

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Escola de Veterinária
Programa de Residência Integrada em Medicina Veterinária

Guilherme Augusto Borges Duarte

**COMPARAÇÃO DE PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS E BIOQUÍMICOS
EM CÃES COM NEOPLASIAS E OUTRAS DOENÇAS**

Belo Horizonte
2024

Guilherme Augusto Borges Duarte

**COMPARAÇÃO DE PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS E BIOQUÍMICOS
EM CÃES COM NEOPLASIAS E OUTRAS DOENÇAS**

Versão final

Monografia de especialização apresentada à Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título Especialista em Patologia Clínica Veterinária.

Orientadora: Profa. Dra. Fabiola de Oliveira Paes Leme

Belo Horizonte
2024

D812c Duarte, Guilherme Augusto Borges, 1996-
Comparação de parâmetros hematológicos e bioquímicos de cães com neoplasias e outras doenças / Guilherme Augusto Borges Duarte.- 2024.
49f: il.

Orientadora: Fabiola de Oliveira Paes Leme.

Monografia apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária da UFMG, como requisito parcial para obtenção do título Especialista - Residência em Medicina Veterinária

Área de concentração: Patologia Clínica Veterinária

Bibliografia: f.: 34 – 49.

1. Cão – Doenças - Teses – 2. Linfoma – Teses – 3. Patologia Veterinária – Teses - I. Leme, Fabiola de Oliveira Paes – II. Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Veterinária – III. Título.

CDD – 636.708 96

Bibliotecária responsável Cristiane Patrícia Gomes CRB 2569
Biblioteca da Escola de Veterinária, UFMG.

PROGRAMA DE RESIDÊNCIA INTEGRADA EM MEDICINA VETERINÁRIA

ATA DE DEFESA DE TCR DE Guilherme Augusto D. (nome residente)

Às 15:00 horas do dia 04/12/24, reuniu-se, na Escola de Veterinária da UFMG a Banca Examinadora do Trabalho de Conclusão do Curso, para julgar em exame final, a defesa do TCR intitulado:

Comparação de Parâmetros Hematológicos e Bioquímicos em cães com neoplasias e outras doenças.

_____ como requisito final para a obtenção do Título de Especialista em Patologia Clínica Veterinária.

Abrindo a sessão, o Presidente da Banca, Fabiola de Oliveira Paes, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares da Defesa do TCR, passou a palavra ao candidato(a), para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa do(a) candidato(a). Logo após, a Banca se reuniu, sem a presença do(a) candidato(a) e do público, para julgamento da TCR, tendo sido atribuídas as seguintes indicações:

	Aprovada	Reprovada
Prof. <u>Fabiola de Oliveira Paes</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. <u>Mariana de Pádua Costa</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ms. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. <u>Matholia dos G. D. Coelho</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Pelas indicações, o (a) candidato (a) foi considerado (a): Aprovado

Reprovado

Nota: 9,0

Para concluir o Programa, o(a) candidato(a) deverá entregar a versão final do TCR no repositório da UFMG, acatando, se houver as modificações sugeridas pela banca, Para tanto terá o prazo máximo de 30 dias a contar da data da defesa.

O resultado final, foi comunicado publicamente ao(a) candidato(a) pelo Presidente da Banca. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a reunião e lavrou a presente ata, que será assinada por todos os membros participantes da Banca Examinadora.

Belo Horizonte, 04 de dezembro de 2024.

Assinatura dos membros da Banca:

Fabiola de Oliveira Paes

Matholia dos G. D. Coelho

AGRADECIMENTOS

A residência em Patologia Clínica Veterinária surgiu como um objetivo profissional em meados do primeiro semestre de 2021 e, desde que optei por seguir este caminho, me dediquei de forma intensa, como em tantas outras coisas que faço. Precisei me comprometer e estudar tudo “do zero”, para assim conseguir ser aprovado nos dois programas que prestei: UFU e UFRuralRJ, sendo esta última minha eterna segunda casa.

Agradeço à minha família por ter me apoiado desde o início, em especial a minha mãe Girlene; meus irmãos Daniel e Thaís; e minha tia Gisley. Sem este apoio, dificilmente eu teria conseguido chegar até aqui.

Aos meus amigos de longa data, sou muito grato pelo encorajamento, pela motivação e por compreenderem minha ausência e os poucos encontros, cada vez mais raros – amo vocês Amanda Teixeira, Carlos, Daniela Santos, Deivide, Gabi Alves, Gabi Dias, Junio, Larissa, Leila Maria, Lü, Luiza, Natália Lima, Priscila Santos e Yasmim Kaulich.

Iniciei esta jornada na UFU em 2022, onde pude encontrar pessoas maravilhosas e adquirir conhecimentos que levarei por toda a vida. Agradeço de coração pelo acolhimento e pela paciência comigo, durante todo período que atuei no LCVET, aos meus companheiros e amigos: Felipe, Álisson, Danielle, Charlotte, Stefânia e Prof. Márcio Costa. Foi durante esta vivência tão importante em Uberlândia que pude conhecer amigos maravilhosos que tornaram esta caminhada mais fácil: Bárbara, Fernanda, Daniela, Karen e João Paulo. Obrigado pela amizade e por deixarem tudo mais leve! Agradeço ao universo também por ter me apresentado a Deyverton, que foi fundamental durante toda esta caminhada: amo você!

Optei por interromper a residência na UFU e realizar um grande sonho antigo de “voltar” a estudar na UFMG. Assim, no ano de 2023, prestei a seleção para o programa de residência e fui aprovado. Este caminho, com certeza, não teria sido o mesmo sem o companheirismo e a amizade de Giovanna e Isabella: muito obrigado por TUDO! Agradeço também à equipe do Laboratório de Patologia Clínica, em especial a Camilla, Filipe, Mariana e Marcella. Aos professores Fabíola e Paulo Ricardo manifesto minha profunda admiração e agradeço a paciência comigo e todos os ensinamentos. Vocês foram essenciais em minha evolução profissional e pessoal: muito obrigado!

Agradeço também às amigas que pude conhecer no HV-UFMG pelo companheirismo, apoio e por serem meus alicerces: Amanda Parreiras, Aline Hallais, Bárbara Vidal, Bruna Bistene, Bruna Franco, Fabíola Nogueira, Fernanda Oliveira, Laura Ferraz, Thaís Araujo e Werik. Sou grato também por ter a honra de ter trabalhado e aprendido tanto com as médicas veterinárias Andrine Souza, Bianca Moreira, Carolina Plá e Nathalia Dorneles: vocês me inspiram demais!

Por fim manifesto meu agradecimento ao meu anjo da guarda, Dona Maria Auxiliadora, que me protege por onde quer que eu vá. Sou grato também a todos os animais que cruzaram meu caminho nestes três anos de especialização, pois zelar pelo bem-estar e saúde destes seres é o que me motiva diariamente.

RESUMO

A dinâmica da ligação entre os seres humanos e os animais domésticos tem se transformado, com os animais ajudando no bem-estar de seus tutores e sendo utilizados como modelo em pesquisas de saúde humana, incluindo o câncer. Apesar dos avanços, ainda há um grande desafio tanto no diagnóstico, quanto no tratamento, possivelmente devido ao comportamento dos diferentes tipos de câncer. O uso de indicadores laboratoriais, como razões N/L e PLQ/L, tem sido estudados para avaliar o padrão inflamatório e a mortalidade. Além disso, razões bioquímicas como GGT/ALP, ALB/ALP e AST/ALT têm mostrado potencial na avaliação prognóstica de neoplasias. Este estudo buscou comparar parâmetros hematológicos e bioquímicos de cães com doenças não neoplásicas (G1), com câncer (G2) e cães saudáveis (G3), com intuito de auxiliar no diagnóstico e acompanhamento de pacientes oncológicos. Em G1 e G2 os dados foram planilhados do primeiro atendimento e nova coleta de dados foi realizada da última consulta dos mesmos pacientes. Após a comparação entre grupos e tempos, também foram comparados dados entre os diferentes tipos de câncer apresentados. Foram verificadas contagens superiores de leucócitos em meio a doenças não-neoplásicas (mediana: 14.000 células/ μ L) em comparação ao grupo com neoplasia (mediana: 9.540 cél/ μ L), contudo, na avaliação temporal dos grupos houve retorno à normalidade do G1 e persistência de leucocitose no G2. Embora tenha sido observada linfopenia em ambos G1 e G2, foi apenas em meio ao câncer que esta alteração se manteve com o passar do tempo (-45%). Dentre as neoplasias, as alterações hematológicas foram mais expressivas no linfoma, tendo sido constatados os maiores resultados para razões N/L (16,07) e PLQ/L (398,09). Não houve variação importante nos analitos bioquímicos isolados, entretanto, verificou-se valores maiores em ALB/ALP (0,036) e AST/ALT (0,61) nos casos oncológicos, quando comparados às doenças gerais (ALB/ALP=0,001; AST/ALT=0,11). A análise temporal mostrou reduções em ALB/ALP (-4,49%) e GGT/ALP (-10,49%) nas doenças não neoplásicas, diferentemente dos casos oncológicos que cursaram com aumentos de 15,17% e 47,87% respectivamente. Assim como na avaliação hematológica, os parâmetros bioquímicos de cães com linfoma figuraram entre os mais alterados. O estudo ressalta a importância da avaliação laboratorial individualizada e seriada, demonstrando que, embora os parâmetros considerados não tenham apresentado padrão de diferenciação entre câncer e outras doenças não-neoplásicas, pacientes com linfoma apresentam alterações mais significativas que os demais grupos de pacientes avaliados.

Palavras-chave: indicadores laboratoriais; leucocitose; linfoma; câncer.

ABSTRACT

The dynamics of the relationship between humans and domestic animals have been transforming, with animals helping to improve the well-being of their owners and being used as models in human health research, including cancer. Despite advancements, there remains a significant challenge in both diagnosis and treatment, possibly due to the behavior of different types of cancer. The use of laboratory indicators, such as N/L and PLQ/L ratios, has been studied to assess the inflammatory pattern and mortality. Furthermore, biochemical ratios like GGT/ALP, ALB/ALP, and AST/ALT have shown potential in the prognostic evaluation of neoplasms. This study aimed to compare hematological and biochemical parameters of dogs with non-neoplastic diseases (G1), cancer (G2), and healthy dogs (G3), with the goal of aiding in the diagnosis and monitoring of oncological patients. In G1 and G2, the data from the first appointment were spreadsheeted, and a new data collection was carried out from the last consultation of the same patients. After comparing the groups and times, data were also compared between the different types of cancer presented. Higher leukocyte counts were observed in non-neoplastic diseases (median: 14,000 cells/ μ L) compared to the group with neoplasia (median: 9,540 cells/ μ L); however, in the temporal evaluation of the groups, there was a return to normality in G1 and persistent leukocytosis in G2. Although lymphopenia was observed in both G1 and G2, it was only in the cancer group that this alteration persisted over time (-45%). Among the neoplasms, hematological alterations were more pronounced in lymphoma, with the highest results found for N/L ratios (16.07) and PLQ/L ratios (398.09). There was no significant variation in isolated biochemical analytes, however, higher values were observed for ALB/ALP (0.036) and AST/ALT (0.61) in oncological cases when compared to general diseases (ALB/ALP = 0.001; AST/ALT = 0.11). Temporal analysis showed reductions in ALB/ALP (-4.49%) and GGT/ALP (-10.49%) in non-neoplastic diseases, unlike oncological cases, which showed increases of 15.17% and 47.87%, respectively. As with the hematological evaluation, biochemical parameters of dogs with lymphoma were among the most altered. The study emphasizes the importance of individualized and serial laboratory evaluation, showing that, although the parameters considered did not present a clear pattern of differentiation between cancer and other non-neoplastic diseases, patients with lymphoma exhibit more significant changes than the other patient groups evaluated.

Keywords: laboratory indicators; leukocytosis; lymphoma; cancer.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Classificação do grupo de cães portadores de doenças não-oncológicas (G1).....	17
Gráfico 2. Classificação da origem das neoplasias apresentadas pelos cães do grupo neoplásico (G2)...	17
Gráfico 3. Variação hematológica (primeiro e último exames) de pacientes caninos com câncer ou outras doenças não neoplásicas, comparados a parâmetros de cães considerados hígidos.....	21
Gráfico 4. Variação Hematológica (%) em neoplasias caninas comparada a parâmetros de cães hígidos.....	24
Gráfico 5. Evolução bioquímica em meio ao câncer e a outras doenças não oncológicas de cães, comparados a indivíduos considerados hígidos.....	29
Gráfico 6. Variação bioquímica de neoplasias em cães frente a parâmetros de animais hígidos.....	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Parâmetros hematológicos de cães subdivididos em portadores de doenças não-neoplásicas (G1), neoplásicas (G2) e considerados hípidos (G3).....	18
Tabela 2. Comparação de parâmetros hematológicos entre diferentes tipos de neoplasias caninas.....	23
Tabela 3. Parâmetros bioquímicos de cães com doenças não oncológicas (G1), oncológicas (G2) e considerados hípidos (G3).....	26
Tabela 4. Parâmetros bioquímicos comparados entre neoplasias.....	30

LISTA DE ABREVIATURAS

ALB	Albumina
ALB/ALP	Razão albumina/fosfatase alcalina
ALP	Fosfatase alcalina
ALT	Alanina aminotransferase
AMY	Amilase
AST	Aspartato aminotransferase
AST/ALT	Razão aspartato aminotransferase/alanina aminotransferase
Eos	Contagem absoluta de eosinófilos
GGT	Gama glutamil transferase
GGT/ALP	Razão gama glutamil transferase/fosfatase alcalina
He	Concentração de hemácias
Hb	Teor de hemoglobina
Ht	Hematócrito
Leu	Contagem de leucócitos totais
Lin	Contagem absoluta de linfócitos
Neu	Contagem absoluta de neutrófilos
N/L	Razão neutrófilo/linfócito
Mon	Contagem absoluta de monócitos
PLQ	Contagem plaquetária
PLQ/L	Razão plaqueta/linfócito
RDW	Amplitude de distribuição de hemácias

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	12
2.	REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1	Principais cânceres que acometem cães na rotina hospitalar	13
2.2	Alterações laboratoriais no câncer	16
3.	MATERIAL E MÉTODOS.....	18
3.1	Análises hematológicas e bioquímicas.....	18
3.2	Estatística	19
4.	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	19
4.1.	Análise dos parâmetros hematológicos	20
4.1.1.	Análise de evolução dos parâmetros hematológicos	24
4.1.2	Parâmetros hematológicos comparados por neoplasia	25
4.2.1.	Análise de evolução dos parâmetros bioquímicos	32
4.2.2.	Parâmetros bioquímicos comparados por neoplasia	33
5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	35
6.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35

1. INTRODUÇÃO

A relação entre o homem e animais domésticos tem sofrido mudanças significativas com o passar dos anos, de forma a aumentar a presença e a importância destes seres nos lares, e levando ao reconhecimento de diversos benefícios advindos desta proximidade interespecies (Bibbo; Rodriguez; O’Haire, 2019; Gee et al., 2021). Além de desempenharem papel valioso na manutenção do bem-estar físico e mental de seus tutores, os animais contribuem significativamente para a pesquisa em saúde humana, atuando como importantes modelos experimentais (Singh et al., 2016). Existem inúmeras doenças que acometem similarmente homens e animais, a exemplo do câncer, que é listado por autores como a principal causa mundial de óbito em cães (Gardner; Fenger; London, 2016). Para além das características genéticas, o desenvolvimento de neoplasias é associado a circunstâncias metabólicas, hormonais e ambientais, o que facilita a extrapolação de questões de oncologia veterinária à área de atuação em humanos (Roccaro et al., 2024).

