



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

MONOGRAFIA

**ASPECTOS COMPARATIVOS DAS SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS EM
PEQUENOS ANIMAIS E NA ESPÉCIE HUMANA – REVISÃO DE LITERATURA**

GISELE CÂNDIDA RAMALHO

**PATOS/PB
2016**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
MEDICINA VETERINÁRIA

MONOGRAFIA

**ASPECTOS COMPARATIVOS DAS SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS EM
PEQUENOS ANIMAIS E NA ESPÉCIE HUMANA – REVISÃO DE LITERATURA**

Gisele Cândida Ramalho
Graduanda

Prof. Dr. Almir Pereira de Souza
Orientador

**PATOS/PB,
2016.**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO CSRT DA UFCG

R165a Ramalho, Gisele Cândida

Aspectos comparativos das síndromes paraneoplásticas em pequenos animais e na espécie humana: revisão de literatura / Gisele Cândida Ramalho. – Patos, 2016.
36f.: il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Medicina Veterinária) – Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Saúde e Tecnologia Rural, 2016.

“Orientação: Prof. Dr. Almir Perera de Souza”

Referências.

1. Oncologia. 2. Sinais e sintomas. 3. Medicina veterinária. I. Título.

CDU 616-006:636

CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

GISELE CÂNDIDA RAMALHO

Graduanda

**ASPECTOS COMPARATIVOS DAS SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS EM
PEQUENOS ANIMAIS E NA ESPÉCIE HUMANA – REVISÃO DE LITERATURA**

Monografia submetida à Universidade Federal de Campina Grande como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária.

APROVADA EM/...../.....

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Almir Pereira de Souza
Orientador

Prof. Msc. Robério Gomes de Olinda
Examinador I

Msc. Olívia Maria Moreira Borges
Examinadora II

Dedico este trabalho primeiramente à Deus, força em todos os meus dias, aos meus pais e irmã, e ao meu namorado por todo o apoio durante essa caminhada, e à todos aqueles que contribuíram para a minha formação.

AGRADECIMENTOS

Acredito que todas os seres e coisas existentes foram criadas com um propósito maior, e que regendo toda a imensidão existe uma força imensurável, essa força tem por nome Deus, à ele primordialmente agradeço pelo dom da vida, pela oportunidade de crescer e estar nesse momento prestes a realizar um grande sonho, todas as páginas da minha vida que até o momento escrevi tem como propósito me tornar um ser melhor, para que um dia eu possa retornar e contemplar a sua face, a Ele meu eterno agradecimento. Abrindo um pouco de espaço, agradeço à sua mãe, Maria, que apesar de tantos nomes, me envolve com um único sentimento, o amor. Obrigada minha mãe, por tudo que me auxiliou a conquistar.

Aqueles a quem foi confiada a missão de me criar e educar, eu devo a vida, desde o primeiro choro até a primeira aprovação nos vestibulares estiveram e estão comigo sem pestenajar, fizeram de mim, tudo o que eu sou, o caráter e a personalidade, a aparência física e a determinação de seguir sempre pelos caminhos do bem vieram de uma criação da qual eu me orgulho muito, todas as minhas conquistas e todas aquelas que ainda virão serão sempre graças ao apoio e ao amor que vocês dedicaram a mim, à vocês pai e mãe, nada que eu escreva será o bastante para agradecer tudo o que fizeram por mim, mesmo assim, humildemente agradeço, por tudo. À minha irmã, agradeço pelo amparo, pelos incentivos, e por ter feito de mim, uma pessoa mais responsável, me orgulho muito de poder ser para você um norte, saiba que sempre estarei cuidando de você, obrigada. Aqui abro parêntese para agradecer aos meus fieis amigos, meus animais de estimação, que nos momentos de estresse e de descrença, foram responsáveis por me manter calma, e em único olhar, foram capazes de me dar forças para continuar, obrigada.

Ao companheiro da minha vida, agradeço por toda a dedicação destinada a mim, mesmo em momentos que eu não tenha merecido, te agradeço por estar sempre presente e por muitas vezes ser a força que eu não tinha para prosseguir, essa conquista é nossa, assim como todas as outras que ainda virão, pois, pretendo dividir com você o restante de minha vida, infinitamente, obrigada.

À minha família e amigos, agradeço por sempre estarem a me incentivar, por acreditarem na minha capacidade e por sempre esperarem de mim, o melhor, pois, em momentos de fraqueza, saber que existe alguém torcendo por você é o suficiente para continuar, aos meus amigos de longa data e aqueles que eu conquistei durante o curso, sintam-se abraçados, obrigada.

Por fim, porém não menos importante, gostaria de agradecer ao meu orientador, Dr. Almir Pereira, pelas instruções e por todas as oportunidades cedidas a mim, durante o curso, que foram de fundamental importância para a resolução de muitas questões, obrigada por confiar em mim, espero seguir seus conselhos, para que num futuro próximo, eu possa ter metade da sua bagagem profissional e pessoal. Agradeço também a Ismael Borges, pelo auxílio destinado a mim, em momentos de dúvidas, à vocês dois, o meu sincero obrigada.

À todas as pessoas que diretamente ou indiretamente, contribuíram para que eu chegasse aqui, agradeço infinitamente, e na certeza de que os verdadeiros presentes são aqueles cedidos por Deus, deixo cada um de vocês sob a responsabilidade Dele, e deixo aqui, o meu singelo agradecimento, obrigada!

RESUMO

RAMALHO, GISELE CÂNDIDA. Aspectos comparativos das síndromes paraneoplásicas em pequenos animais e na espécie humana– revisão de literatura. Patos, UFCG. 2016. 36 p. (Trabalho de Conclusão de Curso de Medicina Veterinária).

Resumo: Com o aumento considerável de animais de estimação, têm-se uma maior preocupação dos seus tutores com a saúde dos animais. Assim a procura pelo Médico Veterinário se torna cada vez mais frequente, ocasionando um maior diagnóstico de síndromes antes desconhecidas, como por exemplo as síndromes paraneoplásicas, as quais são definidas como um conjunto de sinais e sintomas relacionados a existência de uma neoplasia primária, no entanto o seu mecanismo de ação se diferencia da neoplasia, e na maioria das vezes as suas ações são efetuadas distante do tumor primário. Visto que os estudos sobre as mesmas tiveram maior ênfase na medicina humana, objetivou-se com este trabalho realizar uma revisão literária a respeito da associação dessas síndromes com as neoplasias primária, em pequenos animais e humanos. Realizou-se pesquisa bibliográfica em livros e em meios digitais, para seleção de artigos e dados. Observou-se que a literatura ainda é escassa, necessitando de maiores estudos sobre o tema. De acordo com o estudo realizado, as síndromes paraneoplásicas são desafios para o clínico Veterinário. O seu diagnóstico requer anamnese detalhada, bem como descrição de sinais minuciosa e realização de exames complementares para a diferenciação diagnóstica. Muitas síndromes não apresentam origem e mecanismos bem definidos, e o tratamento sintomático é o mais utilizado, porém, a remissão das síndromes paraneoplásicas são evidenciadas após a resolução da neoplasia primária na grande maioria dos casos.

Palavras-chave: Oncologia; Sinais e sintomas; Medicina Veterinária.

ABSTRACT

RAMALHO, GISELE CÂNDIDA. Comparative aspects of paraneoplastic syndromes in small animals and humans - a review. Patos, UFCG. 2016. 36 p. (Work of completion of Veterinary Medicine).

Abstract: The considerable increase of the pets has led to a greater concern of their tutors with the health of these animals. Thus, the search for the Veterinarian has become more frequent, causing a greater number of diagnoses of syndromes previously unknown, such as paraneoplastic syndromes, which are defined as a range of signs and symptoms related to the existence of a primary neoplasia. However, its mechanism of action differs from neoplasia, and most often its actions are performed distant from the primary tumor. Due to the fact that studies of paraneoplastic syndromes were more focused on human medicine, this paper aimed to carry out a review about the association of these syndromes with primary neoplasms in small animals and humans. Bibliographic research was conducted in books and digital media, for the selection of articles and data. Studies in the literature are still scarce, requiring further studies on the subject. According to this survey, paraneoplastic syndromes are challenges for the veterinarian. Its diagnosis requires detailed anamnesis, as well as a detailed description of signs and complementary tests for diagnostic differentiation. Many syndromes do not have well defined origin and mechanisms, and symptomatic treatment is the most used, however, the remission of paraneoplastic syndromes is evidenced after resolution of the primary neoplasia in the majority of cases.

