasal	Canina	F	04	SRD	01	01	1,3
Carcinoma	Canina	F	09	SRD	01	01	1,3
Mixoma	Canina	M	SRD	04	01	01	1,3
Carcinoma gengival	Canina	M	09	D. Alemão	01	01	1,3
Carcinoma indiferenciado	Canina	M	12	NI	01	01	1,3
Adenoma mucoso	Canina	M*	06	Poodle	01	01	1,3
Fibropapiloma	Canina	F*	05	NI	01	01	1,3
Histiocitose sistêmica	Canina	F*	03	C. Spaniel	01	01	1,3
Total Geral						74	100

Verificou-se que três animais não tinham suas idades anotadas nos protocolos e os outros 71 tinham idade superior a 2 anos, sendo que a maioria destes animais eram idosos. Foram poucos os animais com idade superior a 12 anos, não sendo observado nenhum animal com idade superior a 17 anos.

Dentre os 74 tumores descritos, 46 (62,1%) eram malignos e 28 (37,9%) benignos. Na Figura 1 observa-se um gráfico representativo sobre a prevalência destes tumores. Destes, 32 (43,2%) eram epiteliais, 36 (48,6%) mesenquimais, 3 (4,1%) melanocíticos e 3 (4,1%) tinham componentes mistos, representados graficamente na Figura 2. Dos 32 tumores epiteliais, 6 (18,7%) eram benignos e 26 (81,3%) malignos. Dos 36 tumores mesenquimais, 19 (52,8) eram benignos e 17 (47,2) malignos. Todos os tumores melanocíticos eram malignos. Os tumores com componentes mistos eram benignos.

Os tumores mais diagnosticados em termos absolutos foram: carcinoma de células escamosas (10,8%), mastocitoma (8,1%), lipoma (8,1%), adenocarcinoma perianal (6,8%), carcinoma de células basais (5,8%) e hemangiosarcoma (5,4%). Na Figura 3 observa-se graficamente a prevalência destes tumores. Nos caninos os tumores mais frequentes foram mastocitoma (8,1%) e lipoma (8,1%). A Figura 4 demonstra graficamente os tumores mais frequentes em cão. Nos felinos o tumor com maior prevalência foi o carcinoma de células escamosas (42,8%). Nos caninos a maior incidência de tumores se deu em machos (58,2) e nos felinos, em fêmeas (71,4%).

De acordo com a localização anatômica, 57 (23%) dos 74 tumores encontrados tiveram sua distribuição informada, na seguinte ordem decrescente de frequência: 16 (21,6) na cabeça, 7 (9,4%) no membro anterior, 7 (9,4%) no dorso, 6 (8,1%) no prepúcio, 5 (6,7) no abdômen, 5 (6,7) no períneo, 3 (4%) no membro posterior, 2 (2,7%) no escroto, 1 (1,3%) no pescoço, 1 (1,3%) na região inguinal e 1 (1,3%) na teta. Tumores multicêntricos foram encontrados em 3 (4%) casos.



Figura 1 Gráfico representativo da prevalência de tumores cutâneos malignos e benignos em cães e gatos, diagnosticados no LAP/UFCG de 2000 a 2006.

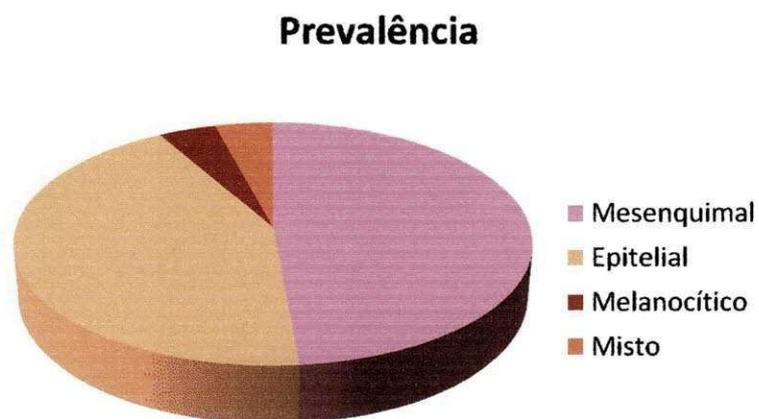


Figura 2 Gráfico representativo da prevalência de tumores cutâneos em cães e gatos no LAP/UFCG de 2000 a 2006, de acordo com o tecido de origem.