Apesar dos avanços significativos e das tecnologias disponíveis ao tratamento, a incidência e a agressividade de determinadas neoplasias tornam o câncer em animais um grande desafio (Pang; Argyle, 2016). É preciso considerar que o tempo até o diagnóstico em humanos é relativamente mais curto, as dosagens empregadas nos tratamentos são mais altas e, de maneira geral, a sobrevida tende a ser mais longa que a dos cães (Rowell; McCarthy; Alvarez, 2011). Dentre as estratégias para o controle e remissão das lesões, além de agentes quimioterápicos, estão os procedimentos cirúrgicos e técnicas complementares, tais como eletroquimioterapia e radioterapia, sendo esta última menos acessível e disponível no Brasil atualmente (Cunha et al., 2018; Spugnini; Baldi, 2019).

A utilização de indicadores laboratoriais para o monitoramento de pacientes oncológicos é amplamente reconhecida. Recentemente, o emprego de certas razões relacionadas a esses indicadores tem sido amplamente pesquisado, especialmente em humanos. Neste contexto, as razões neutrófilo/linfócito (N/L) e plaqueta/linfócito (PLQ/L), por exemplo, podem fornecer informações preliminares sobre o padrão inflamatório, complementando outros parâmetros. Esses indicadores auxiliam na avaliação da mortalidade em casos de câncer colorretal e de mama em humanos, além de serem relevantes para sarcomas em cães (Kwon et al., 2012; Azab et al., 2013; Macfarlane et al., 2016). As razões gama-

glutamiltransferase/fosfatase alcalina (GGT/ALP) e albumina/fosfatase alcalina (ALB/ALP) podem refletir danos hepáticos precocemente, tendo sido verificada relação entre níveis mais altos e piora clínica em pacientes com carcinoma hepatocelular (Chan et al., 2013; Ouyang et al., 2020; Zhang et al., 2023). Por outro lado, a determinação da razão aspartato aminotransferase/alanina aminotransferase (AST/ALT) tem demonstrado resultados promissores para a avaliação prognóstica de cânceres orofaríngeo, urotelial e vesical em humanos (Lee et al., 2017; Ha et al., 2019; Knittelfelder et al., 2020), com estudos preliminares na medicina veterinária (Machado et al., 2024).

A busca por fatores prognósticos específicos, confiáveis e reprodutíveis à conduta oncológica pode contribuir para a celeridade diagnóstica e o sucesso terapêutico. Diante disso, buscou-se realizar a comparação de parâmetros hematológicos e bioquímicos de cães acometidos por câncer e por outras doenças não oncológicas, com animais hígidos, havendo destaque para a determinação de algumas razões como as já mencionadas.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Principais cânceres que acometem cães na rotina hospitalar

O linfoma é uma das principais neoplasias malignas na oncologia humana e veterinária, estando a ocorrência relacionada à proliferação de células linfóides neoplásicas em órgãos linfóides, fígado, rins e pele (Bennet; Williamson; Taylor, 2023). Estima-se que cerca de 83% das neoplasias hematopoiéticas nos cães seja representada pelo linfoma, enquanto em um panorama, a ocorrência varie entre 7 e 24% dos casos (Vail; Pinkerton; Young, 2013). A classificação do linfoma é complexa, o que motivou Valli e colaboradores (2011) a reunirem informações do sistema instituído em 1997 pela Organização Mundial de Saúde (OMS), a fim de aplicá-lo à oncologia veterinária (Armitage, 1997). A partir da compilação e comparação de tais informações, foi possível organizar as formas da doença em subdivisões que diferenciam, dentre outros aspectos, a origem em neoplasia de células-B ou células-T. O diagnóstico pode ser obtido por diversos métodos, inclusive o exame citológico, que permite a confirmação preliminar da condição para que, caso necessário, sejam realizados ensaios imunohistoquímicos, a fim de que seja determinado o tipo celular (Pittaway et al., 2019). Assim como para outros cânceres, descobrir medidas prognósticas é importante na abordagem do linfoma, dentre fatores negativos estão o estágio clínico, uso de esteroides, localização do tumor, perfil imunofenotípico e a classificação de acordo com a OMS (Mutz et al., 2013).

Os mastocitomas são tumores de pele que acometem cães e gatos, havendo maior incidência na espécie canina, principalmente nas raças boxer, weimaraner, bull mastiff, labrador retriever e golden retriever (Śmiech et al., 2018). As formas cutâneas são mais relatadas e abrangem a formação de nódulos únicos, ocasionalmente múltiplos, no tronco, região perineal, membros e/ou cabeça (Oliveira et al., 2020). Outras apresentações envolvem o mastocitoma subcutâneo e o visceral, estando este último relacionado a ocorrência de quadros de mastocitemia em cães (Jacobs; Hoppe; Moore, 2007; Grano et al., 2012). O exame citológico apresenta eficácia no diagnóstico e, apesar de a graduação histopatológica ser mais difundida (Kiupel; Camus, 2019), existem métodos alternativos utilizando a citologia, tal como sugerido por Paes e colaboradores (2022). O prognóstico pode ser reservado, uma vez que, apesar da ressecção cirúrgica e tratamento quimioterápico serem eficientes, não são incomuns formas metastáticas, que são fatais em grande parte dos casos (Poggiani et al., 2012).

Os carcinomas consistem em um grupo abrangente de proliferações neoplásicas que se originam da camada epitelial e atingem órgãos e glândulas (adenocarcinomas) em diversas partes do corpo (Avery et al., 2022). Os tumores mamários são os mais incidentes sobre cadelas e, dentre os tipos histopatológicos, há predomínio de diferentes formas, incluindo, adenocarcinoma, carcinosarcoma, carcinoma sólido, dentre outros (Ežerskyte et al., 2011). A classificação dos tumores de mama pode ser laboriosa, uma vez que existem inúmeras possibilidades diagnósticas, levando Goldschmidt e colaboradores (2011) a proporem um sistema que inclui as seguintes divisões: neoplasias epiteliais malignas, sarcomas, carcinosarcomas, neoplasias benignas, hiperplasias e displasias, neoplasias e hiperplasias mamilares. Por outro lado, carcinomas hepatocelulares consistem nas neoplasias hepáticas de maior incidência, sendo comumente relatadas alterações laboratoriais, tais como anemia, distúrbios plaquetários e aumento da atividade sérica das enzimas ALT, AST, ALP e GGT (Liptak et al., 2004). Já os carcinomas de células transicionais consistem nos tumores vesicais de maior importância nos cães. Apesar de sua baixa incidência, comumente cursam com infecções oportunistas e formas invasivas, que atingem a bexiga e órgãos próximos, tornando a abordagem terapêutica desafiadora (Budreckis et al., 2015; Fulkerson; Knapp, 2015).

Os tumores melanocíticos são comuns em cães de idade avançada e compreendem a formação de lesões na cavidade oral, pele e dígitos mais comumente (Brockley; Cooper; Bennett, 2012). A proliferação neoplásica dos melanócitos pode ser maligna (melanoma) ou

benigna (melanocitoma), sendo mais frequente a associação entre melanomas e as lesões localizadas nos dígitos e na boca (Dees et al., 2013). Melanomas são tidos como os cânceres de pele mais agressivos e resistentes à quimioterapia em cães e, apesar de não haver consenso sobre possíveis fatores determinantes, existem suspeitas acerca da influência da exposição solar, contato com agentes químicos e influência da genética sobre o desenvolvimento destes tumores (Nishiya et al., 2016). O estadiamento proposto pela OMS leva em conta aspectos como diâmetro do tumor primário, acometimento de linfonodos e presença de metástases em órgãos distantes, o que permite a diferenciação em estágios I, II, III e IV (Polton et al., 2024). Tumores melanocíticos malignos em humanos e animais compartilham similaridades histopatológicas e clínicas, incluindo a agressividade, o que motiva a utilização dos cães como modelos de estudo, especialmente pelo fato de que a doença de ocorrência natural apresenta maior complexidade do que a induzida em modelos experimentais (Simpson et al., 2014).

Assim como observado em proliferações melanocíticas, as neoplasias oriundas de células da parede vascular podem ter apresentação benigna (hemangioma) ou maligna (hemangiossarcoma), estando a ocorrência desta última mais relacionada aos cães de idade avançada, especialmente nos pertencentes às raças pitbull, boxer, beagle e dálmata (De Nardi et al., 2023). Hemangiossarcomas apresentam comportamento agressivo e podem acometer órgãos internos como baço, fígado e coração ou, menos frequentemente, desenvolverem-se no tecido cutâneo (Liptak; Forrest, 2013). Dentre as neoplasias esplênicas, o hemangiossarcoma é tido como o mais frequente, sendo estimado índice metastático de cerca de 80% por alguns autores, sobretudo em órgãos como pulmões e fígado (Das et al., 2020). Alterações hematológicas e hemostáticas destacam-se entre os achados laboratoriais, o que é correlacionado aos danos endoteliais e vasculares induzidos pela proliferação celular, não sendo incomum o desenvolvimento de coagulação intravascular disseminada-CIVD (Kim; Hong; Suh, 2019).

Os tumores hepatoides, assim referidos devido à similaridade morfológica entre células hepatoides e hepatócitos, são proliferações da glândula hepatoide, que é uma forma modificada da glândula sebácea (Rodigheri; Daleck; De Nardi, 2016). A maior parte dos tumores são perianais, entretanto, há presença da glândula hepatoide em outros locais do corpo, não sendo incomuns neofomações nos membros pélvicos, dorso e prepúcio (Turek; Withrow, 2013). São mais relatados em cães machos inteiros, reforçando a hipótese da possível influência de

hormônios andrógenos sobre o desenvolvimento (Sabattini et al., 2019). Existem quatro tipos de tumores hepatoides: adenoma, hiperplasia, carcinoma e epiteloma, sendo os dois primeiros de comportamento benigno e os demais, malignos. Estima-se que hiperplasias e adenomas hepatoides correspondam à até 18% dos tumores de pele nos cães, sendo mais reportados em cães das raças beagle, husky siberiano e cocker spaniel (Gross et al., 2005). Apesar da maior ocorrência de formas benignas, ao exame citológico pode ser difícil o reconhecimento de epitelomas e carcinomas hepatoides, tendo McCourt e colaboradores (2018) relatado doença metastática em cão poodle acometido por tumor perianal compatível com adenocarcinoma, que apresentou pleomorfismo celular discreto.

2.2 Alterações laboratoriais no câncer

As particularidades hematológicas do paciente oncológico, de maneira geral, envolvem variações nas contagens celulares, alterações morfológicas e distúrbios funcionais das células sanguíneas. Estas alterações devem ser acompanhadas de forma minuciosa, pois podem ter valor prognóstico ao paciente e, em alguns casos, exigirem intervenção terapêutica específica, além do tratamento oncológico (Childress, 2012). Dentre os eventos desencadeados pelos diferentes tipos de câncer, destaca-se o processo inflamatório, que é responsável por ocasionar leucocitoses, predominantemente neutrofílicas, em meio a neoplasias malignas (Watabe et al., 2011). O debate acerca do elo entre inflamação e câncer não é recente, tendo Balkwill e Mantovani (2001) discutido sobre a influência de linfócitos, células dendríticas e macrófagos associados a tumores (TAM) sobre o microambiente tumoral, estando a progressão tumoral e a formação de vasos sanguíneos ligados à liberação de citocinas e fatores de crescimento pelos leucócitos.

Em estudo conduzido por Itoh et al. (2009), ao avaliarem o perfil imunológico de cães portadores de cânceres de diferentes origens, além da leucocitose neutrofílica, foi constatada leucopenia e predomínio de resposta imune humoral, possivelmente influenciada pela supressão de substâncias inflamatórias à atividade de linfócitos da classe Th1. Além de atuarem na manutenção da hemostasia, as plaquetas participam efetivamente do processo inflamatório, seja através da ativação de leucócitos ou por meio da degranulação e liberação de substâncias microbidas (Jenne; Kubes, 2015). A utilização das razões N/L e PLQ/L como alternativa aos marcadores inflamatórios convencionais tem se mostrado promissora, especialmente para a

predição prognóstica, não apenas ao câncer, como em meio a distúrbios cardiovasculares e, até mesmo, comportamentais (Balta; Ozturk, 2014; Mazza et al., 2018).

A alanina amino transferase (ALT) está presente de forma abundante no citoplasma dos hepatócitos de cães e gatos. O aumento de sua atividade sérica é associado às lesões celulares hepáticas, contudo é importante descartar possíveis alterações musculares, uma vez que apresenta isoenzima em menor proporção neste tecido (Alisson, 2022). Presente no citoplasma e mitocôndria de hepatócitos e miócitos, incluindo cardiomiócitos, a aspartato amino transferase (AST) apresenta atividade sérica elevada em meio a lesões celulares letais ou subletais (Stockham; Scott, 2008). A razão ALT/AST foi primeiramente descrita por De Ritis e colaboradores (1965) como uma ferramenta diagnóstica para diferenciação entre hepatites virais e outras hepatopatias, baseando-se na divisão da atividade sérica destas duas enzimas hepáticas comumente empregadas na avaliação laboratorial do fígado. Desde então, esta medida tem sido considerada na distinção de quadros de doenças hepáticas diversas, em especial naquelas provocadas por efeitos a longo prazo do consumo de álcool (Botros; Sikaris, 2013). A razão De Ritis pode ser aplicável também na avaliação de outros tecidos, inclusive os rins, uma vez que, em determinados casos, pode apresentar-se elevada concomitantemente a outros achados de lesão renal, incluindo o aumento simultâneo de ureia e creatinina (Zygnier et al., 2012).