Keywords: Oncology; Signs and symptoms; Veterinary Medicine.

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1 - Queratodermia paloplantar difusa e paquidermatoglia.....	26
Figura 2 – Placas eritematosas apresentando configuração anular e pseudovesiculação.....	27
Figura 3 - Imagem radiográfica, evidenciando proliferação periostal de rádio e ulna de um cão	30
Figura 4 - Imagem radiográfica torácica, na projeção dorsoventral, evidenciando um aumento de opacidade no hemitorax esquerdo, sugerindo a presença de uma massa esférica	31

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	11
2.1	SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS	13
2.2	Sistema Nervoso.....	14
2.2.1	<i>Miastenia Gravis</i>	14
2.2.2	Neuropatia Periférica.....	16
2.2.3	Degeneração Cerebelar	17
2.2.4	Síndrome Miastênica de Lambert-Eaton	18
2.3	SISTEMA ENDÓCRINO	19
2.3.1	Hipoglicemia	19
2.3.2	Hipercalcemia	20
2.4	SISTEMA CIRCULATORIO	21
2.4.1	Anemia.....	21
2.4.2	Trombocitopenia	22
2.5	SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS CUTÂNEAS	23
2.5.1	Alopecia Paraneoplásica Felina.....	23
2.5.2	Dermatofibrose Nodular.....	24
2.5.3	Acantose Negricans.....	24
2.5.4	Síndrome de Sweet.....	25
2.6	Caquexia.....	27
2.7	Osteopatia Hipertrófica.....	28
3.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	32
	REFERÊNCIAS.....	33

1. INTRODUÇÃO

As Síndromes Paraneoplásicas (SPN) são definidas como sendo um conjunto de sinais e sintomas que precedem ou que ocorrem simultaneamente a uma neoplasia, não estando relacionadas a metástase. As mesmas podem ocorrer por fatores humorais, secretados por células tumorais, ou por resposta imunitária à neoplasia. Os sinais e sintomas apresentados podem ou não estarem relacionados ao local da neoplasia. Ocorrendo na maioria das vezes em locais distintos, podendo ou não envolver diversos órgãos, além de ocasionar quadros de diferentes graus e amplitudes, mas que normalmente acompanham a evolução do câncer.

A descoberta de uma síndrome paraneoplásica pode ajudar a diagnosticar uma neoplasia precocemente, sua magnitude, a evolução do quadro e o grau de comprometimento do animal. Além disso, o manejo da síndrome paraneoplásica é estritamente ligado ao da patologia primária, onde o tratamento do tumor tende a amenizar os sinais da SPN, mas é necessário algumas medidas terapêuticas e dietéticas adicionais que potencializem o tratamento.

Devido ao aumento da estimativa de vida dos animais domésticos, é notório as exigências dos tutores em cuidados especializados e tratamentos mais eficazes, bem como menos invasivos. Visto que temos um aumento no número de animais que atingem uma idade avançada, é cada vez mais comum casos de câncer, sendo assim, torna-se necessário o conhecimento mais avançado sobre essas patologias, pois além de agressivas, geralmente possuem um tratamento invasivo e depressor do sistema imunológico, logo, a área de oncologia têm se mostrado cada vez mais ampla e recorrente, necessitando de estudos detalhados. Dessa forma o estudo das SPN vem como meio de auxílio para aumentar os conhecimentos na oncologia.

Tendo em vista que essas síndromes foram diagnosticadas inicialmente em humanos, e devido ao pequeno número de estudos que abrangem esse tema na Medicina Veterinária, a comparação entre as ocorrências em humanos, caninos e felinos vem contribuir para que o Médico Veterinário aumente o seu conhecimento sobre o tema, além de ampliar as pesquisas, o que irá aumentar a visibilidade do tema, despertando a população científica para o estudo dessas patologias. A pesquisa mais detalhada sobre essas síndromes também proporcionará dados mais recentes e informações mais abrangentes que possibilitará uma maior qualificação para os Médicos Veterinários, melhorando uma possível abordagem ao paciente neoplásico.

Realizou-se pesquisa bibliográfica em livros e em meios digitais, para seleção de artigos e dados. Com este trabalho procura-se proporcionar uma maior visibilidade as síndromes paraneoplásicas com o intuito de estimular o aumento de estudos na Medicina Veterinária sobre o tema; objetiva-se relatar se as síndromes paraneoplásicas são específicas de cada câncer; relacionar as principais neoplasias que ocorrem em caninos e felinos associando-as com as mais frequentes síndromes paraneoplásicas e comparar os estudos das SPN em humanos com as que acometem os pequenos animais;

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Síndromes Paraneoplásicas

Segundo Bergman (2007), as síndromes paraneoplásicas (SPN) são alterações na estrutura ou em funções corporais associadas a neoplasias que ocorrem distante dos tumores. Mangiere (2009) afirmou ainda que podem ser causadas por invasão, obstrução ou por efeito da neoplasia. Villalobos (2007) citou que a liberação de hormônios e citocinas pelo tumor pode levar ao aparecimento de uma SPN, com sinais distantes da neoplasia principal, e que não tem relação com o tamanho da neoplasia.

Bergman (2007) explica que as síndromes paraneoplásicas (SPN) podem indicar sinais de malignidade ou um certo tipo de tumor, e a compreensão dos tipos e as causas dessas síndromes podem contribuir para a descoberta precoce do câncer, bem como para o uso de uma terapia adequada. E que quando a neoplasia primária é tratada, a síndrome paraneoplásica desaparece, o que ressalta a importância do conhecimento de ambas as patologias, para uma abordagem ampla e segura.

Mangiere (2009) citou que as síndromes paraneoplásicas são complexas, podendo atingir vários sistemas como o hematológico, o dermatológico, o neurológico, o endócrino, e o osteomuscular. Lucas e Rodrigues (2015) afirmaram que não se conhece as ocorrências reais dessas síndromes e os seus sintomas, mas que são muitos semelhantes ao modo como ocorrem em humanos. Em seguida, comparação da ocorrência das síndromes paraneoplásicas em pequenos animais e em humanos, de forma comparativa (Tabela 1).

Tabela 1. Comparação da ocorrência de algumas síndromes paraneoplásicas em pequenos animais e nos humanos.

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS	CÃO	GATO	HUMANO
<i>Miastenia Gravis</i>	Sim	Sim	Sim
Neuropatia Periférica	Rara	Rara	Sim
Degeneração Cerebelar	Sim	Sim	Sim
SMLE	Não	Não	Sim
Hipoglicemia	Sim	Sim	Sim
Hipercalcemia	Sim	Sim	Sim
Anemia	Sim	Sim	Sim
Trombocitopenia	Sim	Sim	Sim
Alopecia Paraneoplásica Felina	Não	Sim	Não
Dermatofibrose Nodular	Sim	Sim	Sim
Acantose Negricans	Não	Não	Sim
Síndrome de Sweet	Não	Não	Sim
Caquexia	Sim	Sim	Sim
Osteopatia Hipertrófica	Sim	Não	Não

2.2 Sistema Nervoso

2.2.1 *Miastenia Gravis*

Segundo Bergman (2007), a *miastenia gravis* (MG) refere-se a uma desordem, que pode ser adquirida ou congênita, da junção neuromuscular onde se tem a falha na transmissão dos impulsos. Morganho (1995) afirmou que a miastenia caracteriza-se por uma paresia da musculatura proximal, com predominância da cintura pélvica, mas com queixa de perda da força dos membros inferiores e superiores.

Em seus estudos Lucas e Rodrigues (2015) relataram que os principais sintomas dessa SPN são variados e dependentes do grupo muscular afetado, podendo resultar em três formas clínicas, sendo a *miastenia gravis* focal que pode atingir a faringe, o esôfago a laringe e os músculos faciais; a *miastenia gravis* generalizada com comprometimento apendicular e megaesôfago; e a forma aguda que se caracteriza pela paralisação rápida e grave. Os autores ressaltaram ainda que o tratamento da neoplasia primária pode vir a resolver rapidamente os sintomas da SPN, direcionando o tratamento também para aliviar os sintomas apresentados pelo animal em decorrência da síndrome paraneoplásica.

