

## ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS E TERAPÊUTICA DE FELINOS COM CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS E LINFOMAS ATENDIDOS NO HOSPITAL DE CLÍNICAS VETERINÁRIAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

GIL, Luciana Aquini Fernandes <sup>1</sup>;  
GONÇALVES, Helena Piúma <sup>2</sup>;  
CONTE, Camila <sup>3</sup>;  
SANZO, Gabriela Ladeira <sup>3</sup>;  
FADRIQUE, Fabiane de Holleben Camozzato <sup>4</sup>;  
ANDRADE, Alessandra Aguiar de <sup>5</sup>;  
MEINERZ, Ana Raquel Mano <sup>6</sup>;  
CLEFF, Marlete Brum <sup>6</sup>.

Recebido: 21/10/2022

Aceito: 01/02/2023

<sup>1</sup>Farmacêutica Bioquímica, Mestra, Doutoranda, Programa de Pós-Graduação em Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas/UFPEL; <sup>2</sup>Médica Veterinária, Mestra, Doutoranda, Programa de Pós-Graduação em Veterinária, Faculdade de Veterinária, UFPEL; <sup>3</sup>Médica Veterinária, Especialista em Patologia Clínica Veterinária; <sup>4</sup>Médica Veterinária, Residente em Patologia Clínica Veterinária, Programa de Residência Multiprofissional em Saúde, UFPEL; <sup>5</sup>Graduanda, Medicina Veterinária, Faculdade de Veterinária, UFPEL; <sup>6</sup>Médica Veterinária, Doutora, Professora, Departamento de Clínicas Veterinárias, UFPEL.

### RESUMO

Com o objetivo de agregar informações sobre os aspectos laboratoriais de felinos com neoplasias, foi realizado um estudo retrospectivo avaliando 157 fichas provenientes de pacientes felinos atendidos no Ceval/HCV-UFPEL no período de 5 anos. Foram considerados os dados dos hemogramas além de variáveis individuais e topografia tumoral, assim como a presença concomitante de retrovírus (FIV e FeLV) e o tratamento adotado. Dos 157 felinos selecionados, 40,1% (63/157) foram diagnosticados com carcinoma de células escamosas (CCE), 26,8% (42/157) com linfoma, 12,7% (20/157) com tumores mamários e 20,4% (32/157) com outras neoplasias. Em relação aos 252 exames hematológicos solicitados, a maior casuística foi de pacientes com linfoma, 2,1 exames por animal (89/42), seguido de pacientes com CCE, 1,5 exames por animal (92/63). Com relação ao sexo dos animais, observou-se um número maior de fêmeas, correspondendo a 57,3% (90/157), enquanto os machos representaram 42,7% (67/157) dos pacientes avaliados, sendo os felinos entre 7 e 10 anos mais frequentemente afetados. Somente um (1/63) dos pacientes com CCE foi diagnosticado com FeLV. O linfoma foi diagnosticado paralelamente ao FeLV em 23,8% (10/42) dos pacientes, a contaminação por FIV foi diagnosticada em 7,1% (3/42) dos pacientes, os quais também eram positivos para FeLV. Com relação à terapia, pacientes com CCE em sua maioria foram encaminhados para cirurgia ou criocirurgia e os felinos com linfoma para protocolos quimioterápicos. As principais alterações hematológicas dos felinos foram relacionadas às citopenias, sendo trombocitopenia, leucopenia e anemia

as mais observadas. Assim, conclui-se que as alterações laboratoriais estão frequentemente relacionadas com a resposta celular à infecção ou inflamação secundária decorrente da neoplasia e à cronicidade do quadro clínico, bem como em razão dos protocolos antineoplásicos adotados.

**Palavras-chave:** Oncologia. Gatos. Retrovírus. Hematologia. Citopenias.

## INTRODUÇÃO

As afecções oncológicas são apontadas como uma das principais causas de óbitos em animais domésticos (ROSSETTO et al., 2009; SCHIED et al., 2020). O paciente oncológico deve ser abordado de forma integrada, a fim de intervir positivamente não só na maior sobrevida, mas principalmente na qualidade de vida, portanto, informações adicionais que agreguem ao melhor conhecimento são fundamentais no auxílio para a tomada de decisão por parte do Médico Veterinário (GARRIDO et al., 2015; NIELSEN et al., 2010). Tratando-se especificamente das análises hematológicas, essas são de fundamental importância na avaliação do paciente oncológico, fornecendo parâmetros que servem de critérios para definir o início, prosseguimento ou interrupção de um protocolo antineoplásico, além da importância do acompanhamento dos pacientes. Nesse contexto, é sabido que pacientes anêmicos ou com focos inflamatórios ou infecciosos, são menos responsivos à terapia antineoplásica, assim como tem uma piora em seu prognóstico (AKINBAMI et al., 2013). No entanto, a maioria das informações disponíveis ainda estão atreladas à literatura internacional, as quais abordam pacientes pertencentes a realidades diferentes, o que torna necessário estudos adicionais que contemplem dados do cenário brasileiro.

Devido à escassez de dados regionais referentes aos parâmetros hematológicos em oncologia felina e, em vista da importância da avaliação hematológica dos felinos com neoplasias, o objetivo do presente estudo foi avaliar exames hematológicos desses pacientes descrevendo os achados no hemograma, além de discutir a relação desses achados com o processo neoplásico, características dos pacientes e a terapêutica instituída.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

O estudo foi realizado através da busca por informações contidas nos prontuários e laudos de hemograma provenientes de pacientes oncológicos felinos que foram atendidos na rotina do Ambulatório Veterinário Ceval e do Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal de Pelotas (HCV-UFPEL). Foram selecionados os animais com neoplasias distintas atendidos entre os anos de 2015 e 2019. Foram excluídas do estudo as fichas dos pacientes que não tiveram diagnóstico definitivo para neoplasia, além daquelas em que faltava algum dado referente ao hemograma e de pacientes que após triagem inicial não retornaram para acompanhamento no HCV-UFPEL.

