

MARINA YUMI KANADANI

**Índices inflamatórios em felinos portadores de sarcoma**

São Paulo

2023

MARINA YUMI KANADANI

## **Índices inflamatórios em felinos portadores de sarcoma**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

**Departamento:**

Cirurgia

**Área de concentração:**

Clínica Cirúrgica Veterinária

**Orientador:**

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Julia Maria Matera

São Paulo

2023

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

#### Catálogo na Publicação

Biblioteca Virgínie Buff D'Ápice da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da  
Universidade de São Paulo  
Ficha catalográfica gerada automaticamente com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Kanadani, Marina Yumi  
Índices inflamatórios em felinos portadores de sarcoma / Marina  
Yumi Kanadani ; orientador Julia Maria Matera .-- São Paulo, 2023.  
79 f. : il.

Dissertação (Mestrado em ciências - Programa de Pós-Graduação  
Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica Veterinária -  
Departamento de Cirurgia) - Faculdade de Medicina Veterinária e  
Zootecnia, Universidade de São Paulo, 2023.

1. Gatos. 2. Sarcoma de Aplicação. 3. NLR. 4. LMR. 5. PLR. I.  
Título.

Bibliotecária responsável pela estrutura de catalogação  
na publicação: Maria Aparecida Laet - CRB 5673-8.

# CERTIFICADO DA COMISSÃO DE ÉTICA



Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia Universidade de São Paulo

## Comissão de Ética no Uso de Animais

São Paulo, 07 de agosto de 2023  
CEUx N 8446110221

Ilmo(a). Sr(a).  
Responsável: Julia Maria Matera  
Área: Clínica Cirúrgica Veterinária

Título da proposta: "Índices inflamatórios de felinos portadores de sarcoma".

### Parecer Consubstanciado da CEUA FMVZ

A Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia Universidade de São Paulo, na reunião de 13/08/2021, **ANALISOU** e **APROVOU** a proposta acima referenciada. A partir desta data, é dever do pesquisador:

1. Comunicar toda e qualquer alteração.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da proposta.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.
4. **Relatórios parciais** de andamento deverão ser enviados **anualmente** à CEUA até a conclusão da proposta.

Prof. Dr. Marcelo Bahia Labruna  
Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais  
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia  
Universidade de São Paulo

Profa. Dra. Camilla Mota Mendes  
Vice-Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais  
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia  
Universidade de São Paulo

# CERTIFICADO DA COMISSÃO DE ÉTICA



Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia Universidade de São Paulo

*Comissão de Ética no  
Uso de Animais*

São Paulo, 7<sup>th</sup> August 2023

## CERTIFIED

We certify that the proposal entitled: "*Inflammatory indexes of felines afflicted with sarcoma*", protocol number CEUAX 8446110221 (ID 001885), under the responsibility Julia Maria Matera, agree with Ethical Principles in Animal Research adopted by Ethic Committee in the Use of Animals of School of Veterinary Medicine and Animal Science (University of São Paulo), and was approved in the meeting of day August 13, 2021.

Certificamos que a proposta intitulada: "*Índices inflamatórios de felinos portadores de sarcoma*", protocolado sob o CEUAX nº 8446110221, sob a responsabilidade de Julia Maria Matera, está de acordo com os princípios éticos de experimentação animal da Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia Universidade de São Paulo, e foi aprovado na reunião de 13 de agosto de 2021.

Prof. Dr. Marcelo Bahia Labruna  
Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais  
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia  
Universidade de São Paulo

Profa. Dra. Camilla Mota Mendes  
Vice-Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais  
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia  
Universidade de São Paulo

## FOLHA DE AVALIAÇÃO

Autor: KANADANI, Marina Yumi

Título: Índices inflamatórios em felinos portadores de sarcoma

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

### Banca Examinadora

Prof.Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof.Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof.Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Julgamento: \_\_\_\_\_

## DEDICATÓRIA

*Ao meu marido, Ugo.*

*À nossa família, Mitzi, Midori, Marie, Tchutchuco, Totoro e Muqui.*

*Aos meus pais, Ryuji e Alcione, irmãos, Lucas e Fernando, e sobrinhos,  
Guilherme, Mateus, Cecília, Tulipa, Nala, Kylie, Millie.*

*Por todo amor, paciência e apoio.*

## **AGRADECIMENTOS**

À Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Julia Maria Matera, pela referência, oportunidade e orientação durante todos estes anos.

À Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Cristina de Oliveira Massoco, pelo apoio e auxílio em diversos pontos da confecção deste trabalho.

À Dr.<sup>a</sup> Jessica Soares Garcia, pela gentileza em auxiliar na parte estatística do projeto.

À Dr.<sup>a</sup> Andressa Gianotti Campos Nitrini, pela disponibilidade em ajudar sempre que necessário durante a coleta de dados dos animais que fizeram parte da amostra estudada.

À Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Aline Magalhães Ambrósio, pela atenção e sugestões durante a escrita desta dissertação.

À secretária Livia dos Santos Gimenes, pela agilidade e competência em resolução dos problemas que surgiram durante os anos em que este projeto foi desenvolvido.

Aos tutores e aos animais que participaram do projeto, por contribuírem com a evolução científica da medicina veterinária e sem os quais esta pesquisa não seria possível.

A todos os colaboradores, funcionários, técnicos, enfermeiros e veterinários do Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, pela colaboração na coleta e armazenamento dos dados utilizados na elaboração deste projeto.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pelo auxílio financeiro para a realização deste trabalho.



## RESUMO

KANADANI, M.Y. **Índices inflamatórios em felinos portadores de sarcoma.** (Inflammatory indexes in felines with injection-site sarcoma.) 2023. 79 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

Sarcoma de aplicação felino (SAF) é o nome dado a um grupo de tumores mesenquimais que se desenvolvem pela administração injetável de medicações, localmente invasivo e pouco metastático, cujo tratamento consiste em cirurgia associada a quimioterapia e/ou radioterapia. Considerando que a resposta inflamatória sistêmica desempenha papel importante no desenvolvimento do microambiente tumoral favorável à oncogênese, foram propostos índices inflamatórios na medicina humana como marcadores prognósticos de diferentes tipos de câncer. Os principais índices são: neutrófilos-linfócitos (NLR), linfócitos-monócitos (LMR), plaquetas-linfócitos (PLR), índice prognóstico nutricional (PNI) e índice sistêmico inflamatório imune (SII). Embora existam diversos estudos sobre a utilidade destes marcadores em humanos, na medicina veterinária ainda faltam ensaios a respeito. Este trabalho buscou analisar retrospectivamente o prontuário de 53 animais hígidos e 53 animais com diagnóstico de sarcoma de aplicação felino atendidos no Serviço de Cirurgia de Pequenos Animais do Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, estabelecendo os seus índices inflamatórios segundo os exames de sangue disponíveis para então comparar seus valores. Adicionalmente, dentro do grupo portador de SAF, buscou-se correlacionar os índices com o diagnóstico imunohistoquímico, grau histopatológico, tempo livre de doença e tempo de sobrevivência. O objetivo foi determinar se os índices inflamatórios propostos seriam diferentes entre os grupos e se teriam valor preditivo para o prognóstico dos animais portadores de SAF.

Palavras-chave: Gatos. Sarcoma de aplicação. NLR. LMR. PLR.

## ABSTRACT

KANADANI, M.Y. **Inflammatory indexes in felines with injection-site sarcoma.** (Índices inflamatórios em felinos portadores de sarcoma). 2023. 79 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

Feline Injection Site Sarcoma (FISS) is the name given to a group of mesenchymal tumors that develop because of injectable drugs administration. These tumors are locally invasive and have low metastatic potential. The treatment for FISS involves surgery along with chemotherapy and/or radiation therapy. Considering that the systemic inflammatory response plays an important role in the development of the tumor microenvironment that promotes tumorigenesis, various inflammatory indices have been proposed in human medicine as prognostic markers for different types of cancer. The main indices include neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), prognostic nutritional index (PNI), and systemic immune-inflammatory index (SII). While there are several studies on the usefulness of these markers in humans, there is still a lack of research in veterinary medicine. The aim of this study was to retrospectively analyze the medical records of 53 healthy animals and 53 animals diagnosed with FISS, treated at the Service of Small Animals Surgery of the Veterinary Hospital of the Faculty of Veterinary Medicine and Animal Science of the University of São Paulo. The main goal was to determine their inflammatory indices based on available blood tests and then compare their values. Also, within the FISS group, the study aimed to correlate these indices with immunohistochemical diagnosis, histopathological grade, disease-free survival time, and overall survival time. The objective was to determine if the proposed inflammatory indices differed between the groups and if they had predictive value for the prognosis of animals with FISS.

Keywords: Cats. Injection-site sarcoma. NLR. LMR. PLR.

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>13</b>
<b>CAPÍTULO I</b> .....	<b>26</b>
RESUMO .....	28
ABSTRACT .....	29
INTRODUÇÃO .....	29
MATERIAL E MÉTODOS.....	30
RESULTADOS.....	31
DISCUSSÃO .....	35
AGRADECIMENTOS .....	38
CONFLITOS DE INTERESSE .....	38
REFERÊNCIAS.....	39
<b>CAPÍTULO II</b> .....	<b>43</b>
RESUMO .....	44
ABSTRACT .....	44
INTRODUÇÃO .....	45
MATERIAL E MÉTODO .....	46
RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	46
CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	55
AGRADECIMENTOS .....	55
CONFLITOS DE INTERESSE .....	55
REFERÊNCIAS.....	56
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>65</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>66</b>
ANEXO A – TABELAS .....	71

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Histograma com proporções de fêmeas e machos nos grupos controle e experimental.....	32
Gráfico 2: Boxplot com proporções segundo a idade dos animais nos grupos controle e experimental.....	32
Gráfico 3: Boxplot com proporções segundo o peso dos animais nos grupos controle e experimental.....	33
Gráfico 4: Boxplot com NLR dos grupos controle e experimental ( $p = 0,7462 \times 10^{-5}$ ).....	33
Gráfico 5: Boxplot com PLR dos grupos controle e experimental ( $p = 0,00015$ ). .....	34
Gráfico 6: Boxplot com SII dos grupos controle e experimental ( $p = 0,1176 \times 10^{-4}$ ).....	34
Gráfico 7: Boxplot com LMR dos grupos controle e experimental ( $p = 0,5022 \times 10^{-6}$ ).....	34
Gráfico 8: Boxplot com PNI dos grupos controle e experimental ( $p = 0,00052$ ). .....	35

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Grupo Controle.....	80
Tabela 2 – Grupo Experimental (índices inflamatórios e valores hematológicos).....	83
Tabela 3 – Grupo Experimental (demais dados).....	86

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APPLE	<i>Acute Patient Physiologic and Laboratory Evaluation Score</i> (Escore de Avaliação Laboratorial e Fisiológica de Pacientes Agudos)
BNLR	<i>Band Neutrophil-to-Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio</i> (Razão Neutrófilo em Banda-NLR).
CCECAI	<i>Canine Chronic Enteropathy Clinical Activity Index</i> (Índice de Atividade Clínica de Enteropatias Crônicas Caninas)
CMH	Cardiomiopatia Hipertrófica
DRC	Doença Renal Crônica
DVMM	Doença Valvar Mitral
ECC	Escore de Condição Corporal
FelV	Vírus da Leucemia Felina
FISS	<i>Feline Injection-Site Sarcoma</i> (Sarcoma de Aplicação Felino)
FIV	Vírus da Imunodeficiência Felina
FMVZ	Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia
IL	Interleucina
LMR	<i>Lymphocyte-to-Monocyte Ratio</i> (Razão Linfócitos-Monócitos)
MLR	<i>Monocyte-to-Lymphocyte Ratio</i> (Razão Monócitos-Linfócitos)
NK	<i>Natural Killer</i>
NLR	<i>Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio</i> (Razão Neutrófilos-Linfócitos)
PLR	<i>Platelet-to-Lymphocyte Ratio</i> (Razão Plaquetas-Linfócitos)
PLRi	<i>Macroplatelet-to-Lymphocyte Ratio</i> (Razão Macroplaquetas-Linfócitos)
PNI	<i>Prognostic Nutrition Index</i> (Índice Nutricional Prognóstico)
RM	Ressonância Magnética
SAF	Sarcoma de Aplicação Felino
SII	<i>Systemic Immune-Inflammation Index</i> (Índice Sistêmico Inflamatório Imune)
SIRS	<i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i> (Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica)
TC	Tomografia Computadorizada
TGF	<i>Tumor Growth Factor</i> (Fator de Crescimento Tumoral)

USP	Universidade de São Paulo
VAFSTF	<i>Vaccine-Associated Feline Sarcoma Task Force</i> (Força Tarefa para Sarcoma Felino Associado a Vacinas)
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> (Fator de Crescimento Vascular Endotelial)

## INTRODUÇÃO

Sarcoma de Aplicação Felino (SAF) é o nome dado a um grupo de tumores mesenquimais que se desenvolvem pela administração injetável de medicações, principalmente pela via subcutânea (DALECK, VARALLO, *et al.*, 2016). Embora a ocorrência de sarcomas associados a corpos estranhos e feridas em humanos e animais seja reconhecida por patologistas desde um relato inicial realizado por Virchow, em 1863, a incidência destas neoplasias associadas a agentes não vacinais (como antibióticos de longa ação, lufenuron, esteroides, material não absorvível e microchips) na maioria dos animais domésticos é muito pequena (HENDRICK, 2017). Foi a partir dos anos 1980, com o desenvolvimento das vacinas mortas com adjuvantes contra a raiva e o vírus da leucemia felina (FeLV), que a incidência dos sarcomas felinos cresceu e atingiu níveis alarmantes, levando ao primeiro relato de sarcoma de aplicação felino, em 1991, realizado por Hendrick e Goldschmidt (HENDRICK e GOLDSCHMIDT, 1991; HENDRICK, 2017; LIPTAK e CHRISTENSEN, 2020). É uma classe de tumores localmente agressivos, mas pouco metastáticos (DALECK, VARALLO, *et al.*, 2016). A completa excisão é crucial para o controle da doença em longo prazo, entretanto, há casos de recidiva local mesmo quando as margens excisadas estão histologicamente livres de células neoplásicas, sugerindo que fatores além da excisão completa estejam envolvidos na recidiva tumoral (CHITI, MARTANO, *et al.*, 2019).

O microambiente tumoral é composto por diversos componentes, incluindo células estromais, vasos sanguíneos em crescimento e infiltrado inflamatório, sendo importante para o desenvolvimento e comportamento de diferentes tipos de câncer (GALDIERO, BONAVIDA, *et al.*, 2013). A resposta inflamatória crônica contribui para a composição de um microambiente favorável ao desenvolvimento de tumores, sendo um fator importante para o seu crescimento (TEMPLETON, MCNAMARA, *et al.*, 2014; LU, YU, *et al.*, 2023). Desta forma, índices inflamatórios têm sido estudados em medicina para compor um perfil imune que visa avaliar o nível de inflamação sistêmica do paciente (HANAHAN e WEINBERG, 2011; GUTHRIE, CHARLES e ROXBURGH, 2013). Os principais índices inflamatórios estudados consistem nas razões neutrófilos-linfócitos (NLR – *neutrophil-to-lymphocyte ratio*), linfócitos-monócitos (LMR –



*lymphocyte-to-monocyte ratio*) e plaquetas-linfócitos (PLR – *platelet-to-lymphocyte ratio*), no índice nutricional prognóstico (PNI – *prognostic nutrition index*) e no índice sistêmico inflamatório imune (SII – *systemic immune-inflammation index*) (TEMPLETON, MCNAMARA, *et al.*, 2014; NISHIJIMA, MUSS, *et al.*, 2015; TEMPLETON, ACE, *et al.*, 2014; SUN, CHEN, *et al.*, 2014; YANG, CHANG, *et al.*, 2018).

## SARCOMA DE APLICAÇÃO FELINO

O primeiro estudo a relacionar as vacinas com o surgimento destes sarcomas foi realizado por Hendrick e Goldschmidt, da Universidade da Pensilvânia, nos Estados Unidos (HENDRICK e GOLDSCHMIDT, 1991). O aumento considerável no número de casos levou ao desenvolvimento da *Vaccine-Associated Feline Sarcoma Task Force* (VAFSTF), em 1996, com o objetivo de aprofundar as pesquisas sobre o tema (AVMA, 2001). Estudos epidemiológicos posteriores relacionaram o aumento da incidência destes sarcomas com as mudanças nas práticas veterinárias da época, principalmente com o uso de vacinas inativadas, que exigem o uso de adjuvantes, como as vacinas contra raiva e FeLV, tendo-se observado alteração dos locais de maior incidência dos SAF após a publicação das diretrizes da VAFSTF (LIPTAK e CHRISTENSEN, 2020; SHAW, KENT, *et al.*, 2009).

A maioria destes tumores está associada à aplicação das vacinas polivalente, antirrábica e FeLV, embora outros medicamentos e até mesmo aplicação de solução fisiológica por via subcutânea tenham sido relacionados ao seu desenvolvimento (DALECK, VARALLO, *et al.*, 2016). A patogenia ainda não está estabelecida, mas a hipótese mais aceita é a de que os SAF se desenvolvam a partir de uma reação inflamatória a um agente indutor que leva a proliferação descontrolada de fibroblastos e miofibroblastos e eventual formação da neoplasia, associada ou não a fatores imunológicos (LIPTAK e CHRISTENSEN, 2020). Desta forma, embora não haja comprovação de que determinado tipo de vacina esteja associado a um risco aumentado de desenvolvimento de SAF, vacinas sem adjuvante estão associadas a menor inflamação tecidual quando comparadas àquelas com adjuvante, o que poderia apresentar um risco maior destas induzirem estes tipos de tumores (LIPTAK e

CHRISTENSEN, 2020). De acordo com Martano, Morello e Buracco (2011), as aplicações realizadas no mesmo local aumentam drasticamente a chance de desenvolvimento neoplásico. Gatos vacinados apresentam probabilidade 50% maior em relação àqueles que não receberam nenhuma imunização, enquanto a administração de três ou mais injeções podem ser responsáveis por um incremento de 175% na ocorrência de sarcomas (MARTANO, MORELLO e BURACCO, 2011).

Os felinos possuem uma maior tendência a responder à inflamação por proliferação fibroblástica culminando com formação tumoral quando comparados com cães, embora sarcomas de aplicação tenham sido relatados em outras espécies, como cães e coelhos (LADLOW, 2013). Um estudo avaliou 80 animais que haviam apresentado SAF e concluiu que, gatos com tumores que exibiam p53 (gene supressor de tumores) citoplasmático tinham intervalo de recidiva menor do que aqueles que apresentavam p53 nuclear (HERSHEY, DUBIELZIG, *et al.*, 2005). A incidência destes tumores varia de 1 a 10 em cada 10.000 gatos vacinados, com o período de surgimento após a aplicação variando de 4 semanas a 10 anos, (HENDRICK, 2017; DALECK, VARALLO, *et al.*, 2016). Em geral, são mais jovens os gatos com sarcoma de aplicação do que aqueles com outros tipos de sarcoma, tendo sido observado um pico de apresentação em animais com 6 a 7 anos de idade e outro em animais com 10 a 11 anos de idade (LADLOW, 2013). Enquanto os outros sarcomas têm início na derme, os SAF costumam ocorrer no tecido subcutâneo e podem ser de diferentes tipos, incluindo fibrossarcoma, rabdomiossarcoma, osteossarcoma extraesquelético, condrossarcoma e sarcoma histiocítico (LADLOW, 2013; LIPTAK e CHRISTENSEN, 2020). A apresentação mais típica é a de um tumor circunscrito, firme, com crescimento rápido, altamente infiltrativo e aderido à musculatura, podendo apresentar ulceração (DALECK, VARALLO, *et al.*, 2016). Pode-se observar agregados linfocitários na periferia tumoral e necrose está frequentemente presente (GIUDICE, STEFANELLO, *et al.*, 2010). Embora seja localmente agressivo, com alto índice de recidiva local (46%), apresenta índice de metástases relativamente baixo (10 a 25 %), sendo que estas ocorrem mais frequentemente nos pulmões (DALECK, VARALLO, *et al.*, 2016).