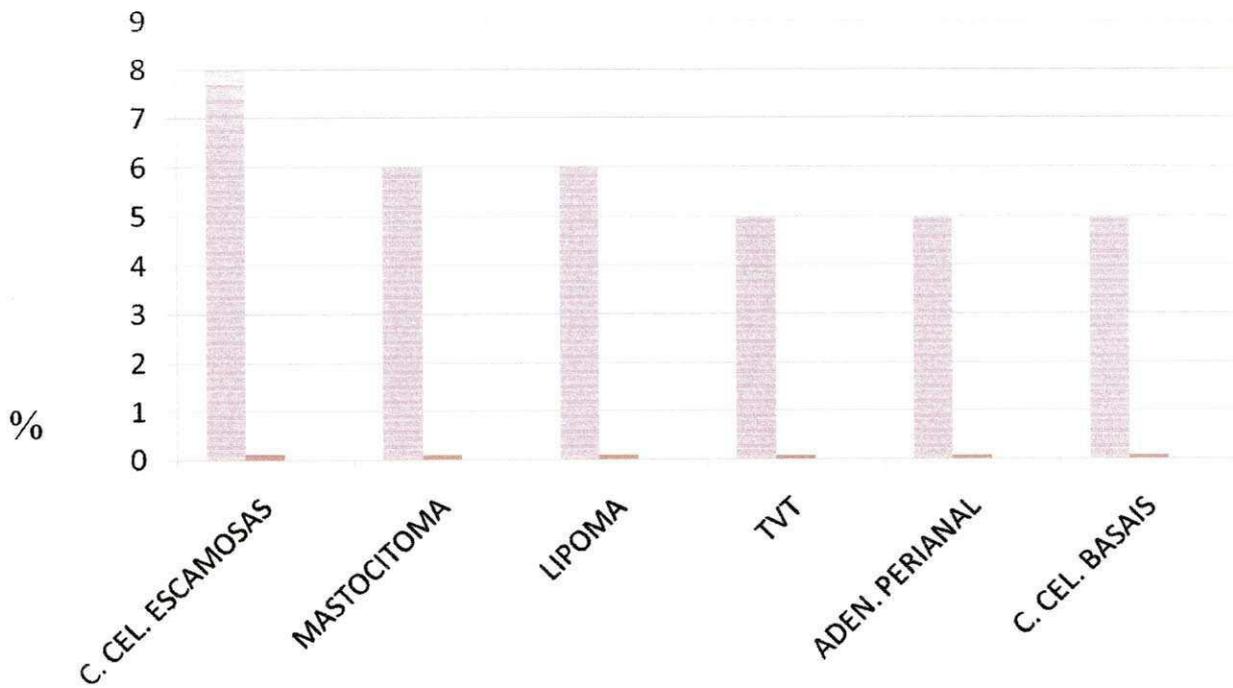


Figura 3 Gráfico representativo dos tumores cutâneos mais frequentes em cães e gatos, diagnosticados no LAP/UFCG de 2000 a 2006.

Prevalência em Cães

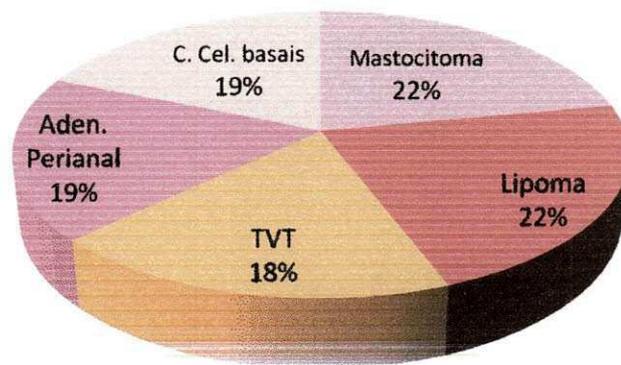


Figura 4 Representação esquemática dos tumores cutâneos mais prevalentes em cão no LAP/UFCG, de 2000 a 2006

5. DISCUSSÃO

A realização de estudos retrospectivos principalmente quanto à prevalência de uma determinada doença é importante na patologia e medicina veterinária como um todo. Esse tipo de pesquisa permite agrupar dados clínicos e laboratoriais, definir a prevalência de uma condição segundo a espécie, o sexo, a raça, ou idade; e desmitificar afirmações sobre certas enfermidades, sinal clínico ou resultado de exame laboratorial.

