Investigação

COLÉGIO
BRASILEIRO
DE CIRURGIA E
ANESTESIOLOGIA
VETERINÁRIA

REVISTA OFICIAL
CBCAV

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS EM CÃES E GATOS: PARTE 1

Paraneoplastic syndromes in dogs and cats: literature review – Part 1

MV, MSc., Marília G. P. A. Ferreira¹, MV, MSc., Dra. Sabrina M. Rodigheri¹, MV, MSc. Nazilton de P. Reis Filho¹, MV, MSc. Ana L. Pascoli¹, MV, MSc. Josiane M. Pazzini¹, MV, MSc., Dr. Rafael R. Huppes², Alexandre R. S. da Silva³, MV, Dr. Andrigo B. De Nardi¹

¹ Universidade Estadual Paulista UNESP/Jaboticabal.

² Unicesumar, Maringá

³ Universidade Federal do Recôncavo Bahiano.

Endereço para correspondência: mary_pops1@hotmail.com

Via de Acesso Prof. Paulo Donato Castellane s/n

CEP: 14884-900 – Jaboticabal/SP

RESUMO

As síndromes paraneoplásicas correspondem a manifestações clínicas associadas a neoplasias que ocorrem em locais distantes do tumor primário ou de suas metástases, sendo consideradas efeitos indiretos do câncer. Os sinais clínicos destas síndromes podem anteceder ou acompanhar a detecção clínica da neoplasia, promovendo maiores índices de morbidade e mortalidade. A detecção de uma síndrome paraneoplásica permite o diagnóstico precoce e o tratamento eficaz da neoplasia adjacente, melhorando o prognóstico e a qualidade de vida do paciente. O objetivo desta revisão foi descrever os aspectos fisiopatológicos, sinais clínicos, métodos de diagnóstico e tratamento da osteopatia hipertrófica, da febre e das síndromes paraneoplásicas gastrointestinais e endócrinas que acometem cães e gatos.

Palavras-chave: caquexia; hipercalcemia; hipoglicemia; febre; osteopatia hipertrófica.

ABSTRACT

Paraneoplastic syndromes correspond to clinical manifestations associated with neoplasias that occur at sites distant from the primary tumor or its metastases, being considered indirect cancer effects. The clinical signs of these syndromes may precede or accompany the clinical detection of cancer by promoting higher rates of morbidity and mortality. The detection of paraneoplastic syndrome allows early diagnosis and effective treatment of neoplasia adjacent improving prognosis and quality of life of the patient. The aim of this review is describe the pathophysiology aspects, clinical signs, diagnostic methods and treatment of hypertrophic osteopathy, fever and gastrointestinal and endocrine paraneoplastic syndrome that occur in dogs and cats.

Keywords: cachexia; hypercalcemia; hypoglycemia; fever; hypertrophic osteopathy

INTRODUÇÃO

As síndromes paraneoplásicas (SPN) representam um grupo heterogêneo de alterações clínicas associadas a ações não invasivas das neoplasias (RENEWICK e ARGYLE, 2008). Atualmente não existem estudos publicados relatando a prevalência destas alterações na medicina veterinária, entretanto, na medicina, alguns relatos sugerem que aproximadamente 75% dos pacientes com câncer apresentam alterações paraneoplásicas durante a evolução da neoplasia (MORRISON, 2002).

As SPN são decorrentes da produção e liberação de hormônios oriundos de neoplasias endócrinas ou mesmo pela estimulação de sua produção ectópica, além da produção de citocinas e fatores de crescimento no caso de neoplasias não endócrinas. Estas síndromes não estão relacionadas ao tamanho, localização ou atividade fisiológica do tecido de origem da neoplasia, e são caracterizadas por ocorrerem em sítios distantes da localização tumoral e de suas metástases (NORTH e BANKS, 2010; BERGMAN, 2013).

Um distúrbio paraneoplásico pode ser concomitante ao crescimento e desenvolvimento tumoral ou pode anteceder a detecção clínica da neoplasia em semanas ou meses. Algumas alterações paraneoplásicas ocorrem com maior frequência em associação a determinadas neoplasias, podendo ser utilizadas como sinalizadores da doença (MORRISON, 2007; RAMOS et al. 2008).

O reconhecimento e detecção precoce das SPN se torna de grande valia, visto que estas alterações podem ser o primeiro sinal de malignidade, e seu diagnóstico

oportuno pode influenciar drasticamente no prognóstico e tratamento do paciente (RENEWICK e ARGYLE, 2008; NORTH e BANKS, 2010; BERGMAN, 2013).

A gravidade das SPN pode predizer a atividade das células neoplásicas, sugerindo possível regressão ou progressão da doença. As alterações clínicas decorrentes das SPN podem ser erroneamente interpretadas como efeitos diretos do tumor ou efeitos adversos do tratamento, levando a determinação de um prognóstico errôneo. Adicionalmente, as SPN podem comprometer a condição clínica do paciente, aumentando os índices de morbidade e mortalidade. Síndromes paraneoplásicas são fatores prognósticos negativos em pacientes com câncer (GASCHEN e TESKE, 2005; MORRISON, 2007; NORTH e BANKS, 2010).

Em muitos casos, os sinais clínicos das SPN são mais deletérios do que o próprio efeito da neoplasia subjacente (LUCAS, 2009). Entretanto, a remissão do tumor minimiza ou elimina a produção do hormônio ou substância responsável pela síndrome paraneoplásica. Desta forma, o tratamento de uma SPN deve ser direcionado ao controle da neoplasia e às complicações metabólicas manifestadas pelo paciente (SELLON, 2008).

As SPN são divididas em diferentes categorias de acordo com seu órgão alvo e são classificadas em: manifestações gastrointestinais, endócrinas, hematológicas, cutâneas, renais, neuromusculares e ósseas (RAMOS et al. 2008).

Esta revisão visa abordar as principais síndromes paraneoplásicas que acometem os pequenos animais, visto a importância de seu conhecimento e reconhecimento precoce para otimizar os índices de cura e a qualidade de vida dos pacientes oncológicos. A primeira parte da revisão abordará a osteopatia hipertrófica, febre

e as síndromes paraneoplásicas gastrointestinais e endócrinas e a segunda parte as manifestações hematológicas, cutâneas e neuromusculares.