Foram avaliados os parâmetros relacionados ao eritrograma, leucograma e trombograma, além de analisar as variáveis como: sexo, raça, idade dos animais, tipo tumoral diagnosticado e terapia instituída. Os felinos foram agrupados, segundo a faixa etária, em três categorias: faixa A: filhote a jovem (meses a 2 anos); faixa B: adulto (3 a 10 anos) e faixa C: idoso (>11 anos), seguindo a classificação de acordo com Vogt et al. (2010).

Os resultados dos exames realizados rotineiramente no Laboratório de Patologia Clínica Veterinária (LPCVET), foram obtidos a partir de solicitações dos exames e das fichas dos pacientes. No desenvolvimento do estudo foi realizada a descrição dos resultados dos hemogramas de rotina dos animais, considerando-se individualmente o paciente e cada tipo de neoplasia, e relatadas as alterações encontradas durante o tratamento. Os resultados e as alterações detectadas foram tabulados individualmente utilizando o Programa Excel (2020), assim como foram avaliadas e correlacionadas com a apresentação clínica e tipo tumoral que cada paciente apresentava para serem devidamente discutidas.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Entre 2015 e 2019 foram atendidos 157 felinos com neoplasias, conforme os critérios estabelecidos para o estudo realizado. A análise das fichas dos pacientes identificou a realização de 252 hemogramas.

Com relação ao sexo, 57,3% (90/157) eram fêmeas e 42,7% (67/157) eram machos. A maioria dos felinos eram sem raça definida (SRD), representando 87,3% (137/157) dos

animais, seguido dos persas com 3,8% (6/157), apenas 0,6% eram da raça siamês (1/157) e 8,3% (13/157) não tinham informação sobre a raça. Os resultados foram semelhantes aos observados por outros autores, em que também relataram maior incidência de neoplasias em fêmeas e animais SRD (CASTRO et al., 2012; LIMA et al., 2018; PRIEBE et al., 2011). Diversos autores citam predisposições raciais para alguns tipos de tumor (LOUWERENS et al., 2005; SCHMIDT et al., 2010; TOGNI et al., 2013), no entanto, há que ser considerada a proporção entre as diferentes raças existentes numa dada população de gatos ao afirmar a existência de uma predisposição da raça para as diferentes neoplasias (MARTINS, 2012), sendo que em nosso estudo predominaram os animais SRD como evidenciado acima.

Dos 157 felinos selecionados, 40,1% (63/157) foram diagnosticados com carcinoma de células escamosas (CCE), 26,8% (42/157) com linfoma, 12,7% (20/157) com tumores mamários e 20,4% (32/157) com outras neoplasias.

Os percentuais de tumores em felinos, de acordo com a idade, ficaram assim distribuídos: faixa A (meses a 2 anos) 10,2% (16/157); faixa B (3 a 10 anos) 44,0% (69/157); faixa C (>11 anos) 22,9% (36/157). A maioria dos pacientes classificados na faixa B estavam com idade entre 7 e 10 anos. Não constava informação referente a idade em 22,9% (36/157) dos pacientes. Segundo a literatura, a incidência de câncer em felinos é maior entre 9 e 12 anos de idade (CASTRO et al., 2012; LIMA et al., 2018; SCHMIDT et al., 2010), mas em função do tipo tumoral esta faixa etária não é representativa, como mostra o estudo de Schmidt et al. (2010), o qual cita que neoplasmas como mastocitoma são mais comuns em felinos na faixa etária de 4 anos e linfoma apresenta uma distribuição etária bimodal, com um primeiro pico de incidência entre 1 e 3 anos.

Em relação aos 252 exames hematológicos solicitados, 36,5% (92/252) referiam-se a pacientes diagnosticados com carcinoma de células escamosas (CCE), 35,3% (89/252) com neoplasmas do tipo linfoma, 8,7% (22/252) com tumores mamários e 19,5% (49/252) com tumores diversos. Considerando o número de exames realizados por tipo tumoral, a maior casuística foi de pacientes com linfoma, 2,1 exames por animal (89/42), seguido de pacientes com CCE, 1,5 exames por animal (92/63). Essa diferença refere-se à necessidade de

frequentes avaliações laboratoriais que pacientes submetidos a protocolos quimioterápicos tem para iniciar e dar prosseguimento ao tratamento.

Os tipos tumorais observados no estudo foram ao encontro da literatura (LIMA et al., 2018; MACEWEN, 2001; SEIXAS et al., 2008), que citam que felinos são acometidos principalmente por neoplasmas hematopoiéticos (linfoma), cutâneos (CCE) e tumores mamários. Ao considerarmos o número de pacientes, o CCE destacou-se como a principal neoplasia nos felinos. Segundo a literatura, a causa do elevado número de tumores cutâneos em felinos, deve-se principalmente à elevada taxa de diagnósticos, assim como pela alta incidência de raios ultravioleta no Brasil, um dos principais agravantes para o desenvolvimento desta neoplasia (GOLDSCHMIDT; HENDRICK, 2002).

O desenvolvimento do linfoma tem sido relacionado com a infecção pelo vírus da leucemia felina (FeLV) (FIGHERA; GRAÇA, 2011; LIMA et al., 2018), principalmente as formas mediastinal, multicêntrica, medular, renal e ocular (SYKES; HARTMANN, 2014). Meinerz et al. (2010), relataram uma elevada taxa de positividade (38,3%) para FeLV em gatos semidomiciliados dos municípios de Pelotas e Rio Grande, conforme constatado no presente estudo, podendo ser mais um fator contribuinte para esta casuística.

