

Carcinoma mamário em cadela em estadiamento IV: tratado com cirurgia, quimioterapia em dose máxima tolerada e quimioterapia metronômica – Relato de caso

Mammary carcinoma in a dog in stage IV: treated with surgery, chemotherapy at the maximum tolerated dose and metronomic chemotherapy – Case report

Ana Paula Rodrigues de Souza¹

Bianka dos Santos Chaves¹

Luciana Wanderley Myrrha²

RESUMO

A neoplasia mamária é uma patologia frequente nas fêmeas da espécie canina, principalmente, nas adultas entre 7 e 12 anos, não castradas e cerca de 70% dos casos são de caráter maligno. O objetivo deste trabalho é discorrer sobre o caso de uma cadela Dachshund, de oito anos de idade, atendida no Centro Veterinário da PUC Minas campus Betim, acometida com carcinoma papilar invasor grau II e carcinoma em tumor misto grau I, estadiamento IV. O tratamento preconizado para a paciente foi a cirurgia associada à realização de quimioterapia em dose máxima tolerada, seguida pela quimioterapia metronômica, que resultou sobrevida de 22 meses, demonstrando que o tratamento ajustado à necessidade do paciente, pode proporcionar qualidade de vida.

Palavras-chave: Cadela. Carcinoma mamário. Estadiamento avançado. Quimioterapia.

ABSTRACT

Mammary neoplasm is a frequent pathology in females of the canine species, mainly in adults between 7 to 12 years old, not spayed and about 70% of the cases are malignant. The objective of this work is to discuss the case of an eight-year-old Dachshund female dog, treated at the Veterinary Center of PUC Minas campus Betim, affected with grade II invasive papillary carcinoma and grade I mixed tumor carcinoma, stage IV. The recommended treatment for the patient was surgery associated with chemotherapy at the maximum tolerated dose, followed by metronomic chemotherapy, which resulted in a survival of 22 months, demonstrating that treatment adjusted to the patient's needs can provide quality of life.

Keywords: Female dog. Breast carcinoma. Advanced staging. Chemotherapy.

¹ Discente do curso de Medicina Veterinária – Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Campus Betim.

² Professora do Curso de Medicina Veterinária da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Unidade Praça da Liberdade e Campus Betim.

1 INTRODUÇÃO

Com o aumento da longevidade dos animais domésticos, a incidência de neoplasias na clínica médica é mais frequente (CASSALI *et al.*, 2020). Nas fêmeas da espécie canina, a neoplasia mamária, é o tipo de tumor mais diagnosticado, principalmente em cadelas idosas, entre 7 e 12 anos, o que justifica o crescente número de estudos em busca de métodos diagnósticos e terapêuticos para essa patologia (ESTRALIOTO e CONTI, 2019; XAVIER *et al.*, 2017).

A maior incidência é de neoplasias malignas, que implica em cerca de 70% dos casos, o que resulta em sobrevida significativamente menor, visto que, o risco de recidivas e metástases do tumor primário são mais elevadas (NARDI, 2016). Em cadelas com neoplasias malignas, observou-se que a sobrevida de dois anos pode variar de 25 a 40% dos casos, e essa diversificação é dependente de múltiplos fatores, como tipo e grau histológico do tumor, se há ou não presença de metástases e estágio da doença. Além disso, caso o diagnóstico e o tratamento sejam tardios, o prognóstico passa a ser reservado a desfavorável (SENHORELLO, 2017; SANTOS *et al.*, 2016).

O método terapêutico mais efetivo e empregado na rotina é a cirurgia, pois é um método que pode proporcionar inclusive a cura completa da doença quando empregada precocemente em tumores benignos ou com baixa taxa de malignidade. Já em casos mais agressivos ou com presença de metástases, é necessário associar terapias adjuvantes, como quimioterapia em dose máxima tolerada (convencional), quimioterapia metronômica ou radioterapia (SANTOS *et al.*, 2016). Dentre os tratamentos preconizados, a quimioterapia metronômica vem demonstrando resultados promissores no controle das neoplasias mamárias, principalmente de estadiamento mais avançado, visto que é uma terapia menos agressiva, com menor risco de causar efeitos colaterais e mais viável financeiramente (SANTOS *et al.*, 2016; BARROS e REPETTI, 2015).

Neste contexto, este trabalho tem como objetivo relatar o caso de uma cadela com neoplasia mamária em estadiamento IV, tratada com cirurgia associada à quimioterapia em dose máxima tolerada e quimioterapia metronômica.