Machado e Brizzotti (2012), afirmaram que os sinais clínicos mais comuns são intolerância ao exercício, megaesôfago, ventroflexão do pescoço, disfagia, hipersalivação, regurgitação, incapacidade de fechar as pálpebras, e propensão a desenvolver pneumonia aspirativa severa. A forma adquirida é desencadeada pela existência de anticorpos contra os receptores de acetilcolina na junção neuromuscular, já a forma congênita é resultante da deficiência hereditária de acetilcolina nas membranas pós-sinápticas da musculatura esquelética. É comum em cães idosos a associação com timoma, osteossarcoma e tumores pulmonares primários. Para a obtenção do diagnóstico da forma adquirida deve-se realizar a imunoprecipitação por radioimunoensaio para detecção de anticorpos. Para a forma adquirida realiza-se o teste com anticolinesterásico de curta duração, associado com radiografias e eletromiografias.

De acordo com Fernandes et al. (2001), o timoma é um tumor de baixa ocorrência e de crescimento lento, que se localiza no mediastino. Os pacientes acometidos por esse tipo de neoplasia podem apresentar quadro inespecífico, tais como tosse, dispneia, dor torácica, perda de peso e estado geral ruim. O diagnóstico geralmente é obtido através de radiografia torácica, na qual observa-se opacidade homogênea no mediastino ântero-superior. A grande maioria dos timomas é encapsulado, derivados do epitélio tímico. Para o tratamento é recomendada a ressecção total seguida de radioterapia, ou caso não necessite de terapia quimioterápica, apenas a ressecção cirúrgica pode ser realizada.

Oliveira e Silveira (2008) definem o osteossarcoma como sendo o tumor ósseo que ocorre com maior frequência em cães, sendo também conhecido como sarcoma osteogênico, acometendo mais os ossos longos. Dentre os sinais apresentados destaca-se a claudicação aguda ou crônica do membro acometido, e após um tempo de obstrução tissular ocasionada pelo tumor, ocorre à formação do edema. Trata-se de um tumor mesenquimal maligno de células ósseas primitivas, sendo as células anaplásicas e produtoras de osteoides, altamente invasivo e rapidamente metastático (origem periostal, alto grau de malignidade), com predileção pelo pulmão. O diagnóstico é realizado através da história clínica, exame físico detalhado, exames radiográficos e para confirmação exames histopatológicos, sendo necessária uma análise rigorosa para manter o diagnóstico diferencial entre patologias diferentes, como a osteomielite fúngica e osteopatia hipertrófica. Como método de tratamento primordial para o osteossarcoma, têm-se a amputação do membro ou das partes acometidas, e em caso de metástase pulmonar, recomenda-se a retirada da mesma. A utilização de quimioterapia e radioterapia são efetivas em oferecer melhor qualidade de vida, no entanto, os resultados não são satisfatórios para a resolução da neoplasia. Quando diagnosticada

metástase, o prognóstico é desfavorável. De acordo com Pimenta et al. (2013), o osteossarcoma ocorre com maior frequência em mulheres, tendo a maior incidência na adolescência, acometendo principalmente áreas de crescimento ósseo rápido.

2.2.2 Neuropatia Periférica

Lucas e Rodrigues (2015) afirmaram que animais e humanos que apresentam câncer podem vir a desenvolver lesões em nervos periféricos que são secundárias a doenças neoplásicas. No entanto, essas lesões são raras em cães e gatos, ocorrendo mais em humanos. Ao se analisar as fibras nervosas observa-se desmielinização e degeneração axônica. Os mesmos ressaltaram ainda que essas lesões podem ocorrer concomitantemente a mastocitomas, carcinoma pancreático, linfoma, liomiossarcoma, sarcoma indiferenciado, adenocarcinoma de tireoide, melanoma, neoplasia mamária, hemangiossarcoma e mieloma múltiplo. Os sintomas dependem do nervo acometido e da gravidade das lesões existentes, podendo variar desde fraqueza muscular local até generalizada. Nakajima (2010) ressaltou que os sinais clínicos vão de fraqueza a tetraparesia progressiva.

Moroz e Schweigert (2007) descreveram o hemangiossarcoma como um tumor de células mesenquimais oriundo da proliferação de células endoteliais malignas, pode ter origem em qualquer tecido vascularizado, no entanto, acomete mais órgãos viscerais. Possui crescimento rápido e é de fácil sangramento, apresenta características de malignidade bem definidas, como intensa infiltração local, metástases e formações de cavidades tumorais, desencadeando a coagulação intravascular disseminada. Devido às suas características de origem hemática, é facilmente difundido para todos os órgãos, sendo dessa forma, o tumor mesenquimal mais disseminado para o cérebro.

Rodigheri et al. (2008) avaliou dois pacientes com neuropatia associada ao mastocitoma canino, o primeiro paciente apresentou um histórico de tetraparesia não relacionada a trauma, a qual teve início com uma leve fraqueza nos membros pélvicos. O segundo paciente apresentava histórico de apatia, hiporexia, incoordenação e inclinação da cabeça. Ambos tiveram evolução em vinte e quatro horas.

De acordo com Palma et al. (2009) o mastocitoma é caracterizado como a proliferação anormal de mastócitos alterados, o qual pode ser de origem cutânea ou visceral, inserido no grupo das neoplasias de células redondas. Essa neoplasia é relatada em humanos e animais, com maior prevalência em caninos e felinos (PALMA et al., 2009). Segundo Natividade et al (2014), o mastocitoma cutâneo é a neoplasia maligna cutânea mais comum em cães, pode

apresentar comportamento benigno como sendo uma única nodulação, a qual pode ser retirada cirurgicamente, ou em forma de massas múltiplas e metastáticas altamente fatais.

De acordo com Elliot (2014), a etiologia provável da neuropatia periférica é a produção de anticorpos que são compartilhados entre o tumor e os nervos periféricos. Nestes casos a eletromiografia é um meio de diagnóstico, bem como através de estudos de condução dos impulsos nervosos, no entanto, é difícil distinguir a neuropatia como síndrome paraneoplásica, daquela ocasionada por drogas, visto que a mesma pode ser ocasionada quando utilizada vincristina, por exemplo.

2.2.3 Degeneração Cerebelar

Dentre as SPN pode-se citar a Degeneração Cerebelar, a qual é comumente diagnosticada em carcinomas de mama, pulmão, ovário e linfoma. A síndrome é caracterizada pelos sinais de disfunção cerebelar como ataxia e desequilíbrios. No diagnóstico histopatológico é possível observar destruição das células de Purkinje e astrogliose, bem como também pode ocorrer desmielinização de áreas cerebelares e de partes posteriores da medula (BARDY et al.,2000).

De acordo com Salgueiro (2011), o sinal marcante dessa síndrome paraneoplásica é a perda das células de Purkinje, a qual, segundo estudos, é associada à presença de infiltrados inflamatórios no córtex cerebelar. A síndrome progride de semanas a meses e tem certa estabilidade, porém dependendo do grau de evolução os pacientes podem ficar dependentes de cuidados. Embora a terapia com corticoides associada ao tratamento da neoplasia primária, seja uma opção, a melhora do quadro só é obtida se ocorrer o controle completo da neoplasia, e ainda assim, existem casos de insucesso.

Bardy et al. (2000) relatam um caso de uma paciente, do sexo feminino, com 40 anos de idade, que apresentava queixa de movimentos involuntários, os quais teriam tido início um mês antes da realização da consulta, e caracterizavam-se por flexão e inversão do pé esquerdo, dificultando a marcha. O quadro da paciente apresentou progressão para o membro inferior contralateral e das extremidades superiores, com tremor grosseiro, e em seguida apresentou ataxia severa de tronco, tremor cefálico constante, nistagmo convergente bilateral mais acentuado à esquerda, dismetria e disdiadococinesia universais. A mesma foi submetida à ultrassonografia abdominal que evidenciou a presença de cistos no ovário direito, sendo realizado procedimento cirúrgico para a retirada dos cistos que na análise histopatológica foram diagnosticados como cistoadenocarcinoma seroso papilífero. A paciente ainda foi

submetida à quimioterapia com ciclofosfamida e axol, associados à carboplatina, ocorrendo a regressão da doença primária, porém o quadro neurológico permaneceu.

