DIAGNÓSTICO MORFOLÓGICO, ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DE NEOPLASIAS EM GRANDES FELÍDEOS

Vanessa de Sousa Cruz Pimenta[1], Yandra Cassia Lobato do Prado[2], Danilo Rezende e Silva[3], Maria Clorinda Soares Fioravanti[4], Eugênio Gonçalves de Araújo[4]

[1]Doutoranda, Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Brasil (vanessascpimenta@yahoo.com.br)
[2]Pesquisadora Doutora, Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Brasil
[3]Mestrando, Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Brasil
[4]Professor Doutor da Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Brasil

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

RESUMO

As neoplasias são pouco relatadas nos grandes felídeos. Normalmente, o diagnóstico é determinado pelo exame anatomopatológico acrescido pela técnica da imunoistoquímica. O tratamento cirúrgico é o mais adotado, porém as complicações no pós-operatório e a dificuldade de contenção podem levar o paciente à septicemia e óbito. Nesta revisão foi possível reunir tópicos sobre relatos de ocorrência do carcinoma mamário, mastocitoma, linfoma, tumor odontogênico epitelial calcificante, carcinoma mucoepidermóide da glândula salivar, leiomioma uterino, mesotelioma pleural maligno e adenocarcinoma da vesícula biliar nas espécies em questão. Nos grandes felídeos, as neoplasias são diagnosticadas em estádio clínico avançado ou são encontrados durante a necropsia.
PALAVRAS-CHAVE: câncer, Felinae, felinos selvagens, Pantherinae

MORPHOLOGICAL DIAGNOSTIC, CLINICS AND EPIDEMIOLOGYCAL ASPECTS OF WILD CATS NEOPLASMS

ABSTRACT

Neoplasms are poorly reported in the "big cats" species. Usually the diagnosis is determined by pathology added by immunohistochemistry. Surgical treatment is the most widely adopted, but the postoperative complications and the difficulty of restraint may lead patients to septicemia and death. In this review it was possible to collect to reports on thread of the occurrence of breast carcinoma, mast cell tumor, lymphoma, calcifying epithelial odontogenic tumor, mucoepidermoid carcinoma of the salivary gland, uterine leiomyoma, malignant pleural mesothelioma and

adenocarcinoma of the gallbladder on these related species. In the big cats, the tumors are diagnosed in advanced clinical stage or findings during the necropsy.
KEYWORDS: Felinae, Pantherinae, tumor, wild cats

INTRODUÇÃO

Os felinos pertencem a ordem dos carnívoros e englobam duas subfamílias: Pantherinae e Felinae. O tigre (*Panthera tigris*), o leão (*Panthera leo*), a onça pintada (*Panthera onca*), o leopardo (*Panthera pardus*), o guepardo (*Acinonyx jubatus*), a onça-parda ou suçuarana (*Puma concolor*), a jaguatirica (*Leopardus pardalis*), o gato selvagem (*Felis chaus*) e o gato de pesca (*Prionailurus viverrinus*) são integrantes desta família e, neste estudo, denominados grandes felídeos.

Muitos deles vivem em florestas e em áreas de preservação, no entanto alguns são mantidos em cativeiros, também conhecidos como parque zoológico, em diversas regiões do mundo. Todas as espécies de grandes felídeos estão incluídas nos apêndices da CITES (*Convention on International Trade in Endangered Species of Wild Fauna and Flora*: Convenção sobre o Comércio Internacional de Espécies Ameaçadas da Fauna e Flora Selvagem) e estão vulneráveis à extinção (DEHNHARD et al., 2012).

As neoplasias são pouco relatadas nos grandes felídeos, porém a maior parte resulta em óbito. OWSTON et al. (2008) identificaram as neoplasias como a causa da morte ou razão da eutanásia em 28% dos animais necropsiados em 26 zoológicos, no período de 1979 a 2003. Os tumores encontrados nestas espécies localizam-se, em sua maioria, na pele ou tecido subcutâneo, cavidade oral, aparelho digestório, sistema linfático e aparelho reprodutor. WIEDNER et al. (2008) também relataram o primeiro caso de mesotelioma pericárdico em um tigre de bengala.

O tratamento cirúrgico tem sido o mais adotado, porém o pós-operatório parece ser um ponto desfavorável para os grandes felídeos mantidos em cativeiro (GONÇALVES & OLIVEIRA, 2000). Complicações como dificuldade de cicatrização do ferimento cirúrgico, abscessos, infecções na área de sutura e automutilação, levam o paciente à septicemia e óbito. A dificuldade de contenção dos indivíduos, bem como da utilização de diferentes vias de administração de medicamentos, impede o emprego de protocolos completos de quimioterapia, limitando esta modalidade ao tratamento por medicamentos pela via oral (HARRISON et al., 2007).

Outro fator adverso é o tempo prolongado entre a percepção dos primeiros sintomas e a busca pelo diagnóstico. Na oncologia, a espera significa o aumento da probabilidade do potencial de malignidade, associado ao prognóstico desfavorável. Nos grandes felídeos, as neoplasias são diagnosticadas em fase avançada ou, em casos ainda mais desolados, são “achados de necropsia”.

Enquanto as tecnologias da genética molecular se tornaram um foco de pesquisas, proporcionando uma série de conhecimentos para a oncologia, nos grandes felídeos, quando documentados, o diagnóstico é determinado pelo exame anatomopatológico acrescido, segundo a literatura consultada, pela técnica da imunoistoquímica.

Com esta revisão de literatura pretendeu-se reunir, de forma global, informações importantes sobre as neoplasias que ocorrem em grandes felídeos,

bem como relacioná-las com as descobertas sobre as mesmas enfermidades em outras espécies.

CARCINOMA MAMÁRIO

A maioria dos animais tem tumores mamários com apresentação histopatológica e comportamento biológico semelhantes aos que acometem os seres humanos, porém esta conformidade torna-se um desafio para patologistas, devido aos critérios utilizados para nomenclatura e classificação serem subjetivos (ZUCCARI et al., 2008). Em humanos, o carcinoma de mama é o segundo tipo de neoplasia maligna mais frequente no mundo e, mesmo podendo ter um prognóstico bom quando diagnosticado e tratado oportunamente, a taxa de mortalidade é elevada quando o diagnóstico ocorre em estádios avançados (SILVA et al., 2010). Alguns fatores são indicadores de prognóstico desta neoplasia, como a classificação tumoral, tamanho da lesão, grau histológico e comprometimento do tecido linfóide adjacente (ZUCCARI et al., 2008).

