



PRINCIPAIS SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS EM CÃES E GATOS

Karen Maciel de Oliveira^{1*}, Rodrigo dos Santos Horta¹, Carla Maria Osório Silva¹, Mário Sérgio Lima Lavor²

¹ Doutoranda(o), Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

² Doutor, Docente da Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

*email: kamoliveira@yahoo.com.br

Recebido em: 30/09/2013 – Aprovado em: 08/11/2013 – Publicado em: 01/12/2013

RESUMO

Muitas pessoas direcionam a atenção unicamente ao tumor e sua localização, entretanto componentes bioquímicos e celulares liberados pelas neoplasias podem provocar sérias sintomatologias em locais distantes, denominadas síndromes paraneoplásicas. Essas síndromes podem ser detectadas antes ou depois do câncer e reduzir significativamente a qualidade de vida do paciente. Objetivou-se revisar as principais manifestações clínicas paraneoplásicas em cães e gatos, alertando os veterinários dos indicativos de neoplasias no paciente, de forma a proporcionar um diagnóstico precoce e a instituição do tratamento antecipado.

PALAVRAS-CHAVE: diagnóstico, neoplasia, oncologia, pequenos animais, sintomatologia.

MAIN PARANEOPLASTIC SYNDROMES IN DOGS AND CATS – A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

Many people direct attention solely to the tumor and its location, however biochemical and cellular components released by tumors might generate serious symptoms far away, called paraneoplastic syndromes. These syndromes can be detected before or after cancer diagnosis and significantly reduce the life quality of patients. We aimed to review the main clinical paraneoplastic manifestations in dogs and cats, alerting vets of cancer indicative, in order to provide an early diagnosis and the institution of early treatment.

KEYWORDS: diagnosis, neoplastic, oncology, small animals, symptoms.

INTRODUÇÃO

A frequência das patologias oncológicas em animais de companhia tem aumentado nos últimos anos, principalmente, pela maior longevidade dos cães e gatos. As neoplasias

não levam apenas a alterações pela presença do tumor e sua localização, mas também pelas síndromes paraneoplásicas (SPN). Essas síndromes incluem um grupo diverso de manifestações clínicas associadas à neoplasias benignas ou malignas (BERGMAN, 2013) que pode ser tão prejudicial quanto à causa inicial. Essas alterações ocorrem em sítios distantes do tumor ou de suas metástases (MANGIERI, 2009) e não estão relacionadas à invasão e progressão das neoplasias (BRASILEIRO FILHO et al., 2009; BERGMAN, 2013). Em alguns casos, as SPN representam o primeiro sinal clínico desses pacientes, e podem, inclusive, direcionar ou modificar uma suspeita clínica inicial. Elas ocorrem durante o curso da doença, de forma que o sucesso no tratamento do tumor leva ao desaparecimento dessas síndromes, da mesma forma, que a recorrência da neoplasia pode resultar no reaparecimento das SPN associadas (OGILVIE, 1996; FINORA, 2003; ALONSO et al., 2004; OGILVIE, 2004; RAMOS et al., 2008).

As causas das SPN são extremamente variáveis, mas normalmente envolvem a produção e liberação na corrente sanguínea de moléculas pequenas com ação em sítios distantes (BRASILEIRO FILHO et al., 2009; BERGMAN, 2013). Algumas SPN são secundárias a mutações celulares, entretanto muitas manifestações ainda apresentam etiologia desconhecida (BERGMAN, 2013). As SPN podem envolver vários sistemas do organismo animal, com destaque para o gastrointestinal, endócrino, hematológico, dermatológico, neurológico, endócrino e osteomuscular (RAMOS et al., 2008).

Objetivou-se com essa revisão conscientizar os médicos veterinários sobre as síndromes paraneoplásicas mais observadas em pequenos animais, alertando-os dos indicativos da existência de determinadas neoplasias no paciente, de forma a proporcionar um diagnóstico precoce e a instituição do tratamento antecipado.

DESENVOLVIMENTO

Existem diversas formas de manifestações das síndromes paraneoplásicas, sendo as formas gastrointestinal (caquexia e ulceração gastroduodenal), endocrinológica (hipercalcemia e hipoglicemia), hematológica (hipergamaglobulinemia, anemia, eritrocitose, leucocitose neutrofílica e trombocitopenia), cutânea (alopecia e dermatofibrose nodular), neurológica e outras manifestações variadas (osteopatia hipertrófica e febre) as que ocorrem com maior frequência (RAMOS et al., 2008).

Manifestações gastrointestinais

CAQUEXIA

O estado de caquexia, caracterizado por fraqueza generalizada, anemia e emagrecimento acentuado, representa uma das consequências mais dramáticas da neoplasia (BRASILEIRO FILHO et al., 2009; BERGMAN, 2013). Ainda que alguns autores não considerem a caquexia como SPN, sabe-se que pacientes com tumores desenvolvem hipercatabolismo e que o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interferon gama (IFN- γ), liberados por macrófagos ou pelas próprias células tumorais, atuam aumentando o catabolismo nos tecidos muscular e adiposo (OGILVIE, 1996; OGILVIE, 2004; BRASILEIRO FILHO et al., 2009). Além disso, relata-se a existência de substâncias anorexigênicas tumorais que levariam à caquexia vista nesses pacientes (BORRELLI et al., 2009; BLUM et al., 2011). Contudo, fatores locais, como tumores no tubo digestivo e o

próprio tratamento quimioterápico podem contribuir para os distúrbios nutricionais do paciente com câncer.

A caquexia é a SPN mais comum na medicina veterinária, potencialmente problemática em cães, com uma incidência em torno de 25%, em diversas neoplasias (BORRELLI et al., 2009; BERGMAN, 2013). É indicativa de doença avançada, representando prognóstico desfavorável e a causa de muitos óbitos (FINORA, 2003). Observa-se clinicamente uma perda de massa corporal no paciente apesar da ingestão nutricional adequada, cansaço, mau desempenho e comprometimento da função imune (SHAW & IHLE, 1999) (Figura 1).