Manifestações gastrointestinais

Caquexia do câncer

A caquexia do câncer pode ser definida como desnutrição proteico-calórica associada a diferentes tipos de neoplasias (TISDALE, 1999; REMILLARD et al. 2000). As alterações clínicas associadas a esta síndrome incluem anorexia, náusea, perda de peso, depauperação da musculatura esquelética, fraqueza, miopatia, perda acelerada de gordura, atrofia visceral, disfunções sistêmicas, baixo desempenho, redução da imunocompetência e retardo na cicatrização tecidual (CARCIFIORI e BRUNETTO, 2008).

Contudo, a perda de peso em pacientes oncológicos também pode estar relacionada a outros fatores, incluindo interferências mecânicas no trato gastrointestinal, tais como obstrução ou má absorção ou toxicidade relacionada ao tratamento antineoplásico. Pacientes submetidos à quimioterapia antineoplásica podem apresentar náuseas, vômitos, estomatite e diarreia e, nestes casos, a caquexia ou perda de peso não são consideradas alterações paraneoplásicas (BILLINGSLEY e ALEXANDER, 1996; CARCIFIORI e BRUNETTO, 2008).

A caquexia do câncer está associada a anormalidades no metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídeos. Estas anormalidades são decorrentes do consumo total de energia pelo tumor, que consome glicose como substrato; degradação de proteínas em quantidade superior a sua síntese; depleção da

reserva de lipídeos; liberação de fatores anorexígenos, que agem no centro da saciedade diminuindo o consumo alimentar, e ação de citocinas produzidas tanto pelo hospedeiro quanto pela neoplasia (CARCIFIORI e BRUNETTO, 2008).

Esta alteração paraneoplásica pode se estabelecer por meio de dois mecanismos principais. O primeiro ocorre pelo desajuste de mecanismos de controle da ingestão alimentar em decorrência da liberação ou inibição de neuropeptídeos, que são substâncias com função anorexígena ou orexígena. O segundo é decorrente da liberação de citocinas, tais como interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e interferon-gama (IFN- γ), que cursam com alterações metabólicas que promovem a perda de peso (BILLINGSLEY e ALEXANDER, 1996; OGILVIE, 2004; ARGILÉS et al. 2006; CARCIFIORI e BRUNETTO, 2008).

Os principais neuropeptídeos (NP) associados à síndrome são a leptina, neuropeptídeo-Y (NPY), melanocortina e a grelina. Em pacientes com câncer, observa-se o aumento ou a não inibição de NP anorexígenos, tais como a leptina e a melanocortina. Já o NPY e a grelina, substâncias com efeitos orexígenos, encontram-se diminuídos em pacientes com câncer (CARCIFIORI e BRUNETTO, 2008).

Dentre as citocinas envolvidas com o processo de caquexia do paciente com câncer, estudos mostram que o TNF- α e o IFN- γ promovem lipólise, glicogenólise e mobilização de substratos energéticos periféricos, tais como aminoácidos e triglicerídeos. Já a IL-1 e a IL-6 inibem a atividade do NPY (CARCIFIORI e BRUNETTO, 2008).

O metabolismo das células neoplásicas é aeróbio incompleto sendo anaeróbio preferencial. O metabolismo anaeróbio é menos eficaz na produção de energia, já que a glicólise anaeróbica gera 2 ATPs ao final do seu processo, enquanto que durante a glicólise aeróbica, ocorre a produção de 38 moléculas de ATPs. O consumo de glicose por via anaeróbia acaba sendo superior, o que acarreta maior gasto energético para o paciente (OGILVIE, 2004; BERGMAN, 2013). Essa diferença no metabolismo celular é denominada efeito Warburg e foi descrita inicialmente na década de 1920, pelo bioquímico Otto Warburg (WARBURG, 1956; ZUCCARI et al., 2016).

De forma adicional existe um gasto energético associado a conversão do lactato, produto da glicose anaeróbica, em glicose pelo ciclo de Cori. Este processo resulta em ganho de energia para o tumor, contudo espoliação da mesma para o paciente, contribuindo para o processo de caquexia observado em pacientes com câncer (WARBURG, 1956; KERN e NORTON, 1988; ZUCCARI et al. 2016).

Em pacientes acometidos por processos neoplásicos, a caquexia paraneoplásica pode ser dividida em três fases. A primeira fase, ou fase pré-clínica, normalmente não é detectada, apesar da presença de alterações bioquímicas, como hiperlactatemia, hiperinsulinemia e alterações em aminoácidos e lipídeos. Na segunda fase, ou fase clínica, o paciente já apresenta sinais associados à síndrome, como perda de peso, anorexia e letargia, estando mais susceptível aos efeitos adversos das terapias instituídas. A última fase associada a esta síndrome paraneoplásica apresenta-se de forma mais intensa quando comparada a segunda fase. Nesta, o paciente apresenta acentuada debilidade, perda de peso marcante e evidências bioquímicas de balanço nitrogenado negativo (OGILVIE, 2001).

As neoplasias malignas viscerais, principalmente aquelas cujo crescimento é lento, costumam levar maior tempo para serem diagnosticadas, desta forma, frequentemente induzem alterações catabólicas mais intensas no hospedeiro (TOSCANO et al. 2008).

A caquexia apresenta relação inversa com a sobrevida do paciente, levando a um prognóstico desfavorável, menor resposta à terapia (tanto cirúrgica quanto quimioterápica), e diminuição na qualidade de vida do paciente (ARGILÉS et al. 2006).

O suporte nutricional do paciente com câncer visa reestabelecer o estado funcional, normalizar a composição corpórea e os déficits acumulados, garantir o desempenho dos sistemas e melhorar a qualidade de vida do paciente (CARCIFIORI e BRUNETTO, 2008).

O suporte nutricional destinado a pacientes com câncer é individual e personalizado, uma vez que na prática clínica, os animais podem ser acometidos por outras afecções associadas ao processo neoplásico como cardiopatia e nefropatia, por exemplo (OGILVIE e MARKS, 2000; CARCIOFI et al. 2016).