Amostras de 31 casos de carcinoma da glândula mamária de grandes felídeos, de diversos zoológicos, foram reunidas e um fragmento representativo de cada tumor foi graduado histologicamente. Cinco espécies foram representadas no estudo, totalizando 19 tigres, cinco onças, quatro leões, dois gatos selvagens e um gato de pesca. Por meio de critérios que avaliaram a morfologia nuclear e figuras de mitose, houve predominância de moderado a alto grau (MCALOOSE et al., 2007).

No estudo de MCALOOSE et al. (2007) os carcinomas mamários apresentaram mais de um padrão histológico, prevalecendo o carcinoma tubulopapilar (87,1%), que é caracterizado pela formação de projeções papilares, comumente acompanhadas por acentuada proliferação de fibroblastos estromais. O carcinoma sólido representou 61,3% dos casos, com organização tumoral em camadas, cordões ou ninhos. Com 38,7% de prevalência notou-se o carcinoma cribriforme, que são tumores bem diferenciados, altamente invasivos, constituídos pela proliferação de células epiteliais pequenas e uniformes. Também foi observado o comedocarcinoma (25,8%), que são neoplasias não infiltrativas, caracterizadas por tecido necrótico e áreas de calcificação nos ductos e, por último, o carcinoma mucinoso (3,2%) com abundante produção de mucina por células epiteliais secretoras ou por células mioepiteliais. Neste tipo, as células tumorais são poliédricas com citoplasma vacuolizado.

A etiologia dos tumores mamários em outras espécies, como cães e gatos, pode estar relacionada com a obesidade, dieta rica em gordura, administração de progestágenos para prevenção do estro, terapia estrogênica usada para controle de gestação e pseudogestação. Em humanos, os fatores de risco estão vinculados à vida reprodutiva, como nuliparidade, idade da primeira gestação, uso de anticoncepcionais e terapia de reposição hormonal (MEUTEN, 2002; SILVA et al., 2010). Carcinomas da glândula mamária, em felinos selvagens, têm sido associados à utilização de esteróide progestacional sintético, como o acetato de melengestrol (MGA), acetato de megestrol (MA) e acetato de medroxiprogesterona (MPA). Estes fármacos são empregados como método de contracepção, para tratar doenças dermatológicas e para correção de alterações de comportamento. No entanto, efeitos colaterais têm sido reconhecidos, desde a hiperplasia fibroadenomatosa da glândula mamária até o carcinoma propriamente dito. Apesar dessas preocupações,

MGA é a forma mais comum de contracepção no jardim zoológico em felinos desde 1975 (MCALOOSE et al., 2007).

O estudo de MCALOOSE et al. (2007) demonstrou que a prevalência de metástases nos carcinomas de felinos, tratados com MGA, foi semelhante à dos tumores espontâneos e não foi detectada diferença de graduação entre os carcinomas da população que recebeu ou não o tratamento. A ocorrência desses carcinomas pareceu aumentada nos indivíduos que receberam administração de contraceptivos, em relação aos não tratados, no entanto não foi estabelecida uma comparação entre os benefícios da contracepção e os potenciais efeitos adversos.

Por outro lado, a maioria das espécies de grandes felídeos, mesmo sem a utilização de progestágenos, se reproduz mal em cativeiro. Os problemas atribuídos a este fato são a incompatibilidade comportamental, estresse e criação inadequada. As causas da falha reprodutiva na fêmea são difíceis de diagnosticar, devido a dificuldades de análise do sistema endócrino, da associação do ambiente com a atividade sexual, função ovariana, concepção e prenhez . Pseudogestações também são observadas em felinos de cativeiro, com duração de metade a dois terços do período gestacional normal (BROWN, 2011; DEHNHARD et al., 2012).

Em resposta à ação da progesterona prolongada ou inadequada, há possibilidade de desenvolvimento de hiperplasia endometrial e infecções secundárias, com acúmulo de secreção purulenta no interior do útero. Onze casos de piometra em grandes felídeos de cativeiro foram analisados, concluindo que leoas apresentam maior probabilidade de desenvolvimento de piometra, em comparação com as outras espécies de grandes felídeos (MCCAIN et al., 2009).

Análises fecais de hormônios esteróides, aliadas à observação do comportamento sexual são utilizados para caracterizar o ciclo folicular, ovulação, gestação e toda a fisiologia reprodutiva em animais silvestres. Trata-se de uma ferramenta de pesquisa não invasiva, excluindo a necessidade da anestesia e de outras formas de contenção. O monitoramento endócrino não invasivo, que utiliza as amostras de urina e fezes, é o mais empregado nos cativeiros (DE HAAS VAN DORSSER et al., 2007; DEHNHARD et al., 2012).

Em uma reserva natural do Centro Conservacionista em Sharjah, um dos integrantes dos Emirados Árabes Unidos, amostras de fezes foram coletadas diariamente dos recintos de fêmeas de leopardo, entre 2002 e 2005. As concentrações de estrógeno e progesterona foram mensuradas por imunoensaio enzimático colorimétrico, utilizando anticorpo anti-estrógeno e anti-progesterona. Leopardos fêmeas apresentaram comportamento estral periódico, considerado normal, quando em convívio com um exemplar do gênero masculino, ou quando alojadas sozinhas, porém podendo manter o contato visual e sentir o cheiro do macho (DE HAAS VAN DORSSER et al., 2007).

Na avaliação imunoistoquímica de 31 carcinomas mamários em grandes felídeos, houve baixa proporção de marcação para progesterona ou estrógeno. Isto pode ser justificado pelo fato desses animais possuírem menos receptores de estrógeno e progesterona nas glândulas mamárias normais e nas neoplasias benignas, não havendo correspondência com o prognóstico. De forma geral, a falha na detecção precoce do carcinoma mamário é um fator importante a ser considerado nos grandes felídeos, já que os procedimentos de diagnóstico, como exame físico e radiografia, são realizados em eventuais oportunidades e dependem de protocolo de anestesia (MCALOOSE et al., 2007).