Dos 63 felinos com diagnóstico de CCE, foram solicitados 92 exames. As alterações no hemograma estiveram presentes em 80,9% (51/63) dos pacientes, sendo que a alteração mais frequente foi a trombocitopenia, correspondendo a 74,6% (47/63). Em pacientes oncológicos a trombocitopenia se dá por alterações multifatoriais, incluindo distúrbios na produção de plaquetas, consumo e/ou destruição por causas autoimunes, sequestro e distribuição anormal de plaquetas ou decorrente de doenças infecciosas, como as retrovíroses: imunodeficiência viral felina (FIV) e leucemia viral felina (FeLV) (AKINBAMI et al., 2013; LEONEL et al., 2008). Outro fator importante, que deve ser considerado, é o momento da coleta de sangue, já que a mesma pode ser precedida de estresse ao animal ou mesmo devido ao método de contenção, acarretando ativação da cascata da coagulação e cursando com agregação plaquetária. Assim, cabe ressaltar que na maioria das amostras (60%) com trombocitopenia, em nosso estudo, foi um achado isolado, sem outras alterações

no leucograma ou no eritrograma, o que fortalece a hipótese de ser uma pseudotrombocitopenia.

A anemia foi observada em 23,8% (15/63) dos pacientes diagnosticados com CCE, sendo que a grande maioria com caráter não regenerativo. Em nenhum dos animais citados foi observado sinais de regeneração medular no esfregaço sanguíneo, como a presença de policromasia e de anisocitose, ou mesmo na avaliação dos índices hematimétricos. Fato indicativo que a anemia não teve resposta medular. Sugere-se que os quadros anêmicos possam estar relacionados a cronicidade do processo inflamatório, ou mesmo devido às condições gerais do paciente, ressaltando que a anemia é esperada em pacientes com doenças crônicas devido à liberação de citocinas como a interleucina-6 (IL-6), que regulam a síntese de hepcidina. O aumento de produção e conseqüentemente da concentração de hepcidina no sangue nos processos inflamatórios sistêmicos pode limitar a disponibilidade de ferro para a eritropoiese, sendo uma síndrome paraneoplásica bastante comum em pacientes oncológicos (ANTUNES; CANZIANI, 2016; CANÇADO; CHIATTONE, 2002; GANZ; NEMETH, 2012; TVEDTEN, 2010).

No leucograma dos pacientes com CCE foram detectados 11,1% (7/63) dos animais com leucopenia, 4,8% (3/63) com linfopenia e 15,9% (10/63) com leucocitose neutrofílica. No caso dos pacientes com leucocitose neutrofílica, o quadro cursava com lesões ulcerativas e crostosas, o que não descarta uma resposta celular por possível infecção ou inflamação, justificando a leucocitose. O leucograma, segundo a literatura, tende a ser inespecífico, variando desde um perfil inflamatório agudo, com uma leucocitose neutrofílica acompanhado de desvio à esquerda, o que foi observado em três pacientes estudados ou, ainda, um quadro leucopênico por neutropenia, que pode indicar exaustão da medula devido à demanda medular aumentada em casos crônicos (BERGMAN, 2007; CUNHA et al., 2014). No paciente idoso os efeitos físicos incluem as alterações na constituição da medula óssea que se torna gordurosa e hipoplásica, o que pode ser um contribuinte para os quadros de anemia não regenerativa e leucopenia em conjunto com a diminuição ou destruição dessas populações de células (HERNANDEZ, 2018).

Dentre os pacientes diagnosticados com CCE e positivo para FeLV, um felino macho de 9 anos, apresentava sintomatologia inespecífica, a qual poderia ser atribuída ao tumor ou mesmo ao retrovírus. Ferreira et al. (2006) estabeleceram associação entre as retrovirose e o CCE em felinos. A imunossupressão decorrente do retrovírus reduz a resposta humoral e celular frente à neoplasia, consequentemente possibilitando o crescimento tumoral e agravamento do caso.

Quanto à faixa etária dos felinos com CCE, a ocorrência foi maior em animais adultos e idosos, provavelmente pelo maior tempo de exposição desses animais à radiação solar, bem como, a presença de uma lesão prévia de difícil cicatrização. Dados similares ao descrito na literatura, não sendo observada predisposição racial ou sexual para CCE, mas quanto à faixa etária, esta tende a ocorrer em idosos, uma vez que a lesão inicial pode estar presente e ser associada a ferimento que não cicatriza (MACEWEN, 2001; MELO et al., 2018; STEBBINS et al., 1989).

O CCE é uma neoplasia comum nos felinos domésticos (MALINOWSKI, 2006; PANG et al., 2012), que tem como principal hipótese de carcinogênese a radiação ultravioleta da luz solar, pois através da exposição à luz poderia ocorrer lesão do ácido desoxirribonucleico (DNA) e mutagenicidade (KRAEGEL; MADEWELL, 2004; MURPHY et al., 2000; MURPHY, 2013), embora outros fatores como genética, infecções virais, lesões e inflamação crônicas também influenciam a ocorrência desta neoplasia na pele e outros tecidos (CORREA et al., 2018). Segundo a literatura, felinos com pelagem branca ou que possuem as extremidades da orelha despigmentadas ou com pouca pelagem no local, estão mais predispostos a desenvolverem a neoplasia. No entanto, não constava na ficha dos felinos avaliados características de coloração da pelagem, não sendo possível fazer essa associação. Com relação a localização das lesões nos pacientes acompanhados, destacaram-se lesões na região nasolabial, seguido por lesões na orelha e pálpebras, o que está de acordo com a literatura que descreve estes como os principais locais em que se observam as lesões tumorais por CCE (GROSS et al., 2007).

Em se tratando especificamente da ocorrência da neoplasia localizada no plano nasal, Guerios et al. (2003) relataram sinais clínicos como corrimento nasal e ocular, epistaxe e

respiração ruidosa, podendo ser observado no agravamento do quadro a ocorrência de apatia e perda de peso. Dos pacientes com lesão nasolabial envolvidos no estudo, grande parte deles foram submetidos a cirurgia excisional ou criocirurgia, com relatos de lesões crostosas e ulceradas. Dois pacientes estavam sendo submetidos a tratamento quimioterápico, sendo esperados sintomas como apatia e perda de peso que podem ser relacionados ao tumor e/ou ao efeito da quimioterapia.