De acordo com Dalmaum e Rosenfeld (2008), a disfunção cerebelar é uma das síndromes paraneoplásicas mais comum, os autores também destacaram como causa da doença primária câncer de pulmão de pequenas células, tumores ginecológicos e de mama, o mesmo ressalta ainda que os déficits neurológicos podem ser confundidos com um quadro viral. No início da síndrome é possível observar infiltrados inflamatórios, como o número de mortes é baixo o diagnóstico anatomopatológico é raro. Os autores relatam ainda que nas neoplasias de pulmão de pequenas células ocorrem respostas imunológicas com a presença de anticorpos, como por exemplo, anticorpos que visam alvos intracelulares e outros que atuam nos canais de cálcio. O tratamento do tumor primário é de extrema importância para a estabilização do quadro neurológico, porém, os casos que obtiveram regressão dos quadros neurológicos não são relevantes cientificamente.

O carcinoma de pequenas células pulmonares é uma neoplasia comum, altamente agressivo, e quando diagnosticado já se tem o envolvimento de uma grande extensão pulmonar, caracteriza-se pela disseminação metastática rápida para o fígado, linfonodos abdominais, ossos, cérebro, adrenal, pele, rins e pâncreas (ARROYO et al.,2013).

2.2.4 Síndrome Miastênica de Lambert-Eaton

De acordo com Gonçalves (2015), a Síndrome Miastênica de Lambert-Eaton –SMLE, se trata de uma doença autoimune do homem ocasionada pela presença de autoanticorpos contra os canais de cálcio pré-sinápticos, dessa forma é bloqueado o influxo de cálcio durante a despolarização diminuindo assim a liberação de acetilcolina na membrana pré- sináptica. Segundo Ferreira et al. (2005), a SMLE é uma patologia rara, apresentando maior incidência em adultos, e com maior prevalência no sexo masculino, comumente está associada com o carcinoma de pequenas células do pulmão.

Salgueiro (2011) relata que os sinais clínicos tem início com fraqueza muscular, a qual tem início nos membros superiores/anteriores e evolui para os membros inferiores/posteriores, fadiga, hipotensão, disfunções autônomas, disfunção erétil, obstipação e hipoidrose. O mesmo ainda afirma que geralmente os sinais clínicos precedem o diagnóstico do tumor primário. De acordo com Ferreira et al. (2005), o quadro neurológico não é considerado grave, no entanto ocorre acometimento respiratório, o que desfavorece o prognóstico. O diagnóstico é definido pela eletroneuromiografia, associada ao estímulo do nervo, sendo, portanto um modo oposto

ao da Miastenia gravis, e o tratamento é realizado com fármacos, os quais auxiliam a liberação de acetilcolina, como a 3,4 diaminopiridina. Gonçalves (2015), também afirma a necessidade de detecção dos autoanticorpos para a confirmação do diagnóstico.

2.3 SISTEMA ENDÓCRINO

2.3.1 Hipoglicemia

O insulinoma é a principal neoplasia relacionada com a hipoglicemia (LUCAS; RODRIGUES, 2015; MANGIERE, 2009; BERGMAN, 2007). No entanto, outras neoplasias como melanoma oral, linfoma, mieloma múltiplo, plasmocitoma, hemangiossarcoma, carcinoma maligno; podem ocasionar essa síndrome paraneoplásica (LUCAS; RODRIGUES, 2015). Podem ocorrer sinais de neuroglicopenia, os quais incluem fraqueza, desorientação, tremores musculares, taquicardia, convulsões e coma (MANGIERE, 2009; BERGMAN, 2007). Os animais passam a manifestar os sinais clínicos quando a glicose sérica está inferior a 50 mg/dl, levando em consideração que o paciente encontra-se em jejum (ETTINGER; FELDMAN, 2005).

Segundo Funari et al. (2005), o mieloma é caracterizado pela proliferação descontrolada de células plasmáticas na medula óssea. A evolução é variável, no entanto na maioria dos casos tem-se anemia severa, lesões ósseas, insuficiência renal e infecções, tendo como mecanismos a infiltração da medula óssea. A reabsorção é estimulada pelas citocinas produzidas pelas células tumorais e por depósitos de imunoglobulinas nos túbulos renais.

Snead (2005) relatou um caso clínico de um cão que foi diagnosticado com linfossarcoma renal bilateral, o qual apresentou como síndromes paraneoplásicas hipoglicemia e uveíte. Nas consecutivas mensurações observou-se que o animal, apresentava uma hipoalbuminemia leve (21 g/L, intervalo de referência: 22-38), e uma secreção inapropriada de insulina, sugerindo uma síndrome paraneoplásica, a terapia com dextrose não foi instituída, visto que o animal ingeria as refeições normalmente e, não havia relatos de sinais neurológicos. Instituiu-se quimioterapia com Vincristina (0,75 mg/m²), Prednisona (40 mg/m²) e Ciclofosfamida (50 mg/m²), no entanto o animal apresentou complicações e veio à óbito.

Kanaji et al. (2012), afirmaram que a hipoglicemia paraneoplásica não é comum, mas quando ocorre comumente está relacionada ao tumor das ilhotas pancreáticas, responsável pela produção de insulina. Porém, pode ocorrer pela ação de outros tumores, não pancreáticos, os quais ocorrem pela produção de um fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-2, o

qual precisa ser maturado para agir semelhante à insulina). O método mais eficiente para o controle da síndrome é a retirada do tumor primário, no entanto a manutenção de níveis adequados de glicemia é uma terapia eficiente, sendo a administração de dextrose ou soluções que a contenha, uma forma de amenizar os sinais clínicos. Em felinos, os sinais clínicos são agudos. A cirurgia é a maneira mais eficiente de identificar e eliminar a causa primária à SPN (OGILVIE; MOORE, 2001).

2.3.2 Hipercalcemia

A síndrome paraneoplásica hipercalcêmica humoral maligna pode ocorrer quando a neoplasia produz uma proteína denominada de proteína relacionada ao paratormônio (PTH-rp), e também quando ocorre à produção de prostaglandina E2, por outro lado, nos humanos o calcitriol é um dos responsáveis (LUCAS E RODRIGUES, 2015; MANGIERE, 2009). Em cães os linfomas de células T e mediastinal, adenocarcinoma de células apócrinas, carcinoma anaplásico, histiocitose maligna e carcinoma de células escamosas estão associados à hipercalcemia como SPN (LUCAS; RODRIGUES, 2015).

Em felinos, embora seja menos frequente, já foi relatada em linfomas e carcinomas de células escamosas, com evidência de lise óssea em radiografias (LUCAS; RODRIGUES, 2015). De acordo com Teixeira (2009), a queixa principal que levam os proprietários a procurarem atendimento Veterinário, é o envolvimento renal. Os sinais clínicos apresentados são poliúria, polidipsia, fraqueza e sintomas de infecção ou litíase urinária, desorientação, constipação intestinal; se houver persistência do quadro é passível de insuficiência renal, gastrite e redução da qualidade de vida do paciente (LUCAS; RODRIGUES, 2015).

O carcinoma de células escamosas, também conhecido como carcinoma epidermoide ou carcinoma espinocelular é considerado o tumor mais responsável pelas neoplasias malignas de boca, inicialmente caracterizada por ser uma lesão leucoplásica ou eritroleucoplásica, com sua evolução ocorre áreas de necrose e em casos mais graves, pode ter envolvimento ósseo subjacente. O diagnóstico definitivo dessa neoplasia se dá pelo exame anatomopatológico, visto que existem diversos diagnósticos diferenciais, sobre o ponto de vista histopatológico, observa-se ninhos, colunas e cordões de células do epitélio pavimentoso, ocorrendo pleomorfismo celular, hipercromatismo nuclear, mitoses atípicas e invasão subepitelial, é possível constatar a presença de resposta inflamatória significativa com linfócitos, plasmócitos e macrófagos (DANIEL et al.,2006).

De acordo com Cardoso et al. (2016), a hipercalcemia é a síndrome paraneoplásica mais comum em linfomas. A mesma é ocasionada pela produção de substâncias pelo tumor, como a proteína semelhante ao paratormônio (PTHrP), que mimetiza o paratormônio e ao mesmo tempo estimula a reabsorção e a mobilização óssea e renal do cálcio. Em um estudo realizado com 54 cães no serviço de Clínica Médica de Pequenos Animais do Hospital Veterinário da FMVZ - UNESP - Botucatu - SP, onde os animais possuíam diagnóstico de linfoma, a frequência de hipercalcemia foi de 25,93%, e os autores atribuem o resultado a presença de síndrome paraneoplásica.