2 CASUÍSTICA

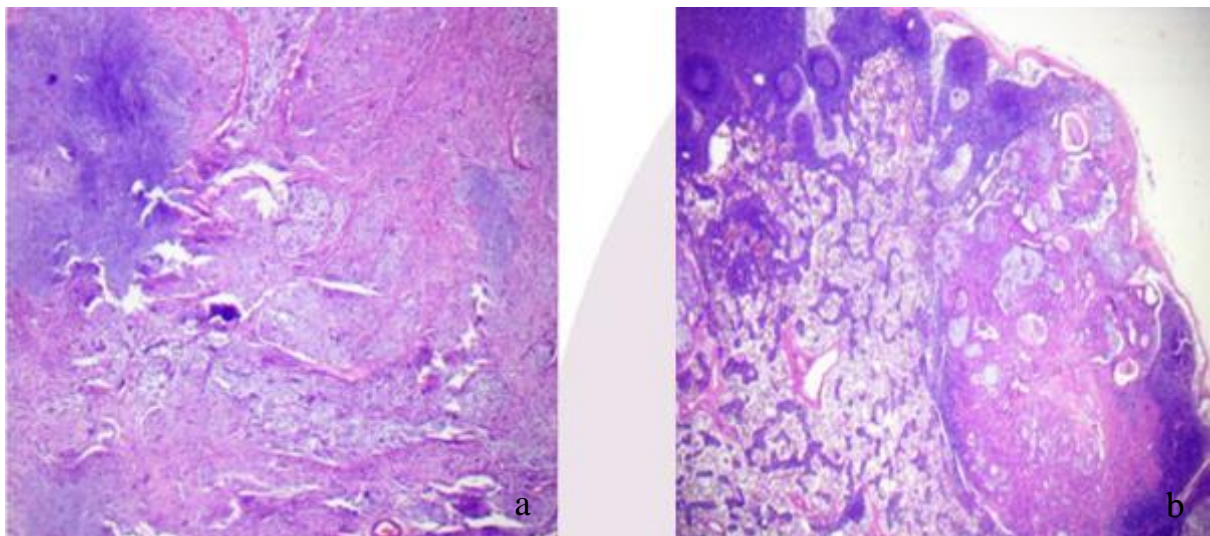
Paciente canina, raça Dachshund, idade de aproximadamente oito anos e com peso de cerca de 8,350kg foi admitida em janeiro de 2021 no Centro Veterinário da PUC Minas campus Betim. Na ocasião, a fêmea não era castrada, nem vacinada e não apresentava ectoparasitas. Em consulta inicial a tutora relatava que ela havia tido tumor de mama por três episódios sem realização de exames histopatológicos, sendo que no último procedimento cirúrgico, apresentou parada cardiorrespiratória. Durante o exame clínico apresentava-se sem alterações importantes, exceto a presença de cálculos dentários com linfonodos mandibulares reativos, mucosa hiperêmica e nódulos em mamas. No exame clínico observou-se em cadeia mamária direita, nódulos palpáveis em todas as mamas sendo o maior localizado em mama torácica caudal (M2) com aproximadamente 4,2 cm x 3,8 cm de diâmetro, não aderido, firme, irregular e não ulcerado. Nas demais mamas foram identificados nódulos conforme tabela 1.

Tabela 1 - Localização, tamanho e diagnóstico histopatológico dos nódulos encontrados na cadeia mamária direita e esquerda.

Mama acometida	Tamanho do nódulo	Histopatológico
Mama torácica caudal direita (M2)	4,2 x 3,8 x 1,4 cm	Carcinoma em tumor misto grau I
Mama abdominal cranial direita (M3)	0,9 x 0,8 x 0,7 cm	Carcinoma em tumor misto e carcinoma papilar não invasor
Mama abdominal caudal direita (M4)	3,1 x 2,2 x 0,9 cm	Carcinoma papilar invasor grau II
Mama inguinal direita (M5)	2,2 x 1,9 x 2,4 cm	Carcinoma papilar invasor grau II
Linfonodo inguinal direito		Macrometástase de carcinoma papilar
Linfonodo axilar direito		Macrometástase de carcinoma em tumor misto
Mama inguinal esquerda (M5)	1,2 x 0,9 x 1,2 cm	Carcinoma em tumor misto
Linfonodo inguinal esquerdo		Hiperplasia reacional e hemossiderose

Foram solicitados ultrassom, radiografia torácica para pesquisa de metástase e eletrocardiograma (ECG), hemograma e bioquímico para risco pré-anestésico. O ultrassom e a radiografia de tórax não indicaram presença de metástase e a cadela foi encaminhada para mastectomia unilateral direita com retirada dos linfonodos axilar direito e inguinal direito e mastectomia simples esquerda (M5) com retirada do linfonodo inguinal esquerdo. Para a localização dos linfonodos sentinelas foi utilizado um marcador linfático, que é o corante azul patente. O histopatológico (Figura 1) indicou em M2 direita carcinoma em tumor misto grau I com metástase para linfonodo axilar e em M5 direita carcinoma papilar grau II com metástase para linfonodo inguinal. Após o resultado histopatológico do linfonodo conclui-se que a cadela se encontrava, a partir do sistema TNM, no estadiamento IV da neoplasia mamária (T2N1M0).

Figura 1: cortes histológicos do nódulo em M2 direita (a) com diagnóstico de carcinoma em tumor misto grau I e do linfonodo axilar direito (b) com presença de células epiteliais com formação de matriz mixóide.