(Fonte: Hospital Veterinário da UFMG)

FIGURA 1 – Animal da espécie canina, Poodle, fêmea, 8 anos de idade, atendido no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Minas Gerais. Apresentava quadro grave de caquexia secundária ao tumor de mama em estágio avançado. Observa-se na foto a evidenciação das costelas pela drástica redução da massa muscular. (Fonte: Hospital Veterinário da UFMG)

É uma condição preocupante, principalmente em pacientes geriátricos, sendo necessárias modificações dietéticas, como instituição de dietas caseiras e estimulantes do apetite (OGILVIE, 2004). Deve-se realizar o tratamento sintomático e avaliar individualmente os pacientes, devido à particularidade nutricional. A fluidoterapia parenteral com lactato e glicose devem ser evitadas em pacientes já em estado crítico (OGILVIE, 2004; ANTUNES & MORENO, 2009).

Ulceração gastroduodenal

A ulceração gastroduodenal paraneoplásica ocorre em 25% dos cães com mastocitoma (YAGER & SCOTT, 1993) e com uma menor frequência, nos gastrinomas (BERGMAN, 2013). O estímulo de receptores H₂ de células parietais gástricas pela histamina provoca excessiva secreção de ácido clorídrico que, em combinação com danos vasculares, leva ao aparecimento de erosões ou úlceras na mucosa, podendo causar anorexia, vômitos, hematoquezia, melena, anemia, dor abdominal e, em alguns casos, perfuração intestinal com peritonite (WELLE et al., 2008; BERGMAN, 2013). Mastócitos neoplásicos apresentam cerca de 25 a 50 vezes mais histamina do que os normais. Assim, cães com mastocitoma possuem elevada concentração de histamina plasmática, além de baixos níveis de gastrina, secretada pelas células G do antro da mucosa gástrica. A baixa concentração de gastrina plasmática se deve ao *feedback* negativo proporcionado pela elevada concentração de ácido clorídrico (WELLE et al., 2008). Terapias sintomáticas são utilizadas para o tratamento da ulceração (BERGMAN, 2013).

Manifestações endócrinas

Hipercalcemia

A hipercalcemia é uma alteração relativamente frequente na oncologia de pequenos animais (MORRISON, 2002), relatada mais em cães embora ocorra em gatos (SCHOEN et al., 2010). Pode ser também secundária à destruição óssea, causada pelo desenvolvimento de neoplasias ósseas ou consequente ao aumento da secreção de vitamina D ou paratormônio, tal como ocorre nos tumores das glândulas paratireóides (BERGMAN, 2012; BERGMAN, 2013). Todavia, em ambos os casos, alguns autores não a consideram uma SPN (MANGIERI, 2009).

A hipercalcemia maligna consiste na verdadeira hipercalcemia paraneoplásica e pode ocorrer nas formas direta ou indireta (MANGIERI, 2009; JARK et al., 2011). Na primeira situação, as células tumorais passam a sintetizar, de forma aberrante, a proteína relacionada ao paratormônio (PTH-rP). Na forma indireta, a neoplasia produz ou induz a produção de grande quantidade de interleucinas 1 e 6, TNF- α e fator de crescimento transformador (OGILVIE, 2004). Essas citocinas, por sua vez induzem a produção excessiva do PTH-rP (MANGIERI, 2009). O PTH-rP provoca aumento da atividade de osteoclastos, redução da atividade dos osteoblastos, aumento da excreção renal de fósforo e da reabsorção renal de cálcio, resultando na elevação dos níveis séricos de cálcio (FINORA, 2003; CARDOSO et al., 2004; OGILVIE, 2004; BERGMAN, 2013).

A ocorrência da hipercalcemia paraneoplásica na forma direta é amplamente descrita em cães e gatos (MANGIERI, 2009). O linfoma é a principal causa de hipercalcemia em cães, sendo relatada em 40% dos pacientes, sobretudo nos de origem T (Figura 2), comumente identificado nos animais domésticos com linfoma mediastinal (VAIL & YOUNG, 2007). Além disso, a síndrome é relatada também no mieloma múltiplo, adenocarcinoma de glândulas apócrinas dos sacos anais (JAVANBAKHT et al., 2013) e, com menor frequência no carcinoma tireoideo (LANE & WYATT, 2012), carcinoma broncogênico pulmonar (SCHOEN et al., 2010), seminoma, leydigocitoma, carcinoma de

células escamosas, carcinoma de pâncreas, carcinoma nasal, carcinoma ovariano, adenocarcinoma clitoral (NEIHAUS et al., 2010) carcinoma renal e carcinoma prostático (FINORA, 2003; CARDOSO et al., 2004; MANGIERI, 2009; BERGMAN, 2013; MERRICK et al., 2013). Na forma indireta, relacionam-se às neoplasias que cursam com intensa produção de citocinas devido à grande velocidade de crescimento e inflamação peritumoral, como no carcinoma inflamatório de mama (MANGIERI, 2009).



(Fonte: Hospital Veterinário da UFMG)

FIGURA 2 - Animal da espécie canina, Buldog inglês, fêmea, 6 anos de idade, atendido no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Minas Gerais. Apresentava hipercalcemia secundária ao linfoma de células T, sendo observado na foto o grave aumento dos linfonodos submandibulares e cervicaisuperficial. (Fonte: Hospital Veterinário da UFMG)

A hipercalcemia pode ser classificada como discreta (12-15 mg/dL), moderada (15-18 mg/dL) e acentuada (acima de 18 mg/dL). A discreta geralmente não apresenta sintomatologia clínica, mas a partir de 15 mg/dL podem surgir sinais como poliúria/polidipsia, letargia, hiporexia e fraqueza. As dosagens de cálcio superiores a 18 mg/dL podem cursar com arritmias cardíacas e óbito (MANGIERI, 2009). A persistência da hipercalcemia pode provocar o desenvolvimento de insuficiência renal por diminuição da filtração glomerular, cursando com vômito, hipostenúria e desidratação (CARDOSO et al., 2004). O cálcio também afeta diretamente os sistemas gastrointestinal, cardiovascular e neural, provocando anorexia, constipação, bradicardia, hipertensão, fraqueza muscular

esquelética, estupor, coma e convulsões (FOX, 1995; OGILVIE, 1996; MORRISON et al., 2002; FINORA, 2003; OGILVIE, 2004).

