

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA
MEDICINA VETERINÁRIA

**HISTOMORFOMETRIA NUCLEAR DO MASTOCITOMA CUTÂNEO
CANINO E SUA CORRELAÇÃO COM OS DIFERENTES GRAUS
HISTOLÓGICOS**

Letícia de Oliveira Silva

Orientador: Prof. Dr. Eduardo de Paula Nascente

Goiânia - Goiás

2026



LETÍCIA DE OLIVEIRA SILVA



**HISTOMORFOMETRIA NUCLEAR DO MASTOCITOMA CUTÂNEO
CANINO E SUA CORRELAÇÃO COM OS DIFERENTES GRAUS
HISTOLÓGICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Medicina Veterinária, junto ao Curso de Medicina Veterinária, da Escola de Ciências Médicas e da Vida, da Pontifícia Universidade Católica de Goiás.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo de Paula Nascente

Goiânia - Goiás

2026

FOLHA DA ATA DE APROVAÇÃO**ATA DE SESSÃO PÚBLICA DE APRESENTAÇÃO DE TRABALHO DE
CONCLUSÃO DE CURSO**

No dia 14 / 05 / 26, às 14.00 horas, o(a) estudante
Leticia de Oliveira Silva,
do curso de Medicina Veterinária da Pontifícia Universidade Católica de Goiás,
expôs, em Sessão Pública de Apresentação de Trabalho de Conclusão de Curso, o
trabalho intitulado Histomorfometria nuclear do mastócito da
cutânea canina e sua correlação com os diferentes graus
histológicos.

para a Banca de Avaliação composta pelos docentes,
Eduardo de Paula Nascente (Presidente),
Diego Pereira de Araújo (Membro 1) e
Emelina de Oliveira (Membro 2). O
trabalho da Banca de Avaliação foi conduzido pelo (a) docente Presidente que,
inicialmente, após apresentar os docentes integrantes da Comissão, concedeu 20+5
minutos ao (a) aluno (a) para que este (a) expusesse o trabalho. Após a exposição, o
(a) docente Presidente concedeu a palavra a cada membro convidado da Comissão
para que estes arguissem o (a) aluno. Após o encerramento das arguições, a Banca de
Avaliação, reunida isoladamente, avaliou o trabalho desenvolvido e o desempenho do
(a) aluno na exposição, considerada a trajetória deste (a) no desenvolvimento do TCC.
Como resultado da avaliação, a Banca de Avaliação deliberou pela:

☒ Aprovação;

() Aprovação, condicionado às correções recomendadas pelos membros da banca;

() Reprovação.

Aprovação condicionada às correções recomendadas pelos membros da banca:

A Banca de Avaliação conclui que o(a) aluno está APROVADO(A) condicionado às
correções de forma e/ou conteúdo recomendados. As correções deverão ser indicadas
no formulário de Avaliação Final de Trabalho de Conclusão de Curso. O(A) aluno

terá o prazo de 10 dias para os ajustes e entrega da versão final ao professor (a) orientador (a), contado a partir da data da sessão de apresentação pública do TCC.

Reprovação.

A Banca de Avaliação conclui que o trabalho apresentado não satisfaz as condições mínimas e o estudante está REPROVADO(A).

A Banca Avaliadora:

Membro Presidente da Banca Avaliadora: Paula

Membro Convidado da Banca Avaliadora: Dyane Tereza de Araújo

Membro Convidado da Banca Avaliadora: Evelyn de Oliveira

Dedico este trabalho a Deus e aos meus pais, Edson e Silvanei, que vieram do nada e me deram tudo. Sem vocês, nada disso seria possível

AGRADECIMENTOS

A Deus, Criador dos céus e da terra. Por me conceder força, sabedoria e perseverança ao longo de toda a minha trajetória acadêmica. Por ter me livrado de todo mal e por estar ao meu lado todos os dias guiando meus passos e renovando minhas forças. A Ele, minha eterna gratidão por ter aberto portas para seguir por novos caminhos e recomeçar onde tive acesso a uma formação enriquecedora e a profissionais que marcaram profundamente a minha caminhada.

A Nossa Senhora, que com seu manto de amor sempre intercede por mim.

À minha família, especialmente à minha mãe, meu pai e minha irmã. Que por sempre me aplaudirem tão alto, nunca percebi quem não aplaudiu. Por sempre me auxiliarem na conquista dessa vitória e sempre acreditarem no meu potencial. Por todo amor, apoio e pelos esforços incansáveis para que eu pudesse chegar até aqui. Vocês são à base de tudo e minha maior inspiração.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Eduardo de Paula Nascente, a quem tenho a honra de acompanhar desde a disciplina de Patologia Geral, como monitora há quatro períodos, orientanda de Iniciação Científica e, agora, de Trabalho de Conclusão de Curso. Mais do que um orientador, o senhor se tornou uma referência profissional e pessoal, influenciando diretamente a médica veterinária que desejo me tornar. Ter a oportunidade de aprender com alguém assim foi, sem dúvida, um dos maiores privilégios da minha graduação. Levarei comigo seus ensinamentos, seu exemplo e a forma ética e comprometida com que exerce a profissão.

Aos meus amigos, pelo companheirismo, apoio e momentos compartilhados ao longo dessa jornada.

Aos professores da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, que de maneira ímpar, dividiram seus conhecimentos. Sou especialmente grata por ter tido a oportunidade de aprender com profissionais tão qualificados.

Aos meus cachorrinhos, Mussati, que já se foi, mas me ensinou a amar os animais e despertou em mim o desejo de me tornar “médica de cachorro” e ao Cometa, por sua companhia fiel e por estar ao meu lado mesmo nos dias mais difíceis.

A todos que, de alguma forma, contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho, o meu sincero agradecimento.

“Não importa o que aconteça, continue a nadar.”
(Walters, Grahamm; Procurando Nemo, 2003).

RESUMO

O mastocitoma cutâneo canino (MCC) é uma neoplasia frequente em cães, com comportamento biológico variável conforme o grau histológico. Nesse contexto, a histomorfometria nuclear surge como uma ferramenta quantitativa capaz de reduzir a subjetividade da avaliação anatomopatológica. O presente estudo teve como objetivo avaliar a histomorfometria nuclear de células neoplásicas do MCC e sua correlação com os diferentes graus histológicos. Foram analisadas lâminas histológicas de mastocitomas cutâneos caninos por meio do software ImageJ, com mensuração de parâmetros nucleares. Os resultados demonstraram diferenças significativas entre os graus histológicos, sendo que os parâmetros dimensionais se destacaram na diferenciação entre tumores de baixo e médio grau, enquanto os parâmetros relacionados à densidade e à organização da cromatina mostraram maior sensibilidade na identificação de tumores de alto grau. Conclui-se que a histomorfometria nuclear é uma ferramenta eficaz e promissora como método complementar na avaliação do mastocitoma cutâneo canino, contribuindo para maior precisão diagnóstica e prognóstica.

Palavras-Chave: Oncologia; Mastocitose; Dermatopatologia; Marcadores prognósticos.

ABSTRACT

Canine cutaneous mast cell tumor (MCT) is a common neoplasm in dogs, presenting variable biological behavior according to its histological grade. In this context, nuclear histomorphometry emerges as a quantitative tool capable of reducing subjectivity in anatomopathological evaluation. The present study aimed to evaluate the nuclear histomorphometry of neoplastic cells in canine cutaneous MCT and its correlation with different histological grades. Histological slides of canine cutaneous mast cell tumors were analyzed using the ImageJ software, with measurement of nuclear parameters. The results showed significant differences among histological grades, with dimensional parameters standing out in the differentiation between low- and intermediate-grade tumors, while parameters related to chromatin density and organization demonstrated greater sensitivity in identifying high-grade tumors. It is concluded that nuclear histomorphometry is an effective and promising complementary method in the evaluation of canine cutaneous mast cell tumors, contributing to greater diagnostic and prognostic accuracy.

Keywords: Oncology; Mastocytosis; Dermatopathology; Prognostic markers.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Aspecto clínico de mastocitoma cutâneo em cão. Nódulo cutâneo único, elevado, eritematoso, alopecico e de contornos definidos, localizado distalmente à articulação tarsal (seta), em membro pélvico de um cão da raça Akita, macho, com 5 anos de idade. A massa apresenta aproximadamente 3,5 cm de diâmetro, sendo sugestiva de mastocitoma cutâneo.....07
- Figura 2 - Classificação histopatológica do mastocitoma cutâneo canino segundo os graus de diferenciação. A) Mastocitoma grau I (baixo grau). B) Mastocitoma grau II. C: Mastocitoma grau III (alto grau), evidenciando intenso pleomorfismo, alta atividade mitótica e características de maior agressividade biológica. HE, 40x.....10
- Figura 3 - Fluxograma do processamento e análise histomorfométrica nuclear em imagens histológicas utilizando o software ImageJ.....20
- Figura 4 - Parâmetros histomorfométricos nucleares relacionados à dimensão e à cromatina em mastocitomas cutâneos caninos. Gráficos representando a análise comparativa entre os graus histológicos para os parâmetros: (A) área nuclear média (ANM), (B) desvio padrão da densidade óptica (StdDEV), (C) perímetro nuclear médio (Perim) e (D) diâmetro nuclear máximo (Feret). Barras com letras distintas indicam diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0,05$).....22
- Figura 5 - Parâmetros histomorfométricos nucleares relacionados à forma e à densidade em mastocitomas cutâneos caninos. Gráficos representando a análise comparativa entre os graus histológicos para os parâmetros: (A) diâmetro nuclear mínimo (MinFeret), (B) diâmetro nuclear médio (MND), (C) densidade integrada (IntDEN) e (D) excentricidade nuclear (EN). Barras com letras distintas indicam diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0,05$).....23

LISTA DE QUADROS E TABELAS

- Quadro 1 – Classificação histopatológica do mastocitoma cutâneo canino segundo Patnaik et al. (1984), com descrição dos principais aspectos histológicos avaliados.....09
- Quadro 2 – Classificação histopatológica do mastocitoma cutâneo canino segundo Kiupel et al. (2011), com descrição dos principais aspectos histológicos avaliados.....10
- Quadro 3 – Estadiamento clínico do mastocitoma cutâneo canino conforme proposto pela Organização Mundial da Saúde (OMS), baseado na extensão tumoral, envolvimento linfonodal e presença de metástases à distância, sendo fundamental para definição do prognóstico e planejamento terapêutico.....13

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ANM	Área Nuclear Média
CAAF	Citologia Aspirativa por Agulha Fina
CD117	Antígeno de superfície do receptor KIT
CFA	Cromossomo Canino (<i>Canis familiaris</i>)
CGA	Campo de Grande Aumento
c-KIT	Proto-oncogene c-KIT
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EN	Excentricidade Nuclear
HE	Hematoxilina e Eosina
ImageJ	Software de análise de imagem
IntDEN	Densidade Integrada
ITD	Internal Tandem Duplication (duplicação interna em tandem)
JAK/STAT	Via de sinalização Janus Quinase
KIT	Receptor tirosina quinase
LAS	Leica Application Suite
MAPK/ERK	Mitogen-Activated Protein Kinase / Extracellular Signal-Regulated Kinase
MCC	Mastocitoma Cutâneo Canino
MCT	Mast Cell Tumor (Mastocitoma Cutâneo Canino)
MND	Diâmetro Nuclear Médio
OMS	Organização Mundial da Saúde
Perim	Perímetro Nuclear Médio
PI3K/AKT	Via de sinalização Fosfatidilinositol 3-quinase / Proteína Quinase B
SCF	Stem Cell Factor (Fator de crescimento de células-tronco)
StdDEV	Desvio padrão da densidade óptica
T-reg	Linfócitos T reguladores
TKIs	Inibidores de tirosina quinase
µm	Micrômetro

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	ix
LISTA DE QUADROS E TABELAS.....	x
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....	xi
1. INTRODUÇÃO.....	01
1.1 Objetivos.....	02
1.1.1 Objetivo geral.....	02
1.1.2 Objetivos específicos.....	02
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	02
2.1 Mastocitoma cutâneo canino.....	02
2.1.1 Etiologia e aspectos moleculares.....	03
2.1.2 Epidemiologia.....	05
2.1.3 Aspectos clínicos.....	06
2.1.4 Diagnóstico.....	09
2.1.5 Tratamento e estadiamento.....	13
2.2 Histomorfometria nuclear.....	17
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	19
4. RESULTADOS.....	21
5. DISCUSSÃO.....	24
6. CONCLUSÃO.....	27
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	29

1. INTRODUÇÃO

Os mastócitos desempenham diversas funções no sistema imunológico, incluindo processos de inflamação e regeneração tecidual. Quando se tornam neoplásicos, denominado de mastocitoma, substâncias como a heparina e a histamina quando liberadas, podem causar problemas graves no sistema, como úlceras gastrointestinais, hemorragias, prurido, edemas, diarreia, vômito e, em casos extremos, choque e colapso (Furlani et al., 2008; Ríos, 2008).

