



SABRINA STRAATMANN

**ESTÁGIO SUPERVISIONADO REALIZADO NO
LABORATÓRIO PATOLOGIA VETERINÁRIA DO VALE**

LAVRAS – MG

2021

SABRINA STRAATMANN

**ESTÁGIO SUPERVISIONADO REALIZADO NO LABORATÓRIO
PATOLOGIA VETERINÁRIA DO VALE**

Relatório de estágio supervisionado apresentado à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Curso de Medicina Veterinária, para obtenção do título de Bacharel.

Prof.^a Dra. Angelica Terezinha Barth Wouters

Orientadora

LAVRAS – MG

2021

SABRINA STRAATMANN

**ESTÁGIO SUPERVISIONADO REALIZADO NO LABORATÓRIO
PATOLOGIA VETERINÁRIA DO VALE**

Relatório de estágio supervisionado apresentado à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Curso de Medicina Veterinária, para obtenção do título de Bacharel.

APROVADA em 14 de junho de 2021.

Prof^a. Dra. Angelica Terezinha Barth Wouters - UFLA

M.V. Maria Eduarda de Souza Teixeira Campos - UFLA

MSc. Róger Dinali Ferreira - UFLA

Prof.^a Dra. Angelica Terezinha Barth Wouters

Orientadora

LAVRAS – MG

2021

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pais, Paula e Richard, por todo suporte, incentivo, apoio e amor incondicional. Sem vocês eu não teria chegado até aqui. A todos meus familiares, por estarem sempre presentes e sendo fonte de incentivo e inspiração, mesmo que à distância.

Às minhas colegas de curso, Ana Flávia, Flora e Juliana, que se tornaram amigas para a vida, partilhando muitos momentos bons e também difíceis, da graduação e da vida.

Aos meus amigos de república, Frederico, Gabriela, Lorena e Wakana, que tenho como irmãos. Vocês foram parte do meu dia a dia e os tornaram mais leves e alegres, me fizeram crescer imensamente como pessoa, proporcionando muito aprendizado, companheirismo, confiança, amor, respeito, apoio, diversão e acolhimento.

À minha supervisora do estágio, Camila Costa Abreu, que proporcionou este momento de muita aprendizagem e aperfeiçoamento. Pela acolhida, pelos conselhos profissionais e pessoais, incentivo e respeito, minha admiração.

Aos meus grandes amigos Débora, Juliana, Laércio e Leonardo, que me acolheram com muito carinho em sua residência durante meu período de estágio, me fazendo sentir em casa e tornando os dias mais alegres.

À minha orientadora, Angelica Terezinha Barth Wouters, por todos os ensinamentos passados durante toda a graduação e especialmente pela orientação nesta etapa final, que além de grande apoio, incentivo, suporte e auxílio, é um exemplo de pessoa e profissional.

RESUMO

O presente trabalho tem por objetivo relatar as atividades desenvolvidas na disciplina PRG 107 – Estágio Supervisionado do curso de Medicina Veterinária, realizadas no Laboratório de Patologia Veterinária (PatoVetVale), localizado em Taubaté-SP, sob orientação da Prof.^a Dra. Angelica Terezinha Barth Wouters e supervisão da Veterinária Patologista Dra. Camila Costa Abreu. O estágio foi realizado de 9 de novembro de 2020 a 10 de fevereiro de 2021, totalizando 450 horas práticas, em que foi possível acompanhar a rotina de exames de citopatologia e histopatologia, desde o recebimento das amostras, processamento, interpretação dos exames e elaboração do diagnóstico. São descritas as atividades desenvolvidas no estágio e é relatado um caso de Timoma em uma cadela, acompanhado durante o estágio supervisionado. A vivência no laboratório de Patologia Animal serviu de grande enriquecimento e aprofundamento nos conhecimentos e habilidades na análise macroscópica e microscópica de lesões, proporcionando muito aprendizado e consolidação de conteúdos estudados durante a graduação, contribuindo para a formação em Medicina Veterinária.

Palavras-chave: Patologia Veterinária. Timoma. Estágio Supervisionado.

LISTA DE FIGURAS, GRÁFICOS E QUADROS

Figura 1 -	Entrada da Clínica Quintal dos Bichos, Taubaté - SP.....	12
Figura 2 -	Bancada de trabalho e bateria de coloração do Laboratório PatoVetVale, Taubaté – SP.....	12
Figura 3 -	Bancada contendo micrótomo, dispensador de parafina e equipamento histotécnico do Laboratório PatoVetVale.....	13
Figura 4 -	Sala com computadores e microscópio binocular com câmera fotográfica acoplada, do Laboratório PatoVetVale, Taubaté – SP.....	13
Figura 5 -	Formulário de requisição da PatoVetVale.....	15
Figura 6 -	Timoma em cão, achados histológicos. Proliferação epitelial neoplásica de aspecto sólido e áreas de aspecto folicular.....	27
Figura 7 -	Timoma em cão, achados histológicos. Proliferação epitelial neoplásica de aspecto sólido.....	28
Figura 8 -	Timoma em cão, achados em exame imuno-histoquímico. Marcação acentuada para pancitokeratina, clone AE1/AE3.....	29
Figura 9 -	Timoma em cão, achados em exame imuno-histoquímico. Marcação acentuada para p63, clone 4A4.....	30
Gráfico 1-	Frequência absoluta de exames e diagnósticos de histopatologia e citopatologia realizados no Laboratório PatoVetVale no período de estágio supervisionado, de 9 de novembro de 2020 a 10 de fevereiro de 2021.....	18
Gráfico 2-	Frequência absoluta de machos e fêmeas em exames de histopatologia e citopatologia de cães e gatos realizados no Laboratório PatoVetVale no período de estágio supervisionado, de 9 de novembro de 2020 a 10 de fevereiro de 2021.....	20
Quadro 1-	Timoma em cão. Resultados do painel imuno-histoquímico.....	29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Frequência absoluta (n) e relativa (%) de exames de histopatologia e citopatologia realizados no Laboratório PatoVetVale no período de estágio supervisionado, de 9 de novembro de 2020 a 10 de fevereiro de 2021.....	17
Tabela 2 -	Frequência absoluta (n) e relativa (%) de diagnósticos de histopatologia e citopatologia realizados no Laboratório PatoVetVale no período de estágio supervisionado, de 9 de novembro de 2020 a 10 de fevereiro de 2021.....	17
Tabela 3 -	Exames de citopatologia e histopatologia por espécie animal realizados no Laboratório PatoVetVale no período de estágio supervisionado, de 9 de novembro de 2020 a 10 de fevereiro de 2021..	18
Tabela 4 -	Exames de citopatologia e histopatologia de cães por faixa etária realizados no Laboratório PatoVetVale no período de estágio supervisionado, de 9 de novembro de 2020 a 10 de fevereiro de 2021..	19
Tabela 5 -	Exames de citopatologia e histopatologia de gatos por faixa etária realizados no Laboratório PatoVetVale no período de estágio supervisionado, de 9 de novembro de 2020 a 10 de fevereiro de 2021..	19
Tabela 6 -	Exames de citopatologia e histopatologia de cães de acordo com o sexo, realizados no Laboratório PatoVetVale no período de estágio supervisionado, de 9 de novembro de 2020 a 10 de fevereiro de 2021..	19
Tabela 7 -	Exames de citopatologia e histopatologia de gatos de acordo com o sexo, realizados no Laboratório PatoVetVale no período de estágio supervisionado, de 9 de novembro de 2020 a 10 de fevereiro de 2021	20
Tabela 8 -	Frequência absoluta (n) e relativa (%) de exames de histopatologia realizados no Laboratório PatoVetVale por sistemas/regiões acometidos, no período de estágio supervisionado, de 9 de novembro de 2020 a 10 de fevereiro de 2021.....	21
Tabela 9 -	Frequência absoluta (n) e relativa (%) de exames de citopatologia realizados no Laboratório PatoVetVale por sistemas/regiões acometidos, no período de estágio supervisionado, de 9 de novembro	

