

Neoplasias intracranianas primárias em cães

Primary intracranial neoplasms in dogs

Priscilla D. G. Silva - Residente em Clínica Cirúrgica de Pequenos Animais da Universidade de Brasília (UNB), Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, Brasília - DF.

João Ricardo Bielefeld Nardotto - Médico Veterinário, SCAN Medicina Veterinária Diagnóstica.

Richard da Rocha Filgueiras - Médico Veterinário, PhD, Especialista em Cirurgia Veterinária pelo CBCAV. Departamento de Cirurgia Hospital Veterinário Clemenceau - DF.

Ana Carolina Mortari - Prof^ª. Adjunta, Área de Clínica Cirúrgica de Pequenos Animais da Universidade de Brasília (UNB), Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, Brasília - DF. E-mail: acmortari@unb.br

Silva PDG, Nardotto JRB, Filgueiras RR, Mortari AC. Medvop - Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação; 2014; 12(40); 182-188.

Resumo

As neoplasias intracranianas apresentam alta prevalência em cães, e muitas manifestações clínicas e neurológicas têm sido associadas à doença. Dessa forma, o objetivo deste estudo foi revisar as principais neoplasias intracranianas primárias em cães, abordando as alterações clínicas mais frequentes, métodos diagnósticos e os tratamentos com ênfase à abordagem cirúrgica.

Palavras-chave: cérebro, neoplasias encefálicas, cães

Abstract

The intracranial neoplasms present higher prevalence and many neurological signs have been associated with brain tumors. Therefore, the purpose of this study it was to review the main primary intracranial neoplasms in small animals, describing most common clinical signs, diagnostic methods and treatments emphasizing surgical approach.

Keywords: brain, brain neoplasms, dogs

Introdução

As neoplasias intracranianas representam cerca de 14,5 de cães afetados para cada 100.000 (1,2,3), porém alguns estudos sugerem que a prevalência pode ser ainda maior (4). Os principais tumores encefálicos primários em cães incluem meningiomas, gliomas (astrocitomas, oligodendrogliomas e oligoastrocitomas) e tumores neuroepiteliais (2,3,5) em ordem decrescente de prevalência. Estudos recentes sugerem que essa afecção parece ser maior em cães idosos de raças de grande porte em relação aos cães de raças de pequeno porte da mesma idade (4). Cães de raças braquicefálicas são mais predispostos a apresentarem gliomas, enquanto os meningiomas são mais comuns nas raças dolicocefálicas (2,6,7).

As neoplasias intracranianas (NI) primárias devem ser incluídas no diagnóstico diferencial para diversas enfermidades encefálicas, principalmente em pacientes geriátricos (6). Dessa forma, os tumores intracranianos têm sido mais amplamente detectados e constituem atualmente uma afecção frequente na especialidade de neurologia veterinária.

Revisão de Literatura

Aspectos gerais das neoplasias intracranianas primárias

Os sinais clínicos das neoplasias intracranianas primárias podem ser focais ou multifocais depen-

dendo do número e localização das neoplasias (9), e em geral estão mais relacionados à localização e taxa de crescimento tumoral do que ao tipo de neoplasia (2,9). As principais manifestações incluem depressão, alterações de comportamento, convulsões, andar em círculo, déficit visual e paresia (9,10,11).

Convulsões focais ou generalizadas representam o principal sinal clínico (1,9,12,11,13). Sabe-se que a localização da NI parece ser o principal fator associado ao desenvolvimento de crises convulsivas, e estas são mais comuns em neoplasias que envolvem hemisférios cerebrais e diencéfalo (3,5). As causas prováveis das convulsões são alterações da função neuronal, presença de hemorragia, edema e redução da perfusão encefálica (5,10,14).

Em humanos, intensa cefaleia representa um dos sinais clínicos frequentes em pacientes com neoplasias intracranianas (15). No entanto, pode ser possível que este sintoma ocorra em pequenos animais, quando cães e gatos exibem alterações comportamentais, tais como esconder-se da luz, diminuição do nível de atividade e redução da frequência de ronronar, no caso de felinos (1).

Diagnóstico

A tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) são os exames de imagem mais utilizados para diagnóstico presuntivo de NI (2,3), porém para diagnóstico definitivo é indispensável a realização de exame histopatológico (2,6).