Das várias modalidades de tratamento para o CCE (cirurgia, criocirurgia, radiação ionizante, quimioterapia, hipertermia e fotoquimioterapia) as mais comumente adotadas são cirurgia e criocirurgia, mas a escolha do tratamento depende do estadiamento do tumor e da aceitação do tutor com relação aos efeitos colaterais e mudanças estéticas resultantes (FERREIRA et al., 2006; LUCAS; LARSSON, 2006). O tratamento cirúrgico oferece um prognóstico efetivo, com menor chance de recidiva, quando há remoção suficiente de tecido para deixar margens livres de células neoplásicas e ainda assim manter principalmente a função, mas também a estética (FERREIRA et al., 2006). A criocirurgia está indicada em tumores mais superficiais não invasivos ou, quando a cirurgia não pode ser realizada por limitações anatômicas ou não concordância do tutor, não sendo recomendada como primeira escolha por não ser método seletivo para tecido neoplásico, podendo causar dano ao tecido normal adjacente (FERREIRA et al., 2006). Outras terapias podem ser adotadas, mas alguns aspectos devem ser considerados. No caso da radioterapia, os protocolos apresentam efetividade inconsistente e necessidade de várias anestésias gerais (FERREIRA et al., 2006; PANG et al., 2012). Na quimioterapia, os fármacos antineoplásicos mais efetivos em humanos e cães não são seguros para uso em gatos. A terapia fotodinâmica permite repetições sem desenvolvimento de resistência farmacológica, pode ser associada a outras terapias e produz mínimo desfiguramento comparado à cirurgia, porém o custo e disponibilidade do equipamento são fatores limitantes, além da necessidade de anestesia geral durante o procedimento e os cuidados pós aplicação para evitar autotraumatismo por conta do desconforto causado pelo edema facial, eritema e necrose secundária à fotossensibilização, causada pelo acúmulo do agente fotossensibilizador no tecido lesado, o que obriga o tutor a manter o animal na ausência de luz solar por no mínimo duas semanas (FERREIRA et al., 2006). Ainda há que se considerar a indisponibilidade de técnicas como a

radioterapia, fotoquimioterapia, eletroquimioterapia e hipertermia na rotina da grande maioria das clínicas no Brasil (LUCAS; LARSSON, 2006).

Em relação aos felinos com diagnóstico de linfoma (n=42), em 24 fichas não constava informação quanto a classificação dos linfomas, em 18 das fichas os linfomas foram classificados de acordo com a localização anatômica como: mediastínicos (7/18), alimentares (6/18), multicêntricos (4/18) e extranodais (1/18). Segundo a literatura, a forma alimentar é considerada a mais comum nos felinos (ARGYLE; PECCEU, 2016) e está associada a gatos mais velhos e não infectados com o FeLV (TAYLOR et al., 2009; VAIL, 2007), sendo considerada de pior prognóstico em relação à forma multicêntrica (ARGYLE; PECCEU, 2016). A forma mediastínica ocorre mais comumente em gatos jovens e infectados com o FeLV (VAIL, 2007).

O linfoma em felinos representa cerca de 30% de todas as neoplasias e 50% a 90% dos tumores hematopoiéticos (VAIL, 2013). No presente estudo, a maioria dos felinos com linfoma foram classificados na faixa B (3 a 10 anos) n=31, seguido de idosos (faixa C) n=5 e jovens (faixa A) n=4, em 2 pacientes não foi informada a idade, sendo que 24 felinos eram machos e 18 fêmeas. De acordo com Oliveira (2014), são acometidos por linfomas gatos desde os 2 a 3 anos de idade (geralmente FeLV positivo) e até os 7 anos (geralmente FeLV negativo). As raças orientais como o persa e o siamês parecem apresentar um maior risco (OLIVEIRA, 2014).

Com relação a presença de retrovíroses nos felinos com linfoma, 3 foram positivos para FIV (multicêntrico e alimentar) e 10 foram positivos para FeLV (4 multicêntricos, 3 mediastínicos, 2 alimentares e 1 extranodal).

As principais alterações hematológicas esperadas em felinos FeLV positivo estão relacionadas às citopenias, com destaque para a anemia não regenerativa, seguida de trombocitopenia e anomalias plaquetárias bem como de alterações leucocitárias, com redução de número ou mesmo função de neutrófilos e linfócitos (HARTMANN, 2012). Quanto aos felinos FIV positivo, a fase aguda da infecção é caracterizada por leve neutropenia, enquanto com a evolução para um estágio mais avançado, ocorre variável citopenia, principalmente linfopenia (HARTMANN, 2012).

No gato, a influência das infecções por retrovírus na oncogênese do linfoma está bem definida (DALEK et al., 2009). Os gatos infectados com o FeLV apresentam um risco 62 vezes superior para o desenvolvimento da neoplasia, enquanto o FIV aumenta o risco em 6 vezes, e a coinfeção por ambos os vírus, aumenta em 77 vezes a chance de desenvolver linfoma, quando comparados com gatos não infectados (BRYAN, 2010; FIGHERA; GRAÇA, 2011).

Para os felinos diagnosticados com linfoma foram solicitados 89 exames. Em relação aos exames hematológicos desses pacientes destacou-se a trombocitopenia, sendo este um achado marcante nos felinos acompanhados (92,9%). Conforme já mencionado, alterações plaquetárias em felinos podem ocorrer devido a diversos fatores, incluindo pseudotrombocitopenia (AKINBAMI et al., 2013; LEONEL et al., 2008). Entretanto, estudos demonstraram que trombocitopenia pode ocorrer pelo uso de fármacos quimioterápicos e como síndrome paraneoplásica, sendo descrita em 20% dos felinos com linfoma, devido a mecanismos como aumento da destruição plaquetária, aumento do sequestro ou ainda pelo consumo das plaquetas associado a uma menor produção destas (BERGMAN, 2007; COUTO, 2010). Os quadros trombocitopênicos observados no estudo, podem ter sido acarretados pelas retrovirose concomitantes, já que este achado foi detectado em todos os pacientes FeLV positivo. Vale ressaltar que o FeLV está associado a redução na produção plaquetária por mecanismos como a supressão medular ou infiltração medular por células neoplásicas, ou ainda por trombocitopenia imunomediada (HARTMANN, 2012; RICKARD et al., 1969). Ainda, o linfoma é conhecido como tumor secretor de imunoglobulina e tem sido relatado produção de IgA e IgG em felinos com a neoplasia (KNOTTENBELT; BLACKWOOD, 2006), o que pode levar à síndrome de hiperviscosidade sanguínea, ocasionando diversas alterações incluindo trombocitopatias (FIGHERA, 2001).