Nesse caso, deve-se identificar e realizar o tratamento específico da causa da hipercalcemia, como intervenção cirúrgica, quimioterapia e radioterapia. Ela será resolvida com a remissão da neoplasia. Concomitantemente, realiza-se a terapia sintomática para aumentar a excreção renal de cálcio e inibir a reabsorção óssea, a sua deposição em tecidos moles e perda externa (OGILVIE, 1996; FINORA, 2003).

Hipoglicemia

A hipoglicemia, definida para cães e gatos quando níveis de glicose sanguínea estão abaixo de 70 mg/dL, representa uma síndrome paraneoplásica pouco comum, eventualmente presente em diversos processos tumorais, com destaque para o insulinoma, plasmocitoma, linfoma, leiomiossarcoma, melanoma oral, hemangiossarcoma, adenocarcinoma de glândulas salivares (OGILVIE, 1996; SHAW & IHLE, 1999; OGILVIE, 2004; BATTAGLIA et al., 2005; SAKAI et al., 2006) e mais raramente em carcinomas mamários (ROSSI et al., 2010). Tumores hepáticos podem resultar em insuficiência de gliconeogênese e/ou glicogenólise, por efeito local da neoplasia e, por isso, não é considerada uma síndrome paraneoplásica (OGILVIE, 1996; SHAW & IHLE, 1999; BRASILEIRO FILHO et al., 2009; BERGMAN, 2013).

Os mecanismos propostos para a ocorrência de hipoglicemia secundária aos tumores extra-hepáticos incluem secreção de substância similar à insulina, alteração da sensibilidade dos receptores insulínicos, maior utilização de glicose por tumores de grande tamanho (OGILVIE, 1996; SHAW & IHLE, 1999; FINORA, 2003; OGILVIE, 2004; BATTAGLIA et al., 2005; SAKAI et al., 2006; MANGIERI, 2009). A hipoglicemia secundária ao insulinoma, amplamente descrita na literatura, está relacionada à secreção de níveis elevados de insulina (MANGIERI, 2009; BERGMAN, 2013).

Os sinais clínicos são observados quando a glicemia é menor que 45 mg/dL, sendo as manifestações neurológicas predominantes, como fraqueza, desorientação, tremores musculares, taquicardia, paresia, incoordenação, cegueira, convulsões, coma e óbito (FOX, 1995; OGILVIE, 1996; FINORA, 2003; VALLEE, 2003; OGILVIE, 2004; BATTAGLIA et al., 2005; MANGIERI, 2009). A remoção completa do tumor é o tratamento de escolha, mas em casos de malignidade podem não ser curativo, realizando concomitantemente o controle da glicose (FOX, 1995; OGILVIE, 2004; BATTAGLIA et al., 2005; SAKAI et al., 2006).

Manifestações hematológicas

Hipergamaglobulinemia

A hipergamaglobulinemia é uma SPN que provoca hiperviscosidade sanguínea. Está associada normalmente ao mieloma múltiplo (BOYLE et al., 2010), plasmocitoma, linfoma, leucemia linfocítica e macroglobulinemia primária. É resultante da secreção excessiva de uma linha monoclonal de células produtoras de imunoglobulinas (OGILVIE, 1996; CARDOSO et al., 2004; OGILVIE, 2004). O excesso de proteínas pode provocar alterações glomerulares, identificadas através da proteinúria no exame de rotina de urina, com conseqüente hipoalbuminemia (MANGIERI, 2009). A hiperviscosidade também leva

a redução da perfusão sanguínea, o que podendo provocar descolamento e hemorragias na retina, assim como hipóxia cerebral com depressão do sistema nervoso central, convulsões e coma (SHAW & IHLE, 1999; OGILVIE, 2004). Além disso, hipergamaglobulinemia interfere na coagulação sanguínea devido à inibição de alguns fatores da coagulação e alteração na função plaquetária, levando a trombopatias. Nesse caso, deve-se instituir terapia imediata para a redução dos níveis de proteína no sangue, como tratamento suporte envolvendo a fluidoterapia (OGILVIE, 2004).

Anemia

A anemia é comumente relatada em pequenos animais em diversos tipos neoplásicos, com importante influência na qualidade de vida, na resposta à terapia e na sobrevida (FINORA, 2003; OGILVIE, 2004; CÁPUA et al., 2011). No entanto, nem sempre representa uma SPN (MANGIERI, 2009), pois pode ocorrer secundária a invasão da medula óssea por células neoplásicas, perda de sangue, esplenomegalia com sequestro de eritrócitos ou hemólise por resposta imunomediada, além de estar associada a alterações digestivas, hiporexia e anorexia (SHAW & IHLE, 1993; CARDOSO et al., 2004; OGILVIE, 2004). A anemia da doença crônica, por outro lado, envolve um mecanismo complexo que gera anemia normocítica normocrômica arregenerativa, geralmente discreta à moderada (MILLER et al., 2009). Essa alteração caracteriza SPN e ocorre em vários tipos de tumores, mas não é exclusiva do câncer, ocorrendo também em doenças inflamatórias e infecciosas (MANGIERI, 2009).