A TC não é uma técnica muito eficaz para avaliação de tecidos moles, principalmente de lesões em tronco encefálico e do cerebelo (2,8,16). No entanto, o uso da TC não se torna impraticável para diagnóstico

de neoplasias intracranianas, pois a maioria das NI não se localiza nestas áreas e podem ser visibilizadas devido a captação de contraste e efeito de massa (1,8).

A RM apresenta maior sensibilidade e acurácia na identificação de anormalidades em tecido moles, dessa forma, determina-se a técnica de escolha para detecção de tumores intracranianos (2,8,17,18). Além disso, o exame permite a detecção de alterações associadas a neoplasias encefálicas, tais como edema, formação de cistos, alterações na vascularização e hemorragia (19).

A classificação das NI é baseada na avaliação citológica ou exame histopatológico para determinação do tipo celular, origem do tumor e características de diferenciação e crescimento (1,19). Amostras para diagnóstico histopatológico podem ser obtidas por meio da abordagem cirúrgica ao encéfalo (2), porém métodos de coleta por meio de biopsia guiada por ultrassom e biopsia estereotática guiada por TC também podem ser realizadas (1,20,21).

Principais NI primárias Meningioma

Os meningiomas são as NI mais comuns em cães (6,11) com prevalência média entre 12 a 14 anos de idade (4). Estudos recentes revelaram maior acometimento de cães de grande porte ($\geq 15\text{kg}$) em relação às raças de pequeno porte (4). Correspondem a 45% e 33% a 49% de todas as NI primárias em cães, respectivamente (6,11). As massas geralmente são friáveis, únicas e apresentam coloração avermelhada quando comparado ao tecido encefálico sadio (6) (figura 1). O lobo frontal é a região anatômica de maior ocorrência desse tumor (6,11).

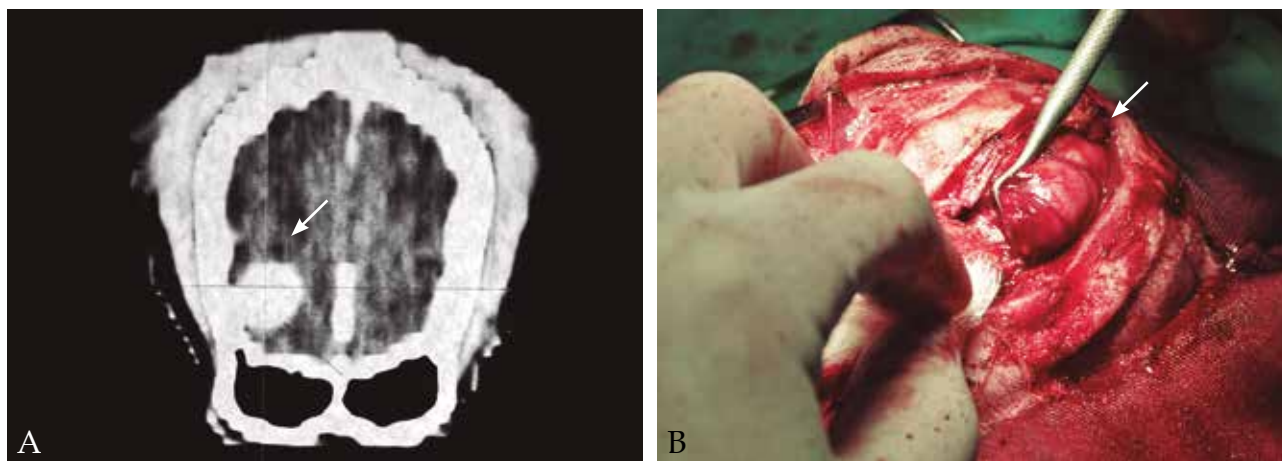


Figura 1 - Meniingioma em lobo frontal em um cão, [A] Tomografia computadorizada (seta), [B] aspecto macroscópico (seta).

Em cães, a maioria dos meningiomas tem caráter benigno, mas o comportamento biológico pode ser maligno, já que nessa espécie tal neoplasia tende a ser mais infiltrativa (3).