Tratando-se especificamente da anemia nos pacientes com linfoma, o quadro foi visto em 23,8% (10/42) dos felinos avaliados. No entanto, existem vários outros mecanismos que ocasionam anemia em um paciente oncológico, sendo essa considerada uma das síndromes paraneoplásicas mais comuns em oncologia veterinária. Estudos evidenciaram que a anemia pode se manifestar em decorrência de alterações no armazenamento e metabolismo do ferro, pelo aumento da produção de hepcidina que atua na regulação da disponibilidade de

ferro para a eritropoiese, devido a diminuição do tempo de vida útil dos eritrócitos e ainda à redução da resposta da medula óssea, assim como a possível anemia hemolítica imunomediada devido ao câncer (BERGMAN, 2007; COUTO, 2010; GANZ; MOREIRA et al., 2028; NEMETH, 2012).

Pacientes felinos (n=13) com linfoma encaminhados para quimioterapia, tiveram hemogramas seriados previamente a administração dos fármacos (Tabela 1). Pela ação mielossupressora dos antineoplásicos, os exames hematológicos devem sempre ser realizados previamente a cada sessão, ressaltando que existem índices críticos de leucopenia e trombocitopenia que inviabilizam o prosseguimento do protocolo antineoplásico.

Nos felinos, em que foram realizados exames sequenciais previamente ao protocolo antineoplásico, observou-se anemia com características regenerativas nos exames iniciais. Sendo as mesmas classificadas morfológicamente como macrocítica e hipocrômica, com presença de metarrubricitos, policromasia e anisocitose, além de corpúsculos de Howel Jolly presentes no esfregaço sanguíneo de alguns pacientes. Porém, para a definição da resposta medular seria necessária a contagem de reticulócitos, no entanto esta não foi solicitada em nenhum dos pacientes descritos. A trombocitopenia manteve-se como a principal alteração, sendo evidente a ocorrência maior nos últimos exames pré-quimioterapia, demonstrando um possível efeito direto dos fármacos antineoplásicos nesta linhagem celular. A leucopenia por sua vez foi detectada em 53,8% (7/13) dos pacientes. Em todos os casos descritos os pacientes vinham de exames sucessivos com quedas gradativas dos leucócitos e todos estavam sendo submetidos a protocolos quimioterápicos.

**Tabela 1** - Dados dos pacientes felinos com linfoma de acordo com presença de retrovírus e o protocolo terapêutico antineoplásico utilizado.

FICHA	Idade	Sexo	Tipo	FIV	FeLV	Protocolo terapêutico
G1	4a	M	Multicêntrico	(-)	(+)	COP
G2	2,5a	M	Multicêntrico	(+)	(+)	CHOP
G3	7a	F	Alimentar	(+)	(+)	COP
G4	10m	F	Mediastínico	(-)	(+)	COP
G5	9m	F	Mediastínico	(S/I)	(S/I)	COP
G6	10m	M	Mediastínico	(-)	(+)	COP
G7	5a	M	Mediastínico	(-)	(+)	COP
G8	4a	F	Extranodal	(-)	(+)	COP
G9	NI	M	Multicêntrico	(+)	(+)	COP
G10	3a	F	Alimentar	(S/I)	(S/I)	(S/I)
G11	4a	F	Multicêntrico	(-)	(+)	COP
G12	2,5a	M	Alimentar	(S/I)	(S/I)	Cirurgia
G13	1a	M	Alimentar	(-)	(+)	(S/I)

\*a: anos; m: meses; M: macho; F: fêmea; S/I: sem informação; COP: ciclofosfamida, vincristina e prednisona; CHOP: ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona.

Os efeitos adversos mais frequentemente relatados nas fichas dos felinos do estudo foram apatia e anorexia, que foram referidas em pelo menos metade dos pacientes em alguma fase do tratamento com ciclofosfamida, vincristina e prednisona (COP) ou ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona (CHOP). A perda de apetite e apatia deve sempre ser combatida, pois podem interferir negativamente no tratamento, tendo o potencial de agravar a condição clínica dos felinos e, conseqüentemente influenciar nos exames hematológicos. Dentre os fármacos quimioterápicos utilizados nos protocolos COP e CHOP, prednisona e vincristina apresentam-se levemente imunossupressoras, sendo que vincristina também pode favorecer a agregação plaquetária. Com relação a ciclofosfamida, esta pode causar anorexia quando administrada por via oral aos felinos seguido de leucopenia e, em tratamentos prolongados, ocasionar mielossupressão e até aplasia medular (AMORIM et al., 2006; LANORE; DELPRAT, 2004). A doxorrubicina, que é utilizada no protocolo CHOP, é responsável por intensa leucopenia, anemia e trombocitopenia, sendo a nefrotoxicidade relatada em felinos quando a dose cumulativa chega a 80 mg/m<sup>2</sup> (RODASKI; PIEKARZ, 2009).

As alterações observadas no hemograma dos pacientes oncológicos, tendem a ser inespecíficas, no entanto quadros de anemia, leucocitose e citopenias podem definir o direcionamento do paciente, visto que um paciente anêmico ou leucopênico tende a ter uma piora na resposta aos protocolos terapêuticos.

Outros fatores devem ser considerados para a escolha do melhor protocolo terapêutico, como condições físicas e fisiológicas dos pacientes, além da disponibilidade financeira e de acompanhamento do tutor. Em nosso estudo, muitos pacientes diagnosticados foram trazidos por tutores de baixo poder aquisitivo, que não dispunham de condições financeiras para manter e tratar o felino, especialmente quando se opta por protocolos mais onerosos e que requerem uma monitoração mais intensa do animal.