A hipercalcemia também é uma síndrome paraneoplásica comum em adenocarcinoma da glândula anal, carcinoma da tireóide, tumores ósseos, no timoma, em carcinoma das células escamosas, adenocarcinoma mamário, melanoma, tumores pulmonares primários, na leucemia linfocítica crônica e nos tumores da paratiróide. Essa síndrome quando severa torna-se uma emergência médica, pois a deposição de cálcio no parênquima renal ocasiona degeneração do epitélio e se não for tratada, leva a uma necrose. A condição do paciente piora quando o grau de desidratação aumenta, levando em consideração que a poliúria, polidipsia e os vômitos ocasionados pela patologia agravam o quadro (TOMÉ, 2010).

Segundo Elliot (2014), os cães com hipercalcemia são mais frequentemente azotêmicos que os com hiperparatireodismo primário. Além de alterações renais, é possível identificar inapetência, anorexia, fraqueza, vômitos, bradicardia, obstrução, espasmos e tremores. Para o diagnóstico dessa síndrome e principalmente da neoplasia primária que está ocasionando o seu aparecimento é necessário realizar a mensuração do cálcio sérico na forma ionizada, mensuração do fósforo sérico, perfil bioquímico sérico completo, urinálise e ultrassonografia abdominal, bem como radiografia. Porém se o quadro geral do animal não for estável, é preciso corrigir os distúrbios mais graves.

2.4 SISTEMA CIRCULATÓRIO

2.4.1 Anemia

De acordo com Kobayashi (2011) a anemia é definida como a redução na quantidade das hemácias, o que ocasiona a diminuição da oxigenação dos tecidos corporais. A mesma é a principal SPN que acomete cães e gatos, tendo a sua ocorrência variando dependendo da neoplasia (FINORA, 2003). Lucas e Rodrigues (2015) afirmaram ainda que essa SPN ocorre com maior frequência em cães com neoplasias hematopoiéticas, tais como linfoma e

leucemia, mas também pode ocorrer em animais acometidos por osteossarcoma. O fator mais prevalente está relacionado à doença inflamatória, ou anemia da doença crônica (ADC).

O linfoma é oriundo de transformações neoplásicas de células linfóides normais, que estão localizadas normalmente em tecidos linfóides, os linfomas de baixo grau caracterizam-se por pouca proliferação celular, sendo as células de pequeno tamanho, formando grandes massas linfonodais com envolvimento de medula óssea e de sítios extranodais, no entanto, são considerados de baixa agressividade com sobrevida de anos sem o uso de tratamento específico, já os linfomas de alto grau apresentam alto índice de proliferação celular, células grandes, com linfadenomegalias localizadas, apresentando, porém, alta agressividade (ARAÚJO et al.,2008).

Lucas e Rodrigues (2015) relatam que a ADC é normocítica normocrômica e arregenerativa. Ocorre sequestro de ferro pelas células do sistema mononuclear fagocitário, diminuindo a sua disponibilidade para a eritropoiese, tem-se também a supressão da diferenciação dos precursores eritroides, redução da produção de eritropoietina e redução da vida média dos eritrócitos.

Outra síndrome paraneoplásica citada por Lucas e Rodrigues (2015), é a anemia regenerativa por infiltração de células neoplásicas na medula óssea, o que também leva a redução da eritropoiese. A mesma pode ser ocasionada por leucemias, linfomas, mieloma múltiplo, mastocitose sistêmica, histiocitoma maligno e metástase. A anemia deve se agravar com o tratamento da neoplasia primária. A perda sanguínea ou a hemólise (podendo ter causa intravascular ou extravascular) podem ocasionar uma síndrome paraneoplásica, o sangramento pode ser gastrointestinal, na cavidade torácica, abdominal ou no trato urinário (FINORA, 2003).

2.4.2 Trombocitopenia

Bergman (2007) e Lucas e Rodrigues (2015) afirmaram que a trombocitopenia é a diminuição da contagem de plaquetas na circulação, e que pode ser ocasionada pelo aumento do consumo, pela destruição ou ainda pelo sequestro das plaquetas. Lucas e Rodrigues (2015) relataram que a trombocitopenia pode ocorrer associada a neoplasias hematopoiéticas, e raramente a tumores sólidos.

De acordo com Elliot (2014), a trombocitopenia como síndrome paraneoplásica ocorre mais comumente em linfomas e melanomas, e a mesma é ocasionada pelo aumento da utilização, destruição ou diminuição da produção de plaquetas. A diminuição é ocasionada

por neoplasias esplênicas e aquelas que ocasionem ascite, bem como desencadeada pela mieloptose induzida por neoplasias primárias, já a destruição pode ser encontrada em linfomas e mielomas múltiplos principalmente. Ainda de acordo com o autor pode ser necessária a realização de transfusão sanguínea como meio de amenizar os sinais clínicos.

Lucas e Rodrigues (2015) afirmaram que como sintomas cães e gatos podem apresentar petéquias associadas ou não a hematúria, bem como sangramento em mucosas. Deve-se identificar com rapidez a causa primária, e no caso de associação com neoplasia o procedimento cirúrgico precisa ser analisado perante as condições do paciente, e o quadro clínico deve estabilizado antes do procedimento.

2.5 SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS CUTÂNEAS

2.5.1 Alopecia Paraneoplásica Felina

Patel e Forsythe (2010) afirmaram que essa síndrome foi descrita em gatos idosos, associada à adenocarcinomas pancreáticos e carcinomas do ducto biliar. Ocorre uma relação direta entre a neoplasia e as lesões cutâneas, onde tem-se a resolução das lesões, após a excisão cirúrgica do tumor, e sua recorrência em caso de metástase. Os sinais cutâneos geralmente apresentam início agudo, com alopecia bilateral simétrica que envolve o ventre e os membros. Ocorrem à presença de prurido e eritema, polidipsia, diminuição do apetite, letargia. Muitas vezes o quadro evolui rapidamente, comprometendo o bem-estar do animal (PATEL ; FORSYTHE, 2010).

Elliot (2014), também relata que a síndrome ocorre em gatos é relacionada a neoplasias pancreáticas e biliares, apesar de não se ter clareza quanto ao mecanismo, acredita-se que a *Malassezia* é fator concomitante para seu aparecimento. As lesões são caracterizadas como simétricas agudas e não pruriginosas, com pelos depiláveis facilmente. O autor afirmou ainda que ocorreu resolução dos casos após a remoção da neoplasia primária, ocorrendo recidivas em casos de metástases.

De acordo com Leal (2009), o pelo é perdido de forma simétrica, com progressão da cabeça até o ventre, principalmente na face medial dos membros do animal acometido. Histopatologicamente a pele alopecica do gato apresenta significativa destruição dos folículos pilosos, miniaturização e atrofia. É possível identificar acantose epidérmica, hiperplasia e paraqueratose com infiltração mononuclear na derme. Deve-se levar em consideração que o tratamento antineoplásico interfere no crescimento do pelo o que pode levar a áreas de rarefações pilosas (LUCAS; RODRIGUES, 2015).

O diagnóstico diferencial incluem endocrinopatias, tais como hiperadrenocorticismo e hipertireoidismo, dermatofitoses, demodicoses e distúrbios autoimunes. Podendo realizar testes como estimulação do hormônio corticotrófico, supressão de dexametasona, cultura fúngica, raspado cutâneo e tricograma, além da realização de exames de imagem para identificar possíveis metástases. A terapia com corticosteroides não é efetiva para resolução dessa SPN, no entanto, acredita-se que o tratamento da neoplasia em questão resulte em melhora clínica da alopecia (TUREK, 2003).

2.5.2 Dermatofibrose Nodular

De acordo com Lucas e Rodrigues (2015), a dermatofibrose nodular é caracterizada por nódulos cutâneos com crescimento lento, com localização principalmente em membros, cabeça e tronco. Langohr et al. (2002), em sua pesquisa, afirmaram que os nódulos são na grande maioria multifocais a coalescentes, onde alguns estavam recobertos por pele íntegra, outros apresentavam alopecia e/ou ulceração.

A dermatofibrose nodular acomete mais cães da raça Pastor Alemão, que possuem cistoadenocarcinoma renal bilateral, bem como também já foram descritos em fêmeas que apresentavam leiomioma uterino. Em caso de acometimento renal, o prognóstico é totalmente desfavorável (ELLIOT, 2014).