O mastocitoma cutâneo canino (MCC) é uma das neoplasias cutâneas mais frequentes em cães, representando aproximadamente 20% dos tumores de pele nessa espécie (Meuten et al., 2017; Withrow & Vail, 2019). Seu comportamento biológico é altamente variável, podendo apresentar crescimento lento e localizado ou ser altamente invasivo, com significativo potencial metastático para linfonodos regionais (Kiupel et al., 2011). O prognóstico do MCC está diretamente relacionado à sua graduação histológica, sendo classicamente determinada pelos sistemas de Patnaik (1984), que subdivide os tumores em três graus (bem diferenciado, moderadamente diferenciado e pouco diferenciado), ou pelo sistema de Kiupel (2011), que os agrupa em dois graus (baixo e alto grau).

Embora amplamente utilizados, esses sistemas apresentam limitações. O sistema de Patnaik baseia-se em critérios qualitativos, o que pode levar a maior variação interobservador na classificação dos tumores, principalmente quando aos mastocitomas de moderado grau (Patnaik, 1984). Por outro lado, o sistema de Kiupel, ao reduzir a classificação a apenas duas categorias, diminui essa variabilidade, mas pode limitar a discriminação prognóstica dentro de cada grupo (Kiupel et al., 2011). Nesse contexto, a histomorfometria nuclear tem sido explorada como uma ferramenta quantitativa auxiliar na avaliação de neoplasias, permitindo uma análise objetiva da morfologia celular e reduzindo a subjetividade inerente aos métodos tradicionais.

Têm-se demonstrado que parâmetros histomorfométricos, como área nuclear, perímetro nuclear e coeficiente de variação da área nuclear, refletem a heterogeneidade tumoral e podem estar correlacionados com a agressividade da doença (Di Donato et al., 2017). Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo aplicar a histomorfometria nuclear para caracterizar o mastocitoma cutâneo em cães e investigar sua correlação com os diferentes graus histológicos, contribuindo para uma abordagem diagnóstica mais objetiva, precisa e reprodutível na avaliação dessa neoplasia.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Avaliar a histomorfometria nuclear de células neoplásicas do mastocitoma cutâneo canino e sua correlação com as diferentes graduações histológicas atribuídas na rotina anatomopatológica.

1.1.2 Objetivos específicos

- Determinar 8 parâmetros calculados de células neoplásicas do mastocitoma cutâneo canino com diferentes graus histológicos. Área Nuclear Média, Perímetro Nuclear Médio, Desvio Padrão da Densidade Óptica, Diâmetro Nuclear Médio, Diâmetro Nuclear Máximo, Diâmetro Nuclear Mínimo, Densidade Integrada e Excentricidade Nuclear.
- Correlacionar os achados histomorfométricos com os graus histológicos definidos pelos sistemas de Patnaik (1984) e Kiupel (2011).

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Mastocitoma cutâneo canino

O mastocitoma cutâneo canino é uma das neoplasias mais frequentemente diagnosticadas em cães, sendo considerado um tumor de grande relevância na clínica e na patologia veterinária. Em seu estado fisiológico, os mastócitos desempenham papel central na resposta imune e em reações alérgicas, possuindo grânulos citoplasmáticos que contêm moléculas vasoativas e mediadores inflamatórios, como histamina, heparina, citocinas e enzimas proteolíticas (Phillips et al., 1985).

O comportamento biológico do mastocitoma canino é caracterizado por ser marcadamente imprevisível (Villamil et al., 2011; Kiupel & Camus, 2019; Bae et al., 2020; Martins et al., 2022). A neoplasia pode se apresentar como um nódulo solitário de crescimento lento e comportamento benigno ou manifestar-se de forma agressiva, com crescimento rápido, ulcerações e alta capacidade de metástase para linfonodos regionais e órgãos viscerais, como fígado e baço (Mochizuki et al., 2017; Śmiech et al., 2018, 2019; Reynolds et al., 2019; Pinello et al., 2022). Essa variabilidade torna a graduação histopatológica e o estadiamento clínico

ferramentas essenciais para predizer o prognóstico e determinar a conduta terapêutica mais adequada (Śmiech et al., 2018; Webster et al., 2007) .

Dessa forma, a compreensão dos aspectos epidemiológicos, clínicos e histopatológicos do mastocitoma cutâneo canino é fundamental para o diagnóstico, a definição do prognóstico e a escolha da conduta terapêutica mais adequada. Nesse contexto, o entendimento integrado desses fatores contribui para a avaliação adequada da ocorrência, evolução e manejo da doença na prática clínica.

2.1.1 Etiologia e aspectos moleculares

O mastocitoma cutâneo canino (MCT) destaca-se como a neoplasia cutânea maligna mais frequente na espécie canina, correspondendo a aproximadamente 20% a 21% de todos os tumores de pele diagnosticados. Embora sua ocorrência seja comum, a etiologia exata e os fatores de risco precisos para o seu desenvolvimento ainda não estão totalmente compreendidos (Cohen et al., 1974; London & Seguin, 2003).

O processo de carcinogênese é caracterizado pelo acúmulo progressivo de mutações no genoma celular, resultando na ruptura dos mecanismos homeostáticos que regulam o crescimento, a diferenciação e a morte celular (London et al., 2009). No MCT canino, essa desregulação leva a uma proliferação clonal descontrolada de mastócitos, com um comportamento biológico variável (Mochizuki et al., 2017; Śmiech et al., 2018; Pierini et al., 2019).

A influência de fatores genéticos na etiologia do mastocitoma é evidenciada pela marcante predisposição racial (Villamil et al., 2011; Kiupel & Camus, 2019; Bae et al., 2020; Martins et al., 2022). Raças como o Boxer, Labrador Retriever, Golden Retriever, Buldogues e Pugs apresentam um risco relativo significativamente maior de desenvolver a neoplasia em comparação com cães mestiços (Catarino et al., 2025). Estudos sugerem que o *background* genético individual e os níveis de endogamia (*inbreeding*) podem desempenhar um papel crucial na suscetibilidade à doença (Mochizuki et al., 2017). Além disso, a ocorrência de múltiplos tumores sincrônicos em um mesmo animal reforça a hipótese de uma predisposição genética subjacente ou de uma instabilidade genômica que favorece a transformação de múltiplos mastócitos (Furlani et al., 2007).

Um dos pilares moleculares da etiologia do MCT canino é a alteração no proto-oncogene c-KIT (Webster et al., 2007; Chen et al., 2022). Este gene codifica o receptor tirosina quinase KIT (também conhecido como CD117), uma proteína transmembrana essencial para a

diferenciação, a proliferação e a sobrevivência dos mastócitos. Em condições fisiológicas, a ativação do KIT depende da ligação do fator de crescimento de células-tronco (SCF), que induz a dimerização e a autofosforilação do receptor, iniciando cascatas de sinalização intracelular (Horta et al., 2013; Sotiropoulou et al., 2025).

Mutações somáticas de ativação no gene c-KIT estão presentes em aproximadamente 20% a 30% dos casos de mastocitoma cutâneo canino. Essas mutações resultam na ativação constitutiva do receptor; ou seja, o KIT permanece enviando sinais de proliferação de forma contínua e independentemente da ligação com o ligante SCF (Catarino et al., 2025; Horta et al., 2013; Mochizuki et al., 2017).

As alterações moleculares mais comuns no gene c-KIT incluem duplicações internas em tandem (ITD) no éxon 11, que ocorrem no domínio justamembranar. Essas mutações são as mais frequentes e apresentam forte associação com tumores de alto grau histológico, maior taxa de recidiva e menor tempo de sobrevida. Além disso, mutações nos éxons 8 e 9, embora menos frequentes, também são descritas e afetam o domínio extracelular do receptor, promovendo sua ativação autônoma. A identificação de mutações no c-KIT são também um importante marcador prognóstico e preditivo, uma vez que influencia diretamente a resposta a terapias de alvo molecular, como os inibidores de tirosina quinase (Webster et al. 2006; Kiupel et al. 2011; Takeuchi et al.).

A tumorigênese do MCT envolve a ativação de vias de sinalização cruciais, como PI3K/AKT, MAPK/ERK e JAK/STAT, que promovem a evasão da apoptose e a replicação celular ilimitada (Horta et al., 2013; Sotiropoulou et al., 2025). Além das mutações no KIT, a progressão tumoral está associada ao acúmulo de aberrações no número de cópias de DNA (CNAs) (Benbarche et al., 2024).

Estudos de perfil genômico demonstram que MCTs de alto grau apresentam uma acumulação "em degraus" de alterações cromossômicas. Tumores com mutações no KIT frequentemente exibem perfis genômicos mais aberrantes, incluindo a perda do cromossomo canino 5 (CFA 5), que contém o gene supressor de tumor TP53, e o ganho do cromossomo 31 (CFA 31). A interrupção da via da p53 e da via do RB (retinoblastoma) é um evento molecular-chave que confere uma vantagem proliferativa agressiva às células neoplásicas (London et al., 2013).

Outro mecanismo relevante é a angiogênese tumoral, a capacidade das células neoplásicas de induzir a formação de novos vasos sanguíneos para sustentar o crescimento da massa tumoral acima de 2 mm. Proteínas como a ciclo-oxigenase-2 (Cox-2) estão

frequentemente superexpressas em MCTs e em outros tumores malignos, favorecendo a angiogênese e a progressão da doença (Pinho, 2005).

Fatores hormonais também têm sido considerados, embora sua participação ainda não esteja completamente definida. Estudos sugerem possíveis alterações na incidência conforme o *status* reprodutivo, porém os resultados são inconsistentes e não permitem estabelecer uma relação causal direta (Zemke et al., 2012). Quanto aos fatores ambientais, até o momento, não há associação consistente entre exposição a agentes carcinogênicos específicos e o desenvolvimento de mastocitomas em cães, diferentemente do que ocorre em outras neoplasias cutâneas. Dessa forma, acredita-se que fatores ambientais desempenhem um papel secundário ou ainda não completamente identificado (Dobson, 2013).

A compreensão desses mecanismos moleculares, incluindo as alterações nas vias de sinalização celular e nas aberrações genômicas, é essencial para o desenvolvimento de protocolos diagnósticos e terapêuticos mais precisos, visando ao aumento da sobrevida e à manutenção da qualidade de vida dos pacientes oncológicos.

2.1.2 Epidemiologia

O mastocitoma cutâneo é amplamente reconhecido como a neoplasia cutânea maligna mais prevalente na espécie canina, com importância epidemiológica significativa na clínica de pequenos animais. Sua frequência varia conforme os estudos regionais, representando entre 7% e 25% de todos os tumores de pele em cães (Martins et al., 2022).

Em levantamentos hospitalares específicos, essa prevalência pode ser ainda maior. Um estudo realizado no Brasil apontou que o mastocitoma correspondeu a 31% das neoplasias cutâneas diagnosticadas e a 6,5% de todos os casos oncológicos. Na Europa e na América do Sul, as taxas de incidência dos tumores cutâneos variam entre 13% e 21%, evidenciando a constância desta neoplasia em diferentes regiões geográficas (Denis et al., 2020; Engdahl et al., 2025; Śmiech et al., 2017).