	de 2020 a 10 de fevereiro de 2021.....	21
Tabela 10 -	Frequência absoluta (n) e relativa (%) dos processos patológicos diagnosticados nos exames de histopatologia realizados no Laboratório PatoVetVale no período de estágio supervisionado, de 9 de novembro de 2020 a 10 de fevereiro de 2021.....	22
Tabela 11 -	Frequência absoluta (n) e relativa (%) dos processos patológicos diagnosticados nos exames de citopatologia realizados no Laboratório PatoVetVale no período de estágio supervisionado, de 9 de novembro de 2020 a 10 de fevereiro de 2021.....	22
Tabela 12 -	Frequência absoluta (n) e relativa (%) dos diagnósticos mais frequentes obtidos nos exames de histopatologia realizados no Laboratório PatoVetVale no período de estágio supervisionado, de 9 de novembro de 2020 a 10 de fevereiro de 2021.....	23
Tabela 13 -	Frequência absoluta (n) e relativa (%) dos diagnósticos mais frequentes obtidos nos exames de citopatologia realizados no Laboratório PatoVetVale no período de estágio supervisionado, de 9 de novembro de 2020 a 10 de fevereiro de 2021.....	23

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	DESCRIÇÃO DO LOCAL DE ESTÁGIO	11
3	ATIVIDADES DESENVOLVIDAS.....	14
3.1	Exames acompanhados	17
4	RELATO DE CASO: TIMOMA EM CÃO	24
4.1	Revisão de literatura	24
4.2	RELATO DO CASO	26
4.3	DISCUSSÃO	31
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	32
	REFERÊNCIAS	33

1 INTRODUÇÃO

A Patologia Animal é uma área de grande importância na Medicina Veterinária, estuda como as doenças se desenvolvem e se apresentam nos animais, sendo uma ferramenta essencial para o estabelecimento do diagnóstico, do prognóstico e tratamento na Clínica Médica. É uma grande aliada na preservação da saúde da população humana, pois compreende também o estudo e diagnóstico de zoonoses e diversas questões epidemiológicas que integram a relação Homem – Animal. Estas razões contribuíram para a escolha do estágio supervisionado na área de patologia veterinária.

Este trabalho descreve as atividades desenvolvidas durante o curso da disciplina PRG107 – Estágio Supervisionado proposta pela base curricular 2016/1 do curso de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Lavras – UFLA, sendo critério de avaliação para a conclusão do curso e a obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária, além de ter como objetivo complementar a formação do discente com experiências práticas para a consolidação de conhecimentos teóricos e práticos adquiridos ao decorrer da graduação.

O estágio foi realizado no Laboratório Patologia Veterinária do Vale (PatoVetVale), localizado na cidade de Taubaté – SP, durante o período de 9 de novembro de 2020 a 10 de fevereiro de 2021, com um recesso de 23 de dezembro de 2020 a 3 de janeiro de 2021. A carga horária prática total foi de 450 horas, sendo realizadas oito horas de estágio por dia, de segunda a sexta-feira, sob a supervisão da Médica Veterinária, Patologista e Diretora Administrativa Dra. Camila Costa Abreu. A equipe do laboratório é composta pela Veterinária Dra. Camila, a Técnica de laboratório Cláudia Leandra Aparecida Barbosa e, eventualmente, estagiários.

O Laboratório PatoVetVale foi escolhido como local para o estágio devido a sua especialidade em Patologia Veterinária. Além disso, trata-se de um laboratório de referência no Vale do Paraíba, recebendo por dia cerca de 40 amostras para os exames de Cito e Histopatologia oriundas de clínicas veterinárias de várias cidades da região.

Por fim, foi escolhido para relato um caso de neoplasia de timo em uma cadela, cujo processamento e análise do exame foram acompanhado durante o período de estágio, bem como a realização de Imuno-histoquímica para a conclusão diagnóstica.

2 DESCRIÇÃO DO LOCAL DE ESTÁGIO

O estágio foi firmado através do convênio entre a Universidade Federal de Lavras e a empresa Miller & Abreu – Clínica Veterinária Ltda. (PatoVetVale), vinculada ao Termo de Convênio de Estágio número 245/2019, firmado em 18 de dezembro de 2019. O mesmo foi realizado no Laboratório Patologia Veterinária do Vale, localizado em Taubaté – SP, na Rua Voluntário Benedito Sérgio, 1535, Bairro Estiva, junto à Clínica Veterinária Quintal dos Bichos (FIGURA 1).

A supervisão do estágio foi realizada pela Dra. Camila Costa Abreu, formada em Medicina Veterinária pela Universidade Federal de Lavras (UFLA), com mestrado e doutorado em Ciências Veterinárias pela mesma Universidade. A supervisora realizou doutorado sanduíche, no California Animal Health and Food Safety, UC Davis, em San Bernardino, California, Estados Unidos, e é Especialista em Patologia Veterinária, reconhecida pela Associação Brasileira de Patologia Veterinária (ABPV).

O Laboratório PatoVetVale oferece serviços de Anatomia Patológica, Citopatologia e Necropsia de Animais, sendo que no período de estágio não foram acompanhados casos de necropsia. O local contempla uma estrutura de duas salas, além de cozinha e banheiro. A primeira delas é o laboratório propriamente dito (FIGURAS 2 e 3), no qual são recebidas, processadas e armazenadas todas as amostras para exame. Esta sala conta com equipamentos como bancadas de trabalho, pia, armários para armazenamento de materiais, produtos e arquivos de blocos e lâminas, estufa, coifa de exaustão, vidrarias, bateria de coloração Hematoxilina-Eosina (HE), processador automático de tecidos (= histotécnico), dispensador de parafina, micrótomo, banho histológico e câmera fotográfica. Na outra sala se encontra um microscópio binocular para leitura das lâminas de cito e histopatologia, confeccionadas no laboratório. O microscópio tem câmera fotográfica acoplada, para registro de imagens histopatológicas. Nessa sala há também computadores utilizados para cadastro, digitação e elaboração de laudos dos exames, impressora e livros técnicos (FIGURA 4).

Figura 1 – Entrada da Clínica Quintal dos Bichos, Taubaté – SP



Fonte: Da autora (2021).

Figura 2 – Bancada de trabalho e bateria de coloração do Laboratório PatoVetVale, Taubaté – SP



Fonte: Da autora (2021).

Figura 3 – Bancada contendo micrótomo, dispensador de parafina e processador histotécnico do Laboratório PatoVetVale, Taubaté – SP



Fonte: Da autora (2021).

Figura 4 – Sala com computadores e microscópio binocular com câmera fotográfica acoplada, do Laboratório PatoVetVale, Taubaté – SP



Fonte: Da autora (2021).

3 ATIVIDADES DESENVOLVIDAS

A rotina do Laboratório consiste no recebimento e processamento de amostras de animais para realização de exame Citológico e/ou Histopatológico. As amostras chegam ao laboratório diariamente através de empresa de transporte contratada, por meio de motoboys que as recolhem nas clínicas veterinárias e entregam no Laboratório, provenientes de Taubaté e diversas cidades da Região, como São José dos Campos, Caçapava, Ubatuba, Jacareí, Campos do Jordão, Lorena, Tremembé, Pindamonhangaba e Registro.

As amostras para exame citológico no período do estágio consistiram de lâminas com o material coletado previamente, coradas em Panótico ou não, ou de amostras líquidas, como efusões e lavados vesicais enviados em tubos para posterior centrifugação e distensão em lâmina, devidamente identificadas e com seu respectivo formulário de requisição (FIGURA 5), contendo informações de tutor, requisitante e do animal, bem como o histórico clínico do animal da referida amostra. As amostras de citologia eram conferidas, cadastradas no sistema, suas lâminas identificadas a lápis, caso não estivessem coradas passavam pela coloração Panótico Rápido e, então, estavam prontas para serem analisadas no microscópio.