MASTOCITOMA

O mastocitoma é uma neoplasia maligna que compreende um grupo de processos caracterizados pela proliferação excessiva de mastócitos neoplásicos, de origem cutânea ou visceral, com comportamento variável e imprevisível, que apresenta grande poder metastático (MEUTEN, 2002). Os mastocitomas viscerais primários são menos frequentes e podem ocorrer em diversos locais como a cavidade oral, mucosa nasal, nasofaringe, laringe, traquéia, estômago, intestino, fígado, baço, rim, conjuntiva e canal espinhal extradural. A cavidade oral é o local extracutâneo mais comum. Também existem relatos raros de mastocitoma no tecido ósseo (OZAKI et al., 2002).

Mastocitomas são comuns em muitas espécies animais. Acontecem com frequência em caninos e felinos, mas apenas alguns casos têm sido descritos em suínos (MARTÍNEZ et al., 2011). São raramente reportados em felinos silvestres. O primeiro relato foi em 1995, em um leão asiático (Panthera leo persica) de 16 anos de idade. O aspecto histológico e estrutural foi considerado semelhante ao do mastocitoma em felinos domésticos (DE CASTRO et al., 2003). Em gatos, o mastocitoma ocorre com menor frequência em relação aos cães. As lesões se apresentam sob a forma de pápulas, placas firmes cutâneas, alopécicas e róseas, com ulcerações e prurido, podendo ser encontradas em qualquer região corpórea, aglomeradas ou não (MEUTEN, 2002)

Uma onça pintada negra com 26 anos de idade veio a óbito durante a anestesia para um tratamento odontológico de rotina. Durante a necrópsia foi notado espessamento da parede do jejuno, dos parênquimas hepático e esplênico, com infiltração neoplásica. Pela análise histológica foram observados mastócitos neoplásicos dispostos em cordões ou ninhos, compatível com diagnóstico de mastocitoma visceral (DE CASTRO et al., 2003). Em gatos, os mastocitomas podem ser classificados como benignos quando apresentam citomegalia, atipia nuclear, anisocariose e anisocitose. Contudo, os tumores cutâneos múltiplos, viscerais, tumores recorrentes e linfadenopatia ou esplenopatia devem ser associados a um prognóstico reservado devido à baixa sobrevida observada nesses casos (LISTER & SORENMO, 2006). O prognóstico e os critérios para o diagnóstico do mastocitoma visceral na onça pintada são desconhecidos e, no caso relatado, o animal não apresentava nenhum sinal clínico aparente da neoplasia.

LINFOMA

O linfoma é uma neoplasia caracterizada pela proliferação clonal de linfócitos malignos nos órgãos linfóides, como medula óssea, linfonodos, baço e fígado. Onze casos de linfoma em leões africanos foram diagnosticados em 22 zoológicos, nos Estados Unidos, no período de 1986 a 2003. HARRISON et al. (2010) relataram maior incidência dessa neoplasia em adultos do gênero masculino com sintomas de perda de peso e esplenomegalia. Não houve associação dos casos relatados com os vírus da leucemia e da imunodeficiência felina. Foram encontrados cinco tipos de diagnóstico nos leões africanos, sendo uma forma de leucemia linfocítica crônica de células T, linfoma periférico de células T, linfoma difuso de grandes células B, linfoma linfoblástico de células T e linfoma de zona T. Houve maior incidência de

linfomas de células T, contrariando o padrão encontrado em gatos, cães e humanos. A causa para essa ocorrência é desconhecida.

A leucemia linfocítica crônica de células T se caracteriza pela proliferação neoplásica de linfócitos T maduros. Essas linfoproliferações em humanos podem ser resultantes de linfócitos T citotóxicos, associados a doenças autoimunes e artrite reumatóide. No leão africano, esse subtipo se caracteriza por pequenas células com citoplasma pálido, núcleo pequeno e nucléolos agregados (HARRISON et al., 2010).

O linfoma periférico de células T pertence a um grupo heterogêneo de doenças malignas linfóides, que incluem um amplo espectro de morfologia de linfócitos T, em meio a histiócitos, células plasmáticas e eosinófilos (REN et al., 2012). Nos leões africanos, HARRISON et al. (2010) encontraram elevado índice mitótico, grandes imunoblastos e células com núcleos e nucléolos proeminentes.

O linfoma difuso de grandes células B é a forma mais comum de linfoma em outras espécies. Ocorre proliferação de grandes células blásticas, com cromatina frouxa, nucléolos evidentes e citoplasma basofílico. No leão africano esse linfoma apresenta células grandes com núcleo vesicular e nucléolos grandes (HARRISON et al., 2010).

O linfoma linfoblástico de células T é considerado como uma forma muito agressiva de linfoma, que começa com uma massa mediastinal, se estende para a medula óssea e envolve uma variação clínica, morfológica e imunofenotípica considerável (SAVAGE et al., 2012). HARRISON et al. (2010) descreveram este subtipo, no leão africano, com linfoblastos com núcleos de tamanho intermediário, recortes nucleares e nucléolos pequenos.

O linfoma de zona T é um subtipo raro e periférico, caracterizado por uma proliferação clonal de linfócitos T (KAZAKOV et al., 2002). Para HARRISON et al. (2010), no leão africano esse linfoma é composto por células com citoplasma claro e abundante, com pequenos núcleos com recortes.

Em outro estudo, um leão africano de 14 anos de idade e 204 kg, proveniente do *Potter Park Zoo* (Lansing, Michigan, USA), apresentou um linfoma periférico de células T. O animal foi submetido a um protocolo de quimioterapia, por via oral, utilizando a prednisona e a lomustina. Após dez semanas, com base em achados clínicos e laboratoriais, o quadro foi considerado em remissão (HARRISON et al., 2007). Dezesseis meses após o diagnóstico, iniciaram-se sinais de ulceração na língua e claudicação do membro torácico esquerdo, progredindo para os outros membros. O quadro evoluiu com anorexia e diarréia, vindo o animal a óbito após 504 dias. Durante a necropsia foram observadas degeneração e necrose na mucosa do estômago, pulmões e fígado. Não houve evidência microscópica de linfoma nos linfonodos, fígado e medula óssea. (HARRISON et al., 2007).