Foi solicitado exame imuno-histoquímico do nódulo de pior prognóstico (carcinoma em tumor misto grau I) que indicou RE (receptor de estrogênio) e RP (receptor de progesterona) negativos, COX-2 positivo e Ki-67 de 25%. A paciente foi encaminhada para seis sessões de quimioterapia em dose máxima tolerada com carboplatina na dosagem de 300 mg/m², por via intravenosa, com intervalo de 21 dias. Após a quarta sessão de quimioterapia a cadela apresentou novos nódulos em cadeia mamária esquerda em topografia de mama torácica cranial (M1) e mama torácica caudal (M2). Foi realizada uma mastectomia em bloco esquerdo com

retirada do linfonodo axilar esquerdo com auxílio do corante azul patente e ovariosalpingohisterectomia (OSH). O histopatológico (tabela 2) indicou em M1 esquerda o tumor misto benigno e carcinoma em tumor misto grau I em M2 esquerda, sem metástase para linfonodo. Já o histopatológico do útero apresentou hiperplasia endometrial cística e metrorragia discreta, em contrapartida, os ovários não tinham alteração. Devido à gravidade do estadiamento, após o término da cicatrização da incisão cirúrgica, cerca de um mês após o procedimento cirúrgico, foi prescrito quimioterapia metronômica com ciclofosfamida 15 mg/m² diária e firocoxib 5mg/kg a cada 48 horas, ambos os fármacos, por via oral. A cadela apresentou boa tolerância à quimioterapia metronômica e foi mantida no tratamento por seis meses.

Tabela 2 - Localização, tamanho e diagnóstico histopatológico dos nódulos encontrados na cadeia mamária esquerda.

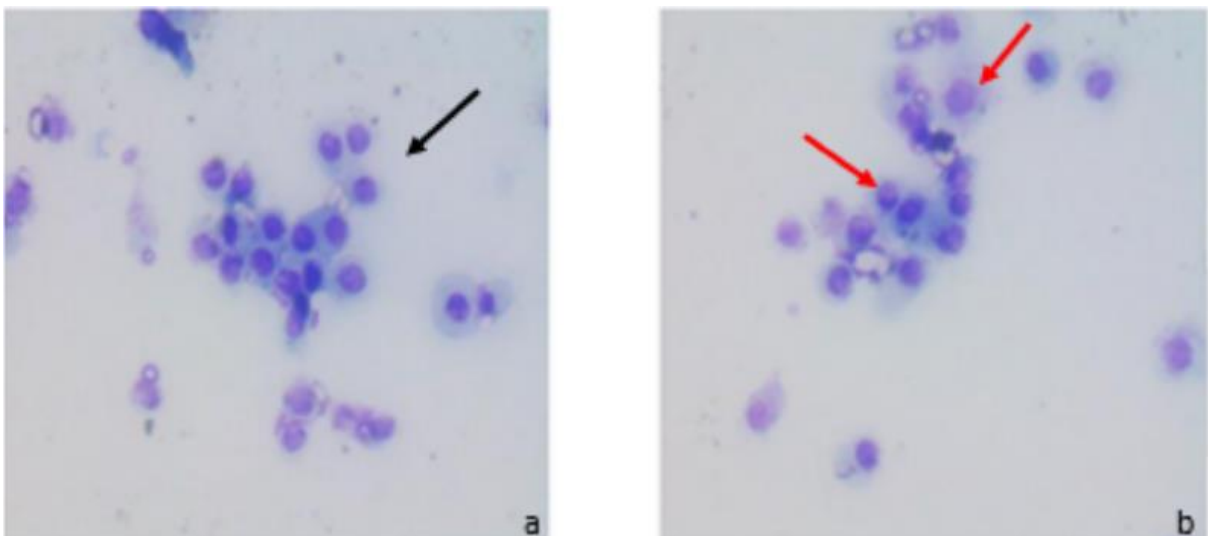
Mama acometida	Tamanho do nódulo	Histopatológico
Mama torácica cranial esquerda (M1)	0,7 x 0,6 x 0,3 cm	Tumor misto benigno
Mama torácica caudal esquerda (M2)	1,0 x 0,9 x 0,3 cm	Carcinoma em tumor misto grau I
Linfonodo axilar esquerdo	1,4 x 0,7 x 0,5 cm	Hiperplasia linfóide e hemossiderose

Após dois meses do término da quimioterapia metronômica a cadela retornou com disúria e hematúria. Foram realizados novos exames de imagem. Na ultrassonografia, foi observado que em vesícula urinária as paredes estavam levemente espessadas (0,40 cm e até 0,53 cm em porção crânio ventral) e irregulares em sua porção cranial, além de aumento do segmento muscular e área hiperecogênica não formadora de sombreamento acústico, entretanto, a estrutura trilaminar estava mantida e não apresentava sedimentos, estruturas vegetantes, urólitos e ou cálculos. Suspeitou-se de processo inflamatório/fibrótico ou processo infiltrativo. Foram colhidos urina rotina, urocultura e feito a lavado vesical. A pressão arterial sistólica (PAS) estava em 180 mmHg e foi observado dor à palpação abdominal. Devido os sinais

clínicos observados foi prescrito amoxicilina com clavulanato 15 mg/kg, até o resultado da urocultura, associado ao firocoxib 5 mg/kg após a refeição, de 24 em 24 horas durante 7 dias e anlodipino 0,3 mg/kg uma vez ao dia. Sendo o retorno imediato em caso de piora.