Já as amostras para exame histopatológico consistiam em biópsias, material de necropsia ou peças cirúrgicas enviadas em potes ou sacos plásticos devidamente identificados, em solução de formalina a 10%, juntamente com a requisição. Recebidas, as amostras para histopatologia eram conferidas, cadastradas no sistema, recebiam uma etiqueta de identificação e então seguiam para as etapas posteriores.

Na sequência era realizado o exame macroscópico das amostras para histopatologia, sendo esta uma função do estagiário. Compreendia a leitura e análise da requisição, análise e descrição macroscópica detalhada das amostras recebidas, documentação fotográfica e clivagem em dimensões adequadas para serem inseridas em cassetes histológicos. Em casos de amostras compostas por osso, dente ou mineralização patológica era realizada a descalcificação em cloreto de hidrogênio antes do processamento.

Na clivagem eram obtidas porções representativas do material, variando o número de cassetes conforme necessário para cada amostra. Eram utilizados materiais tais como tábua de cortar, navalha, faca, afiador de faca, pinça, régua, fundo azul, câmera fotográfica, cassetes, tinta nanquim, pincel, papel, caneta e lápis. Em seguida os cassetes eram identificados a lápis e enviados para o processamento histológico. O que restava das amostras era devolvido ao

pote de origem com a solução de formol e armazenado em gavetas por um certo período de tempo, para eventual necessidade de consultas ao material.

Figura 5 – Formulário de Requisição da PatoVetVale



Formulário de Requisição

Registro: _____
 Recebimento: ____/____/____

SOLICITANTE

Clínica Veterinária:	E-mail:
Médico(a) Veterinário(a):	Telefone:

PACIENTE

Nome:	Tutor:
Espécie: () canina () felina () outras:	Sexo: () macho () fêmea () fértil () castrado(a)
Raça:	Idade:
Peso:	Cor:

EXAME

CITOLOGIA:	HISTOPATOLOGIA:
<input type="checkbox"/> Citologia (um local)	<input type="checkbox"/> Histopatológico (até 2 amostras /nódulos /análises diferentes)
<input type="checkbox"/> Citologia (dois locais)	<input type="checkbox"/> Histopatológico (amostras adicionais). Quantidade: _____
<input type="checkbox"/> Citologia (três locais)	<input type="checkbox"/> Histopatológico peça cirúrgica (baço, amputação, etc.)
<input type="checkbox"/> Citologia (quatro locais)	<input type="checkbox"/> Histopatológico cadeia mamária unilateral
<input type="checkbox"/> Citologia (locais adicionais) Quantidade: _____	<input type="checkbox"/> Histopatológico cadeia mamária bilateral

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

MÉTODO DE COLETA CITOLOGIA	TIPO DE BIÓPSIA
<input type="checkbox"/> Impressão / Imprint	<input type="checkbox"/> Incisional (parte da lesão)
<input type="checkbox"/> Aspiração	<input type="checkbox"/> Excisional (lesão inteira)
<input type="checkbox"/> Esmolação	
<input type="checkbox"/> Capilaridade	
<input type="checkbox"/> Swab	

MARQUE SE APLICÁVEL

<input type="checkbox"/> Ulceração	<input type="checkbox"/> Aderido	<input type="checkbox"/> Evolução rápida	<input type="checkbox"/> Hemorragia	<input type="checkbox"/> Macio	<input type="checkbox"/> Duro
<input type="checkbox"/> Alopecia	<input type="checkbox"/> Não aderido	<input type="checkbox"/> Evolução lenta	<input type="checkbox"/> Exsudação	<input type="checkbox"/> Firme	<input type="checkbox"/> Prurido

HISTÓRICO CLÍNICO

Localização da lesão: _____

Tamanho da lesão: _____

Características clínicas / Histórico: _____

Suspeita Clínica:

LOCALIZAÇÃO DAS LESÕES



ASSINATURA E CARIMBO DO(A) VETERINÁRIO(A)

Av. Vol Benedito Sérgio 1535, Cep. 12053-000 | Taubaté/SP. patovetvale@gmail.com

Fonte: Da Autora (2021).

Após a clivagem e acomodação dos materiais nos cassetes, estes passavam pelo processamento histológico no processador histotécnico durante a noite, sendo o procedimento automatizado. O processo consiste na desidratação, clarificação e infiltração dos tecidos por parafina. No caso de materiais muito pequenos o processamento era feito manualmente durante o dia, passando as amostras por cada reagente durante um período menor de tempo. Assim que as amostras estavam infiltradas por parafina, elas eram incluídas em blocos de parafina.

Na sequência do processamento, as amostras emblocadas em parafina, após estarem firmes e resfriadas, eram seccionadas no micrótomo, em que era obtido o corte histológico das amostras com 3 a 5 micrometros de espessura. Os cortes eram então transferidos para o banho histológico (“banho-maria”) e “pescados” com lâminas histológicas de vidro, levadas à estufa para eliminar o excesso de parafina e melhorar a aderência do corte à lâmina.

A última etapa do processamento das amostras era a coloração e montagem das lâminas, realizada conforme a sequência da bateria de coloração. Esta sequência consiste na desparafinização em xilol, hidratação em concentrações decrescentes de álcool, coloração em hematoxilina-eosina (HE), desidratação em concentrações crescentes de álcool, clarificação em xilol e, por fim, era realizada a montagem das lâminas com lamínulas de vidro e verniz (Acrilex®). A coloração mais utilizada na rotina era o HE, mas também foram realizadas as colorações de Ácido Periódico de Schiff (PAS), Tricrômico de Masson, Azul de Toluidina e Ziehl-Neelsen.

Concluídas as etapas da técnica histológica, as amostras estavam processadas e representadas nas lâminas coradas e montadas, prontas para análise ao microscópio e posterior arquivamento. No final de cada dia de estágio era realizada a análise microscópica dos casos, com estudo e discussão de alguns deles com a Patologista Dra. Camila, para se estabelecer a correlação das lesões observadas no exame macroscópico e como elas se apresentavam microscopicamente.

O período de estágio propiciou a oportunidade de acompanhar as atividades acima descritas, de macroscopia e processamento histológico, juntamente com a técnica de laboratório e, principalmente, a oportunidade de acompanhar a avaliação microscópica e a discussão dos casos. As principais funções do estagiário no laboratório eram a realização dos exames macroscópicos, auxílio na rotina dos exames e digitações de laudos e cadastros.

3.1 Exames acompanhados

No período de estágio supervisionado, de 9 de novembro de 2020 a 10 de fevereiro de 2021, foram realizados 613 exames no Laboratório PatoVetVale, sendo 381 exames de histopatologia e 232 exames de citologia (TABELA 1). A Tabela 2 mostra os diagnósticos realizados; 805 no período de estágio, sendo 563 de histopatologia e 242 de citologia. A diferença entre os números de exames e diagnósticos foi decorrente do maior número de diagnósticos observados em algumas amostras ou por haver mais de um tipo de amostra/tecido em vários casos recebidos.

Tabela 1 – Frequência absoluta (n) e relativa (%) de exames de histopatologia e citopatologia realizados no Laboratório PatoVetVale no período de estágio supervisionado, de 9 de novembro de 2020 a 10 de fevereiro de 2021.

Exame	n	%
Histopatologia	381	62,1
Citologia	232	37,9
Total	613	100

Fonte: Da autora (2021).