As fosfatases alcalinas (ALPs) formam um grupo enzimático que se divide em duas principais isoenzimas: intestinal (IAP) e tecidual (TNAP). Dentro desse grupo, encontramos isoformas específicas, como a hepática (LALP), óssea (BALP), renal e placentária, além da isoforma induzida por glicocorticoides (CALP), que é exclusiva da espécie canina (Zaher et al., 2020). O aumento da atividade das ALPs está mais frequentemente associado às isoformas hepática e óssea, uma vez que as demais apresentam meia-vida curta, o que torna improvável que influenciem significativamente a atividade sérica (Garzotto et al., 2008). A gama glutamil transferase (GGT) é outra enzima de indução, encontrada principalmente em células hepáticas, especialmente no epitélio do ducto biliar. A elevação da atividade sérica da GGT está relacionada a danos celulares e colestase, e a enzima também pode ser detectada na urina, associada à liberação de células epiteliais tubulares (Alisson, 2022).

Os distúrbios hepáticos podem ter diferenciação difícil, uma vez que as alterações laboratoriais encontradas podem ser semelhantes. É crescente o uso da razão ALB/ALP para a

avaliação hepática em pesquisas na medicina, sendo considerada marcador prognóstico em meio a alguns cânceres (Mathold et al., 2024). Baixas razões ALB/ALP podem estar associadas à hipoalbuminemia concomitante à níveis normais ou aumentados de fosfatase alcalina. Por ser sintetizada no fígado, a diminuição na concentração sérica de albumina é ligada aos quadros de diminuição ou perda na função hepática (Kim et al., 2017). Já a razão GGT/ALP tem sido apontada como ferramenta útil na diferenciação de quadros de hepatopatias humanas ocasionadas por diferentes etiologias (Anand; Mallick, 2019). Até o momento não existem estudos publicados aplicando esta medida diagnóstica na medicina veterinária.

3. MATERIAL E MÉTODOS

A seleção de casos foi realizada a partir da consulta de dados de atendimento no sistema integrado do Hospital Veterinário (HV) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Para a composição do Grupo 1 (n=25) foram selecionados indivíduos aleatórios da espécie canina, acometidos por doenças não-neoplásicas. O Grupo 2 (n=151) compreendeu apenas casos oncológicos, tendo como base a confirmação diagnóstica citológica e/ou histopatológica. Em ambos os casos foram coletados resultados de exames hematológicos e bioquímicos, considerando o primeiro e último atendimento do animal, independentemente da duração do intervalo de tempo ou do tratamento realizado. No G2 os valores considerados *outliers* ou atípicos, por apresentarem grande variação frente aos demais, foram excluídos durante a realização de determinadas comparações de diferentes parâmetros hematológicas e bioquímicas.

Estabeleceu-se como controle o Grupo 3 (n=169), constituído por cães considerados “hígidos”, sendo por vezes assim referido ao longo do trabalho. Estes animais foram avaliados clínica e laboratorialmente a fim de que fossem descartados quaisquer sinais de doença aguda ou crônica estabelecidas.

3.1 Análises hematológicas e bioquímicas

Os exames hematológicos foram realizados no Laboratório de Patologia Clínica Veterinária do HV/UFMG de forma semi-automatizada, utilizando contador hematológico Icounter 3D® (DIAGNO) aliado à determinação do hematócrito pelo método manual, utilizando microcentrifuga. Realizou-se leitura do esfregaço sanguíneo para determinação de contagens leucocitárias diferenciais, estimativa de plaquetas e avaliação morfológica celular.

Foram consideradas as seguintes variáveis: concentração de hemácias (He), de hemoglobina (Hb), hematócrito (Ht), amplitude de distribuição de hemácias (RDW), contagem de leucócitos totais (Leu), contagens diferenciais absolutas (neutrófilos/bastonetes, linfócitos, eosinófilos, monócitos e basófilos) e contagem plaquetária (PLQ).

As análises bioquímicas ocorreram de forma semiautomática no analisador COBAS® Mira Plus (Roche), tendo como reagentes os produtos veterinários da empresa Biotécnica. Dentre as análises séricas estavam: amilase (AMY), alanina aminotransferase (ALT), albumina (ALB), creatinina (CRE), aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina (ALP), gama glutamil transferase (GGT), glicose (GLI), proteínas totais (PROT) e ureia (URE). Para assegurar a confiabilidade dos resultados, empregou-se a metodologia de controle de qualidade do laboratório em questão, que é certificado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

3.2 Estatística

Com os dados planilhados para cada conjunto de variáveis, foram empregados testes de normalidade e homoscedasticidade (Kolmogorov-Smirnov). Variáveis com comportamento de normalidade foram submetidas ao teste de análise de variância (ANOVA), com pós teste Tukey e, as que não apresentaram comportamento normal, mesmo após tentativa de adequação (log-10) foram submetidas ao teste não paramétrico Kruskal-Wallis, com pós teste de Dunn, quando necessário. Inicialmente foram comparados os três grandes grupos para cada variável individual, depois segmentou-se o grupo de cães com câncer por tipo e refez-se a estatística anteriormente descrita. Para todos os testes utilizados a margem de significância adotada foi de 5%. Com o objetivo de prever evolução também se calculou a % de variação entre o primeiro e o último exame realizado de alguns dos pacientes oncológicos e com doenças não neoplásicas.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

No Gráfico 1 é feita a caracterização do grupo não-oncológico da seguinte forma: doenças do trato urinário (3/25), inflamatórias (3/25), neuro-ortopédicas (4/25), cardiovasculares (2/25), infecciosas (8/25), hepáticas (2/25) e endócrinas (3/25). No caso do Grupo 2 (Gráfico 2) foi feita diferenciação quanto à origem dos tumores em: melanocíticos (25/152), células redondas (57/152), mesenquimais (33/152) e epiteliais (33/152), sendo necessária uma categoria à parte para casos em que haviam mais de um tipo neoplásico. Dentre

os animais com múltiplos tumores (4/152), três deles apresentavam associação entre tumores epiteliais e mesenquimais, enquanto o outro animal apresentava neoplasia epitelial concomitantemente à tumor de células redondas.

Gráfico 1: Classificação do grupo de cães portadores de doenças não-oncológicas (G1)

Grupo 1 n=25

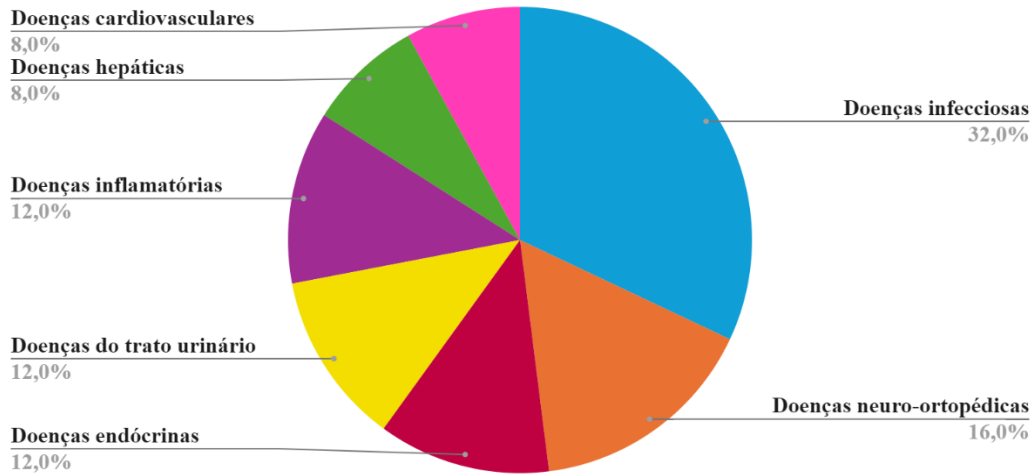
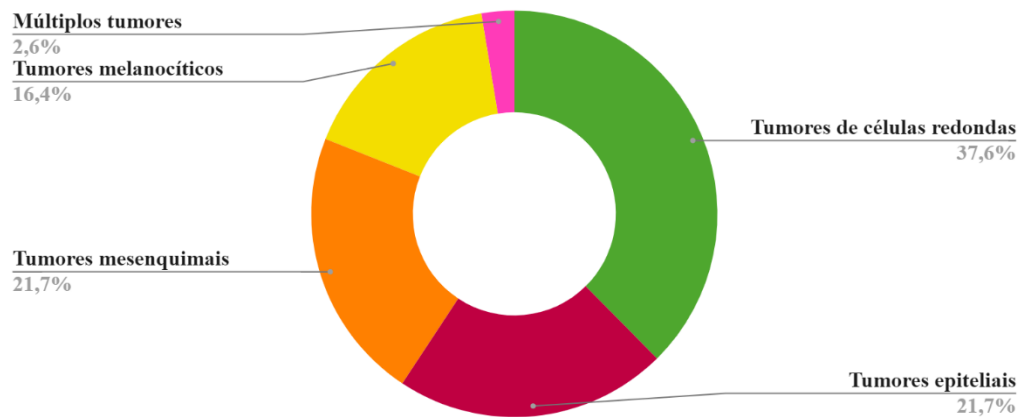


Gráfico 2: Classificação da origem das neoplasias apresentadas pelos cães do grupo neoplásico (G2)

Grupo 2 n=152



4.1. Análise dos parâmetros hematológicos

A partir da comparação de valores hematológicos entre os grupos (Tabela 1), observou-se redução em parâmetros de série vermelha mais pronunciada em indivíduos do Grupo 1. Estes

animais apresentaram valores de hematócrito com redução próxima de 20% em relação aos cães hígdidos, enquanto em casos oncológicos esta redução foi de 17,65%.

Não houve diferença estatística significativa entre as alterações na série eritroide apresentadas entre doentes neoplásicos e não-neoplásicos. Apesar disso, as anemias são frequentes em pacientes oncológicos, sendo associadas ao menor tempo de sobrevida em alguns cânceres (Miller, 2009). A tendência à anemia observada nos doentes não-neoplásicos, por sua vez, pode estar associada à maior prevalência de doenças infecciosas (32%), dentre elas a leishmaniose visceral canina (LVC). A LVC, associada ou não a coinfeções por hemoparasitos, é frequentemente associada à ocorrência de anemia, havendo relatos em literatura de aplasia de linhagem eritroide associada à doença (Figueredo, 2012; Momo, 2014).

Tabela 1: Parâmetros hematológicos de cães subdivididos em portadores de doenças não-neoplásicas (G1), neoplásicas (G2) e considerados hígdidos (G3)

Parâmetro	Grupo 1 n=25	Grupo 2 n=152	Grupo 3 n=169	Referências ^{***}
Eritrócitos*	5,77 ± 1,26 ^b	6,05 ± 1,37 ^b	6,99 ± 0,88 ^a	6 a 8,3 x 10 ⁶ cél/μL
Hemoglobina*	13,26 ± 3,18 ^b	13,97 ± 3,58 ^b	16,58 ± 1,80 ^a	14,4 a 19,4 g/dL
Hematócrito*	39,48 ± 9,25 ^b	41,03 ± 9,72 ^b	50,28 ± 5,07 ^a	39 a 54%
RDW*	15,9 ± 4,78 ^b	14,29 ± 2,5 ^{ab}	14,37 ± 0,73 ^a	11,3 a 14,5
Leucócitos totais ^{**}	14.000 ^a SE = 2,68	9.540 ^b SE = 661,26	10.000 ^c SE = 233,63	6.000 a 14.300 cél/μL
Neutrófilos ^{**}	11.000 ^{ab} SE = 2,36	6.975 ^{bc} SE = 781,06	6.387 ^c SE = 580,86	3.400 a 9.500 cél/μL
Linfócitos ^{**}	2.000 ^c SE = 65,29	1.149 ^b SE = 109,52	2.403 ^a SE = 204,99	1.500 a 4.000 cél/μL
Eosinófilos ^{**}	2.000 ^c SE = 48,39	280 ^b SE = 38,51	617 ^a SE = 107,27	100 a 1.100 cél/μL
Monócitos ^{**}	268 ^a SE = 63,87	436 ^a SE = 51,95	366 ^a SE = 1072,44	200 a 900 cél/μL
Plaquetas*	279.040 ± 179,65 ^{ab}	327.380 ± 157,51 ^a	206.100 ± 25,77 ^b	220.000 a 480.000 cél/mL
N/L*	13,76 ± 15,58 ^a	10,72 ± 13,53 ^a	3,12 ± 1,93 ^b	-
PLQ/L*	257,98 ± 191,74 ^a	348,53 ± 545,5 ^a	115,31 ± 88,02 ^b	-

RDW- Amplitude de distribuição de hemácias; N/L- razão neutrófilos: linfócitos; PLQ/L- razão plaquetas: linfócitos. Letras diferentes na mesma linha representam diferença estatística (p<0,05).

Grupo 1 (G1) n=25; Grupo 2 (G2) n=152; Grupo 3 (G3) n=169.

*Média ± Desvio padrão (SD) **Mediana seguida de Erro padrão (SE) ***Valores de referência: McCourt; Rizzi (2022).

A resposta leucocitária em animais acometidos por doenças não-neoplásicas foi estatisticamente maior que o verificado no grupo com neoplasia, tendo sido obtidas contagens globais medianas de 14.000 células/uL e 9.540 células/uL, respectivamente. Este achado foi diferente do observado em estudo desenvolvido por García-Sancho et al. (2014), em que não

houve diferença entre as contagens leucocitárias de animais com câncer em comparação aos acometidos por doença gastrointestinal crônica, alterações cutâneas e dentárias. Quando comparados aos hígidos, os animais acometidos por tumores apresentaram aumento discreto na contagem global leucocitária (9,48%), o que é semelhante ao observado por Itoh e colaboradores (2009).

Dentre os principais mecanismos desencadeadores de leucocitose destacam-se os processos inflamatórios, que podem, inclusive, ser estimulados pela presença de alguns tipos de câncer (Stockham; Keeton; Szladovits, 2003). A propensão à leucocitose em animais do grupo não-neoplásico pode estar ligada a quadros inflamatórios e/ou resposta fisiológica ao estresse, uma vez que grande parte das etiologias levantadas cursa com este tipo de alteração, em especial as endocrinopatias (12%), como o Diabetes melito, além de desordens inflamatórias (12%), como o exemplo da pancreatite.

Em casos neoplásicos podem ser observados tanto aumentos quanto diminuições na contagem de leucócitos, a depender do tipo de neoplasia e da classificação. Além de quadros leucêmicos associados a linhagem linfoide, como na leucemia linfoblástica aguda (LLA) e em estágios avançados de linfoma, podem ocorrer também síndromes paraneoplásicas que atingem especificamente neutrófilos, o que já foi relatado em meio a tumores renais e alguns tipos de carcinoma (Childress, 2012). Outro cenário possível envolve o decréscimo em leucócitos circulantes associado aos efeitos de agentes quimioterápicos, uma vez que estes induzem inibição em diferentes etapas da divisão celular (Schnelle; Barger, 2012).