De maneira geral, sugere-se um aumento do teor protéico na alimentação de cães e gatos, visando o acréscimo do aporte de aminoácidos para atender o acelerado catabolismo proteico que ocorre durante o processo da carcinogênese, além de manter ou até mesmo aumentar a massa muscular. Todavia, é prudente reduzir o fornecimento de carboidratos, uma vez que toda glicose sanguínea pode ser sintetizada a partir de aminoácidos e glicerol por cães e gatos, e o consumo de glicose pelo tumor pode resultar em maior gasto energético pelo hospedeiro, além de hiperlactacidemia, como descrito anteriormente (OGILVIE e MARKS, 2000; CARCIOFI et al. 2016).

A gordura é o composto de maior digestibilidade e teor energético da dieta. O aumento do seu fornecimento permite a ingestão suficiente de calorias a fim de manter o equilíbrio energético do paciente com câncer. E esta parece ser utilizada com menor eficiência pelas células neoplásicas, gerando menor competição entre o hospedeiro e o tumor no uso desse nutriente (OGILVIE e MARKS, 2000; CARCIOFI et al. 2016).

Pacientes com neoplasias também podem beneficiar-se com a suplementação de ácidos graxos poliinsaturados como o ômega-6 e o ômega-3, visto que estes atuam como fonte de energia, componentes estruturais da membrana celular, pois permitem a manutenção da permeabilidade e fluidez adequada da membrana, além de serem precursores dos eicosanoides, desempenhando papel importante na regulação hormonal, processos imunológicos e inflamatórios (CARCIOFI et al. 2002).

As principais modalidades de suporte nutricional que podem ser instituídas no paciente anorético ou caquético são a nutrição enteral, que pode ser instituída por via oral ou mediante a utilização de sondas, e a nutrição parenteral, administrada por via intravenosa, sendo a nutrição enteral a modalidade mais indicada para pacientes que apresentam o trato gastrointestinal funcional (WAKSHLAG, 2013).

Ulceração gastrointestinal

Ulcerações gastroduodenais (UGD) paraneoplásicas são frequentes em pequenos animais, sendo comumente associadas ao mastocitoma (RAMOS et al. 2008). O excesso de histamina circulante observado em mastocitomas estimula receptores H₂ gástricos, levando ao aumento da secreção ácida e da motilidade gástrica, o que acarreta na formação de UGD (BLACKWOOD et al. 2012).

Embora seja uma neoplasia de ocorrência rara, o gastrinoma também pode ser associado a esta síndrome paraneoplásica. Neste caso, as UGD são decorrentes da secreção de gastrina pelo tumor, que por sua vez estimula a hipersecreção de ácido clorídrico, levando ao aumento da acidez gastrointestinal (GAL et al. 2011).

Os sinais clínicos associados à presença desta síndrome compreendem o vômito e a hemorragia gastrointestinal, os quais podem estar associados a melena, hematêmese, anorexia e dor abdominal (RENEWICK e ARGYLE, 2008; BLACKWOOD et al. 2012).

O diagnóstico da UGD é baseado nas evidências de perdas sanguíneas pela via gastrointestinal associadas às alterações relatadas na anamnese ou encontradas no exame físico. A ultrassonografia pode ser uma ferramenta diagnóstica útil, uma vez que pode evidenciar espessamento gástrico ou defeitos na mucosa. Entretanto, a endoscopia é a ferramenta mais sensível para o diagnóstico (WILLARD, 2010).

Pacientes acometidos com a forma grave da doença podem apresentar perfurações gastrointestinais, com consequente peritonite, abdômen agudo, sepse e óbito (WILLARD, 2010).

A prevenção desta síndrome paraneoplásica pode ser obtida mediante a administração de fármacos antagonistas dos receptores H₂, como cimetidina ou ranitidina, para cães com mastocitoma e gastrinoma (RENEWICK e ARGYLE, 2008; MANGIERI, 2016).

O tratamento destes pacientes inclui o uso de fármacos anti-eméticos, como os bloqueadores serotoninérgicos como a ondansetrona ou o antagonista dos receptores da neurocinina 1 (NK1), como o maropitant, protetores de mucosa gastrointestinal, como os inibidores da bomba de prótons, a exemplo o omeprazol, inibidores dos receptores H₂, como a ranitidina e cimetidina e fármacos citoprotetores da mucosa gástrica como o sucralfato, além da reposição hídrica e eletrolítica. Casos graves devem ser encaminhados a laparotomia e gastrectomia parcial. É fundamental a ressecção cirúrgica da neoplasia para o adequado controle desta síndrome paraneoplásica (RENEWICK e ARGYLE, 2008; MANGIERI, 2016; Gal et al. 2011; BLACKWOOD et al. 2012).

Manifestações endócrinas

Hipercalcemia

A síndrome hipercalcêmica humoral maligna (SHHM) é caracterizada pela elevação anormal da calcemia em decorrência da presença de processos neoplásicos (NORTH e BANKS, 2010; CHUN, 2010; MANGIERI, 2016). Estes representam aproximadamente 2/3 causas de hipercalcemia em cães e 1/3 em gatos (BERGMAN, 2012).

A SHHM pode ser classificada em duas formas, direta ou indireta (MANGIERI, 2016). Na forma direta ocorre a síntese de um peptídeo relacionado ao paratormônio (PTHrP) pelas células neoplásicas. Este peptídeo liga-se aos receptores de paratormônio (PTH), induzindo efeitos biológicos similares (PRESSLER et al. 2002). Já na forma indireta, a neoplasia produz ou induz a secreção de grande quantidade de IL-1, IL-6, TNF- α e TGF- β , que estimulam a produção de mRNA para a liberação da PTH-rP, tanto por células normais quanto por células neoplásicas (DOBSON e LASCELLES, 2003; OGILVIE, 2004; MANGIERI, 2016).

A gravidade dos sinais clínicos depende do nível da calcemia e da velocidade com que esta foi alcançada (MANGIERI, 2016). Os sinais clínicos observados em animais com SHHM são inespecíficos e incluem inapetência ou anorexia, poliúria, polidipsia, letargia, fraqueza muscular, fasciculações musculares, hipertensão, arritmias cardíacas, constipação, estupor e coma (BERGMAN, 2012).