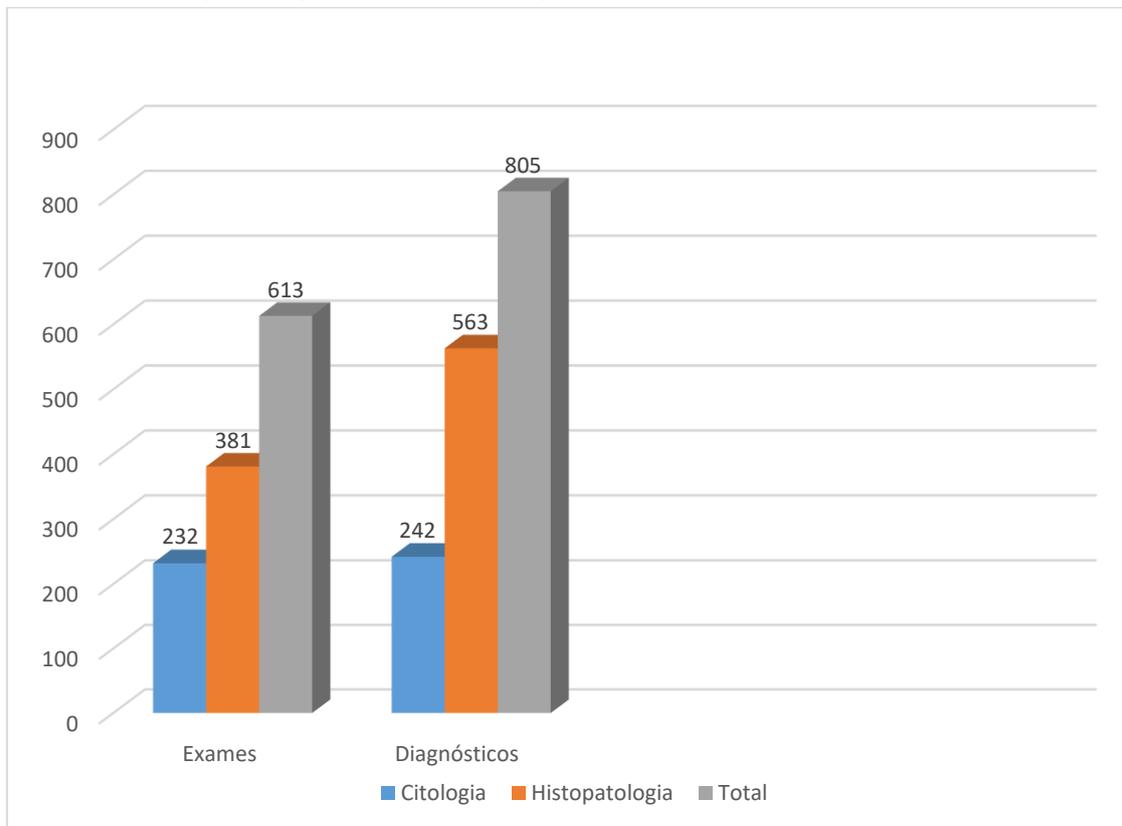
Tabela 2 – Frequência absoluta (n) e relativa (%) de diagnósticos de histopatologia e citopatologia realizados no Laboratório PatoVetVale no período de estágio supervisionado, de 9 de novembro de 2020 a 10 de fevereiro de 2021.

Diagnósticos	n	%
Histopatologia	563	69,9
Citologia	242	30,1
Total	805	100

Fonte: Da autora (2021).

O Gráfico 1 ilustra os dados mostrados nas Tabelas 1 e 2, de exames e diagnósticos de histopatologia e citopatologia realizados no Laboratório PatoVetVale no período de estágio supervisionado, de 9 de novembro de 2020 a 10 de fevereiro de 2021.

Gráfico 1 – Frequência absoluta de exames e diagnósticos de histopatologia e citopatologia realizados no Laboratório PatoVetVale no período de estágio supervisionado, de 9 de novembro de 2020 a 10 de fevereiro de 2021.



Fonte: Da autora (2021).

A Tabela 3 indica as espécies das amostras submetidas aos exames de Citopatologia e Histopatologia, realizados no período de estágio supervisionado no Laboratório PatoVetVale.

Tabela 3 – Exames de citopatologia e histopatologia por espécie animal realizados no Laboratório PatoVetVale no período de estágio supervisionado, de 9 de novembro de 2020 a 10 de fevereiro de 2021.

Espécie	Histopatologia	Citologia
Canina	330	198
Felina	49	29
Bovina	1	0
Cunícula	1	0
Cágado	0	1
Atobá marrom	0	1
Não informada	0	3
Total	381 animais	232 animais

Fonte: Da autora (2021).

As Tabelas 4 e 5 mostram a quantidade de exames de citologia e histopatologia realizados de cães e gatos por faixa etária no período de estágio supervisionado no Laboratório PatoVetVale.

Tabela 4 – Exames de citopatologia e histopatologia de cães por faixa etária realizados no Laboratório PatoVetVale no período de estágio supervisionado, de 9 de novembro de 2020 a 10 de fevereiro de 2021.

Faixa Etária	Histopatologia	Citologia
Idosos (10 anos ou mais)	130	83
Adultos (1 até 10 anos)	150	86
Filhotes (0 até 1 ano)	0	0
Não informado	50	29
Total	330	198

Fonte: Da autora (2021).

Tabela 5 – Exames de citopatologia e histopatologia de gatos por faixa etária realizados no Laboratório PatoVetVale no período de estágio supervisionado, de 9 de novembro de 2020 a 10 de fevereiro de 2021.

Faixa Etária	Histopatologia	Citologia
Idosos (10 anos ou mais)	20	5
Adultos (1 até 10 anos)	19	15
Filhotes (0 até 1 ano)	0	1
Não informado	10	8
Total	49	29

Fonte: Da autora (2021).

As Tabelas 6 e 7 e o Gráfico 2 mostram a quantidade de exames de citopatologia e histopatologia de cães e gatos por sexo, realizados no Laboratório PatoVetVale no período de estágio supervisionado.

Tabela 6 – Exames de citopatologia e histopatologia de cães de acordo com o sexo, realizados no Laboratório PatoVetVale no período de estágio supervisionado, de 9 de novembro de 2020 a 10 de fevereiro de 2021.

Sexo	Histopatologia	Citologia
Fêmea	193	113
Macho	135	85
Não informado	2	0
Total	330	198

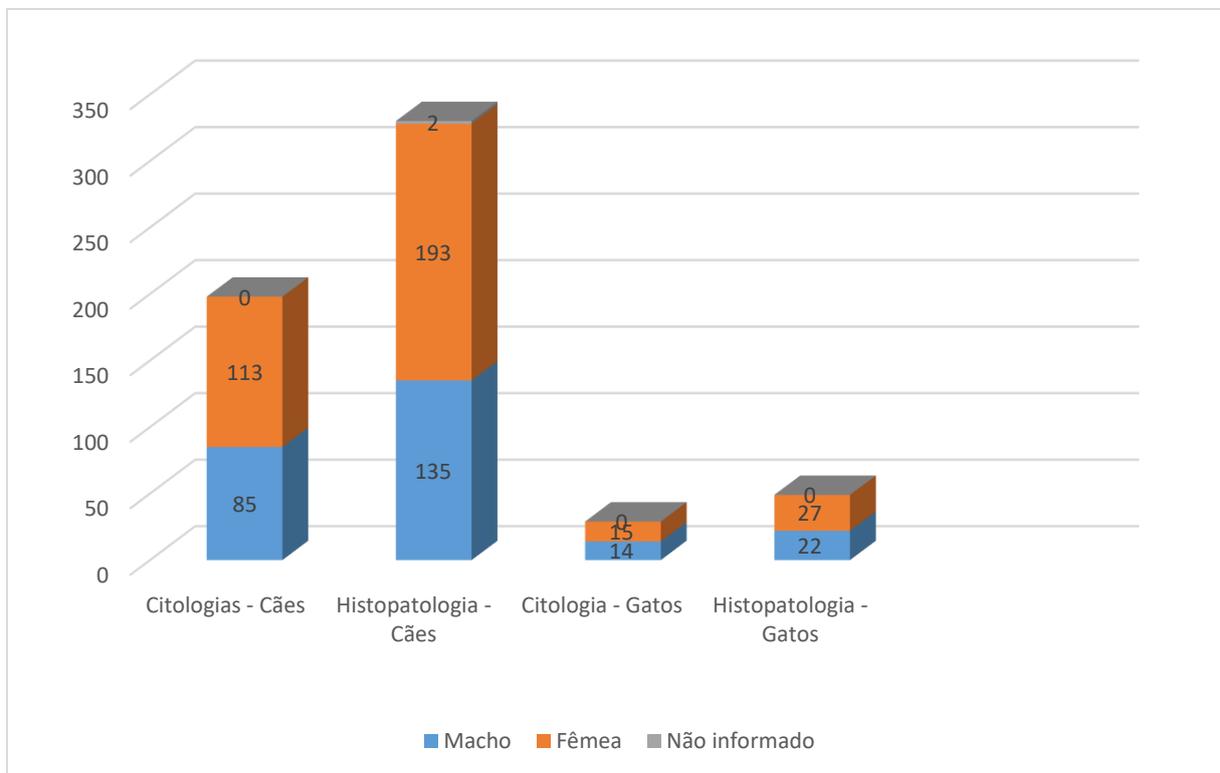
Fonte: Da autora (2021).