No que tange à predisposição racial, nota-se um risco elevado em raças específicas, muitas vezes associado a ancestralidade comum (Pierini et al., 2019). As raças Boxer, Labrador Retriever, Golden Retriever e Pug são consistentemente citadas como as de maior risco em diversas populações do mundo. Outras raças com alta suscetibilidade incluem o Shar-pei, Bulldog francês, Boston Terrier, Bullmastiff e Pinscher (Dobson et al. 2002; White et al. 2011; Villamil et al. 2011; War-land & Dobson 2013; Zinc et al. 2014). Embora cães sem raça definida (SRD) apresentem um número absoluto elevado de casos devido à sua grande população,

especialmente no Brasil, estudos de risco relativo demonstram que as raças puras mencionadas apresentam probabilidade estatisticamente maior de desenvolver a doença (Carvalho et al., 2017; Cavalcante et al., 2020; De Nardi et al., 2018; Reynolds et al., 2019).

A idade de diagnóstico do mastocitoma cutâneo concentra-se predominantemente em animais de meia-idade a idosos. A idade média de apresentação gira entre 8 e 9 anos, embora a neoplasia possa ser detectada em cães de qualquer faixa etária, desde animais jovens com menos de 1 ano até senis com mais de 15 anos. Observa-se que a probabilidade de diagnóstico aumenta progressivamente com o avançar da idade, com picos de incidência frequentemente registrados entre os 7 e os 11 anos (Engdahl et al., 2025). Contudo, certas raças, como o Sharpei e o Bulldog francês podem manifestar a doença precocemente, com diagnósticos comuns entre os 4 e 6 anos de vida (Barreto et al., 2025).

Quanto ao sexo, a maioria da literatura científica indica que não há uma predisposição sexual clara para o desenvolvimento do mastocitoma cutâneo, que afeta machos e fêmeas de forma semelhante. Apesar disso, alguns estudos isolados relataram uma frequência ligeiramente superior em fêmeas ou em machos (Miller 1995; Peters 1969; Shoop et al. 2015; Villamil et al. 2011). No que concerne ao estado reprodutivo, animais castrados, particularmente as fêmeas, parecem apresentar risco significativamente maior de desenvolver neoplasia quando comparados a animais inteiros (Rupasinghe et al., 2026).

A localização anatômica dos mastocitomas pode abranger qualquer região da superfície corporal, ocorrendo predominantemente no tecido cutâneo. Têm-se demonstrado uma maior ocorrência nas regiões do tronco (50-60%), seguido pelos membros (25-40%) e, em menor escala, na região da cabeça e pelo pescoço (10%) (Barreto et al., 2025; Furlani et al., 2007; Kiupel et al., 2011; Ríos, 2008; Śmiech et al., 2017).

2.1.3 Aspectos clínicos

O MCC caracteriza-se por uma biologia altamente variável e por um comportamento clínico frequentemente imprevisível (Ríos, 2008). Sua apresentação clínica é altamente polimórfica, podendo assemelhar-se a qualquer lesão cutânea primária ou secundária, incluindo pápulas, pústulas, nódulos ou massas indistinguíveis de outras neoplasias cutâneas/subcutâneas (Couto, 2003; Gros et al., 2005).

As características macroscópicas do mastocitoma canino variam conforme o grau de diferenciação celular (Couto, 2003; Vail, 2003; Scott et al., 2001). Tumores bem diferenciados (Grau I) geralmente se apresentam como massas solitárias, de crescimento lento, com diâmetro

entre 1 e 4 cm, normalmente sem ulceração, embora frequentemente associados à alopecia local. Por outro lado, tumores pouco diferenciados (Grau III) apresentam comportamento mais agressivo, com crescimento rápido, maiores dimensões e frequente presença de ulceração, sendo comum a observação de tecidos adjacentes inflamados e edematosos (Patnaik et al., 1984; Hendrick et al., 1998; Kiupel et al., 2011).



Figura 1 – Aspecto clínico de mastocitoma cutâneo em cão. Nódulo cutâneo único, elevado, eritematoso, alopécico e de contornos definidos, localizado distalmente à articulação tarsal (seta), em membro pélvico de um cão da raça Akita, macho, com 5 anos de idade. A massa apresenta aproximadamente 3,5 cm de diâmetro, sendo sugestiva de mastocitoma cutâneo.

Fonte: Zhelavskyi et al. (2025).

Clinicamente, as massas podem ser dermoepidérmicas (superficiais e móveis com a pele) ou subcutâneas (quando a pele sobre o tumor se move livremente). Embora a maioria se apresente como nódulo único, entre 11% e 15% dos casos manifestam-se de forma múltipla ou disseminada (Dean, 1988; Jain, 1986; O’Keefe, 1990).

Um aspecto clínico característico e de grande auxílio diagnóstico é o sinal de Darier (Misdorp, 2004). Este fenômeno consiste na formação imediata de eritema, edema e pápulas edematosas após a manipulação mecânica ou o trauma acidental do tumor. Tal reação ocorre devido à degranulação maciça dos mastócitos neoplásicos, que liberam mediadores vasoativos

no tecido local, aumentando a permeabilidade vascular e provocando a resposta inflamatória aguda observada clinicamente (Abbas et al., 2000; E-London et al., 1996).

Os mastócitos, tanto em sua forma normal quanto neoplásica, possuem grânulos citoplasmáticos ricos em substâncias biologicamente ativas, como histamina, heparina, proteases (incluindo quimase e triptase) e fatores quimiotáticos para eosinófilos. A liberação sistêmica desses mediadores está diretamente relacionada ao desenvolvimento de diversas síndromes paraneoplásicas, que podem comprometer significativamente o estado clínico do paciente (London et al., 1999).

Entre as principais manifestações, destacam-se os distúrbios gastrointestinais, decorrentes da ação da histamina sobre os receptores H2 das células parietais gástricas, o que promove a hipersecreção de ácido clorídrico (London & Thamm, 2020). Esse processo frequentemente resulta na formação de úlceras gastroduodenais, manifestando-se clinicamente por vômitos, anorexia, dor abdominal, melena e anemia secundária à perda crônica de sangue. Além disso, a liberação de heparina pode interferir, de forma local ou sistêmica, na cascata de coagulação, predispondo o paciente a hemorragias, especialmente no sítio tumoral ou em áreas ulceradas (Blackwood et al., 2012; De Nardi et al., 2022; Oliveira et al., 2020).

Outro aspecto relevante é o comprometimento da cicatrização, uma vez que a presença de enzimas proteolíticas e substâncias vasoativas no microambiente tumoral contribui para a degradação do colágeno, retardando significativamente os processos de reparação tecidual, especialmente no período pós-cirúrgico (Thamm & Vail, 2003; Vail, 2003); Em situações mais graves, a degranulação intensa e aguda dos mastócitos pode desencadear reações anafiláticas, caracterizadas por hipotensão sistêmica e colapso circulatório, o que configura um quadro de emergência clínica (Dean, 1988; O'Keefe, 1987).

Devido ao potencial de metástase, especialmente para linfonodos regionais, baço e fígado, todos os pacientes com diagnóstico de mastocitoma devem ser submetidos a um estadiamento clínico rigoroso (Barreto et al., 2025).

2.1.4 Diagnóstico

Devido ao seu comportamento biológico altamente variável, a avaliação histopatológica constitui o pilar fundamental para o diagnóstico definitivo, planejamento terapêutico e determinação do prognóstico (Blackwood et al., 2012; Gerasimos et al., 2023; Zhelavskiy et al., 2024).

A citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) é consolidada na rotina oncológica como a técnica de triagem inicial predominante para o mastocitoma cutâneo canino, dada a sua rapidez, baixo custo e elevada sensibilidade diagnóstica, favorecida pela alta taxa de esfoliação celular desta neoplasia (Shaw et al., 2018; Zhelavskiy, 2024).

Microscopicamente, os mastócitos neoplásicos são identificados como células redondas a ovais, com citoplasma abundante e presença característica de numerosos grânulos basofílicos a metacromáticos, que se coram em tons de roxo em preparações do tipo Romanowsky (Paes et al., 2021; Sabattini et al., 2018; Shaw et al., 2018).

Embora a histopatologia permaneça o padrão-ouro para o diagnóstico definitivo, a aplicação de sistemas de graduação citológica, como o proposto por Camus et al. (adaptado do sistema de Kiupel), permite uma predição precoce da agressividade biológica (Kiupel et al., 2011; Pedraza et al., 2011; Scarpa et al., 2016; Shaw et al., 2018).

Este sistema classifica os tumores como de alto grau citológico na presença de granulação citoplasmática escassa ou quando são preenchidos ao menos dois critérios de malignidade, incluindo pleomorfismo nuclear, anisocariose acentuada, binucleação ou multinucleação e presença de figuras mitóticas (Cilloni et al., 2024; Del Río-Sancho & Christen-Zaech, 2025).

A acurácia do diagnóstico citológico e a sua capacidade prognóstica podem ser significativamente potencializadas pela incorporação de métodos complementares, como a avaliação dos marcadores de proliferação celular Ki-67 e AgNOR diretamente nos esfregaços, o que aumenta a precisão na detecção de neoplasias de alto grau antes da cirurgia (Camus et al., 2016).

Nesse contexto, a coloração histoquímica com Azul de Toluidina atua como uma ferramenta complementar indispensável e confirmatória, sendo especialmente valiosa em casos de mastocitomas pouco diferenciados (anaplásicos) onde a granulação é fina ou escassa, dificultando a identificação por corantes rotineiros como o Quick-Diff (Sledge et al., 2016).

Além de sua utilidade na morfologia celular, o Azul de Toluidina é o método de eleição para o estadiamento linfonodal detalhado, permitindo a identificação de micrometástases (classificação Stage HN2 de Weishaar) através da evidênciação de pequenos agregados de mastócitos metacromáticos no seio subcapsular ou paracórtex, mesmo sem a distorção da arquitetura nodal (Moraes et al., 2025).

Historicamente, o sistema de graduação histológica proposto por Patnaik et al., em 1984, foi amplamente adotado para a classificação do MCC, com base no grau de diferenciação celular e na profundidade de invasão tecidual (Ramos et al., 2026; Scalco et al., 2026).

Nesse sistema (Quadro 1 e Figura 2), os tumores são classificados em três graus. Os tumores de Grau I, bem diferenciados, geralmente permanecem confinados à derme e apresentam células monomórficas, com citoplasma abundante e grânulos intracitoplasmáticos evidentes, além da ausência de figuras mitóticas, estando associados a prognóstico favorável e a elevada taxa de sobrevida.

Quadro 1 – Classificação histopatológica do mastocitoma cutâneo canino segundo Patnaik et al. (1984), com descrição dos principais aspectos histológicos avaliados.

Grau	Aspectos Histopatológicos
Grau I	Mastócitos bem diferenciados na derme superficial ou profunda dispostos em cordões ou pequenos grupos; Células redondas a ovais ou uniformes com citoplasma abundante e bem delimitado; Núcleo redondo e ausência de mitoses.
Grau II	Celularidade moderada a alta com invasão da derme profunda e subcutâneo; Células redondas a ovais, moderadamente pleomórficas com raras células binucleadas; Citoplasma distinto a indistinto; Núcleo redondo com um ou mais nucléolos visíveis; Raras figuras mitóticas (0 a 2 por campo de maior aumento – 400x); Áreas de edema e necrose podem ser observadas.
Grau III	Localização extensiva na derme e subcutâneo; Células pleomórficas arranjadas em tapetes ou cordões estreitos; Anisocitose, anisocariose; Citoplasma indistinto; Núcleo redondo com um ou mais nucléolos proeminentes; 3 a 6 mitoses por campo de maior aumento; Células multinucleadas e células gigantes; Edema, hemorragia e necrose frequentes.