A poliúria e a polidipsia relacionada à SHHM ocorre devido a incapacidade renal em concentrar urina. Esta incapacidade é causada pelo aumento de cálcio sérico que limita a ação da

vasopressina, diminuindo a reabsorção de água nos túbulos renais e consequentemente levando a poliúria com polidipsia compensatória (CHUN, 2010; FILGUEIRA et al. 2010). A longo prazo, a hipercalcemia pode ter como complicações a nefrite intersticial e a nefrocalcinose (RAMOS et al. 2008; MANGIERI, 2016; FILGUEIRA et al. 2010).

Sinais gastrointestinais, como vômito e anorexia, associados às alterações renais, podem contribuir para a desidratação do paciente, e desta forma levar ao decréscimo da taxa de filtração glomerular e menor excreção de cálcio (MANGIERI, 2016; FILGUEIRA et al. 2010).

Os tumores frequentemente associados à SHHM direta são os linfomas, principalmente, os de imunofenótipo T e os linfomas mediastinais, nestes observa-se hipercalcemia em até 35% dos pacientes. E em torno de 25% dos cães acometidos pelo adenocarcinoma dos sacos anais e 20% dos pacientes acometidos pelo mieloma múltiplo podem apresentar a SPN (MESSINGER et al. 2009). Já a SHHM indireta frequentemente associa-se ao carcinoma inflamatório mamário (MANGIERI, 2016). Outros tumores relacionados a esta síndrome incluem neoplasias mamárias, timoma, seminoma, carcinoma pulmonar broncogênico, carcinoma de células escamosas, carcinoma pancreático, nasal, ovariano, renal, prostático e neoplasias de paratireoide, contudo vale salientar que nestes casos não trata-se de uma SPN verdadeira visto que é função da paratireoide secretar o PTH (BOLLIGER et al. 2002; MESSINGER et al. 2009; GAJANAYAKE et al. 2012).

A injúria renal associada a SHHM pode deteriorar o prognóstico destes pacientes bem como seu risco

anestésico (BERGMAN, 2013). E, especificamente, em pacientes acometidos por adenocarcinomas de sacos anais, o diagnóstico da SHHM associada a esta neoplasia já foi relacionado a um menor tempo de sobrevida para estes pacientes (ROSS et al. 1991; WILLIAMS et al. 2003).

Diversas situações podem cursar com hipercalcemia e devem ser consideradas no diagnóstico diferencial da SHHM dentre elas o hipoadrenocorticism, insuficiência renal crônica, hiperparatireoidismo primário, intoxicação por vitamina D, doenças inflamatórias, granulomatosas, lipemia e hemólise. Em casos nos quais a dosagem de cálcio ionizado não é possível, deve-se avaliar a concentração de cálcio não ionizado em relação a albumina sérica, para isso pode-se corrigir o valor do cálcio seguindo a seguinte fórmula (BERGMAN, 2013):

$$\text{Cálcio corrigido (mg/dL)} = [\text{cálcio (mg/dL)} - \text{albumina (g/dL)}] + 3,5$$

A hipercalcemia sérica ou plasmática persistente, associada a achados de hemograma, perfil bioquímico sérico, urinálise, histórico e alterações no exame físico, geralmente auxiliam o diagnóstico (ENDRES, 2012).

A concentração de cálcio sérico total corrigido pode ser classificada quanto a sua gravidade em leve quando os níveis encontrarem-se entre 12 a 15 mg/dL, moderada quando estiverem entre 15 a 18 mg/dL e grave quando superiores a 18 mg/dL. Em cães e gatos com SHHM geralmente observa-se baixas concentrações de PTH e altas concentrações de PTHrP, contudo a causa da hipercalcemia geralmente pode ser detectada, com exames apropriados, antes do término da análise das concentrações de PTH e PTHrP. Portanto, geralmente, tais testes não são rotineiramente necessários (BERGMAN, 2013).

A hipercalcemia é considerada uma emergência clínica e a detecção da sua causa de base se torna de suma importância para o sucesso da terapia (BERGMAN, 2012). A correção do déficit de fluidos, a diurese salina, a terapia diurética com furosema e a utilização de glicocorticóides são possibilidades terapêuticas normalmente instituídas. Em casos de hipercalcemia intensa, pode ser administrada calcitonina, um inibidor da atividade osteoclástica. Os bifosfonatos, fármacos inibidores da reabsorção óssea por interferência na atividade osteoclástica, constituem outra opção na manutenção da terapia da SHHM (NELSON et al. 2010). Os bifosfonatos atualmente disponíveis para o uso na medicina veterinária são o Pamidronato, clordronato e zolendronato. O zolendronato apresenta ação mais prolongada quando comparado ao pamidronato, contudo seu custo torna-se um grande limitante para sua utilização, sendo portanto, o pamidronato o fármaco mais comumente utilizado nestes pacientes (MANGIERI, 2016).

Hipoglicemia

Os mecanismos fisiopatológicos que podem estar envolvidos na hipoglicemia paraneoplásica em cães são a elevada utilização de glicose pelo metabolismo tumoral, falência hepática induzida por neoplasias hepatocelulares e a liberação de fatores de crescimento semelhantes à insulina pelas células neoplásicas (BOARI et al. 1995; BATAGGLIA et al. 2005).

A fisiopatogenia da hipoglicemia paraneoplásica também pode estar associada à alteração da sensibilidade dos receptores insulínicos, aumento da insulina ligada à proteína M e inibição de hormônios contra-reguladores (MANGIERI, 2016; NORTH e BANKS, 2010; BERGMAN, 2013).

A liberação de insulina consequente ao insulinoma representa a causa mais comum de hipoglicemia paraneoplásica

em cães (LEIFER et al. 1986; CAYWOOD et al. 1987; HAWKS et al. 1992; RAMOS et al. 2008; NORTH e BANKS, 2010; BERGMAN, 2013). Entretanto, alguns autores descrevem a hipoglicemia secundária ao insulínoma como uma síndrome paraneoplásica falsa, já que a insulina é produzida de forma fisiológica pelo pâncreas, a despeito de qualquer processo neoplásico que possa estar associado (MANGIERI, 2016). A hipoglicemia associada a outras neoplasias é uma SPN incomum na medicina e na medicina veterinária (RAMOS et al. 2008; CHUN, 2010).