Estudos imunohistoquímicos tem mostrado relação entre malignidade de meningiomas e a expressão de receptores para progesterona e estrógeno (6,7,21). Elevada expressão de receptores para progesterona tem sido mais observado em meningiomas benignos, enquanto baixa ou nenhuma expressão de receptores para progesterona é detectada em meningiomas malignos (6,21). No entanto, os estudos não apontam relação entre a expressão de receptores de progesterona e sobrevida dos animais (7).

A remoção cirúrgica completa apresenta elevado grau de dificuldade, pois os meningiomas em cães são friáveis, macroscopicamente pouco diferenciados do tecido normal, e frequentemente podem infiltrar no parênquima encefálico (2,3,22).

A sobrevida média de cães submetidos à ressecção cirúrgica completa varia em torno de 6,6 meses (2) e a associação entre abordagem cirúrgica e radioterapia em quatro cães foi responsável por sobrevida média de 18 meses (23). A taxa de mortalidade durante o período pós-operatório imediato variou de 10 a 25% (2,22) e estima-se que a taxa de recidiva seja em torno de 20 a 25% (2,22,24).

Gliomas

Os gliomas são a segunda NI de maior prevalência observada em cães (3,4,22), e o tumor neural de maior frequência. Gliomas podem envolver astrócitos, oligodendrócitos, endimócitos e micróglia, dessa forma incluem-se nesse grupo os astrocitomas, oligodendrogliomas, endimomas, oligoastrocitoma e suas variações (7). Ocorrem com maior frequência em cães entre sete a oito anos de idade e em raças de grande porte (4).

De maneira geral, apesar da mutação no gene p53 ser uma importante via na oncogênese cerebral em humanos e cães, análises imunohistoquímicas revelaram menor marcação do gene supressor de tumor TP53 de tumores gliais e não gliais caninos em relação aos humanos revelando mecanismo alternativo de inativação de p53 nesta espécie (25). Além disso, a característica de superexpressão de ciclo-oxigenase-2 (COX-2) e de c-kit associados ao aumento da agressividade dos gliomas e diminuição da sobrevivência em seres humanos, não tem sido observada em cães (26).

Mesmo com o avanço no estudo da oncogênese, poucas informações estão disponíveis a despeito do

tratamento definitivo de gliomas intracranianos em cães. Pesquisadores referem que a radioterapia isoladamente pode resultar em sobrevida média de 6 a 10 meses e apenas a remoção cirúrgica pode não ser um tratamento definitivo devido à falta de margem e a característica infiltrativa dos gliomas (2,5).

Os astrocitomas são as neoplasias de origem neuroectodermal mais comuns em cães (7), sendo o telencéfalo e o diencéfalo os locais de maior ocorrência desses tumores nessa espécie (27). Cabe ressaltar que o tipo celular precursor dos astrocitomas ainda não está bem definido, sabe-se apenas que as células precursoras apresentam características morfológicas semelhantes aos astrócitos (27). Macroscopicamente, os astrocitomas caninos variam de tumores infiltrativos branco-acinzentados até hemorrágicos e necróticos (2). Glioblastomas multiformes representam um subtipo de astrocitomas relativamente comum em cães (7,28), e tanto na medicina veterinária, quanto na medicina humana é considerado o astrocitoma de maior grau de malignidade (21,23).

A imunohistoquímica permite a classificação dos astrocitomas mediante características fenotípicas expressas por grupos celulares semelhantes aos astrócitos e da expressão da proteína ácida fibrilar glial (PAFG) (27). Essa proteína representa o filamento intermediário do citoesqueleto de astrócitos normais e neoplásicos, e é o marcador celular mais específico para astrocitomas (2). Ainda em uso experimental, biomarcadores tem sido testados em alguns estudos para diagnóstico precoce e estabelecimento de prognósticos para os astrocitomas (27).

Os oligodendrogliomas são neoplasias de origem neuroectodermal e correspondem cerca de 14% de todos os tumores primários do sistema nervoso central (SNC) (5), e a maior parte localiza-se em lobos frontais e diencéfalo (7,11). Essa neoplasia apresenta como unidade precursora os oligodendrócitos, mas vários desses tumores podem conter uma população de células mistas, incluindo oligodendrócitos, astrócitos e células endimárias (2,7). Animais com oligodendrogliomas apresentam em média 3,6 mais convulsões quando comparado a outros tipos de neoplasias, provavelmente relacionado a localização no telencéfalo em cerca de 80% dos animais afetados (11).