A oncologia é hoje uma das especialidades que mais evoluiu dentro da medicina veterinária. No que diz respeito a oncologia, os tumores de pele são, sem dúvida, os mais estudados (GOLDSCHMIDT & SHOFER, 1992 apud SOUZA et al. 2006).

Segundo Souza et al. (2006) com o passar dos anos vem aumentando muito a casuística de tumores em geral, isto porque a expectativa de vida das espécies de companhia também aumentou. Atualmente, a maneira pela qual os proprietários consideram um animal de estimação é muito diferente do que ocorria no passado. Dessa forma, a preocupação da população com a saúde e o bem estar de seus animais fez com que houvesse um aumento significativo na quantidade de atendimentos clínicos e cirúrgicos em clínicas e hospitais veterinários. Esta afirmação pode ser constatada neste trabalho quando se observou que no LAP/UFCG a casuística de tumores cutâneos aumentou nos últimos cinco anos, uma vez que observando os arquivos em anos anteriores, quase não se observava diagnóstico deste tipo de lesão.

A maior parte das amostras recebidas pelo LAP/UFCG para exames histopatológicos foi proveniente dos estados do Rio Grande do Norte e Pernambuco, isto se deve provavelmente a localização geográfica da Cidade de Patos, a qual fica próxima de Cidades maiores, onde a população normalmente tem mais cuidados com seus animais e procuram veterinários quando observam anormalidades. Além disso, o acesso facilitado à informação, pelo uso das redes de comunicação e por meio de publicações recentes na área da dermatologia e da dermatopatologia (MEDLEAU & HNILICA, 2003), permitiu que, nos últimos anos, os clínicos se conscientizassem da importância da análise anátomohistopatológica dos tumores cutâneos. A prova disso é que tem ocorrido um aumento significativo no envio de amostras referentes a tumores de pele por parte das

clínicas veterinárias particulares no LAP/UFCG. É importante também observar que nestas cidades maiores que ficam próximo a cidade de Patos existe diversos profissionais egressos do curso de Medicina Veterinária em Patos e, portanto facilita para os mesmos o acesso ao Laboratório.

Neste estudo retrospectivo predominaram as neoplasias malignas (62,1%) e os tumores malignos mais freqüentes foram carcinomas de células escamosas, adenocarcinomas perianais, carcinoma de células basais e hemangiosarcoma. Outros estudos retrospectivos realizados no Brasil, só com a espécie canina, verificaram-se uma maior prevalência de tumores benignos, com percentuais de 52,8% no Rio Grande do Sul (SOUZA et al. 2006) e 62,6% em Santa Catarina (BELLEI et al. 2006). Se considerarmos apenas os caninos estes dados são semelhantes aos observados neste estudo, porem se considerarmos as duas espécies estudadas houve maior incidência de tumores malignos,

Entre as neoplasias mesenquimatosas os tumores mais freqüentes foram mastocitomas e lipomas com percentual de 16,2%, sendo seguidas pelas neoplasias do sistema hematopoiético principalmente linfomas (11,1%). No estudo realizado no Rio Grande do Sul sobre prevalência de tumores cutâneos em caninos, o mastocitoma também foi o tumor com maior prevalência alcançando um percentual de 20,9% dos tumores diagnosticados (SOUZA et al. 2006). Em Santa Catarina estudo semelhante também demonstrou que o tumor mais prevalente foi o mastocitoma (BELLEI et al. 2006).

O tumor mais freqüente em gatos foi o carcinoma de células escamosas 57,1%, porem em relação aos tumores observados em cães, a prevalência foi baixa, sendo 10,5 vezes menor. De acordo com a literatura, a freqüência de tumores de pele é maior em cães do que em gatos (VETERINARIA ONLINE, 2007). Nos felinos o percentual de tumores cutâneos foi 17,6% e destes 41% eram malignos (STANKI, 2007). A maioria dos tumores de pele em gatos é maligna. Nos felinos os tumores de pele e subcutâneo representam o segundo tipo mais comumente observado, não sendo verificada maior prevalência de acordo com o sexo (VETERINÁRIA ONLINE, 2007). Os dados verificados neste estudo são semelhantes aos observados pelos autores acima referenciados.