Os tumores de Grau II apresentam células moderadamente pleomórficas, com infiltração da derme profunda e do tecido subcutâneo, baixo índice mitótico e possível presença de edema e necrose, configurando uma categoria de comportamento biológico imprevisível. Já os tumores de Grau III são pouco diferenciados, compostos por células altamente pleomórficas, com elevada atividade mitótica, granulação escassa e padrão infiltrativo agressivo, associados a prognóstico reservado (Patnaik et al., 1984)

Apesar de sua ampla utilização, o sistema de Patnaik apresenta limitações importantes, como a variabilidade na concordância entre patologistas e a elevada proporção de tumores classificados como Grau II, o que reduz sua precisão prognóstica na prática clínica (Patnaik et al., 1984). Nesse contexto, visando maior objetividade e reprodutibilidade, Kiupel et al. (2011) (Quadro 2) propuseram um sistema de classificação em dois níveis, categorizando os tumores em baixo e alto graus com base em critérios morfológicos mais objetivos, relacionados à atipia nuclear e à atividade mitótica.

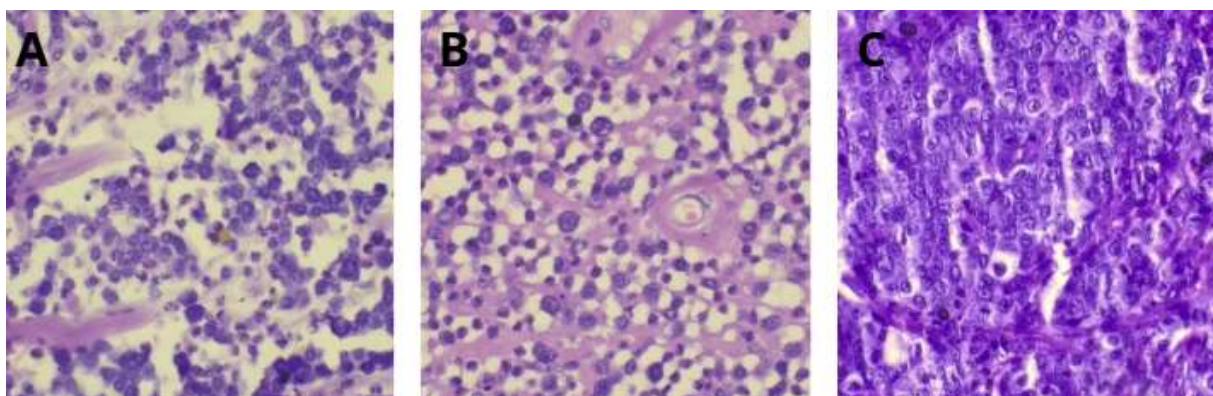


Figura 2 – Classificação histopatológica do mastocitoma cutâneo canino segundo os graus de diferenciação. A) Mastocitoma grau I (baixo grau). B) Mastocitoma grau II. C: Mastocitoma grau III (alto grau), evidenciando intenso pleomorfismo, alta atividade mitótica e características de maior agressividade biológica. HE, 40x.

Quadro 2 – Classificação histopatológica do mastocitoma cutâneo canino segundo Kiupel et al. (2011), com descrição dos principais aspectos histológicos avaliados.

Grau	Aspectos Histológicos
Baixo Grau	Nenhum dos critérios abaixo
Alto Grau	7 ou mais mitose/10 CGA 3 ou mais células multinucleadas (com 3 ou mais núcleos) /10 CGA 3 ou mais núcleos bizarros (com identações marcadas, segmentação e forma irregular) /10 CGA Cariomegalia (diâmetros nucleares de pelo menos 10% dos mastócitos neoplásicos variam em pelo menos duas vezes)

De acordo com esse sistema, um mastocitoma é classificado como de alto grau quando apresenta pelo menos um dos seguintes critérios em 10 campos de grande aumento (2,37 mm²): sete ou mais figuras mitóticas, presença de células multinucleadas, núcleos bizarros ou cariomegalia (variação significativa no tamanho nuclear em pelo menos 10% das células neoplásicas). Tumores que não atendem a esses critérios são classificados como de baixo grau.

Esse modelo apresenta elevada concordância interobservador e forte correlação com a sobrevida, sendo atualmente considerado mais confiável para estratificação prognóstica (Kiupel et al., 2011).

A graduação histopatológica permanece, portanto, como o principal fator prognóstico isolado no MCC, sendo essencial para orientar a conduta terapêutica, especialmente na indicação de terapias adjuvantes em tumores de alto grau, que apresentam maior risco de invasão local, metástases e recidiva (Kiupel et al., 2011; Patnaik et al., 1984). Contudo, diante da heterogeneidade biológica desses tumores, a avaliação diagnóstica evoluiu para uma abordagem mais abrangente, incorporando marcadores de proliferação celular e análises moleculares (Mehta et al., 2010; Śmiech et al., 2018).

O índice mitótico, já incorporado aos sistemas de graduação, corresponde à contagem de figuras mitóticas em uma área padronizada e apresenta forte correlação com a agressividade tumoral, o risco de metástase e a redução da sobrevida (Cino et al., 2023; Jark et al., 2024; Moraes et al., 2025). A imunexpressão de Ki-67, por sua vez, que é uma proteína nuclear expressa durante as fases ativas do ciclo celular, permite a quantificação da fração proliferativa tumoral. Esse marcador tem demonstrado valor prognóstico significativo, especialmente na identificação de tumores de comportamento agressivo em categorias histológicas intermediárias (Bellamy & Berlato, 2022; Berlato et al., 2015; Scalco et al., 2026).

Adicionalmente, outros marcadores, como o AgNOR e o PCNA, têm sido utilizados para complementar a avaliação da atividade proliferativa. O AgNOR permite estimar a velocidade de proliferação celular por meio da quantificação de regiões organizadoras nucleolares, enquanto o PCNA está relacionado à síntese de DNA. Estudos indicam que a combinação de Ki-67 e AgNOR aumenta a acurácia na identificação de tumores altamente malignos, sendo particularmente útil em casos de difícil classificação prognóstica (Berlato et al., 2018; Marouda et al., 2024; Vascellari et al. 2013).

No âmbito da biologia molecular, destaca-se o papel das mutações no gene c-KIT. Mutações de ganho de função, especialmente as duplicações internas em tandem no éxon 11, promovem a ativação constitutiva do receptor e a proliferação celular descontrolada, associadas a tumores de maior agressividade, pior prognóstico e menores taxas de sobrevida. Em contrapartida, mutações em outros éxons, como o éxon 8, podem estar relacionadas a um comportamento clínico menos agressivo (Cino et al., 2023; Montanucci et al., 2024; Tamlin et al., 2020; Zhelavskyi et al., 2025).

A identificação dessas alterações moleculares possui implicações diretas na prática clínica, uma vez que atua como biomarcador preditivo da resposta a terapias-alvo, como o toceranibe e o masitinibe. Tumores com mutações específicas, especialmente no éxon 11, tendem a apresentar melhor resposta a esses fármacos, evidenciando a importância da biologia molecular na medicina veterinária de precisão (Halsey et al., Hahn et al., 2010, 2008; 2014; Nakano et al., 2017).

Dessa forma, a abordagem diagnóstica contemporânea do mastocitoma cutâneo canino baseia-se na integração entre histopatologia, imunohistoquímica e biologia molecular. A associação entre os sistemas de gradação histológica, a avaliação de marcadores de proliferação celular e a caracterização molecular do tumor permite uma estratificação prognóstica mais precisa e a adoção de estratégias terapêuticas individualizadas, contribuindo significativamente para a melhoria da sobrevida e da qualidade de vida dos pacientes (Kiupel et al., 2011; Scalco et al., 2026).

2.1.5 Estadiamento e Tratamento

O estadiamento (Quadro 3) e o tratamento do mastocitoma cutâneo canino são pilares fundamentais para a abordagem oncológica, uma vez que o comportamento biológico desta neoplasia é amplamente variável (Giantin et al., 2025; Holanda et al., 2025; Zhelavskyi et al., 2025). A determinação precisa da extensão da doença e do grau de agressividade celular permite ao médico veterinário elaborar um plano terapêutico individualizado, visando não apenas ao controle local, mas também à prevenção ou ao tratamento de disseminações sistêmicas (Ríos, 2008).

O estadiamento clínico é o processo de avaliar a extensão do tumor no organismo, sendo essencial para definir a conduta terapêutica e estabelecer o prognóstico do paciente. O sistema de estadiamento mais difundido é o proposto pela Organização Mundial da Saúde (OMS), que classifica a doença em quatro estágios principais (I a IV), com base na presença de tumor único ou múltiplo, no envolvimento linfonodal e nas metástases à distância. (Willmann et al., 2021).

No Estágio I, observa-se um tumor único limitado à derme, sem comprometimento de linfonodos. O Estágio II caracteriza-se por um tumor único dérmico com envolvimento do linfonodo regional, visto que o estágio III compreende múltiplos tumores dérmicos ou tumores infiltrativos grandes, com ou sem envolvimento linfonodal. Por fim, o estágio IV é definido pela presença de metástases à distância, incluindo o envolvimento sistêmico ou visceral (Ríos, 2008).

A avaliação dos linfonodos regionais é considerada o procedimento mais crítico no estadiamento, uma vez que são os primeiros sítios de metástase. É imperativo realizar a avaliação citológica mesmo em linfonodos que se apresentam macroscopicamente normais à palpação, pois a presença de micrometástases pode alterar significativamente o estágio clínico e as decisões de tratamento (Couto, 2003; Scott et al., 2001; Vail 2003).

Quadro 3 – Estadiamento clínico do mastocitoma cutâneo canino conforme proposto pela Organização Mundial da Saúde (OMS), baseado na extensão tumoral, envolvimento linfonodal e presença de metástases à distância, sendo fundamental para definição do prognóstico e planejamento terapêutico.

Classificação	Características clínicas
Estágio I	Tumor único, limitado à derme, sem envolvimento de linfonodos regionais.
Estágio II	Tumor único dérmico com comprometimento do linfonodo regional.
Estágio III	Presença de múltiplos tumores dérmicos ou tumor infiltrativo de grandes dimensões, com ou sem envolvimento linfonodal.
Estágio IV	Presença de metástases à distância, incluindo envolvimento sistêmico ou visceral.

Fonte: Adaptado de Ríos (2008) e Giantin et al. (2025).

Para um estadiamento completo, deve ser realizada uma série de exames diagnósticos. (Horta et al., 2013; Ríos, 2008; Zhelavsky et al., 2025). O hemograma e o perfil bioquímico auxiliam na identificação de alterações sistêmicas, como eosinofilia ou anemia decorrente de ulcerações gastrointestinais induzidas pela liberação de histamina, além de avaliar a função orgânica para o planejamento anestésico e quimioterápico (Anderson et al., 2024; Tratar et al., 2023; Ríos, 2008).

A ultrassonografia abdominal e a radiografia torácica são fundamentais para investigar metástases, sendo recomendada a avaliação de fígado e baço por meio de citologia guiada por ultrassom, especialmente em casos de tumores de alto grau ou quando há anormalidades na aparência ecográfica desses órgãos. O estágio clínico final correlaciona-se diretamente com o prognóstico, em que os estágios avançados (III e IV) apresentam tempos de sobrevida significativamente menores (Giantin et al., 2025; Ríos, 2008; Zhelavsky et al., 2025).

O tratamento do MCC é frequentemente multimodal, integrando cirurgia, quimioterapia, radioterapia e, em casos específicos, terapias de alvo molecular. (Horta et al.,

2018; Roberts et al., 2022; Larsen et al., 2023). A excisão cirúrgica com margens amplas é a modalidade de escolha para tumores solitários sem evidência de metástase, sendo potencialmente curativa em tumores bem diferenciados (Rassnick et al., 2010). As diretrizes recomendam margens laterais de 2 a 3 cm de tecido normal e uma margem profunda que inclua ao menos um plano de fáscia muscular íntegro (Simpson et al., 2004).