Tabela 7 – Exames de citopatologia e histopatologia de gatos de acordo com o sexo, realizados no Laboratório PatoVetVale no período de estágio supervisionado, de 9 de novembro de 2020 a 10 de fevereiro de 2021.

Sexo	Histopatologia	Citologia
Fêmea	27	15
Macho	22	14
Total	49	29

Fonte: Da autora (2021).

Gráfico 2 – Frequência absoluta de machos e fêmeas em exames de histopatologia e citopatologia de cães e gatos realizados no Laboratório PatoVetVale no período de estágio supervisionado, de 9 de novembro de 2020 a 10 de fevereiro de 2021.



Fonte: Da autora (2021)

As Tabelas 8 e 9 mostram os exames de histopatologia e citopatologia por sistema orgânico/região corpórea acometido, realizados no período de Estágio Supervisionado no Laboratório PatoVetVale.

Tabela 8 – Frequência absoluta (n) e relativa (%) de exames de histopatologia realizados no Laboratório PatoVetVale por sistemas/regiões acometidos, no período de estágio supervisionado, de 9 de novembro de 2020 a 10 de fevereiro de 2021.

Sistema/Região	n	%
Tegumentar	257	45,6
Mama	119	21,1
Hemolinfopoiético	76	13,4
Oral	30	5,3
Gaстрintestinal	26	4,6
Reprodutor masculino	10	1,8
Nasal	7	1,2
Urinário	7	1,2
Hepático	6	1,1
Musculo esquelético	6	1,1
Ocular	6	1,1
Cavidade abdominal	4	0,7
Reprodutor feminino	3	0,5
Auditivo	2	0,3
Pancreático	2	0,3
Cardíaco	1	0,2
Cavidade torácica	1	0,2
Total	563	100

Fonte: Da autora (2021)

Tabela 9 – Frequência absoluta (n) e relativa (%) de exames de citopatologia realizados no Laboratório PatoVetVale por sistemas/regiões acometidos, no período de estágio supervisionado, de 9 de novembro de 2020 a 10 de fevereiro de 2021.

Sistema/Região	n	%
Tegumentar	149	61,7
Hemolinfopoiético	41	16,9
Líquido cavitário	14	5,7
Mamas	9	3,8
Urinário	8	3,3
Oral	4	1,7
Hepático	3	1,2
Cardíaco	2	0,8
Gaстрintestinal	2	0,8
Cavidade abdominal	1	0,4
Ocular	1	0,4
Osteoarticular	1	0,4
Respiratório	1	0,4
Não informado	6	2,5
Total	242	100

Fonte: Da autora (2021)

As Tabelas 10 e 11 mostram os processos patológicos observados nos exames de histopatologia e citopatologia realizados no período de estágio supervisionado no Laboratório PatoVetVale. Dentre os processos patológicos observados predominaram as neoplasias. Em

segundo lugar de frequência ficaram as proliferações não-neoplásicas. Estas incluíram processos hiperplásicos, associados ou não a inflamação.

Tabela 10 – Frequência absoluta (n) e relativa (%) dos processos patológicos diagnosticados nos exames de histopatologia realizados no Laboratório PatoVetVale no período de estágio supervisionado, de 9 de novembro de 2020 a 10 de fevereiro de 2021.

Processo patológico	n	%
Neoplasia	372	66,1
Proliferação não-neoplásica	122	21,7
Processo inflamatório	60	10,6
Processo degenerativo	9	1,6
Total	563	100

Fonte: Da autora (2021)

Tabela 11 – Frequência absoluta (n) e relativa (%) dos processos patológicos diagnosticados nos exames de citopatologia realizados no Laboratório PatoVetVale no período de estágio supervisionado, de 9 de novembro de 2020 a 10 de fevereiro de 2021.

Processo patológico	n	%
Neoplasia	115	47,6
Proliferação não-neoplásica	55	22,7
Processo degenerativo	1	0,4
Inconclusivo*	71	29,3
Total	242	100

*Amostras hemorrágicas, hipocelulares ou acelulares.

Fonte: Da autora (2021).

As Tabelas 8 a 11 mostram predominância de processos neoplásicos e afeções do sistema tegumentar nos diagnósticos obtidos. Isso tem relação com a faixa etária dos animais; adultos e idosos em sua maioria. A casuística de alterações do sistema tegumentar mostra a correlação com a rotina clínica, em que as afeções de pele são motivos frequentes de atendimento clínico o que, por sua vez, tem relação com a probabilidade de alterações cutâneas, incluindo neoplasias, serem percebidas pelo tutores/proprietários, por estarem na superfície corpórea.

As Tabelas 12 e 13 apresentam os diagnósticos mais frequentes nos exames de citopatologia e histopatologia realizados no período de estágio supervisionado no Laboratório PatoVetVale.

Tabela 12 – Frequência absoluta (n) e relativa (%) dos diagnósticos mais frequentes obtidos nos exames de histopatologia realizados no Laboratório PatoVetVale no período de estágio supervisionado, de 9 de novembro de 2020 a 10 de fevereiro de 2021.

Diagnóstico	n	%
Carcinoma	121	21,5
Hemangiossarcoma	28	4,9
Hiperplasia e hemossiderose em linfonodo	26	4,6
Lipoma	24	4,3
Dermatite	22	3,9
Cisto	20	3,6
Mastocitoma	19	3,4
Sarcoma	19	3,4
Adenoma	17	3,0
Neoplasia de células redondas	17	3,0
Subtotal	313	55,6
Outros (menos de 3% cada)	250	44,4
TOTAL	563	100

Fonte: Da autora (2021).

Tabela 13 – Frequência absoluta (n) e relativa (%) dos diagnósticos mais frequentes obtidos nos exames de citopatologia realizados no Laboratório PatoVetVale no período de estágio supervisionado, de 9 de novembro de 2020 a 10 de fevereiro de 2021.

Diagnóstico	N	%
Inconclusivo	59	24,4
Processo inflamatório	35	14,4
Lipoma	28	11,6
Processo proliferativo não neoplásico	20	8,3
Linfoma	17	7,0
Neoplasias de células redondas	14	5,8
Hiperplasia linfoide	9	3,7
Mastocitoma	9	3,7
Carcinoma	7	2,9
Subtotal	198	81,8
Outros (menos de 2% cada)	44	18,2
TOTAL	242	100

*Amostras hemorrágicas, hipocelulares ou acelulares.

Fonte: Da autora (2021).

4 RELATO DE CASO: TIMOMA EM CÃO

4.1 Revisão de literatura

O sistema imunológico é formado por órgãos e células capazes de reconhecer antígenos e produzir reações, a fim de promover sua inativação ou eliminação do organismo e manter a saúde do animal (LIMA; CARNEIRO-SAMPAIO, 2007). Essas respostas de proteção devem ser quantitativamente adequadas para que não haja excesso ou falta, de acordo com a necessidade do corpo e, uma vez produzidos, devem ser aplicados apenas no alvo e não em antígenos próprios (AGRESTE, 2005). O timo é um importante órgão linfoepitelial necessário para o desenvolvimento da imunidade específica (LIMA; CARNEIRO-SAMPAIO, 2007).