### **CONCLUSÃO**

Nos pacientes oncológicos, as alterações hematológicas foram frequentes, sendo que nos felinos com CCE destacaram-se os quadros de leucopenia. A localização do CCE foi predominante na face, sendo a maioria dos pacientes idosos e encaminhados para procedimentos cirúrgicos. Nos felinos com linfoma a anemia de caráter regenerativo foi a alteração mais evidente, além da leucocitose por neutrofilia. A forma mediastínica foi a de maior ocorrência e a infecção por retrovírus ocorreu de forma concomitante a neoplasia em alguns felinos, em sua maioria os felinos receberam tratamento quimioterápico.

## **HEMATOLOGICAL CHANGES AND THERAPEUTIC TREATMENT OF FELINES WITH SQUAMOUS CELL CARCINOMA AND LYMPHOMAS ASSISTED AT THE VETERINARY CLINIC HOSPITAL OF THE FEDERAL UNIVERSITY OF PELOTAS**

### **ABSTRACT**

**W**ith the aim of aggregating information about the laboratory aspects of cats with neoplasms, a retrospective study was carried out, evaluating 157 records from feline patients treated at Ceval/HCV-UFPEL over a period of 5 years. Blood count data were considered, in addition to individual variables and tumor topography, as well as

the concomitant presence of retroviruses (FIV and FeLV) and the treatment implemented. Of the 157 cats selected, 40.1% (63/157) were diagnosed with squamous cell carcinoma (SCC), 26.8% (42/157) with lymphoma, 12.7% (20/157) with mammary tumors and 20.4% (32/157) with other neoplasms. With regard to the 252 hematological tests requested, the largest sample consisted of patients with lymphoma, 2.1 tests per animal (89/42), followed by patients with SCC, 1.5 tests per animal (92/63). Regarding the gender of the animals, a greater number of females was observed, corresponding to 57.3% (90/157), while males represented 42.7% (67/157) of the evaluated patients, with cats among 7 and 10 years most often affected. Only one (1/63) of SCC patients was diagnosed with FeLV. Lymphoma was diagnosed combined with FeLV in 23.8% (10/42) of patients, FIV contamination was diagnosed in 7.1% (3/42) of patients, who were also positive for FeLV. With regard to therapy, patients with SCC were mostly referred for surgery or cryosurgery and cats with lymphoma for chemotherapy protocols. The main hematological changes in felines were related to cytopenia, with thrombocytopenia, leukopenia and anemia being the most observed. Therefore, it is concluded that laboratory alterations are often related to the cellular response to infection or secondary inflammation resulting from the neoplasm and the chronicity of the clinical picture, as well as due to the antineoplastic protocols adopted.

**Keywords:** Oncology. Cats. Retroviruses. Hematology. Cytopenias.

## **ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS Y TRATAMIENTO TERAPÉUTICO DE FELINOS CON CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS Y LINFOMAS ASISTIDOS EN EL HOSPITAL DE CLÍNICAS VETERINARIAS DE LA UNIVERSIDAD FEDERAL DE PELOTAS**

### **RESUMEN**

**C**on el fin de agregar información sobre aspectos de laboratorio de felinos con neoplasias, se realizó un estudio retrospectivo evaluando 157 registros de pacientes felinos atendidos en Ceval/HCV-UFPEL durante un período de 5 años. Se consideraron los datos del hemograma, además de las variables individuales y la topografía tumoral, así como la presencia concomitante de retrovirus (FIV y FeLV) y el tratamiento adoptado. De los 157 gatos seleccionados, el 40,1% (63/157) fueron diagnosticados con carcinoma de células escamosas (CCE), el 26,8% (42/157) con linfoma, el 12,7% (20/157) con tumores mamarios y el 20,4% (32/157) con otras neoplasias. Con respecto a las 252 pruebas hematológicas solicitadas, la muestra más grande estuvo formada por pacientes con linfoma, 2,1 pruebas por animal (89/42), seguida de pacientes con CCE, 1,5 pruebas por animal (92/63). En cuanto al sexo de los animales, se observó un mayor número de hembras, correspondiente al 57,3%

(90/157), mientras que los machos representaron el 42,7% (67/157) de los pacientes evaluados, siendo los gatos entre 7 y 10 años los más afectados. Solo uno (1/63) de los pacientes con CCE fue diagnosticado con FeLV. El linfoma se diagnosticó junto con FeLV en el 23,8% (10/42) de los pacientes, la contaminación por FIV se diagnosticó en el 7,1% (3/42) de los pacientes, que también fueron positivos para FeLV. Con respecto a la terapia, los pacientes con CCE fueron referidos principalmente para cirugía o criocirugía y los gatos con linfoma para protocolos de quimioterapia. Las principales alteraciones hematológicas en felinos estuvieron relacionadas con citopenias, siendo las más observadas trombocitopenia, leucopenia y anemia. Así, se concluye que las alteraciones de laboratorio muchas veces están relacionadas con la respuesta celular a la infección o inflamación secundaria resultante de la neoplasia y de la cronicidad del cuadro clínico, así como de los protocolos antineoplásicos adoptados.

**Palabras clave:** Oncología. Gatos. Retrovirus. Hematología. Citopenias.

## REFERÊNCIAS

AKINBAMI, A.; POPOOLA, A.; ADEDIRAN, A.; et al. Full blood count pattern of pre-chemotherapy breast cancer patients in Lagos, Nigeria. **Caspian Journal Internal Medicine**, v. 4, n. 1, p. 574-579, 2013.

AMORIM, F. V.; ANDRADE, V. M.; SOUZA, H. J. M.; et al. Linfoma mediastinal em gato FIV e FeLV negativo – relato de caso. **Clínica Veterinária**, ano XI, n. 63, p. 68-74, 2006.

ANTUNES, S. A.; CANZIANI, M. E. F. Hcpidin: an important iron metabolism regulator in chronic kidney disease. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 38, n. 3, p. 351-355, 2016.

ARGYLE, D. J.; PECCEU, E. Canine and feline lymphoma: challenges and opportunities for creating a paradigm shift. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 14, n. S1, p. 1-7, 2016.