Quando a glicose sérica encontra-se abaixo de 45 a 50 mg/dL, sinais de neuroglicopenia são comuns. Estes incluem fraqueza, desorientação, convulsões e coma (CHUN, 2010; BERGMAN, 2013).

Os tumores associados à hipoglicemia em cães e gatos são tumores hepáticos, tumores salivares, linfoma, leiomioma, leiomiosarcoma, tumores de plasmócitos, carcinoma pulmonar, jejunal, mamário, adrenal, hemangiossarcoma e tumores pancreáticos não-beta (MORRISON, 2007).

O diagnóstico de hipoglicemia paraneoplásica é estabelecido mediante a mensuração da glicemia e a identificação da neoplasia subjacente com a utilização de exames complementares, como exames laboratoriais, radiográfico, ultrassonografia, tomografia computadorizada ou ressonância magnética (LUNN e PAGE, 2013).

Em pacientes com insulínoma, o diagnóstico é firmado na presença de hipoglicemia (glicemia inferior a 60 mg/dL) com, concomitante, concentração de insulina sérica normal ou elevada. Em alguns casos pode ser

necessário manter o paciente em jejum, desde que monitorado, a fim de aferir a glicemia de forma seriada a cada 30 a 60 minutos e no momento que for detectada glicemia inferior a 60 mg/dL uma amostra sérica deve ser submetida para análise da concentração de insulina (LUNN e PAGE, 2013).

Exames de imagem como radiografias e ultrassonografias são úteis para descartar outras causas potenciais para a hipoglicemia e estadiamento contudo, apresentam pouca sensibilidade para o diagnóstico de insulínoma. Técnicas como a tomografia computadorizada dinâmica e angiografia por tomografia computadorizada tem mostrado resultados promissores na detecção de insulínomas em cães. A laparotomia exploratória, ressecção de lesões suspeitas, quando possível, e posterior análise histopatológica fica indicada em cães com hipoglicemia e elevação inapropriada da concentração sérica de insulina, independente dos resultados dos exames de imagem. A maioria dos insulínomas em cães é visível ou palpável durante o procedimento cirúrgico (LUNN e PAGE, 2013).

Para o tratamento da hipoglicemia paraneoplásica, o ideal é que a causa de base seja eliminada. Em casos nos quais não há a possibilidade de exérese da neoplasia de base, e distúrbios neurológicos estejam presentes, soluções glicosadas podem ser infundidas com o intuito de restabelecer a glicemia do paciente. A manutenção da glicemia pode ser alcançada com a administração de prednisona em baixas doses, visto que este fármaco reduz a utilização periférica da glicose (MANGIERI, 2016).

Alguns autores sugerem que a administração de octreotida, um análogo da somatostatina, por via subcutânea, possa ser benéfico em cães com insulínoma, visto que a sua utilização resultou na diminuição da insulina sérica e no aumento da concentração glicêmica em cães com insulínoma (ROBBEN et al. 2006). Outra alternativa em casos de crises hipoglicêmicas é a infusão de glucagon,

visto que esta abordagem foi capaz de restabelecer a glicemia, em um cão com insulínoma, a despeito da hiperinsulinemia persistente (FISCHER et al. 2000). O aumento da frequência com que o paciente se alimenta e alteração da composição da dieta, que deve conter alto teor de fibras e carboidratos complexos de absorção lenta, presentes em alimentos como batatas, vegetais e cereais, além de moderada quantidade de proteína e reduzida quantidade de gordura e açúcares simples também auxiliam na manutenção da glicemia do paciente (MANGIERI, 2016).

Hiperestrogenismo

Aproximadamente 20 a 30% dos cães com sertolioma manifestam sinais de hiperestrogenismo, sendo este manifestado por meio da síndrome de feminização e aplasia da medula óssea (SCOTT et al. 2001; COOLEY e WATERS, 2001).

A síndrome de feminização é caracterizada por ginecomastia, atração por outros cães machos, prepúcio pendular, atrofia peniana e metaplasia escamosa da próstata (COOLEY e WATERS, 2001). A principal característica dermatológica é alopecia lentamente progressiva, simétrica, bilateral, que geralmente se origina no pescoço, região lombar, períneo e região genital. As alterações histológicas incluem hiperqueratose ortoceratótica, dilatação folicular e atrofia, queratose folicular, telogenização dos folículos pilosos e atrofia das glândulas sebáceas. Outros achados clínicos incluem melanose macular em região inguinal, perineal e genital, bem como dermatose prepucial linear, que se estende a partir do orifício do prepúcio ao escroto e é considerada uma alteração altamente sugestiva de neoplasia testicular (Figura 1) (SCOTT et al. 2001).

A avaliação hematológica completa deve ser realizada em todos os cães com suspeita de tumores testiculares com intuito

de avaliar a ocorrência de mielossupressão induzida pelo hiperestrogenismo, que é caracterizada por pancitopenia (SCOTT et al. 2001).

O excesso de estrógeno interfere na diferenciação das células estaminais hematopoiéticas, alterando a utilização do ferro por precursores de eritrócitos, além de inibir a produção do fator estimulante dos eritrócitos na circulação (BOSSCHERE e DEPREST, 2010). Inicialmente a intoxicação estrogênica da medula óssea induz um aumento da granulocitopoiese e redução dos megacariócitos e dos elementos eritróides, o que leva inicialmente à neutrófilia com desvio à esquerda, trombocitopenia e anemia. A aplasia das linhagens celulares e o desenvolvimento de pancitopenia inicia-se após o desenvolvimento deste quadro inicial (BOSSCHERE e DEPREST, 2010)

O diagnóstico desta SPN é baseado na anamnese, achados clínicos, hemograma, mileograma, no qual é possível detectar redução ou ausência de precursores hematopoiéticos, avaliação histopatológica dos testículos neoplásicos, dosagem hormonal de estrógenos plasmáticos ou séricos e resposta terapêutica após orquiectomia. Embora seja indicada a dosagem hormonal, esta pode estar normal devido à variação da secreção de estrógeno, não descartando a síndrome. Em casos não complicados por mielossupressão ou metástases, a resolução dos sinais clínicos após a castração, geralmente ocorre dentro de alguns meses. Cães com mielossupressão devem ser submetidos a transfusões sanguíneas e antibioticoterapia de amplo espectro objetivando minimizar os riscos de sepse. A recuperação da medula óssea pode demorar semanas a meses após a remoção do tumor (SCOTT et al. 2001; COOLEY e WATERS, 2001).