Em cães, o timo atinge seu desenvolvimento máximo em três semanas de idade e seu tamanho reduz até que o animal atinja a maturidade sexual, ou seja, o tamanho varia de acordo com a idade do animal. O órgão está localizado na região do mediastino cranial, na extensão do esterno, estendendo sua extremidade caudal ao pericárdio (KÖNIG; LIEBICH, 2016). Macroscopicamente, o timo tem coloração rósea e lobulações discretas em animais jovens, enquanto em animais maduros o órgão é descrito como acinzentado e lobulado (AGRESTE, 2005). Conforme o animal chega à fase adulta, o timo sofre alterações e é substituído por tecido conjuntivo frouxo e adiposo. Tanto o tecido linfoide quanto o tecido epitelial do timo podem servir como células de origem para neoplasia. (OLIVEIRA et al., 2021).

Os timomas são neoplasias originárias do epitélio tímico e geralmente contém graus variados de infiltrados linfocíticos benignos (VALLI; BIENZLE, 2017). Podem ocorrer de forma benigna ou maligna, sendo que o benigno raramente cursa com sinais clínicos, enquanto o maligno possui comportamento invasivo, com possível ocorrência de metástases (FIGHERA; GRAÇA, 2016). Outras neoplasias de timo são as originárias do componente linfoide, denominadas linfomas tímicos, com maior frequência em animais jovens e comportamento maligno (FRY; McGAVIN, 2018). Segundo Bandarra et al. (2000), um timoma benigno é definido como um tumor bem encapsulado e não invasivo, mas a definição entre maligno e benigno é incorreta, pois todos os timomas são potencialmente invasivos e devem ser considerados malignos.

Timomas são neoplasias incomuns, já relatados em cães, bovinos, gatos, cavalos, cabras, porcos e ovelhas, sendo a neoplasia de maior ocorrência no mediastino cranial de cães

e gatos, seguido do linfoma. São mais frequentes em animais adultos e idosos, sendo 10 anos a idade média de acometimento em cães (VALLI; BIENZLE, 2017; HORTA et al., 2018).

Os sinais clínicos geralmente estão associados à presença de uma grande massa ocupando o mediastino cranial, que se caracterizam por sinais de dificuldade respiratória, incluindo tosse, dispneia e taquipneia, e também apatia, anorexia, perda de peso e regurgitação. Essa massa pode causar compressão de grandes vasos sanguíneos e vasos linfáticos dentro da cavidade torácica, que por sua vez pode causar uma síndrome de veia cava, com manifestação de inchaço e edema em cabeça, pescoço e membros torácicos. Porém, timomas dificilmente estão associados a sinais clínicos, sendo geralmente achados incidentais de exames, cirurgias ou necropsias (DOBSON; LASCELLES, 2011; FIGHERA; GRAÇA, 2016).

Síndromes paraneoplásicas são frequentemente relatadas associadas a timomas. A miastenia *gravis* é uma das mais relevantes, podendo acometer até 47% dos cães, provocando fraqueza muscular e megaesôfago/astenia esofágica devido à produção de anticorpos ectópicos que destroem receptores nicotínicos de acetilcolina. Outras síndromes paraneoplásicas comuns descritas em humanos e animais são dermatite esfoliativa, megaesôfago, síndrome da veia cava, eritema multiforme, hipercalcemia, glomerulonefrite, lúpus eritematoso, artrite reumatoide, linfocitose T, polimiosite e anemia (HORTA et al., 2018; ZITZ et al., 2008). Tais síndromes podem se ocorrer tanto no início do desenvolvimento do tumor, quando no final, inclusive podendo se manifestar após a ressecção cirúrgica (ZITZ et al., 2008).

Os principais diagnósticos diferenciais para massas em região mediastinal são: linfomas mediastinais e neoplasias tímicas (mais comuns em cães e gatos), tumores ectópicos de tireoide, neoplasias pulmonares de lobos craniais, raros sarcomas, metástases, cistos branquiais e também doenças hiperplásicas do timo. (DOBSON; LASCELLES, 2011; HORTA et al., 2018). Em casos de neoplasias do timo é importante fazer a diferenciação entre timoma e linfoma, por causa da diferença na abordagem terapêutica entre eles. A abordagem recomendada para linfomas é medicamentosa (quimioterapia ou radioterapia), e para timomas é recomendada a ressecção cirúrgica.

Na análise microscópica observa-se proliferação tumoral separada em lóbulos irregulares, com uma cápsula fibrosa e septos de tecido conectivo e uma grande quantidade de vasos sanguíneos. Geralmente são observadas células epiteliais com formatos variáveis, podendo ser arredondadas, poligonais, fusiformes ou cuboides. Possuem núcleos ovais,

grandes e de coloração pálida. Nucléolos raramente são vistos, embora em alguns casos eles possam ser grandes e evidentes. O citoplasma tende a ser levemente eosinofílico. Os linfócitos são, em sua maioria, bem diferenciados e pequenos, mas linfócitos médios e grandes também podem ser observados (BANDARRA et al., 2000; OLIVEIRA et al., 2021).

Para fins diagnósticos, exames de imagem, como radiografia, tomografia computadorizada e ultrassonografia podem ser válidos como exames iniciais, pois estes indicam apenas a presença de uma massa mediastinal, suas delimitações, possíveis efusões e quais estruturas a massa pode estar acometendo ou deslocando. Para um diagnóstico definitivo faz-se necessária uma biópsia por aspiração com agulha fina guiada por ultrassom. Entretanto, essa amostra citológica não é totalmente confiável, pois linfócitos são o componente maior, já que a porção epitelial do timo é pouco esfoliativa, dificultando assim a diferenciação entre linfoma mediastinal e timoma (DOBSON; LASCELLES, 2011). Bandarra et al. (2000) afirmam que exames complementares de imagem e citologia podem auxiliar o diagnóstico, mas que apenas com o exame histopatológico é possível classificar a neoplasia. Esses autores também apontam que a imuno-histoquímica pode determinar se a origem celular é epitelial ou linfóide, sendo assim um meio diagnóstico de alta confiabilidade.

A ressecção cirúrgica é indicada como tratamento definitivo para os timomas. Porém a indicação de tratamento e prognóstico é variável, devendo se considerar o grau de invasão e infiltração do tumor, que só é possível avaliar cirurgicamente. Para neoplasias em que a ressecção não é possível ou é incompleta, também é recomendada a quimioterapia ou radioterapia. Os fatores prognósticos considerados são a idade do animal, o grau de invasão do tumor, o percentual de linfócitos e a taxa mitótica. O fator com maior significância e correlação com taxa de sobrevivência dos pacientes é a composição percentual de linfócitos, que foi indicado em estudo uma maior taxa de sobrevivência de pacientes com percentuais maiores de linfócitos na neoplasia (ZITZ et al., 2008).

4.2 RELATO DO CASO

No dia 03 de dezembro de 2020 foi recebida no Laboratório PatoVetVale uma amostra para exame histopatológico de um canino, fêmea, sem raça definida, 10 anos e 2 meses de idade, pesando 6,1 kg.