BERGMAN, P. J. Paraneoplastic syndromes. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. **Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**. 4. ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2007. P. 77-94.

BRYAN, J. N. Tumours of the hematopoietic system. In: HENRY, C. J.; HIGGINBOTHAM, M. L. **Cancer Management in Small Animal Practice**. Missouri: Saunders Elsevier, 2010. P. 343-351.

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

CASTRO, T.; CHAVERA, A.; PERALES, R.; et al. Frecuencia de neoplasias em felinos em la ciudad de Lima durante el período 1996-2007. **Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú**, v. 23, n. 4, p. 529-532, 2012.

CORREA, J. M. X.; OLIVEIRA, N. G. S. G.; SILVA, F. L.; et al. O Diagnóstico preciso muda o prognóstico do paciente felino com carcinoma de células escamosas? **Medvep - Revista Científica de Medicina Veterinária – Pequenos Animais e Animais de Estimação**, v. 15, n. 46, p. 54-60, 2018.

COUTO, C. G. Neoplasias selecionadas em cães e gatos. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. Cap. 82, p. 1201-1205.

CUNHA, S. C. S.; CARVALHO, L. A. V.; CORGOZINHO, K. B.; et al. A utilização da radioterapia no tratamento do carcinoma de células escamosas cutâneo felino avançado. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 66, n. 1, p. 7-14, 2014.

DALEK, C. R.; CALAZANS, S. G.; DE NARDI, A. B. Linfomas. In: DALEK, C. R.; DE NARDI, A. B.; RODASKI, S. **Oncologia em Cães e Gatos**. São Paulo: ROCA, 2009. Cap. 31, p. 482-499.

FERREIRA, I.; RAHAL, S. C.; FERREIRA, J.; et al. Terapêutica no carcinoma de células escamosas cutâneo em gatos. **Ciência Rural**, v. 36, n. 3, p. 1027-1033, 2006.

FIGHERA, R. A. **Anemia em Medicina Veterinária**. Editora Santa Maria, 2001. 214p.

FIGHERA, R. A.; GRAÇA, D. L. Sistema hematopoiético. In: SANTOS, R. L.; ALESSI, A. C. (Eds). **Patologia Veterinária**. São Paulo: Roca, 2011. P. 337-422.

GANZ, T.; NEMETH, E. Hpcidin and Iron Homeostasis. **Biochimica et Biophysica Acta – Molecular Cell Research**, v. 1823, n. 9, p. 1434-1443, 2012.

GARRIDO, E.; CASTANHEIRA, T. L. L.; VASCONCELOS, R. O.; et al. Alterações hematológicas em cadelas acometidas por tumores mamários. **PUBVET**, v. 9, n. 7, p. 291-297, 2015.

GOLDSCHMIDT, M. H.; HENDRICK, M. J. Tumors of the skin and soft tissues. In: MEUTEN, D. J. (Ed.) **Tumors in Domestic Animals**. 4. ed. Iowa: Iowa State Press, 2002. Cap. 2, p. 45-117.

GROSS, T. L.; IHRKE, P. J.; WALDER, E. J. Epidermal Tumors. In: **Skin Diseases of the Dog and Cat: Clinical and Histopathologic Diagnoses**. 2. ed. Oxford: Blackwele Publishin, 2007. Cap. 22, p. 562-597, 2007.

GUERIOS, S. D.; PÊS, M. S.; GUIMARÃES, F. V.; et al. Carcinoma de células escamosas do plano nasal em felinos: Por que optar pelo tratamento cirúrgico? **Medvep - Revista Científica de Medicina Veterinária – Pequenos Animais e Animais de Estimação**, v. 1, n. 3, p. 203-209, 2003.

HARTMANN, K. Clinical Aspects of Feline Retroviruses: A Review. **Viruses**, v. 4, n. 11, p. 2684-2710, 2012.

HERNANDEZ, V. G. P. **Geriatría canina: Aspectos clínicos, laboratoriais e radiográficos.**

Goiânia: UFG, 2018. 46p. Dissertação (Mestrado), Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Escola de Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal de Goiás, 2018.

KNOTTENBELT, C. M.; BLACKWOOD, L. Sangue. In: CHANDLER, E. A.; GASKELL, C. J.; GASKELL, R. M. **Clínica e Terapêutica em Felinos.** 3. ed. São Paulo: ROCA, 2006. Cap. 9, p. 194-224.

KRAEGEL, S. A.; MADEWELL, B. R. Tumores da Pele. In: ETTINGER, S. J.; FELDMANN, E. C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária.** 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara/Koogan, 2004. Cap. 99, p. 555-557.

LANORE, D.; DELPRAT, C. Exemplos de indicações de quimioterapia. In: **Quimioterapia Anticancerígena.** São Paulo: ROCA, 2004. Cap. 6, p. 126-131.

LEONEL, R. A. B.; MATSUNO, R. M. J.; SANTOS, W.; et al. Trombocitopenia em animais domésticos. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, ano VI, n. 11, p. 1-5, 2008.

LIMA, P. A.; BARBIERI, J. M.; ECCO, R.; et al. Estudo retrospectivo da casuística de felinos domésticos no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Minas Gerais, no período de 2005 a 2014. **Arquivo Brasileiro Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 70, n. 6, p. 1775-1783, 2018.

LOUWERENS, M.; LONDON, C. A.; PEDERSEN, N. C.; et al. Feline Lymphoma in the Post-Feline Leukemia Virus Era. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 19, n. 3, p. 329-335, 2005.

LUCAS, R.; LARSSON, C. E. Crioterapia na clínica veterinária: avaliação da praticabilidade e efetividade em carcinoma espinocelular em felinos. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 43, suplemento, p. 33-42, 2006.

MACEWEN, E. G. Miscellaneous Tumors. In: WITHROW, S. J.; MACEWEN, E. G. **Small Animal Clinical Oncology.** Philadelphia: WB Saunders, 2001. P. 639-646.