Essa síndrome apresenta mecanismos multifatoriais como resultado do sequestro de ferro, redução da meia-vida dos eritrócitos e decréscimo da eritropoiese (MANGIERI, 2009; MILLER et al., 2009). No sítio inflamatório, ocorre a produção, pelos neutrófilos, de interleucina-1, que promove o aumento de lactoferrina, uma proteína semelhante à transferrina, que compete com ela por ter maior afinidade pelo ferro. A lactoferrina não transfere o ferro para as células hematopoiéticas e é fagocitada por macrófagos, bloqueando a utilização de ferro armazenado. Os macrófagos ativados produzem fator TNF-alfa, que induz a liberação de uma proteína de fase aguda, a apoferritina, que, assim como a lactoferrina, liga-se ao ferro sendo fagocitada pelos macrófagos, tornando o ferro indisponível para a formação da hemoglobina (CANÇADO & CHIATTONI, 2002; MANGIERI, 2009).

O decréscimo da sobrevida das hemácias ocorre devido ao aumento de interleucina-1, que provoca hemólise seletiva de hemácias jovens no sistema reticuloendotelial. O processo neoplásico também desencadeia uma hiperatividade do sistema fagocítico mononuclear (STOCKHAM & SCOTT, 2011) que, associado ao dano oxidativo à membrana das hemácias, resulta em diminuição do tempo de sobrevida dessas células. E a redução da eritropoiese está associada a uma deficiência relativa de eritropoetina (EPO). Normalmente, não há prejuízo na produção de EPO, que pode inclusive estar aumentada. No entanto, a produção de anticorpos anti-EPO e liberação de citocinas inflamatórias, impedem a atividade normal da EPO. Além disso, a maior exposição ao TNF-alfa diminui a formação de colônias eritróides e a afinidade dessas colônias à eritropoietina reduzindo ainda mais a eritropoiese (MANGIERI, 2009).

A hipoplasia medular associada ao hiperestrogenismo é relatada para os tumores de células da granulosa do ovário, nas fêmeas, e para o sertolioma, nos machos, considerada também, uma SPN (BERGMAN, 2013).

O tratamento de escolha é a eliminação da condição neoplásica, associada ao sulfato ferroso quando há redução acentuada na concentração de ferro sérico. Em casos onde a remoção neoplásica for demorada, deve-se tratar a anemia hemolítica imunomediada (OGILVIE, 1996; OGILVIE, 2004). De acordo com FINORA (2003), frequentemente, a transfusão sanguínea se faz necessária.

Eritrocitose

A eritrocitose é associada a neoplasias de células renais, linfoma (DURNO et al., 2011), tumores hepáticos (OGILVIE, 2004), carcinoma nasal, fibrosarcoma nasal, schwannoma e adenocarcinomas (COUTO et al., 1989; YAMAUCHI et al., 2004). COHEN (1985) e DUARTE et al. (2006) observaram também associações a tumor venéreo transmissível. A eritropoetina tem suas concentrações aumentadas devido a quatro mecanismos possíveis por meio de ações tumorais, como produção de eritropoetina; indução de hipóxia pelo efeito expansivo, induzindo ao aumento da eritropoetina; elaboração de um fator induzido ou alteração induzida pelo tumor no metabolismo da eritropoetina, o qual estimula sua liberação (OGILVIE, 1996; SHAW & IHLE, 1999; OGILVIE, 2004; DURNO et al., 2011).

Os sinais clínicos desta síndrome incluem letargia, depressão, anorexia, poliúria e polidipsia (OGILVIE, 2004). O tratamento de escolha é a remoção cirúrgica do tumor, além do uso de agente quimioterápico que induz supressão da medula óssea (OGILVIE, 1996; OGILVIE, 2004).

Alteração leucocitária

A **leucocitose** neutrofílica é uma síndrome observada com maior incidência em cães acometidos por carcinomas (PETTERINO et al., 2011; SATO et al., 2012), linfoma (CÁPUA et al., 2011) e hemangiossarcoma (OGILVIE, 2004; DITTRICH et al., 2005). Essa alteração ocorre quando certas citocinas ou fatores de crescimento hematopoiético são liberados de forma autônoma por células neoplásicas, como o fator estimulador de colônias dos granulócitos (G-CSF) e o fator estimulador de colônias dos granulócitos macrófagos (GM-CSF), identificados em cães e gatos. Esses fatores acentuam a produção de neutrófilos pela medula, causando neutrofilia acentuada (OGILVIE, 1996; ALONSO et al., 2004; OGILVIE, 2004; DITTRICH et al., 2005). O tratamento de escolha é a eliminação da neoplasia causadora dessas alterações (OGILVIE, 2004).

A **leucopenia** paraneoplásica é pouco comum e decorre da liberação de fatores supressores da medula, pelas células neoplásicas, mas também por diminuição da meia-vida dos leucócitos circulantes (NEIHAUS et al., 2010; CÁPUA et al., 2011; LANE & WYATT, 2012; BERGMAN, 2013). No entanto, a leucopenia é freqüente em cães e gatos com câncer devido à invasão da medula óssea ou mielossupressão induzida por agentes quimioterápicos, mas nessas situações, não é considerada uma SPN (MANGIERI, 2009).

Trombocitopenia

A trombocitopenia, identificada como SPN associada à doença maligna, é a anormalidade hemostática mais significativa em cães portadores de neoplasias, sendo comumente associada a pacientes com linfoma (CÁPUA et al., 2011) e

hemangiossarcomas (FOX, 1995; OGILVIE, 2004). Essa alteração é resultado da produção diminuída de plaquetas pela medula óssea devido à liberação de citocinas inibidoras ou aumento do consumo/destruição de plaquetas por alterações endoteliais (OGILVIE, 1996; SHAW & IHLE, 1999; OGILVIE, 2004). A trombocitopenia imunomediada é causa significativa de redução das plaquetas em cães com tumor, mas não representa uma SPN verdadeira, sendo diagnosticada pela demonstração de anticorpos contra megacariócitos da medula óssea (OGILVIE, 1996; OGILVIE, 2004). Em neoplasias produtoras de estrógeno, pode ocorrer trombocitopenia, mas também não consiste uma SPN (MANGIERI, 2009).