Langohr et al. (2002) demonstra em seu estudo que os nódulos atingem a derme com proliferações exuberantes e irregulares de fibras de colágeno, em outros observou-se hiperplasia irregular da epiderme com hiperqueratose e algumas vezes com ulceração do epitélio. Segundo Leal (2009), o envolvimento do tecido subcutâneo pode ser observado.

2.5.3 Acantose Negricans

As áreas acometidas por essa síndrome possuem uma hiperpigmentação e um aspecto característico, sendo os locais comumente afetados o pescoço, virilha e axilas. Essa SPN acomete mais adultos, sendo normalmente associada a neoplasias de estômago. (KURZROCK, 1995).

Apesar da maioria de relatos sobre acantose negricans serem de origem benigna, como por exemplo, distúrbios endócrinos e obesidade, a ocorrência da mesma como síndrome paraneoplásica é evidenciada em casos de adenocarcinoma, majoritariamente de origem gástrica. Comumente é possível observar a ocorrência de papilomatose e queratodermia. Vale salientar que os sinais dessa SPN são de evolução rápida. Até o momento o mecanismo que

desencadeia essa síndrome não foi bem esclarecido, no entanto, acredita-se que o desequilíbrio da insulina circulante, associado à presença de receptores para queratinócitos livres, bem como também a produção de sinalizadores produzidos pelo tumor primário, possam ser fatores indispensáveis para o desenvolvimento da mesma. Geralmente o tratamento da neoplasia primária ocasiona na involução da síndrome (NOBUHIRO, 2014).

Brinca et al. (2011), relataram um caso de um paciente do sexo masculino, 57 anos de idade, que solicitou atendimento médico devido à presença de dermatose há 3,5 meses. As lesões de pele foram caracterizadas como placas queratósicas acastanhadas, com superfície aveludada, simétricas, porém de má delimitação, localizadas nas regiões de axilas, faces laterais e posteriores do pescoço, apresentava queratodermia palmoplantar e papilomatose mamária, como mostra a figura 1, através de diagnóstico histológico foi confirmado tratar-se de papilomatose cutânea flórida e *acantose negricans*. Com a realização de endoscopias e tomografia, na qual foi possível constatar presença de metástase pulmonar e durante a prova de trânsito esofagogastroduodenal observou-se presença de nódulos, na região gástrica. Realizou-se então exame histopatológico, o qual revelou presença de adenocarcinoma gástrico difuso, de imediato instituiu-se quimioterapia, no entanto a resposta não foi suficiente, e o paciente veio a óbito por complicações do quadro.



Fig 1- Queratodermia paloplantar difusa e paquidermatoglifia.
Fonte: BRINCA et al, (2011).

2.5.4 Síndrome de Sweet

De acordo com Muller et al. (2013), essa síndrome foi descrita por Robert Douglas Sweet, explicando o nome da mesma, como uma doença rara que acomete a pele, sendo

também conhecida como dermatose neutrofílica febril aguda. Essa SPN caracteriza-se por febre, neutrofilia, lesões eritematosas e edematosas (evidenciadas na figura 2), com infiltrados neutrofílicos difusos localizados na derme. Os autores relataram um caso clínico de uma paciente de 64 anos de idade, do sexo feminino, que apresentava lesões eritematosas e pruriginosas nos braços e mãos, com progressão para o tronco, além de edema, hiperemia e aumento da temperatura local. O exame histopatológico das lesões demonstrou a presença de dermatite neutrofílica, que junto aos sinais clínicos evidenciou o diagnóstico de Síndrome de Sweet, um mês antes de surgirem às lesões cutâneas, havia sido diagnosticado carcinoma de endométrio, o qual foi retirado por pan-histerectomia. Para o controle das lesões de pele foi utilizado ciprofloxacina, e após o sucesso da terapia, iniciou-se o tratamento quimioterápico da paciente.



Fig 2- Placas eritematosas apresentando configuração anular e pseudovesiculação.

Fonte: DIAMANTINO et al (2011).

Segundo Diamantino et al. (2011), a Síndrome de Sweet acomete principalmente as áreas de face, pescoço e extremidades superiores, com a associação de febre e leucocitose neutrofílica. Definem que as dermatoses paraneoplásicas são manifestações cutâneas de origem não neoplásica, associadas a tumores viscerais ou hematológicos. O diagnóstico dessa síndrome é baseado nos achados clínicos, histológicos e laboratoriais. A síndrome de Sweet quando possui caráter paraneoplásica ocorre de forma mais grave e atípica, e as lesões tendem a ser vesiculosas, bolhosas ou até mesmo necróticas e ulcerativas.

Pavesi et al. (2006), relataram o caso de uma paciente de 37 anos de idade, do sexo feminino, a qual havia sido diagnosticada com leucemia mielóide crônica. A mesma ao ser internada apresentava febre, tosse seca e máculas eritematosas nos braços e pernas. Ao ser submetida à radiografia, observou-se presença de infiltrado alveolar em “vidro fosco” em lobo inferior esquerdo, a paciente foi submetida a administração de anfotericina B e aciclovir, no entanto não houve resposta. Após o resultado da citologia cutânea, a qual apresentava intensa infiltração neutrofílica da derme, foi confirmada a síndrome de Sweet, sendo administrada hidrocortisona, e o resultado foi positivo, no entanto devido ao envolvimento pulmonar, a paciente veio a óbito.

Wojcik et al. (2011), relataram que a Síndrome de Sweet esta mais comumente associada a leucemia mielóide aguda, podendo ser também encontrada em casos de tumores sólidos, com a ocorrência da síndrome sendo um sinal de mau prognóstico. O tratamento considerado como melhor para a síndrome em questão é a corticoterapia, no entanto quando a mesma é de origem paraneoplásica, a quimioterapia e a corticoterapia não podem ser usadas concomitantemente. Os casos de recidivas estão normalmente relacionados com o retorno da causa de base, ou seja, da neoplasia primária. Os autores realizaram um levantamento de casos diagnosticados da síndrome de Sweet no Hospital de Clínicas de Curitiba, de março de 1995 a julho de 2009, no qual 30% dos casos eram de origem neoplásica, sendo 70% hematológicos, com maior prevalência da leucemia mielóide crônica.

2.6 Caquexia

Segundo Ogilvie e Moore (2001), a caquexia é a síndrome paraneoplásica mais comum em Medicina Veterinária, Lucas e Rodrigues (2015) definem essa síndrome paraneoplásica como a perda de peso progressiva, que independe da ingestão de alimentos e que está associada a doenças crônicas, como o câncer. A síndrome ocorre em até 87% dos pacientes humanos hospitalizados com câncer, e têm-se a suspeita de que ocorra a mesma proporção em pacientes veterinários (OGILVIE; MOORE, 2001). Lucas e Rodrigues (2015), afirmam que atualmente a porcentagem de humanos que apresentam câncer e são acometidos pela caquexia variam entre 40 a 90 %.

A caquexia tumoral, como é denominada, ocorre devido a alterações metabólicas provenientes do crescimento do tumor, ou decorrentes dos efeitos primários causados pela neoplasia (MARTÍNEZ et al.,1993). De acordo com Carciofi e Brunetto (2009), a caquexia paraneoplásica é dividida em três fases, semelhantes as que ocorrem em humanos, sendo a

primeira silenciosa, na qual apenas é possível detectar alterações bioquímicas (elevação dos níveis de insulina, aumento do lactato sérico e alterações no perfil de lipídeos e aminoácidos) sem a presença de sinais clínicos, na segunda fase ocorre o aparecimento dos sinais clínicos (anorexia, perda de peso, depressão e aumento dos efeitos colaterais da terapia antineoplásica) e por fim, na terceira fase é possível observar uma perda de gordura e proteínas corpóreas, acompanhadas de debilidade, fraqueza e evidências bioquímicas de balanço nitrogenado negativo.

Segundo Rodriguez et al. (2010), o tratamento para a caquexia paraneoplásica baseia-se na resposta do tratamento da neoplasia primária, e concomitantemente a administração de um suporte nutricional e fármacos. De acordo com Antunes e Moreno (2009), dietas com alta concentração lipídica e menor teor proteico, com inclusão da suplementação de arginina e ácidos graxos, podem contribuir para a redução da perda de peso corporal.

2.7 Osteopatia Hipertrófica

Lucas e Rodrigues (2015) definem a osteopatia hipertrófica como a proliferação periosteal em porções distais de ossos longos, sendo a mesma relatada em cães e em seres humanos. Segundo Bergman (2007), em cães essa SPN está associada com neoplasias que ocasionam metástase na cavidade intratorácica. Em humanos, está relacionada a tumores primários de pulmão e tórax, e em gatos, com carcinoma de papilas renais e carcinoma adrenocortical.