Os endimomas são neoplasias raras mais frequentemente relatados em cães de raças braquicefálicas (3,7). Macroscopicamente apresentam consistência macia e coloração variando de cinza a avermelhado, formando massas com propensão a invadir sistema ventricular e as meninges (7). Quando os endi-

momias estendem-se para o interior do sistema ventricular podem levar a hidrocefalia obstrutiva. Além disso,ependimomas localizados em quarto ventrículo podem crescer e atingir o tronco encefálico, levando a síndromes diencefálicas e mesencefálicas (7).

Tumores do plexo coroide

Tumores do plexo coroide correspondem a 7% das NI primárias (1) e podem afetar qualquer estrutura que compõem o sistema ventricular, especialmente quarto ventrículo e ventrículos laterais (3), podendo ocasionar obstrução dos ventrículos e hipersecreção de líquido cérebro-espinhal (LCE) pelo tumor, sendo assim, a hidrocefalia obstrutiva pode ser uma complicação (2,7). Assim como os ependimomas afetam frequentemente cães de grande porte, especialmente dálmatas e setter inglês (4). São classificados em benignos (papilomas) e malignos (carcinomas), e estes últimos podem originar metástases encefálicas e espinhais através da circulação do LCE (2,7). Quando os tumores se localizam no quarto ventrículo, sinais neurológicos de envolvimento de tronco encefálico e cerebelo podem ocorrer (3,7).

Tratamento

O objetivo da terapia para neoplasias intracranianas (NI) consiste na redução do edema peritumoral, redução da PIC e controle das manifestações clínicas, tais como convulsões utilizando opções terapêuticas associadas ou não como tratamento clínico, ressecção cirúrgica, quimioterapia e radioterapia (1,2).

O tratamento clínico tem por objetivo a redução das manifestações clínicas, e os fármacos mais utilizados incluem glicocorticóides e anticonvulsivantes

(2,6). Os glicocorticóides tem a característica de reduzir a produção de LCE a partir do plexo coroide (2), além de reduzir permeabilidade vascular (6), portanto são utilizados para redução ou controle da PIC e do edema peritumoral. Por sua vez, os anti-convulsivantes tem a finalidade de diminuir a atividade convulsiva nesses pacientes (9,10).

Cabe ressaltar que o tratamento clínico não se trata de um método terapêutico definitivo, em geral, é utilizado para estabilização do paciente antes do procedimento cirúrgico (2). Convulsões causadas por NI não tratadas cirurgicamente são mais difíceis de serem controladas (2,9,10), além disso a taxa de sobrevivência média dos pacientes tratados apenas com terapia de suporte é de cerca de três meses (2,30).

A intervenção cirúrgica propicia a obtenção de amostras para exame histopatológico e representa o tratamento definitivo para a maioria dos tumores encefálicos (1,6). A abordagem cirúrgica pode ser realizada por craniotomia ou craniectomia (31). Craniotomias e craniectomias amplas facilitam a visualização e manipulação do tecido nervoso (32,33), e dessa forma diminuem o risco de lesões iatrogênicas por excesso de manipulação (9,31).

Os principais acessos cirúrgicos para abordagem de lesões encefálicas são craniotomia/craniectomia transfrontal, craniotomia/craniectomia rostrotentorial e craniotomia/craniectomia suboccipital (31,32). O acesso transfrontal é mais utilizado para exposição de bulbo olfatório e córtex frontal (figura 2). O acesso rostrotentorial permite a exposição de lobo parietal, temporal e occipital (figura 3) e o acesso suboccipital está indicado para lesões em região da fossa caudal e cerebelo (figura 4) (31,32).