O tratamento de escolha é a eliminação da condição neoplásica, tratamento de ocorrências concomitantes, como coagulação intravascular disseminada e trombocitopenia imunomediada (SHAW & IHLE, 1999; OGILVIE, 2004).

Coagulação intravascular disseminada

A coagulação intravascular disseminada (CID) é a desordem hematológica mais relatada em cães e gatos com neoplasia. Uma variedade de tumores está relacionada com a CID, entretanto a manifestação hemorrágica ocorre apenas em hemangiossarcoma, carcinoma mamário inflamatório e adenocarcinoma de tireoide (MARUYAMA et al., 2004; JAILLARDON et al., 2012). O mecanismo dessa alteração provavelmente envolve interações entre produtos gerados pelo tumor, células mononucleares, citocinas e endotélio anormal. A coagulação inapropriada pode ser estimulada pela produção de proteínas pró-coagulantes pelas células tumorais e monócitos. Acrescentando, os tumores realizam o início de agregação das plaquetas, promovendo a formação de coágulo. A produção do fator de necrose tumoral pelos macrófagos altera a superfície de células endoteliais e expõe o colágeno subendotelial a danos nos vasos dos próprios tumores, promovendo essa inadequada coagulação. A diátese hemorrágica resultante dos efeitos anticoagulantes de subprodutos da fibrina, trombocitopenia e hipofibrinogenemia está associada a 80% da taxa de mortalidade nos cães, mas felizmente é incomum (FOX, 1995).

Os sinais clínicos dessa síndrome incluem sangramento, petéquias e equimoses sugerindo anormalidades de vasos sanguíneos ou no número e função das plaquetas. A terapia antitumoral é o protocolo de escolha para alterações coagulantes e CID, além do tratamento imediato como utilização de heparina, fluidoterapia e oxigenação (FOX, 1995; JAILLARDON et al., 2012).

Manifestações cutâneas

Alopecia

A causa da alopecia paraneoplásica ainda é desconhecida (BERGMAN, 2013) e não muito frequente nos animais de companhia. Em felinos, há ausência de prurido, alopecia simétrica e progressiva (TUREK, 2003; MARCONATO et al., 2007). As áreas não alopécicas apresentam o pelo facilmente epilável e, histologicamente, exibem acentuada atrofia folicular com ausência do extrato córneo em várias áreas (MARCONATO et al., 2007; BERGMAN, 2013). Com a ressecção do tumor presente, a alopecia se resolve espontaneamente (ANTONIOU et al., 2012).

Dermatofibrose nodular

A dermatofibrose nodular é uma SPN caracterizada pelo aparecimento de múltiplos nódulos cutâneos associados ao cistoadenocarcinoma ou cistoadenoma renal (TUREK, 2003; MARCONATO et al., 2007; BERGMAN, 2013). Seu reconhecimento é importante, pois é um indicativo da neoplasia renal, permitindo uma precoce detecção. As lesões de pele incluem nódulos compostos por tecido colagenoso, múltiplos, firmes, bem delimitados e com o diâmetro de 2 mm a 5 cm. Esses nódulos não são pruriginosos, localizado na derme e são livremente móveis. Alguns entram em contato com a epiderme, devido a lesões como ulcerações e inflamações secundárias. Essas lesões se localizam inicialmente nas extremidades, difundindo-se (TUREK, 2003). Acometem predominantemente os membros, embora cabeça e tronco sejam afetados em casos avançados. A patogênese desta síndrome é desconhecida e o tratamento sem o controle da neoplasia é apenas paliativo. A remoção cirúrgica dos nódulos pode ser útil quando os mesmos encontram-se ulcerados ou interferindo na função do tecido (BERGMAN, 2013).

Manifestações neurológicas

Sabe-se que as neoplasias podem induzir o desenvolvimento de lesões no sistema nervoso mediante efeitos indiretos ou paraneoplásicos, ou seja, na ausência de compressão tecidual, infiltração local primária ou metastática. Nessas condições, não são detectadas células tumorais nas diferentes estruturas neuronais, incluindo cérebro, medula espinhal, nervos cranianos, nervos periféricos ou junções neuromusculares. Essas complicações neurológicas podem acompanhar o desenvolvimento tumoral ou anteceder a detecção clínica da neoplasia, manifestando-se como lesões focais ou difusas. Os principais sinais clínicos das SPN são fraqueza, intolerância a exercícios, hipotonia muscular, parestesia ou paralisia de membros torácicos e/ou pélvicos, atrofia muscular neurogênica e reflexos espinhais reduzidos ou ausentes (CAVANA et al., 2009).

As neuromiopatias são associadas à timoma (BIANCHI et al., 2012), carcinoma broncogênico, linfoma (CAVANA et al., 2009), carcinoma do ducto biliar, adenocarcinoma intestinal e seminoma concomitante ao adenoma da glândula anal (FOX, 1995; RODIGHIERI et al., 2008). Nesse caso, ocorre uma expressão ectópica de antígenos neuronais pelo tecido tumoral, deflagrando uma resposta imune contra os receptores nicotínicos de acetilcolina e uma reação cruzada contra antígenos presentes no sistema nervoso, resultando nas manifestações neurológicas (FOX, 1995; BARDY et al., 2000), como a miastenia (MEEKING et al., 2008; BERGMAN, 2013). Três síndromes clínicas podem estar presentes: miastenia gravis focal com fraqueza muscular restrita a determinados grupos musculares da faringe, laringe, esôfago ou facial; miastenia gravis generalizada com induzida fraqueza muscular e megaesôfago e miastenia gravis fulminante aguda que envolve um rápido início de fraqueza muscular apendicular, megaesôfago e colapso (MOFFET, 2007; MEEKING et al., 2008). O tratamento consiste no controle da doença neoplásica (BERGMAN, 2013).