De acordo com Johnson e Hulse (2005), os animais podem vir a apresentar dor à palpação, bem como intolerância à movimentação dos membros acometidos por essa síndrome, pode-se observar também claudicação, intolerância ao exercício, aumento de volume localizado nas extremidades distais e letargia.

Trost et al. (2011), revisaram e relataram casos de osteopatia hipertrófica em sete animais necropsiados no Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria, entre os anos de 2000 e 2011, os quais acometeram três fêmeas e quatro machos com uma média de 11 anos. Dos sete cães, apenas dois foram necropsiados com o diagnóstico prévio de osteopatia hipertrófica, obtido através de radiografia, em dois casos não haviam sinais relacionados à patologia, e nos demais, os sinais baseavam-se em limitação dos movimentos dos membros, dor à palpação, aumento de volume e claudicação. Em todos os casos, foram relacionadas neoplasias pulmonares, primárias ou metástases. Nas análises dos membros, observaram-se lesões bilaterais e simétricas, com resistência da movimentação das

articulações e aumento de volume. Durante a necropsia os tecidos moles ao redor dos membros e o periósteo distal estavam espessados e edematosos, o que também pôde ser observado na radiografia (figura 3).



Fig 3- Imagem radiográfica, evidenciando proliferação periosteal de rádio e ulna de um cão.
Fonte: TROST et al. (2012).

Ainda de acordo com Trost et al. (2011), as alterações observadas macroscopicamente consistiram de neoformação óssea espessada, onde o local de maior concentração foi a diáfise dos ossos, as quais eram excêntricas e parcialmente circunferencial, que ao corte caracterizavam-se por osso esponjoso. Microscopicamente a neoformação foi descrita como trabéculas de osso primitivo, constituídas principalmente de colágenos, com considerável número de osteócitos arranjados irregularmente.

Withers et al. (2013), fizeram um levantamento retrospectivo de 30 cães diagnosticados (por meio radiográfico ou histopatológico) com osteopatia hipertrófica no Hospital de Ensino Médico Veterinário da Califórnia, e em todos os casos foram observadas massas pulmonares (evidenciação em radiografias – figura 4). A média das idades dos animais foi de 9 anos, e treze dos cães já haviam sido tratados com algum quimioterápico anteriormente, em cinco dos cães não houve relatos de sinais clínicos referentes a patologia, e os demais apresentavam queixas relacionadas ao acometimento dos membros. Em nove cães foi relatada a presença de tosse, sendo a anormalidade sanguínea mais comum à anemia, que era majoritariamente arregenerativa. Todos os 30 casos apresentavam acometimento pulmonar, sendo 17 acometidos por adenocarcinoma pulmonar, e os demais com metástase pulmonar, foi realizada necropsia em apenas nove cães.



Fig 4- Imagem radiográfica torácica, na projeção dorsoventral, evidenciando um aumento de opacidade no hemitorax esquerdo, sugerindo a presença de uma massa esférica.

Fonte: GRIERSON et al. (2003).

Hermeto et al. (2013), relataram um caso dessa síndrome paraneoplásica, o qual foi atendido no Hospital Veterinário de Dourados, em uma cadela sem raça definida, com 9 anos de idade, que apresentava edema nos membros havia 2 meses, com paresia há 15 dias. A mesma ainda apresentava secreção ocular, nasal, perda de peso progressiva, anorexia e apatia, foi relatada ainda a presença de nódulo mamário anterior à presença dos sinais, com realização de mastectomia regional para a sua remoção. À auscultação pulmonar foi constatada a presença de estertores úmidos e dispneia inspiratória e ao exame clínico foi confirmado presença de edema generalizado (sinal de Godet positivo), apresentando também dor à manipulação. Após sedação foram realizados exames complementares, onde na radiografia dos membros foi observada presença de proliferação óssea em diáfises, bem como aumento nos tecidos moles próximos a área envolvida. Na radiografia torácica constatou-se a presença de áreas radiopacas, sugerindo presença de nódulos pulmonares. Com os sinais clínicos e os exames complementares, sugeriu-se a presença de osteopatia hipertrófica

associada a alguma neoplasia primária, o animal foi eutanasiado e com o laudo histopatológico foi possível concluir a presença de adenocarcinoma pulmonar e da síndrome paraneoplásica em questão.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo demonstra que as síndromes paraneoplásicas são de grande ocorrência na rotina médica humana, dessa forma, os relatos das neoplasias quase sempre estão associados com a presença de alguma síndrome paraneoplásica, e dependendo da severidade a retirada do tumor primário ou a sua regressão devido à quimioterapia/radioterapia, não implica na resolução das síndromes, sendo as de acometimento neurológico responsáveis pela persistência de sequelas.

Observou-se também que as síndromes de mecanismo cutâneo ocorrem em pacientes já imunocomprometidos. Em pequenos animais o relato das síndromes é escasso, e normalmente está associado a achados clínicos, e majoritariamente o diagnóstico só é obtido em necropsias, não permitindo, portanto, o manejo clínico da doença. Sendo os linfomas, neoplasias mamárias e pulmonares os maiores desencadeadores das SPN.

Dessa forma propõe-se uma maior investigação clínica das síndromes paraneoplásicas na rotina Médica Veterinária, fazendo uso de exames complementares a fim de revelar a origem de sinais concomitantes à neoplasia, porém sem explicação usual, bem como é necessário que ocorra um aumento nos relatos científicos sobre o tema, visando uma maior abordagem e consequentemente despertar à atenção para essas síndromes.

REFERÊNCIAS

- ANTUNES, M. I. P.; MORENO, C. **Manejo da caquexia paraneoplásica em cães e gatos.** Arq. Ciênc. Vet. Zool. UNIPAR, Umuarama, v. 12, n. 2, p. 157-162, jul./dez. 2009.
- ARAÚJO, L.H.L; *et al.* **Linfoma não Hodgkin de alto grau – revisão de literatura.** Revista Brasileira de Cancerologia, v. 54(2), p. 175-183, 2008.
- BARDY, B. F. *et al.* **Degeneração cerebelar subaguda paraneoplásica Relato de caso.** Arq Neuropsiquiatr, 2000;58(3-A): 764-768.
- BERGMAN, P. J. **Paraneoplastic Syndromes.** In: Withrow S.J, MacEwen E. G.(Eds). Small Animal Clinical Oncology, 4rd edition, WB Saunders Company, 2007, p. 77-94.
- BRINCA, A; *et al.* **Papilomatose cutânea florida e acantose nigricante maligna reveladoras de neoplasia gástrica.** An Bras Dermatol, v.86(3), p.573-7, 2011.
- CARCIOFI,A.C.; BRUNETTO,M.A. **Oncologia em cães e gatos.** São Paulo: Roca, 2009.
- CARDOSO, M.J.L. *et al.* Linfoma canino – achados clínico-patológicos (Clinical pathologic alterations - canine lymphoma). **Archives of Veterinary Science** ,v. 9, n. 2, p. 25-29, 2004.
- DANIEL, F.I. *et al.* Carcinoma de células escamosas em rebordo alveolar inferior: diagnóstico e tratamento odontológico de suporte. **J Bras Patol Med Lab**, v. 42, n. 4 , p. 279-283, 2006.
- DIAMANTINO, F. E. R. da. *et al.* Síndrome de Sweet e policondrite recidivante reveladores de síndrome mielodisplásica. **An Bras Dermatol.** v.86(4Supl1), p. 173-7,2011.
- DUDA, N. C. B. **Anormalidades Hematológicas, Bioquímicas e Hemostáticas de Origem Paraneoplásica em Fêmeas Caninas com Neoplasia Mamária.** Lume UFRGS, 2009. Disponível em: < <http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/96929/000919866.pdf;sequence=1>> Acesso em: 27 mai. 2015.
- ELLIOT, J. Paraneoplastic syndromes in dogs and cats. **In Practice**, v. 36, p. 443-452, 2014.
- ETTINGER,S.J.; FELDMAN, E.C. **Textbook os veterinary internal medicina.** St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders, 6 ed, 2005.
- FERNADES, P.M.P. *et al.* **Timoma: discussão sobre tratamento e prognóstico.** J Pneumol, v.27(6), 2001.
- FERREIRA, C.B. *et al.* Síndrome miastênica de lambert-eathon em paciente pediátrico com desordem na oxidação dos ácidos graxos. Relato de caso. **Revista Brasileira Terapia Intensiva**, 2005.
- FINORA, K. **Commom paraneoplastic syndromes.** Clinical Techniques Small Animal Practice, v.18, p.123-126, 2003.
- FUNARI, M.F.A. *et al.* Mieloma Múltiplo: 50 casos diagnosticados por citometria de fluxo **Rev. bras. hematol. hemoter.** v.27(1), p. 31-36,2005.
- GONÇALVES,B. G.N.**Síndromes paraneoplásicos secundários a tumores neuroendócrinos Artigo de revisão.** Dissertação de mestrado em medicina. Portugal, 2015.