Relacionando o total de tumores cutâneos neste levantamento observa-se que os de origem mesenquimal foram 1,1 e 12 vezes mais comuns que os epiteliais e os melanocíticos respectivamente e que tumores epiteliais foram 10,6 mais comuns que os melanocíticos.

Estes resultados foram semelhantes aos observados em outros estudos realizados no Brasil (SOUSA et al. 2006) e Estados Unidos (GOLDSCHMIDT & SHOFER, 1992). É importante observar também que os tumores de origem epitelial malignos foram 4,3 vezes mais comuns que os benignos, contrariando a observação feita por Souza et al. (2006), de que os tumores de origem epitelial foram aproximadamente 1,4 vezes mais benignos. Já os tumores de origem mesenquimal foram neste estudo, 1,1 vezes mais benignos do que malignos contrariando também o estudo feito por Souza et al. (2006) onde afirma que foi 1,6 mais maligno que benigno, porem coincidindo com o estudo feito por GOLDSCHMIDT & SHOFER (1992) em que foi observado um percentual de 85% de tumores benignos de origem mesenquimal. No entanto neste mesmo estudo, os autores também afirmam que os tumores de origem epitelial e melanocítica foram a sua maioria benigna diferindo dos resultados obtidos neste experimento.

No que diz respeito a raça, os animais SRD (40,6%) predominaram nesta amostra sobre as outras raças (32,4%), sendo que em 20 animais (27%) a raça não foi informada. Grande parte destes animais SRD era proveniente de bairros próximos ao Hospital Veterinário da UFCG, sendo estes na periferia da Cidade, onde geralmente vive a população de baixa renda, as quais costumam criar animais SDR e devido à proximidade com o Hospital sempre procuram os serviços ambulatoriais.

O tumor venéreo transmissível foi incluído no conjunto de neoplasias cutâneas, pois embora ocorra com frequência no trato reprodutivo, pode ser encontrados também na pele, em locais como o focinho, membros e prepúcio. Neste estudo relataram-se apenas os tumores observados na boca, focinho, membro e abdome, sendo os da boca, mais frequente. Segundo BELLEI et al. (2006) os TVTs representam 7,5% dos tumores encontrados na pele. Neste estudo a prevalência foi de 6,7%. Nos animais jovens, observou-se uma predominância de diagnóstico de TVT em cães vagabundos e sexualmente ativos entre 4 e 10 anos. Este resultado difere dos resultados referidos por PIRES et al., 2003 ao dizer que essa predominância é entre os 4 e 5 anos. As neoplasias do aparelho genital de cães o TVT corresponderam a (38) do total de tumores diagnosticados nesta espécie, havendo natural diferença nos órgãos afetados em função do sexo nos machos o predomínio foi na região peniana e nas fêmeas na genitália externa tal como foi referido por PIRES et al., (2003).

Quanto à localização observou-se que 21,6% dos tumores ocorreram na cabeça, sendo mais freqüentes no globo ocular e orelhas. Fato também observado por SOUZA et al. (2006) que verificou uma prevalência de 15,6 % de tumores na cabeça.

Tumores causados por irradiação solar representaram um percentual de 20% sendo observado carcinoma de células escamosas (10,1%), carcinomas de células basais (5,8%) e melanomas (4,1%). Embora os carcinomas tenham tido maior incidência contrariou de certa forma a expectativa de que houvesse um maior número destes tumores, visto a alta incidência solar que ocorre na Região Semi-árida. Há que se considerar se esta baixa incidência se deve ao fato dos animais não terem a pele despigmentada ou se estes permanecem a maior parte do tempo protegido da luz solar. Os Médicos Veterinários indicam que cerca de 90% das lesões causadas por tumores neoplásicos em cães e gatos localiza-se nas áreas da pele que ficam expostas ao sol e despigmentadas, o que demonstra a importância da exposição solar para o surgimento do tumor (NIELSEN & COLE, 1960; CONROY, 1983; JUBB *et al.* 1985; MOULTON, 2002). Segundo MOULTON (2002) os carcinomas de células basais se devem principalmente a exposição aos raios ultravioletas tipo B, havendo maior susceptibilidade em animais de pele branca. No entanto, existam outros fatores de riscos, incluindo condições genéticas e imunossupressão (CINLEY, 1993)

O surgimento do carcinoma de células basais está diretamente ligado à exposição solar e é caracterizado por feridas ulceradas que não cicatrizam lesões avermelhadas com bordas peroladas, feridas que sangram com facilidade ou manchas esbranquiçadas e endurecidas (MOULTON, 2002; CINILEY, 1993), podendo se infiltrar extensivamente na derme e tecido subcutâneo e são firmes a palpação (MOULTON, 2002). O maior risco se deve à exposição aos raios ultravioleta - B, havendo uma maior susceptibilidade em animais de pele branca. Apesar da exposição ao sol ser o agente etiológico primário na produção do carcinoma basocelular, outros fatores de risco incluem condições genéticas e imunossupressão (CINILEY, 1993).