A densidade urinária estava 1006, com numerosas hemácias, relação proteína creatinina urinária (RPCU) 1,920 com urocultura negativa. Quanto à citologia (Figura 2), o resultado foi indicativo de processo proliferativo epitelial. Foi indicado ecodopplercardiograma, tomografia de tórax e abdominal, para planejamento cirúrgico com biópsia da bexiga com avaliação histopatológica no transoperatório e, em caso de confirmação de processo neoplásico associação de eletroquimioterapia no trans-cirúrgico. O ecodopplercardiograma indicou que o animal possuía uma discreta insuficiência da válvula mitral, porém, com função sistólica do ventrículo esquerdo preservada. Foi realizado nova radiografia de tórax que não apresentou nenhuma alteração significativa. Já a biópsia na vesícula urinária e a tomografia não foram realizadas por decisão da tutora.

Figura 2 - Citologia de lavado vesical. a - amostra citológica moderada celularidade, formada por células epiteliais dispostas isoladamente (seta preta). b - as células são poliédricas, possuem moderada relação núcleo/citoplasma e moderada anisocariose (seta vermelha). Há ocasional cariomegalia e binucleação. Citoplasma levemente basofílico, de limites pouco distintos, núcleos arredondados e hiper cromáticos, nucléolos pouco evidentes. Observa-se no fundo da lâmina alguns cristais refringentes e fragmentos de queratina.



Até o fechamento do presente trabalho o animal se mantém em acompanhamento médico. A paciente está sendo monitorada pelos tutores, e fora aconselhada a qualquer piora dos sinais clínicos o retorno imediato. Ademais, o intervalo entre avaliações segue os protocolos recomendado pela literatura dentro do seu caso de neoplasia mamária estadiamento IV.

3 DISCUSSÃO

A conduta clínica referente a paciente foi baseada nas informações obtidas nas avaliações médicas juntamente com os resultados dos exames complementares, fundamentadas de acordo com o que a literatura científica preconiza, determinando assim, uma conduta terapêutica e um prognóstico mais criterioso ao caso. Para tal intuito, foi utilizado o sistema TNM (tumor-linfonodo-metástase), conforme descrito pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (OWEN, 1980). O sistema avalia o tamanho do tumor (T), o acometimento de linfonodos regionais (N) e a presença de metástases à distância (M), o que estabelece o estadiamento da neoplasia (Quadro 1), parâmetro fundamental para definição terapêutica (XAVIER *et al.*, 2017; RIBEIRO, 2010).

Quadro 1 - Sistema de estadiamento TNM. T1 < 3 cm de diâmetro máximo. T2: 3-5 cm de diâmetro máximo. T3 > 5 cm de diâmetro máximo. N0: sem metástase. N1: metástase presente. M0: nenhuma metástase distante detectada. M1: metástase distante detectada.

Estádio	Tumor primário	Linfonodos regionais	Metástase à distância
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
IV	Qualquer T	N1	M0
V	Qualquer T	Qualquer N	M1

Fonte: (CASSALI *et al.*, 2020; OWEN, 1980).

Pelo sistema TNM foi possível determinar que nesse caso em específico, a cadela estava em estadiamento IV, pois, apresentava em mama torácica caudal (M2), tumor maior que três cm (T2), com acometimento de linfonodos regionais (N1), porém, sem evidências de metástases à distância (M0). Além disso, foram observados outros nódulos palpáveis em cadeia mamária

direita, não aderidos, firmes, irregulares e não ulcerados, como também, um nódulo pequeno em cadeia mamária esquerda. Segundo Cassali *et al.* (2020), o tumor com maior diâmetro é o que determina a classificação do estadiamento. O estadiamento completo permitiu a determinação da melhor conduta terapêutica para a paciente, evidenciando a importância do sistema TNM na rotina clínica.

Cassali *et al.* (2020) ressalta que a avaliação de linfonodos é um fator prognóstico importante, pois quando ocorre metástase, a sobrevivência dos animais acometidos é em média de 331 dias para cães em estágio IV e 1.149 dias para cães em estágio I. A cadela do presente relato apresentou sobrevivência de 660 dias, apesar do estadiamento mais avançado.

Quanto ao tamanho do tumor, descreve-se que ele é um fator prognóstico independente da neoplasia mamária, em que tumores menores de 3,0 cm estão mais interligados a um melhor prognóstico que aqueles com tamanho superior ao referido (RIBEIRO, 2010). Santos *et al.* (2016) afirmou que o tumor com pior prognóstico é o que determina a conduta terapêutica, que no presente relato, foi o carcinoma em tumor misto grau I localizado em M2 direita.

As neoplasias podem ser classificadas como benignas e malignas (GONÇALVES *et al.*, 2020). As consideradas benignas são circunscritas, podendo ou não apresentar cápsula, de crescimento vagaroso e sem características metastáticas (XAVIER *et al.*, 2017). Já as malignas possuem características de invasibilidade, tendendo a se separar do foco primário de tumor, podendo migrar para outras partes do corpo por meio de sangue ou linfa, formando tumores secundários, portanto apresenta processo metastático (CACEMIRO *et al.*, 2017).