Figura 1. Cão da raça Pastor alemão, com 11 anos, no momento do atendimento inicial. A- Pode-se notar a presença de alopecia, rarefação pilosa e hiperqueratose. B- Imagem ilustrando o mesmo paciente, 3 meses após a orquiectomia. C- Paciente criptorquida, com massa testicular (sertolioma) abdominal de 3,5Kg, após orquiectomia.

Fonte: Universidade Regional de Blumenau – FURB.

Febre

Os mecanismos fisiopatológicos da febre paraneoplásica envolvem a produção de citocinas pirogênicas (IL-1, a IL-6 e o TNF-) pelo tumor ou pelo sistema imune do hospedeiro. Estas citocinas atuam no centro da termorregulação do hipotálamo anterior (DOBSON e LASCELLES, 2003; CHUN, 2010).

As neoplasias comumente associadas à febre paraneoplásica incluem os linfomas e as leucemias (MANGIERI, 2016; CHUN,

2010). Entretanto, alguns estudos sugerem que a febre pode acompanhar uma vasta variedade de tumores, tanto na medicina quanto na medicina veterinária (BERGMAN, 2013).

A febre paraneoplásica é diagnosticada mediante a exclusão de outros fatores que podem induzir febre em animais de companhia (ZELL e CHANG, 2005). As causas mais comuns incluem infecções, inflamações, doenças auto-imunes, reações transfusionais ou medicamentosas (BERGMAN, 2013). Em estudo realizado em 101 cães com febre de origem desconhecida, a neoplasia subjacente foi evidente em dez desses pacientes (DOBSON e LASCELLES, 2003).

O tratamento deve preconizar a eliminação da causa de base, entretanto em casos nos quais a temperatura corpórea alcança ou excede 40°C, fármacos antipiréticos devem ser administrados (MANGIERI, 2016).

Osteopatia hipertrófica

A osteopatia hipertrófica (OH) é uma SPN bem documentada em cães e humanos (WITHERS et al. 2015), porém raramente descrita em gatos (BERGMAN, 2013). É caracterizada por uma proliferação periosteal dolorosa associada a um aumento de volume dos tecidos moles adjacentes, que tende a ocorrer de maneira simétrica e bilateral (DOBSON e LASCELLES, 2003; MANGIERI, 2016; BERGMAN, 2013).

Sua etiologia é pouco clara, mas acredita-se que substâncias vasoativas humorais ou a estimulação neurológica levam a um aumento do fluxo sanguíneo

nas extremidades, estimulando a proliferação óssea e de tecido conjuntivo (FILGUEIRAS et al. 2002; DOBSON e LASCELLES, 2003). Alguns autores sugerem que o excesso de produção de hormônio liberador de hormônio do crescimento pode contribuir para gênese da OH (MITO et al. 2001; ABE et al. 2002).

Os sinais clínicos que normalmente estão associados a esta síndrome são aumento de volume nos membros, claudicação, dificuldade de deambular, secreção ocular, congestão episcleral, letargia, hiporexia, febre, dor e aumento de temperatura nas extremidades dos membros. Alterações hematológicas e bioquímicas séricas como anemia, neutrofilia, trombocitose ou trombocitopenia, leucocitose, hipoalbuminemia, hiperglobulinemia, aumento de fosfatase alcalina são frequentemente observadas. Ao exame radiográfico é possível constatar neoformações periosteais bilaterais, simétricas de aspecto irregular, denominadas “em paliçada” nos ossos longos e extremidades, sendo os ossos do carpo e do tarso menos afetados e normalmente, não há comprometimento articular (Figura 2) (HERMETO et al. 2013; WITHERS et al. 2015).

Figura 2. Imagem ilustrando a presença de proliferação periosteal em porção distal de rádio e ulna direita e metacarpos ipsilateral.

O tratamento desta SPN compreende a remoção dos tumores, quando possível. Alguns autores descrevem a resolução do quadro após a utilização de prednisolona na dose de 1 a 2 mg/Kg, por via oral, quando não é possível a ressecção da neoformação primária (BERGMAN, 2013). A ressecção de nervos intercostais, vagotomia unilateral e vagotomia cervical bilateral também já foram descritas (OGILVIE, 2004). O uso de bisfosfonatos é uma prática corriqueira na medicina em casos de OH e pode representar uma nova modalidade terapêutica para cães e gatos (MILNER et al. 2004).

Nos cães, a OH é mais comumente diagnosticada como uma síndrome paraneoplásica, sendo a neoplasia pulmonar primária ou metastática a causa mais comum. Sua ocorrência também tem sido descrita em associação a tumores vesicais (sarcoma indiferenciado, rabdomiossarcoma botríóide) ou renal (carcinoma de células de transição) (WITHERS et al. 2015), além de outros processos não neoplásicos, como abscessos, granulomas, corposestranhos, parasitas, pneumonia, doenças cardíacas e atelectasia pulmonar (DOBSON e LASCELLES, 2003; GASCHEN e TESKE, 2005; MANGIERI, 2016; BERGMAN, 2013). No gato, a OH está associada ao adenocarcinoma pulmonar, adenoma papilar renal, timoma e carcinoma broncogênico (BERGMAN, 2013).

Considerações finais

O conhecimento e reconhecimento das SPN torna-se de grande valia na medicina veterinária, visto que sua ocorrência pode muitas vezes ser um sentinela de um processo neoplásico ainda não detectado ou mesmo ser um fator agravante do prognóstico do paciente. Alterações

paraneoplásicas como SHHM e UGD, podem ser consideradas emergências na clínica de pequenos animais, necessitando muitas vezes de terapia intensa direcionada a estas situações, antes mesmo ou de forma concomitante ao tratamento da neoplasia de base. Reiterando a importância do reconhecimento destes processos em pequenos animais. As demais síndromes descritas nesta revisão não devem ser negligenciadas ou desconsideradas visto que vão interferir seja na qualidade de vida do paciente ou mesmo na deterioração do prognóstico do mesmo.