Estes tumores geralmente localizam-se na cabeça e pescoço, no entanto em alguns casos podem ser observados como massas múltiplas (MOLUTON, 2002).

A anamnese, muitas vezes pode esclarecer sobre fatos importantes sobre a etiologia dos tumores (MORRISON, 1998), e como a pele é um órgão que apresenta um espectro limitado de respostas à agressão é necessário obter-se o histórico completo, realizar exames

cutâneos e sistêmicos completos, considerar os padrões de distribuição anatômica e predileção de raças, faixa etária e fazer testes diagnósticos relacionado à enfermidade cutânea ou sistêmica com o objetivo de determinar a causa da lesão (CARLTON & MCGAVIN, 1998).

6. CONCLUSÕES

No geral, o tumor cutâneo mais diagnosticado em cães e gatos na Cidade de Patos e regiões circunvizinhas foi o carcinoma de células escamosas.

De acordo com este estudo, pode-se concluir que a localização mais prevalente quanto ao desenvolvimento de tumores cutâneos é a cabeça.

As neoplasias de origem mesenquimal são mais prevalentes do que as epiteliais, as quais, por sua vez, são mais freqüentes do que as melanocíticas.

É importante que os clínicos, cirurgiões e até mesmo os patologistas preencham as fichas de encaminhamento e laudos da forma mais completa possível, uma vez que a maior dificuldade enfrentada neste tipo de estudo é a falta de dados, interferindo sobre os resultados.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBELDA, S.M. **Role of integrins and other cell adhesion molecules in tumor progression in metastasis.** Lab Invest, v. 68, n.1, p. 4-17, Jan. 1993.

BAAK, J.P.A. **Mitosis counting in tumors.** Human Pathol, v.21, n.7, p.683-5, July. 1990.

BEAVON, I.R.G. **The E-cadherin-caterin complex in tumor metastasis: structure, function and regulation.** Eur J Cancer, v. 36, n.13, p. 1607-20, Aug. 2000.

BISHOP, R. P; **Oncologia.** Patologia em Hipertexto. Universidade Federal de Minas Gerais, 2000.

BORGES, J. **Melanoma, a forma mais letal da doença.** Scientific American Brasil 15: 49-50, 2003.

BOSTOCK, D.E.; OWEN, L.N. **Neoplasia in the cat, dog and horse.** Holland: Wolfe Medical Publications, 1975.

BUICK R.N; TANNOCK IF. **Properties of malignant cells.** In: Tannock IF, Hill RP, eds, **The Basic Science of Oncology**, 2nd. edition, McGraw-Hill, New York, 139-153, 1992

BRIGHT, R.M.; GORMAN, N.T.; PROBST, C.W.; GORING, R.L. **Transmissible venereal tumor of the soft palate in dog.** Journal of the American Veterinary Medical Association, Washington, v. 183, v. 8, p. 893-895, 1983.

CHEVILLE, N.F. 1994. **Introdução Á Patologia Veterinária.** São Paulo, Manole. v.1, 556 p.

CINILEY, J; Weiss, R. **Melanoma of the Head and Neck.** In Bailey, B. Head and Neck Surgery- Otolaryngology, melanoma, local do tumor e presença de ulceração, 1993.

CIRÚRGIA E ANESTESIOLOGIA VETERINÁRIA, 3. Belo Horizonte. **Anais...** Santa Maria: Colégio Brasileiro de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária, 1998. p. 61. 1998.