Manifestações variadas

Osteopatia hipertrófica

A osteopatia hipertrófica paraneoplásica é caracterizada pela proliferação periosteal, acometendo inicialmente as extremidades de ossos longos, consequência de alterações malignas e não malignas, sendo mais comum em cães e rara em gatos (SHAW & IHLE, 1999; OGILVIE, 2004; BERGMAN, 2013). É comumente relacionada a tumores pulmonares primários e metastáticos, esofágicos e, em gatos, pode estar associado ao carcinoma papilar renal (JOHNSON & WATSON, 2005; BERGMAN, 2007). Apesar do desconhecimento da etiologia, sabe-se que por estímulos neurológicos ou substâncias vasoativas, há um aumento do fluxo sanguíneo para as extremidades gerando a proliferação periosteal de osso neoformado (FOX, 1995; OGILVIE, 1996; OGILVIE, 2004; BERGMAN, 2007; WITHERS et al., 2013).

Os achados clínicos são tosse, dispnéia, sons pulmonares alterados à auscultação e deslocamento cardíaco que podem estar ocorrendo devido à presença da massa tumoral torácica. As extremidades ósseas encontram-se doloridas, tumescentes, hipertérmicas, ocorrendo relutância à movimentação e claudicação alternada. Em casos avançados, as extremidades podem estar deformadas ou espessadas (SHAW & IHLE, 1999; BERGMAN, 2001; OGILVIE, 2004; JOHNSON & WATSON, 2005). A terapia recomendada é a remoção ou resolução do tumor pulmonar, podendo haver regressão dos sinais clínicos e das alterações ósseas (FOX, 1995; SHAW & IHLE, 1999; OGILVIE, 2004).

Febre

A febre decorrente de algumas enfermidades neoplásicas origina-se da liberação de pirógenos por células tumorais, leucócitos normais ou de outras células normais que redefinem a regulação da temperatura corporal no hipotálamo (OGILVIE, 2004). As manifestações clínicas relacionadas incluem anorexia, depressão, indisposição, entre outros. A resolução da condição maligna resulta no desaparecimento da febre, que pode antes mesmo ser controlada com antipiréticos ou antiinflamatórios não-esteroidais (OGILVIE, 1996; OGILVIE, 2004).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As SPN são extremamente importantes por serem encontradas frequentemente em animais com neoplasia benigna ou maligna, sendo o primeiro indicativo da existência das mesmas. A identificação adequada dessas síndromes implica em tratamento precoce, aumento da expectativa e qualidade de vida do paciente.

REFERÊNCIAS

ALONSO, A.R.; PICOS, E.R.; PASCUAL, G.S.; MARTÍN, C.B.; BLANCO, A.G.; FRANCO, J.L.; PÉREZ, M.A.C.; GARCÍA, J.N. Priapismo secundario a reacción leucemoide paraneoplásica en paciente con cáncer de vejiga. **Actas Urológicas Españolas**, v.28, p.539-543, 2004.

ANTONIOU, E.; PARASKEVA, P.; SMYRNIS, A.; KONSTANTOPOULOS, K. Alopecia: a common paraneoplastic manifestation of cholangiocarcinoma in humans and animals. **BMJ Case Reports**, 2012. doi: 10.1136/bcr-2012-006217

ANTUNES, M.I.P; MORENO, C. Manejo da caquexia paraneoplásica em cães e gatos. **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR**, v.12, n.2, p.157-162, 2009.

BARDY, F.B.; CAGY, M.; POMPEU FILHO, F.; LAMARCA, J.E.; RABINOVITZ, M.; GODOY, J.M. Degeneração cerebelar subaguda paraneoplásica: relato de caso. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v.58, p.764-768, 2000.

BATTAGLIA, L.; PETTERINO, C.; ZAPPULI, V.; CASTAGNARO, M. Hypoglycaemia as a paraneoplastic syndrome associated with renal adenocarcinoma in a dog. **Veterinary Research Communications**, v.29, p.671-675, 2005.

BERGMAN, P.J. Paraneoplastic hypercalcemia. **Topics in Companion Animal Medicine**, v.27, p.156-158, 2012.

BERGMAN, P.J. **Paraneoplastic syndromes**. In: WITHROW, S. J.; MACEWEN, E. G. Small Animal Clinical Oncology. 5.ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2013. cap.5, p.83-97.

BIANCHI, E.; CALLEGARI, D.; CAVICCHIOLI, L.; MANFREDI, S. Miastenia grave adquirida e dermatite esfoliativa in un gatto con sospetto timoma. **Veterinaria**, v.26, n.6, p.37-41, 2012.

BLUM, D.; OMLIN, A.; BARACOS, V.E.; SOLHEIM, T.S.; TAN, B.H.; STONE, O.; KAASA, S.; FEARON, K.; STRASSER, F. Cancer cachexia: A systematic literature review of items and domains associated with involuntary weight loss in cancer. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v.80, p.114-144, 2011.

BORRELLI, A.; MATTIAZZI, L.; CAPUCCHIO, M.T.; BIOLATTI, C.; CAGNASSO, A.; GIANELLA, O.; D'ANGELO, A. Cachexia secondary to intracranial anaplastic (malignant) ependymoma in a boxer dog. **Journal of Small Animal Practice**, v.50, n.10, p.554-557, 2009.

BOYLE, T.E.; HOLOWAYCHUK, M.K.; ADAMS, A.K.; MARKS, S.L. Treatment of Three Cats with Hyperviscosity Syndrome and Congestive Heart Failure Using Plasmapheresis. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.47, n.1, p.150-155, 2011.