O diagnóstico definitivo é feito através do exame histopatológico, sendo difícil a diferenciação de inflamação pós-vacinal e SAF apenas no exame citológico (LIPTAK e CHRISTENSEN, 2020). O diagnóstico por imagem é fundamental para o estadiamento destes sarcomas, devendo-se realizar radiografia de tórax (três projeções) e ultrassonografia abdominal em busca de metástases (LADLOW, 2013). Ressonância magnética (RM) e tomografia computadorizada (TC) proporcionam precisão quanto às dimensões do tumor e o comprometimento das estruturas adjacentes, sendo que a TC contrastada permite determinar o tamanho real do tumor, que pode ser o dobro do tamanho da mensuração manual durante o exame físico do paciente (TRAVETTI, GIANCAMILLO, *et al.*, 2013).

O tratamento de eleição é a cirurgia agressiva, com margens laterais de 3 a 5 cm e um plano fascial profundo quando a extensão da doença for baseada em TC contrastada, ou margens laterais de 5 cm com dois planos fasciais profundos em caso contrário, devendo-se remover estruturas ósseas adjacentes caso estejam comprometidas (LIPTAK e CHRISTENSEN, 2020; ZABIELSKA-KOCZYWAS, WOJTALEWICZ e LECHOWSKI, 2017). Entretanto, pode ocorrer recidiva local mesmo quando as margens estão histologicamente livres de células neoplásicas, sugerindo que fatores além da excisão completa podem estar envolvidos na recidiva tumoral (CHITI, MARTANO, *et al.*, 2019).

A quimioterapia pode ser associada como terapia adjuvante ou tratamento paliativo, podendo reduzir o índice de recidivas locais e metástases nos casos de tumores pequeno, além de reduzir a massa tumoral quando utilizada antes do procedimento cirúrgico em tumores grandes (DALECK, VARALLO, *et al.*, 2016). A radioterapia é indicada nos casos em que o tumor não tenha sido completamente removido ou é inoperável, podendo aumentar a duração da remissão, mas não parece interferir na sobrevida (DALECK, VARALLO, *et al.*, 2016). A eletroquimioterapia e a imunoterapia tem sido investigada como opções de tratamento, apresentando resultados promissores. Em um estudo realizado por Spugnini e colaboradores (2006), gatos com sarcomas de tecidos moles foram divididos em grupos que receberiam cirurgia ou cirurgia associada a eletroquimioterapia com 2 diferentes protocolos. Foi observado tempo médio de recidiva de 4 meses para o grupo submetido apenas a cirurgia, 12 meses para o

grupo que recebeu eletroquimioterapia intraoperatória e 19 meses para o grupo que recebeu eletroquimioterapia pós-operatória (SPUGNINI, BALDI, *et al.*, 2007). Em relação à imunoterapia, o uso de vírus recombinante expressando interleucina-2 (IL-2) se mostrou promissor em estudos associando cirurgia com braquiterapia. Em um estudo, o grupo com apenas cirurgia e braquiterapia apresentou recidiva local de 61% contra 39% do grupo que associou o tratamento a IL-2 humana com vírus vaccinia como vetor e 28% daquele que associou com a IL-2 felina com poxvirus como vetor (JOURDIER, MOSTE, *et al.*, 2003). Posteriormente, outros pesquisadores conseguiram altos intervalos livre de doença com o uso de um canarypox vírus recombinante expressando IL-2 como tratamento adjuvante de fibrossarcoma associado a cirurgia e braquiterapia (JAS, SOYER, *et al.*, 2015).

### ÍNDICES INFLAMATÓRIOS

A diversidade dos tipos histopatológicos descritos como SAF e sua possível etiogenia associada à inflamação crônica sugerem que alterações no microambiente pericelular possam estar relacionadas com a gênese neoplásica (LU, YU, *et al.*, 2023). Desta forma, índices inflamatórios vêm sendo estudados em medicina e em medicina veterinária para compor um perfil imune que avalia o estado de inflamação sistêmica do paciente (HANAHAN e WEINBERG, 2011; GUTHRIE, CHARLES e ROXBURGH, 2013). Diversos estudos demonstraram o potencial destes indicadores inflamatórios como marcadores prognósticos em tumores sólidos malignos em humanos (ZHENG, ZOU, *et al.*, 2017; YANG, GUO, *et al.*, 2019; HAN, WANG, *et al.*, 2016; LOLLI, CAFFO, *et al.*, 2016).

Os principais índices inflamatórios são as razões neutrófilos-linfócitos (NLR – *neutrophil-to-lymphocyte ratio*), linfócitos-monócitos (LMR – *lymphocyte-to-monocyte ratio*) e plaquetas-linfócitos (PLR – *platelet-to-lymphocyte ratio*), que são marcadores associados a prognóstico em diferentes tipos de tumores (TEMPLETON, MCNAMARA, *et al.*, 2014; GUO, HAN, *et al.*, 2018; GONG, JIANG, *et al.*, 2019; NISHIJIMA, MUSS, *et al.*, 2015; TEMPLETON, ACE, *et al.*, 2014). O índice nutricional prognóstico (PNI – *prognostic nutrition index*) também já se mostrou um marcador prognóstico útil em alguns tipos de câncer (MOHRI, INOUE, *et al.*, 2013; ZHENG, ZOU, *et al.*, 2017; SUN, CHEN, *et al.*, 2014). O

índice sistêmico inflamatório imune (SII – *systemic immune-inflammation index*) é um marcador mais recente que também tem sido reconhecido como importante para estabelecer o prognóstico de hepatocarcinoma, câncer de células renais e colorretal (LOLLI, CAFFO, *et al.*, 2016; ZHENG, ZOU, *et al.*, 2017; YANG, GUO, *et al.*, 2019; YANG, CHANG, *et al.*, 2018).

Os índices inflamatórios são calculados segundo as seguintes equações:

$$NLR = \frac{N}{L} \rightarrow \text{onde } N = \text{n}^\circ \text{ de neutrófilos e } L = \text{n}^\circ \text{ de linfócitos}$$

$$LMR = \frac{L}{M} \rightarrow \text{onde } L = \text{n}^\circ \text{ de linfócitos e } M = \text{n}^\circ \text{ de monócitos}$$

$$PLR = \frac{P}{L} \rightarrow \text{onde } P = \text{n}^\circ \text{ de plaquetas e } L = \text{n}^\circ \text{ de linfócitos}$$

$$PNI = A + 5 \times L \rightarrow \text{onde } A = \text{nível de albumina e } L = \text{n}^\circ \text{ de linfócitos}$$

$$SII = P \frac{N}{L} \rightarrow \text{onde } P = \text{n}^\circ \text{ de plaquetas, } N = \text{n}^\circ \text{ de neutrófilos e } L = \text{n}^\circ \text{ de}$$

linfócitos

#### Razão Neutrófilo-Linfócito (NLR)

Neutrófilos desempenham um papel importante na resposta imune inata, incluindo a eliminação direta de patógenos por meio de fagocitose, a liberação de uma variedade de citocinas e a ativação de células T, enquanto os linfócitos são considerados a principal linha do sistema imune adaptativo (LIU, SHEN, *et al.*, 2016; HWANG, SHIN, *et al.*, 2017). Os neutrófilos podem agir como leucócitos promotores de tumores, capazes de estimular a resposta imune antitumoral, participar da cascata metastática, agir na angiogênese, por meio da secreção de fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), e promover liberação de células tumorais e endoteliais na circulação, assim contribuindo para reprogramar a resposta inflamatória de forma a promover o crescimento tumoral (GALDIERO, BONAVITA, *et al.*, 2013; BALKWILL e MANTOVANI, 2012). Em medicina, linfopenia é frequentemente observada em pacientes com câncer avançado e foi documentada como fator prognóstico negativo para sobrevida em câncer de mama metastático e sarcoma de tecidos moles avançado (RAY-COQUARD, CROPET, *et al.*, 2009). O NLR reflete o equilíbrio entre as respostas inata (contagem de neutrófilos) e adaptativa (contagem de linfócitos). Desta forma, o NLR foi proposto como um indicador de inflamação

sistêmica (BUONACERA, STANCANELLI, *et al.*, 2022; HWANG, SHIN, *et al.*, 2017).

Em humanos, pesquisas já apontaram a aplicabilidade do NLR como marcador prognóstico na severidade e prognóstico de diversos tipos de câncer e (GUTHRIE, CHARLES e ROXBURGH, 2013; GUO, HAN, *et al.*, 2018; YANG, GUO, *et al.*, 2019; ZHENG, ZOU, *et al.*, 2017; KESKIN, KAYA, *et al.*, 2016; ERRE, PALIOGIANNIS, *et al.*, 2019; VALGA, MONZÓN, *et al.*, 2019; CHAN e ROUT, 2020). Além disso, o NLR serviu à mesma finalidade de previsão de severidade de outras doenças como tireoidite autoimune, artrite reumatoide, doença renal e, mais recentemente, COVID-19 (KESKIN, KAYA, *et al.*, 2016; ERRE, PALIOGIANNIS, *et al.*, 2019; VALGA, MONZÓN, *et al.*, 2019; CHAN e ROUT, 2020). Uma meta-análise levando em conta 40.559 pacientes com tumores sólidos concluiu que altos valores de NLR estão associados a menor tempo de sobrevida (TEMPLETON, MCNAMARA, *et al.*, 2014). Estudos em animais demonstraram que o NLR pode servir como importante marcador prognóstico em diferentes tipos de enfermidades, especialmente em doenças neoplásicas. Em cães, pesquisadores observaram aumento nos valores de NLR em cães com neoplasias malignas (REJEC, BUTINAR, *et al.*, 2017; DAVIES, SZLADOVITS, *et al.*, 2017; SKOR, FUCHS-BAUMGARTINGER, *et al.*, 2016), podendo variar inclusive de forma proporcional ao nível de malignidade dos mastocitomas (MACFARLANE, MACFARLANE, *et al.*, 2016). O NLR também serviu como marcador de gravidade dos casos de doença inflamatória intestinal dos cães de outro estudo (BENVENUTI, PIERINI, *et al.*, 2020). Em uma amostra de 34 gatas com tumores mamários, os animais que apresentavam valores altos de NLR antes da cirurgia tiveram importante redução no tempo de sobrevida (NAITO, YUKI, *et al.*, 2020). Outra pesquisa comparou os índices inflamatórios e parâmetros hematológicos de 82 gatos com diagnóstico confirmado de sarcoma de aplicação felino com as taxas de recidiva local e concluiu que o NLR, assim como a contagem de leucócitos e neutrófilos, poderiam servir como indicadores de um maior risco de recidiva local deste tipo de tumor (CHITI, MARTANO, *et al.*, 2019).

### Razão Linfócito-Monócito (LMR)

Monócitos e macrófagos têm diversas funções, como defesa contra bactérias e vírus, remoção de células e debris por fagocitose e eliminação de células tumorais e infectadas por vírus (LATIMER e RAKICH, 1989). Monocitose, assim como neutrofilia e linfopenia, já foram alterações individualmente identificadas como preditivas de sobrevida em pacientes com doenças inflamatórias e neoplasias (WILCOX, RISTOW, *et al.*, 2011). Enquanto os linfócitos são considerados um reflexo da homeostase do sistema imune, os monócitos são tidos como marcadores do microambiente tumoral (MARCONATO, MARTINI, *et al.*, 2015).

Pesquisas em medicina apontaram o LMR como marcador prognóstico para pacientes com diversos tipos de câncer, como o de pâncreas, colorretal, esofágico e de cabeça e pescoço (HU, MA e HU, 2018; TAN, FU, *et al.*, 2018; HU, LIU, *et al.*, 2018; KANA, HOMMA, *et al.*, 2016). Em meta-análise com 11.197 pacientes com tumores sólidos, baixos valores de LMR estavam relacionados a menor tempo de sobrevida (NISHIJIMA, MUSS, *et al.*, 2015). Dois estudos com cães associaram valores altos de LMR com maior tempo de sobrevida em pacientes com linfoma difuso de células grandes B (DAVIES, SZLADOVITS, *et al.*, 2017; MARCONATO, MARTINI, *et al.*, 2015). Outro estudo observou que cães portadores de mastocitoma com altos valores de LMR apresentaram maiores tempo livre de doença e tempo de sobrevida (SKOR, FUCHS-BAUMGARTINGER, *et al.*, 2016).

### Razão Plaqueta-Linfócito (PLR)

As plaquetas desempenham papel importante na homeostase e na inflamação, tendo correlação direta com a defesa antimicrobiana do indivíduo e indução de inflamação e reparação tecidual, pois realizam fagocitose e modulam a função leucocitária (REJEC, BUTINAR, *et al.*, 2017; NEUMANN, 2021).

Estudos em humanos apontam que o PLR pode ser um marcador confiável para o prognóstico de pacientes com câncer em estado avançado e também em artrite reumatoide, doença renal e COVID-19 (HAN, WANG, *et al.*, 2016; LI, ZHOU, *et al.*, 2018; ERRE, PALIOGIANNIS, *et al.*, 2019; VALGA,

MONZÓN, *et al.*, 2019; CHAN e ROUT, 2020). Após uma revisão sistemática e meta-análise de 12.754 pacientes com tumores sólidos, um grupo de pesquisadores concluiu que altos valores de PLR estavam associados a menor tempo de sobrevida (TEMPLETON, ACE, *et al.*, 2014). Em medicina veterinária, dois estudos avaliando cães não encontraram grandes diferenças entre grupos hígidos e doentes utilizando este marcador (REJEC, BUTINAR, *et al.*, 2017; PIERINI, ESPOSITO, *et al.*, 2021).

### Índice Nutricional Prognóstico (PNI)

PNI foi proposto como um índice preditivo de risco cirúrgico em pacientes com câncer malnutridos submetidos a cirurgias gastrointestinais (ONODERA, GOSEKI e KOSAKI, 1984). A redução dos níveis de albumina é um fator prognóstico negativo em seres humanos, mas há controvérsias em relação à patogênese da hipoalbuminemia nestes pacientes, podendo ocorrer por malnutrição, hepatopatias, síndrome nefrótica, doenças intestinais ou resposta aguda a doenças ou lesões (SITGES-SERRA e FRANCH-ARCAS, 2001). Além disso, reduções nos níveis de albumina podem ser mascarados por hemoconcentração decorrente de desidratação. Um estudo correlacionou o escore de condição corporal (ECC) de cães e gatos com níveis séricos de albumina e encontrou relação entre os valores de gatos, mas não de cães, indicando a possível utilidade da mensuração dos níveis de albumina como indicadores de condição corporal na espécie felina (CHANDLER e GUNN-MOORE, 2004).

Uma meta-análise com 3.414 pacientes com diferentes tipos de câncer apontou que o PNI pode ser um bom marcador prognóstico, principalmente em casos de carcinomas de sistema digestório (SUN, CHEN, *et al.*, 2014). Outra meta-análise avaliou 5.085 pacientes com câncer de pulmão e concluiu que baixos níveis de PNI estavam correlacionados com reduzido tempo de sobrevida (LI, YUAN, *et al.*, 2018). Não foram encontrados estudos em medicina veterinária avaliando este índice.



## Índice Sistêmico Inflamatório Imune (SII)

Seguindo o raciocínio de que a inflamação sistêmica poderia ser avaliada pela presença de trombocitose, neutrofilia e linfopenia, o SII foi proposto para avaliar os três parâmetros de forma conjunta, encontrando-se correlação entre altos valores do índice e maiores índices de recidiva e menor tempo de sobrevida em pacientes com carcinoma hepatocelular (HU, YANG, *et al.*, 2014).

O SII foi apontado como potencial marcador prognóstico em pacientes com câncer gástrico, de células renais metastáticas e de próstata metastático resistente à castração em humanos (ZHENG, ZOU, *et al.*, 2017; LOLLI, BASSO, *et al.*, 2016; LOLLI, CAFFO, *et al.*, 2016). Em medicina veterinária, um estudo avaliou o SII de pacientes com melanoma oral tratados com imunoterapia associada e não associada a quimioterapia metronômica, mas não encontrou diferenças significativas entre animais avaliados (GARCIA, NOWOSH, *et al.*, 2022).

# **CAPÍTULO I**

## **AVALIAÇÃO RETROSPECTIVA DOS ÍNDICES INFLAMATÓRIOS EM GATOS PORTADORES DE SARCOMA DE APLICAÇÃO**

**Avaliação retrospectiva dos índices inflamatórios em gatos portadores de sarcoma de aplicação**

Retrospective evaluation of inflammatory indices in cats with feline injection-site sarcoma

KANADANI, M.Y.<sup>1</sup>; NITRINI, A.G.C.<sup>1</sup>; MASSOCO, C.O.<sup>2</sup>; MATERA, J.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Cirurgia (VCI) da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ) da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

<sup>2</sup> Departamento de Patologia (VPT) da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ) da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

## RESUMO

Sarcoma de aplicação felino (SAF) é o nome dado a um grupo de tumores mesenquimais que se desenvolvem pela administração injetável de medicações, localmente invasivo e pouco metastático. Considerando que a resposta inflamatória sistêmica desempenha papel importante no desenvolvimento do microambiente tumoral favorável à oncogênese, foram propostos índices inflamatórios na medicina humana como marcadores prognósticos de diferentes tipos de câncer, como as razões neutrófilo-linfócito (NLR – neutrophil-to-lymphocyte ratio), linfócito-monócito (LMR – lymphocyte-to-monocyte ratio) e plaqueta-linfócito (PLR – platelet-to-lymphocyte ratio), no índice nutricional prognóstico (PNI – prognostic nutrition index) e no índice sistêmico inflamatório imune (SII – systemic immune-inflammation index). Embora existam diversos estudos sobre a utilidade destes marcadores em humanos, na medicina veterinária ainda faltam ensaios a respeito.

O objetivo deste trabalho foi avaliar retrospectivamente o perfil imune de 53 felinos hígidos e 53 felinos portadores de SAF, sem raça definida, de ambos os sexos, qualquer idade e peso, atendidos no serviço de cirurgia de pequenos animais do hospital veterinário da instituição. Observou-se que animais com sarcoma possuíam maiores valores de NLR ( $p < 0,0001$ ), PLR ( $p = 0,00015$ ) e SII ( $p < 0,0001$ ), e menores valores de LMR ( $p < 0,0001$ ) e PNI ( $p = 0,00052$ ), resultados compatíveis com os estudos na medicina. A análise estatística também demonstrou diferença significativa quanto à idade e peso entre os grupos. Desta forma, embora estudos com amostras maiores e mais uniformes sejam necessários para avaliar a utilidade dos índices inflamatórios como marcadores prognósticos, foi possível observar diferença importante entre os valores de felinos hígidos e felinos portadores de SAF, demonstrando a possibilidade de que se alterem de forma análoga à observada em humanos também na espécie felina.