CORRÊA, Z. M. da SILVA; MARCON, I. M. **O uso da biópsia aspirativa com agulha fina (BAAF) no diagnóstico de lesão iriana suspeita - relato de caso.** Acesso em julho de 2007. Disponível em:

CONCEIÇÃO, L.G. et al. *Clínica Veterinária*. **Biópsia e histopatologia da pele: um valioso recurso diagnóstico na dermatologia - revisão - parte 1, ano 9, p.36-44, 2004.**

COUTURE, C et al. p 53 and Ki-67 **As marked of radioresistence in head and neck carcinoma.** *Cancer*, v. 94, n. 3, p. 713-22, Feb, 2002.

CONROY, J.D. **Canine skin tumors**, *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v.19, p.91-114, 1983.

COWELL, R.L.; TYLER, R.D.; MEINKOTH, J.H. **Diagnostic Citology and Hematology of the Dog and Cat**, Mosby, Saint Louis, 388p., 1990.

DELLMANN, H. D. BROWN, E.M. **Histologia Veterinária**. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1982. 397p.

DE NARDI, A.B. *et al.* PEREZ, J.; DAY, M.J. MOZOS, E. **Immunohistochemical study of the local inflammatory infiltrate in spontaneous canine transmissible venereal tumor at different stages of growth.** *Veterinary Immunology and Immunopathology*, Amsterdam, v. 64, n. 2, p. 133-147, 1998.

DUKES. **Fisiologia dos Animais Domésticos**, 11 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 560-567, 1996.

GOLDSCHMIDT, M.H.; SHOFER, F.S. **Skin tumors of the dog and cat.** Oxford: Pergamon, 1992. 316p.n *Veterinary Medicine Association*, v.195, p.752-756, 1992.

GOLDSCHMIDT, M.H.; HENDRICK, M.J. **Tumors of the skin and soft tissues**. In: MEUTEN, D.J. **Tumors in domestic animals**. 4.ed. Ames: Iowa State, 2002. Cap.2, p.44-117.

GONZALES,S.V.P. *et al.* **Reflexiones sobre la eutanzia en pequeñas especies**. Vet.Mex., v.23, n. 3, p. 185-187, 1992.

GROSS, T.L. *et al.* **Veterinary dermatopathology: a macroscopic and microscopic evaluation of canine and feline skin disease**. St. Louis: Mosby, 1992. 519p.

GILSON, S.D.; PAGE, R.L. **Princípios de Oncologia**. In: BIRCHARD, S.J.; SHERDING, R. G. **Manual Saunders: Clínica de Pequenos Animais**. São Paulo: Roca, 1998, p. 209-217.

GOORMAN, N.T.; DOBSON, J.M. **The skin and associated tissues**. In: WHITE, R.A. S. **Manual of Small Animal Oncology**. Shurdington: British Small Animal, 1995. p. 187-200.

JACOB, R. *et al.* **Heterogeneity of squamous cell carcinoma of the and neck-analysis of tumor biologic factores and proliferation rates**. Laryngoscope, v. 106, n. 9, p. 1170-5, Sept. 1996.

JUBB,K.V.F. *et al.* **Pathology of domestic animals**, 3 ed . New York: Academic Press, , 1985. 3 v.

JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. **Biologia Celular e Molecular**. 7ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.

JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica**. 10ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

KUMAR, V.; ABBAS, A.; FAUSTO, N. *Robins e Contran - Patología : As Bases Patológica*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.

KEMLER, R. **From cadherins to catenins: cytoplasmic protein interactions and regulation of cell adhesion.** Trends Genet, v.9, n.9, p.317-21, Sept. 1993.

KUMMEL, B.A. **Dermatologia de pequenos animais.** Bela Vista: Manole, 1996.

LIOTTA, L.; PETRICOIN, E. **Molecular profiling of human cancer.** Nature Genetics 1: 48-56, 2000.

LISON, L. **Histochemie et Cytochemie Animales – Principes et Methodes.** Paris: Gauthier Villars, 1960.

MCGAVIN, M. D. CARLTON, W. W. **Patologia Veterinária Especial.** São Paulo. ed. 2ª, Artes Médicas, 672 p. 1998.

MADEWELL, B.R. *et al.* **Sunlight skin cancer association in the dog: a report of three cases.** J. Am. Vet. Med. Assoc., v.182, p.171, 1983.

MacEWEN, E.G. **Tumors miscellaneous.** In: WITHROW, S.J.; MacEWEN, E.G. **Small animal clinical oncology.** 3.ed. Journal of América Australian Veterinary Journal, 2001 v.55, p.602-604.