A necessidade de margens mais agressivas está diretamente relacionada ao grau histológico. Tumores de alto grau exigem maior rigor na ressecção para minimizar o risco de recidiva e a excisão completa, confirmada por histopatologia, é um dos principais indicadores de sucesso terapêutico no controle local (Bae et al, 2020; Kim & Matsuyama, 2022; Odjeda et al., 2026). Associada a essa abordagem, a quimioterapia antineoplásica no mastocitoma é indicada primordialmente como terapia adjuvante em casos de alto risco de metástase ou recorrência, abrangendo tumores de alto grau (Grau III de Patnaik ou alto grau de Kiupel) e casos com comprometimento confirmado de linfonodos regionais (Rassnick et al., 2010; Horta et al., 2018; Roberts et al., 2022).

O protocolo considerado padrão-ouro na rotina oncológica veterinária fundamenta-se na utilização da vimblastina associada à prednisolona, apresentando taxas de resposta objetiva que variam entre 12% e 47%. (Ríos, 2008; Zhelavskiy et al., 2025). Outros agentes citotóxicos, como a lomustina (CCNU) e a ciclofosfamida, também demonstram eficácia no controle da progressão da doença, sendo frequentemente empregados em protocolos combinados para maximizar a citorredução, embora a lomustina exija monitoramento rigoroso devido ao seu potencial de mielossupressão e hepatotoxicidade (Berlato et. al, 2021; Marconato et. al, 2020).

A modalidade neoadjuvante (pré-operatória) tem sido explorada com o objetivo de promover a redução do volume de massas tumorais volumosas, facilitando a exérese cirúrgica posterior com margens de segurança adequadas, especialmente em localizações anatômicas complexas (Guerra et. al, 2022). Contudo, estudos indicam que, embora eficaz na redução do diâmetro tumoral, o uso pré-operatório da vimblastina não parece conferir um aumento significativo na sobrevida global ou no intervalo livre de doença quando comparado ao tratamento adjuvante isolado (Rassnick et. al, 2008; Thamm et al., 1999).

Adicionalmente, a quimioterapia metronômica surge como uma estratégia paliativa relevante para casos de doença inoperável ou metastática. Esta modalidade baseia-se na administração contínua e em baixas doses de fármacos como a ciclofosfamida ou o clorambucil, visando a inibição da angiogênese tumoral e a modulação da resposta imune local através da

redução de linfócitos T reguladores (T-reg) (Antonescu et al., 2005; Chan et al., 1999; Pawson, 2002).

O uso de inibidores de tirosina quinase (TKIs), como o toceranibe e o masitinibe, representa um avanço na oncologia de precisão. (London, 2009; Maeda, 2023). Essas drogas atuam bloqueando a sinalização aberrante do receptor KIT, frequentemente associada a mutações no proto-oncogene c-kit (especialmente duplicações em tandem no exon 11) (Warland & Dobson, 2013). As terapias-alvo são indicadas para tumores recorrentes, não ressecáveis ou metastáticos, apresentando taxas de resposta superiores em pacientes que portam a mutação genética (Bertola et al., 2024).

A radioterapia é utilizada principalmente para o controle local de doença microscópica residual em casos de margens cirúrgicas incompletas em que uma nova cirurgia é impossível. Também pode ser empregada paliativamente em tumores volumosos para reduzir a dor e o desconforto (Abbas et al., 2000; Scott et al., 2001). Embora eficaz, sua disponibilidade limitada e o elevado custo restringem seu uso em larga escala na rotina veterinária (Argyle et al., 2008; Impelizeri et al., 2016; Spugnini & Bald, 2019).

O manejo dos efeitos sistêmicos da degranulação mastocitária é essencial. O uso de anti-histamínicos (bloqueadores H1, como a difenidramina, e H2, como a famotidina ou ranitidina) e protetores gástricos (como o omeprazol) é recomendado para prevenir e tratar úlceras gastrointestinais e reações anafiláticas decorrentes da liberação massiva de histamina e de heparina pelo tumor (Couto, 2003; Gross, 2005; Scott et al., 2005; Vail, 2003).

O prognóstico do MCC é determinado pela interação de múltiplos fatores. O grau histológico permanece como o indicador mais robusto. Enquanto MCCs de baixo grau apresentam taxas de cura superiores a 75-90%, MCCs de alto grau têm tempos de sobrevida médios significativamente menores (frequentemente inferiores a um ano com terapia convencional). O estágio clínico avançado e a presença de metástases viscerais são fatores prognósticos negativos críticos (Horta et al., 2018; Roberts et al., 2022; Larsen et al., 2023).

O índice mitótico (IM), frequentemente avaliado como a contagem de mitoses em 10 campos de grande aumento (ou área de 2,37 mm²), é um preditor independente de sobrevida. Valores acima de 5 ou 7 estão associados a maior risco de recidiva e de morte (Kiupel et al., 2011; Patnaik et al., 1984). Além disso, a presença de mutações em c-KIT e padrões aberrantes de expressão da proteína KIT (localização citoplasmática focal ou difusa) correlacionam-se com um comportamento biológico mais agressivo e com menor intervalo livre de doença (Blackwood et al., 2012; Harshbarger & Meinkoth, 2017; Bellamy & Berlato, 2022).

2.2 Histomorfometria nuclear

A histomorfometria nuclear define-se como um método quantitativo capaz de descrever dados objetivos relativos à área, às dimensões e ao formato de estruturas celulares, especificamente do núcleo, em nível microscópico (Bruix & Sherman, 2005; Gomes et al., 2013; Vauthey et al., 2002). Na rotina oncológica veterinária, essa técnica é aplicada para converter características morfológicas em variáveis numéricas, permitindo distinguir com maior precisão populações de células normais e neoplásicas (Zink et al., 2004).

No contexto do mastocitoma cutâneo canino, a incorporação da análise morfométrica nuclear é fundamental, pois oferece uma interpretação objetiva e reprodutível, reduzindo a subjetividade inerente à avaliação visual rotineira do patologista (Biggiogera et al., 2024; Judice et al., 2009). Essa objetividade é crucial para a determinação da agressividade tumoral, uma vez que alterações estruturais do núcleo são marcadores centrais da natureza e do comportamento biológico da neoplasia, influenciando diretamente o prognóstico do paciente (Franceschi et al., 2017; Lok et al., 2009; Petrick et al., 2016).

A caracterização da histomorfometria nuclear é realizada por meio da análise digital de imagens obtidas a partir de cortes histológicos. O processo exige o uso de softwares especializados, sendo o ImageJ um dos mais difundidos na comunidade científica, por ser uma plataforma de código aberto que permite a automação e a padronização das análises (Kobayashi et al., 2019; Schneider et al., 2012).

As etapas gerais incluem a obtenção de imagem microscópica em alta resolução, a seleção e segmentação dos núcleos (frequentemente utilizando ferramentas como o threshold para a binarização), a calibração da escala de pixels para micrômetros e, finalmente, a extração dos dados quantitativos. A padronização metodológica, que abrange desde a espessura do corte histológico até as configurações do software, é indispensável para garantir a reprodutibilidade dos resultados e minimizar variações instrumentais (Raghavan & Rao, 2015).

Os parâmetros avaliados na histomorfometria nuclear são agrupados em três categorias principais, os quais incluem aspectos morfométricos, textuais e densitométricos. Os morfométricos mensuram o tamanho e a forma nuclear (como a área e o perímetro), os textuais analisam a organização e a complexidade da cromatina (como a dimensão fractal) e os densitométricos são direcionados a avaliação da intensidade da coloração e o conteúdo de material nuclear (Chen et al., 2015; Kobayashi et al., 2019).

Cada grupo possui uma função específica na caracterização celular. Parâmetros de tamanho e forma refletem o grau de diferenciação e atividade celular, enquanto parâmetros de textura e densidade indicam alterações na compactação do DNA e na arquitetura interna do núcleo, características que frequentemente se alteram durante a transformação neoplásica (Bourne et al., 2025; Santos, 2021; Takahashi, 1989).

Dentre os parâmetros extraídos pelo software ImageJ, destacam-se diferentes medidas morfométricas que permitem a caracterização objetiva das alterações nucleares em células neoplásicas. A área nuclear (Área) corresponde à região interna delimitada pelo contorno do núcleo, e seu aumento está associado à maior atividade metabólica e à desregulação do ciclo celular, características frequentemente relacionadas à malignidade (Pandian et al., 2021; Rodrigues et al., 2025).

Já o desvio padrão (StdDev) reflete a variação na intensidade dos pixels no interior do núcleo, indicando a granularidade da cromatina e o grau de heterocromasia, o que auxilia na identificação de pleomorfismo nuclear (Raghavan: Rao, 2015). O perímetro (Perim), por sua vez, corresponde ao comprimento total do contorno nuclear, e valores elevados ou contornos irregulares indicam invaginações e instabilidade da membrana nuclear, alterações comuns em células com comportamento biológico mais agressivo (Carella, De Vico & Landini, 2017).

Além disso, o diâmetro de Feret (Feret) é definido como a maior distância entre dois pontos do contorno nuclear e é amplamente utilizado para caracterizar o alongamento e o pleomorfismo nucleares, especialmente em estruturas irregulares. De forma complementar, o diâmetro mínimo de Feret (Min Feret) representa a menor distância entre dois pontos do contorno, contribuindo para a análise da forma e do grau de achatamento do núcleo (Carrilho et al., 2010).

O diâmetro nuclear médio (MND) resulta da média dos diâmetros nucleares e está diretamente relacionado ao tamanho celular e ao potencial proliferativo tumoral (Vijayashree & Ramesh, 2015). Por fim, a densidade integrada (IntDen) corresponde ao produto da área pela intensidade média de cinza, fornecendo uma estimativa indireta do conteúdo de cromatina e da densidade de DNA nuclear (Chowdhury et al., 2017; Kalhan et al., 2010).

A importância da histomorfometria no mastocitoma canino reside em sua capacidade de atuar como ferramenta complementar aos sistemas de graduação histológica de Patnaik e de Kiupel (Rodrigues et al., 2025). Parâmetros como o aumento da área e do perímetro nucleares, bem como a redução da circularidade, correlacionam-se positivamente com graus histológicos mais elevados e com maiores índices mitóticos (Raghavan & Rao, 2015).

Assim, a análise digital não substitui o diagnóstico histopatológico, mas o refina ao fornecer marcadores quantitativos que auxiliam na predição do comportamento biológico tumoral e na definição de prognósticos, permitindo um acompanhamento clínico mais assertivo para pacientes com tumores de comportamento incerto (Biggiogera et al., 2024).

3. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo possui delineamento observacional, de caráter retrospectivo e prospectivo, conduzido a partir da análise de laudos histopatológicos e lâminas arquivadas em laboratórios e serviços privados de patologia veterinária localizados em Goiânia e região metropolitana. A amostragem inicial compreendeu laudos histopatológicos, abrangendo diferentes enfermidades que acometem sistemas orgânicos de animais domésticos. A partir dessa base de dados, foram identificados e selecionados casos com diagnóstico conclusivo de mastocitoma cutâneo canino, mediante acesso aos acervos laboratoriais.

A definição diagnóstica de mastocitoma cutâneo canino foi fundamentada nos critérios estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde (Misdorp et al., 1999) e por Meuten et al. (2017). Para a classificação histopatológica dos mastocitomas, foi adotado apenas o sistema de graduação proposto por Patnaik et al. (1984), por ainda ser amplamente utilizados na rotina anatomopatológica e exibir maior variabilidade interobservador pela subjetividade dos critérios estabelecidos. Esse sistema baseia-se em critérios qualitativos, categorizando os tumores em graus I, II e III.

Inicialmente foi realizada a captura de imagens em um microscópio óptico com câmera acoplada e auxílio do software LAS (Leica Application Suite®). Foram obtidas 55 imagens histológicas, sendo 20 casos de mastocitomas grau I, 21 casos de mastocitoma grau II e 14 casos de grau III. Foram selecionados e registrados 10 campos de avaliação (maior aumento - 40x) distintos de cada corte histológico para posterior análise.