Os carcinomas são tipos de tumores que se iniciam nos tecidos epiteliais da glândula mamária, sendo que aproximadamente 70% são tumores malignos (NARDI, 2016). Segundo Soares (2015), às neoplasias mamárias acometem mais fêmeas que machos, e ocorrem em cadelas com idade mais avançada. No que diz respeito à raça, observa-se uma maior incidência em cadelas de raça Fox Terrier, Boxer, Beagle, Cocker Spaniel, Setter Inglês, Pointer, SRD e Dachshund (XAVIER *et al.*, 2017), corroborando ao observado no presente relato.

O diagnóstico da neoplasia mamária é realizado por meio do exame histopatológico, sendo este o de escolha para fornecer características detalhadas da neoplasia, além do seu comportamento biológico (AQUINO, 2021; SOARES, 2015). No caso da paciente relatada, os exames histopatológicos revelaram dois tipos de carcinomas mamários, sendo estes, o carcinoma misto grau I e carcinoma papilar invasor grau II. Dentre eles, carcinomas em tumor misto são o tipo histopatológico mais comum, e que possuem como característica principal a

proliferação epitelial maligna e mioepitelial benigna (ARAÚJO *et al.*, 2018). Isper (2019), descreve os carcinomas mistos como os menos agressivos dentre as neoplasias malignas e aquele que possui o melhor prognóstico. Entretanto, no presente relato, foi observado metástase para o linfonodo regional drenado pelo carcinoma em tumor misto mostrando que a avaliação do linfonodo é importante até mesmo para tipos histopatológicos menos agressivos.

Em contrapartida, o carcinoma papilar invasor grau II faz parte dos tipos histopatológicos mais agressivos como os carcinomas sólidos, tubulares e micropapilares, que geralmente causam metástase em linfonodo, principalmente regional, e para o pulmão (COSTA, 2021). Isso se dá pelo intenso fluxo sanguíneo desse órgão associado à grande rede de capilares tornando a circulação lenta e com isso células tumorais acabam se estabelecendo na árvore vascular até se alojarem no parênquima pulmonar (COTRAN *et al.*, 2000). Além da metástase para linfonodos e pulmões, também se observa metástase em coração, adrenais, encéfalo e baço (OLIVEIRA FILHO *et al.*, 2010 apud MENEZES, 2015). Já Costa (2019) cita além desses locais: o fígado, rins, pâncreas, diafragma, olhos, ovários, uretra, mucosa vestibular, ossos e musculaturas esqueléticas.

Embora a caracterização histopatológica do carcinoma em tumor misto grau I tenha melhor prognóstico, no presente relato, ele apresentou metástase para linfonodo, mostrando que o tamanho tumoral é um importante fator prognóstico (CASSALI *et al.*, 2020).

Após a retirada cirúrgica da neoplasia mamária a recidiva tumoral, segundo Foale e Demetriou (2010) apud Isper (2019), dentro de um período de dois anos após a exérese do mesmo é de 90% a 97% nos estadiamentos IV e V, enquanto neoplasias de estadiamento I, II e III apresentam taxas em torno de 19 a 24%. No presente relato, após a segunda cirurgia, a cadela não apresentou recidiva tumoral no período de 480 dias, após o tratamento com quimioterapia em dose máxima tolerada e quimioterapia metronômica. A recidiva relatada ocorreu anteriormente ao atendimento realizado no Centro Veterinário da PUC Minas Betim quando se optou por não realizar complementação ao tratamento cirúrgico e exame histopatológico.

Para determinar as características e comportamento das neoplasias vai ser necessário determinar os fatores prognósticos e preditivos, que segundo Cassali *et al.* (2020), se dá por meio da imuno-histoquímica. Por isso, foi solicitado para a paciente, o painel imuno-histoquímico composto por expressão de receptores de estrogênio (RE), receptores de progesterona (RP), expressão da ciclooxigenase-2 (COX-2) e índice de proliferação celular (Ki-67) (CASSALI *et al.*, 2020; HORTA *et al.*, 2012 apud SOARES, 2015).

A multiplicação celular tem participação dos hormônios progesterona e estrógeno, sendo caracterizado por seus receptores RP e RE, sendo esses associados ao valor prognóstico em relação ao tempo de sobrevida, proliferação celular e valor preditivo das terapias hormonais. (ARENALES *et al.*, 2014). Desta maneira, ambos receptores positivos indicam uma maior proximidade histológica com uma célula normal, tendo assim um valor preditivo positivo à resposta terapêutica por longo tempo e uma maior sobrevida. Entretanto, a paciente apresentou ambos os receptores negativos, o que pode ser indicativo de tumores pouco diferenciados, que remete ao prognóstico desfavorável (ESTRALIOTO e CONTI, 2019).