Palavras-chave: Neutrófilos. Linfócitos. NLR. LMR. PLR.

## **ABSTRACT**

Feline injection-site sarcoma (FISS) is the term used to describe a group of mesenchymal tumors that develop through injectable medication administration, locally invasive and with low metastatic potential. Considering that the systemic inflammatory response plays an important role in the development of the tumor microenvironment that promotes tumorigenesis, various inflammatory indices have been proposed in human medicine as prognostic markers for different types of cancer, such as neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), prognostic nutrition index (PNI), and systemic immune-inflammation index (SII). While there have been numerous studies on the utility of these markers in humans, there is still a lack of trials in veterinary medicine.

The aim of this study was to retrospectively evaluate the immune profile of 53 healthy felines and 53 felines with FISS, of mixed breed, of both sexes, any age, and weight, treated at the small animal surgery department of the veterinary hospital. It was observed that animals with sarcoma had higher values of NLR ( $p < 0.0001$ ), PLR ( $p = 0.00015$ ), and SII ( $p < 0.0001$ ), and lower values of LMR ( $p < 0.0001$ ) and PNI ( $p = 0.00052$ ), consistent with studies in human medicine. The statistical analysis also demonstrated a significant difference in age and weight between the groups. Thus, although studies with larger and more uniform samples are needed to assess the utility of inflammatory indices as prognostic markers, it was possible to observe a significant difference between the values of healthy felines and felines with FISS, suggesting the possibility that they may change similarly to what is observed in humans, also in cats.

Keywords: Neutrophils. Lymphocytes. NLR. LMR. PLR.

## **INTRODUÇÃO**

O sarcoma de aplicação felino (SAF) é um grupo de tumores mesenquimais localmente agressivo que se desenvolve principalmente pela administração subcutânea de medicações. Apresenta taxa de até 46% de recidiva local e índice de metástase relativamente baixo (10 a 25%) (DALECK *et al.*, 2016). O microambiente tumoral e a resposta inflamatória sistêmica

desempenham um papel importante no desenvolvimento e na progressão do câncer (TEMPLETON *et al.*, 2014a). Os índices inflamatórios estudados em medicina compõem um perfil imune que avalia principalmente parâmetros inflamatórios do paciente (HANAHAN e WEINBERG, 2011; GUTHRIE, CHARLES e ROXBURGH, 2013).

Diversos estudos demonstraram o potencial dos indicadores inflamatórios como marcadores prognósticos de tumores em humanos (ZHENG *et al.*, 2017; YANG *et al.*, 2019; HAN *et al.*, 2016; LOLLI *et al.*, 2016), como as razões neutrófilo-linfócito (NLR –neutrophil-to-lymphocyte ratio), linfócito-monócito (LMR – lymphocyte-to-monocyte ratio) e plaqueta-linfócito (PLR – platelet-to-lymphocyte ratio), o índice nutricional prognóstico (PNI – prognostic nutrition index) e o índice sistêmico inflamatório imune (SII – systemic immune-inflammation index) (TEMPLETON *et al.*, 2014a; TEMPLETON *et al.*, 2014b; NISHIJIMA *et al.*, 2015; SUN *et al.*, 2014; YANG *et al.*, 2018). Nas plataformas consultadas (PubMed, Google Scholar e Science Direct), foram encontrados estudos somente com NLR, LMR e PLR em cães e gatos (BOJARSKI, 2022; GORI *et al.*, 2021; CHITI *et al.*, 2020;).

O objetivo deste estudo foi estabelecer retrospectivamente o perfil imune de pacientes portadores de Sarcoma de Aplicação Felino atendidos no hospital veterinário da FMVZUSP e comparar os índices inflamatórios entre animais doentes e sadios. A hipótese é que os índices inflamatórios sejam significativamente diferentes entre os grupos analisados.

## **MATERIAL E MÉTODO**

Este estudo foi analisado e aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da instituição sob o protocolo de número 446110221/2021.

O estudo foi realizado de forma retrospectiva, avaliando os exames laboratoriais de 106 gatos admitidos no hospital veterinário da FMVZ-USP, pertencentes a dois grupos:

Grupo 1 (G1) 53 gatos hígidos, de qualquer idade e sexo, sem raça definida, encaminhados ao hospital para realizar cirurgias eletivas de ovariectomia ou orquiectomia, entre fevereiro de 2021 e janeiro de 2022. Os animais foram considerados hígidos por meio da anamnese, exame físico, e

valores dos exames de hemograma e bioquímicos dentro dos parâmetros preconizados para a espécie.

Grupo 2 (G2) 53 gatos de qualquer idade e sexo, sem raça definida, com diagnóstico de SAF, atendidos entre janeiro de 2005 a julho de 2018. Os índices inflamatórios foram calculados a partir dos exames hematológicos destes pacientes, de acordo com as seguintes equações:

1)  $NLR = \frac{N}{L} \rightarrow N = \text{n}^\circ \text{ de neutrófilos e } L = \text{n}^\circ \text{ de linfócitos};$

2)  $LMR = \frac{L}{M} \rightarrow L = \text{n}^\circ \text{ de linfócitos e } M = \text{n}^\circ \text{ de monócitos};$

3)  $PLR = \frac{P}{L} \rightarrow P = \text{n}^\circ \text{ de plaquetas e } L = \text{n}^\circ \text{ de linfócitos};$

4)  $PNI = 10 \times A + 0,005 \times L \rightarrow A = \text{valor de albumina (g/dL) e } L = \text{n}^\circ \text{ de linfócitos};$

5)  $SII = P \times \frac{N}{L} \rightarrow P = \text{n}^\circ \text{ de plaquetas, } N = \text{n}^\circ \text{ de neutrófilos e } L = \text{n}^\circ \text{ de linfócitos.}$

Inicialmente, realizou-se avaliação estatística por meio do Teste de Kolmogorov-Smirnov, para demonstrar que a maioria das amostras apresentava distribuição não normal, e então foi realizado o Teste de Mann-Whitney (Wilcoxon) para avaliação da homogeneidade da amostra e comparação entre os grupos. Considerou-se um nível de 5% de significância estatística ( $p < 0,05$ ).

## RESULTADOS

Os testes demonstraram que não houve diferença estatística entre as amostras em relação ao sexo dos animais ( $p = 0,074$ ) (Gráfico 1), indicando uniformidade dos dois grupos em relação a esta variável.

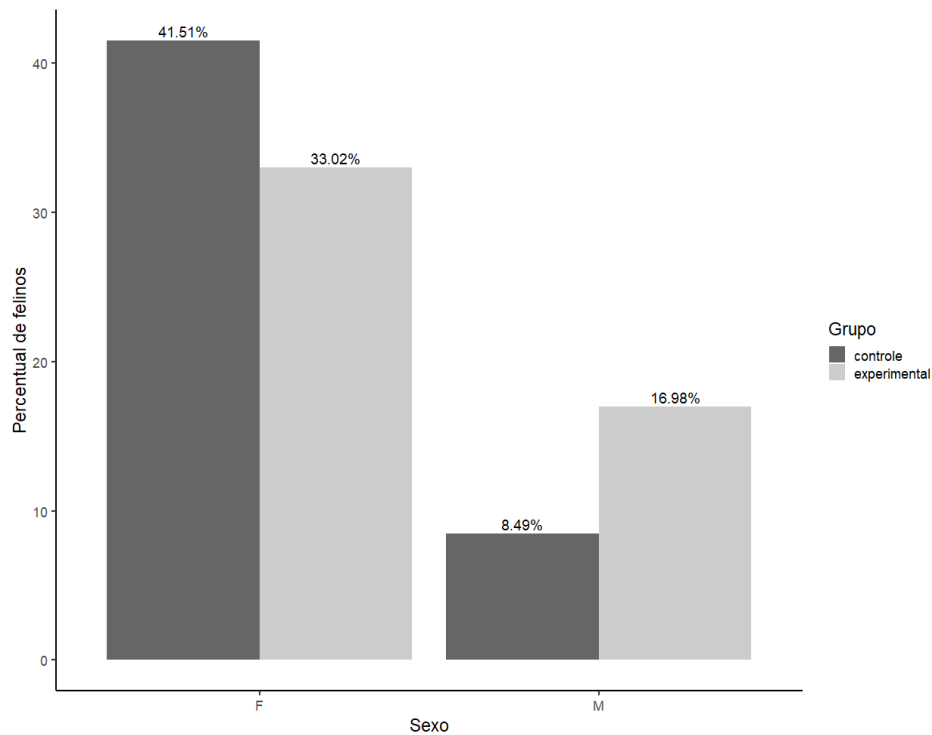


Gráfico 1: Histograma com proporções de fêmeas e machos nos grupos controle e experimental.

Na análise de idade, observou-se diferença significativa entre os grupos controle e experimental ( $p < 0,001$ ) (Gráfico 2), indicando que o grupo 2 possuía animais significativamente mais velhos do que o grupo 1. Foi observada diferença significativa em relação ao peso dos animais ( $p < 0,001$ ) (Gráfico 3), indicando que o grupo 2 possuía animais com maior peso quando comparados ao grupo 1.

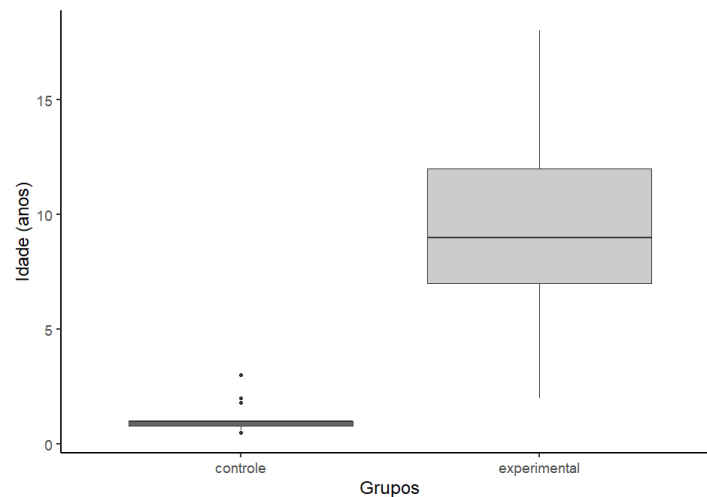


Gráfico 2: Boxplot com proporções segundo a idade dos animais nos grupos controle e experimental.



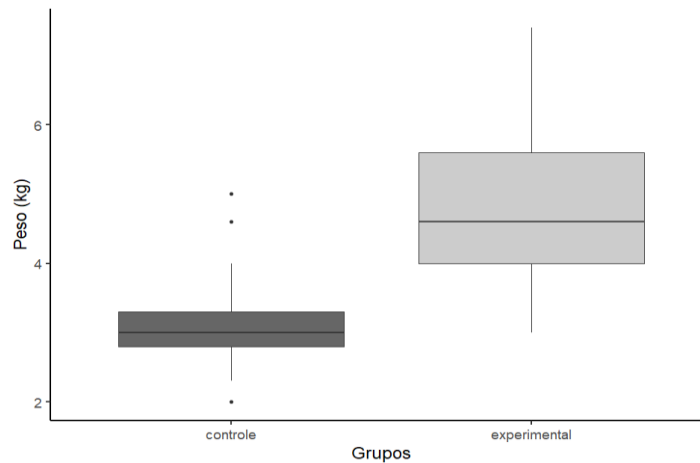


Gráfico 3: Boxplot com proporções segundo o peso dos animais nos grupos controle e experimental.

Em relação aos índices inflamatórios, o grupo 2 apresentou valores significativamente maiores de NLR ( $p < 0,0001$ ), PLR ( $p = 0,0002$ ) e SII ( $p < 0,00015$ ) (Gráficos 4, 5 e 6). Os valores de LMR e PNI do grupo 2 foram significativamente menores do que os do grupo 1 ( $p < 0,0001$  e  $p = 0,00052$ , respectivamente) (Gráficos 7 e 8).

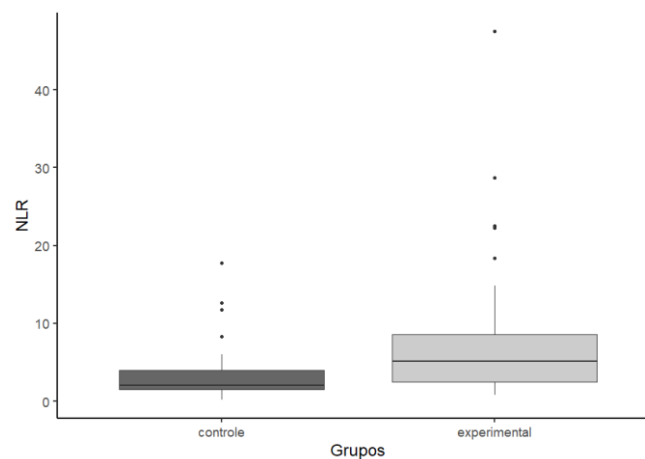


Gráfico 4: Boxplot com NLR dos grupos controle e experimental ( $p = 0,7462 \times 10^{-5}$ ).

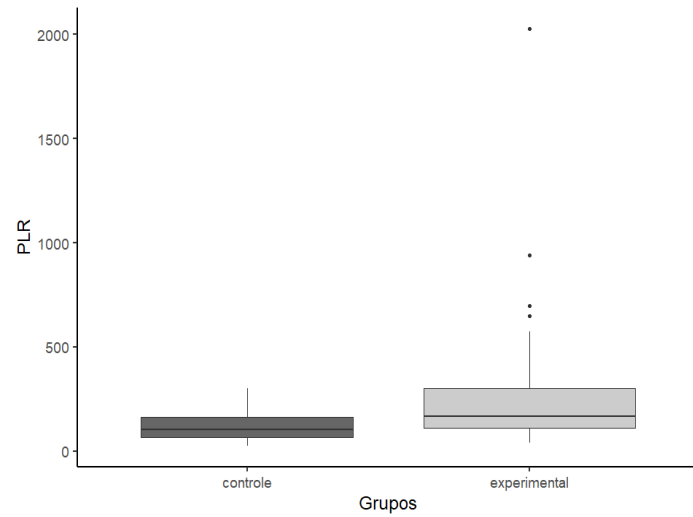


Gráfico 5: Boxplot com PLR dos grupos controle e experimental ( $p = 0,00015$ ).

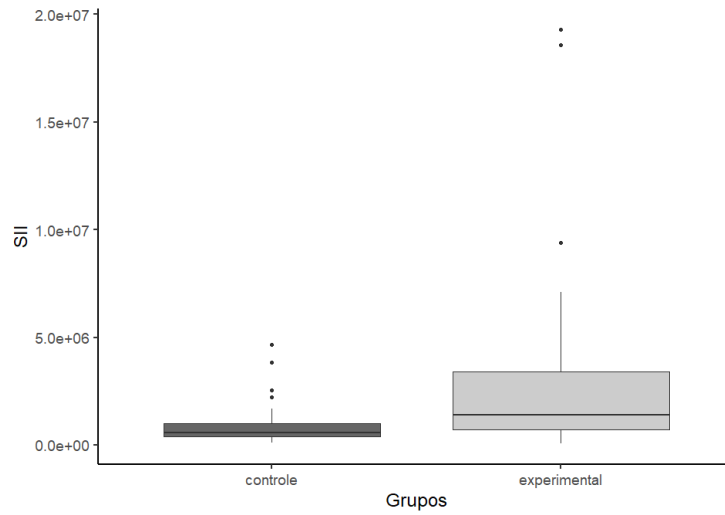


Gráfico 6: Boxplot com SII dos grupos controle e experimental ( $p = 0,1176 \times 10^{-4}$ ).

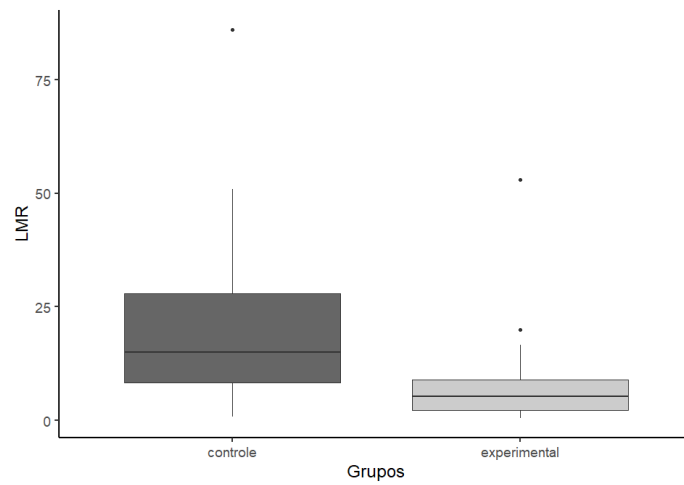


Gráfico 7: Boxplot com LMR dos grupos controle e experimental ( $p = 0,5022 \times 10^{-6}$ ).

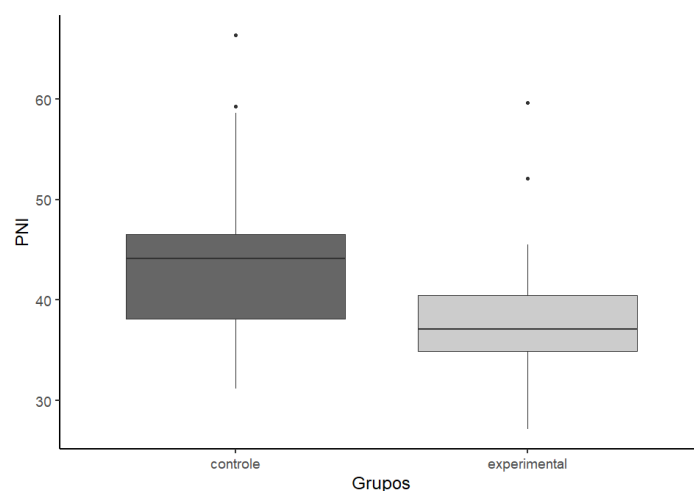


Gráfico 8: Boxplot com PNI dos grupos controle e experimental ( $p = 0,00052$ ).

Dentro do grupo experimental, não foram observadas diferenças significativas em relação aos índices de animais em relação ao sexo, à idade, ao peso, à presença ou não de comorbidades, ao tempo de sobrevivência, à ocorrência de recidiva ou ao volume do tumor. Houve diferença significativa em relação ao PNI e a contagem de linfócitos e à presença de metástase ou recidiva do tumor nos animais do grupo experimental.

## DISCUSSÃO

Esse estudo foi conduzido para investigar a significância do perfil imune entre pacientes diagnosticados com SAF e animais hígidos. A hipótese foi de que os animais com SAF apresentariam valores significativamente diferentes dos índices inflamatórios quando comparados aos animais saudáveis.