Houve resposta neutrofílica estatisticamente superior no Grupo 1, o que pode ser atribuído a diversos motivos, inclusive à inflamação associada ao estresse e à obesidade, que são distúrbios comuns a pacientes portadores de condições crônicas de ordem endócrina e cardíaca, por exemplo (Lontchi-Yimagou et al., 2013). A concentração de neutrófilos no sangue pode auxiliar no estabelecimento de possíveis prognósticos, sendo importante que a avaliação destas células não seja apenas numérica, uma vez que é preciso considerar a presença de alterações morfológicas sugestivas de toxicidade (Breheny et al., 2020).

Em ambos os casos a contagem absoluta de linfócitos foi cerca de 50% menor nos dois grupos, quando comparados aos parâmetros de cães hígidos ($p < 0,05$). A redução no percentual de linfócitos pode ocorrer para um retorno à normalidade nos níveis celulares, consistindo em

fator de bom prognóstico, especialmente nos animais que estiveram expostos a quadros de inflamação intensa e estresse (Hamouzová et al., 2023). Em contrapartida, nos estudos de oncologia humana, levantou-se a possibilidade de a redução de linfócitos significar um mau indício sobre a progressão de determinadas neoplasias, possivelmente pela redução na capacidade de resposta imunológica (Ménétrier-Caux et al., 2019).

Diferentemente do observado em estudo de Guija-de-Arespacochaga et al. (2022), onde valores maiores de eosinofilia foram ligados a cães com câncer, as contagens de eosinófilos foram superiores em meio a outras doenças (mediana: 2.000 células/ μ L) ($p < 0,05$). A relação entre a resposta eosinofílica e as infecções parasitárias e fúngicas é bem consolidada na literatura humana e veterinária, sendo um achado frequente (O'Connell; Nutman, 2015). É preciso considerar também as alterações gastroentéricas devidas à migração e/ou ativação de eosinófilos em órgãos deste sistema, que originam desde quadros de esofagite, até o acometimento simultâneo de mais de uma porção do trato, como nas gastroenterocolites (Sattasathuchana; Steiner, 2014).

Em relação aos monócitos, apesar de terem sido verificadas maiores contagens em animais com câncer (mediana: 436 células/ μ L), este dado não se apresentou estatisticamente significativo. Tem sido frequente a publicação de pesquisas avaliando o papel destas células no câncer, seja através da determinação de contagens absolutas ou a partir da razão monócito/linfócito (M/L). Neste sentido, Sottnik e colaboradores (2010) constataram que números mais elevados de monócitos na circulação, antes da instituição de tratamento para osteossarcoma, podem colaborar para diminuição do tempo livre de doença em cães.

Não foram visualizadas variações expressivas na contagem plaquetária entre os grupos, mas de maneira geral as contagens de animais doentes apresentaram valores médios pouco superiores aos dos hígidos. Diante destas variações, a N/L apresentou aumento nos animais doentes em comparação aos hígidos, sendo os resultados superiores naqueles acometidos por doenças não-neoplásicas. Assim como observado por Hodgson, Llewellyn e Schaeffer (2018), neste estudo não houve diferença estatística na N/L entre cães doentes, estejam eles acometidos por causas neoplásicas ou não.

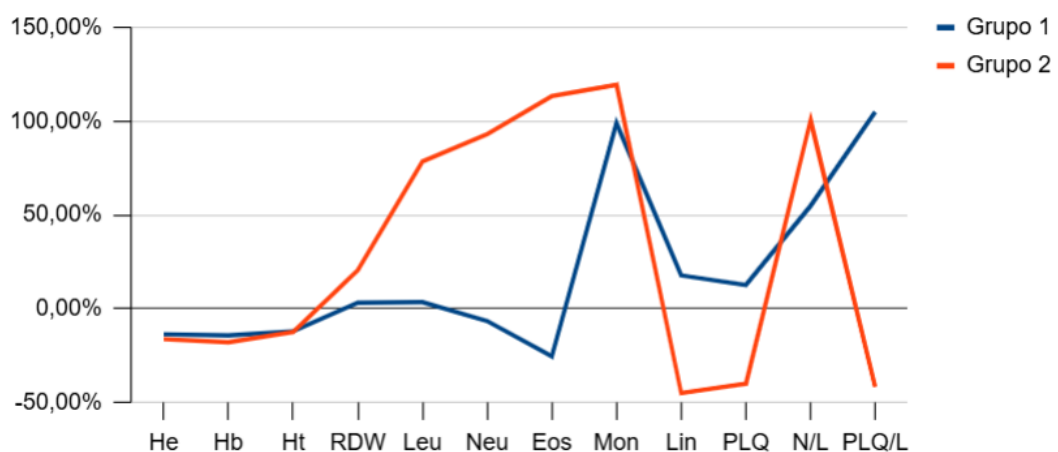
A razão PLQ/L foi superior entre casos neoplásicos quando comparados aos indivíduos dos demais grupos, com diferença estatística em relação ao Grupo 3. Em trabalho desenvolvido

por Rejec e colaboradores (2017), ao compararem cães acometidos por doença periodontal e por tumores orofaríngeos, também foi observado resultado superior no grupo com neoplasia. Ao comparar cães hígidos e acometidos por pancreatite aguda (mediana: 257 células/ μL), Neumann (2015) também encontrou resultados de PLQ/L similares aos deste estudo (média: 348,53 células/ μL). Os resultados aumentados de PLQ/L podem ocorrer em razão do papel das plaquetas no processo inflamatório, entretanto, como não foram observados valores aumentados nos animais doentes, não é possível descartar que isto seja uma consequência das baixas contagens linfocitárias.

4.1.1. Análise de evolução dos parâmetros hematológicos

Nas análises com intervalo de tempo, constatou-se baixa variação em parâmetros da série vermelha entre os grupos testados, com exceção do RDW (Gráfico 3). No grupo oncológico houve aumento de 20,32%, o que vai ao encontro do que tem sido observado em pacientes humanos portadores de diferentes tipos de câncer (Salvagno et al., 2014). Em contrapartida, num estudo desenvolvido por Martinez e colaboradores (2019), ao analisarem cães com diferentes doenças, incluindo linfoma multicêntrico, os maiores valores de RDW foram associados a um distúrbio de etiologia não-neoplásica, no caso a anemia hemolítica imunomediada.

Gráfico 3: Variação hematológica (primeiro e último exames) de pacientes caninos com câncer ou outras doenças não neoplásicas, comparados a parâmetros de cães considerados hígidos



Grupo 1 (G1) n=25; Grupo 2 (G2) n=152; Grupo 3 (G3) n=169

He- Concentração de hemácias; Hb- Teor de hemoglobina; Ht- Hematócrito; RDW- Amplitude de distribuição de hemácias; Leu- Contagem de leucócitos totais; Neu- Contagem absoluta de neutrófilos; Eos- Contagem absoluta de eosinófilos; Mon-

Contagem absoluta de monócitos; Lin- Contagem absoluta de linfócitos; PLQ- Contagem plaquetária; N/L- razão neutrófilos/linfócitos; PLQ/L- razão plaquetas/linfócitos.

Quanto às alterações temporais em série branca observou-se contagens globais próximas às de animais hígidos nos pacientes do Grupo 1, ao passo que os animais acometidos por neoplasias mantiveram a leucocitose, chegando a apresentar aumentos em torno de 78,52%. Em outras doenças houve diminuição discreta no percentual de neutrófilos e aumento de linfócitos. Nos casos oncológicos foi observado comportamento inverso, uma vez que a contagem de neutrófilos aumentou (93,02%), enquanto o valor de linfócitos reduziu (45,19%). A variação temporal sobre neutrófilos e linfócitos refletiu sobre valores superiores para N/L dos casos oncológicos. O aumento da N/L, em se tratando de pacientes com câncer, pode representar um desbalanço entre as respostas imunológicas pró e anti-tumorais (Kwon et al., 2012).

As contagens plaquetárias dos doentes não-neoplásicos em evolução temporal foram pouco maiores, enquanto nos pacientes com câncer foi verificada diminuição de até 40,17%, em comparação aos animais hígidos. A trombocitopenia é um agravante na abordagem quimioterápica, uma vez que, especialmente no tratamento de distúrbios hematopoiéticos, a diminuição plaquetária pode ser significativa (Liebman, 2014). Por fim verificou-se aumento em PLQ/L no Grupo 1 (104,9%), enquanto nos casos oncológicos foi verificada redução (41,8%), o que possivelmente está associado à redução na contagem de ambas as células.

4.1.2 Parâmetros hematológicos comparados por neoplasia

Quanto à análise comparada entre os diferentes tipos de neoplasias, foram constatadas alterações mais pronunciadas na série vermelha em casos de linfoma (Tabela 2). Quando considerados valores de animais hígidos, os pacientes com linfoma apresentaram resultados reduzidos em hemácias (18,41%), hemoglobina (23,98%) e hematócrito (29,29%) (Gráfico 4). O valor médio de Ht em cães com linfoma neste estudo foi de 35%, o que é menor que o obtido na pesquisa conduzida por Mutz e colaboradores (2015), em que o valor mediano dos 77 cães acometidos por linfoma multicêntrico foi de 40,8%.

Tabela 2: Comparação de parâmetros hematológicos entre diferentes tipos de neoplasias caninas

Parâmetro	LINF n=28	MAST n=28	TH n=24	HSA n=25	MLN n=25	CARC n=7	Referência**
Hemácias	5,26 ± 1,41 ^b	6,56 ± 1,10 ^{ac}	6,48 ± 1,04 ^{ac}	5,79 ± 1,51 ^{bc}	6,42 ± 1,21 ^{ac}	6,36 ± 1,46 ^{ac}	6 a 8,3 x 10 ⁶ cél/μL
Hemoglobina	12,25 ± 3,77 ^c	13,81 ± 3,66 ^{bc}	14,92 ± 2,65 ^{ab}	13,27 ± 4,24 ^{bc}	14,85 ± 3,17 ^{ab}	14,4 ± 3,42 ^{bc}	14,4 a 19,4 g/dL
Hematócrito	35,0 ± 9,99 ^b	44,39 ± 6,48 ^a	43,25 ± 8,13 ^a	38,99 ± 11,37 ^{ab}	43,48 ± 8,56 ^a	44 ± 9,38 ^a	39 a 54%
RDW	14,4 ± 0,7 ^a	15,9 ± 4,8 ^a	14,5 ± 1,4 ^a	13,4 ± 1,1 ^a	13,9 ± 0,8 ^a	14,6 ± 0,42 ^a	11,3 a 14,5
Leucócitos totais**	10.500 ^b SE = 1929	8.845 ^b SE = 911,29	12.050 ^b SE = 1462,9	11.700 ^{ab} SE = 869,17	9.500 ^b SE = 1174,2	12.000 ^a SE = 3,52	6.000 a 14.300 cél/μL
Neutrófilos**	8.505 ^{ab} SE = 1589,87	6.687 ^b SE = 811	8.158 ^{ab} SE = 3587,5	8.906 ^{ab} SE = 762,89	7.395 ^{ab} SE = 1548,11	9.000 ^a SE = 3,47	3.400 a 9.500 cél/μL
Linfócitos**	735 ^{bc} SE = 424,43	1424 ^{ab} SE = 175,7	1.741 ^{ac} SE = 219,37	1.351 ^{abc} SE = 184,52	1.233 ^{abc} SE = 171,34	1.000 ^c SE = 63,22	1.500 a 4.000 cél/μL
Eosinófilos**	64,5 ^c SE = 62,16	258 ^b SE = 64,94	380 ^a SE = 173,88	288 ^{ab} SE = 23,05	426 ^a SE = 78,96	125 ^b SE = 61,57	100 a 1.100 cél/μL
Monócitos**	355 ^a SE = 110,48	302 ^a SE = 113,32	490 ^a SE = 128	391 ^a SE = 69,54	520 ^a SE = 186,47	454 ^a SE = 136,38	200 a 900 cél/μL
Plaquetas	288.900 ± 162.140 ^b	339.500 ± 149,32 ^{ab}	334.460 ± 119,66 ^{ab}	269.880 ± 116,16 ^b	399.080 ± 148,35 ^a	343.570 ± 217,54 ^a	220.000 a 480.000 cél/mL
N/L	16,07 ± 390,36 ^a	7,14 ± 86,44 ^b	13,09 ± 360,75 ^b	8,53 ± 48,06 ^{ab}	7,29 ± 63,47 ^b	10,4 ± 9,55 ^{ab}	-
PLQ/L	398,09 ± 537,38 ^a	251,62 ± 201,04 ^{ab}	209,56 ± 138,88 ^{ab}	229,67 ± 208,7 ^b	296,84 ± 151,94 ^b	347,43 ± 346,94 ^a	-

Grupo de cães com neoplasia n=152

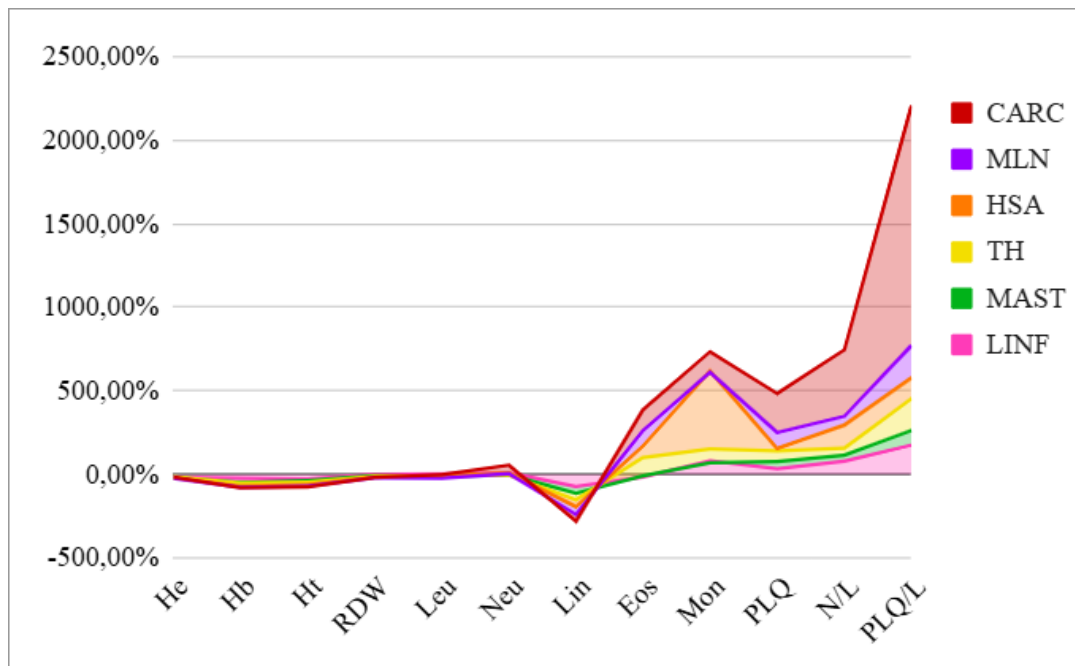
LINF- Linfoma; MAST- Mastocitoma; TH- Tumor Hepatoide; HSA- Hemangiossarcoma; MLN- Melanoma; CARC- Carcinoma; N/L- razão neutrófilos/linfócitos; PLQ/L- razão plaquetas/linfócitos.