NEOPLASIAS DA CAVIDADE ORAL

TUMOR ODONTOGÊNICO EPITELIAL CALCIFICANTE

O tumor odontogênico epitelial calcificante é uma neoplasia benigna rara, que representa menos de 1% de todos os tumores odontogênicos. É localmente agressiva e proveniente do tecido epitelial. Origina-se a partir de qualquer redução das células da lâmina dentária ou do epitélio do esmalte, que apresenta a capacidade de expressar a proteína associada ao ameloblasto odontogênico,

presente neste tipo de neoplasia. Cinquenta por cento dos casos estão associados com situações envolvendo dentes retidos. Apresenta crescimento lento, indolor, porém localmente agressivo. Na variação extraóssea ocorre predileção pela gengiva anterior, com capacidade de destruição do osso subjacente. A forma intraóssea é a mais comum e ocorre na região posterior da mandíbula. Devido ao crescimento do tumor juntamente com a invasão local, é possível observar deslocamento dos dentes. O prognóstico é favorável e não costuma apresentar recidiva. O tratamento convencional é a enucleação simples, que consiste em uma técnica conservadora. (NASCIMENTO et al., 2009; SING et al., 2011; BARRERAS et al., 2013; CHEN et al., 2013; SHARMA et al., 2013).

É também conhecido como tumor Pindborg, devido ao nome do seu descobridor em 1955 (SHARMA et al., 2013). A descrição desta neoplasia na medicina veterinária ainda é feita de forma resumida (VOS et al., 1985). Os tumores odontogênicos epiteliais são pouco comuns em animais e por isso o diagnóstico preciso é essencial. O modelo de PindBorg foi adotado pelo sistema de classificação de tumores da Organização Mundial de Saúde e adaptado por Gorlin para lesões semelhantes em animais, utilizando terminologias médicas e veterinárias, de acordo com a sua aparência morfológica e local de origem (POULETB et al., 1992).

A composição histológica apresenta cordões e pequenos ninhos de células claras com densos depósitos amiloides e calcificações basófilas. A natureza exata da presença de células claras nesta neoplasia ainda não está totalmente esclarecida e pode ser resultado de artefatos de fixação, acúmulo de substância intracitoplasmática ou escassez de organelas. Folhas, ninhos e ilhas de células epiteliais eosinofílicas poliédricas aparecem associadas a depósitos amiloides homogêneos, com tendência a calcificação. O citoplasma é claro, abundante e eosinofílico. O núcleo é excêntrico, recuado e pleomórfico, porém sem atividade mitótica (AFROGHEH et al., 2013; BARRERAS et al., 2013). A presença de células de Langerhans está associada com escassez ou ausência de calcificações e tem sido descrita em casos isolados. Estas células estão envolvidas com o início da resposta imunitária, já que migram por meio dos canais linfáticos para os linfonodos regionais e estimulam as funções dos linfócitos (AFROGHEH et al., 2013).

Durante doze meses, um tigre-de-bengala (Panthera tigris tigris) apresentou anorexia progressiva, perda de peso e edema mandibular. O exame radiográfico revelou uma massa bem definida, com destruição do tecido ósseo adjacente. A avaliação histopatológica, post mortem, evidenciou crescimento infiltrativo composto de ninhos e cordões, ilhas de células epiteliais e estroma de tecido conjuntivo contendo fibroblastos e depósito de material amiloide. Pela imunoistoquímica, houve expressão positiva para o anticorpo anti-PanCK (pan-citoqueratina), um marcador de células epiteliais, carcinomas e alguns sarcomas. O diagnóstico conclusivo foi de tumor odontogênico epitelial calcificante (KANG et al., 2006).

CARCINOMA MUCOEPIDERMÓIDE DA GLÂNDULA SALIVAR

As neoplasias das glândulas salivares consistem em um grupo raro e diversificado que equivalem entre 2% e 6% de todos os tumores da cabeça e pescoço. Originam-se, na maioria das vezes, a partir de glândulas salivares maiores. A organização Mundial de Saúde caracteriza mais de 24 subtipos desta neoplasia e o Carcinoma Mucoepidermóide é o tipo mais frequente, representando 30% a 35% desses tumores (WARNER et al., 2013).

O termo mucoepidermoide foi inicialmente utilizado para carcinomas de glândulas salivares, porém é empregado para outras neoplasias que tenham células epidermóides e produtoras de mucina (PALERMO et al., 2013). Ocorre principalmente na glândula parótida, mas pode se localizar, também, no palato, assoalho da boca, mucosa bucal, lábios e língua. Os principais sintomas em humanos são dor, paralisia facial, ulceração da pele e aumento do volume da região afetada (TAKABAMA JUNIOR et al., 2009; SENGUL et al., 2013). O diagnóstico diferencial dos tumores epiteliais malignos da glândula salivar, em animais, inclui o carcinoma de células escamosas da glândula salivar e adenocarcinoma da glândula salivar (DORSO et al., 2008).

São classificados por meio da taxa mitótica, frequência de células epidermóides e produtoras de mucina, diferenciação celular, tamanho do tumor, formação de cistos, invasão perineural e metástases. Constituem um grupo de doenças raras com desafios diagnósticos e terapêuticos. O tratamento é limitado para pacientes com doença avançada, metastática ou recorrente. O manejo terapêutico envolve a retirada cirúrgica, combinada ou não com a terapia de radiação. Protocolos quimioterápicos não apresentam resultados eficientes (STENMAN 2013; WARNER et al., 2013).

O carcinoma mucoepidermóide é composto por uma mistura de muco e células epidermóides. A descrição morfológica correlaciona-se com o estadiamento do tumor e a análise pela técnica da imunoistoquímica, que pode fornecer informações valiosas sobre o seu comportamento biológico (PALERMO et al., 2013). A graduação histológica possui correspondência com o grau de expressão da proteína p63 e de algumas citoqueratinas (BUTLER et al., 2013). A análise comparativa dos perfis de mucina pode fornecer mais informações sobre o comportamento clínico desses tumores. Os casos de alto grau apresentam necrose focal (PALERMO et al., 2013).

Um leão de 13 anos de idade apresentava anorexia, sialorréia sanguinolenta, desvio da língua para a direita e uma massa sublingual, palpável até a área da faringe, sob a mandíbula. Após degradação súbita do estado físico, optou-se pela eutanásia e, durante a necropsia lesões similares foram encontradas nos linfonodos, pulmões, miocárdio, endocárdio, esôfago, diafragma e rim. Com base nas características histológicas, foi feito o diagnóstico de carcinoma mucoepidermóide da glândula salivar mandibular com focos de metástase nos linfonodos, pulmões, miocárdio, endocárdio, esôfago, diafragma e rim (DORSO et al., 2008).