Durante a execução do estudo, algumas etapas metodológicas (Figura 3) inicialmente propostas foram ajustadas com o objetivo de aprimorar a padronização das análises e garantir maior reprodutibilidade dos resultados. Essas modificações concentraram-se principalmente na etapa de análise histomorfométrica digital, diante das dificuldades relacionadas à delimitação precisa dos núcleos celulares e à variabilidade das mensurações. Dessa forma, foi desenvolvido e padronizado um protocolo específico de análise utilizando o software ImageJ® (National Institutes of Health, EUA).

Primeiro, foi realizada a calibração da escala (Fig. 3) utilizando uma imagem de referência com barra micrométrica, por meio da ferramenta *Analyze > Set Scale*. Para padronização das mensurações, foram adotados os seguintes parâmetros: distância em pixels (distance in pixels) de 152,5008; distância conhecida (known distance) de 0,69 μm ; proporção de pixel (pixel aspect ratio) de 1,0; e unidade de comprimento em micrômetros (μm). A opção *Global* foi selecionada, garantindo a aplicação da calibração para todas as imagens analisadas. A escala resultante foi de 221,0157 pixels/ μm .

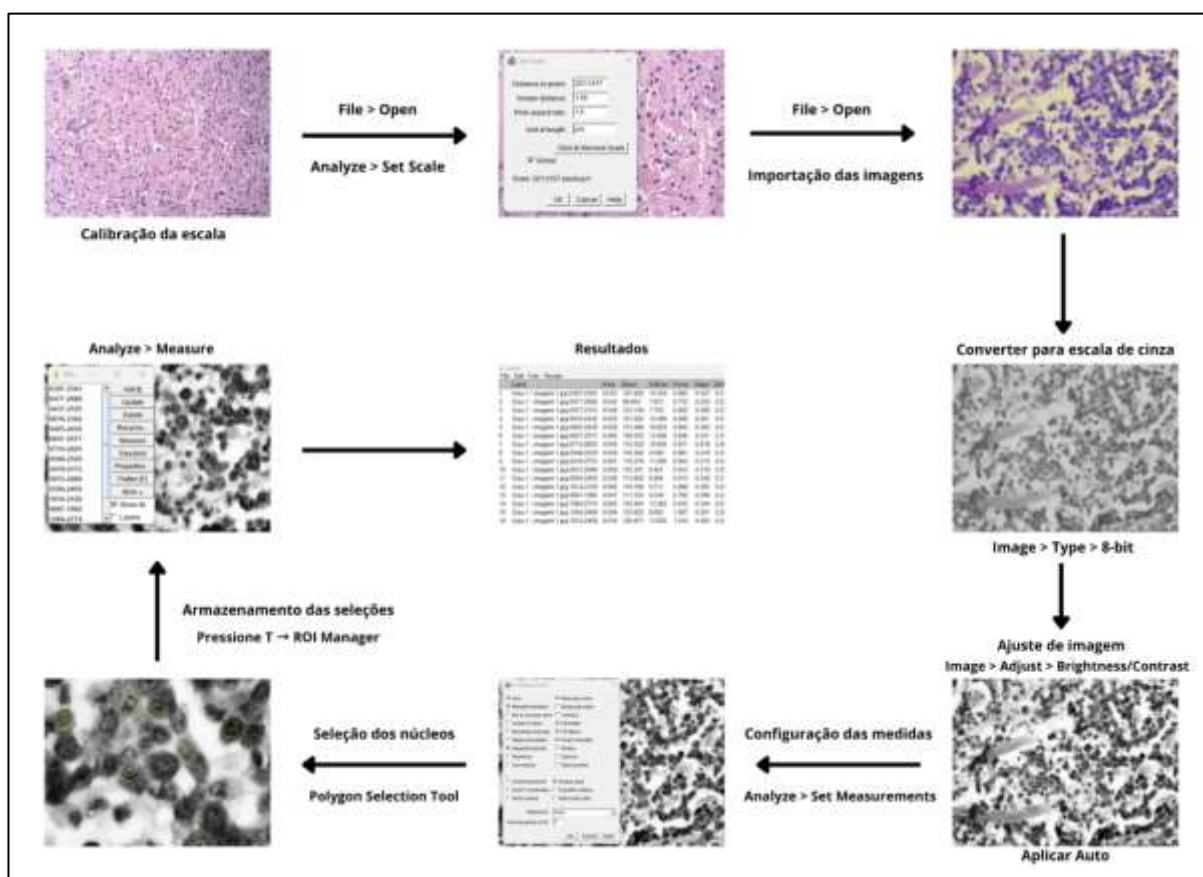


Figura 3 – Fluxograma do processamento e análise histomorfométrica nuclear em imagens histológicas utilizando o software ImageJ.

Fonte: Adaptado de Raghavan & Rao (2015).

Após a calibração, as imagens foram importadas para o software (*File > Open*), convertidas para escala de cinza de 8 bits (*Image > Type > 8-bit*) e submetidas a ajuste automático de brilho e contraste (*Image > Adjust > Brightness/Contrast > Auto*), com o objetivo de otimizar a visualização dos contornos nucleares. Em seguida, foram configurados os parâmetros de mensuração (*Analyze > Set Measurements*), incluindo área, perímetro, diâmetro

de Feret, elipse ajustada, valor médio de cinza, densidade integrada, desvio padrão e identificação das amostras.

A seleção dos núcleos celulares foi realizada manualmente por meio da ferramenta “Polygon Selection Tool”, delimitando-se exclusivamente núcleos íntegros, não sobrepostos e com limites bem definidos. Foram descartadas regiões com necrose, inflamação ou ulceração, com preferência a áreas com ao menos 75% de tecido neoplásico (áreas de hotspot). Cada estrutura selecionada foi registrada no gerenciador de regiões de interesse (ROI Manager), permitindo a organização e posterior análise conjunta.

Foram analisados 50 núcleos por imagem nos casos classificados como grau I e grau II, e 100 núcleos por imagem nos casos classificados como grau III, totalizando 3450 núcleos avaliados, resultando na análise de 1.150 núcleos de cada graduação histológica. Devido à menor frequência de células bem delimitadas nos casos de menor grau e à maior heterogeneidade morfológica observada nos tumores de alto grau, optou-se por aumentar o número de núcleos analisados nas amostras de grau III, a fim de garantir maior representatividade dos dados.

As mensurações foram obtidas por meio do comando Analyze > Measure, gerando automaticamente parâmetros como área (Area), média de intensidade (Mean), desvio padrão (StdDev), perímetro (Perim), eixos maior e menor (Major e Minor), ângulo (Angle), diâmetro de Feret (Feret), densidade integrada (IntDen) e suas variações. A partir dos dados obtidos, foram calculados os seguintes parâmetros: área nuclear média (ANM), perímetro nuclear médio (PNM), coeficiente de variação da área nuclear (NACV), diâmetro nuclear médio (DNM), diâmetro nuclear máximo médio (DNmáx) e diâmetro nuclear mínimo médio (DNmín), conforme descrito por Di Donato et al. (2017).

A análise estatística foi realizada utilizando o software GraphPad Prism® versão 7.04 (San Diego, CA, EUA). Os dados foram expressos em média e desvio padrão. A normalidade foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Para variáveis com distribuição paramétrica, foi utilizada análise de variância (ANOVA), seguida do teste de Tukey. Para variáveis não paramétricas, foi aplicado o teste de Kruskal-Wallis, seguido do teste de comparações múltiplas de Dunn. Foram consideradas estatisticamente significativas as diferenças com $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

Foram analisados 3.450 núcleos provenientes de mastocitomas cutâneos caninos classificados nos graus histológicos I, II e III, distribuídos conforme a disponibilidade amostral de cada grupo. A análise histomorfométrica nuclear evidenciou diferenças estatisticamente

significativas entre os graus, demonstrando alterações progressivas nas dimensões, na granularidade da cromatina, na densidade e na morfologia nuclear das células neoplásicas. Nas figuras 4 e 5 são apresentados todos os resultados obtidos para os diferentes parâmetros analisados.

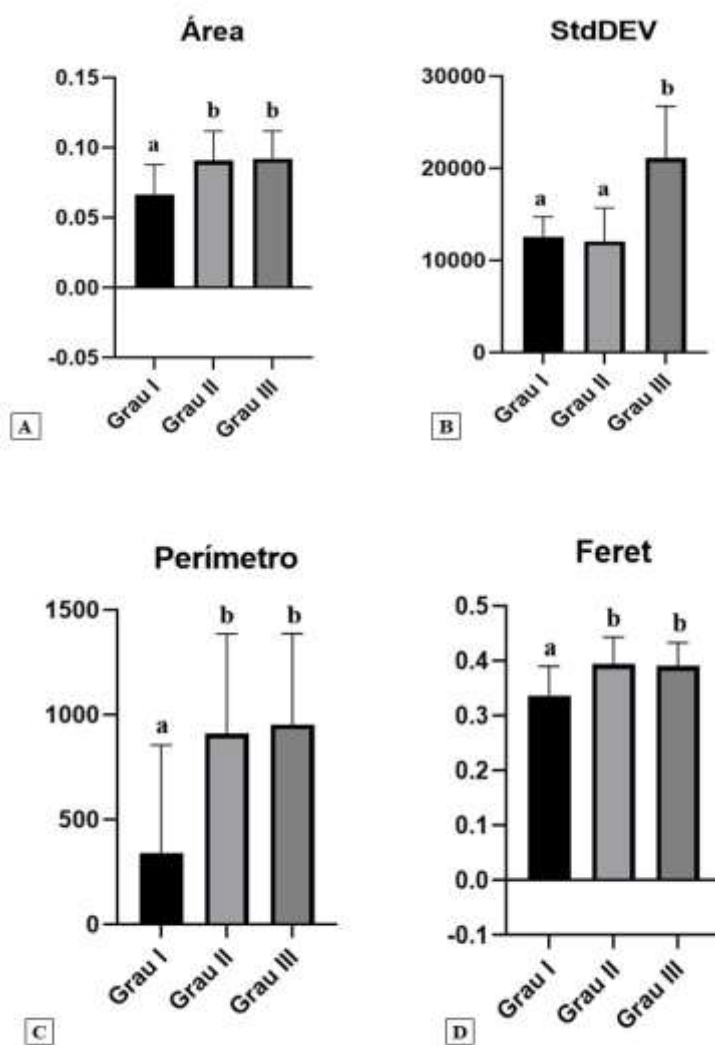


Figura 4 – Parâmetros histomorfométricos nucleares relacionados à dimensão e à cromatina em mastocitomas cutâneos caninos. Gráficos representando a análise comparativa entre os graus histológicos para os parâmetros: (A) área nuclear média (ANM), (B) desvio padrão da densidade óptica (StdDEV), (C) perímetro nuclear médio (Perim) e (D) diâmetro nuclear máximo (Feret). Barras com letras distintas indicam diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0,05$).