HERMETO, L.C; *et al.* **Osteopatia hipertrófica pulmonar - alterações clínicas e radiográficas em um paciente canino.** Archives of Veterinary Science, v. 8, n.2,p. 50-55, 2013

JOHNSON, A.L.; HULSE, D. A. Outras Osteopatias e Artropatias. In: FOSSUM, T.W. **Cirurgia de Pequenos Animais.** 2 ed. São Paulo: Roca, 2005.

KANAJI, N. *et al.* Paraneoplastic syndromes associated with lung . World J. Clin Oncol, v.5, p. 197-223, 2014.

KOBAYASHI, P. E. **Síndromes Paraneoplásicas Hematológicas em Cães.** Repositório UNESP, 2011. Disponível em: http://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/119536/kobayashi_pe_tcc_botfmvz.pdf?sequence=1&isAllowed=y . Acesso em: 26 abr. 2015.

LANGOHR, I. M. *et al.* **Cistoadenocarcinoma Renal e Dermatofibrose Nodular em Cães Pastor Alemão: 4 Casos.** Ciência Rural, Santa Maria, 2002. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/cr/v32n4/a12v32n4.pdf> Acesso em: 28 mai. 2015.

LEAL, D. R. B. S. **Síndromes Paraneoplásicas Cutâneas no Cão e no Gato: Revisão Bibliográfica e Estudo de Casos.** Universidade de Lisboa, 2009. Disponível em: <<https://www.repository.utl.pt/bitstream/10400.5/1463/1/S%C3%ADndromes%20Paraneopl%C3%A1sicas%20Cut%C3%A2neas.pdf>> Acesso em: 12 abr. 2015.

LUCAS, S. R. R.; RODRIGUES, L. C. S. Síndromes Paraneoplásicas. In: JERICÓ, M. M.; KOGIKA, M. M.; NETO, J. P. A. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos.** Rio de Janeiro: Roca, 2015, p.507-515. 1v.

MACHADO, T.V.; BRIZZOTTI, M. M. **Miastenia graves em cães.** Cães & Gatos, 2012.

MANGIERI, J. Síndromes Paraneoplásicas. In: DALECK, ET al. **Oncologia em cães e gatos.** Ed. Roca; 2009. Capítulo 14, p. 238-249.

MARTÍNEZ, M.E.M.; RODRÍGUEZ, A.A.; MONTOYA, A.J.A. **El síndrome de caquexia tumoral.** In: Rev. Clínica Veterinária de Pequeños Animales, v. 13, n 4, 1993.

Moreira C, Carvalho MAP: **Reumatologia — diagnóstico e tratamento.** 2a ed. Belo Horizonte: Editora Medsi, 2001.

MORGANHO, A.N. *et al.* **Síndromes Paraneoplásicas Neurológicas.** Acta Médica Portuguesa, 1995; 8: 107-112. Disponível em: <http://repositorio.chlc.minsaude.pt/bitstream/10400.17/1935/1/AMP%201995%20107.pdf> Acesso em: 12 abr. 2015.

MULLER, G.P. *et al.* **Síndrome de Sweet associada a tumor sólido.** Revista da AMRIGS, v. 57 (3), p. 229-231, 2013.

NAKAJIMA, M. N. **Síndromes Paraneoplásicas em Pequenos Animais.** Repositórios UNESP, 2010. Disponível em: http://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/120136/nakajima_mn_tcc_botfmvz.pdf?sequence= Acesso em: 05 mai. 2015.

NETO, J.G.C.M. et al. Associação rara de duas neoplasias malignas em paciente portadora de febre de origem obscura. Relato de caso*. **Rev Bras Clin Med**, 2009;7:195-197. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2009/v7n3/a195-197.pdf>_Acesso em: 22 nov. 2015.

OGILVIE, G. K.; MOORE, A. S. **Endocrine Manifestations of Malignancy in Cats**. In: Ogilvie GK; MOORE AS, ed *Feline Oncology A Comprehensive Guide to Compassionate Care*. Ohio: Veterinary Learning Systems, 2001, p. 168-174

OLIVEIRA, F; SILVEIRA, P.R. **Osteossarcoma em cães**. Revista Eletrônica de Medicina Veterinária, 2008.

PALMA, H.E. et al. **Mastocitoma cutâneo canino**. Revisão. *Medvep*, v. 7(23), p.523-528,2009.

PATEL, A.; FORSYTHE, P. **Dermatologia em Pequenos Animais**. Tradução Marcelo de Souza et al. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010, p. 188-191.

PAVESI, M. et al. **Envolvimento pulmonar na síndrome de Sweet paraneoplásica**. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*, v. 28(4), p.307-309,2006.

PIMENTA, V. C, de. et al. **Osteossarcoma Canino e Humano: uma visão comparada**. Enciclopédia **biosfera**, Centro Científico Conhecer - Goiânia, v.9, n.17; p. 2013.

RODIGHERI, S. M. et al. **Neuropatia Paraneoplásica associada ao Mastocitoma Canino**. *Ciência Rural*, Santa Maria, 2008. Disponível em : < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-84782008000300037&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt > Acesso em : 29 mai. 2015.

RODRIGUEZ, A. T. et al. **Caquexia en Cancér**. *Medicina Clínica*, 2010. Disponível em: http://ac.els-cdn.com.ez292.periodicos.capes.gov.br/S0025775310006391_0-S0025775310006391-main.pdf?_tid=1b5da160-78a8-11e5-92b0-00000aacb35e&acdnat=1445510091_6aaf1089437e84bef0bd60e58e0a26a8 Acesso em: 27 abr. 2015.

ROSENFELD, M.R.; DALMAU, J. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol*, 2008, v.7,p. 327–40. Disponível em: < [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70060-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70060-7) > Acesso em: 10 ago. 2016.

SALGUEIRO, A. G.D. **Síndromes paraneoplásicas neurológicas a propósito de um caso clínico de cancro do pulmão de pequenas células**. Dissertação de mestrado em medicina. Portugal, 2011.

SNEAD, E.C. A. **Case of bilateral renal lymphosarcoma with secondary polycythaemia and paraneoplastic syndromes of hypoglycaemia and uveitis**. In: English Springer Spaniel. Blackwell Publishing Ltd, 2005.

TEIXEIRA, M. K. I. **Síndromes Paraneoplásicas Felinas**. Qualittas, 2009. Disponível em: <<http://qualittas.com.br/uploads/documentos/Sindromes%20Paraneoplasticas%20Felinas%20-%20Myrian%20Katia%20Iser%20Teixeira.pdf> >. Acesso em: 10 abr. 2015.

TOMÉ, T.L.S. da. **Linfoma em felinos domésticos**. Dissertação de mestrado integrado em medicinaveterinária. Lisboa, 2010. Disponível em: <https://www.repository.utl.pt/bitstream/10400.5/2263/1/LINFOMA%20EM%20FELINOS%20DOMESTICOS.pdf> . Acesso em: 10 ago. 2016.

TROST, M.E. et al. **Osteopatia hipertrófica em sete cães**. *Pesq. Vet. Bras*, v. 32(5), p. 424-429, 2012.

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

VILLALOBOS, A; KAPLAN, L. **Canine and Feline Geriatric Oncology : Honoring the Human-Animal Bond. First edition.** Blackwell Publishing,2007 .

WITHERS, S.S. et al. **Paraneoplastic hypertrophic osteopathy in 30 dogs.** Blackwell Publishing Ltd, 2013.

WOJCIK, A. S.L, de. et al. **Síndrome de Sweet: estudo de 23 casos.** An Bras Dermatol, v. 86(2), p. 265-71,2011.