LEIOMIOMA UTERINO

O leiomioma uterino é uma neoplasia benigna de consistência endurecida, bem demarcada, usualmente esférica, localizada próximo à cérvix, podendo projetar-se para o lume ou para o exterior (GONÇALVES & OLIVEIRA, 2000; KEMPER et al., 2007). Possui natureza heterógena e padrão de crescimento autônomo (DAVIS et al., 2013). Geralmente, apresenta desenvolvimento lento, não invasivo e não metastático. A avaliação radiográfica e ultrassonográfica da região abdominal pode confirmar a massa uterina, porém o diagnóstico definitivo é fornecido pelo exame anatomopatológico. Em gatos é raro, sendo o adenocarcinoma endometrial o tumor uterino mais relatado nesse felídeo (GONÇALVES & OLIVEIRA, 2000; KEMPER et

al., 2007). Em humanos também é raro e exibe semelhança histológica com outros tumores que apresentam células fusiformes (AGRAWAL et al., 2013).

Uma jaguatirica nulípara, com três anos de idade e peso 10 kg, apresentava diarréia, inapetência, diminuição do consumo de água e aumento do volume abdominal. Durante avaliação ultrassonográfica foi observada uma massa com áreas císticas na parede uterina. Após remoção cirúrgica, macroscopicamente, o tumor apresentava coloração esbranquiçada, endométrio espessado e irregular, com cistos contendo líquido amarelado. Histologicamente foram observadas células neoplásicas homogêneas, com citoplasma eosinofílico, núcleos alongados e ausência de figuras de mitose, indicando diagnóstico de leiomioma uterino. Devido à septicemia pós-operatória, a jaguatirica veio a óbito duas semanas após a intervenção cirúrgica (GONÇALVES & OLIVEIRA, 2000).

Um *Panthera pardus* fêmea de seis anos de idade, apresentando obstipação por quatro meses, foi avaliado por meio de radiografia e ultrassonografia, revelando uma massa que comprimia o cólon distal. Após a remoção cirúrgica e avaliação anatomopatológica, foi diagnosticado um leiomioma uterino. Por causa de complicações pós-operatórias, o animal foi submetido à eutanásia (SIEGAL-WILLOTT et al., 2005).

MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO

O mesotelioma pleural maligno é raro em todas as espécies, porém é a principal neoplasia maligna primária da pleura. Ocorre nas pleuras pulmonar e costal. São registrados com maior frequência no homem em associação com a exposição ao amianto. Os sintomas clínicos são tosse, falta de ar, perda de peso, fadiga e dor no peito. Além da agressividade dessa neoplasia, observa-se escassa sobrevida, debilidade física e estresse emocional, mesmo com tratamento adequado (TERRA et al., 2008; BOLLO et al., 2011; CAO et al., 2012; GRANIERI et al., 2013).

Boa parte dos pacientes, 85% a 90 %, apresenta doença operável no momento do diagnóstico (Muraoka et al., 2013). O nódulo que possibilita ressecção cirúrgica deve ser operado e combinado com quimioterapia e radioterapia. Esta modalidade de tratamento cursa com morbidade significativa e sobrevida mediana. Nos animais, a excisão cirúrgica é raramente realizada. Novas estratégias de tratamento são necessárias, em humanos e animais, já que ainda não existe uma terapia eficiente disponível para esta neoplasia. Os eventos moleculares envolvidos na progressão e patogênese do mesotelioma podem ser a base para o desenvolvimento de medicamentos mais apropriados (SPUGNINI et al., 2008; YOU et al., 2013). O diagnóstico precoce continua sendo a melhor opção para um bom tratamento (PORPODIS et al., 2013).

Para efetivação do diagnóstico é necessário a realização de radiografias, tomografia computadorizada e exame citológico do derrame pleural, com recomendação de exérese de uma camada da pleura parietal. Portanto, ainda existe a necessidade do estabelecimento de métodos menos invasivos para o diagnóstico (Muraoka et al., 2013).

A exposição ao amianto, várias formas de fibras minerais, é um fator de risco para o mesotelioma. Três tipos são utilizados comercialmente: crisotila, crocidolita e amosita. Outras causas seriam a exposição ao tabaco, erionita e radiações (GOODMAN et al., 2013). O mecanismo exato pelo qual o amianto induz o

mesotelioma ainda é desconhecido (SPUGNINI et al., 2008). Como a exposição ocorre por inalação, a forma de doença pleural é mais comum do que a forma peritoneal (SPARKES et al., 2005). Em um experimento, cães expostos ao amianto apresentaram áreas focais de fibrose na região hilar da cada pulmão, em torno dos brônquios, bronquíolos e ductos alveolares. Exibiram, também, extensos mesoteliomas malignos e invasivos na superfície pleural (HUMPHREY et al., 1994).

Um leão de 18 anos de idade foi encaminhado para necropsia, após morte súbita. No histórico constava que o animal vivia durante o dia em um grande recinto ao ar livre e, durante a noite, em um abrigo coberto por placas de fibras de amianto. Macroscopicamente foram encontrados múltiplos nódulos brancos, de consistência firme, por toda a superfície da pleura e dos pulmões. Microscopicamente, os nódulos consistiam de proliferações infiltrativas de estruturas papilares e camadas de células cubóides basofílicas, com grandes núcleos ovais e citoplasma granular eosinofílico. Os achados histopatológicos e imunoistoquímicos foram consistentes com o diagnóstico de mesotelioma pleural maligno. Amostras do material do abrigo desse leão foram examinadas, encontrando fibras de amianto crisotila, uma variedade do amianto considerada menos tóxica (BOLLO et al., 2011).

ADENOCARCINOMA DA VESÍCULA BILIAR

O adenocarcinoma da vesícula biliar é uma neoplasia relativamente rara, com comportamento biológico agressivo. A colecistite crônica é apontada como o principal fator de risco para o adenocarcinoma da vesícula biliar. Em humanos, quando em estágio inicial, pode ser curado com a colecistectomia. Em fase avançada, são necessárias grandes ressecções, incluindo a hepatectomia, alta morbidade e mortalidade e o prognóstico é desfavorável. O diagnóstico precoce pode aumentar a expectativa da sobrevida (PAIS-COSTA et al., 2012; HUGHES & BHATHAL, 2013; YUAN et al., 2013).