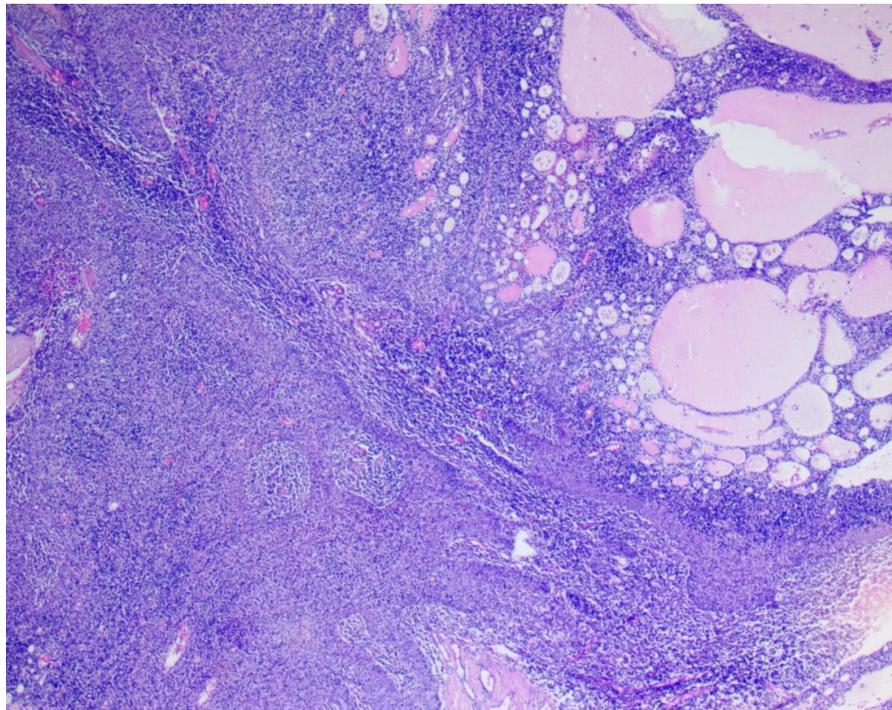
O histórico clínico informava uma massa intratorácica localizada em mediastino cranial, com evolução de aproximadamente um ano, na avaliação cirúrgica possuía

consistência mole a gelatinosa, ocupando grande volume da cavidade torácica, pouco vascularizada, de coloração castanha-clara, e com resultado de exame citológico sugestivo de timoma.

No exame macroscópico a amostra era constituída por uma massa irregular com medidas de 12 x 10 x 4 cm, macia e com áreas friáveis. Aos cortes possuía aspecto heterogêneo, coloração parda com áreas brancas e marrons, além de focos císticos, por vezes associados a material gelatinoso amarronzado.

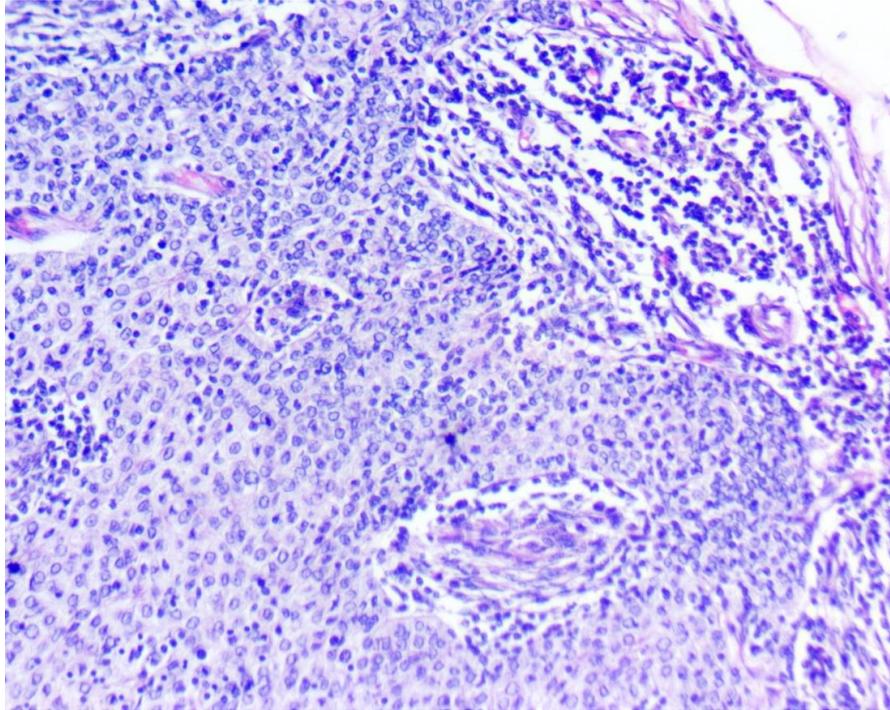
No exame histopatológico observou-se proliferação de células neoplásicas com arranjo predominantemente sólido (FIGURA 6). As células tinham formato arredondado a poliédrico, citoplasma eosinofílico (FIGURA 7), muitas células tinham citoplasma vacuolizado e sem limites definidos. Os núcleos eram redondos, com cromatina fina e nucléolos pequenos. Havia anisocariose discreta a moderada e poucas figuras de mitose. Os grupos celulares eram separados por fino estroma fibrovascular. Havia focos de padrão folicular, com quantidade variável de material amorfo eosinofílico. As margens cirúrgicas estavam comprometidas.

Figura 6 – Timoma em cão, achados histológicos. Proliferação epitelial neoplásica de aspecto sólido e áreas de aspecto folicular.



HE. Obj. 4x. Fonte: PatoVetVale.

Figura 7 – Timoma em cão, achados histológicos. Proliferação epitelial neoplásica de aspecto sólido.



HE. Obj. 20x. Fonte: PatoVetVale.

O diagnóstico foi compatível com carcinoma. Foi inserido no laudo comentário sobre a possibilidade diagnóstica de carcinoma ectópico de tireoide e a indicação do exame de imuno-histoquímica para a definição da origem celular da neoplasia.

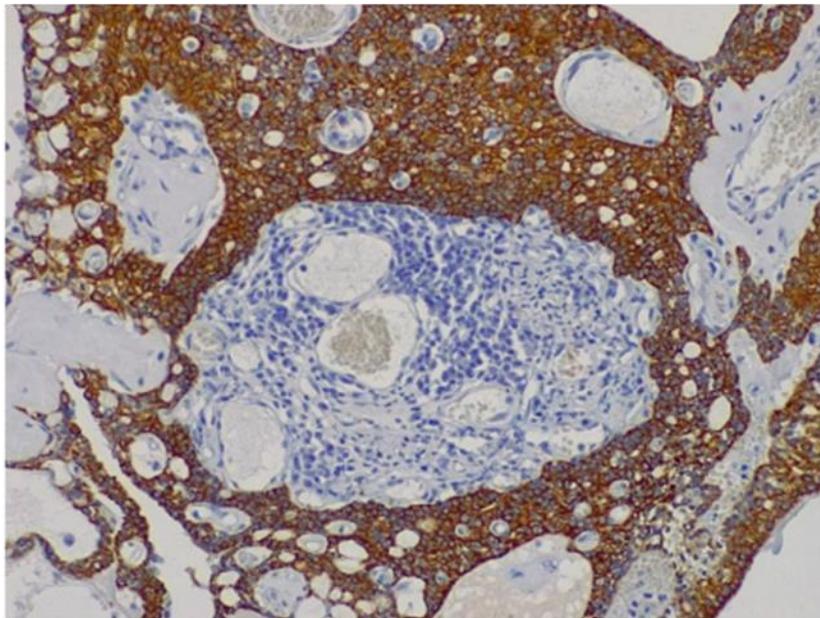
A amostra foi encaminhada para o Laboratório VetMol, em Botucatu – SP, em que foi realizado o exame de imuno-histoquímica. Foram utilizados os anticorpos TTF-1, Tireoglobulina, Calcitonina, Pax-8, Napsin A, Pancitoqueratina (CK Pan) e p63. Os resultados são apresentados no Quadro 1 e mostram ausência de marcação para os anticorpos que são marcadores de tireoide e tumores de tireoide, mas foram positivos para Pancitoqueratina CK Pan (FIGURA 8) e p63 (FIGURA 9), que são marcadores de células epiteliais, demonstrando perfil imuno-histoquímico de Timoma.