REFERÊNCIAS

Abe Y, Kurita S, Ohkubo Y. 2002. A case of pulmonary adenocarcinoma associated with hypertrophic osteoarthropathy due to vascular endothelial growth factor, *Anticancer Research*, 22:3485-3488.

Argilés JM, Busquets S, López-Soriano FJ. et al. 2006. Fisiopatología de la caquexia neoplásica. *Nutrición Hospitalaria*, 21(3):4-9.

Bataggia L, Petterino C, Zappulli V. et al. 2005. Hypoglycaemia as a Paraneoplastic Syndrome Associated with Renal Adenocarcinoma in a Dog. *Veterinary Research Communications*, 29:671-675.

Bergman PJ. 2012. Paraneoplastic hypercalcemia. *Topics in Companion Animal Medicine*, 27:156-158.

Bergman PJ. 2013. Paraneoplastic syndromes. In: *Withrow and MacEwen's Small animal clinical oncology*. 5th ed. St. Louis: Saunders Elsevier. p. 83-97.

Billingsley KG, Alexander HR. 1996. The pathophysiology of cachexia in advanced cancer and AIDS. In: Bruera E, Higginson I. *Cachexia-anorexia in cancer patients*. Oxford, England: Oxford University Press. p. 1-22.

Blackwood L, Murphy S, Buracco O. et al. 2012. European consensus document on mast cell tumours in dogs and cats. *Veterinary and Comparative Oncology*, 10:e1-e29.

Boari A, Barreca A, Bestetti GE. et al. 1995. Hypoglycemia in a dog with a leiomyoma of the gastric wall producing an insulin-like growth factor II-like peptide. *European Journal of Endocrinology*, 132:744-750.

Bolliger AP, Graham PA, Richard V. 2002. Detection of parathyroid hormone-related protein in cats with humoral hypercalcemia of malignancy. *Veterinary Clinical Pathology*, 31(1):3-8.

Bosschere HDE, Deprest C. 2010. Estrogen-induced pancytopenia due to a Sertoli cell tumor in a cryptorchid Beauceron. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, p.79.

Carciofi AC, Bazolli RS, Prada F. 2002. Ácidos graxos poli-insaturados w6 e w3 na alimentação de cães e gatos. *Revista de Educação Continuada do CRMV – SP*, 5: 268-277.

Carcifiori AC, Brunetto MA. 2008. Alterações Metabólicas e Manejo Nutricional do Paciente com Câncer. In: Daleck CA, De Nardi AB, Rodaski S. *Oncologia em cães e gatos*. São Paulo: Roca. p. 571-598.

Carciofi AC, Brunetto MA, Peixoto MC. 2016. Alterações metabólicas e manejo nutricional do paciente com câncer. In: Daleck CA, De Nardi AB. *Oncologia em cães e gatos*. São Paulo: Roca. p. 709-733.

Caywood DD, Klausner JS, O'Leary TP. 1987. Pancreatic insulin-secreting neoplasms: clinical, diagnostic, and prognostic features in 73 dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 24:577.

Chun R. 2010. Paraneoplastic Syndromes. In: Henry CJ, Higginbotham ML. *Cancer management in small animal practice*. Canada: Saunders. p. 94-100.

Cooley CL, Waters J. 2001. Tumours of the male reproductive system. In: Withrow SJ, MacEwen EG. *Small Animal Clinical Oncology*, 3.ed. Philadelphia: Saunders. p 480-482.

Dobson JM, Lascelles BD. 2003. *BSAVA Manual of canine and feline oncology*. 2. ed. Gloucester, England: British small Animal Veterinary Association.

Endres DB. 2012. Investigation of hypercalcemia. *Clinical Biochemistry*, 45:954-963.

Filgueira PHO, Vasconcelos LF, Júnior GBS. et al. 2010. Paraneoplastic syndromes and the kidney. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 21(2): 222-231.

Filgueiras RR, Silva JCP, Vilória MIV. et al 2002. Osteopatia hipertrófica em cão – relato de caso. *Clinical Veterinary*, 36:28-31.

Fischer JR, Smith SA, Harkin KR. 2000. Glucagon constant-rate infusion: a novel strategy for the management of hyperinsulinemic-hypoglycemic crisis in the dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 36:27-32.

Gajanayake I, Priestnall SL, Benigni L. et al. 2010. Paraneoplastic hypercalcemia in a dog with benign renal angiomyxoma. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 22:775-780.

Gal A, Ridgway MD, Fredrickson, RL. 2011. An unusual clinical presentation of a dog with gastrinoma. *Canadian journal of veterinary research*, 52:641-644.

Gaschen FP, Teske E. 2005. Paraneoplastic Syndrome. In: Ettinger SJ, Feldman EC. *Textbook of veterinary internal medicine*. 6th ed. Philadelphia: Saunders; p.789-795.

Hawks D, Peterson ME, Hawkins KL. 1992. Insulin-secreting pancreatic (islet cell) carcinoma in a cat. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 6:193-196.

Hermeto LC, Fernandes SSP, Jardim PHA, Mattei DR, Pelisari T. 2013. Osteopatia hipertrófica pulmonar: alterações clínicas e radiográficas em um paciente canino. *Archives of Veterinary Science*, 18: 50-55.

Kern KA, Norton JA. 1988. Cancer cachexia. *Journal of parenteral and enteral nutrition*, 3:286-98

Leifer CE, Peterson ME, Matus RE. 1986. Insulin-secreting tumor: diagnosis and medical and surgical management in 55 dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 188(1):60-4.

Lucas SRR. 2009. Hematologic alterations in neoplasia. *Proceedings of the 34th World Small Animal Veterinary Congress*, 2009. São Paulo, Brazil. Disponível em: <http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2009/lecture18/3.pdf?LA=1>. Acesso: 19/09/2014.

Lunn KF, Page RL. 2013. Tumors of the Endocrine System. In: *Withrow and MacEwen's Small animal clinical oncology*. 5th ed. St. Louis: Saunders Elsevier. p. 504-531.