Letras diferentes na mesma linha representam diferença estatística pelo teste de Kruskal-Wallis (p<0,05)

*Média ± Desvio padrão (SD) **Mediana seguida de Erro padrão (SE)

***Valores de referência: McCourt; Rizzi (2022).

Gráfico 4: Variação Hematológica (%) em neoplasias caninas comparada a parâmetros de cães hígidos



Grupo de cães com neoplasia n=152; Grupo de animais considerados hígidos n=169

LINF- Linfoma; MAST- Mastocitoma; TH- Tumor Hepatoide; HSA- Hemangiossarcoma; MLN- Melanoma; CARC- Carcinoma; He- Concentração de hemácias; Hb- Teor de hemoglobina; Ht- Hematócrito; RDW- Amplitude de distribuição de hemácias; Leu- Contagem de leucócitos totais; Neu- Contagem absoluta de neutrófilos; Eos- Contagem absoluta de eosinófilos; Mon- Contagem absoluta de monócitos; Lin- Contagem absoluta de linfócitos; PLQ- Contagem plaquetária; N/L- razão neutrófilos/linfócitos; PLQ/L- razão plaquetas/linfócitos.

De maneira geral houve variação discreta em leucócitos totais entre as diferentes neoplasias, tendo sido obtidos valores médios próximos entre si, estando todos dentro do intervalo de referência para a espécie canina. Na comparação aos animais hígidos, as contagens absolutas de neutrófilos entre neoplasias não apresentou variação estatística significativa, embora tenham sido observadas maiores contagens em cães com carcinomas (mediana: 9.000 células/ μ L) e menores nos casos de mastocitoma (mediana: 6.687 células/ μ L).

As contagens de linfócitos entre os cães com neoplasias apresentaram diferença estatística ($p < 0,05$). Os animais com linfoma apresentaram os menores valores para linfócitos (mediana: 735 células/ μ L), sendo seguidos por cães acometidos por carcinoma (mediana: 1.000 células/ μ L) e melanoma (mediana: 1.233 células/ μ L). A contagem de linfócitos para cães com linfoma foi menor que a obtida em outros estudos conduzidos por Mutz e colaboradores (2013).

A N/L foi superior aos valores dos indivíduos hígidos para todos os portadores de neoplasias, sendo o aumento mais expressivo em casos de tumor hepatoide (média: 13,09) e linfomas (média: 16,07), tendo sido a razão média dos pacientes acometidos por linfoma superior às obtidas em outros estudos (Mutz et al., 2013; Park et al., 2024; Henriques et al., 2021; Gavazza et al., 2024).

Apesar de terem sido constatadas contagens plaquetárias superiores às de animais hígidos, além de não ter havido diferença estatística os valores se mantiveram dentro do intervalo de referência para a espécie canina. Com exceção do mastocitoma, os demais cânceres provocaram aumentos superiores aos 100% na PLQ/L quando comparados aos parâmetros dos animais hígidos. Os maiores resultados para esta razão foram verificados nos casos de carcinoma (média: 347,43), linfoma (média: 398,09) e melanoma (média: 296,84), respectivamente. Assim como para N/L, os resultados de PLQ/L em cães com linfoma neste trabalho foram superiores aos relatados em outras pesquisas (Gavazza et al., 2024; Park et al., 2024).

Os valores médios dos indicadores hematológicos, especialmente no caso das razões calculadas, em animais com carcinoma atingiram superioridade considerável. Mesmo se tratando de um tumor de comportamento maligno importante, é preciso admitir a possibilidade de que tais aumentos possam ter sido influenciados pelo baixo número amostral deste grupo.

4.2. Análise dos parâmetros bioquímicos

Em relação às análises bioquímicas foram observadas variações nos resultados de alguns analitos avaliados de maneira individual, bem como nas três razões consideradas (Tabela 3).

Tabela 3: Parâmetros bioquímicos de cães com doenças não oncológicas (G1), oncológicas (G2) e considerados hígidos (G3).

Parâmetro	Grupo 1 n=25	Grupo 2 n=152	Grupo 3 n=169	Referência**
Ureia*	16,3 ± 116,46 ^a	37,61 ± 45,96 ^a	38,68 ± 14,29 ^a	21 a 60 mg/dL
Creatinina*	0,17 ± 2,96 ^a	0,85 ± 4,77 ^a	1,01 ± 0,35 ^a	0,5 a 1,5 mg/dL
ALT*	21,7 ± 170,84 ^a	51,03 ± 75,85 ^a	51,84 ± 40,07 ^b	0 a 102 U/L
AST*	21,6 ± 61,50 ^a	32,35 ± 38,53 ^b	33,79 ± 9,28 ^b	0 a 66 U/L
ALP*	103,3 ± 539,44 ^a	81,2 ± 312,19 ^b	61,92 ± 67,92 ^c	0 a 156 U/L
GGT*	0,4 ± 19,69 ^a	4,6 ± 23,05 ^a	3,82 ± 2,94 ^b	0 a 10 U/L
Glicose*	69,5 ± 111,48 ^a	99 ± 53,36 ^a	87,19 ± 19,92 ^b	65 a 118 mg/dL
Amilase*	370,2 ± 1455,90 ^b	1062,5 ± 522,24 ^b	819,46 ± 347,55 ^a	500 a 1500 U/L
Proteína total*	3,46 ± 1,31 ^a	6,44 ± 1,01 ^a	6,73 ± 1,18 ^a	5,4 a 7,1 g/dL
Albumina*	2,54 ± 0,44 ^b	3,09 ± 0,58 ^b	3,47 ± 0,48 ^a	2,6 a 3,3 g/dL
ALB/ALP*	0,001 ± 0,01 ^b	0,036 ± 0,32 ^c	0,13 ± 0,27 ^a	
GGT/ALP*	56,19 ± 274,77 ^a	0,750 ± 7854 ^b	0,094 ± 0,105 ^b	
AST/ALT*	0,11 ± 1,56 ^b	0,61 ± 2,22 ^{ab}	0,98 ± 0,68 ^a	

Grupo 1 (G1) n=25; Grupo 2 (G2) n=152; Grupo 3 (G3) n=169

ALT- alanina aminotransferase; AST- aspartato aminotransferase; GGT- gama glutamil transferase; ALB/ALP- razão albumina/fosfatase alcalina; GGT/ALP- razão gama glutamil transferase/fosfatase alcalina; AST/ALT- razão aspartato aminotransferase/alanina aminotransferase.

Letras diferentes na mesma linha representam diferença estatística pelo teste de Kruskal-Wallis ($p < 0,05$).

*Média ± Desvio padrão (SD) **Valores de referência (Kaneko; Harvey; Bruss, 2008).

Apesar da especificidade e sensibilidade da avaliação de função renal pela dosagem de ureia e creatinina séricas serem amplamente debatidas, a utilização deste teste aliado à presença de alterações clínicas, laboratoriais e de imagem, continua sendo recomendada por especialistas para o diagnóstico de insuficiência renal (Segev et al., 2024). As dosagens de ureia e creatinina não apresentaram diferença estatística entre os grupos, tendo sido obtidas medianas dentro do intervalo de referência para ambos os analitos no grupo com neoplasia. Este achado vai ao encontro ao relatado por Prudic e colaboradores (2018) que, ao avaliarem a ocorrência de proteinúria em 60 cães portadores de diferentes tipos de câncer, não identificaram azotemia renal em nenhum dos pacientes, determinando lesão sem disfunção.

Diferentemente do observado no grupo neoplásico, os animais acometidos por outras doenças apresentaram valores médios inferiores à referência em URE (média: 16,3) e CREAT (média: 0,17). Os baixos níveis séricos de creatinina possuem pouca relevância clínica, mas podem ser justificados em meio à perda de massa muscular, o que é comum em quadros de

caquexia (González; Silva, 2017). A redução nos níveis de ureia pode ser associada a questões nutricionais, assim como para creatinina, mas pode ser também correlacionada à perda de função hepática, o que pode ser visto em hepatopatias crônicas ocasionadas, sobretudo, por agentes infecciosos e intoxicações medicamentosas ou não (Webster et al., 2019).

Apesar da atividade sérica das três enzimas hepáticas avaliadas apresentar valores médios dentro da referência para a espécie, observou-se diferença estatística entre os indivíduos acometidos por outras doenças e os casos oncológicos, nos resultados de AST e ALP. A relação entre a hiperfosfatemia e o câncer foi bem esclarecida ao ser determinada associação entre o aumento da atividade sérica da fosfatase alcalina específica de tecido ósseo (BALP) à proliferação de células neoplásicas em tumores ósseos, em especial no osteossarcoma (Sternberg et al., 2013). Para identificar possíveis justificativas de hiperfosfatemia, além da possibilidade de determinação da concentração específica de suas isoenzimas, é preciso descartar fatores como a idade e presença de distúrbios ósseos, bem como associar este aumento à atividade sérica de outras enzimas, tais como ALT e AST (Tantary et al., 2014). Além do aumento em meio ao osteossarcoma, já foi relatada hiperfosfatemia em meio a um quadro de leucemia aguda em cão, tendo sido detectada maior atividade em BALP, o que poderia estar associado à produção e/ou liberação pelas células neoplásicas (Froment; Bédard, 2016). Não foi verificada diferença estatística entre a atividade sérica de GGT entre os grupos, tendo sido determinado valor médio considerado normal para a espécie, em ambos os casos.

Os pacientes portadores de doenças não-neoplásicas apresentaram concentração sérica de albumina discretamente inferior à referência (média: 2,54), enquanto no Grupo 2 foram obtidos valores considerados normais. Não se verificou diferença estatística entre os níveis de ALB entre estes dois grupos. Em relação à proteína total, não foi verificada variação significativa entre os grupos, estando os valores médios obtidos, em ambos os grupos, dentro do limiar de referência para a espécie. A hipoalbuminemia é um achado frequente em animais doentes e para a investigação diagnóstica é importante considerar histórico e alterações clínicas que possam sugerir a presença de nefropatias, hepatopatias, distúrbios inflamatórios e/ou hemorrágicos (Conner, 2017), estando a maior parte destes distúrbios associadas ao Grupo 1. Apesar de não ter sido constatada neste levantamento, a redução nos níveis de ALB é um achado relativamente comum em pacientes oncológicos, especialmente naqueles acometidos por tumores mamários (Duda et al., 2017; Oliveira et al., 2022).

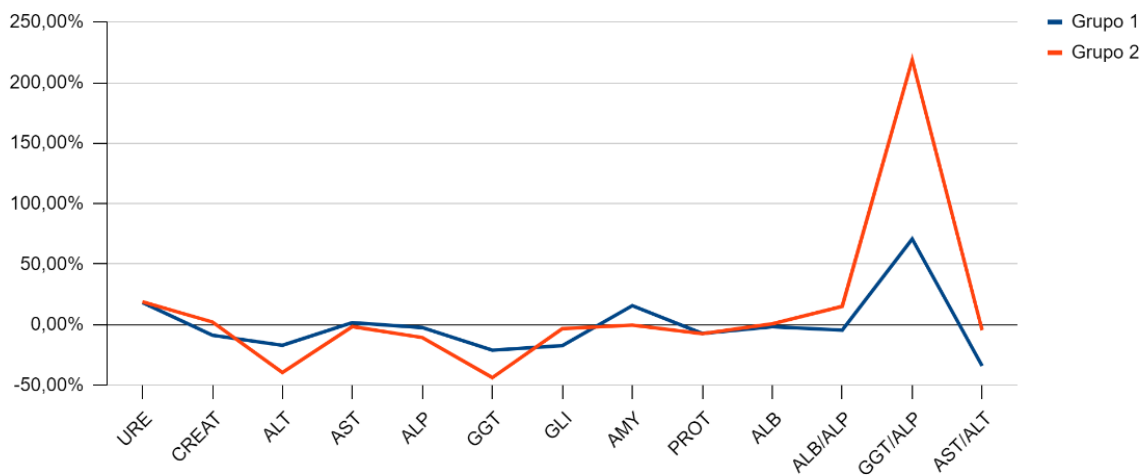
Embora a variação entre analitos bioquímicos, de forma individual entre os dois grupos tenha sido discreta, obteve-se certa discrepância em respeito às razões. Os animais acometidos por câncer apresentaram resultados de ALB/ALP (média: 0,036) inferiores aos de animais hígidos (média: 0,13) e, ao mesmo tempo, superiores aos de cães acometidos por outras doenças (média: 0,001). Em medicina humana tem sido debatida recentemente a utilização desta razão no auxílio do estabelecimento de prognóstico para pacientes críticos, pessoas com câncer e nefropatias (Xia et al., 2022). Os resultados diminuídos de ALB/ALP estão geralmente associados a piores prognósticos em pessoas com câncer, o que pode ocorrer tanto por hipoalbuminemia quanto por hiperfosfatemia, sendo ambas as condições relacionadas à inflamação e distúrbios hepáticos no geral (An; Yin; Sun, 2021). Na comparação realizada neste estudo, pode-se inferir que as doenças não-neoplásicas selecionadas apresentavam gravidade de pior prognóstico.