BRASILEIRO FILHO, G.; GUIMARÃES, R.C.; BOGLIOLO, L. **Distúrbios do crescimento e da diferenciação celulares**. In: BRASILEIRO FILHO, G. Bogliolo Patologia Geral, 4.ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2009, cap.8, p.226-281.

CANÇADO, R.D.; CHIATTONE, C.S. Anemia da doença crônica. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v.24, n.2, p.127-136, 2002.

CÁPUA, M.L.B.; COLETA, F.E.D.; CANESIN, A.P.M.N.; GODOY, A.V.; CALAZANS, S.G.; MIOTTO, M.R.; DALECK, C.R.; SANTANA, A.E. Linfoma canino: clínica, hematologia e tratamento com o protocolo de Madison-Wisconsin. **Ciência Rural**, v.41, n.7, 2011.

CARDOSO, M.J.L.; MACHADO, L.H.A.; MOUTINHO, F.Q.; PADOVANI, C.R. Linfoma canino – achados clínicos-patológicos. **Archives of Veterinary Science**, v.9, p.25-29, 2004.

CAVANA, P.; SAMMARTANO, F.; CAPUCCHIO, M.T.; CATALANO, D.; VALAZZA, A.; FARCA, A.M. Peripheral neuropathy in a cat with renal lymphoma. **Journal Feline Medicine and Surgery**, v.11, p.869-872, 2009.

COHEN, D. The canine transmissible venereal tumor: a unique result of tumor progression. **Advances in Cancer Research**, v.43, p.75-112, 1985.

COUTO, C.G.; BOUDRIEU, R.J.; ZANJANI, E.D. Tumor-associated erythrocytosis in a dog with nasal fibrosarcoma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.3, p.183-185, 1989.

DITTRICH, R.L.; RODASKI, S.; PLUGGE, N.F.; ALVARES, A.A.A.; SPREA, G.; ZANETTI, M.B.F.; CARMO, F.S. Reação leucemóide associada a sarcoma indiferenciado em intestino delgado de cão. **Archives of Veterinary Science**, v.10, p.101-107, 2005.

DUARTE, R.; NIERO, R.; DORETTO, J.S.; MANZAN, R.M.; KOGIKA, M.M. Eritrocitose associada a tumor venéreo transmissível em cão: relato de caso. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.58, p.1018-1023, 2006.

DURNO, A.S.; WEBB, J.A.; GAUTHIER, M.J.; BIENZLE, D. Polycythemia and Inappropriate Erythropoietin Concentrations in Two Dogs with Renal T-cell Lymphoma. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.47, n.12, p.122-128, 2011.

FINORA, K. Common paraneoplastic syndromes. **Clinical Techniques Small Animal Practice**, v.18, p.123-126, 2003.

FOX, L. E. **Hematology, oncology, and immunology: the paraneoplastic disorders.** IN: BONAGURA, J. D.; KIRK, R. W. Kirk's current veterinary therapy XII : Small animal practice. Philadelphia: W.B. Saunders, 1995, sec.6, p.435-570.

JAILLARDON, L.; BARTHÉLEMY, A.; GOY-THOLLOT, I.; POUZOT-NEVORET, C.; FOURNEL-FLEURY, C. Mammary gland carcinoma in a dog with peripheral blood and bone marrow involvement associated with disseminated intravascular coagulation. **Veterinary Clinical Pathology**, v.41, n.2, p.261-265, 2012.

JARK, P.C.; MONTEIRO, L.N.; GRANDI, F.; ROCHA, N.S.; LOURENÇO, M.L.G.; MACHADO, L.H.A. Hipercalcemia maligna secundária a carcinoma do saco anal em um cão – a importância da identificação das síndromes paraneoplásicas. **Veterinária e Zootecnia**, v.18, n.4, p.558-562, 2011.

JAVANBAKHT, J.; TAVASSOLI, A.; SABBAGH, A.; HASSAN, M.A.; SAMAKKHAH, S.A.; SHAFIEE, R.; LAKZIAN, A.; GHALEE, V.R.; GHAREBAGH, S.S. Evaluation of an anal sac adenocarcinoma tumor in a Spitz dog. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v.3, n.1, p.74-78, 2013.

JOHNSON, K.A., WATSON, A.D.J. **Skeletal diseases**. IN: ETTINGER, S.J., FELDMAN, S.C. (eds). Textbook of Veterinary Internal Medicine. 6.ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2005, p.1965-1991.

LANE, A.E.; WYATT, K.M. Paraneoplastic hypercalcemia in a dog with thyroid carcinoma. **Canadian Veterinary Journal**, v.53, n.10, p.1101-1104.

MARCONATO, L.; ALBANESE, F.; VIACAVA, P.; MARCHETTI, V.; ABRAMO, F. Paraneoplastic alopecia associated with hepatocellular carcinoma in a cat. **Veterinary Dermatology**, v.18, n.4, p.267-271, 2007.

MANGIERI, J. **Síndromes paraneoplásicas**. IN: DALECK, C.R.; DE NARDI, A.B.; RODASKI, S. Oncologia em cães e gatos. São Paulo: Roca, 2009, cap.14, p.237-252.

MARUYAMA, H.; MIURA, T.; SAKAI, M.; KOIE, H.; YAMAYA, Y.; SHIBUYA, H.; SATO, T.; WATARI, T.; TAKEUCHI, A.; TOKURIKI, M.; HASEGAWA, A. The incidence of disseminated intravascular coagulation in dogs with malignant tumor. **The Journal of Veterinary Medical Science**, v.66, p.573-575, 2004.

MEEKING, S.A.; PRITTIE, J.; BARTON, L. Myasthenia gravis associated with thymic neoplasia in a cat. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v.18, n.2, p.177-183, 2008.

MERRICK, C.H.; SCHLEIS, S.E.; SMITH, A.N.; MALLET, C.L.; GRAFF, E.C.; JOHNSON, C. Hypercalcemia of malignancy associated with renal cell carcinoma in a dog. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.49, p. 385-388, 2013.