Mangieri J. 2016. Síndromes paraneoplásicas. In: Daleck CR, De Nardi AB *Oncologia em cães e gatos*. 2.ed. São Paulo: Roca. p. 325-338.

Messinger JS, Windham WR, Ward CR. 2009. Ionized Hypercalcemia in Dogs: A Retrospective Study of 109 Cases (1998-2003). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23:514-519.

Milner RJ, Farese J, Henry CJ. 2004. Bisphosphonates and cancer. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18:597-604.

Mito K, Maruyama R, Uenishi Y. 2001. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy associated with non-small cell lung cancer demonstrated growth hormone-releasing hormone by immunohistochemical analysis, *Internal Medicine Journal*, 40:532-535.

Morrison WB. 2002. Paraneoplastic syndromes and the tumors that cause them. In: Morrison WB. *Cancer in dogs and cats*. 2. ed. Baltimore: Williams e Wilkins. p.731-743.

Morrison WB. 2007. Systemic Syndromes associated with câncer. *The North American Veterinary Conference*, Orlando, Florida. Disponível em: <http://www.ivis.org/proceedings/navc/2007/sae/280.asp?la=1>. Acesso: 21/10/2014.

Nelson RW, Delaney SJ, Elliott DA. 2010. Distúrbios metabólicos e eletrolíticos. In: Nelson RW, Couto CG. *Medicina interna de pequenos animais*. 4. ed. Rio de Janeiro: Saunders Elsevier. p. 866-883.

Nelson RW. 2010. Alterações endócrinas do pâncreas. In: Nelson RW, Couto CG. *Medicina interna de pequenos animais*. 4. ed. Rio de Janeiro: Saunders Elsevier. p. 765-811.

North S, Banks T. 2010. Paraneoplastic syndromes In: North S, Banks T. *Introduction to small animal oncology*. China: Saunders. p. 66-73.

Olgivie GK, Marks SL. 2000. Câncer. In: Hand MS, Thatcher CD, Remillard RL. *Nutrición Clínica en Pequeños Animales (Small Animal Clinical Nutrition)*. Buenos Aires: Hill's Pet Nutrition. p. 1035-1055.

Ogilvie GK. 2001. Metabolic alterations and nutritional therapy. In: Withrow SJ, Macewen EG. *Small Animal Clinical Oncology*. 3. ed. Pennsylvania: W.B. Saunders. p. 169-182.

Ogilvie GK. 2004. Síndromes Paraneoplásicas. In: Ettinger SJ, Feldman EC. *Tratado de Medicina Interna Veterinária*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara. p.529-537.

Pressler BM, Rotstein DS, Law JM. et al. 2002. Hypercalcemia and high parathyroid hormone-related protein concentration associated with malignant melanoma in a dog. *AVMA - Journal of the American Veterinary Medical Association*, 221(2):263-265.

Ramos RS, Machado LHA, Conceição LC. et al. 2008. Estudo da prevalência das principais síndromes paraneoplásicas de 14 cães com linfoma – Relato de casos. *Veterinária e Zootecnia*, 15(3):38-39.

Remillard RL, Armstrong PJ, Davenport DJ. 2000. Assisted feeding in hospitalization patients: Enteral and parenteral nutrition. In: Hand MS, Thatcher CD, Remillard RL et al. *Small animal clinical nutrition*. 4th ed. Topeka: Mark Morris Institute. p. 351-400.

Renwick MG, Argyle DJ. 2008. Paraneoplastic syndromes. In: Argyle DJ, Brearley MJ, Turek MM. *Decision making in small animal oncology*. Iowa: Wiley-Blackwell. p.19-44.

Robben JH, Van Den Brom WE, Mol JA et al. 2006. Effect of octreotide on plasma concentrations of glucose, insulin, glucagon, growth hormone, and cortisol in healthy dogs and dogs with insulinoma. *Research in Veterinary Science*, 80(1):25-32.

Ross JT, Scavelli TD, Matthiesen DT, et al. 1991. Adenocarcinoma of the apocrine glands of the anal sac in dogs: a review of 32 cases. *Journal of American Animal Hospital Association*, 27:349–355.

Scott DW, Miller WH, Griffin CE. 2001. In: Muller & Kirk's. *Small animal dermatology*. 6th ed. Philadelphia: Saunders.

Sellon RK. 2008. Paraneoplastic syndromes in small medicine. *European Veterinary Conference Voorjaarsdagen*. Amsterdam, Netherlands. Disponível em: <http://www.ivis.org/proceedings/voorjaarsdagen/2008/internal/133.pdf>. Acesso: 15/09/2014.

Tisdale MJ. 1999. Wasting in cancer. *Journal of Nutrition*, 129:243-246.

Toscano BDAF, Coelho MS, Abreu HBD et al. 2008. Câncer: implicações nutricionais. *Ciências & Saúde*, 19(2):171-190.

Wakshlag JJ. 2013. Supportive Care for the Cancer Patient: Nutritional Management of the Cancer Patient. In: *Withrow and MacEwen's Small animal clinical oncology*. 5th ed. St. Louis: Saunders Elsevier. p. 259-272.

Warburg O. 1956. On the Origin of Cancer Cells. *Science*, 123: 309-314

Willard MD. 2010. Doenças da cavidade oral, da faringe e do estômago. In: Nelson RW, Couto CG. *Medicina interna de pequenos animais*. 4. ed. Rio de Janeiro: Saunders Elsevier. p. 413-424.

Williams LE, Gliatto JM, Dodge RK, et al. 2003. Carcinoma of the apocrine glands of the anal sac in dogs: 113 cases (1985-1995). *Journal of American Veterinary Medical Association*, 223:825–831.

Withers SS, Johnson EG, Culp WTN et al. 2015. Paraneoplastic hypertrophic osteopathy in 30 dogs. *Veterinary Comparative Oncology*, 13(3):157–165.

Zell JA, Chang C. 2005. Neoplastic fever: a neglected paraneoplastic syndrome. *Support Care Cancer* 13:870–877.

Zuccari DAPC, Jardim-Perassi BV, Ferreira LC, Sonehara NM, Junior RP. 2016. Bioquímica do câncer-Promessas da Metabolômica. In: Daleck CA, De Nardi AB. *Oncologia em cães e gatos*. São Paulo: Roca. p. 47-54.