Em relação à razão GGT/ALP, obteve-se variação importante e estatística entre animais do grupo neoplásico e dos portadores de outras doenças, tendo sido obtidos valores superiores aos de animais hígidos (média: 0,094) em ambos os casos. Esta razão vem sendo empregada tanto para diferenciação e estabelecimento de gravidade em desordens hepáticas em humanos, quanto no estabelecimento de prognóstico no câncer (Ouyang et al., 2020). Constatou-se valor muito superior nos pacientes acometidos por outras doenças (média: 56,19) em comparação aos indivíduos com câncer (média: 0,75), o que pode estar possivelmente ligado à maior gravidade das alterações hepáticas provocadas pelas doenças em si ou por tratamentos, especialmente quando realizada corticoterapia prolongada (Yehia et al., 2013). A razão AST/ALT comportou-se de forma diferente entre os dois grupos testados, sendo obtidos resultados mais elevados em pacientes oncológicos (média: 0,61) em comparação aos cães portadores de outras doenças (média: 0,11), havendo diferença estatística neste dado. Verificou-se valor médio dos casos oncológicos inferior em comparação ao grupo de animais sadios (média: 0,98), apesar de existirem estudos correlacionando a maior atividade sérica de AST à proliferação de células neoplásicas e danos teciduais em meio ao câncer (Knittelfelder et al., 2020). Entretanto é necessário reconhecer a grande variabilidade deste dado frente aos indivíduos do grupo acometido por câncer, uma vez que o desvio padrão calculado pode ser considerado alto ($\pm 2,22$).

4.2.1. Análise de evolução dos parâmetros bioquímicos

No que diz respeito à análise temporal de parâmetros, em ambos os grupos foi observado aumento semelhante de ureia sérica (18%) e, de maneira geral, houve redução mais significativa dos analitos em indivíduos acometidos por neoplasias. Dentre as exceções estão as diminuições na concentração de glicose (17,29%), creatinina (8,71%) e albumina (1,70%), que foram superiores em casos não-neoplásicos. Observou-se ainda a redução simultânea na atividade sérica de ALT (39,43%), ALP (10,6%), AST (1,54%) e GGT (43,65%) em meio ao câncer (Gráfico 5).

Gráfico 5: Evolução bioquímica em meio ao câncer e a outras doenças não oncológicas de cães, comparados a indivíduos considerados hígidos



Grupo de cães com doenças não-neoplásicas n=25; Grupo de cães com neoplasias n=152;

Grupo de animais considerados hígidos n=169.

URE- ureia; CREAT- creatinina; ALT- alanina aminotransferase; AST- aspartato aminotransferase; ALP- fosfatase alcalina; GGT- gama glutamil transferase; GLI- glicose; AMY- amilase; PROT- proteína total; ALB- albumina; ALB/ALP- razão albumina/fosfatase alcalina; GGT/ALP- razão gama glutamil transferase/fosfatase alcalina; AST/ALT- razão aspartato aminotransferase/alanina aminotransferase.

Enquanto a razão ALB/ALP sofreu redução entre o primeiro e último atendimento dos animais do Grupo 1 (4,49%), foi observado aumento (15,17%) em indivíduos acometidos por neoplasias. Apesar de terem sido obtidos menores valores para AST/ALT em ambos os grupos, esta redução foi mais pronunciada em doentes não-oncológicos (34%) do que em animais acometidos por doenças neoplásicas (4%). Por fim houve aumento na razão GGT/ALP para ambos os casos, contudo esta mudança ocorreu de forma mais pronunciada em pacientes com câncer (218,6%), quando comparados a cães hígidos.

4.2.2. Parâmetros bioquímicos comparados por neoplasia

Os pacientes acometidos por carcinoma apresentaram resultados médios aumentados de ureia, entretanto, este dado não apresentou variação significativa entre as demais neoplasias (Tabela 4). Em relação ao perfil hepático, obteve-se resultados superiores para a atividade de ALT (média: 156,1) e ALP (média: 239,7), havendo diferença estatística significativa, bem como diferença de 351,16% e 438,65% em comparação aos parâmetros de cães considerados hígidos. No estudo conduzido por Oliveira e colaboradores (2022), considerando 43 cães portadores de diferentes tipos de carcinoma mamário, as principais alterações em bioquímica hepática concentraram-se em ALT e AST, não sendo verificada hiperfosfatemia.

Tabela 4: Parâmetros bioquímicos comparados entre neoplasias

Parâmetro	LINF n=30	MAST n=29	TH n=24	HSA n=26	MLN n=25	CARC n=7	Referência**
URE*	62,68 ± 50,17 ^a	34,61 ± 15,06 ^a	43,16 ± 27,16 ^a	42,11 ± 14,62 ^a	47,25 ± 41,4 ^a	105,46 ± 147,18 ^a	21 a 60 mg/dL
CRE*	0,84 ± 0,61 ^a	0,855 ± 0,32 ^a	0,74 ± 0,34 ^a	1,035 ± 0,43 ^a	0,86 ± 0,78 ^a	1,13 ± 2,99 ^a	0,5 a 1,5 mg/dL
ALT*	51,18 ± 62,56 ^{bc}	38,50 ± 100,86 ^{bc}	63,30 ± 69,07 ^{ab}	49,45 ± 49,58 ^{bc}	53,80 ± 45,91 ^{bc}	156,1 ± 138,18 ^{bc}	0 a 102 U/L
AST*	38,60 ± 74,45 ^{bd}	29,60 ± 16,44 ^c	31,90 ± 16,55 ^{bcd}	31,19 ± 15,69 ^{bc}	31 ± 10,63 ^{bcd}	63,1 ± 32,26 ^{bcd}	0 a 66 U/L
ALP*	78,25 ± 473,31 ^b	62,82 ± 229,55 ^{bc}	112,23 ± 202,48 ^{ab}	64,29 ± 251,41 ^{bc}	58 ± 55,42 ^c	239,7 ± 487,24 ^{ab}	0 a 156 U/L
GGT*	16,23 ± 34,30 ^{ab}	9,37 ± 18,80 ^{ab}	9,68 ± 8,89 ^a	3,74 ± 2,99 ^b	5,48 ± 3,45 ^{ab}	8,35 ± 5,06 ^{ab}	0 a 10 U/L
GLI*	96,60 ± 22,49 ^{ab}	98,80 ± 36,60 ^{ab}	103,32 ± 15,37 ^{ab}	100 ± 34,24 ^a	96,76 ± 24,63 ^{ab}	94 ± 200,28 ^{ab}	65 a 118 mg/dL
AMY*	1139,26 ± 389,81 ^a	1009,82 ± 539,15 ^{ab}	1145,49 ± 439,65 ^a	1327,71 ± 600,63 ^a	994,15 ± 307,7 ^a	1520,91 ± 1030,69 ^{ab}	500 a 1500 U/L
PROT*	6,31 ± 1,22 ^a	6,61 ± 1,01 ^a	6,40 ± 0,76 ^a	6,75 ± 1,24 ^a	6,42 ± 0,8 ^a	6,29 ± 0,91 ^a	5,4 a 7,1 g/dL
ALB*	2,96 ± 0,75 ^b	3,22 ± 0,49 ^{ab}	3,09 ± 0,55 ^{ab}	2,97 ± 0,53 ^b	3,05 ± 0,49 ^b	3,14 ± 0,56 ^{ab}	2,6 a 3,3 g/dL
ALB/ALP*	0,042 ± 0,035 ^c	0,199 ± 0,71 ^{ac}	0,034 ± 0,02 ^{bc}	0,055 ± 0,05 ^c	0,056 ± 0,03 ^{ac}	0,011 ± 0,004 ^{bc}	
GGT/ALP*	0,090 ± 0,140 ^a	3,914 ± 18,76 ^a	0,084 ± 0,08 ^a	0,066 ± 0,06 ^a	0,095 ± 0,06 ^a	0,026 ± 0,017 ^a	
AST/ALT*	1,46 ± 1,64 ^{ab}	1,58 ± 4,66 ^{ab}	0,56 ± 0,39 ^b	0,75 ± 0,43 ^{ab}	0,6 ± 0,27 ^{ab}	0,57 ± 0,47 ^{ab}	

LINF- Linfoma; MAST- Mastocitoma; TH- Tumor Hepatoide; HSA- Hemangiossarcoma; MLN- Melanoma; CARC-

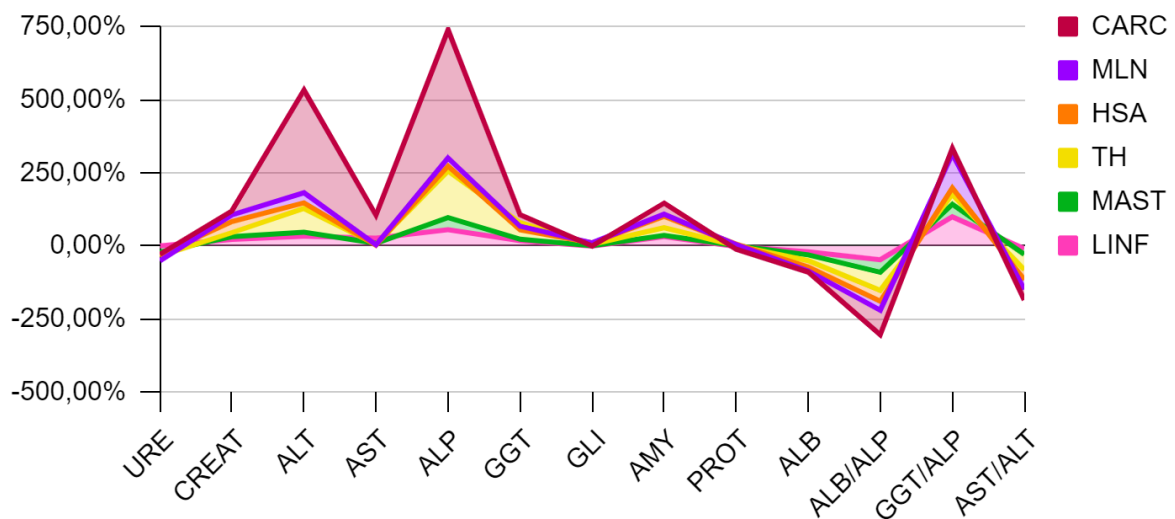
Carcinoma; URE- ureia; CREAT- creatinina; ALT- alanina aminotransferase; AST- aspartato aminotransferase; ALP- fosfatase alcalina; GGT- gama glutamil transferase; GLI- glicose; AMY- amilase; PROT- proteína total; ALB- albumina; ALB/ALP- razão albumina/fosfatase alcalina; GGT/ALP- razão gama glutamil transferase/fosfatase alcalina; AST/ALT- razão aspartato aminotransferase/alanina aminotransferase.

Letras diferentes na mesma linha representam diferença estatística pelo teste de Kruskal-Wallis ($p < 0,05$).

*Média \pm Desvio padrão (SD) **Valores de referência (Kaneko; Harvey; Bruss, 2008).

Nos cães portadores de linfoma a atividade sérica de GGT apresentou-se 17,73% superior à de cães hígidos (Gráfico 6). Da mesma forma, os valores médios das razões GGT/ALP e AST/ALT estão entre os maiores, dentre indivíduos com câncer. Apesar de alterações em bioquímica hepática serem achados relativamente comuns em cães com linfoma, é preciso levar em consideração a possibilidade de que a lesão hepatocelular e/ou colestase esteja ligada a outros fatores (Gavazza et al., 2009; Kayar et al., 2018).

Gráfico 6: Variação bioquímica de neoplasias em cães frente a parâmetros de animais hígidos



Grupo de cães com neoplasias n=152; Grupo de animais considerados hígidos n=169.

LINF- Linfoma; MAST- Mastocitoma; TH- Tumor Hepatoide; HSA- Hemangiossarcoma; MLN- Melanoma; CARC- Carcinoma; URE- ureia; CREAT- creatinina; ALT- alanina aminotransferase; AST- aspartato aminotransferase; ALP- fosfatase alcalina; GGT- gama glutamil transferase; GLI- glicose; AMY- amilase; PROT- proteína total; ALB- albumina; ALB/ALP- razão albumina:fosfatase alcalina; GGT/ALP- razão gama glutamil transferase:fosfatase alcalina; AST/ALT- razão aspartato aminotransferase:alanina aminotransferase.

Não houve alteração significativa em parâmetros isolados de cães com mastocitoma, entretanto notou-se variação expressiva nos resultados das razões calculadas, cujas médias foram as maiores dentre os casos neoplásicos (Tabela 4). As complicações gastrointestinais estão entre as alterações clínicas mais ligadas a esta neoplasia, não sendo incomuns a presença de ulcerações gástricas e necrose, bem como sangramentos nos locais de ressecção tumoral (Nardi et al., 2022). Estes achados podem motivar análises mais aprofundadas sobre alterações

laboratoriais associadas ao mastocitoma, especialmente considerando possíveis variações entre as diferentes formas (cutâneo e subcutâneo) e graduações (alto e baixo grau).

Em relação aos tumores hepatoídes, apesar de os resultados estarem dentro do limiar de referência para a espécie, a atividade sérica de algumas enzimas hepáticas apresentou-se moderadamente superior aos valores de animais hígidos. Foram constatadas atividades aumentadas em ALT (81,23%), ALP (159,21%) e GGT (56,74%), em comparação a grupo de cães considerados hígidos. No melanoma verificou-se valor de razão GGT/ALP aumentado em comparação às outras neoplasias e aos resultados de cães hígidos, sendo a variação de 116,12%. Por fim, em casos de hemangiossarcoma as razões ALB/ALP, GGT/ALP, AST/ALT apresentaram valores médios intermediários entre as demais neoplasias.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados obtidos no presente estudo reforçam a ideia de que a avaliação laboratorial diagnóstica deve ser considerada de forma individualizada para cada caso. Os analitos avaliados são bem difundidos na prática clínica e quando empregados, especialmente em conjunto sob a forma de razões, podem fornecer informações importantes sobre o quadro clínico do animal.

Espera-se que com análises mais aprofundadas seja possível estabelecer uma árvore de decisão para diagnósticos, especialmente por meio da associação entre os dados clínicos, patogenia e parâmetros laboratoriais. Apesar de não terem sido verificados resultados que diferenciam de forma significativa os parâmetros em meio ao câncer e às outras doenças, foi possível verificar alterações hematológicas e bioquímicas diversificadas entre as neoplasias, principalmente em casos de linfoma.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALISSON, Robin W. Laboratory Evaluation of the Liver. In: THRALL, Mary Anna; WEISER, Glade; ALLISON, Robin W.; CAMPBELL, Terry W. *Veterinary Hematology, Clinical Chemistry and Cytology*. 3. ed: Wiley Blackwell, 2022. cap. 27, p. 425-444. ISBN 978-1-119-28640-0.

AN, Lin; YIN, Wei-tian; SUN, Da-wei. Albumin-to-alkaline phosphatase ratio as a promising indicator of prognosis in human cancers: is it possible?. *BMC Cancer*, v. 21, ed. 1, 8 mar. 2021. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7938577/>. Acesso em: 22 out. 2024.

ANAND, Ajaya Kumar; MALLICK, Ayaz Khurram. A Comparative Study of Serum Gamma-Glutamyl Transpeptidase, Serum Alkaline Phosphatase and GGT/ALP Ratio in Different Liver Disorders. *International Journal of Contemporary Medical Research*, v. 6, ed. 9, p. 11-14, setembro 2019. Disponível em: https://www.ijcmr.com/uploads/7/7/4/6/77464738/ijcmr_2708.pdf. Acesso em: 27 out. 2024.