A expressão positiva da COX-2 apresentada pela paciente pode estar correlacionada com o aumento da capacidade proliferativa das células neoplásicas e de neovascularização, no qual Ribeiro *et al.* (2009), cita como um dos fatores que favorecem as células tumorais espalharem metástases, estabelecendo assim, prognóstico desfavorável. Já Ki-67, que é um parâmetro que se refere a velocidade de proliferação celular e marcador de previsão de metástase, apresentou resultado aproximado de 25%, o que denota um prognóstico ruim, pois acima de 24% de células expressas, a probabilidade de ocorrência de metástase é de 99% (ARENALES *et al.*, 2014). A expressão de Ki-67 é dependente do grau de malignidade do tumor, uma vez que, a proliferação das células aumenta proporcionalmente com indiferenciação (ARENALES *et al.* (2014). Estralioto e Conti (2019) afirmam que a expressão de COX-2 e Ki-67 elevadas são inversamente relacionadas com a expressão de RP, o que significa que se as taxas de proliferação nas neoplasias mamárias malignas estiverem elevadas, a dependência hormonal diminui, já que as células neoplásicas adquirem autonomia. Diante desses resultados, o prognóstico da paciente foi apontado como reservado, ainda mais, considerando que houve metástases em linfonodos, todavia, com o que será explanado posteriormente, é possível afirmar que houve um bom controle da doença ao realizar a associação de cirurgia com quimioterapia.

A paciente passou por anamnese e exame clínico detalhados, no qual foi avaliado todas as glândulas mamárias, o tamanho dos nódulos e suas características, com atenção especial em M2 direita, já que apresentava nódulo de maior tamanho e com maior potencial de malignidade. Foi realizado também, como recomendado pela literatura, a ultrassonografia e a radiografia de tórax nas projeções lateral direita, lateral esquerda e ventrodorsal, no qual, ambos os exames não apresentaram alterações anatômicas aparentes, nem presença de metástase (AQUINO, 2021; MEDEIROS, 2017; SANTOS *et al.*, 2016). Foi sugerido a realização de tomografia, porém, por questões financeiras, a tutora, optou por não fazer. Também foi realizado hemograma, perfil bioquímico e ECG, e todos os resultados estavam dentro da normalidade.

Após a realização da avaliação clínica completa da paciente, que apresentou quadro de saúde estável, foi indicado a realização da mastectomia unilateral radical para a cadeia mamária direita, que apresentava nódulos em toda sua extensão, e mastectomia simples em M5 esquerda, que foi a única mama acometida da cadeia correspondente, uma vez que, a literatura atesta a cirurgia como método terapêutico mais eficiente em tumores de mama (AQUINO, 2021; GONÇALVES *et al.*, 2020). Durante o procedimento foi feita a retirada dos linfonodos sentinelas de ambas as cadeias mamárias, visto que podem torna-se um meio de drenagem de células neoplásicas para outros locais no organismo (XAVIER *et al.*, 2017). Em decorrência das características dos nódulos, principalmente de M2 direita, demandou ao cirurgião a realização de remoção completa das neoplasias com margem de segurança, pois, Xavier *et al.* (2017), denota que a primeira extirpação é mais eficiente no controle tumoral localizado, já que extirpação incompleta pode contaminar o campo operatório com células tumorais, o que pode aumentar o trauma cirúrgico em intervenções subsequentes e diminuir a chance de controlar os tumores recidivantes. A técnica cirúrgica e sua proporção vai depender da decisão do cirurgião frente ao estágio clínico do tumor, além do tamanho, da localização do tumor e da presença de inflamação e/ou lesões (AQUINO, 2021; CASSALI *et al.*, 2020; XAVIER *et al.*, 2017).

A cirurgia pode ser curativa em estadiamentos iniciais e em tipos histopatológicos menos agressivos, no entanto, o caso exposto se refere a um animal com um tipo histológico agressivo, que é o carcinoma papilar invasor grau II, com presença de metástase em linfonodo, o que torna indispensável a associação da cirurgia com tratamentos adjuvantes, como a quimioterapia em dose máxima tolerada (CASSALI *et al.*, 2020; SANTOS *et al.*, 2016; BARROS e REPETTI, 2015). Em função dessa necessidade na clínica, o tratamento de neoplasias nas últimas décadas vem evoluindo significativamente, posto que, novos fármacos antineoplásicos e novas condutas terapêuticas são descobertas e estudadas (ARAÚJO *et al.*, 2018; BARROS e REPETTI, 2015).

Como recomendando, a paciente foi submetida a quimioterapia em dose máxima tolerada, que é uma terapia que vai causar danos e toxicidade em células ou tecidos neoplásicos que não foram possíveis de retirar na cirurgia por sua disseminação em vasos linfáticos e sanguíneos (XAVIER *et al.*, 2017). Entretanto, Xavier *et al.* (2017) e Barros e Repetti (2015) citam que é uma terapia que não tem seletividade, por isso, células saudáveis também são afetadas, principalmente em tecidos com alta divisão mitótica, como medula óssea e sistema digestivo, portanto, durante a administração, a paciente passou por avaliações clínicas e exames complementares frequentes, pois, em algumas situações é necessário instituir tratamento

suporte. O antineoplásico de escolha foi a carboplatina, que tem ação benéfica comprovada no controle de neoplasias mamárias malignas, pois animais em tratamento com esse fármaco, apresentaram significativa sobrevida, se comparada a animais tratados apenas com cirurgia (CASSALI *et al.*, 2020; NARDI, 2016). A paciente apresentou boa tolerância a quimioterapia convencional, pois, não apresentou nenhum efeito adverso ou alteração clínica significativa, que impactasse negativamente em sua qualidade de vida.