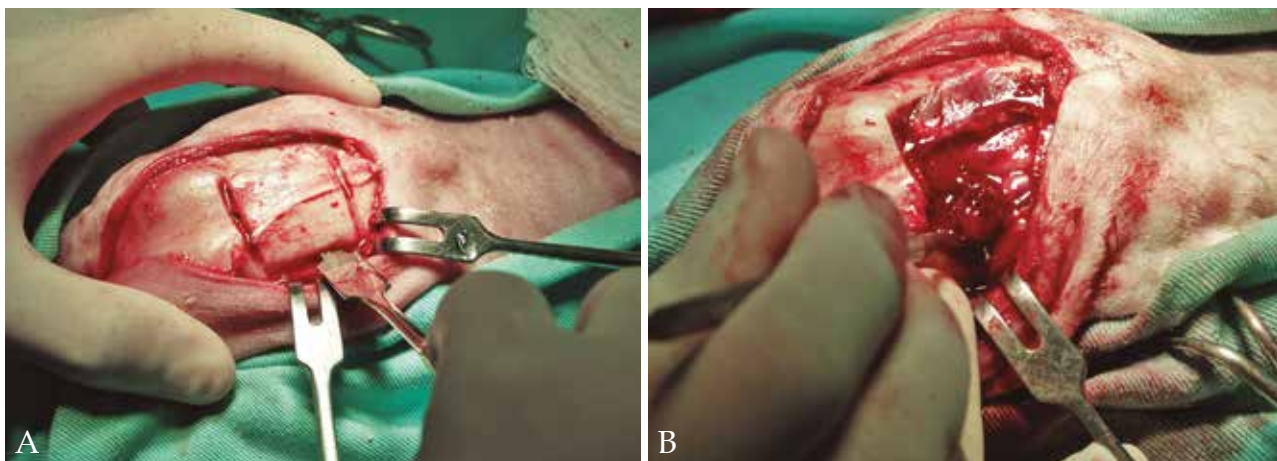


Figura 2 - Abordagem transfrontal [A] ao encéfalo em um cão da raça poodle com meningioma [B].

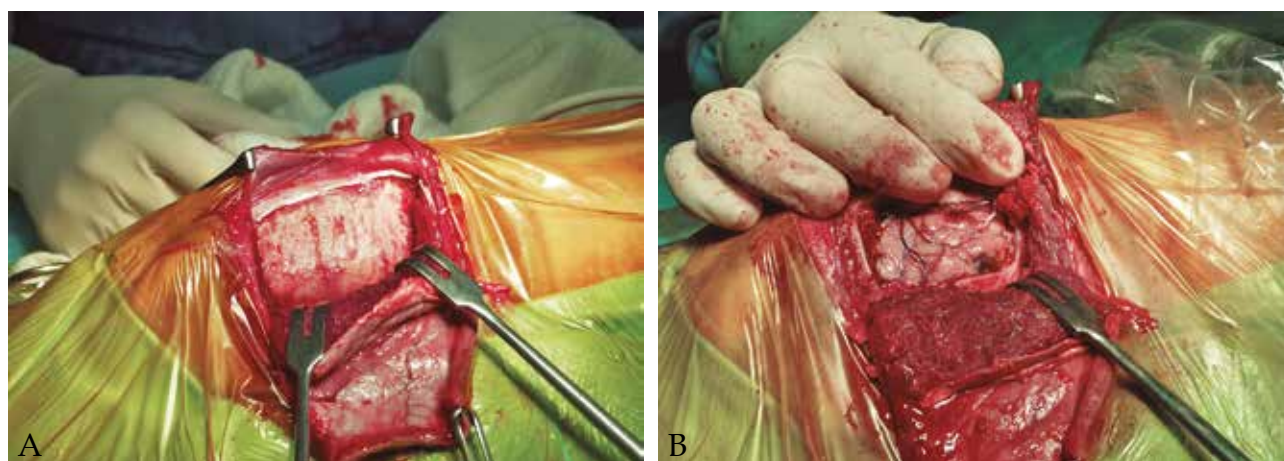


Figura 3 - Abordagem rostrotentorial [A] ao encéfalo em um cão da raça cocker spainel com astrocitoma [B].