Um leão africano, com 18 anos de idade, após morte súbita, foi encaminhado para necropsia. Macroscopicamente apresentava hemoperitônio e crescimento na vesícula invasivo ao fígado. Os achados macroscópicos e os resultados da imunoistoquímica indicaram o diagnóstico de adenocarcinoma da vesícula biliar. Em outro caso, uma leoa com 17 anos de idade, exibia hemoperitônio e nódulos na vesícula, invasivos para a superfície serosa dos órgãos abdominais. O diagnóstico conclusivo também foi de adenocarcinoma da vesícula biliar (SAKAI et al., 2003).

PAIS-COSTA et al. (2012) analisaram 116 pacientes humanos com essa neoplasia, encontrando 83% de ocorrência em mulheres. Também observaram relação de 54% dos casos com doenças associadas, como: hipertensão arterial sistêmica, diabetes, insuficiência coronariana, insuficiência cardíaca congestiva e insuficiência renal crônica. SAKAI et al. (2003) não relataram achados compatíveis com sintomatologia de doenças crônicas concomitantes nos leões diagnosticados.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neoplasias em grandes felídeos são raramente descritas, e os parâmetros estabelecidos para cães, gatos e humanos, auxiliam no diagnóstico diferencial e

prognóstico desses casos. No entanto, a situação da oncologia em grandes felídeos sugere a exploração de novas formas de manejo, que possam minimizar o tempo entre a percepção dos primeiros sintomas e a busca pelo diagnóstico, bem como a diminuição das complicações do pós-operatório. Também são necessárias pesquisas e descobertas sobre a utilização dos anticorpos de avaliação prognóstica e das recentes técnicas de diagnóstico molecular.

REFERÊNCIAS

AFROGHEH, A.; SCHNEIDER, J.; MOHAMED, N.; HILLE, J. **Calcifying Epithelial Odontogenic Tumour with Clear Langerhans Cells: A Novel Variant, Report of a Case and Review of the Literature**. Disponível em: http://doi/10.1007/s12105-013-0490-8. 2013. Acesso em: 08/11/2013.

AGRAWAL, R.; KUMAR, M.; AGRAWAL, L.; AGRAWAL, K. K. A Huge Primary Ovarian Leiomyoma with Degenerative Changes-An Unusual Presentation. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**. v.7, p.1152-1154, 2013.

BARRERAS, C. M. U.; RIVERA, D. Q.; KOUTLAS, I. G.; CEPEDA, L. A. G. **Clear cell Cystic Variant of Calcifying Epithelial Odontogenic Tumor**. Disponível em: http://doi/10.1007/s12105-013-0494-4. 2013. Acesso em: 08/11/2013.

BOLLO, E.; SCAGLIONE, F. E.; TURSI, M.; SCHRÖDER, C.; DEGIORGI, G.; BELLUSO, E.; CAPELLA, S.; BELLIS, D. Malignant pleural mesothelioma in a female lion (Panthera leo). **Research in Veterinary Science**, London, v. 91, n. 1, p. 116-118, 2011.

BROWN, J. L. Female reproductive cycles of wild female felids. **Animal Reproduction Science**, Amsterdam, v. 124, n. 3-4, p. 155-162, 2011.

BUTLER, R. T.; SPECTOR, M. E.; THOMAS, D.; MCDANIEL, A. S.; MCHUGH, J. B. **An Immunohistochemical Panel for Reliable Differentiation of Salivary Duct Carcinoma and Mucoepidermoid Carcinoma**. Disponível em: http://doi/ 10.1007/s12105-013-0493-5. 2013. Acesso em: 08/11/2013.

CAO, C.; CROCE, B.; HARRIS, R. MPM: Malignant Pleural Mesothelioma. **Annals of Cardiothoracic Surgery**. v.1, p.544, 2012.

CHEN, C. Y.; WU, C. W.; WANG, W. C.; LIN, L. M.; CHEN, Y. K. Clear-cell variant of calcifying epithelial odontogenic tumor (Pindborg tumor) in the mandible. **International Journal of Oral Science.** v.5, p.115–119, 2013.

DAVIS, B. J.; RISINGER, J. I.; CHANDRAMOULI, G. V. R.; BUSHEL, P. R.; BAIRD, D. D.; PEDDADA, S. D. Gene Expression in Uterine Leiomyoma from Tumors Likely to Be Growing (from Black Women over 35) and Tumors Likely to Be Non-Growing (from White Women over 35). **Plos One**. v.8, p.1-12, 2013.

DE CASTRO, M. B.; WERTHER, K.; GODOY, G. S.; BORGES, V. P.; ALESSI, A. C. Visceral mast cell tumor in a captive black jaguar (Panthera onca). **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, Lawrence, v. 34, n. 1, p. 100-102, 2003.

DE HAAS VAN DORSSER, F. J.; GREEN, D. I.; HOLT, W. V.; PICKARD, A. R. Ovarian activity in Arabian leopards (Panthera pardus nimr): sexual behaviour and faecal steroid monitoring during the follicular cycle, mating and pregnancy. **Reproduction, fertility and development**, East Melbourne, v. 19, n. 7, p. 822-830, 2007.

DEHNHARD, M.; FINKENWIRTH, C.; CROSIER, A.; PENFOLD, L.; RINGLEB, J.; JEWGENOW, K. Using PGFM (13,14-dihydro-15-keto-prostaglandin F2α) as a non-invasive pregnancy marker for felids. **Theriogenology**, Stoneham, v. 77, n. 6, p. 1088-1099, 2012.

DORSO, L.; RISI, E.; TRIAU, S.; LABRUT, S.; NGUYEN, F.; GUIGAND, L.; WYERS, M.; ABADIE, J. High-grade mucoepidermoid carcinoma of the mandibular salivary gland in a lion (Panthera leo). **Veterinary Pathology**, Basel, v. 45, n. 1, p. 104-108, 2008.

GOODMAN, J. E.; PETERSON, M. K.; BAILEY, L. A.; KERPER, L. E.; DODGE, D. G. **Electricians' Chrysotile Asbestos Exposure from Electrical Products and Risks of Mesothelioma and Lung Cancer**. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.yrtph.2013.10.008. 2013. Acesso em: 08/11/2013.