MILLER, A.G.; MORLEY, P.S.; RAO, S.; AVERY, A.C.; LANA, S.E.; OLVES, C.S. Anemia is associated with decreased survival time in dogs with lymphoma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.23, p.116-122, 2009.

MOFFET, A.C. Metastatic thymoma and acquired generalized myasthenia gravis in a beagle. **Canadian Veterinary Journal**, v.48, p.91-93, 2007.

MORRISON, W. B. **Paraneoplastic syndromes and the tumors that cause them**. IN: _____. Cancer in dogs and cats: medical and surgical management. 2.ed. Teton New Media, 2002, cap.52, p.731-744.

NEIHAUS, S.A.; WINTER, J.E.; GORING, R.L.; KENNEDY, F.A.; KIUPEL, M. Primary Clitoral Adenocarcinoma With Secondary Hypercalcemia of Malignancy in a Dog. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.46, n.3, p.193-196, 2010.

OGILVIE, G.K. **Paraneoplastic syndromes**. In: WITHROW, S.J.; MACEWEN, E.G. Small animal clinical oncology. 2.ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1996. cap.4, p.32-41.

OGILVIE, G.K. **Síndromes paraneoplásicas**. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. Tratado de medicina interna veterinária. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2004. cap.97, p.529-537.

PETTERINO, C.; LUZIO, E.; BARACCHINI, L.; FERRARI, A.; RATTO, A. Paraneoplastic leukocytosis in a dog with a renal carcinoma. **Veterinary Clinical Pathology**, v.40, n.1, p.89-94, 2011.

RAMOS, R.S.; MACHADO, L.H.A.; CONCEIÇÃO, L.C.; HECKLER, M.C.T. Estudo da prevalência das principais síndromes paraneoplásicas de 14 cães com linfoma – relato de casos. **Veterinária e Zootecnia**, v.15, n.3, p.38-39, 2008.

RODIGHERI, S.M.; DALECK, C.R.; CALAZANS, S.G.; FERNANDES, S.C.; DE NARDI, A.B.; CESAR, J.R.F.; CASTRO, J.H.T. Neuropatia paraneoplásica associada ao mastocitoma canino. **Ciência Rural**, v.38, n.3, p.819-822, 2008.

ROSSI, G.; ERRICO, G.; PEREZ, P.; ROSSI, G.; PALTRINIERI, S. Paraneoplastic hypoglycemia in a diabetic dog with an insulin growth factor-2–producing mammary carcinoma. **Veterinary Clinical Pathology**, v.39, n.4, p.480-484, 2010.

SAKAI, M.; ASANO, K.; NAKATA, M.; TAKAHASHI, T.; KOIE, H.; YAMAYA, Y.; WATARI, T.; SHIBUYA, H.; SATO, T.; TOKURIKI, M.; HASEGAWA, A. Diabetes mellitus after resection of hepatocellular carcinoma with hypoglycemia in a dog. **The Journal of Veterinary Medical Science**, v.68, n.7, p.765-767, 2006.

SATO, T.; SHIDA, T.; MARUO, T.; KAWAMURA, H.; YAMADA, T.; ITO, T.; TAKEDA, H.; SUGIYAMA, H.; ISHIKAWA, T.; MADARAME, H.; KAYANUMA, H.; SUGANUMA, T. Primary lung carcinoma with paraneoplastic leukocytosis in a dog. **Journal of Japan Veterinary Cancer Society**, v.3, n.2, p.20-24, 2012.

SCHOEN, K.; BLOCK, G.; NEWELL, S.M.; CORONADO, G.S. Hypercalcemia of malignancy in a cat with bronchogenic adenocarcinoma. **Journal of the American Animal Hospital Association** v.46, n.4, p.265-267, 2010.

SHAW, D.; IHLE, S. **Doenças oncológicas**. IN:_____. Medicina interna de pequenos animais. Porto Alegre: Artes Médicas, 1999, cap. 50, p. 630-648.

STOCKHAM, S.L.; SCOTT, M.A. **Eritrócitos**. IN: _____. Fundamentos de Patologia Clínica Veterinária, 2.ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011, cap. 3, p. 90-185.

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

VAIL, D.M.; YOUNG, K.M. **Canine lymphoma and lymphoid leukemia**. IN: WITHROW, S.J., MACEWEN, E.G. *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*, 4.ed. Philadelphia: Saunders Company, 2007, cap.31, p.699-733.

VALLEE, I.K. Insulin-secreting beta cell neoplasia in a 10-year-old dog. **Canadian Veterinary Journal**, v.44, p.592-594, 2003.

WELLE, M.M.; BLEY, C.R.; HOWARD, J.; RÜFENACHT, S. Canine mast cell tumours: a review of the pathogenesis, clinical features, pathology and treatment. **Veterinary Dermatology**, v.19, n.6, p.321-339, 2008.

WITHERS, S.S.; JOHNSON, E.G.; CULP, W.T.; RODRIGUEZ, C.O.; SKORUPSKI, K.A.; REBHUN, R.B. Paraneoplastic hypertrophic osteopathy in 30 dogs. **Veterinary and Comparative Oncology**, p.1-9, 2013. doi: 10.1111/vco.12026

YAGER, J.A.; SCOTT, D.W. **The skin and appendages**. IN: JUBB, K.V.F.; KENNEDY, P.C. & PALMER, N. *Pathology of domestic animals*. 4.ed. San Diego : Academic, 1993. p.531-738.

YAMAUCHI, A.; OHTA, T.; OKADA, T.; MOCHIZUKI, M.; NISHIMURA, R.; MATSUNAGA, S.; NAKAYAMA, H.; DOI, K.; SASAKI, N. Secondary erythrocytosis associated with schwannoma in a dog. **The Journal of Veterinary Medical Science**, v.66, p.1605-1608, 2004.