Em nosso estudo, observamos NLR e PLR significativamente maiores e LMR significativamente menor no grupo 2, quando comparados ao grupo 1. Estas alterações indicam que o SAF induz resposta inflamatória sistêmica em gatos, assim como foi observado em sarcomas de tecidos moles de outras espécies (LI, 2020; LIU *et al.*, 2018; HOU *et al.*, 2020; MATSUYAMA, 2021; TELLI, 2021).

Estes índices podem ter um papel importante em demonstrar a inflamação sistêmica associada a angiogênese, aumento de tumores e desenvolvimento de metástases (LIN e POLLARD, 2004; TAZZYMAN, LEWIS e MURDOCH, 2009; GRIVENNIKOV, GRETEN, KARIN, 2010). A neutrofilia observada nos animais

doentes deste estudo pode ter relação com a secreção de citocinas pelas células neoplásicas que, de forma cíclica, promovem a progressão tumoral (NAITO et al., 2020). A linfopenia, por sua vez, pode caracterizar uma resposta imune deficiente e a incapacidade de o organismo estabelecer uma resposta inflamatória adequada (MATSUYAMA, 2021), já que estas células agem contra a proliferação, migração e invasão tecidual por células neoplásicas (WU et al., 2016).

O aumento do PLR nos gatos do grupo 2 pode ter relação com a produção e elevação dos níveis de trombopoietina por alguns tumores, elevando valores de diversos fatores de ativação plaquetária, tal qual ocorre em humanos. O derivado plaquetário TGF- $\beta$  (*Tumor Growth Factor- $\beta$* ) suprime receptores na superfície das células NK (*Natural Killer*), protegendo as células neoplásicas do sistema imune, bem como promove transição epitelial-mesenquimal, o que contribui para a ocorrência de metástases (RIEDL, PABINGER e AY, 2014; MEZOUAR et al., 2016).

Ademais, os índices inflamatórios podem estar alterados significativamente em outras doenças. Tsouloufi e colaboradores (2021) realizaram um estudo retrospectivo comparando índices de gatos hígidos com grupos de gatos com diferentes doenças. Os achados indicaram NLR significativamente maior em gatos com doenças neoplásicas, infecciosas e doença renal crônica, e LMR significativamente menor em animais com doenças neoplásicas, infecciosas, gastrointestinais, cardiorrespiratórias e doença renal crônica. Além disso, concluíram que o NLR foi significativamente maior em gatos com neoplasias quando comparados àqueles com doenças do trato urinário ou gastrointestinais. Neumann (2021) observou NLR e PLR significativamente maior em cães e gatos com pancreatite, quando comparados a indivíduos saudáveis. De forma semelhante, em um estudo com cães, comparando grupos de animais saudáveis, com doença periodontal e com neoplasias orais, os autores encontraram valores significativamente maiores de NLR no último grupo quando comparado aos outros dois (REJEC et al., 2017).

No conhecimento dos autores, não existem estudos envolvendo os índices PNI e SII em gatos nas plataformas consultadas (PubMed, Google Scholar e Science Direct), indicando que este estudo seja o primeiro a ser

realizado na espécie. Os valores menores de PNI do grupo 2 podem ser relacionados tanto aos baixos níveis de albumina quanto à reduzida contagem de linfócitos. Estes resultados corroboram com o que foi encontrado em estudos em humanos com sarcoma de tecidos, onde valores mais baixos de PNI foram relacionados com menor tempo de sobrevida, maior tamanho e grau de tumor (MATSUYAMA, 2021; TELLI, 2021). Um estudo em humanos com sarcoma de tecidos moles demonstrou relação entre hipoalbuminemia e elevados níveis de proteína C-reativa, que geram altos valores no escore prognóstico de Glasgow modificado, e altos valores de SII, com menor tempo de sobrevida dos pacientes, e essa combinação teve maior valor preditivo do que o NLR ou o PLR (HOU *et al.*, 2020). Outros estudos em humanos, também com sarcoma de tecidos moles, encontraram correlação de NLR e SII com tempo de sobrevida, tempo livre de doença e com volume, profundidade, grau e estágio do tumor (LIU *et al.*, 2018; HOU *et al.*, 2020).

Os achados do grupo 2 do presente estudo, de neutrofilia, linfopenia e monocitose, são também compatíveis com leucograma de estresse, sendo inviável dizer se as alterações foram somente por inflamação ou por uma resposta mediada por corticosteróides à doença, ainda que ambas possam ocorrer simultaneamente (TSOULOUI, 2021). Estudos com cães, cavalos e animais de laboratório associaram aumento de NLR com fatores estressantes como pós-operatório, exercício ou transporte (BOJARSKI, 2022; ROSSDALE, 1982; OBERNIER e BALDWIN, 2006).

Uma limitação do presente estudo foi a presença de diferença significativa entre peso e idade dos grupos, demonstrando que não eram homogêneos entre si. A obesidade é uma doença cada vez mais comum em gatos, especialmente de idade mais avançada, como era o caso do grupo 2 (GATES *et al.*, 2019; SMIT *et al.*, 2022). Em contrapartida, há maior dificuldade em se encontrar animais de meia-idade a idosos sem comorbidades, como a própria obesidade, além das doenças neoplásicas, cuja maioria tende a afetar animais de meia-idade a idosos (GRAF *et al.*, 2015; PINELLO *et al.*, 2022). Além disso, a escassez de estudos sobre o tema em gatos limitou a possibilidade de comparar o trabalho realizado com o de outros grupos de pesquisa, não havendo valores de referência na espécie estabelecidos para nenhum dos índices estudados. Além disso, não é

raro observar elevação de neutrófilos e linfócitos na espécie felina por reação ao estresse relacionado ao exame físico, contenção e colheita de sangue (PALTRINIERI, 2008; DECLUE, DELGADO, *et al.*, 2011). A linfocitose marcada é uma reação típica de estresse em felinos (THRALL, WEISER, *et al.*, 2004). Este tipo de reação pode comprometer a utilidade prognóstica dos índices na espécie.

Em humanos, NLR, LMR e PLR foram avaliados em uma meta análise como bons marcadores prognósticos de tempo de sobrevida e tempo livre de doença para sarcomas de tecidos moles (LI, L.Q., 2020). Outros estudos em humanos, também com sarcoma de tecidos moles, encontraram correlação de NLR e SII com tempo de sobrevida, tempo livre de doença e com volume, profundidade, grau e estágio do tumor (LIU, G. *et al.*, 2018; HOU, T. *et al.*, 2020). O PNI é outro índice inflamatório proposto mais recentemente que foi correlacionado com tempo de sobrevida, tamanho e grau de tumor em humanos com sarcomas de tecidos moles. (MATSUYAMA, Y., 2021; TELLI, T.A., 2021). Nosso estudo evidenciou a diferença entre os índices de felinos saudáveis e doentes e, dessa forma, é possível que os índices inflamatórios sejam marcadores promissores para o diagnóstico precoce e a escolha de tratamentos individualizados também para gatos com SAF, dependendo do grau de inflamação sistêmica detectado. O único outro estudo avaliando um índice inflamatório em gatos com sarcoma de aplicação encontrou relação entre recidiva local e altos valores de NLR, reforçando a importância de que sejam realizadas mais pesquisas sobre este tema na espécie (CHITI *et al.* 2020).

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pelo auxílio financeiro na realização deste trabalho.

## **CONFLITOS DE INTERESSE**

Os autores declaram que não houve conflitos de interesse na confecção deste artigo.

## REFERÊNCIAS

- BOJARSKI, B. *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and C-reactive protein concentration in female domestic cats subjected to ovariohysterectomy. *Medycyna Weterynaryjna-Veterinary Medicine-Science and Practice*, v. 78 (5), p. 234-238, 2022.
- CHITI, L.E. *et al.* Evaluation of leukocyte counts and neutrophil-to-lymphocyte ratio as predictors of local recurrence of feline injection site sarcoma after curative intent surgery. *Veterinary and comparative oncology*, v. 18(1), p.105-116, 2020.
- DALECK, C. R. *et al.* Sarcomas de Aplicação. In: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B. *Oncologia em Cães e Gatos*, 2ª. ed., Cap. 55, Guanabara Koogan Ltda. 2016.
- GATES, M.C. *et al.* Assessing obesity in adult dogs and cats presenting for routine vaccination appointments in the North Island of New Zealand using electronic medical records data. *New Zealand Veterinary Journal*, v. 67(3), p. 126-33, 2019.
- GORI, E. *et al.* Leukocytes Ratios in Feline Systemic Inflammatory Response Syndrome and Sepsis: A Retrospective Analysis of 209 Cases. *Animals*, v. 11(6), p. 1644, 2021.
- GRAF, R. *et al.* Swiss feline cancer registry: a retrospective study of the occurrence of tumours in cats in Switzerland from 1965 to 2008. *Journal of Comparative Pathology*, v. 153(4), p. 266-77, 2015.
- GRIVENNIKOV, S.I.; GRETEN, F.R.; KARIN, M. Immunity, inflammation and cancer. *Cell*, v. 140, p. 883-99, 2010.
- GUTHRIE, G. J. K.; CHARLES, K. A.; ROXBURGH, C. S. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, v. 88, p. 218-30, 2013.
- HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of câncer: the next generation. *Cell*, v. 144, p. 646-74, 2011.
- HOU, T. *et al.* The prognostic role of the preoperative systemic immune-inflammation index and high-sensitivity modified Glasgow prognostic score in patients after radical operation for soft tissue sarcoma. *European Journal of Surgical Oncology*, v. 46 (8), p. 1496-502, 2020.

LOLLI, C. *et al.* Systemic Immune-Inflammation Index Predicts the Clinical Outcome in Patients with mCRPC Treated with Abiraterone. *Frontiers in Pharmacology*, v. 7, 2016.

LI, L.Q. *et al.* Meta-Analysis of Hematological Biomarkers as Reliable Indicators of Soft Tissue Sarcoma Prognosis. *Frontiers in Oncology*, 2020.

LIN, E.Y.; POLLARD, J.W. Role of infiltrated leucocytes in tumour growth and spread. *British Journal of Cancer*, v. 90, p. 2053-2058, 2004.

LIU, G.; KE, L.; SUN, S. Prognostic value of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with soft tissue sarcoma: A meta-analysis. *Medicine*, v. 97 (36), 2018.

MATSUYAMA, Y. *et al.* Role of the Prognostic Nutritional Index in Patients With Soft-tissue Sarcoma. *In Vivo*, v. 35(4), p. 2349-55, 2021.

MEZOUAR, S. *et al.* Role of platelets in cancer and cancer-associated thrombosis: Experimental and clinical evidences. *Thrombosis Research*, v.139, p. 65–76, 2016.

NAITO, E. *et al.* Prognostic utility of preoperative neutrophil–lymphocyte ratio in cats with malignant mammary tumors. *Research in Veterinary Science*, v. 135, p. 349-54, 2020.

NAKAMURA, T. *et al.* The relationship between pretreatment anaemia and survival in patients with adult soft tissue sarcoma. *Journal of Orthopaedic Science*, v. 18(6), p. 987–993, 2013.

NEUMANN, S. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in dogs and cats with acute pancreatitis. *Veterinary Clinical Pathology*, v. 50, p. 45-51, 2021.

NISHIJIMA, T.F. *et al.* Prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with solid tumors: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treatment Reviews*, v. 41, p. 971-8, 2015.

OBERNIER, J.A.; BALDWIN, R.L. Establishing an appropriate period of acclimatization following transportation of laboratory animals. *ILAR Journal*, v. 47, p. 364-9, 2006.



- PINELLO, K. *et al.* Cross Species Analysis and Comparison of Tumors in Dogs and Cats, by Age, Sex, Topography and Main Morphologies. Data from Vet-OncoNet. *Veterinary Sciences*, v. 9(4), p. 167, 2022.
- REJEC, A. *et al.* Evaluation of Complete Blood Count Indices (NLR, PLR, MPV/PLT, and PLCRi) in Healthy Dogs, Dogs With Periodontitis, and Dogs With Oropharyngeal Tumors as Potential Biomarkers of Systemic Inflammatory Response. *Journal of Veterinary Dentistry*, v. 34(4), p. 231-40, 2017.
- RIEDL, J.; PABINGER, I., AY, C. Platelets in cancer and thrombosis. *Hamostaseologie*, v. 34, p. 54–62, 2014.
- ROSSDALE, P.; BURGUEZ, P.; CASH, R. Changes in blood neutrophil/lymphocyte ratio related to adrenocortical function in the horse. *Equine Veterinary Journal*, v. 14, p. 293-8, 1982.
- SMIT, M. *et al.* Association of age and body condition with physical activity of domestic cats (*Felis catus*). *Applied Animal Behaviour Science*, v. 248, 2022.
- SUN, K. *et al.* The prognostic significance of the prognostic nutritional index in cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Oncology*, v. 140, p. 1537-49, 2014.
- TAZZYMAN, S.; LEWIS, C.E., MURDOCH, C., Neutrophils: key mediators of tumour angiogenesis. *International Journal of Experimental Pathology*, v. 90, p. 222-231, 2009.
- TELLI, T.A. *et al.* Preoperative Prognostic Nutritional Index is a Strong Predictor of Survival in Patients with Localized Soft Tissue Sarcoma. *Eurasian Journal of Medical Investigation*, v. 5 (2), p. 256-262, 2021.
- TEMPLETON, A. J. *et al.* Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, v. 106(6), 2014a.
- TEMPLETON, A.J. *et al.* Prognostic Role of Platelet to Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, v. 23, n. 7, p. 1204-12, 2014b.

TSOULOUIFI, T.K.; *et al.* Diagnostic and prognostic value of peripheral blood leucocyte ratios in sick cats. *Acta Veterinaria Hungarica*, v. 69 (4), p. 308-314, 2021.

WU, E.S. *et al.* Lymphopenia and its association with survival in patients with locally advanced cervical cancer. *Gynecologic Oncology*, v. 140(1), p. 76–82, 2016.

YANG, J. *et al.* Prognostic significance of inflammation-based indexes in patients with stage III/IV colorectal cancer after adjuvant chemoradiotherapy. *Medicine*, v. 98, n. 6, 2019.

YANG, R. *et al.* Prognostic value of Systemic immune-inflammation index in cancer: A meta-analysis. *Journal of Cancer*, v. 9, p. 3295-302, 2018.

ZHENG, L. *et al.* Inflammation-based indexes and clinicopathologic features are strong predictive values of preoperative circulating tumor cell detection in gastric cancer patients. *Clinical and Translational Oncology*, v. 19, p. 1125-32, 2017.

# **CAPÍTULO II**

## **ÍNDICES INFLAMATÓRIOS EM CÃES E GATOS: REVISÃO DE LITERATURA**

## **Índices inflamatórios em cães e gatos: revisão de literatura**

KANADANI, M.Y.<sup>1</sup>; MASSOCO, C.O<sup>2</sup>; MATERA, J.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Cirurgia (VCI) da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ) da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

<sup>2</sup> Departamento de Patologia Animal (VPT) da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ) da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

### **RESUMO**

Os índices inflamatórios servem como marcadores prognósticos de diferentes tipos de câncer e outras doenças. Dentre eles, os mais estudados são as razões neutrófilo-linfócito (NLR – neutrophil-to-lymphocyte ratio), linfócito-monócito (LMR – lymphocyte-to-monocyte ratio), monócito-linfócito (MLR – monocyte-to-lymphocyte ratio) e plaqueta-linfócito (PLR – platelet-to-lymphocyte ratio). Embora existam diversos estudos sobre a utilidade destes marcadores em humanos, na medicina veterinária investigações sobre o assunto têm sido realizadas somente nos últimos anos.

O objetivo deste trabalho foi pesquisar os estudos presentes nas plataformas PubMed e Google Scholar a respeito destes índices inflamatórios em cães e gatos e determinar a utilidade destes parâmetros nestas espécies.

Palavras-chave: Neutrófilo. Linfócito. NLR. LMR. PLR.

### **ABSTRACT**

Inflammatory indices serve as prognostic markers for different types of cancer and other diseases. Among them, the most studied are neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR), monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR), and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR). Although there are several studies on the utility of these markers in humans, investigations in veterinary medicine on this subject have only been conducted in recent years.

The aim of this study was to research the studies available on the PubMed and Google Scholar platforms regarding these inflammatory indices in dogs and cats, and to determine the usefulness of these parameters in these species.

Keywords: Neutrophil. Lymphocyte. NLR. LMR. PLR.

## INTRODUÇÃO

Um dos primeiros artigos demonstrando o NLR como parâmetro inflamatório é de Bobb e Fairchild (1967), em que foi observado aumento significativo nos valores de NLR de ratos expostos ao ozônio. Em 1927, Doan e Sabin reportaram um estudo comparando a sobrevivência de coelhos com tuberculose e notaram aumento de monócitos e redução de linfócitos e plaquetas em casos mais graves, realizando uma das primeiras avaliações de LMR e PLR.

Os índices inflamatórios são calculados segundo as seguintes equações:

$$NLR = \frac{N}{L} \rightarrow \text{onde } N = \text{n}^\circ \text{ de neutrófilos e } L = \text{n}^\circ \text{ de linfócitos}$$

$$LMR = \frac{L}{M} \rightarrow \text{onde } L = \text{n}^\circ \text{ de linfócitos e } M = \text{n}^\circ \text{ de monócitos}$$

$$MLR = \frac{M}{L} \rightarrow \text{onde } M = \text{n}^\circ \text{ de monócitos e } L = \text{n}^\circ \text{ de linfócitos}$$

$$PLR = \frac{P}{L} \rightarrow \text{onde } P = \text{n}^\circ \text{ de plaquetas e } L = \text{n}^\circ \text{ de linfócitos}$$

O NLR é um biomarcador de baixo custo e simples de se obter que reflete o equilíbrio entre as respostas inata (contagem de neutrófilos) e adaptativa (contagem de linfócitos) (BUONACERA, STANCANELLI, *et al.*, 2022). Desta forma, sua elevação é esperada em qualquer afecção com síndromes de resposta inflamatória sistêmica, como infecções bacterianas ou fúngicas, trauma e complicações pós-cirúrgicas (ZAHOREC, 2021). Em compensação, baixo NLR sugere adequado equilíbrio na resposta inflamatória e geralmente é interpretado como fator prognóstico favorável (BUONACERA, STANCANELLI, *et al.*, 2022). O NLR é diretamente influenciado pelas concentrações séricas de cortisol e catecolaminas endógenas (BUONACERA, STANCANELLI, *et al.*, 2022; ZAHOREC, 2021).

Em relação ao PLR, as plaquetas estão envolvidas na inflamação e infecção pela modulação da função leucocitária pela fagocitose (JENNE e

KUBES, 2015). As plaquetas também têm papel na progressão e desenvolvimento de metástases de tumores (REJEC *et al.* 2017).