ARMITAGE, James O. A Clinical Evaluation of the International Lymphoma Study Group Classification of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Blood*, v. 89, ed. 11, 01 junho 1997. Disponível em: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/canjclin.55.6.368>. Acesso em: 23 out. 2024.

AVERY, Alexandria et al. The pathologic diagnosis of carcinoma in various tissues. In: ANGEL, Peggi M.; OSTROWSKI, Michael C. *Advances in Cancer Research*, 2022. v. 154, cap. 1, p. 1-14. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0065230X22000343>. Acesso em: 25 out. 2024.

AZAB, Basem et al. Pretreatment neutrophil/lymphocyte ratio is superior to platelet/lymphocyte ratio as a predictor of long-term mortality in breast cancer patients. *Medical Oncology*, v. 30, ed. 1, março 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23283648/>. Acesso em: 24 out. 2024.

BALKWILL, Fran; MANTOVANI, Alberto. Inflammation and cancer: back to Virchow?. *The Lancet*, v. 357, ed. 9255, p. 539-545, fevereiro 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11229684/>. Acesso em: 27 out. 2024.

BALTA, Sevket; OZTURK, Cengiz. The platelet-lymphocyte ratio: a simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events. *Platelets*, v. 26, ed. 7, p. 680-681, 30 dez. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25549287/>. Acesso em: 27 out. 2024.

BENNETT, Peter; WILLIAMSON, Peter; TAYLOR, Rosanne. Review of canine lymphoma treated with chemotherapy - outcomes and prognostic factors. *Veterinary Sciences*, v. 10, ed. 5, 11 maio 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2306-7381/10/5/342>. Acesso em: 23 out. 2024.

BIBBO, Jessica; RODRIGUEZ, Kerri E.; O'HAIRE, Marguerite E. Impact of Service Dogs on Family Members' Psychosocial Functioning. *The American Journal of Occupational Therapy*, v. 73, ed. 3, maio-junho 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31120842/>. Acesso em: 24 out. 2024.

BOTROS, Mona; SIKARIS, Kenneth A. The de Ritis ratio: the test of time. *The Clinical Biochemist Reviews*, v. 34, ed. 3, p. 117-130, novembro 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24353357/>. Acesso em: 27 out. 2024.

BREHENY, Craig R. et al. Neutrophilia is associated with a poorer clinical outcome in dogs with chronic hepatitis. *The Veterinary Record*, v. 187, ed. 6, p. 234-234, setembro 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31974266/>. Acesso em: 17 out. 2024.

BROCKLEY, L. K.; COOPER, M. A.; BENNETT, P. F. Malignant melanoma in 63 dogs (2001–2011): the effect of carboplatin chemotherapy on survival. *Zealand Veterinary Journal*, v. 61, ed. 1, p. 25-31, 23 ago. 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22913610/>. Acesso em: 25 out. 2024.

BUDRECKIS, D. M. et al. Bacterial Urinary Tract Infections Associated with Transitional Cell Carcinoma in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 29, ed. 3, p. 828-833, maio 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25940672/>. Acesso em: 25 out. 2024.

CHAN, Anthony W. H. et al. Albumin-to-alkaline phosphatase ratio: a novel prognostic index for hepatocellular carcinoma. *Disease Markers*, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25737613/>. Acesso em: 24 out. 2024.

CHILDRESS, Michael O. Hematologic Abnormalities in the Small Animal Cancer Patient. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 42, n. 1, p. 123-155, janeiro 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22285162/>. Acesso em: 16 out. 2024.

CONNER, Bobbi J. Treating Hypoalbuminemia. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, v. 47, ed. 2, p. 451-459, março 2017. Disponível em: [https://www.vetsmall.theclinics.com/article/S0195-5616\(16\)30103-6/abstract](https://www.vetsmall.theclinics.com/article/S0195-5616(16)30103-6/abstract). Acesso em: 22 out. 2024.

CUNHA, Simone Carvalho dos Santos et al. Radiation therapy for oral melanoma in dogs: A retrospective study. *Ciência Rural*, v. 48, ed. 4, 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cr/a/NrK5vFtw3QSnFbTsvHTFvHn/>. Acesso em: 24 out. 2024.

DE NARDI, Andriago Barboza et al. Diagnosis, prognosis and treatment of canine cutaneous and subcutaneous mast cell tumors. *Cells*, v. 11, ed. 618, 10 fev. 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2073-4409/11/4/618>. Acesso em: 23 out. 2024.

DE NARDI, Andriago Barboza et al. Diagnosis, Prognosis, and Treatment of Canine Hemangiosarcoma: A Review Based on a Consensus Organized by the Brazilian Association of Veterinary Oncology, ABROVET. *Cancers*, v. 15, ed. 7, 29 mar. 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6694/15/7/2025>. Acesso em: 25 out. 2024.

DE RITIS, Fernando et al. Biochemical Laboratory Tests in Viral Hepatitis and other Hepatic Diseases: Evaluation and Follow-Up. *Bulletin of the World Health Organization*, v. 32, ed. 1, p. 59-72, 1965. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14292063/>. Acesso em: 27 out. 2024.

DEES, D. Dustin et al. An unusual case of ocular melanosis and limbal melanocytoma with benign intraorbital extension in a dog. *Veterinary Ophthalmology*, v. 16, p. 117-122, julho 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23134502/>. Acesso em: 25 out. 2024.

DUDA, Naila C.B. et al. Paraneoplastic hematological, biochemical, and hemostatic abnormalities in female dogs with mammary neoplasms. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 37, ed. 5, p. 479-484, maio 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/pvb/a/7ksKfcN5t7WQC63Jh6sFxQk/?lang=en>. Acesso em: 22 out. 2024.

EŽERSKYTE, A. et al. The retrospective analysis of mammary tumors in dogs. *Veterinarija ir Zootechnika*, v. 53, ed. 75, p. 3-8, janeiro 2011. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/286333563_The_retrospective_analysis_of_mammary_tumors_in_dogs. Acesso em: 25 out. 2024.

FIGUEREDO, Luciana Aguiar et al. Clinical and hematological findings in *Leishmania braziliensis*-infected dogs from Pernambuco, Brazil. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, Jaboticabal, v. 21, ed. 4, p. 418-420, out-dez 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbpv/a/gm5RhF3VYwvPbRH8wfCMfWq/>. Acesso em: 16 out. 2024.

FROMENT, Remi; BÉDARD, Christian. Marked hyperphosphatasemia associated with an acute leukemia in a Great Dane. *Veterinary Clinical Pathology*, v. 45, ed. 3, p. 459-465, setembro 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27538028/>. Acesso em: 22 out. 2024.

FULKERSON, Christopher M.; KNAPP, Deborah W. Management of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in dogs: A review. *The Veterinary Journal*, v. 205, ed. 2, p. 217-225, agosto 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25747698/>. Acesso em: 25 out. 2024.

GARCÍA-SANCHO, Mercedes et al. Comparative study of peripheral blood leukocytes in healthy dogs and in dogs with cancer and inflammatory diseases. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, v. 26, ed. 2, p. 282-285, março 2014. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1040638714522464>. Acesso em: 16 out. 2024.

GARDNER, Heather L.; FENGER, Joelle M.; LONDON, Cheryl A. Dogs as a Model for Cancer. *Annual Review of Animal Biosciences*, v. 4, p. 199–222, 2016. Disponível em: <https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev-animal-022114-110911>. Acesso em: 24 out. 2024.

GARZOTTO, Caroline K. et al. Prognostic significance of serum alkaline phosphatase activity in canine appendicular osteosarcoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 14, ed. 6, p. 587-592, novembro 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11110379/>. Acesso em: 20 out. 2023.

GAVAZZA, Alessandra et al. Clinical, laboratory, diagnostic and prognostic aspects of canine lymphoma: a retrospective study. *Comparative Clinical Pathology*, v. 18, p. 291–299, 17 jan. 2009. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00580-008-0799-y>. Acesso em: 22 out. 2024.

GAVAZZA, Alessandra et al. Hematological ratios and indices in canine large B-cell lymphoma. *Open Veterinary Journal*, v. 14, ed. 4, p. 980-989, abril 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38808287/>. Acesso em: 19 out. 2024.

GEE, Nancy R. et al. Dogs supporting human health and well-being: a biopsychosocial approach. *Frontiers in Veterinary Science*, v. 8, março 2021. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/veterinaryscience/articles/10.3389/fvets.2021.630465/full>. Acesso em: 24 out. 2024.

GOLDSCHMIDT, M. et al. Classification and Grading of Canine Mammary Tumors. *Veterinary Pathology*, v. 48, ed. 1, p. 117-131, janeiro 2011. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0300985810393258>. Acesso em: 25 out. 2024.

GONZÁLEZ, Félix H. Díaz; SILVA, Sérgio Ceroni. Perfil bioquímico sanguíneo: Principais metabólitos sanguíneos e sua interpretação. In: *Introdução à bioquímica clínica veterinária*. 3. ed.: Editora da UFRGS, 2017. cap. 8, p. 463-515.

GRANO, Fernanda G. et al. Visceral mast cell tumor and mastocytosis in a dog. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*, v. 5, ed. 3, p. 142-145, 20 set. 2012. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/items/98d2c562-602e-4834-b583-cd5f870fa0ef>. Acesso em: 23 out. 2024.

GUIJA-DE-ARESPACOCCHAGA, Abigail et al. Peripheral blood eosinophilia in dogs: Prevalence and associated diseases. *Veterinary Medicine and Science*, v. 8, p. 1458–1465, 2 jun. 2022. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/vms3.832>. Acesso em: 19 out. 2024.

HA, Yun-Sok et al. Association between De Ritis ratio (aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase) and oncological outcomes in bladder cancer patients after radical cystectomy. *BMC Urology*, v. 19, ed. 1, 24 jan. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30678673/>. Acesso em: 24 out. 2024.

HAMOZOZOVÁ, Pavla et al. Lymphocyte immunophenotyping in dogs with lymphopenia of common causes. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, v. 261, julho 2023. Disponível em: <https://europepmc.org/article/MED/37331238>. Acesso em: 17 out. 2024.

HENRIQUES, Joaquim et al. Peripheral blood cell ratios as prognostic factors in canine diffuse large B-cell lymphoma treated with CHOP protocol. *Veterinary and Comparative Oncology*, v. 19, ed. 2, p. 242-252, junho 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33247533/>. Acesso em: 19 out. 2024.

HODGSON, Natasha; LLEWELLYN, Efa A; SCHAEFFER, David J. Utility and prognostic significance of Neutrophil-to-Lymphocyte ratio in dogs with septic peritonitis. *Journal of the American Animal Hospital Association*, v. 54, ed. 6, p. 351-359, nov-dez 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30272478/>. Acesso em: 18 out. 2024.

ITOH, Hiroshi et al. Evaluation of immunological status in tumor-bearing dogs. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, v. 132, ed. 2-4, p. 85-90, 15 dez. 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19464737/>. Acesso em: 18 out. 2024.

JACOBS, Terry; HOPPE, Bruce; MOORE, Frances. Visceral mast cell tumour in a dog with haemabdomen and mastocytæmia. *Journal of Small Animal Practice*, v. 48, ed. 3, p. 131-182, março 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17355616/>. Acesso em: 23 out. 2024.

JENNE, Craig N.; KUBES, Paul. Platelets in inflammation and infection. *Platelets*, v. 26, ed. 4, p. 286-292, 25 mar. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25806786/>. Acesso em: 18 out. 2024.

KANEKO, J. Jerry; HARVEY, John W.; BRUSS, Michael L. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. 6. ed.: Academic Press, 2008. 936 p.

KAYAR, Abdullah et al. Clinical features, haematologic parameters, blood serum biochemistry results and thymidine kinase activity of dogs affected by malignant lymphoma in Turkey. *The Japanese Journal of Veterinary Research*, v. 66, ed. 4, p.227-238, janeiro 2018. Disponível em: <https://encr.pw/ENtnC>. Acesso em: 22 out. 2024.

KIM, Ha-Jung; HONG, Eun-Taek; SUH, Guk-Hyun. Subcutaneous Hemangiosarcoma: The First Report in Maltese Dog. *Journal of Veterinary Clinics*, v. 36, ed. 3, p. 169-171, 30 jun. 2019. Disponível em: <https://koreascience.kr/article/JAKO201918454913738.page>. Acesso em: 25 out. 2024.

KIM, Sunghye et al. Hypoalbuminemia and Clinical Outcomes: What is the Mechanism behind the Relationship?. *The American Surgeon*, v. 83, ed. 11, p. 1220-1227, 1 nov. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29183523/>. Acesso em: 27 out. 2024.

KIUPEL, Matti; CAMUS, Melinda. Diagnosis and prognosis of canine cutaneous mast cell tumors. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 49, ed. 5, p. 819-836, setembro 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31178200/>. Acesso em: 23 out. 2024.

KNITTELFELDER, Olivia et al. The AST/ALT (De Ritis) Ratio Predicts Survival in Patients with Oral and Oropharyngeal Cancer. *Diagnostics*, v. 10, ed. 11, 19 nov. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33228184/>. Acesso em: 24 out. 2024.

KWON, Hyuk-Chan et al. Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer. *Biomarkers*, v. 17, ed. 3, p. 216-222, maio 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22424597/>. Acesso em: 19 out. 2024.

LEBLANC, Casey J. et al. Evaluation of peripheral blood neutrophil function in tumor-bearing dogs. *Veterinary Clinical Pathology*, v. 39, ed. 2, p. 157-163, junho 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20003028/>. Acesso em: 17 out. 2024.

LEE, Hakmin et al. De Ritis Ratio (AST/ALT) as a Significant Prognostic Factor in Patients With Upper Tract Urothelial Cancer Treated With Surgery. *Clinical Genitourinary Cancer*, v. 15, ed. 3, p. 379-385, junho 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27692696/>. Acesso em: 24 out. 2024.

LIEBMAN, Howard A. Thrombocytopenia in cancer patients. *Trombosis Research*, v. 133, ed. 2, p. S63-S69, maio 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24862148/>. Acesso em: 19 out. 2024.

LIPTAK, Julius M. et al. Massive hepatocellular carcinoma in dogs: 48 cases (1992-2002). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 225, ed. 8, p. 1225-1230, 15 out. 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15521445/>. Acesso em: 25 out. 2024.