A paciente apresentou novos nódulos na cicatriz cirúrgica da cadeia mamária esquerda, apesar de estar realizando a quimioterapia convencional, por isso, Xavier *et al.* (2017) e Santos *et al.* (2016) afirmam que ao realizar a quimioterapia convencional, deve-se atentar aos longos períodos de tempo de descanso, pois isso pode favorecer a progressão do tumor, visto que as células tumorais podem se restabelecer durante esse período, já que nesse intervalo pode ocorrer uma neovascularização do tecido tumoral. Isto levanta a hipótese, que o sucesso do tratamento está atrelado ao menor tempo de exposição aos fármacos antineoplásicos, e é por este motivo que Santos *et al.* (2016) sugere que após o término da quimioterapia convencional seja realizada a quimioterapia metronômica.

Em função desses novos nódulos, a paciente foi submetida a outra mastectomia, sendo essa em bloco, juntamente com a retirada do linfonodo axilar esquerdo. Foi possível retirar os nódulos com margem cirúrgica, aumentando assim, as chances de se obter melhor controle da doença localmente (ESTRALIOTO e CONTI, 2019). Juntamente com a mastectomia, foi recomendada a realização da ovariossalpingohisterectomia (OSH), apesar da imunohistoquímica indicar RE e RP negativos. A indicação foi feita pois, a cadela apresentava alterações ultrassonográficas sugestivas de hiperplasia endometrial cística e metrorragia discreta.

Como já dito, foi necessário instituir a quimioterapia metronômica a paciente. Ao contrário da quimioterapia convencional, essa terapêutica metronômica é menos citotóxica para o organismo, já que a administração farmacológica ocorre em níveis baixos, porém, contínuos, de modo que, os efeitos antiangiogênicos são prolongados, e a chance de resistência aos fármacos quimioterápicos são reduzidas (SANTOS *et al.*, 2016; BARROS e REPETTI, 2015). O fármaco citostático de escolha foi a ciclofosfamida. Apesar da descrição da menor citotoxicidade desse fármaco no regime metronômico, após dois meses do término da quimioterapia metronômica, a paciente apresentou disúria, hematúria e dor na palpção abdominal. Os resultados do histopatológico do útero indicaram cistite estéril hemorrágica, provavelmente em decorrência ao uso de ciclofosfamida. Esse fármaco possui como metabólito

a acroleína que em uso prolongado, pode lesionar a mucosa vesical, por consequência, de sua atuação no sistema antioxidante dos tecidos, no qual induz a formação de radicais livres reativos ao oxigênio que vão elevar localmente a peroxidação lipídica e outras alterações celulares (SÁ; VIÉRA, 2016). Por conta desse mecanismo, entre 5-25% de cães em tratamento prolongado com ciclofosfamida são afetados com cistite estéril hemorrágica (SÁ; VIÉRA, 2016).

Foi associado o antiinflamatório não-esteroidal (AINE) inibidor seletivo de COX-2, firocoxib, à ciclofosfamida com o objetivo de reduzir a angiogênese uma vez que a imuno-histoquímica apresentou resultado positivo para COX-2. Segundo Soares (2015), o firocoxib fármaco adjuvante bastante utilizado em neoplasias mamárias de alto grau de malignidade, em virtude, de seu controle na inflamação que evita os efeitos adversos no trato gastrointestinal, que são provocadas por inibição de COX-1.

A radioterapia foi a opção menos cogitada para o tratamento da paciente, pois, apesar de ser um método de tratamento que destrói as células neoplásicas, sua indicação é para animais com tumores extensos e inoperáveis ou em carcinomas inflamatórios, o que não é o caso (XAVIER *et al.*, 2017). Além disso, alguns trabalhos citam que em caninos e felinos, os resultados de radioterapia não se mostraram efetivos, como também, destacaram que é necessário a realização de estudos referentes a eficácia de radioterapia em tumores mamários em cães, principalmente os de caráter maligno, pois, na literatura há poucos estudos e relatos (XAVIER *et al.*, 2017).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nesse relato, nota-se que é possível o paciente ter aumento da sobrevida e com qualidade de vida, com o adequado acompanhamento do médico veterinário oncologista associado a um tratamento ajustado às suas necessidades clínicas. Quanto mais precoce for o diagnóstico, maior será a chance de evitar quadros de complicações, como metástases e recidivas. Entretanto, como no histórico anterior da paciente, se não associar o exame histopatológico, que é de extrema importância para estadiamento e para determinação das características biológicas e comportamentais da neoplasia, o tratamento não será efetivo. Ademais, é válido salientar a importância do painel imuno-histoquímico, já que tendo a expressão dos receptores presentes nas células, consegue-se estabelecer uma boa conduta terapêutica. Dessa maneira, utilizando-se de uma avaliação completa dos tumores, é possível estabelecer o tratamento adequado ao paciente, comprovando que, apesar dos receios dos

tutores em relação à quimioterapia e seus efeitos adversos, a literatura já demonstra que poucos animais vão apresentar efeitos colaterais graves.