GONÇALVES, G.; OLIVEIRA, S. Leiomioma uterino em jaguatirica (Leopardus pardalis). Relato de caso. **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR**, Umuarama, v. 3, p. 185-188, 2000.

GRANIERI, A.; TAMBURELLO, S.; TAMBURELLO, A.; CASALE, S.; CONT, C.; GUGLIELMUCCI, F.; INNAMORATI, M. Quality of life and personality traits in patients with malignant pleural mesothelioma and their first-degree caregivers. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**. v.9, p.1193–1202, 2013.

HARRISON, T. M.; MCKNIGHT, C. A.; SIKARSKIE, J. G.; KITCHELL, B. E.; GARNER, M. M.; RAYMOND, J. T.; FITZGERALD, S. D.; VALLI, V. E.; AGNEW, D.; KIUPEL, M. Malignant lymphoma in african lions (Panthera leo). **Veterinary Pathology**, Basel, v. 47, n. 5, p. 952-957, 2010.

HARRISON, T. M.; SIKARSKIE, J.; KITCHELL, B.; ROSENSTEIN, D. S.; FLAHERTY, H.; FITZGERALD, S. D.; KIUPEL, M. Treatment of malignant lymphoma in an African lion (Panthera leo). **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, Lawrence, v. 38, n. 2, p. 333-336, 2007.

HELLMÉN, E. Complex mammary tumours in the female dog: a review. **Journal of Dairy Research**, London, v. 72, p. 90-97, 2005.

HUGHES, N. R.; BHATHA, P. S. Adenocarcinoma of gallbladder: an immunohistochemical profile and comparison with cholangiocarcinoma. **Journal of Clinical Pathology**. v.66, p.212–217, 2013.

HUMPHREY, E. W.; EWING, S. L.; JOHN V. WRIGLEY, J. V.; WILLIAM F. NORTHRUP, W. F.; KERSTEN, T. E.; MAYER, J. E.; VARCO, R. L. The Production of Malignant Tumors of the Lung and Pleura in Dogs from Intratracheal Asbestos Instillation and Cigarette Smoking. **Cancer**, v. 47, p. 1994-1999, 1981.

KANG, M. S.; PARK, M. S.; KWON, S. W.; MA, S. A.; CHO, D. Y.; KIM, D. Y.; KIM, Y. Amyloid-producing odontogenic tumour (calcifying epithelial odontogenic tumour) in the mandible of a Bengal tiger (Panthera tigris tigris). **Journal of Comparative Pathology**, Liverpool, v. 134, n. 3, p. 236-240, 2006.

KAZAKOV, D. V.; KEMPF, W.; MICHAELIS, S.; SCHMID, U.; COGLIATTI, S.; DUMMER, R.; BURG, G. T-zone lymphoma with cutaneous involvement: a case report and review of the literature. **Britsh Journal of Dermatology**, London, v. 146, n. 6, p. 1096-1100, 2002.

KEMPER, B.; MARTINS, M. I. M.; REIS, A. C. F.; ZANATA, A. Leiomioma uterino extra abdominal em cadela. **Ciência Veterinária nos Trópicos**, Recife, v. 10, p. 42-45, 2007.

LISTER, A. L.; SORENMO, K. U. Characterisation of the signalment, clinical and survival characteristics of 41 cats with mast cell neoplasia. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 8, p. 177-183, 2006.

MARTÍNEZ, J.; MARTÍNEZ, V.; GRAU-ROMA, L.; LÓPEZ, J.; SEGALÉS, J. Multiple cutaneous mast cell tumors in a pig. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**. v.23, p.1222-1225, 2011.

MCALOOSE, D.; MUNSON, L.; NAYDAN, D. K. Histologic features of mammary carcinomas in zoo felids treated with melengestrol acetate (MGA) contraceptives. **Veterinary Pathology**, Basel, v. 44, n. 3, p. 320-326, 2007.

MCCAIN, S.; RAMSAY, E.; ALLENDER, M. C.; SOUZA, C.; SCHUMACHER, J. Pyometra in captive large felids: a review of eleven cases. **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, Lawrence, v. 40, p. 147-151, 2009.

MEUTEN, D. **Tumors in domestic animals**. 4.ed. Iowa: Iowa State Press, 2002. p.

MURAOKA, T.; SOH, J.; TOYOOKA, S.; AOE, K.; FUJIMOTO, N.; HASHIDA, S.; MAKI, Y.; TANAKA, N.; SHIEN, K.; FURUKAWA, M.; YAMAMOTO, H.; ASANO, H.; TSUKUDA, K.; KISHIMOTO, T.; OTSUKI, T.; MIYOSHIA, S. **The degree of microRNA-34b/c methylation in serum-circulating DNAis associated with malignant pleural mesothelioma**. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2013.09.017. 2013. Acesso em: 08/11/2013.

NASCIMENTO, G. J. F.; PEREIRA, K. M. A.; NONAKA, C. F. W.; GALVÃO, H. C. Tumor odontogênico epitelial calcificante da maxila. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, São Paulo, v. 75, n. p. 468, 2009.

OWSTON, M. A.; RAMSAY, C. E.; ROTSTEIN, D. S. Neoplasia in felids at the Knoxville Zoological Gardens, 1979-2003. **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, Yulee, v. 39(4), p. 608-613, 2008.

OZAKI, K.; YAMAGAMI, T.; NOMURA, K.; NARAMA, I. Mast cell tumors of the gastrointestinal tract in 39 dogs. **Veterinary Pathology**, Basel, v. 39, n. 5, p. 557-564, 2002.

PALERMO, M. H. R.; PINTO, M. B.; ZANETTI, J. S.; SILVA, A. R. Primary mucoepidermoid carcinoma of the breast: a case report with immunohistochemical analysis and comparison with salivary gland mucoepidermoid carcinomas. **Polish Journal of Pathology**, v. 64, p. 210-215, 2013.

PAIS-COSTA, S. R.; FARAH, J. F.; ARTIGIANI-NETO, R.; FRANCO, M. I.; MARTINS, S. J.; GOLDENBERG, A. Gallbladder adenocarcinoma: evaluation of the prognostic factors in 100 resectable cases in Brazil. **ABCD: Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, v. 25, p. 13-19, 2012.