## **MATERIAL E MÉTODO**

Para este trabalho, foram pesquisadas as palavras “neutrophil lymphocyte ratio dogs”, “lymphocyte monocyte ratio dogs”, “platelet monocyte ratio dogs”, “nlr dogs”, “lmr dogs”, “mlr dogs”, “plr dogs”, “neutrophil lymphocyte ratio cats”, “lymphocyte monocyte ratio cats”, “platelet monocyte ratio cats”, “nlr cats”, “lmr cats”, “mlr cats”, “plr cats” nas plataformas PubMed e Google Scholar.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### ÍNDICES INFLAMATÓRIOS EM CÃES

O primeiro estudo encontrado em cães é datado de 1978, realizado por Osbaldiston e Greve, em que foi realizada a investigação dos parâmetros de sangue periférico de cães que receberam injeção intramuscular de 10 unidades de ACTH e observou-se neutrofilia, monocitose, eosinopenia e linfopenia. O estudo indicou que uma mudança de NLR antes e em 2 a 4 horas após a injeção de ACTH em cães hípidos era um indicador sensível de resposta ao ACTH. Apesar da linfopenia e monocitose, não foi avaliado o LMR dos animais neste estudo. Zeugwetter e Schwendenwein (2014) notaram que animais com valores de  $NLR \leq 2,3$  e de relação  $Na:K \leq 22$  teriam alta probabilidade de receber diagnóstico de hipoadrenocorticismo, em um estudo realizado com 145 cães. Oh e colaboradores (2022) avaliaram NLR de cães com hipercortisolismo e notaram correlação inversa com a contagem de eosinófilos e positiva com a glicemia dos animais. Os autores sugeriram que aumento de NLR poderia ser uma consequência do excesso de glicocorticóides, levando ao aumento de neutrófilos e redução de linfócitos nestes cães. A correlação inversa entre NLR e eosinófilos poderia se dever também ao excesso de glicocorticóides, à resistência insulínica, ou a ambos em cães com hipercortisolismo (OH *et al.* 2022).

Em 1989, Ilkiw, Davis e Church avaliaram parâmetros hematológicos de Greyhounds antes e após corrida de 722 m, encontrando altos valores de NLR mesmo após 3 horas de finalizado o exercício. Outro estudo mostrou que cães saudáveis submetidos a exercícios suplementados com colágeno tipo II não

desnaturado apresentaram valores significativamente reduzidos de NLR quando comparados a cães não suplementados sob as mesmas condições (VARNEY, FOWLER e COON, 2021). Tais estudos demonstram potencial do NLR como marcador inflamatório em animais submetidos a exercícios.

Ajadi e colaboradores (2018) notaram aumento significativo de NLR em cães após 12 semanas de desenvolverem osteoartrite induzida experimentalmente, demonstrando o potencial do índice como marcador de inflamação osteoarticular.

Na área comportamental, observou-se aumento significativo de NLR em Beagles submetidos a consecutivos transportes por terra (HERBEL, AURICH, *et al.*, 2020). Entretanto, o NLR não foi útil em demonstrar efeito da clomipramina em reduzir o estresse de Beagles submetidos a transportes por terra, embora houvesse redução significativa nos níveis de cortisol dos animais tratados com a medicação, em comparação aos não tratados, em outro estudo (FRANK, GAUTHIER e BERGERON, 2006). De forma semelhante, em um terceiro estudo observou-se redução significativa nos níveis de cortisol de animais avaliados em consultas veterinárias com medidas redutoras de estresse, quando comparados a animais atendidos sem tais medidas, mas não foram observadas diferenças significativas nos níveis de NLR (SQUAIR, PROUDFOOT, *et al.*, 2023).

Ao contrário do observado na maioria das doenças, Lorente, Sainz e Tesouro (2008) observaram redução dos valores de NLR de cães com sorologia positiva para *Ehrlichia canis*, com doença subclínica, quando comparados a animais saudáveis. Os autores levantaram a possibilidade de que a observação se devesse ao aumento da concentração de linfócitos T citotóxicos como consequência da doença. Entretanto, outro grupo de pesquisadores notou aumento significativo do NLR de cães portadores de *Ehrlichia ewingii* quando comparados a animais saudáveis (QUROLLO, BUCH, *et al.*, 2019). Seriam necessários mais estudos nesta área para melhor elucidar os resultados conflitantes observados.

Ode e colaboradores (2021) avaliaram NLR e LMR de cães com tripanossomíase, encontrando correlação entre altos valores de NLR e maior gravidade da anemia e entre baixos valores de LMR e maior eritrofagocitose. Desta forma, ambos os índices demonstraram potencial prognóstico na doença.

Em cães com cinomose, foram avaliados NLR, MLR e PLR, observando-se valores mais elevados dos três índices nos animais doentes quando comparados a cães saudáveis (PEKMEZCI, KONAÇOGLU e ÇOLAK, 2022). Muñoz e colaboradores (2022) compararam NLR de filhotes com parvovirose tratados e não tratados com imunomoduladores e notaram que ambos os grupos apresentaram redução significativa de NLR após tratamento, mas apenas o grupo tratado manteve o valor reduzido após 72 horas do tratamento.

Em cardiologia, observou-se redução nos valores de NLR e na infiltração por células inflamatórias em tecido cardíaco de cães suplementados com óleo de peixe quando comparados àqueles que não receberam suplementação, ambos submetidos ao mesmo tipo de cirurgia cardíaca, sugerindo que a suplementação poderia reduzir a inflamação decorrente do procedimento cirúrgico (MAYYAS, SAKURAI, *et al.*, 2011). Ku e colaboradores (2023), compararam NLR, MLR e PLR de cães com doença valvar mitral (DVMM) grupo doente, porém sem diferenças significativas no PLR entre os grupos. Além disso, o NLR e MLR de animais com DVMM estágios C e D foi significativamente maior do que daqueles em estágios B1 e B2, sem diferenças no PLR entre os animais em diferentes estágios da doença. Outro estudo realizado também em cães com DVMM concluiu que animais com insuficiência cardíaca congestiva decorrente da doença tinham aumento significativo de NLR, mas não de PLR, quando comparados a animais com DVMM pré-clínica e animais controle. Dentro do grupo com insuficiência cardíaca congestiva (ICC), houve correlação positiva entre NLR e duração de suplementação de oxigênio (DEPROSPERO, HESS e SIVERSTEIN, 2023).

Diversos estudos foram realizados avaliando NLR de cães na área de gastroenterologia. Quando comparados a cães saudáveis, animais com enteropatias apresentam valores de NLR mais elevados (BENVENUTI, PIERINI, *et al.*, 2020; AY, 2021; CAGNASSO, BORRELLI, *et al.*, 2023). Avaliando cães com diferentes enteropatias, alguns estudos encontraram relação entre altos valores de NLR e formas mais graves de enteropatias (BENVENUTI, PIERINI, *et al.*, 2020; BECHER, SUCHODOLSKI, *et al.*, 2021). Um estudo observou aumento significativo no NLR de cães com linfoma intestinal quando comparado a cães com doença inflamatória intestinal (HINDAR, MCLAUCHLAN e PARKIN,



2017). Cristóbal e colaboradores (2022) estudaram NLR, PLR e SII de cães com enteropatias inflamatórias crônicas tratados com células tronco mesenquimais derivadas de tecido adiposo, notando aumento significativo nos três parâmetros antes do tratamento, com redução nas amostras colhidas posteriormente, além de ser também observada correlação entre os três marcadores e o escore CCECAI (*Canine Chronic Enteropathy Clinical Activity Index*).

Outro estudo associou a neutrofilia ao pior prognóstico de cães com hepatite crônica, mas não observou diferenças significativas nos valores de NLR dos animais (BREHENY, HANDEL, *et al.*, 2020).

Em 2021, Neumann notou aumento significativo de NLR de cães com pancreatite quando comparados a animais saudáveis. Outro estudo avaliando pancreatite em cães não encontrou correlação entre NLR e PLR e a presença de comorbidades ou tempo de sobrevivência dos animais (GUGLIELMI, CRISI, *et al.*, 2022). Outro estudo envolveu 41 cães com pancreatite e obstrução de ducto biliar tratados clinicamente ou cirurgicamente, não se observando diferenças significativas entre NLR e PLR entre os grupos nem entre sobreviventes e não sobreviventes. (CLEARY, CHONG e ANGLES, 2023)

Hodgson, Llewellyn e Schaeffer (2018), avaliaram o valor prognóstico do NLR em cães com peritonite séptica e propuseram que animais com  $NLR \geq 6$  poderiam ser identificados com estados inflamatórios sistêmicos a uma sensibilidade de 84,39% e especificidade de 86,95%, porém o parâmetro não foi útil em diferenciar peritonite séptica de asséptica e não pôde ser associado ao tempo de hospitalização, morbidade ou mortalidade dos animais avaliados no estudo. Pierini e colaboradores realizaram estudos avaliando NLR de animais com SIRS associada ou não a sepse, notando valores significativamente menores de NLR nos cães em sepse quando comparados com aqueles que não apresentavam sepse. O grupo também avaliou MLR e PLR dos animais e notou que, a cada 1 unidade de aumento de MLR e, a cada 1 unidade de aumento de PLR, o risco de morte aumentava em 60% e em 50,5%, respectivamente (PIERINI, GORI, *et al.*, 2019; PIERINI, GORI, *et al.*, 2020). Yazlik e equipe (2022) avaliaram cadelas saudáveis e com piometra classificadas por meio do estado SIRS e compararam seus índices inflamatórios (NLR, MLR e PLR). O NLR e MLR foram significativamente maiores em animais com SIRS, mas não houve

diferenças significativas entre os valores de PLR dos grupos. Dourmanshkin e colaboradores (2022) associaram PLR ao tempo de estadia na UTI de cães com hemorragia severa e com sobrevida de pacientes com afecções não sépticas. O PLR e NLR se correlacionaram com severidade das doenças segundo escore APPLE (*Acute Patient Physiologic and Laboratory Evaluation Score*). Durante a sepse, a produção de neutrófilos aumenta de forma persistente, resultando na circulação de neutrófilos imaturos (PIERINI, GORI, *et al.*, 2019). Por outro lado, a imunossupressão é induzida pela liberação de citocinas anti-inflamatórias, levando à apoptose de linfócitos e consequente linfopenia, um fator reconhecidamente preditivo de mortalidade em pacientes em sepse (AY, 2021).

Um estudo avaliou NLR em 49 cães com pneumonia, não observando correlação do índice com sobrevida dos animais (CONWAY, VALLE, *et al.*, 2021).

Park e colaboradores (2022) encontraram valores significativamente maiores de NLR em cães com meningoencefalite de etiologia desconhecida quando comparados com os valores de cães saudáveis. Além disso, animais com  $NLR > 4,16$  poderiam ser portadores de meningoencefalite de etiologia desconhecida com sensibilidade de 71,1% e especificidade de 83,9%. Em 2023, Alaimo e equipe encontraram associação de MLR e NMR com sobrevida de cães com anemia hemolítica imunomediada primária.

Na área de cirurgia, um estudo envolveu o tratamento cirúrgico de infecções cervicais profundas em 19 cães e correlacionou altos valores de NLR com reduzida duração de sinais clínicos e maior tempo de hospitalização (RAJEEV, WALLACE, *et al.*, 2022). Outra equipe avaliou NLR e PLR de cadelas que passaram por ovariectomia aberta ou laparoscópica e observou-se que, 6 a 8 horas após a cirurgia, os valores dos três parâmetros eram significativamente maiores no grupo que passou por ovariectomia laparoscópica do que no grupo em que se realizou cirurgia aberta (ESPADAS-GONZÁLEZ, USÓN-CASAÚS, *et al.*, 2023).

Em oncologia veterinária, os primeiros estudos encontrados em cães são de 2012, quando O'Connor e colaboradores correlacionaram baixos níveis de NLR com maior período de remissão da doença. Em 2013, Mutz e colaboradores avaliaram o NLR de cães com diagnóstico recente de linfoma multicêntrico e não

encontraram diferenças significativas entre as populações estudadas quanto à sobrevida livre de progressão de doença ou tempo de sobrevida. Marconato e colaboradores (2015) avaliaram LMR de cães com linfoma difuso de células B grandes que passaram por quimioimunoterapia e observaram que animais com  $LMR \leq 1,2$  tinham menor tempo livre de progressão e menor tempo de sobrevida linfoma-específico. O grupo de Davies (2017) avaliou NLR e LMR de cães com linfoma multicêntrico difuso de células B grandes centroblastico e notou que animais com  $NLR < 9,44$  teriam maior sobrevida livre de progressão após primeira remissão e animais com  $LMR > 1,43$  teriam maior sobrevida. Além disso,  $NLR < 11,44$  foi também um indicador de maior sobrevida neste estudo (DAVIES, SZLADOVITS, *et al.*, 2017). Henriques e equipe (2021) avaliaram NLR e LMR de cães com linfoma difuso de células B grandes submetidos a terapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisolona) e correlacionaram  $NLR < 7,45$  com sobrevida aos 180 dias, a uma sensibilidade de 52% e especificidade de 85,3%, porém não houve associação do LMR com progressão ou sobrevida dos animais.

Macfarlane e colaboradores (2016) avaliaram NLR de 22 cães com sarcoma de tecidos moles e 14 cães com tumores benignos de tecidos moles, notando que aqueles apresentavam NLR significativamente superior a estes. Entretanto, o NLR não serviu como fator preditivo do grau dos tumores nos animais estudados. Outro estudo, realizado pela mesma equipe (2016), avaliou o valor preditivo do NLR para o grau histopatológico do mastocitoma canino, em uma análise retrospectiva de 62 casos, sendo encontrado um valor significativamente maior de NLR em animais com mastocitoma de alto grau. Skor e colaboradores (2016) também avaliaram o valor prognóstico de índices inflamatórios em cães com mastocitoma ( $n = 92$ ), concluindo que altos valores de NLR e baixos valores de LMR estavam correlacionados com menor intervalo livre de progressão e menor sobrevida tumor-específica.

Rejec e colaboradores (2017) avaliaram NLR, PLR e PLRi (razão macroplaquetas-linfócitos) de cães saudáveis, com periodontite e com tumores orofaríngeos. Os autores propuseram o PLRi por conta de as macroplaquetas terem maior atividade metabólica e enzimática, tendo encontrado aumento significativo de PLRi em animais com tumores quando comparados aos cães

saudáveis e com periodontite, embora o PLR não tenha apresentado diferença significativa entre os grupos. Além disso, observaram valores significativamente maiores de NLR nos animais com tumores quando comparados aos animais saudáveis e com periodontite (REJEC, BUTINAR, *et al.*, 2017). Em 2018, Fernández e Chon avaliaram NLR e PLR de cães com mieloma múltiplo e concluíram que animais com alto NLR possuíam menor tempo de sobrevida geral, sobrevida livre de progressão, intervalo livre de doença e sobrevida desde a remissão, entretanto o PLR não demonstrou valor prognóstico neste estudo.

Kent e colaboradores (2020) avaliaram os efeitos da radiação nos linfócitos circulantes de cães submetidos a radioterapia fracionada e observaram que houve aumento de NLR dos exames colhidos durante o tratamento quando comparados a antes do tratamento.

Outro estudo foi realizado em 102 cães com tumores de parede perivascular e observou-se que altos valores de NLR estavam significativamente correlacionados com maiores índices de recidiva local, embora não houvesse correlação do parâmetro com sobrevida dos animais (CHITI, FERRARI, *et al.*, 2021). Camerino e colaboradores estudaram NLR e LMR de animais com melanoma oral tratados com cirurgia e eletrovacinação com antígeno CSPG4, não encontrando relação entre os índices e parâmetros histológicos, expressão de CSPG4, comprometimento de margens cirúrgicas, idade, tamanho dos tumores, estágio clínico ou sobrevida da população estudada. Outra avaliação também com cães apresentando melanoma envolvendo ou não o SNC e não encontrou diferença significativa entre os grupos, embora os valores de NLR de animais doentes fossem significativamente maiores do que em animais saudáveis (RAZMARA, WITTENBURG, *et al.*, 2022). Garcia e equipe (2022) avaliaram a correlação de índices inflamatórios (NLR, MLR, PLR, SII) com sobrevida de animais com melanoma oral tratados com imunoterapia somente ou com imunoterapia associada a quimioterapia metronômica, mas não encontrou correlação entre os índices e os parâmetros avaliados. Weinekotter e colaboradores (2022) avaliaram NLR de cães com carcinoma urotelial em trato urinário inferior, encontrando valores significativamente maiores do índice em cães com carcinoma urotelial do que lesões inflamatórias não neoplásicas, além de notarem correlação de alto NLR com menor tempo de sobrevida geral. Um

estudo do mesmo ano avaliou NLR, LMR e PLR de cães com linfoma, mas não encontrou correlação entre estes índices e os estágios de linfoma ou diferenças significativas entre cães doentes e saudáveis (MANACHAI, UMNUAYYONVAREE, *et al.*, 2022).

Em cães com diferentes tumores orais, com e sem metástases, quando comparados com animais sem tumores, foi observado aumento significativo de NLR dos animais daqueles quando comparados com estes (SETTHAWONGSIN, KHUNBUTSRI, *et al.*, 2023). Em cães com neoplasias mamárias submetidos a cirurgia, valores de NLR maiores de 5 foram associados a menor tempo de sobrevivência (URIBE-QUEROL, ROMERO-ROMERO, *et al.*, 2023).

### ÍNDICES INFLAMATÓRIOS EM GATOS

Em 2021, Neumann notou aumento significativo de NLR de gatos com pancreatite quando comparados a animais saudáveis. Em outro estudo, foi avaliado NLR de gatos com cistite intersticial felina em comparação com gatos saudáveis e notou-se aumento significativo do índice nos animais doentes após 5 dias de eventos estressores (STELLA, CRONEY e BUFFINGTON, 2013). Quando avaliado NLR de gatos expostos a três diferentes estímulos auditivos (silêncio, música clássica e músicas específicas para gatos), não foram observadas diferenças entre os grupos (HAMPTON, FORD, *et al.*, 2020).

Gori e equipe (2021) avaliaram NLR de gatos com SIRS ou sepse e saudáveis, encontrando valores significativamente maiores em animais doentes, sem diferença significativa entre animais com SIRS e sepse. Também associaram  $NLR > 4,53$  a SIRS/sepse com sensibilidade de 76% e especificidade de 93,4%. Encontraram diferença significativa entre animais com SIRS e sepse em relação ao BLR (razão neutrófilo em banda:linfócitos) e BNLR (razão neutrófilo em banda:NLR). Em um estudo avaliando gatos com diversas doenças, descobriu-se que NLR e LMR eram significativamente maiores e menores, respectivamente, em gatos com doenças infecciosas, neoplásicas e renais crônicas. Além disso, gatos com neoplasias tinham NLR significativamente maior do que gatos com doenças urinárias ou gastrointestinais. Não sobreviventes tinham NLR significativamente maiores e LMR significativamente menores do que sobreviventes. Entretanto, quando

comparados com parâmetros prognósticos, não houve valor importante de nenhum dos dois índices (TSOULOUI, FREZOULIS, *et al.*, 2021). Em gatos com síndrome Big Kidney-Little Kidney, observou-se aumento significativo no NLR dos animais doentes em comparação com os saudáveis (WU, HUNG, *et al.*, 2021). Krasztel e colaboradores (2021) avaliaram diversos parâmetros, entre eles o NLR, de gatos letárgicos e anoréxicos para tentar correlacioná-los à possibilidade de diagnóstico de pancreatite, mas não encontrou diferenças significativas nos valores de NLR dos animais avaliados. Em 2021, Neumann notou aumento significativo de PLR de gatos com pancreatite quando comparados a animais saudáveis.