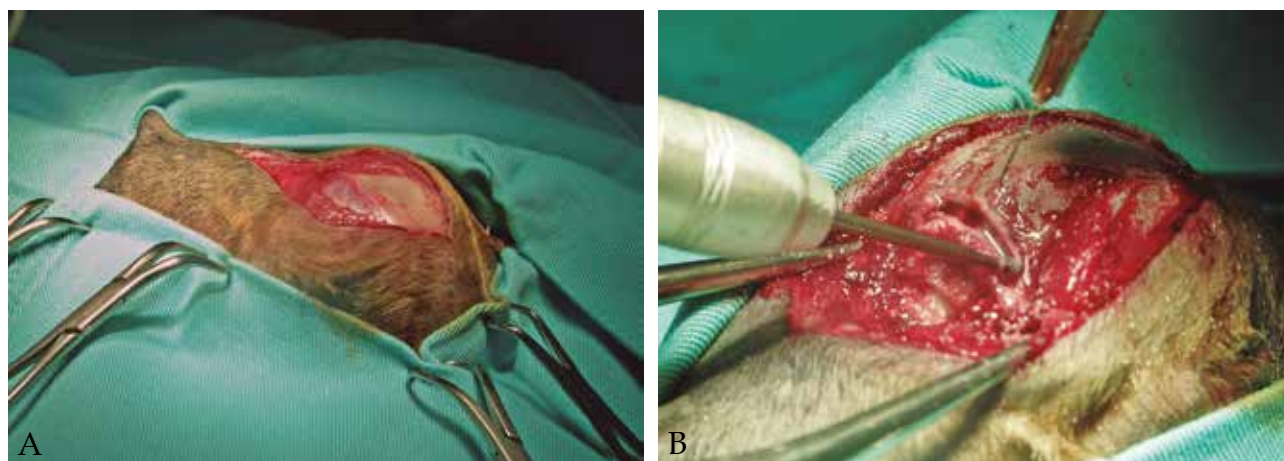


Figura 4 - Abordagem suboccipital ao encéfalo em um cão [A e B].

Complicações no pós-operatório de neurocirurgias são frequentes (32) em decorrência do aumento da PIC ou redução de perfusão encefálica (9,13). A pressão de perfusão deve-se manter maior que 60%, e valores inferiores podem indicar presença de sangue ou acúmulo de fluido intracraniano (9).

O baixo controle das crises convulsivas após abordagem cirúrgica geralmente pode ser observado nos casos de incompleta ressecção neoplásica (9,10,13). Contrariamente, deve-se ter cautela na agressiva ressecção cirúrgica devido ao aumento de mortalidade no pós-operatório (9). Na maioria dos casos, quando o tumor é removido completamente, as convulsões tendem a cessar (6,9,10,13). A redução das doses de anticonvulsivante deve ser feita com cautela, iniciando-se após 30 dias da ressecção

cirúrgica, porém frequentemente torna-se necessária durante toda a vida do animal (9).

O uso de quimioterápicos tem papel limitado no tratamento de neoplasias intracranianas (NI) em cães e gatos, pois a barreira hematoencefálica impede a passagem da maioria dos agentes quimioterápicos, além disso, as células tumorais podem ser sensíveis apenas a doses tóxicas dos medicamentos (1,2).

Os quimioterápicos mais empregados no tratamento de NI são a carmustina e a lomustina, compostos altamente lipossolúveis capazes de transpor a barreira hematoencefálica (1,2). A administração de carmustina e lomustina tem sido associada à redução tumoral e melhora dos sinais clínicos em cães com gliomas (1). Entretanto, na literatura não há uma conclusão definitiva sobre a eficácia dos

agentes quimioterápicos frente às neoplasias intracranianas em pequenos animais (2).

A radioterapia tem como principal objetivo a destruição do tecido neoplásico com menor dano possível ao tecido sadio (1,2,6). O uso da radioterapia pode ser feito como terapia única ou em combinação a outros tratamentos. Sabe-se que o uso da radioterapia associado à ressecção cirúrgica apresenta melhores índices de sobrevida quando comparado apenas ao uso da radioterapia (6). Estudos revelam que a média de sobrevida em cães tratados com ressecção cirúrgica e radioterapia pode variar de oito meses (34), sete a 16 meses (35) e 18 meses (23), em comparação à média de cinco a 16 meses quando a apenas a radioterapia foi utilizada (12).