REFERÊNCIAS

- AQUINO, A. D. G. **Carcinoma mamário em cadelas: revisão de literatura**. Monografia (Graduação) – Departamento de Medicina Veterinária, Centro Universitário do Sul de Minas, Varginha, 2021.
- ARAÚJO, P. B. et al. **Influência da neoplasia mamária na concentração sérica de hormônios e na expressão de receptores de estrógeno e progesterona em cadelas**. Pesquisa Veterinária Brasileira, v. 38, n.5, p.949-956, 2018.
- ARENALES, A., BASSO, K.M. e CALDERÓN, C. **Tumor de mama em cães: marcadores prognósticos e imunohistoquímica (COX-2, E-caderina, Receptores hormonais e Ki-67) – revisão de literatura**. PUBVET, Londrina, V. 8, N. 22, Ed. 271, Art. 1806, 2014.
- BARROS, V. T. M., REPETTI, C. S. F. **Quimioterapia metronômica em cães: revisão de literatura**. Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias, v. 110, n. 593-594, p. 49-53, 2015.
- CACEMIRO, A. D. C.; TESSARO, C.; CAMPOS, A. G. **Ocorrência de neoplasias em cães e gatos no Hospital Veterinário da Faculdade Dr. Francisco Maeda no ano de 2013**. Investigação, v. 16, n. 5, 2017.
- CASSALI, et al.; **Consensus Regarding the Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine and Feline Mammary Tumors - 2019**. Brazilian Journal of Veterinary Pathology, v. 13, n.3, p.555 – 574, 2020.
- COTRAN, R.S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. Robbins: **Patologia estrutural e funcional**. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 233 – 295, 2000.
- COSTA, B. F. **Neoplasia mamária em cães e gatos: uma revisão literária integrativa**. Monografia (Graduação) – Departamento de Medicina Veterinária, Centro Universitário AGES, Paripiranga, 2021.
- COSTA, E.S. **Perfil de neoplasias mamárias em cadelas e gatas domiciliadas na mesorregião metropolitana de Belém, no período de 2016 a 2018**. Monografia (Graduação) – Universidade Federal Rural da Amazônia, Belém, 2019.

ESTRALIOTO, B. L. C. T.; CONTI, J. B. **Câncer de mama em cadelas – atualidades do diagnóstico e prognóstico ao tratamento cirúrgico**. Enciclopédia Biosfera, Centro Científico Conhecer – Goiânia, v. 16, n. 29, p. 444, 2019.

FOALE, R. D.; DEMETRIOU, J. **Saunders Solutions in Veterinary Practice: Small Animal Oncology E-Book**. Elsevier Health Sciences, 2010.

GONÇALVES, R. O. et al. **Neoplasias mamárias em cadelas: um estudo estatístico para auxiliar no tratamento**. PUBVET, v.14, n.5, a566, p.1-7, 2020.

HORTA, R.S. et al. **Fatores prognósticos e preditivos dos tumores caninos definidos com auxílio da imuno-histoquímica**. Ciência Rural, Santa Maria, v.42, n.6, p. 1033- 1039, 2012.

ISPER, M. N. **Estadiamento clínico e avaliação de metástase em cadelas portadoras de tumor de mama e correlação com sobrevida**. Monografia (Graduação) – Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2019.

MENEZES, P.L. **Tumores mamários em cães – Estudo retrospectivo**. Universidade Federal da Paraíba, Paraíba, 2015.

NARDI, A. B. **Atualidades sobre as neoplasias mamárias em cadelas e gatas**. Agener União: Boletim Pet, v. 05, 2016.

OLIVEIRA FILHO, J. C. de; et al. **Estudo retrospectivo de 1.647 tumores mamários em cães**. Santa Maria, RS. Pesq. Vet. Bras. v. 30, n.2, p.177-185, 2010.

OWEN, L.N. **TNM classification of tumors in domestic animals**. World Health Organization, v.149, Geneva, Switzerland edition, 1980. RIBEIRO, G. M. **Carcinoma em tumor misto da mama da cadela: avaliação de aspectos morfológicos e perfil imunofenotípico**. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2016.

SÁ, A.I.S. **Avaliação dos efeitos secundários induzidos pela administração oral de ciclofosfamida em regime de quimioterapia metronômica em cães e gatos: estudo retrospectivo de 36 casos**. Dissertação (Mestrado) - Universidade de Lisboa, Faculdade de Medicina Veterinária, Lisboa, 2016.

SANTOS, K.C. et al. **Quimioterapia convencional e metronômica no tratamento de cadela com carcinoma em tumor misto em estágio avançado – Relato de caso**. Revista Brasileira de Medicina Veterinária, v. 38, p.131-138, 2016.

SENHORELLO, I. L. S. Valor clínico do CEA e da AFP na detecção de carcinoma de mama em cadelas. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2017.

SOARES, N. P. Estudo de neoplasias mamárias de cadelas em Uberlândia e imunomarcção para ciclooxigenase2. Tese (Monografia) – Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais, 2015.

VIÉRA, R. B et al. Cistite hemorrágica estéril por uso de ciclofosfamida metronômica em cão: Relato de caso. Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Universidade Estadual Paulista, Câmpus de Jaboticabal- SP, Brasil, 2016.

XAVIER, R. G. C. et al. Neoplasias mamárias em cadelas – Revisão de literatura. Scientific Electronic Archives, vol. 10, n. 5, 2017.