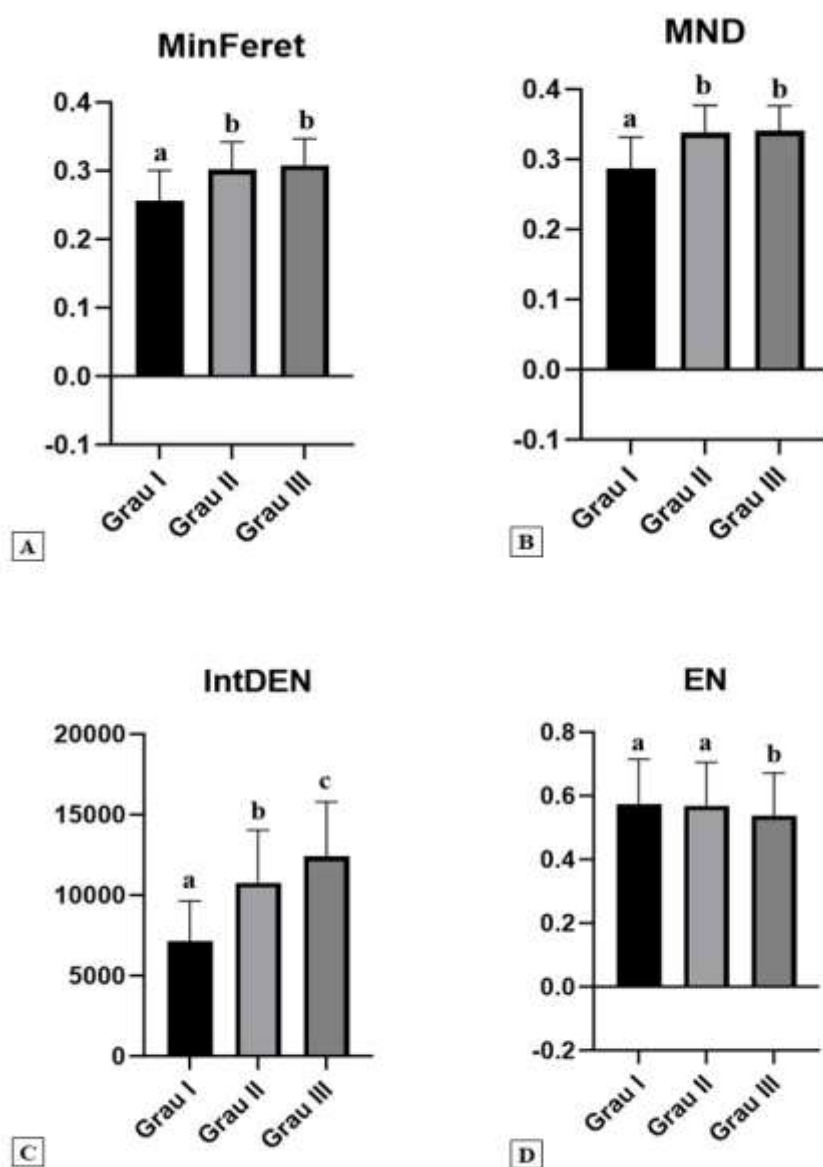


Figura 5

Parâmetros histomorfométricos nucleares relacionados à forma e à densidade em mastocitomas cutâneos caninos. Gráficos representando a análise comparativa entre os graus histológicos para os parâmetros: (A) diâmetro nuclear mínimo (MinFeret), (B) diâmetro nuclear médio (MND), (C) densidade integrada (IntDEN) e (D) excentricidade nuclear (EN). Barras com letras distintas indicam diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0,05$).

Em relação aos parâmetros dimensionais, incluindo a área nuclear média (ANM), o perímetro nuclear médio (Perim) e o diâmetro nuclear máximo (Feret), observou-se um padrão de comportamento semelhante entre as variáveis. O Grau I apresentou os menores valores médios, diferindo estatisticamente dos Graus II e III ($p < 0,05$). Houve aumento expressivo da médias desses parâmetros na transição do Grau I para o Grau II, indicando expansão nuclear

associada à progressão da malignidade. No entanto, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os Graus II e III, os quais permaneceram estatisticamente semelhantes entre si, sugerindo estabilização das dimensões nucleares nos estágios mais avançados da neoplasia.

Esse mesmo padrão foi observado para o diâmetro nuclear mínimo (MinFeret) e o diâmetro nuclear médio (MND) (Figura 2A e 2B), nos quais o Grau I apresentou valores significativamente inferiores em relação aos demais ($p < 0,05$). Entretanto, as graduações II e III não diferiram estatisticamente entre si ($p > 0,05$).

No que se refere à granularidade da cromatina, avaliada pelo desvio padrão da densidade óptica (StdDEV), observou-se um comportamento distinto dos parâmetros dimensionais. Não houve diferença estatística entre os Graus I e II, que apresentaram valores semelhantes. Em contrapartida, o Grau III apresentou aumento significativo ($p < 0,05$), indicando maior heterogeneidade cromatínica e intensificação do pleomorfismo nuclear nos tumores de alto grau.

A densidade integrada (IntDEN) foi o parâmetro que apresentou maior sensibilidade na discriminação entre os graus histológicos. Observou-se aumento progressivo e estatisticamente significativo entre todos os grupos avaliados (Grau I < Grau II < Grau III), evidenciando elevação contínua da densidade nuclear conforme o aumento da malignidade. Entretanto, quanto à excentricidade nuclear (EN), não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os Graus I e II, que apresentaram valores semelhantes. Entretanto, o Grau III apresentou redução significativa desse índice, indicando alterações na forma nuclear associadas aos tumores de maior grau histológico.

5. DISCUSSÃO

Este estudo se destaca por introduzir uma abordagem quantitativa mais detalhada em um cenário tradicionalmente baseado em critérios qualitativos e subjetivos. Os sistemas de graduação histológica de Patnaik e Kiupel, embora amplamente utilizados, apresentam limitações, especialmente relacionadas à variabilidade interobservador e à dificuldade de classificação de tumores intermediários (Patnaik et al., 1984; Kiupel et al., 2011). A histomorfometria nuclear, ao fornecer parâmetros objetivos e reprodutíveis, contribui para a redução dessa subjetividade e para o refinamento da avaliação diagnóstica, podendo inclusive influenciar no prognóstico e desfecho clínico do paciente (Lu et al., 2018).

A hipótese principal do presente trabalho, de que parâmetros histomorfométricos nucleares seriam capazes de refletir a heterogeneidade tumoral e correlacionar-se com a agressividade do mastocitoma cutâneo canino, foi confirmada e corrobora com outros estudos de caráter semelhante (Simeonov & Grozeva, 2025). Os resultados demonstraram diferenças estatisticamente significativas entre os graus histológicos, especialmente na distinção entre tumores de baixo grau e aqueles de comportamento mais agressivo, utilizando todos os parâmetros analisados testados.

Strefezzi et al. (2005) também avaliaram casos de mastocitoma cutâneo canino por meio de histomorfometria nuclear, de forma semelhante ao presente estudo. Os autores indicaram que a análise morfométrica nuclear pode ajudar na classificação de mastócitos, especialmente quando se utilizam os critérios de área, diâmetro médio e perímetro do núcleo, sendo esses os mais apropriados para diferenciar os graus histopatológicos dos tumores de mastócitos da pele canina. Esses mesmos parâmetros também foram marcadores importantes na diferenciação entre os subtipos histológicos no presente trabalho, porém, este se destaca pela maior quantidade de critérios analisados quando comparados ao proposto por Strefezzi et al. (2005).

Do ponto de vista biológico, com exceção para densidade óptica e excentricidade nuclear, o aumento observado nos parâmetros dimensionais nucleares na transição do Grau I para o Grau II pode ser explicado por alterações fundamentais da carcinogênese. O crescimento nuclear está diretamente associado à intensificação da atividade metabólica celular, ao aumento da síntese de DNA e RNA e à desregulação dos mecanismos de controle do ciclo celular. Além disso, fenômenos como aneuploidia e instabilidade genômica contribuem para o acúmulo de material genético, refletindo-se no aumento do volume nuclear (Pandian et al., 2021; Rodrigues et al., 2025).

A ausência de diferença significativa entre os Graus II e III nesses parâmetros morfométricos sugere que a expansão nuclear ocorre predominantemente nas fases iniciais da progressão tumoral, atingindo um possível “platô” em estágios mais avançados. Esse comportamento já foi descrito em outras neoplasias, nas quais o aumento nuclear representa um evento precoce, enquanto alterações mais complexas, como a organização da cromatina, tornam-se mais relevantes nos estágios avançados da malignidade (Raghavan & Rao, 2015).

Nesse contexto, os parâmetros densitométricos e texturais demonstraram maior sensibilidade na identificação de tumores de alto grau, sem diferenças entre os graus II e III. O aumento progressivo da densidade integrada (IntDEN) observado neste estudo reflete a maior

compactação da cromatina e o aumento do conteúdo de DNA nuclear, características frequentemente associadas à hipercromasia e à elevada atividade proliferativa. De forma complementar, o aumento do desvio padrão da densidade óptica (StdDEV) nos tumores de grau intermediário e alto indica maior heterogeneidade cromatínica, evidenciando pleomorfismo nuclear acentuado e desorganização estrutural do núcleo, características clássicas de tumores de alta agressividade (Kiupel et al., 2011; Patnaik et al., 1984).

Esses achados estão em consonância com a literatura sobre mastocitomas caninos, na qual tumores de maior grau histológico apresentam maior índice mitótico, maior expressão de marcadores proliferativos, como o Ki-67, resultando em comportamento biológico mais agressivo. Adicionalmente, é válido destacar que Scalco et al. (2026) avaliou recentemente o uso de análises digitais na imunoexpressão de Ki-67 de mastocitoma canino, com resultados promissores, porém, ainda requerem maior refinamento. Nesse sentido, nota-se que a literatura específica sobre a aplicação da histomorfometria nuclear no mastocitoma cutâneo canino ainda é limitada, o que reforça a relevância dos resultados obtidos neste trabalho (Blank et al., 2015; La Rosa, 2023).

Quando comparados a estudos em outras neoplasias, os resultados demonstram forte consistência. Em carcinomas mamários caninos, análises histomorfométricas evidenciaram aumento significativo da área e do perímetro nuclear em tumores de alto grau, corroborando a associação entre dimensões nucleares e agressividade tumoral. De forma semelhante, em carcinomas hepatocelulares, parâmetros relacionados à morfologia e à textura da cromatina mostraram-se eficazes na distinção entre tecidos neoplásicos e não neoplásicos (Biggiogera et al., 2024; Rodrigues et al., 2025).

Em neoplasias humanas, como carcinomas de glândula mamária e lesões da mucosa oral, a histomorfometria nuclear também apresenta elevada sensibilidade e especificidade na diferenciação entre lesões benignas e malignas. Esses dados reforçam que as alterações nucleares quantitativas podem ser utilizados como marcadores da transformação neoplásica, independentemente da origem tecidual, fortalecendo a aplicabilidade e expansão da técnica na rotina diagnóstica para o mastocitoma cutâneo canino (Pandian et al., 2021; Chowdhury et al., 2017; Kalhan et al., 2010).

Apesar da consistência dos resultados, algumas limitações inerentes ao método empregado devem ser consideradas. A análise histomorfométrica foi realizada manualmente por um único avaliador no software ImageJ, o que reduz a variabilidade interobservador e aumenta a padronização das mensurações. No entanto, esse tipo de abordagem é dependente da

acurácia na delimitação dos núcleos celulares, de modo que pequenas imprecisões na marcação podem interferir nos valores obtidos. Ou seja, a definição precisa da região de interesse frequentemente requer refinamento manual substancial devido à heterogeneidade tumoral e à variabilidade na qualidade do tecido e da coloração (Scalco et al., 2026).

Dessa forma, estudos futuros devem priorizar a automação da segmentação nuclear por meio de técnicas de inteligência artificial, visando reduzir a influência do operador e aumentar a reprodutibilidade das análises. A exemplo disso, Haghofer et al. (2025) recomendaram o uso de análises de morfometria automatizada utilizando segmentação baseada em aprendizagem profunda em casos de mastocitoma cutâneo canino. Segundo os autores, essa abordagem demonstra alta precisão de medição e alto valor prognóstico da morfometria nuclear totalmente automatizada, com baixo custo operacional e maior número de células analisadas.

Por fim, é válido ressaltar ainda que a associação dos parâmetros histomorfométricos, sejam eles manuais ou automatizados, com marcadores imunohistoquímicos, como Ki-67, e alterações moleculares poderá contribuir para uma compreensão mais integrada da biologia tumoral. Além disso, a correlação com desfechos clínicos, como tempo de sobrevida e intervalo livre de doença, será fundamental para validar a aplicabilidade desses parâmetros como ferramentas prognósticas na prática veterinária.

6. CONCLUSÕES

Diante do exposto, nota-se que os parâmetros dimensionais nucleares (ANM, Perim, Feret, MinFeret e MND) permitiram a distinção entre tumores de baixo grau (Grau I) e tumores de maior graduação (Graus II e III), embora apresentem limitação na diferenciação entre os dois últimos. Em contrapartida, parâmetros relacionados à densidade e à organização nuclear, como IntDEN e StdDEV, apresentaram maior capacidade discriminatória, especialmente na identificação de tumores de alto grau. Adicionalmente, a excentricidade nuclear (EN) mostrou-se um parâmetro morfológico complementar relevante na caracterização das alterações nucleares observadas nos mastocitomas de maior agressividade.