Considerações Finais

As neoplasias intracranianas correspondem a uma afecção relevante em pacientes geriátricos, e devem fazer parte do diagnóstico diferencial para alterações neurológicas. Os sinais clínicos e neurológicos são variados, entretanto episódios convulsivos compreendem a principal manifestação clínica. A RM e biópsia incluem os métodos diagnósticos de escolha e a terapia cirúrgica demonstra-se mais eficaz para o tratamento desse tipo de afecção, principalmente quando associada à radioterapia.

Referências

1. Lecourter RA; Withrow SJ. Tumors of the nervous system. In: WITHROW SJ; VAIL DM. Small Animal Clinical Oncology. 4ª ed. Canada: Saunders Elsevier, 2007, p.659-685
2. Oakley RE; Patterson JS. Tumores do sistema nervoso central e do sistema nervosa periférico. In: SLATTER D. Manual de cirurgia de pequenos animais. 3ª ed. São Paulo: Manole, 2007, p. 2405-2424.
3. Da Costa RC. Neoplasia do Sistema Nervoso. In: Daleck C. R; Nardi A. B; Rodaski S. Oncologia em cães e gatos. 1ª ed. São Paulo: Rocca, 2009. p. 412-435.
4. Song B, Vite C.H., Bradley CW, Cross JR. Postmortem Evaluation of 435 Cases of Intracranial Neoplasia in Dogs and Relationship of Neoplasm with Breed, Age, and Body Weight. J Vet Intern Med 2013; 27(5): 1143-1152.
5. Bagley R. S. Coma, stupor and behavioural change. In: BSAVA manual of canine and feline neurology. 3ª ed. Georgia, USA: BSAVA, 2004, p.113-132.
6. Adamo PF, Forrest L, Dubielzig R. Canine and Feline Meningiomas: Diagnosis, Treatment, and Prognosis. Comp Cont Educ Pract 2004; 26: 951-966.
7. Long S. Neoplasia of the Nervous System. In: Braund's Clinical Neurology in Small Animals: Localization, Diagnosis and Treatment. Ithaca NY: International Veterinary Information Service, 2006. Disponível em: <<http://www.ivis.org/advances/Vite/braund26/chapter.asp?LA=1>>. Acesso em: 13 de abril de 2012.
8. Kraft SL, Gavin PR. Intracranial Neoplasia. Clin Tech Small Anim Pract 1999; 14 (2): 112-123.
9. Bagley RS, Gavin PR. Seizures as a complication of brain tumors in dogs. Clin Tech Small Anim Pract 1998; 13(3):179-184.
10. Bagley RS, Gavin PR, Moore MP, Silver R GM, Harrington ML, Connor R. Clinical signs associated with brain tumor in dogs: 97 cases (1992-1997). J Am Vet Med Assoc 1999; 215(6): 818-819.
11. Snyder JM, Shofer FS, Van Winkle TJ, Massicotte C. Canine intracranial primary neoplasia: 173 cases (1986-2003). J Vet Intern Med 2006; 20(3): 669-675.
12. Bley CR, Sumova A, Roos M, Kaser-Hotz B. Irradiation of brain tumors in dogs with neurologic disease. J Vet Intern Med 2005; 19(6): 849-854.
13. Schwartz M, Lamb CR, Brodbelt DC, Volk H. A. Canine intracranial neoplasia: clinical risk factors for development of epileptic seizures. J Small Anim Pract 2011; 52(12): 632-637.
14. Podell M. Seizures. In: BSAVA manual of canine and feline neurology. 3ª ed. Georgia, USA: BSAVA, 2004. p. 97-112.
15. Levin M, Cohen J M. Teaching case: meningioma as the cause of daily headache? American Headache Society, p. 627-630, 2009.
16. Jeffery N, Thakkar HC, Yarrow GT. Introduction to computed tomography of the canine brain. J Small Anim Pract 1992; v.33(1): 2-10.
17. Jones JC. Neuroimaging. In: Braund's Clinical Neurology in Small Animals: Localization, Diagnosis and Treatment. Ithaca NY: International Veterinary Information Service, 2006. Disponível em: <http://www.ivis.org/advances/Vite/jones/chapter_frm.asp?LA=1>. Acesso em: 13 de abril de 2012.
18. Robertson I. Optimal magnetic resonance imaging of the brain. Vet Radiol Ultrasound 2011; 52(1):S15 - S22.
19. Lecourter RA. Current concepts in the diagnosis and treatment of brain tumours in dogs and cats. J Small Anim Pract 1999; 40(9):411-416.
20. Koblik PD, Lecourter RA, Higgins RJ, Fick J, Kortz G, Sturges BK, Pascoe PJ. Modification and application of a Pelorus Mark III stereotactic system for CT-guided brain biopsy in 50 dogs. Vet Radiol Ultrasound 1999; 40(4): 424-433.
21. Mandara MT, Ricci G, Rinaldi L, Sarli G, Vitellozzi G. Immunohistochemical Identification and Image Analysis Quantification of Oestrogen and Progesterone Receptors in Canine and Feline Meningioma. J Comp Pathol 2002; 127(2-3): 214-218.