Outro estudo avaliou NLR de gatos com cardiomiopatia hipertrófica e relatou valores significativamente maiores de animais com insuficiência cardíaca congestiva, além de estabelecer relação entre altos valores de NLR e maior risco de morte cardíaca. O NLR também significativamente associado a alterações no átrio esquerdo e formação de trombos (FRIES, KADOTANI, *et al.*, 2022). Em gatos com diarreia por *Cystoisospora* spp. com e sem SIRS, Tuna e Kirkulak avaliaram NLR e MLR e encontraram valores significativamente maiores nos animais doentes do que em saudáveis. NLR foi significativamente maior no grupo com SIRS do que naquele sem SIRS. A severidade da doença foi correlacionada de forma positiva com NLR e MLR, sendo possível prever SIRS em animais com valor de NLR > 1,67 (sensibilidade 92,86% e especificidade de 84,62%), mas não a partir de valores de MLR. Foi realizada avaliação de NLR de gatos saudáveis, com DRC e com nefrolitíase por oxalato de cálcio e notou-se que os animais com DRC possuíam valores de NLR significativamente elevados em relação aos outros dois grupos ao final da vida (JEWELL, TAVENER, *et al.*, 2022). Akkus e Ekici (2023) avaliaram NLR, MLR e PLR de gatas submetidas a ovariectomia e notaram alterações importantes nos três índices. O NLR aumentou significativamente após 2 horas, chegando a um pico após 24 horas e mantendo-se elevado após 7 dias do procedimento cirúrgico. O MLR aumentou após 2 horas, chegou a um pico após 24 horas e voltou aos valores basais após 7 dias do procedimento. O PLR aumentou gradualmente e atingiu picos após 24 horas e após 7 dias do procedimento.

Em oncologia, foi avaliado NLR como marcador prognóstico em gatos com sarcoma de aplicação felino, encontrando-se correlação do índice com tamanho, padrão e tipo histológico do tumor, além de ter sido relacionado também com tempo de sobrevida geral e índice de recidiva local (CHITI, MARTANO, *et al.*, 2020). Em 2021, Naito e colaboradores estudaram NLR de gatas com tumores mamários malignos e associaram altos valores do índice com menor tempo de sobrevida e pior prognóstico. O NLR > 5,67 teve sensibilidade de 93,8% e especificidade de 88,9% em prever sobrevida de 1 ano. (NAITO, YUKI, *et al.*, 2021). Petrucci e colaboradores (2021) avaliaram NLR de gatos com carcinomas mamários e descobriram que o índice era um fator prognóstico independente para sobrevida tumor específica e intervalo livre de doença. Um estudo de 2021 avaliou LMR em felinos com linfoma de alto grau e demonstrou que animais com baixo LMR possuíam reduzido tempo livre de progressão e sobrevida geral (TAGAWA, SHIMBO e MIYAHARA, 2021).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Os índices inflamatórios têm demonstrado grande valor prognóstico na medicina. Nos últimos anos, observou-se seu potencial também na medicina veterinária. Diversos estudos demonstraram que o NLR, LMR e MLR se alteram de forma semelhante aos seres humanos em cães e gatos, embora ainda sejam poucos os estudos demonstrando seu valor prognóstico nestas espécies. Ainda são necessários mais estudos com PLR em animais para permitir sua validação e avaliar sua utilidade como fator prognóstico nas diferentes afecções de cães e gatos.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pelo auxílio financeiro na realização deste trabalho.

## **CONFLITOS DE INTERESSE**

Os autores declaram que não houve conflitos de interesse na confecção deste artigo.

## REFERÊNCIAS

- AJADI, R. A. *et al.* Erythrocyte Sedimentation Rates and Leukogram Changes in Canine Model of Osteoarthritis. **Nigerian Journal of Physiological Sciences**, 33, 2018. 105-8.
- AKKUS, T.; EKICI, M. Investigation of changes in serum thiols and neutrophil-to-lymphocyte ratio, monocyte-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and mean platelet volume/platelet count ratio indices in cats undergoing ovariohysterectomy. **Revista Científica de Veterinaria**, v. 33, p. 1-9, 2023.
- ALAIMO, C. *et al.* Utility and prognostic significance of leukocyte ratios in dogs with Primary Immune-Mediated Hemolytic Anemia. **Veterinary Research Communications**, v. 47, n. 1, p. 305-10, 2023.
- AY, C. D. Neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic biomarker in puppies with acute diarrhea. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 32, n. 1, p. 83-9, 2021.
- BALKWILL, F. R.; MANTOVANI, A. Cancer-related inflammation: common themes and therapeutic opportunities.. **Seminars in Cancer Biology**, v. 22, n. 1, p. 33-40, 2012.
- BECHER, A. *et al.* Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) as a diagnostic marker in dogs with chronic enteropathy. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 33, n. 3, 2021.
- BENVENUTI, E. *et al.* Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) in Canine Inflammatory Bowel Disease (IBD). **Veterinary Sciences**, 7, 2020. 141.
- BOBB, G. A.; FAIRCHILD, E. J. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as indicator of ozone exposure. **Toxicology and Applied Pharmacology**, 11, 1967. 558-64.
- BREHENY, C. R. *et al.* Neutrophilia is associated with a poorer clinical outcome in dogs with chronic hepatitis. **Veterinary Record**, v. 187, n. 6, p. 234, 2020.
- BUONACERA, A. *et al.* Neutrophil to lymphocyte ratio: an emerging marker of the relationships between the immune system and diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, 2022.
- CAGNASSO, F. *et al.* Comparative Evaluation of Peripheral Blood Neutrophil to Lymphocyte Ratio, Serum Albumin to Globulin Ratio and Serum C-Reactive Protein to Albumin Ratio in Dogs with Inflammatory Protein-Losing Enteropathy and Healthy Dogs. **Animals**, v. 13, n. 3, p. 484, 2023.



CAMERINO, M. *et al.* Evaluation of prognostic impact of pre-treatment neutrophil to lymphocyte and lymphocyte to monocyte ratios in dogs with oral malignant melanoma treated with surgery and adjuvant CSPG4-antigen electrovaccination: an explorative study. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 19, n. 2, p. 353-61, 2021.

CHANDLER, M. L.; GUNN-MOORE, D. A. Nutritional Status of Canine and Feline Patients Admitted to a Referral Veterinary Internal Medicine Service. **The Journal of Nutrition**, v. 134, n. 8, p. 2050S-2S, 2004.

CHITI, L. E. *et al.* Evaluation of leukocyte counts and neutrophil-to-lymphocyte ratio as predictors of local recurrence of feline injection site sarcoma after curative intent surgery. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 18, n. 1, p. 105-16, 2020.

CHITI, L. E. *et al.* Prognostic impact of clinical, haematological, and histopathological variables in 102 canine cutaneous perivascular wall tumours. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 19, n. 2, p. 275-83, 2021.

CLEARY, K.; CHONG, W. L.; ANGLES, J. M. Features, management, and long-term outcome in dogs with pancreatitis and bile duct obstruction treated medically and surgically: 41 dogs (2015-2021). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, p. 1-8, 2023.

CONWAY, E. A. *et al.* Retrospective investigation of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in dogs with pneumonia: 49 cases (2011-2016). **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 31, n. 4, p. 490-7, 2021.

CRISTÓBAL, J. I. *et al.* Complete Blood Count-Derived Inflammatory Markers Changes in Dogs with Chronic Inflammatory Enteropathy Treated with Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells. **Animals**, v. 12, n. 20, p. 2798, 2022.

DAVIES, O. *et al.* Prognostic significance of clinical presentation, induction and rescue treatment in 42 cases of canine centroblastic diffuse large B-cell multicentric lymphoma in the United Kingdom. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 16, n. 2, p. 176-87, 2017.

DECLUE, A. E. *et al.* Clinical and immunologic assessment of sepsis and the systemic inflammatory response syndrome in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 238, n. 7, p. 890-7, 2011.

DEPROSPERO, D. J.; HESS, R. S.; SIVERSTEIN, D. C. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is increased in dogs with acute congestive heart failure secondary to myxomatous mitral valve disease compared to both dogs with heart murmurs and healthy controls. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, p. 1-8, 2023.

DOAN, C. A.; SABIN, F. R. Local progression with spontaneous regression of tuberculosis in the bone marrow of rabbits, correlated with a transitory anemia and leucopenia after intravenous inoculation., v. 2, n. 46, p. 315-41, 1927.

DOURMANSHKIN, L. H. *et al.* Evaluation of the neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in critically ill dogs. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 33, n. 1, p. 52-8, 2022.

ESPADAS-GONZÁLEZ, L. *et al.* Using complete blood count-derived inflammatory markers to compare postoperative inflammation in dogs undergoing open or laparoscopic ovariectomy. **The Veterinary Record**, v. 2835, 2023.

FERNÁNDEZ, R.; CHON, E. Comparison of two melphalan protocols and evaluation of outcome and prognostic factors in multiple myeloma in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 32, n. 3, p. 1060-9, 2018.

FRANK, D.; GAUTHIER, A.; BERGERON, R. Placebo-controlled double-blind clomipramine trial for the treatment of anxiety or fear in beagles during ground transport. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 47, n. 11, p. 1102-8, 2006.

FRIES, R. C. *et al.* Prognostic Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Cats With Hypertrophic Cardiomyopathy. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 9, 2022.

GALDIERO, M. R. *et al.* Tumor associated macrophages and neutrophils in cancer.. **Immunobiology**, v. 218, n. 11, p. 1402-10, 2013.

GARCIA, J. S. *et al.* Association of Systemic Inflammatory and Immune Indices With Survival in Canine Patients With Oral Melanoma, Treated With Experimental Immunotherapy Alone or Experimental Immunotherapy Plus Metronomic Chemotherapy. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 9, 2022.

GIUDICE, C. *et al.* Feline injection-site sarcoma: recurrence, tumour grading and surgical margin status evaluated using the three-dimensional histological technique. **The Veterinary Journal**, v. 186, n. 1, p. 84-8, 2010.

GORI, E. *et al.* Leukocytes Ratios in Feline Systemic Inflammatory Response Syndrome and Sepsis: A Retrospective Analysis of 209 Cases. **Animals**, v. 11, n. 6, p. 1644, 2021.

GUGLIELMI, C. *et al.* Prognostic Role of Red Cell Distribution Width and Other Routine Clinico-Pathological Parameters in Dogs with Acute Pancreatitis. **Animals**, v. 12, n. 24, p. 3483, 2022.

HAMPTON, A. *et al.* Effects of music on behavior and physiological stress response of domestic cats in a veterinary clinic. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 22, n. 2, p. 122-8, 2020.

HENRIQUES, J. *et al.* Peripheral blood cell ratios as prognostic factors in canine diffuse large B-cell lymphoma treated with CHOP protocol. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 19, n. 2, p. 242-52, 2021.

HERBEL, J. *et al.* Stress Response of Beagle Dogs to Repeated Short-Distance Road Transport. **Animals**, 10, 2020. 2114.

HERSHEY, A. E. *et al.* Aberrant p53 expression in feline vaccine-associated sarcomas and correlation with prognosis. **Veterinary Pathology**, v. 42, n. 6, p. 805-11, 2005.

HINDAR, C.; MCLAUCHLAN, G.; PARKIN, T. Assessing the utility of the neutrophil-to-lymphocyte ratio to differentiate canine inflammatory bowel disease from intestinal lymphoma. **BSAVA Congress Proceedings 2017**, p. 511, 2017.

HU, B. *et al.* Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. **Clinical Cancer Research**, v. 20, p. 6212-22, 2014.

HWANG, S. Y. *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in critically-ill septic patients. **The American Journal of Emergency Medicine**, v. 35, n. 2, p. 234-9, 2017.

ILKIW, J. E.; DAVIS, P. E.; CHURCH, D. B. Hematologic, biochemical, blood-gas, and acid-base values in greyhounds before and after exercise. **American Journal of Veterinary Research**, 50, 1989. 583-6.

JENNE, C. N.; KUBES, P. Platelets in inflammation and infection.. **Platelets**, v. 26, n. 4, p. 286-92, 2015.

JEWELL, D. E. *et al.* Metabolomic changes in cats with renal disease and calcium oxalate uroliths. **Metabolomics**, v. 18, 2022.

KENT, M. S. *et al.* The effects of local irradiation on circulating lymphocytes in dogs receiving fractionated radiotherapy. **Veterinary and Comparative Oncology**, 18, 2020. 191-8.

KRASZTEL, M. M. *et al.* Application of a complete blood count to screening lethargic and anorectic cats for pancreatitis. **BMC Veterinary Research**, v. 17, p. 1-10, 2021.

KU, D. *et al.* Severity of myxomatous mitral valve disease in dogs may be predicted using neutrophil-to-lymphocyte and monocyte-to-lymphocyte ratio. **American Journal of Veterinary Research**, v. 80, n. 6, 2023.

LATIMER, K. S.; RAKICH, P. M. Interpretation of Leukocyte Responses. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 19, n. 4, p. 637-68, 1989.

LIU, X. *et al.* Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Sepsis: A Prospective Observational Study. **Mediators of Inflammation**, v. 2016, 2016.

LORENTE, C.; SAINZ, A.; TESOURO, M. A. Immunophenotype of dogs with subclinical ehrlichiosis. **Annals of the New York Academy of Sciences journal**, 2008. 114-7.

LU, C. H. *et al.* Effects of selective cyclooxygenase-2 inhibitor robenacoxib on primary cells derived from feline injection-site sarcoma. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, 2023.

MACFARLANE, L. *et al.* Diagnostic value of neutrophil-lymphocyte and albumin-globulin ratios in canine soft tissue sarcoma. **Journal of Small Animal Practice**, 3, n. 57, 2016. 135-41.

MANACHAI, N. *et al.* Impact of serum C-reactive protein level as a biomarker of cancer dissemination in canine lymphoid neoplasia. **Veterinary World**, v. 15, n. 12, p. 2810-5, 2022.

MARCONATO, L. *et al.* Peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio as a useful prognostic factor in dogs with diffuse large B-cell lymphoma receiving chemoimmunotherapy. **The Veterinary Journal**, v. 206, n. 2, p. 226-30, 2015.

MARTANO, M.; MORELLO, E.; BURACCO, P. Feline injection site sarcoma: past, present and future perspectives. **The Veterinary Journal**, v. 188, n. 2, p. 136-41, 2011.

MAYYAS, F. *et al.* Dietary  $\omega$ 3 fatty acids modulate the substrate for post-operative atrial fibrillation in a canine cardiac surgery model. **Cardiovascular Research**, 89, 2011. 852-61.

MUÑOZ, A. I. *et al.* Altered neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis secondary to canine parvoviral enteritis treated with and without an immunomodulator in puppies. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 9, 2022.

MUTZ, M. *et al.* Prognostic value of baseline absolute lymphocyte concentration and neutrophil/lymphocyte ratio in dogs with newly diagnosed multi-centric lymphoma. **Veterinary and comparative oncology**, 13, 2013. 337-47.

NAITO, E. *et al.* Prognostic utility of preoperative neutrophil-lymphocyte ratio in cats with malignant mammary tumors. **Research in Veterinary Science**, v. 135, p. 349-54, 2021.

NEUMANN, S. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in dogs and cats with acute pancreatitis. **Veterinary Clinical Pathology**, 50, 2021. 45-51.

ODE, S. A. *et al.* Correlation between some haematological parameters, leukocyte ratios, parasitaemia and their prognostic value in canine trypanosomosis. **Comparative Clinical Pathology**, v. 30, p. 129-35, 2021.

OH, J. *et al.* Inverse relationship between eosinophil profiles and serum glucose concentration in dogs with naturally occurring hypercortisolism. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 80, 2022.

ONODERA, T.; GOSEKI, N.; KOSAKI, G. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients. **Nihon Geka Gakkai Zasshi**, v. 85, p. 1001-5, 1984.

OSBALDISTON, G. W.; GREVE, T. Estimating adrenal cortical function in dogs with ACTH. **The Cornell Veterinarian**, 68, 1978. 308-16.

PALTRINIERI, S. The feline acute phase reaction. **The Veterinary Journal**, v. 177, n. 1, p. 26-35, 2008.

PARK, J. *et al.* Evaluation of the blood neutrophil-to-lymphocyte ratio as a biomarker for meningoencephalitis of unknown etiology in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 36, n. 5, p. 1719-25, 2022.

PEKMEZCI, D.; KONAÇOĞLU, G. N.; ÇOLAK, Z. N. A Preliminary Study For Determination Of Neutrophil To Lymphocyte, Monocyte To Lymphocyte And

Platelet To Lymphocyte Ratios In Dogs With Canine Distemper Virus Infection. **Journal of Anatolian Environmental and Animal Sciences**, v. 7, n. 4, p. 437-43, 2022.

PETRUCCI, G. N. *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio is an independent prognostic marker for feline mammary carcinomas. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 19, n. 3, p. 482-91, 2021.

PIERINI, A. *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio, nucleated red blood cells and erythrocyte abnormalities in canine systemic inflammatory response syndrome. **Research in Veterinary Science**, 126, 2019. 150-4.

QUROLLO, B. A. *et al.* Clinicopathological findings in 41 dogs (2008-2018) naturally infected with Ehrlichia ewingii. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 33, n. 2, p. 618-29, 2019.

RAJEEV, M. *et al.* Surgical treatment of deep neck infections in 19 dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 260, n. 14, p. 1820-6, 2022.

RAY-COQUARD, I. *et al.* Lymphopenia as a prognostic factor for overall survival in advanced carcinomas, sarcomas, and lymphomas. **Cancer Research**, v. 69, p. 5383-91, 2009.

RAZMARA, A. M. *et al.* Prevalence and Clinicopathologic Features of Canine Metastatic Melanoma Involving the Central Nervous System: A Retrospective Analysis and Comparative Review. **Frontiers in Oncology**, v. 12, n. 2022, 2022.

REJEC, A. *et al.* Evaluation of Complete Blood Count Indices (NLR, PLR, MPV/PLT, and PLCRi) in Healthy Dogs, Dogs With Periodontitis, and Dogs With Oropharyngeal Tumors as Potential Biomarkers of Systemic Inflammatory Response. **Journal of Veterinary Dentistry**, 34, 2017. 231-40.

SETTHAWONGSIN, C. *et al.* Isolation of Oral Bacteria, Measurement of the C-Reactive Protein, and Blood Clinical Parameters in Dogs with Oral Tumor. **Veterinary Medicine International**, v. 2023, 2023.

SITGES-SERRA, A.; FRANCH-ARCAS, G. Nutritional assessment. In: PAYNE-JAMES, J. J.; GRIMBLE, G.; SILK, D. **Artificial Nutrition Support in Clinical Practice**. 2<sup>a</sup>. ed. [S.l.]: Greenwich Medical Media, 2001. p. 165-76.

SKOR, O. *et al.* Pretreatment leukocyte ratios and concentrations as predictors of outcome in dogs with cutaneous mast cell tumours. **Veterinary and Comparative Oncology**, 15, 2016. 1333-45.

SQUAIR, C. *et al.* Effects of Changing Veterinary Handling Techniques on Canine Behaviour and Physiology Part 1: Physiological Measurements. **Animals**, v. 13, n. 7, p. 1253, 2023.