MERCK SHARP & DOHME. **Tratamento do Câncer.** Capítulo 166. Acessado em 15/07/2007. Disponível em: http://www.msd-brazil.com/msdbrazil/patients/manual_Merck/mm_sec15_166.html

MELLO, M.L.S. **Cytochemistry of DNA, RNA and nuclear proteins.** Braz J Genet 20: 257-64, 1997.

MORTON, D.L. **Recent advances in oncology.** Ann. Intern. Med., v. 77, p.431-454, 1972.

MOULTON, J.E. 2002. **Tumors in domestic animals.** Tumors of the skin and soft tissues, Iowa State Press. p. 46-166.

MORRISON, W.B. **Cancer in Dogs and Cats: Medical and Surgical Management.**

Baltimore: Williams & Wilkins, 1998. P. 591-598

MacEWEN, E.G. **Tumors miscellaneous**. In: WITHROW, S.J.; MacEWEN, E.G. **Small animal clinical oncology**. 3.ed. Philadelphia: Saunders, 2001. Cap.29, p.639-646.

MUELLER, S. B. K.; DALMOLIN, C.E.M.P. **Incidência de processos neoplásicos em caninos no Estado de São Paulo**. Rev.Med. Vet., São Paulo, v.6, n. 1, p. 65-78, 1970.

NIELSEN, S.W. ; COLE, C. R. **Cutaneous epithelial neoplasm of the dog: a report of 153 cases**. Am. J. Vet. Res. , v.21, p. 931-948,1960.

NIELSEN, S.W. *et al.* **Tumors of the kidney**, Bull. Who, v.53, p.237-240, 1976.

OWEN, L.N. **Therapy of neoplasia in domestic animals**. Adv.Vet.Sc.Comp.Med., v.20, p.223-252, 1976.

PIRES, M.A, et al., **Neoplasia em Canídeos-Estudo descritivo em 6 anos**. Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias, 111-117p. 2003.

PRICE JT, BONOVICH MT, KOHN EC. **The biochemistry of cancer dissemination**. Crit Rev Biochem Mol Biol **32**: 175-253. 1997.

PULLEY, L.T.; STANNARD, A.A. **Tumors of the skin and soft tissues**. In: MOULTON, J.E. **Tumors in domestic animals**. 3.ed. Berkeley : University of California, 1990. Cap.2, p.23-87.

POWERS, B.E.; DERNELL, W.S. **Tumor biology and pathology** Clin. Tech. Small Anim. Pract., v.13 , n. 1 ,p. 4-9, 1998.

RIVIORE, W.A; Capp E; Cortela, H; Silva, I.S.B. 2001. Bases moleculares da oncogênese cervical. **Revista Brasileira de Cancerologia**. V.47, n.2, p.179-184.

ROCHA, T.M.; FARIAS, M.R.; WOUK, A.F..P.F.; CÍRIO, S.M.; MIARA, L.C. 2004. **Clín. Veterinária**. v. 52, n.5, p.56-64.

ROBBINS, S.L.; COTRAN, R. S. 2004. **Bases Patológicas das Doenças**, São Paulo, 1504p.

SANCHES JR, J.A.; MORICZ, C.M.M.; NETO, C.F. **Processos linfoproliferativos da pele. Parte 2 – Linfomas cutâneos de células T e de células NK Lymphoproliferative processes of the skin. Part 2 – Cutaneous T-cell and NK-cell lymphomas.** An Bras Dermatol. 2006;81(1):7-25.

SANCHES, R.C.; REGONATO, E; ZILIOOTTO, L.; VICENTI, F.A.M.; DALECK, C.R. 2000, **Doenças neoplásicas em cães: estudo retrospectivo de 535 casos.** CONGRESSO BRASILEIRO DE CIRURGIA E ANESTESIOLOGIA VETERINÁRIA, Goiânia. Anais. Editora da Universidade Federal do Goiás, 2000. p. 42.

SCHNEIDER, R.; DORN, C. R.; TAYLOR, D.O.N. **Factors influencing canine mamary cancer development and postsurgical survival.** Cancer, Hoboken, v. 43, p. 1249-1261, 1969.

SCHIPPER, J. H. et al. **E-cadherin expression in squamous cell carcinomas of head and neck: inverse correlation with tumor dedifferentiation and lymph node metastasis.** Cancer Res, v. 51, n.23, p. 6328-37, Dec. 1991.