PORPODIS, K.; ZAROGOULIDIS, P.; BOUTSIKOU, E.; PAPAIOANNOU, A.; MACHAIRIOTIS, N.; TSAKIRIDIS, K.; KATSIKOGIANNIS, N.; ZARIC, B.; PERIN, B.; HUANG, H.; KOUGIOUMTZI, I.; SPYRATOS, D.; ZAROGOULIDIS, K. Malignant pleural mesothelioma: current and future perspectives. **Journal of Thoracic Disease**, v. 5, p. 397-406, 2013.

POULET, F. M.; VALENTINE, B. A.; SUMMERS, B. A. A Survey of Epithelial Odontogenic Tumors and Cysts in Dogs and Cats. **Veterinary Pathology**, v. 29, p. 369-380, 1992.

REN, Y. L.; NONG, L.; ZHANG, S.; ZHAO, J.; ZHANG, X. M.; LI, T. Analysis of 142 northern chinese patients with peripheral T/NK-Cell lymphomas: subtype distribution, clinicopathologic features, and prognosis. **American Journal of Clinical Pathology**, Baltimore, v. 138, n. 3, p. 435-447, 2012.

SAKAI, H.; YANAI, T.; YONEMARU, K.; HIRATA, A.; MASEGI, T. Gallbladder adenocarcinomas in two captive African lions (Panthera leo). **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, Lawrence, v. 34, n. 3, p. 302-306, 2003.

SAVAGE, N. M.; JOHNSON, R. C.; NATKUNAM, Y. The spectrum of lymphoblastic, nodal and extranodal T-cell lymphomas: characteristic features and diagnostic dilemmas. **Human Patholology**, Philadelphia, p. 122-125, 2012.

SENGUL, F.; SIMSEK, S.; CAKUR, B. **Mucoepidermoid Carcinoma in a Minor Salivary Gland in a Child**. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1155/2013/615948. 2013. Acesso em: 17/09/2013.

SHARMA, U.; GULATI, A.; BATRA, H.; SINGH, D. Calcifying Epithelial Odontogenic Tumor in Anterior Maxilla Associated with a Supernumerary Tooth: A Case Report. **Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects**, v. 13, p. 51-54, 2013.

SIEGAL-WILLOTT, J. L.; HENRIKSON, T.; CARPENTER, J. W.; ANDREWS, G. A. Chronic obstipation in a leopard (Panthera pardus) caused by intrapelvic uterine leiomyoma compression of the distal colon. **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, Lawrence, v. 36, n. 3, p. 534-537, 2005.

SILVA, C.; ALBUQUERQUE, V.; LEITE, J. Qualidade de vida em pacientes portadoras de neoplasia mamária submetidas a tratementos quimioterápicos. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 56, p. 227-236, 2010.

SINGH, N.; SAHAI, S.; SINGH, S.; SINGH, S. Calcifying epithelial odontogenic tumor (Pindborg tumor). **Natural Journal of Maxillofacial Surgery**. v.2, p.225-227, 2011.

SPARKES, A.; MURPHY, S.; MCCONNELL, F.; SMITH, K.; BLUNDEN, A. S.; PAPASOULIOTIS, K.; VANTHOURNOUT, D. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 7, p. 313-316, 2005.

SPUGNINI, E. P.; CRISPI, S.; SCARABELLO, A.; CARUSO, G.; CITRO, G.; BALDI, A. **Piroxicam and intracavitary platinum-based chemotherapy for the treatment of advanced mesothelioma in pets: preliminary observations**. Disponível em: http://creativecommons.org/licenses/by/2.0. 2008. Acesso em: 08/11/2013.

STENMAN, G. Fusion Oncogenes in Salivary Gland Tumors: Molecular and Clinical Consequences. **Head and Neck Pathol**, v. 7, p. S12–S19, 2013.

TAKABAMA JUNIOR, A.; ALMEIDA, O. P.; KOWALSKI, L. P. Neoplasias de parótida: análise de 600 pacientes atendidos em uma única instituição. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, São Paulo, v. 75, p. 497-501, 2009.

TERRA, R. M.; TEIXEIRA, L. R.; BEYRUTI, R.; TAKAGAKI, T. Y.; VARGAS, F. S.; JATENE, F. B. Malignant pleural mesothelioma: multidisciplinary experience in a public tertiary hospital. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, v. 34, n. 1, p. 13-20, 2008.

VOS, J. H.; GOEDEGEBUURE, S. A.; BRON-DIETZ, G. M. A Feline Dental Tumor Resembling Calcifying Epithelial Odontogenic Tumor in Man. **Veterinary Pathology**, v. 22, p. 508-510, 1985.

WARNER, K. A.; ADAMS, A.; BERNARDI, L.; NOR, C.; FINKEL, K. A.; ZHANG, Z.; MCLEAN, S. A.; HELMAN, J.; WOLF, G. T.; DIVI, V.; QUEIMADO, L.; KAYE, F. J.; CASTILHO, R. M.; NÖR, J. E. Characterization of tumorigenic cell lines from the recurrence and lymph node metastasis of a human salivary mucoepidermoid carcinoma. **Oral Oncology**, v. 49, p. 1059–1066, 2013.

WIEDNER, E. B.; ISAZA, R.; LINDSAY, W. A.; CASE, A. L.; DECKER, J.; ROBERTS, J. Pericardial mesothelioma in a Bengal tiger (Panthera tigris). **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, Yulee, v. 39 (1), p. 121-123, 2008.

WITHROW, S.; VAIL, D. **Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**. 4.ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2006. 864p.

YOU, M.; JAVIER VARONA-SANTOS, J. V.; SINGH, S.; ROBBINS, D. J.; SAVARAJ, N.; NGUYEN, D. M. Targeting of the Hedgehog signal transduction pathway suppresses survival of malignant pleural mesothelioma cells in vitro. **The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, p.1-9, 2013.

YUAN, L. W.; LIU, D. C.; YANG, Z. L. Correlation of S1P1 and ERp29 expression to progression, metastasis, and poor prognosis of gallbladder adenocarcinoma. **Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International**. v.12, p.189-95, 2013.

ZUCCARI, D.; BERTON, C.; TERZIAN, A.; RUIZ, C. Fatores prognósticos e preditivos nas neoplasias mamárias - importância dos marcadores imuno-histoquímicos nas espécies humana e canina - estudo comparativo. **Arquivos de Ciências da Saúde**, São José do Rio Preto, v. 15, p. 189-198, 2008.