STELLA, J.; CRONEY, C.; BUFFINGTON, T. Effects of stressors on the behavior and physiology of domestic cats. **Applied Animal Behaviour Science**, v. 143, n. 2-4, p. 157-63, 2013.

TAGAWA, M.; SHIMBO, G.; MIYAHARA, K. Prognostic role of lymphocyte to monocyte ratio in feline high-grade lymphomas. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 62, n. 10, p. 1095-103, 2021.

THRALL, M. A. *et al.* **Veterinary Hematology and Clinical Chemistry**. 2<sup>a</sup>. ed. [S.I.]: Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2004.

TSOULOUIFI, T. K. *et al.* Diagnostic and prognostic value of peripheral blood leucocyte ratios in sick cats. **Acta Veterinaria Hungarica**, 2021.

TUNA, G. E.; KIRKULAK, T. Diarrhea in Cats Infected with *Cystoisospora* spp. - Evaluation of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Monocyte-to-Lymphocyte Ratio. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 51, n. 1909, p. 1-9, 2023.

URIBE-QUEROL, E. *et al.* Neutrophil to lymphocyte ratio and principal component analysis offer prognostic advantage for dogs with mammary tumors. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 10, 2023.

VARNEY, J. L.; FOWLER, J. W.; COON, C. N. Undenatured type II collagen mitigates inflammation and cartilage degeneration in healthy Labrador Retrievers during an exercise regimen., v. 5, n. 2, 2021.

WEINEKOTTER, J. *et al.* Tissue S100/calgranulin expression and blood neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in dogs with lower urinary tract urothelial carcinoma. **BMC Veterinary Research**, v. 18, n. 1, p. 412, 2022.

WILCOX, R. *et al.* The absolute monocyte and lymphocyte prognostic score predicts survival and identifies high-risk patients in diffuse large-B-cell lymphoma. **Leukemia**, v. 25, p. 1502-9, 2011.

WU, Y. T. *et al.* Evaluation of and the prognostic factors for cats with big kidney-little kidney syndrome. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 35, n. 6, p. 2787-96, 2021.

YAZLIK, M. O. *et al.* The evaluation of SIRS status with hemato-biochemical indices in bitches affected from pyometra and the Usefulness of these indices as a potential diagnostic tool. **Theriogenology**, v. 193, p. 120-7, 2022.

ZAHOREC, R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio: past, present, and future perspectives. **Bratislava Medicine Journal**, v. 122, p. 474-88, 2021.

ZEUGSWETTER, F. K.; SCHWENDENWEIN, I. Diagnostic efficacy of the leukogram and the chemiluminometric ACTH measurement to diagnose canine hypoadrenocorticism. **Tierärztliche Praxis Ausgabe K Kleintiere Heimtiere**, 42, 2014. 223-30.



## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os índices inflamatórios possuem valor prognóstico reconhecido em diversas afecções na medicina. Na medicina veterinária, tem-se observado o valor diagnóstico de índices como NLR e LMR em doenças gastrointestinais, neoplásicas e na SIRS, com resultados promissores. Entretanto, o valor prognóstico destes índices ainda não é evidente em cães e gatos.

De forma semelhante ao encontrado na maioria dos estudos na medicina veterinária, este projeto também observou significativa diferença entre os valores dos índices NLR, LMR, PLR, PNI e SII entre gatos saudáveis e gatos portadores de sarcoma, mas não foi possível encontrar valor prognóstico dos índices para a amostra estudada. É importante ressaltar que, por se tratar de um estudo retrospectivo, houve dificuldade na obtenção dos dados de tempo livre de doença e tempo de sobrevida dos animais, uma vez que diversos tutores deixaram de fazer acompanhamento na instituição em que a pesquisa foi realizada. Além disso, muitos prontuários possuíam telefones para contato desatualizados, inviabilizando a busca pelos dados. Desta forma, além de se tratar de uma amostra reduzida, foi possível obter tempo livre de doença e tempo de sobrevida de poucos animais, o que pode ter contribuído para a não observação de correlação entre os índices e o prognóstico da doença.

Com os resultados obtidos, é evidente a necessidade e importância da realização de mais estudos com este tema, com amostras mais representativas, para determinar com maior precisão a utilização dos índices inflamatórios como marcadores prognósticos em gatos portadores de sarcoma de aplicação.

## REFERÊNCIAS

- AVMA. Vaccine-Associated Feline Sarcoma Task Force (2001 Report). **AVMA - American Veterinary Medical Association**, 2001. Disponível em: <<https://www.avma.org/resources-tools/reports/vaccine-associated-feline-sarcoma-task-force-2001-report>>. Acesso em: 20 novembro 2020.
- BENVENUTI, E. *et al.* Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) in Canine Inflammatory Bowel Disease (IBD). **Veterinary Sciences**, v. 141, n. 7, p. 1-8, 2020.
- CHAN, A. S.; ROUT, A. Use of Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios in COVID-19. **Journal of Clinical Medicine Research**, v. 12, n. 7, p. 448-53, 2020.
- CHITI, L. E. *et al.* Evaluation of leukocyte counts and neutrophil-to-lymphocyte ratio as predictors of local recurrence of feline injection site sarcoma after curative intent surgery. **Veterinary and Comparative Oncology**, p. 1-12, 2019.
- DALECK, C. R. *et al.* Sarcomas de Aplicação. In: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B. **Oncologia em Cães e Gatos**. 2ª. ed. [S.l.]: Guanabara Koogan Ltda., 2016. Cap. 55.
- DAVIES, O. *et al.* Prognostic significance of clinical presentation, induction and rescue treatment in 42 cases of canine centroblastic diffuse large B-cell multicentric lymphoma in the United Kingdom. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 16, n. 2, p. 276-87, 2017.
- ERRE, G. L. *et al.* Meta-analysis of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio in rheumatoid arthritis. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 49, n. 1, p. 1-11, 2019.
- GALDIERO, M. R. *et al.* Tumor associated macrophages and neutrophils in cancer.. **Immunobiology**, v. 218, n. 11, p. 1402-10, 2013.
- GONG, J. *et al.* Prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio in ovarian cancer: a meta-analysis. **Journal of Ovarian Research**, v. 12, n. 51, 2019.
- GUO, D. *et al.* Preoperative to postoperative change in neutrophil-to-lymphocyte ratio predict survival in colorectal cancer patients. **Future Oncology**, 2018.
- GUTHRIE, G. J. K.; CHARLES, K. A.; ROXBURGH, C. S. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 88, p. 218-30, 2013.

HAN, Y. *et al.* Platelet-lymphocyte ratio in and independent prognostic factor in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer. **Future Oncology**, v. 317, 2016.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of câncer: the next generation. **cELL**, v. 144, p. 646-74, 2011.

HENDRICK, M. J. Mesenchymal Tumors of the Skin and Soft Tissues. In: MEUTEN, D. J. **Tumors in Domestic Animals**. 5<sup>a</sup>. ed. [S.I.]: Wiley Blackwell, 2017. Cap. 5.

HENDRICK, M. J.; GOLDSCHMIDT, M. H. Do injection site reactions induce fibrosarcomas in cats? **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 199, n. 8, 1991.

HU, G. *et al.* Lymphocyte-to-monocyte ratio in esophageal squamous cell carcinoma. **Clinica Chimica Acta**, v. 486, p. 44-8, 2018.

HU, R. J.; MA, J. H.; HU, G. Lymphocyte-to-monocyte ratio in pancreatic cancer: Prognostic significance and meta-analysis. **Clinica Chimica Acta**, v. 48, p. 142-6, 2018.

JAS, D. *et al.* Adjuvant immunotherapy of feline injection-site sarcomas with the recombinant canarypox virus expressing feline interleukine-2 evaluated in a controlled monocentric clinical trial when used in association with surgery and brachytherapy. **Trials in Vaccinology**, p. 1-8, 2015.

JOURDIER, T. M. *et al.* Local immunotherapy of spontaneous feline fibrosarcomas using recombinant poxviruses expressing interleukin 2 (IL2). **Gene Therapy**, v. 10, p. 2126-32, 2003.

KANA, S. *et al.* Pretreatment lymphocyte-to-monocyte ratio as an independent prognostic factor for head and neck cancer. **Journal of the Sciences and Specialties of the Head and Neck**, v. 39, p. 247-53, 2016.

KESKIN, H. *et al.* Elevated neutrophil-lymphocyte ratio in patients with euthyroid chronic autoimmune thyreotidis. **Endocrine Regulations**, v. 50, n. 3, p. 148-153, 2016.

LADLOW, J. Injection site-associated sarcoma in the cat - Treatment recommendations and results to date. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 15, n. 5, p. 409-18, 2013.

LI, B. *et al.* Platelet-to-lymphocyte ratio in advanced Cancer: Review and meta-analysis. **Clinica Chimica Acta**, v. 483, p. 48-56, 2018.

LI, D. *et al.* Prognostic value of prognostic nutritional index in lung cancer: a meta-analysis. **Journal of Thoracic Disease**, v. 10, n. 9, p. 5298-5307, 2018.

LIPTAK, J. M.; CHRISTENSEN, N. I. Soft Tissue Sarcomas. In: VAIL, D. M.

LU, C. H. *et al.* Effects of selective cyclooxygenase-2 inhibitor robenacoxib on primary cells derived from feline injection-site sarcoma. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, 2023.

THAMM, D. H.; LIPTAK, J. M. **Small Animal Clinical Oncology**. 6<sup>a</sup>. ed. [S.l.]: Elsevier, 2020. Cap. 22.

LOLLI, C. *et al.* Systemic Immune-Inflammation Index Predicts the Clinical Outcome in Patients with mCRPC Treated with Abiraterone. **Frontiers in Pharmacology**, v. 7, 2016.

LOLLI, C. *et al.* Systemic immune-inflammation index predicts the clinical outcome in patients with metastatic renal cell cancer treated with sunitinib. **Oncotarget**, v. 7, n. 34, p. 54564-71, 2016.

MACFARLANE, M. J. *et al.* Use of neutrophil to lymphocyte ratio for predicting histopathological grade of canine mast cell tumours. **Veterinary Record**, v. 179, n. 19, p. 491-491, 2016.

MARCONATO, L. *et al.* Peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio as a useful prognostic factor in dogs with diffuse large B-cell lymphoma receiving chemoimmunotherapy. **The Veterinary Journal**, v. 206, n. 2, p. 226-230, 2015.

MOHRI, Y. *et al.* Prognostic nutritional index predicts postoperative outcome in colorectal cancer. **World Journal of Surgery**, v. 37, n. 11, p. 2688-92, 2013.

NAITO, E. *et al.* Prognostic utility of preoperative neutrophil-lymphocyte ratio in cats with malignant mammary tumors. **Research in Veterinary Science**, 2020.

NISHIJIMA, T. F. *et al.* Prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with solid tumors: A systematic review and meta-analysis. **Cancer Treatment Reviews**, v. 41, p. 971-8, 2015.

PIERINI, A. *et al.* Platelet abnormalities and platelet-to-lymphocyte ratios in canine immunosuppressant-responsive and non-responsive enteropathy: a retrospective study in 41 dogs. **The Journal of Veterinary Medical Science**, 2021.

REJEC, A. *et al.* Evaluation of Complete Blood Count Indices (NLR, PLR, MPV/PLT, and PLCRi) in Healthy Dogs, Dogs With Periodontitis, and Dogs With Oropharyngeal Tumors as Potential Biomarkers of Systemic Inflammatory Response. **Journal of Veterinary Dentistry**, v. 34, n. 4, p. 231-40, 2017.

SHAW, S. C. *et al.* Temporal changes in characteristics of injection-site sarcomas in cats: 392 cases (1990–2006). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 234, n. 3, p. 376-80, 2009.

SKOR, O. *et al.* Pretreatment leukocyte ratios and concentrations as predictors of outcome in dogs with cutaneous mast cell tumours. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 15, n. 4, p. 1333-45, 2016.

SPUGNINI, E. P. *et al.* Intraoperative versus postoperative electrochemotherapy in high grade soft tissue sarcomas: a preliminary study in a spontaneous feline model. **Cancer Chemotherapy Pharmacology**, v. 59, p. 375-81, 2007.

SUN, K. *et al.* The prognostic significance of the prognostic nutritional index in cancer: a systematic review and meta-analysis. **Clinical Oncology**, v. 140, p. 1537-49, 2014.

TAKEUCHI, Y.; NISHIKAWA, H. Roles of regulatory T cells in cancer immunity. **International Immunology**, v. 28, p. 401-09, 2016.

TAN, D. *et al.* Prognostic significance of lymphocyte to monocyte ratio in colorectal cancer: A meta-analysis. **International Journal of Surgery**, v. 55, p. 128-138, 2018.

TEMPLETON, A. J. *et al.* Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of the National Cancer Institute**, 2014.

TEMPLETON, A. J. *et al.* Prognostic Role of Platelet to Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, v. 23, n. 7, p. 1204-12, 2014.

TRAVETTI, O. *et al.* Computed tomography characteristics of fibrosarcoma - a histological subtype of feline injection-site sarcoma. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 15, n. 6, p. 488-93, 2013.

VALGA, F. *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as biological markers of interest in kidney disease. **Nefrologia**, v. 39, n. 3, p. 243-9, 2019.

YANG, J. *et al.* Prognostic significance of inflammation-based indexes in patients with stage III/IV colorectal cancer after adjuvant chemoradiotherapy. **Medicine**, v. 98, n. 6, 2019.

YANG, R. *et al.* Prognostic value of Systemic immune-inflammation index in cancer: A meta-analysis. **Journal of Cancer**, v. 9, p. 3295-302, 2018.

ZABIELSKA-KOCZYWAS, K.; WOJTALEWICZ, A.; LECHOWSKI, R. Current knowledge on feline injection-site treatment. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 59, n. 47, 2017.

ZHENG, L. *et al.* Inflammation-based indexes and clinicopathologic features are strong predictive values of preoperative circulating tumor cell detection in gastric cancer patients. **Clinical and Translational Oncology**, v. 19, p. 1125-32, 2017.

## ANEXOS

### ANEXO A – TABELAS

#### TABELA 1: GRUPO CONTROLE

CONTROLE															
ANIMAL	PRONTUÁRIO	FELINO	SEXO	IDADE (anos)	PESO (kg)	NLR	LMR	PLR	PNI	SII	NEUT	LINF	MON	PLAQ	ALB
MELINDA	275315	1	F	0,7	2,8	2,18	28,00	124,08	44,42	590393	4758	2184	78	271000	3,35
COVI	274011	2	F	0,5	2,9	1,84	16,00	202,27	44,16	1085969	5369	2912	182	589000	2,96
VID	274012	3	F	0,8	2,9	2,04	8,33	58,13	40,00	189720	3264	1600	192	93000	3,20
HINATA	274056	4	F	0,9	3,0	2,60	3,57	40,85	51,43	501800	12285	4725	1323	193000	2,78
ANARKA	274057	5	F	0,9	2,5	4,47	8,50	I	46,55	I	12920	2890	340	I	3,21
MILI	274098	6	F	0,8	3,3	1,82	16,50	51,52	53,55	401818	7800	4290	260	221000	3,21
SUZI	274099	7	F	1	3,3	0,93	23,00	I	44,79	I	2709	2898	126	I	3,03
MAJU	274114	8	F	1	I	0,82	50,00	I	66,35	I	5535	6750	135	I	3,26
MALU	274118	9	F	1	2,3	4,47	3,40	222,98	37,01	1457412	6536	1462	430	326000	2,97
OLIVIA	274166	10	F	1	2,8	5,27	7,50	187,46	41,18	1495733	7979	1515	202	284000	3,36
LULI	274210	11	F	0,8	3,4	6,00	4,33	I	36,53	I	15989	2665	615	I	2,32
MIA	274215	12	F	1	2,8	3,55	20,00	I	37,20	I	5680	1600	80	I	2,92
SAFIRA	274217	13	F	1	2,8	0,18	41,50	97,77	58,62	89458	915	5063	122	495000	3,33
SUZANA	274277	14	F	1	2,8	3,00	24,00	125,60	39,38	624000	4968	1656	69	208000	3,11
MARGO	274278	15	F	1	2,5	1,19	43,00	83,43	41,95	268047	3213	2709	63	226000	2,84
MARTINA	274279	16	F	1	2,3	0,98	47,00	61,02	45,76	148766	2438	2491	53	152000	3,33
LILA	274281	17	F	1	3,7	17,80	1,25	234,98	35,88	4663600	19847	1115	892	262000	3,03
CAROL	274304	18	F	1	2,8	1,00	86,00	127,16	50,91	514000	4042	4042	47	514000	3,07

F: fêmea; M: macho; NLR: razão neutrófilo-linfócito; LMR: razão linfócito-monócito; PLR: razão plaqueta-linfócito; PNI: índice nutricional prognóstico; SII: índice sistêmico inflamatório imune; NEUT: contagem absoluta de neutrófilos; LINF: contagem absoluta de linfócitos; MON: contagem absoluta de monócitos; PLAQ: contagem absoluta de plaquetas; ALB: valor de albumina sérico; I: valor indeterminado.

ANIMAL	PRONTUÁRIO	FELINO	SEXO	IDADE (anos)	PESO (kg)	NLR	LMR	PLR	PNI	SII	NEUT	LINF	MON	PLAQ	ALB
PEIA	274402	19	F	1	2,7	11,71	1,17	175,95	34,10	2553714	14514	1239	1062	218000	2,79
PEQUENA	274403	20	F	1,8	2,7	4,16	9,50	65,97	45,87	760895	11534	2774	292	183000	3,20
LINDA	274404	21	F	0,8	3,1	1,94	16,00	103,13	53,70	895125	8680	4480	280	462000	3,13
MALLU	274528	22	F	0,7	2,4	3,00	11,00	I	34,62	I	2772	924	84	I	3,00
MARCELA	274529	23	F	1	3,3	1,10	20,50	I	44,83	I	2970	2706	132	I	3,13
GABI	274558	24	F	0,7	3,1	1,65	15,50	I	39,37	I	2754	1674	108	I	3,10
MIMIS	274562	25	F	1	3,3	3,44	9,00	I	32,63	I	4154	1206	134	I	2,66
ANNE	274613	26	F	1	2,0	1,88	32,00	I	45,36	I	4260	2272	71	I	3,40
BYA	274649	27	F	1	2,8	1,18	44,00	95,64	50,04	358091	3744	3168	72	303000	3,42
MARIE	274825	28	F	1	3,2	5,54	6,50	I	40,15	I	8136	1469	226	I	3,28
MAVE	274887	29	F	1	3,6	1,82	18,00	70,56	46,30	462139	6550	3600	200	254000	2,83
ITMALIA	274888	30	F	0,6	2,5	12,67	0,75	I	35,11	I	12692	1002	1336	I	3,01
COOKIE	275143	31	F	0,7	2,9	2,13	15,50	I	46,36	I	7986	3751	242	I	2,76
PÉROLA	275300	32	F	0,7	3,0	2,04	6,50	I	44,88	I	6148	3016	464	I	2,98
SOFY	275301	33	F	0,8	3,4	8,30	5,00	I	37,35	I	8715	1050	210	I	3,21
BISTECA	275302	34	F	0,8	2,3	1,65	34,00	I	58,42	I	8736	5304	156	I	3,19
ASTRID	275313	35	F	0,8	2,0	1,47	9,00	I	59,26	I	8851	6012	668	I	2,92
LUA	275314	36	F	0,8	2,4	2,70	11,55	I	46,45	I	9040	3350	290	I	2,97
JASMINE	275617	37	F	0,8	3,3	3,20	8,67	88,89	41,10	665778	7490	2340	270	208000	2,94
LUA	275855	38	F	0,5	2,9	6,00	1,50	35,90	35,00	168000	4680	780	520	28000	3,11
FÚRIA	275864	39	F	1	2,8	3,95	4,75	I	39,33	I	5550	1406	296	I	3,23
SOFI	275950	40	F	1	3,0	5,57	14,00	I	41,40	I	16379	2940	210	I	2,67
DORORO	275993	41	F	1	2,9	1,58	11,67	100,82	31,15	389151	3860	2450	210	247000	1,89

F: fêmea; M: macho; NLR: razão neutrófilo-linfócito; LMR: razão linfócito-monócito; PLR: razão plaqueta-linfócito; PNI: índice nutricional prognóstico; SII: índice sistêmico inflamatório imune; NEUT: contagem absoluta de neutrófilos; LINF: contagem absoluta de linfócitos; MON: contagem absoluta de monócitos; PLAQ: contagem absoluta de plaquetas; ALB: valor de albumina sérico; I: valor indeterminado.