SLATTER, D. **Manual de Cirurgia de Pequenos Animais.** 2 ed. São Paulo: Manole, v. 1, 1368 p. 1998.

SONNENSCHNEIN, E.G.; GLICKMAN, L.T.; GOLDSCHMIDT, M.H. SCOTT et al, 1991, **Diet and risk of breast cancer in pet dogs: a casecontrol study.** American Journal Epidemiology, Baltimore, v. 133, p. 694-703.

SCOTT, D.W. et al. **Muller & Kirk, 2001 Dermatologia dos pequenos animais.** 6.ed. Philadelphia: Saunders. 1528p.

SOUZA, V. T. F. de; PARAGUASSU, A A.; MOREIRA, E. L. T., 2001. **Ocorrência de neoplasias em caninos na cidade de Salvador, Bahia (Achados de biopsias),** Revista

SOUZA, V. T. F. de; PARAGUASSU, A. A.; MOREIRA, E. L. T., 2001. **Ocorrência de neoplasias em caninos na cidade de Salvador, Bahia (Achados de biopsias)**, Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal, Departamento de Patologia e Clínicas da EMV-UFBA, 53-58p.

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

SOUZA, T. M. et al., **Linfossarcoma em cães**. Ciência Rural, Santa Maria, v.32, n.5, p.895-899, 2002.

SOUZA, T. M et al., **Neoplasias de língua em cães e gatos**. Ciência Rural, v.37, n.2, p.578-582, mar-abr, 2007).

SISCHO, W.M. et al. 1989, **Regional distribution of 10 common skin diseases in dogs**. Journal of American Veterinary Medicine Association, v.195, p.752-756.

STANKI, D. R. 2007. **Faculdade de Zootecnia Veterinária e Agronomia-PUCRS**. Acessado em: 17/07/2007. Disponível em: <http://pucrs.campus2.br/~stainki/Clinica%20cirurgica/Oncologia.pdf>.

SWANSON, N. 1993, **Menagement of basal and squamous cell carcinoma**. Cummings, Charles. Otolaryngology, Mosby Yearbook, p. 403-418.

TILLEY, L.P.; SMITH, F.W.K. 2004, **Consulta Veterinária em 5 Minutos**, São Paulo. Manole LTDA, 1423p.

THOMSON, R. G. **Neoplasia e Dermatose Solar**. Patologia Veterinária Especial, São Paulo. Manole LTDA, 1990. 16-18 p.

VAIL, D.M. Mast cell tumors. In: WITHROW, S.J.; MACEWEN, E.G. **Tumors of the skin and subcutaneous tissues**. Small Animal Clinical Oncology. Philadelphia: W.B. Saunders, 1996. p. 192-210.

VETERINÁRIA ON LINE. **Freqüência de tumores Malignos me gatos.** Acessado em: 15/07/2007. Disponível em: http://www.veterinariaonline.com.br/especialidade.php?cd_artigo=23.

WERNER, J. **Técnicas de colheita de material para exame citopatológico.** Acessado em: 2007 Disponível em: <http://werner.vet.br/html/recom-02.htm>.

WITHROW, S.J.; MACEWEN, E.G. **Small animal clinical oncology.** Philadelphia: W. B. Saunders, 1996. p. 167-191.

WAIN, S.L. et al. **Basaloid-squamous cell carcinoma of the tongue, hypopharynx, and larynx: report of 10 cases.** Human Pathol, v. 17, n.11, p. 1158-66, Nov. 1986.

WILLENSE, T. **Dermatologia Clínica de Cães e Gatos: guia para diagnóstico e terapêutica.** 2.ed. Bela Vista: Manole, 1998. 143p.

http://www1.ufrgs.br/extensao/salaoextensao/mostra/lista_acoes.asp?AreaTematica=6

WHITAKER, D. **Clinical Evaluation of tumors of the skin.** In: Thawley et al. **Comprehensive Head and Neck Tumors.** Saunders, 1987.

YAGER, J.A.; SCOTT, D.W. **The skin and appendages.** In: JUBB, K.V.F. et al. **Pathology of domestic animals.** 4.ed. San Diego: Academic, 1993. Cap.5, p.531-738.

YAGER, J.A.; WILCOCK, B.P. **Color atlas and text of surgical pathology of the dog and cat: dermatopathology and skin tumors.** London: Wolfe, 1994. Cap.3, p.239-313.