Neoplasias intracranianas primárias em cães

22. Motta L, Mandara MT, Skerritt G C. Canine and feline intracranial meningiomas: an updated review. *Vet J* 2012; 192(2):153-165.
23. Uriarte A, Moissonnier P, Thibaud J, Reyes-Gomez E, Devauchelle P, Blot S. Surgical treatment and radiation therapy of frontal lobe meningiomas in 7 dogs. *Can Vet J* 2011; 52(7): 748-752.
24. Troxel MT, Vite CH, Van Winkle TJ, Newton AL, Tiches D, Dayrell-Hart B, et al. Feline intracranial neoplasia: retrospective review of 160 cases (1985-2001). *J Vet Intern Med* 2003; 17(6): 850-859.
25. York D, Higgins RJ, LeCouteur RA, Wolfe AN, Grahn R, Olby N, Campbell M. et al. TP53 Mutations in Canine Brain Tumors. *Vet Pathol* 2012; 49(5) 796-801.
26. Jankovsky JM, Newkirk KM, Ilha MR, Newman SJ. COX-2 and c-kit expression in canine gliomas. *Vet Comp Oncol* 2013; 11(1):63-9.
27. Stoica G, Levine J, Wolff J, Murphy K. Canine astrocytic tumors: a comparative review. *Vet Pathol* 2011; 48(1):266-275.
28. Lipsitz D; Higgins R. J; Kortz G. D; Dickinson P. J; Bollen A. W; Naydan D. K; Lecourter R. A. Glioblastoma multiforme: clinical findings, magnetic resonance imaging, and pathology in five dogs. *Vet Pathol* 2003; 40(6): 659-669.
29. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumors of the central nervous system. *Acta Neuropathologica* 2007; 114(2): 97-109.
30. Heidner GL, Kornegay JN, Page RL, Dodge RK, Thrall DE. Analysis of survival in a retrospective study of 86 dogs with brain tumors. *J Vet Intern Med* 1991; 5(4): 219-226.
31. Bagley RS. Cérebro. In: SLATTER D. Manual de cirurgia de pequenos animais. 3ª ed. São Paulo: Manole, 2007, p. 1163-1173.
32. Sturges BK, Dickinson PJ. Principles of neurosurgery. In: BSAVA manual of canine and feline neurology. 3ª ed. Georgia, USA: BSAVA, 2004. p. 355-367.
33. Andrews RJ, Bringas JR. A review of brain retraction and recommendations for minimizing intraoperative brain injury. *Neurosurgery* 1993; 33(6): 1052-1063.
34. Spugnini EP, Thrall DE, Price GS, Sharp NJ, Munana K, Page RL. Primary irradiation of canine intracranial masses. *Vet Radiol Ultrasound* 2000; 41(4): 377-380.
35. Axlund TW, Mcglasson ML, Smith AN. Surgery alone or in combination with radiation therapy for treatment of intracranial meningiomas in dogs: 31 cases (1989-2002). *J Am Vet Med Assoc* 2002; 221(11): 1597-1600.

Recebido para publicação em: 26/03/2014.
Enviado para análise em: 06/05/2014.
Aceito para publicação em: 26/06/2014.



Revistas

Livros

Congressos

Cursos

Adquira todos os produtos da
MEDVEP
na comodidade do seu lar



www.medvep.com.br