ANIMAL	PRONTUÁRIO	FELINO	SEXO	IDADE (anos)	PESO (kg)	NLR	LMR	PLR	PNI	SII	NEUT	LINF	MON	PLAQ	ALB
HERA	276140	42	F	0,8	3,1	5,42	12,00	I	35,16	I	7214	1332	111	I	2,85
KATHLEEN	276246	43	F	1	3,2	1,53	36,00	103,70	44,30	684444	6600	4320	120	448000	2,27
ASLAN	276396	44	F	0,8	3,0	1,36	39,40	78,68	34,25	210863	2680	1970	50	155000	2,44
MARIO	276401	45	M	0,8	3,6	1,71	18,26	70,48	51,00	505314	7170	4200	230	296000	3,00
KAI	276546	46	M	0,8	3,8	2,57	14,08	134,32	40,85	582947	4340	1690	120	227000	3,24
FREDY	276557	47	M	1	3,3	2,35	8,68	I	42,25	I	7530	3210	370	I	2,62
MEL	276640	48	M	0,6	3,7	0,76	51,00	I	48,79	I	3392	4437	87	I	2,66
CAFÉ COM LEITE	276641	49	M	2	4,6	1,02	15,00	I	44,43	I	4278	4185	279	I	2,35
SUSHI	276659	50	M	0,7	3,7	0,92	49,00	I	49,21	I	4005	4361	89	I	2,74
CATITA	276838	51	M	3	3,6	0,68	25,16	I	42,10	I	3270	4780	190	I	1,82
NELSON	276842	52	M	0,6	4,0	1,95	33,85	I	49,40	I	8580	4400	130	I	2,74
VITO	276245	53	M	3	5,0	2,62	6,67	I	38,10	I	5230	2000	300	I	2,81

F: fêmea; M: macho; NLR: razão neutrófilo-linfócito; LMR: razão linfócito-monócito; PLR: razão plaqueta-linfócito; PNI: índice nutricional prognóstico; SII: índice sistêmico inflamatório imune; NEUT: contagem absoluta de neutrófilos; LINF: contagem absoluta de linfócitos; MON: contagem absoluta de monócitos; PLAQ: contagem absoluta de plaquetas; ALB: valor de albumina sérico; I: valor indeterminado.

TABELA 2: GRUPO EXPERIMENTAL (ÍNDICES INFLAMATÓRIOS E VALORES HEMATOLÓGICOS)

EXPERIMENTAL															
ANIMAL	PRONTUÁRIO	FELINO	SEXO	IDADE (anos)	PESO (kg)	NLR	PLR	LMR	PNI	SII	NEUT	LINF	MON	PLAQ	ALB
NEGUINHO	145527	54	M	14	4	22,25	2026,70	1,00	I	18578750	9167	412	412	835000	I
GABRIEL	157869	55	M	9	5,6	6,75	41,10	3,00	42,14	729000	17739	2628	876	108000	2,90
KIKO	162655	56	M	3	4	2,17	104,42	14,50	I	467069	4473	2059	142	215000	I
LIV	164082	57	F	12	5	6,67	I	3,00	36,04	I	6720	1008	336	I	3,10
PEPE	164772	58	F	10	4,6	5,15	699,06	6,50	I	2669692	3819	741	114	518000	I
JUUU	168234	59	M	6	6,6	4,41	160,48	I	37,76	1239706	7725	1751	0	281000	2,90
RUSSINHO	168623	60	M	13	4,2	8,30	446,59	10,00	33,40	3261900	7304	880	88	393000	2,90
PAULISTANA	169714	61	F	9	5,3	12,14	572,65	2,33	35,10	5695000	9945	819	351	469000	3,10
TININHA	172566	62	F	9	4	22,50	508,28	0,67	I	6907500	13590	604	906	307000	I
CHICO	174732	63	M	8	5,1	47,50	648,56	0,67	32,13	19285000	29735	626	939	406000	2,90
LIVY	174792	64	F	8	3,4	12,14	141,87	1,75	I	3485000	24565	2023	1156	287000	I
FERRUGEM	176991	65	M	10	4,8	0,77	49,06	53,00	43,93	90509	1845	2385	45	117000	3,20
FIFI	180043	66	F	10	6,8	6,91	401,80	1,83	I	4000364	9956	1441	786	579000	I
BALU	181942	67	F	10	4,2	7,36	162,38	2,75	I	2275364	14013	1903	692	309000	I
NENA	181981	68	F	5	5,5	1,47	114,42	9,00	I	254694	2226	1512	168	173000	I
NEGUINHO	182307	69	M	2	4,8	7,73	205,76	2,75	I	3585455	17425	2255	820	464000	I
MUSTAFA	198306	70	M	3	5,1	4,28	301,93	6,00	I	1069444	3542	828	138	250000	I
ZERLINA	200785	71	F	11	5,5	1,71	93,14	11,33	I	194471	2088	1224	108	114000	I
PANQUECA	201533	72	F	3	5,5	8,89	55,00	1,50	I	2195556	39920	4491	2994	247000	I
NICOLE	201626	73	F	8	4,5	1,75	130,57	8,00	I	533750	4088	2336	292	305000	I
SPIKELEE	202935	74	M	16	3,1	4,33	224,92	9,00	33,27	1807000	8034	1854	206	417000	2,40
ANIMAL	PRONTUÁRIO	FELINO	SEXO	IDADE (anos)	PESO (kg)	NLR	PLR	LMR	PNI	SII	NEUT	LINF	MON	PLAQ	ALB

F: fêmea; M: macho; NLR: razão neutrófilo-linfócito; LMR: razão linfócito-monócito; PLR: razão plaqueta-linfócito; PNI: índice nutricional prognóstico; SII: índice sistêmico inflamatório imune; NEUT: contagem absoluta de neutrófilos; LINF: contagem absoluta de linfócitos; MON: contagem absoluta de monócitos; PLAQ: contagem absoluta de plaquetas; ALB: valor de albumina sérico; I: valor indeterminado.

TANGIRICA	205287	75	M	14	5,8	5,43	96,37	1,75	I	922857	9576	1764	1008	170000	I
NANA	205558	76	F	9	4,7	8,56	85,43	1,80	I	1565667	18326	2142	1190	183000	I
LILI	207634	77	F	11	6,5	1,88	91,49	8,00	I	378750	4140	2208	276	202000	I
PRETINHA	207824	78	F	18	3,0	1,43	50,00	20,00	I	68400	1368	960	48	48000	I
TICO	208057	79	M	13	6,1	9,11	291,13	1,50	I	3079556	10578	1161	774	338000	I
MIRRA	208163	80	M	15	5,6	28,67	939,39	0,50	I	7109333	7568	264	529	248000	I
ISNAMIELA	211435	81	F	9	6,0	7,80	259,56	3,33	I	2753400	10608	1360	408	353000	I
FREDERIQUE	211577	82	M	8	4,0	2,03	58,44	5,00	I	274500	4697	2310	462	135000	I
OLIVIA JADE	211632	83	F	9	4,7	3,50	121,03	2,00	39,08	854000	7056	2016	1008	244000	2,90
NINA	217039	84	F	7	5,6	18,40	341,14	5,00	34,48	9384000	27508	1495	299	510000	2,70
LISA	218492	85	F	14	4,5	2,07	120,86	9,00	59,65	1285926	10640	5130	570	620000	3,40
PANDORA	223550	86	F	3	4,5	8,60	244,33	2,50	36,15	4265600	17458	2030	812	496000	2,60
MEL	238398	87	F	7	4	1,65	158,11	16,56	42,25	692536	4380	2650	160	419000	2,90
SIRIUS	244172	88	M	5	7,4	5,77	145,17	5,08	39,45	2170347	14950	2590	510	376000	2,65
NINA	244513	89	F	13	3,3	7,91	214,22	5,50	32,56	1882364	8787	1111	202	238000	2,70
IZABEL	246392	90	F	4	3,7	8,68	434,97	2,42	27,15	5397916	12410	1430	590	622000	2,00
SANSÃO	246840	91	F	7	7,3	4,00	291,02	5,67	37,45	1128000	3876	969	171	282000	3,26
NIETOTSKA	247613	92	F	4	4,0	2,21	238,00	9,67	39,90	776828	3264	1479	153	352000	3,25
JAZZY	248837	93	F	9	3,4	1,66	166,86	7,29	38,45	485554	2910	1750	240	292000	2,97
MILE	253975	94	F	14	3,6	12,57	353,60	1,40	29,24	4387429	12408	987	705	349000	2,43
BRANQUINHA	254839	95	F	10	3,4	4,58	295,34	3,39	38,15	2610777	8840	1930	570	570000	2,85
BABY	257110	96	F	9	4,4	2,33	79,78	13,35	45,25	496202	6220	2670	200	213000	3,19
ARMANI	257234	97	M	10	5,7	3,80	246,71	5,43	36,90	1425987	5780	1520	280	375000	2,93
SOL	258977	98	M	10	5,7	14,88	426,61	2,00	36,07	4150445	9729	654	327	279000	3,28
<b>ANIMAL</b>	<b>PRONTUÁRIO</b>	<b>FELINO</b>	<b>SEXO</b>	<b>IDADE (anos)</b>	<b>PESO (kg)</b>	<b>NLR</b>	<b>PLR</b>	<b>LMR</b>	<b>PNI</b>	<b>SII</b>	<b>NEUT</b>	<b>LINF</b>	<b>MON</b>	<b>PLAQ</b>	<b>ALB</b>

F: fêmea; M: macho; NLR: razão neutrófilo-linfócito; LMR: razão linfócito-monócito; PLR: razão plaqueta-linfócito; PNI: índice nutricional prognóstico; SII: índice sistêmico inflamatório imune; NEUT: contagem absoluta de neutrófilos; LINF: contagem absoluta de linfócitos; MON: contagem absoluta de monócitos; PLAQ: contagem absoluta de plaquetas; ALB: valor de albumina sérico; I: valor indeterminado.

JUDITE	259023	99	F	15	4,0	3,71	200,63	8,42	45,50	1189706	5930	1600	190	321000	3,75
NINA	260291	100	F	16	4,4	9,78	111,11	9,00	33,12	1241778	11176	1143	127	127000	2,74
LIVIA	260791	101	F	5	4,1	7,08	68,79	6,00	37,04	871250	12665	1788	298	123000	2,81
MARIE	260928	102	F	8	4,4	2,76	230,11	12,50	42,23	1413120	6141	2225	178	512000	3,11
YUMI	262114	103	F	4	4,6	2,51	157,64	14,40	37,20	570653	3620	1440	100	227000	3,00
BARTO	263063	104	M	5	5,4	4,34	149,74	8,39	36,55	1254829	8380	1930	230	289000	2,69
LOLA	263380	105	F	7	5,9	3,57	119,40	10,50	35,64	600000	5025	1407	134	168000	2,86
PINK	263827	106	F	16	3,7	3,61	76,15	2,57	52,08	1148257	15079	4176	1624	318000	3,12

F: fêmea; M: macho; NLR: razão neutrófilo-linfócito; LMR: razão linfócito-monócito; PLR: razão plaqueta-linfócito; PNI: índice nutricional prognóstico; SII: índice sistêmico inflamatório imune; NEUT: contagem absoluta de neutrófilos; LINF: contagem absoluta de linfócitos; MON: contagem absoluta de monócitos; PLAQ: contagem absoluta de plaquetas; ALB: valor de albumina sérico; I: valor indeterminado.

TABELA 3: GRUPO EXPERIMENTAL (DEMAIS DADOS)

EXPERIMENTAL										
ANIMAL	PRONTUÁRIO	FELINO	COMORB	VOLUME (cm <sup>3</sup> )	DIAG	GRAU	SOBREV (dias)	TLD (dias)	MET	RECIDIVA
NEGUINHO	145527	54	DRC + SAF (HÁ 6 ANOS)	64,0	I	I	210	N/A	N	N
GABRIEL	157869	55	FIV	192,0	I	I	266	211	N	S
KIKO	162655	56	N	12,5	I	I	2142+	N/A	N	N
LIV	164082	57	N	3,4	I	I	750	N/A	N	N
PEPE	164772	58	N	27,0	I	I	495+	N/A	N	N
JUUU	168234	59	N	78,8	I	I	2210+	N/A	N	N
RUSSINHO	168623	60	DRC + CMH	4,1	I	I	115	N/A	N	N
PAULISTANA	169714	61	N	75,0	I	I	270	N/A	N	N
TININHA	172566	62	DRC	12,8	I	I	240	N/A	N	N
CHICO	174732	63	N	1000,0	I	I	NI	N/A	N	N
LIVY	174792	64	N	15,8	I	I	690	449	S	S
FERRUGEM	176991	65	N	1,0	I	I	1080	N/A	N	N
FIFI	180043	66	SAF (HÁ 12 MESES)	343,0	I	I	240	N/A	N	N
BALU	181942	67	N	196,0	I	I	90	N/A	N	N
NENA	181981	68	N	1,0	I	I	I	N/A	N	N
NEGUINHO	182307	69	NEFROLITÍASE	64,0	I	I	1721+	N/A	N	N
MUSTAFA	198306	70	FELV + LINFOMA MEDIASTINAL	27,0	I	I	4	N/A	N	N
ZERLINA	200785	71	DRC	8,0	I	I	960	N/A	N	N
PANQUECA	201533	72	N	12,0	I	I	180	N/A	N	N
NICOLE	201626	73	N	18,8	I	I	360	11	N	S
SPIKELEE	202935	74	DRC + HIPERT	27,0	I	I	120	N/A	N	N

COMORB: comorbidade; DRC:doença renal crônica; FIV: vírus da imunodeficiência felina; CMH: cardiomiopatia hipertrófica; FELV: vírus da leucemia felina; HIPERT: hipertireoidismo; SAF: sarcoma de aplicação felino; N: não; S: sim; I: valor indeterminado; N/A: não aplicável; SH: sarcoma histiocítico; SP: sarcoma pleomórfico; F: fibrossarcoma; 1: grau I; 2: grau II; 3: grau III.

ANIMAL	PRONTUÁRIO	FELINO	COMORB	VOLUME (cm³)	DIAG	GRAU	SOBREV (dias)	TLD (dias)	MET	RECIDIVA
TANGIRICA	205287	75	DRC	125,0	I	I	330	95	N	S
NANA	205558	76	N	8,0	I	I	773+	N/A	N	N
LILI	207634	77	DRC + SAF (HÁ 1 ANO)	6,8	I	I	550	N/A	N	N
PRETINHA	207824	78	N	1000,0	I	I	20	N/A	N	N
TICO	208057	79	N	250,0	I	I	180	N/A	N	N
MIRRA	208163	80	N	343,0	I	I	150	N/A	N	N
ISNAMIELA	211435	81	SAF (HÁ 6 MESES)	64,0	I	I	630	N/A	N	N
FREDERIQUE	211577	82	SAF (HÁ 2 ANOS)	125,0	I	I	I	N/A	N	N
OLIVIA JADE	211632	83	DRC + SAF (HÁ 1 ANO)	216,0	I	I	I	N/A	N	N
NINA	217039	84	N	735,0	I	I	360	N/A	N	N
LISA	218492	85	N	62,8	I	I	540	540	S	S
PANDORA	223550	86	N	267,9	I	I	360	360	N	S
MEL	238398	87	SAF (HÁ 7 MESES)	50,2	I	I	240	240	N	S
SIRIUS	244172	88	N	83,7	SH	3	324	150	N	S
NINA	244513	89	HIPERT	12,6	SP	1	391	N/A	N	N
IZABEL	246392	90	N	602,9	F	3	540+	N/A	N	N
SANSÃO	246840	91	N	50,2	F	3	412	239	N	S
NIETOTSKA	247613	92	N	201,0	F	3	395	189	S	S
JAZZY	248837	93	N	15,9	SP	2	1581	N/A	N	N
MILE	253975	94	SAF (HÁ 1 ANO)	185,1	SP	2	514	N/A	N	N
BRANQUINHA	254839	95	N	615,4	F	2	1078	N/A	N	N
BABY	257110	96	N	289,3	F	2	565+	511	S	S
ARMANI	257234	97	DRC	791,3	SP	2	459	N/A	S	N
SOL	258977	98	N	134,7	F	2	2198+	N/A	N	N

COMORB: comorbidade; DRC:doença renal crônica; FIV: vírus da imunodeficiência felina; CMH: cardiomiopatia hipertrófica; FELV: vírus da leucemia felina; HIPERT: hipertireoidismo; SAF: sarcoma de aplicação felino; N: não; S: sim; I: valor indeterminado; N/A: não aplicável; SH: sarcoma histiocítico; SP: sarcoma pleomórfico; F: fibrossarcoma; 1: grau I; 2: grau II; 3: grau III.

ANIMAL	PRONTUÁRIO	FELINO	COMORB	VOLUME (cm <sup>3</sup> )	DIAG	GRAU	SOBREV (dias)	TLD (dias)	MET	RECIDIVA
JUDITE	259023	99	N	50,8	SP	2	72	N/A	N	N
NINA	260291	100	N	21,8	F	2	183	N/A	N	N
LIVIA	260791	101	N	121,7	F	3	2310+	N/A	N	N
MARIE	260928	102	N	55,2	SH	2	2060+	N/A	N	N
YUMI	262114	103	N	4,4	SP	1	2014+	N/A	N	N
BARTO	263063	104	N	864,1	F	2	219	N/A	S	N
LOLA	263380	105	N	1861,0	F	3	35	N/A	N	N
PINK	263827	106	N	143,2	F	3	182	N/A	N	N

COMORB: comorbidade; DRC:doença renal crônica; FIV: vírus da imunodeficiência felina; CMH: cardiomiopatia hipertrófica; FELV: vírus da leucemia felina; HIPERT: hipertireoidismo; SAF: sarcoma de aplicação felino; N: não; S: sim; I: valor indeterminado; N/A: não aplicável; SH: sarcoma histiocítico; SP: sarcoma pleomórfico; F: fibrossarcoma; 1: grau I; 2: grau II; 3: grau III.