LIPTAK, Julius M.; FORREST, Lisa J. Soft Tissue Sarcomas. In: WITHROW, Stephen J.; VAIL, David M.; PAGE, Rodney L. *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 5. ed: Elsevier, 2013. cap. 21, p. 356-380. ISBN 978-1-4377-2362-5.

LONTCHI-YIMAGOU, Eric et al. Diabetes Mellitus and Inflammation. *Current Diabetes Reports*, v. 13, p. 435-444, 14 mar. 2013. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11892-013-0375y?elq=e1a7b68994884d69a012c7d2d2027fa6>. Acesso em: 17 out. 2024.

MACFARLANE, L. et al. Diagnostic value of neutrophil-lymphocyte and albumin-globulin ratios in canine soft tissue sarcoma. *Journal of Small Animal Practice*, v. 57, ed. 3, p. 135-141, março 2016. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jsap.12435>. Acesso em: 24 out. 2024.

MACHADO, Ana L. F. et al. AST/ALT ratio: A new approach over old biochemistry tools. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 44, ed. e07470, 2024. Disponível em: https://www.pvb.com.br/portal/download_artigo/MzU0OXwyMDI0MTEwMTIwMzMyMA=. Acesso em: 26 nov. 2024.

MARCONATO, Laura et al. Peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio as a useful prognostic factor in dogs with diffuse large B-cell lymphoma receiving chemoimmunotherapy. *The Veterinary Journal*, v. 206, ed. 2, p. 226-230, novembro 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26403958/>. Acesso em: 19 out. 2024.

MARTINEZ, Carlos et al. Evaluation of red blood cell distribution width in dogs with various illnesses. *The Canadian Veterinary Journal*, v. 60, p. 964-971, setembro 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31523082/>. Acesso em: 18 out. 2024.

MATHOLD, K. et al. Albumin-to-alkaline phosphatase ratio may be a better predictor of survival than sclerostin, dickkopf-1, osteopontin, osteoprotegerin and osteocalcin. *Heliyon*, v. 10, ed. 8, 12 abr. 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38644839/>. Acesso em: 27 out. 2024.

MAZZA, Mario Gennaro et al. Neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in mood disorders: A meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, v. 84, Part A, p. 229-236, 8 jun. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29535038/>. Acesso em: 27 out. 2024.

MCCOURT, Maggie R. et al. Metastatic disease in a dog with a well-differentiated perianal gland tumor. *Veterinary Clinical Pathology*, v. 47, ed. 4, p. 649-653, dezembro 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/vcp.12662>. Acesso em: 25 out. 2024.

MCCOURT, Maggie R.; RIZZI, Theresa E. Hematology of dogs. In: BROOKS, Marjory B. et al. *Schalm's Veterinary Hematology*. 7. ed.: Wiley Blackwell, 2022. cap. 18, p. 2784-2815.

MÉNÉTRIER-CAUX, Christine et al. Lymphopenia in Cancer Patients and its Effects on Response to Immunotherapy: an opportunity for combination with Cytokines?. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, v. 7, ed. 85, 28 mar. 2019. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s40425-019-0549-5>. Acesso em: 17 out. 2024.

MILLER, A. G. et al. Anemia Is Associated with Decreased Survival Time in Dogs with Lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 23, ed. 1, p. 116-122, jan/fev 2009. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1939-1676.2008.0210.x>. Acesso em: 16 out. 2024.

MOMO, Cláudia et al. Morphological Changes in the Bone Marrow of the Dogs with Visceral Leishmaniasis. *Veterinary Medicine International*, p. 1-5, 5 mar. 2014. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1155/2014/150582>. Acesso em: 16 out. 2024.

MUTZ, M. et al. Prognostic value of baseline absolute lymphocyte concentration and neutrophil/lymphocyte ratio in dogs with newly diagnosed multi-centric lymphoma. *Veterinary and Comparative Oncology*, v. 13, ed. 4, p. 337-347, dezembro 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23786518/>. Acesso em: 18 out. 2024.

NEUMANN, Stephan. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in dogs and cats with acute pancreatitis. *Veterinary Clinical Pathology*, v. 50, ed. 1, p. 45-51, março 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33759228/>. Acesso em: 18 out. 2024.

NISHIYA, Adriana Tomoko et al. Comparative Aspects of Canine Melanoma. *Veterinary Sciences*, v. 3, ed. 1, 19 fev. 2016. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2306-7381/3/1/7>. Acesso em: 25 out. 2024.

O'CONNELL, Elise M.; NUTMAN, Thomas B. Eosinophilia in Infectious Diseases. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, v. 35, ed. 3, p. 493-522, agosto 2015. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/280448221_Eosinophilia_in_Infectious_Diseases. Acesso em: 19 out. 2024.

OLIVEIRA, M. R. et al. Hematological and biochemical alterations in female dogs with mammary cancer and inflammatory carcinoma. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v. 74, ed. 3, p. 428-436, maio-junho 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abmvz/a/HtFLQpkBqbd3PwS9wwxrmBT/?lang=en>. Acesso em: 22 out. 2024.

OLIVEIRA, Maria Teresa et al. Canine and feline cutaneous mast cell tumor: a comprehensive review of treatments and outcomes. *Topics in Companion Animal Medicine*, v. 41, novembro 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1938973620300702?via%3Dihub>. Acesso em: 23 out. 2024.

OUYANG, Guoqing et al. Prognostic significance of preoperative gamma-glutamyltransferase to alkaline phosphatase ratio in hepatocellular carcinoma patients with curative liver resection: a retrospective cohort study. *Cancer Management and Research*, v. 12, p. 8721-8732, 21 set. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33061570/>. Acesso em: 22 out. 2024.

PANG, Lisa Y.; ARGYLE, David J. Veterinary oncology: Biology, big data and precision medicine. *The Veterinary Journal*, v. 213, p. 38-45, julho 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27240913/>. Acesso em: 24 out. 2024.

PARK, SoYoung et al. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio as a potential prognostic marker in dogs ≤ 10 kg with multicentric lymphoma. *Veterinary and Comparative Oncology*, 1 ago. 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39090848/>. Acesso em: 19 out. 2024.

PERRY, J. A. et al. Increased monocyte chemotactic protein-1 concentration and monocyte count independently associate with a poor prognosis in dogs with lymphoma. *Veterinary and Comparative Oncology*, p. 55-64, setembro 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21303454/>. Acesso em: 18 out. 2024.

PITTAWAY, C. et al. Incidence and risk factors for the diagnosis of lymphoma in dogs in UK primary-care practice. *Journal of Small Animal Practice*, v. 60, ed. 10, p. 581-588, outubro 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31328276/>. Acesso em: 23 out. 2024.

POGGIANI, Sabrina dos Santos Costa et al. Canine Cutaneous Mast Cell Tumor: biologic behavior and Its correlation with prognostic indicators. *Open Journal of Veterinary Medicine*, v. 2, p. 255-261, dezembro 2012. Disponível em: <https://www.abidigitalibrary.org/doi/pdf/10.5555/20133011617>. Acesso em: 23 out. 2024.

POLTON, Gerry et al. Melanoma of the dog and cat: consensus and guidelines. *Frontiers in Veterinary Science*, v. 11, 5 abr. 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38645640/>. Acesso em: 25 out. 2024.

PRUDIC, R. A. et al. Prevalence of proteinuria in a canine oncology population. *The Journal of Small Animal Practice*, v. 59, p. 496–500, 2 abr. 2018. Disponível em: <https://europepmc.org/article/MED/29608792>. Acesso em: 21 out. 2024.

REJEC, Ana et al. Evaluation of complete blood count indices (NLR, PLR, MPV/PLT, and PLCRi) in healthy dogs, dogs with periodontitis, and dogs with oropharyngeal tumors as potential biomarkers of systemic inflammatory response. *Journal of Veterinary Dentistry*, v. 34, ed. 4, p. 231-240, 22 set. 2017. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0898756417731775>. Acesso em: 18 out. 2024.

ROCCARO, Mariana et al. Factors related to longevity and mortality of dogs in Italy. *Preventive Veterinary Medicine*, v. 225, abril 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167587724000412>. Acesso em: 24 out. 2024.

RODIGHERI, Sabrina Marin; DALECK, Carlos Roberto; DE NARDI, Andriago Barboza. Neoplasias Perianais. In: DE NARDI, Andriago Barboza; DALECK, Carlos Roberto. *Oncologia em cães e gatos*. 2. ed: Roca, 2016. cap. 30, p. 601-615. ISBN 9788527729918.

ROWELL, Jennie L.; MCCARTHY, Donna O.; ALVAREZ, Carlos E. Dog models of naturally occurring cancer. *Trends in Molecular Medicine*, v. 17, ed. 7, p. 380-388, julho 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21439907/>. Acesso em: 24 out. 2024.

SABATTINI, S. et al. Cytological differentiation between benign and malignant perianal gland proliferative lesions in dogs: a preliminary study. *Journal of Small Animal Practice*, v. 60, ed. 10, p. 616-622, outubro 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31368201/>. Acesso em: 25 out. 2024.

SALVAGNO, Gian Luca et al. Red blood cell distribution width: a simple parameter with multiple clinical applications. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, v. 52, ed. 2, p. 86-105, 23 dez. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25535770/>. Acesso em: 18 out. 2024.

SATTASATHUCHANA, Panpicha; STEINER, Jörg M. Canine eosinophilic gastrointestinal disorders. *Animal Health Research Reviews*, v. 15, ed. 1, p. 76-86, junho 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24815742/>. Acesso em: 19 out. 2024.

SCHNELLE, Amy N.; BARGER, Anne M. Neutropenia in dogs and cats: causes and consequences. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 42, ed. 1, p. 111-122, janeiro 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22285161/>. Acesso em: 16 out. 2024.

SEGEV, Gilad et al. International Renal Interest Society best practice consensus guidelines for the diagnosis and management of acute kidney injury in cats and dogs. *The Veterinary Journal*, v. 305, junho 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38325516/>. Acesso em: 21 out. 2024.

SIMPSON, R. Mark et al. Sporadic naturally occurring melanoma in dogs as a preclinical model for human melanoma. *Pigment Cell & Melanoma Research*, v. 27, ed. 1, p. 37-47, janeiro 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24128326/>. Acesso em: 25 out. 2024.

SINGH, Vijay Pal et al. Critical evaluation of challenges and future use of animals in experimentation for biomedical research. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, v. 29, ed. 4, p. 551-822, dezembro 2016. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0394632016671728>. Acesso em: 24 out. 2024.

ŚMIECH, Anna et al. Epidemiological assessment of the risk of canine mast cell tumours based on the Kiupel two-grade malignancy classification. *Acta Veterinaria Scandinavica*, v. 60, ed. 1, 3 nov. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30390687/>. Acesso em: 23 out. 2024.

SOTTNIK, J. L. et al. Association of blood monocyte and lymphocyte count and disease-free interval in dogs with Osteosarcoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 24, ed. 6, p. 1439-1444, nov-dez 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20840314/>. Acesso em: 18 out. 2024.

SPUGNINI, Enrico Pierluigi; BALDI, Alfonso. Electrochemotherapy in veterinary oncology: state-of-the-art and perspectives. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 49, ed. 5, p. 967-979, setembro 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31176458/>. Acesso em: 24 out. 2024.

STERNBERG, R. A. et al. Association between absolute tumor burden and serum bone-specific alkaline phosphatase in canine appendicular osteosarcoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 27, ed. 4, p. 955–963, julho 2013. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jvim.12121>. Acesso em: 22 out. 2024.

STOCKHAM, Steven L.; SCOTT, Michael A. *Fundamentals of Veterinary Clinical Pathology*. 2. ed: Wiley Blackwell, 2008. 928 p. ISBN 978-0-8138-0076-9.

STOCKHAM, Steven L; KEETON, Kerry S; SZLADOVITS, Balázs. Clinical assessment of leukocytosis: distinguishing leukocytoses caused by inflammatory, glucocorticoid, physiologic, and leukemic disorders or conditions. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 33, ed. 6, p. 1335-1357, novembro 2003. Disponível em: <https://11nq.com/CRydX>. Acesso em: 16 out. 2024.

TANTARY, Hilal Ahmad et al. Diagnostic Studies in Dogs with Hepatic Disorders. *International Journal of Veterinary Science*, v. 3, ed. 4, p. 210-215, 5 ago. 2014. Disponível em: https://www.academia.edu/65299530/Diagnostic_studies_in_dogs_with_hepatic_disorders. Acesso em: 22 out. 2024.

TUREK, Michelle M.; WITHROW, Stephen J. Cancer of the Gastrointestinal Tract: Section H: Perianal Tumors. In: WITHROW, Stephen J.; VAIL, David M.; PAGE, Rodney L. *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 5. ed: Elsevier, 2013. cap. 22, p. 423-431. ISBN 978-1-4377-2362-5.

VAIL, David M.; PINKERTON, Marie E.; YOUNG, Karen M. Hematopoietic Tumors: Section A: Canine Lymphoma and Lymphoid Leukemias. In: WITHROW, Stephen J.; VAIL, David M.; PAGE, Rodney L. *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 3. ed: Elsevier, 2013. cap. 32, p. 608-678. ISBN 978-1-4377-2362-5.

WATABE, Ai et al. Alterations of lymphocyte subpopulations in healthy dogs with aging and in dogs with cancer. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, v. 142, ed. 3-4, p. 189-200, 15 ago. 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21680028/>. Acesso em: 27 out. 2024.

WEBSTER, Cynthia R. L. et al. ACVIM consensus statement on the diagnosis and treatment of chronic hepatitis in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 33, p. 1173–1200, 7 mar. 2019. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jvim.15467>. Acesso em: 22 out. 2024.

XIA, Wenkai et al. Prognostic significance of albumin to alkaline phosphatase ratio in critically ill patients with acute kidney injury. *Clinical and experimental Nephrology*, v. 26, ed. 9, p. 917-924, setembro 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35579723/>. Acesso em: 22 out. 2024.

YEHIA, Shimaa Ghanem et al. Ultrasonographic, morphologic and biochemical alterations in experimentally induced steroid hepatopathy in dogs. *Global Veterinaria*, v. 11, ed. 2, p. 123-130, janeiro 2013. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/281409600_Ultrasonographic_Morphologic_and_Biochemical_Alterations_in_Experimentally_Induced_Steroid_Hepatopathy_in_Dogs. Acesso em: 22 out. 2024.

ZAHER, Dana M. et al. Recent advances with alkaline phosphatase isoenzymes and their inhibitors. *Archiv der Pharmazie*, v. 353, ed. 5, maio 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32128876/>. Acesso em: 27 out. 2024.

ZHANG, Xinyuan et al. Prognostic effect of albumin-to-alkaline phosphatase ratio on patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, v. 13, ed. 1, 31 jan. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36720974/>. Acesso em: 24 out. 2024.