MALINOWSKI, C. Canine and Feline Nasal Neoplasia. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, n. 21, n. 2, p. 89-94, 2006.

MARTINS, L. M. C. **Neoplasias em felinos – Um estudo descritivo de 3 anos.** Lisboa: ULHT, 2012, 60p. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária), Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, 2012.

MEINERZ, A. R. M.; ANTUNES, T. A.; SOUZA, L. L.; et al. Frequência do vírus da leucemia felina (VLF<sub>e</sub>) em felinos domésticos (*Felis catus*) semidomiciliados nos municípios de Pelotas e Rio Grande. **Ciência Animal Brasileira**, v. 11, n. 1, p. 90-93, 2010.

MELO, A. M. C.; CARDOSO, T. M. S.; CARVALHO, K. S.; et al. Carcinoma de células escamosas em felino doméstico – relato de caso. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, ano X, n. 30, p. 1-12, 2018.

MOREIRA, L.; KINAPPE, L.; DUHART, D.; et al. A geriatria canina e o manejo das doenças neoplásicas: Revisão. **PUBVET**, v. 12, n. 4, a79, p. 1-7, 2018.

MURPHY, G. F.; MARTIM, C.; MIHM, J. R. A Pele. In: COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. **Patologia Estrutural e Funcional**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Kogan, 2000. Cap. 27, p. 1048-1086.

MURPHY, S. Cutaneous squamous cell carcinoma in the cat: Current understanding and treatment approaches. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 15, n. 5, p. 401-407, 2013.

NIELSEN, L.; KJELGAARD-HANSEN, M.; JENSEN, A. L.; et al. Breed-specific variation of hematologic and biochemical analytes in healthy adult Bernese Mountain dogs. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 39, n. 1, p. 20-28, 2010.

OLIVEIRA, A. I. A. **Linfoma canino e felino – revisão bibliográfica e estudo de 3 casos clínicos**. Lisboa: UL, 2014. 57p. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina Veterinária), Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Lisboa, 2014.

PANG, L. Y.; BERGKVIST, G. T.; CERVANTES-ARIAS, A.; et al. Identification of tumour initiating cells in feline head and neck squamous cell carcinoma and evidence for gefitinib induced epithelial to mesenchymal transition. **The Veterinary Journal**, v. 193, n. 1, p. 46-52, 2012.

PRIEBE, A. P. S.; RIET-CORREA, G.; PAREDES, L. J. A.; et al. Ocorrência de neoplasias em cães e gatos da mesorregião metropolitana de Belém, PA entre 2005 e 2010. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 63, n. 6, p. 1583-1586, 2011.

RICKARD, C. G.; POST, J. E.; NORONHA, F.; et al. A transmissible virus-induced lymphocytic leukemia on the cat. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 42, n. 6, p. 987-1014, 1969.

RODASKI, S; PIEKARZ, C. H. Epidemiologia e Etiologia do Câncer. In: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B.; RODASKI, S. **Oncologia em Cães e Gatos**. São Paulo: Roca, 2009. Cap. 1, p. 1-23.

ROSSETTO, V. J. V.; MORENO, K.; GROTTI, C. B.; et al. Frequência de neoplasmas em cães diagnosticados por exame citológico: estudo retrospectivo em um hospital-escola. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 30, n. 1, p. 189-200, 2009.

SCHIED, H. V.; ZAMBONI, R.; ALBERTI, T. S.; et al. Doenças de felinos domésticos diagnosticadas no sul do Rio Grande do Sul: estudo de 40 anos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 72, n. 6, p. 2111-2118, 2020.

SCHMIDT, J. M.; NORTH, S. M.; FREEMAN, K. P.; et al. Feline paediatric oncology: retrospective assessment of 233 tumours from cats up to one year (1993 to 2008). **Journal of Small Animal Practice**, v. 51, n. 6, p. 306-311, 2010.

SEIXAS, F.; PIRES, M. A.; LOPES, C. A. Complex carcinomas of the mammary gland in cats: pathological and immunohistochemical features. **The Veterinary Journal**, v. 176, n. 2, p. 210-215, 2008.

STEBBINS, K. E.; MORSE, C. C.; GOLDSCHMIDT, M. H. Feline Oral Neoplasia: A Ten-Year Survey. **Veterinary Pathology**, v. 26, n. 2, p. 121-128, 1989.

SYKES, J. E.; HARTMANN, K. Feline Leukemia Virus Infection. In: SYKES, J. E. **Canine and Feline Infectious Diseases**. St. Louis: Elsevier, 2014. P. 222-235.

TAYLOR, S. S.; GOODFELLOW, M. R.; BROWNE, W. J. Feline extranodal lymphoma: response to chemotherapy and survival in 110 cats. **Journal of Small Animal Practice**, v. 50, n. 11, p. 584-592, 2009.

TVEDTEN, H. Laboratory and clinical diagnosis of anemia. In: WEISS, D. J.; WARDROP, K. J. **Schalm's Veterinary Hematology**. 6. ed. Hoboken: Wiley-Blackwell, 2010. Cap. 24, p. 152-161.

TOGNI, M.; MASUDA, E. K.; KOMMERS, G. D. Estudo retrospectivo de 207 casos de tumores mamários em gatas. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 33, n. 3, p. 353-358, 2013.

VAIL, D. M. Feline lymphoma and leukemia. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. **Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**. 4. ed. Missouri: Saunders Elsevier, 2007. P. 31-50.

VAIL, D. M. Feline lymphoma and leukemia. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M.; PAGE, R. L. **Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**. 5. ed. Philadelphia: Saunders, 2013. Cap. 32, p. 638-648.

VOGT, A. H.; RODAN, I.; BROWN, M.; et al. AAFP-AAHA: Feline Life Stage Guidelines. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, n. 12, p. 43-54, 2010.

*Autor para correspondência:  
Luciana Aquini Fernandes Gil.*

*Programa de Pós-Graduação em Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas.  
Campus Universitário, s/n - Prédio 1. Capão do Leão/RS. Caixa Postal 354 - CEP: 96010-900.  
lafgil@hotmail.com*