A elaboração deste trabalho representou a integração de áreas de interesse dentro da Medicina Veterinária, especialmente a oncologia, a clínica e a patologia. O estudo evidenciou como a correlação entre essas especialidades é essencial para a condução adequada dos casos, desde o diagnóstico e estadiamento até a definição do prognóstico e das melhores estratégias terapêuticas. Além disso, reforçou a importância de métodos complementares que auxiliem na

tomada de decisão clínica e contribuam para proporcionar maior sobrevida e melhor qualidade de vida aos pacientes oncológicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; POBER, J. S. Cellular and molecular immunology. Philadelphia: WB Saunders, 2000.

ANDERSON, K. et al. Tumor grade and mitotic count are prognostic for dogs with cutaneous mast cell tumors treated with surgery and adjuvant or neoadjuvant vinblastine chemotherapy. *Veterinary Sciences*, v. 11, n. 8, 2024.

ANTONESCUS, C. R. et al. Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation. *Clinical Cancer Research*, v. 11, n. 11, p. 4182-4190, 2005.

ARGYLE, D. J. et al. Cancer treatment modalities. In: ARGYLE, D. J. Decision making in small animal oncology. Oxford: Wiley-Blackwell, 2008.

BAE, S. et al. Histologically low-grade, yet biologically high-grade, canine cutaneous mast cell tumours: a systematic review and meta-analysis. *Veterinary and Comparative Oncology*, v. 18, p. 580-589, 2020.

BARRETO, M. Y. P. et al. Mastocitoma em cães: aspectos epidemiológicos e clínicos. *Acta Scientiae Veterinariae*, v. 53, 2025.

BELLAMY, E.; BERLATO, D. Canine cutaneous and subcutaneous mast cell tumours: a narrative review. *Journal of Small Animal Practice*, v. 63, p. 497-511, 2022.

BERLATO, D. et al. Value, limitations, and recommendations for grading of canine cutaneous mast cell tumors. *Veterinary Pathology*, v. 58, p. 858-863, 2021.

BIGGIOGERA, M.; CAVALLO, M.; CASALI, C. A brief history of the Feulgen reaction. *Histochemistry and Cell Biology*, v. 162, 2024.

BLACKWOOD, L. et al. European consensus document on mast cell tumours in dogs and cats. *Veterinary and Comparative Oncology*, v. 10, 2012.

BLANK, A. et al. Interlaboratory variability of MIB1 staining in well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors. *Virchows Archiv*, v. 467, p. 543-550, 2015.

BOURNE, M. D. et al. Evaluation of image analysis tools for the measurement of cellular morphology. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, v. 13, 2025.

BRUIX, J.; SHERMAN, M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, v. 42, p. 1208-1236, 2005.

CAMUS, M. S. et al. Cytologic criteria for mast cell tumor grading in dogs with evaluation of clinical outcome. *Veterinary Pathology*, v. 53, p. 1117-1123, 2016.

CARVALHO, A. P. M. et al. Estudo retrospectivo do mastocitoma cutâneo canino utilizando duas classificações histopatológicas. *Brazilian Journal of Veterinary Medicine*, v. 39, n. 3, p. 170-175, 2017.

CATARINO, J. et al. Exploring canine mast cell tumors: an investigation into demographic characteristics and grading system analysis. *Preventive Veterinary Medicine*, 2025.

CHAN, G. et al. Cyclooxygenase-2 expression is up-regulated in squamous cell carcinoma of head and neck. *Cancer Research*, v. 59, p. 991-994, 1999.

CHEN, B.; CO, C.; HO, C. C. Cell shape dependent regulation of nuclear morphology. *Biomaterials*, v. 67, p. 129-136, 2015.

CHOWDHURY, A. R. et al. Role of nuclear morphometry in cytological evaluation of epithelial breast lesions. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, v. 11, 2017.

COUTO, C. G. Selected neoplasms in dogs and cats. In: Small animal internal medicine. St. Louis: Mosby, 2003.

DE NARDI, A. B. et al. Diagnosis, prognosis and treatment of canine cutaneous and subcutaneous mast cell tumors. *Cells*, v. 11, 2022.

DENIS, A. et al. Epidemiology of canine mast cell tumors in Uruguay. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*, v. 13, n. 3, p. 581-584, 2020.

ENGDAHL, K. et al. The epidemiology of mast cell tumours in insured dogs in Sweden. *Preventive Veterinary Medicine*, v. 242, 2025.

FURLANI, J. M. et al. Mastocitoma canino: estudo retrospectivo. *Veterinária e Zootecnia*, 2007.

GIANTIN, M. et al. Expression profile of transcripts in canine mast cell tumors. *Genes*, v. 16, 2025.

GOLDSCHMIDT, M. H.; HENDRICK, M. J. Mast cell tumor. In: MEUTEN, D. J. Tumors in domestic animals. 4. ed. Iowa: Iowa State Press, 2002.

GOMES, M. A. et al. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, biology, diagnosis and therapies. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 59, n. 5, p. 514-524, 2013.

GROSS, T. L. et al. Skin diseases of the dog and cat. Oxford: Blackwell Science, 2005.

HAGHOFER, A. et al. Nuclear pleomorphism in canine cutaneous mast cell tumors: comparison of reproducibility and prognostic relevance between estimates, manual morphometry, and algorithmic morphometry. *Veterinary Pathology*, v. 62, n. 2, p. 161-177, 2025.

HORTA, R. S. Oncologia em pequenos animais. Belo Horizonte: FEPMVZ, 2013.

KALHAN, S. et al. Significance of nuclear morphometry in cytological aspirates of breast masses. *Journal of Cytology*, v. 27, p. 16-21, 2010.

KIUPEL, M. et al. Proposal of a two-tier histologic grading system for canine cutaneous mast cell tumors. *Veterinary Pathology*, v. 48, p. 147-155, 2011.

KIUPEL, M.; CAMUS, M. Diagnosis and prognosis of canine cutaneous mast cell tumors. *Veterinary Clinics of North America*, v. 49, p. 819-836, 2019.

KOBAYASHI, S. et al. Image analysis of nuclear characteristics in lung adenocarcinoma. *Oncology Reports*, v. 41, p. 133-142, 2019.

LA ROSA, S. Diagnostic, prognostic, and predictive role of Ki67 proliferative index in neuroendocrine and endocrine neoplasms: past, present, and future. *Endocrine Pathology*, v. 34, p. 79-97, 2023.

LONDON, C. A. Tyrosine kinase inhibitors in veterinary medicine. *Topics in Companion Animal Medicine*, v. 24, p. 106-112, 2009.

LONDON, C. A. Signal transduction and cancer. In: WITHROW, S. J. *Small animal clinical oncology*. Philadelphia: Saunders, 2013.

LU, C. et al. Nuclear shape and orientation features from H&E images predict survival in early-stage estrogen receptor-positive breast cancers. *Laboratory Investigation*, v. 98, p. 1438-1448, 2018.

MARCONATO, L. et al. Adjuvant medical therapy in mast cell tumors. *Veterinary and Comparative Oncology*, v. 18, p. 409-415, 2020.

MISDORP, W. Mast cells and canine mast cell tumours: a review. *Veterinary Quarterly*, v. 26, p. 156-169, 2004.

MOCHIZUKI, H. et al. Genomic profiling of canine mast cell tumors. *Chromosome Research*, v. 25, p. 129-143, 2017.

OJEDA, J. et al. Outcome of dogs with mast cell tumors treated with electrochemotherapy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2026.

PANDIAN, D. J. N. et al. Nuclear morphometric study of breast aspirates. *Journal of Microscopy and Ultrastructure*, v. 9, p. 114-118, 2021.

PATNAIK, A. K. et al. Canine cutaneous mast cell tumor: morphologic grading and survival time. *Veterinary Pathology*, v. 21, p. 469-474, 1984.

PIERINI, A. et al. Epidemiology of mast cell tumors in dogs. *Veterinary Sciences*, v. 6, 2019.

RAGHAVAN, V.; RAO, K. R. ImageJ-based morphometric assessment of nuclei. *International Journal of Scientific Study*, v. 3, 2015.

RASSNICK, K. M. et al. Efficacy of vinblastine in canine mast cell tumors. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 22, p. 1390-1396, 2008.

RODRIGUES, A. P. et al. Histomorfometria nuclear em carcinoma mamário canino. *Ciência Animal Brasileira*, 2025.

SABATTINI, S. et al. Histologic grading of canine mast cell tumor. *Veterinary Pathology*, v. 52, p. 70-73, 2015.

SANTOS, J. B. Análise da morfometria nuclear em carcinoma hepatocelular. 2021. Dissertação (Mestrado) – UFRGS.

SCALCO, R. et al. Revisiting Ki-67 assessment in canine mast cell tumours: from manual hotspot to automated global analysis. *Veterinary and Comparative Oncology*, 2026.

SCHNEIDER, C. A.; RASBAND, W. S.; ELICEIRI, K. W. NIH Image to ImageJ. *Nature Methods*, v. 9, p. 671-675, 2012.

SCOTT, D. W. et al. *Muller & Kirk's small animal dermatology*. Philadelphia: Saunders, 2001.

SIMEONOV, R.; GROZEVA, I. Histomorphometric investigations of spontaneous canine mammary gland tumours. *Trakia Journal of Sciences*, v. 23, supl. 1, p. 1-6, 2025.

SLEDGE, D. G.; WEBSTER, J.; KIUPEL, M. Canine cutaneous mast cell tumors: a combined clinical and pathologic approach to diagnosis, prognosis, and treatment selection. *Veterinary Journal*, v. 215, p. 43-54, 2016.

STREFEZZI, R. D. F.; XAVIER, J. G.; CATÃO-DIAS, J. L. Morphometry of canine cutaneous mast cell tumors. *Veterinary Pathology*, v. 40, n. 3, p. 268-275, 2003.

THAMM, D. H. et al. Prednisone and vinblastine chemotherapy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 13, p. 491-497, 1999.

VAIL, D. M. *Mast cell tumour*. Gloucester: BSAVA, 2003.

WILLMANN, M. et al. Diagnostic criteria for mast cell neoplasms. *Frontiers in Veterinary Science*, v. 8, 2021.

ZHELAVSKYI, M. et al. Canine mast cell tumors: diagnosis and prognosis. *World's Veterinary Journal*, v. 15, 2025.

**TERMO DE AUTORIZAÇÃO DE PUBLICAÇÃO DE PRODUÇÃO
ACADÊMICA**

O(A) estudante Leticia de Oliveira Silva
do curso de Medicina Veterinária, matrícula 20222013000988,
telefone: 62 9 9286 7083, e-mail leticia2513oliveira@gmail.com,
na qualidade de titular dos direitos autorais, em consonância com a Lei no 9.610/98 (Lei
dos Direitos do autor), autoriza a Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás)
a disponibilizar o Trabalho de Conclusão de Curso intitulado
Histomorfometria nuclear do macrófago citotóxico coríneo e
sua correlação com os diferentes graus histológicos.

gratuitamente, sem ressarcimento dos direitos autorais, por 5 (cinco) anos, conforme
permissões do documento, em meio eletrônico, na rede mundial de computadores, no
formato especificado (Texto (PDF); Imagem (GIF ou JPEG); Som (WAVE, MPEG,
AIFF, SNS); Vídeo (MPEG, MWV, AVI, QT); outros, específicos da área; para fins de
leitura e/ou impressão pela internet, a título de divulgação da produção científica gerada
nos cursos de graduação da PUC Goiás.

Goiânia, 14 de Maio de 2026.

Assinatura do(s) autor(es): Leticia de Oliveira Silva

Nome completo do autor: Leticia de Oliveira Silva

Assinatura do professor- orientador: Paula

Nome completo do professor-orientador: Eduardo de Paula Nascente