Quadro 1 - Timoma em cão. Resultados do painel imuno-histoquímico

ANTICORPOS		CLONE	RESULTADO
TTF-1	marcador de pulmão e tireóide	8G7G3/1	Negativo nas células neoplásicas
Tireoglobulina	marcador de tumor da tireoide	2H11+6E1	Negativo nas células neoplásicas
Calcitonina	marcador de células C da tireoide, carcinoma medular da tireoide	policlonal	Negativo nas células neoplásicas
Pax-8	marcador de tumores da tireoide e rim	BC12	Negativo nas células neoplásicas
Napsin A	marcador de adenocarcinoma pulmonar, carcinoma renal e tumores da tireoide	BC15	Negativo nas células neoplásicas
CK Pan	filamentos intermediários de células epiteliais	AE1AE3	Positivo nas células neoplásicas
p63	marcador de células epiteliais e mioepiteliais	4A4	Positivo nas células neoplásicas

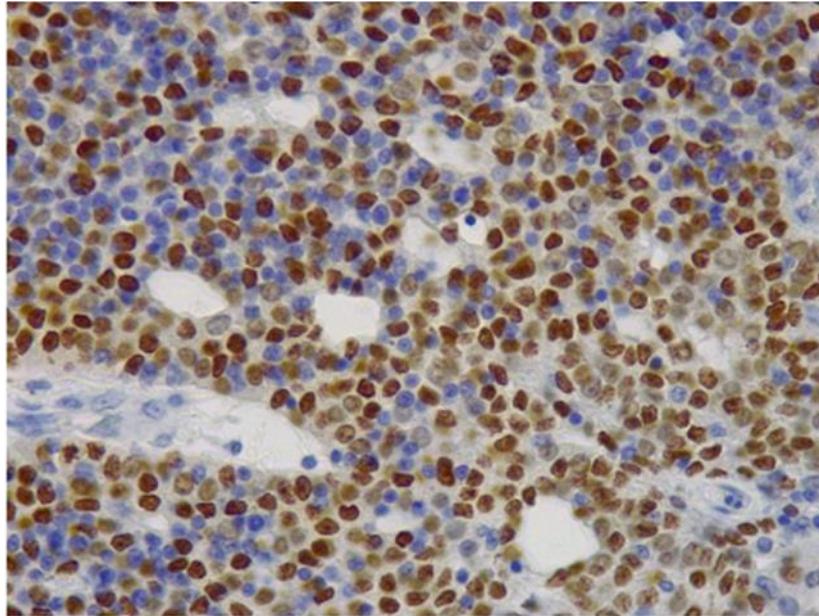
Fonte: VetMol, 2021.

Figura 8 – Timoma em cão, achados em exame imuno-histoquímico. Marcação acentuada para pancitoqueratina clone AE1AE3.



Revelação DAB, Obj. 10x. Fonte: VetMol, 2021.

Figura 9 – Timoma em cão, achados em exame imuno-histoquímico. Marcação acentuada para p63, clone 4A4.



Revelação DAB, Obj. 20x. Fonte: VetMol, 2021.

4.3 DISCUSSÃO

O timoma foi diagnosticado em uma cadela de 10 anos, sem raça definida, porte pequeno. O timoma é uma neoplasia incomum em cães e outras espécies domésticas, sem predileção por sexo ou raça, descrito principalmente em animais adultos e idosos, embora em cães a idade média de desenvolvimento deste tumor é justamente 10 anos (VALLI; BIENZLE, 2017).

O exame macroscópico revelou uma massa grande, com mais de 10 cm em uma das medidas, macia e com áreas friáveis, com focos císticos, ora contendo material gelatinoso amarronzado. Bandarra et al. (2000) descreveram também massas neoplásicas localizadas na região do mediastino, frequentemente císticas, podendo apresentar áreas necróticas.

A análise revelou proliferação de células epiteliais neoplásicas arredondada a poliédricas. Essas células se organizavam em arranjo predominantemente sólido, mas em vários locais foram observadas áreas com padrão mais folicular/cístico. Segundo a literatura, timomas apresentam as células epiteliais geralmente em formato alongado ou em fuso, e menos frequentemente redondas a poligonais, e que coram positivamente por citoqueratina. O padrão das células epiteliais pode ser descrito como sólido, trabecular, cribriforme, espiralado ou roseta. Já carcinomas de tireoide são geralmente sólidos, apresentando um padrão uniforme de folículos contendo colóide e áreas celulares compactas (VALLI; BIENZLE, 2017; ROSOL; MEUTEN, 2017). Devido a semelhança da análise microscópica com um arranjo tipicamente de tireoide, foi indicada a imuno-histoquímica. A confirmação do diagnóstico de timoma foi obtida pela imuno-histoquímica, que revelou ausência de imunomarcção para os marcadores de tireoide Tireoglobulina, Calcitonina, Pax-8 e Napsin A, enquanto houve forte marcação para citoqueratina e p63. A imuno-histoquímica é um meio diagnóstico de alta confiabilidade que pode determinar a origem celular através de marcadores específicos e deve ser cada vez mais usado na Medicina Veterinária (BANDARRA et al.; 2000).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estágio supervisionado no Laboratório Patologia Veterinária do Vale proporcionou um grande e importante aprendizado, devido à excelente rotina laboratorial e casuística variada, oferecendo assim uma ótima oportunidade de aperfeiçoamento teórico e prático em Patologia Veterinária.

Foi destacado com este trabalho a importância de exames complementares com a imuno-histoquímica na rotina diagnóstica, que neste caso foi o método necessário para chegada ao diagnóstico definitivo, sendo a histopatologia não conclusiva.

A experiência vivenciada neste período de estágio foi essencial para a formação, tanto profissional quanto pessoal, complementando, acrescentando e enriquecendo os conhecimentos adquiridos ao longo de toda a graduação, contribuindo assim para a formação completa em Medicina Veterinária.

REFERÊNCIAS

- AGRESTE, F.R. **Estudo quantitativo da vascularização do timo em cães**. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005. 118 p. 2005.
- BANDARRA, E. P. et al. Timoma em cão. Relato de caso. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 37, n. 5, p. 00-00, 2000.
- DOBSON, J. M.; LASCELLES, B. D. X. (ed). **BSAVA Manual of canine and feline Oncology**. 3. ed. England: British Small Animal Veterinary Association. c. 18. 2011.
- FIGHERA, R.A.; GRAÇA, D.L. Sistema hematopoético. In: SANTOS, R.L.; ALESSI, A.C. **Patologia veterinária**. 2. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016. Cap. 6, p. 407-486.
- FRY, M.M.; McGAVIN, M.D. Medula óssea, células sanguíneas e sistema linfático. In: ZACHARY, J.F. **Bases da patologia em veterinária**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2018. Cap 13, p. 701-773.
- HORTA, R.S. et al. Timoma canino associado a miastenia gravis. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 46, n. 1, p. 277, 2018.
- KÖNIG, H.E.; LIEBICH, H.G. **Anatomia dos animais domésticos - Textos e atlas colorido**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016. 824 p.
- LIMA, F. A.; CARNEIRO-SAMPAIO, M. **O papel do timo no desenvolvimento do sistema imune**. *Pediatria (São Paulo)*, v. 29, n. 1, p. 33-42, 2007.
- OLIVEIRA, T. E. et al. Timoma em cão: Relato de caso. **PUBVET**, v. 15, p. 188, 2021.
- ROSOL, T.J.; MEUTEN, D.J. Tumors of the endocrine glands. In: MEUTEN, D.J. **Tumors in domestic animals**. 5. ed. Ames: Iowa State Press, 2017. Cap. 18, p. 774-841.
- VALLI, V.E.; BIENZLE, D.; MEUTEN, D.J. Tumors of the hemolymphatic system. In: MEUTEN, D.J. **Tumors in domestic animals**. 5. ed. Ames: Iowa State Press, 2017. Cap. 7, p. 203-322.
- ZITZ, J. C. et al. Results of excision of thymoma in cats and dogs: 20 cases (1984-2005). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 232, n. 8, p. 1186-1192, 2008.