

Quimioterapia convencional e metronômica no tratamento de cadela com carcinoma em tumor misto em estadió avançado - Relato de caso*

Keidylânia da Costa Santos¹, Luciano Guimarães Tanajura Requião², Lorena Gabriela Rocha Ribeiro³, Mário Jorge Melhor Heine D'Assis⁴, Carlos Humberto da Costa Vieira-Filho⁵, Karine Araújo Damasceno⁶, Eduardo Luiz Trindade Moreira⁷ e Alessandra Estrela-Lima⁸⁺

ABSTRACT. Santos K.C., Requião L.G.T., Ribeiro L.G.R., D'Assis M.J.M.H., Vieira-Filho C.H.C., Damasceno K.A., Moreira E.L.T. & Estrela-Lima A. [Treatment with conventional and metronomic chemotherapy in advanced stage of canine carcinoma in mixed tumor - Case report.] Quimioterapia convencional e metronômica no tratamento de cadela com carcinoma em tumor misto em estadió avançado - Relato de caso. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária*, 38(Supl.1):131-138, 2016. Programa de Pós-Graduação Ciência Animal nos Trópicos, Universidade Federal da Bahia, Av. Adhemar de Barros, 500, Ondina, Salvador, BA, 40170110, Brasil. E-mail: alestrela@gmail.com

Canine mammary tumors are frequent in veterinary medical routine, leading to death due to high malignancy rate. Different chemotherapy modalities show large potential on treatment of mammary tumors, mainly improving quality of life. The objective of this report was present and discuss a conventional and metronomic chemotherapy in treatment of advanced stage of canine carcinoma in mixed tumor in female dog with nine in canine female, nine years old, SRD, attended at the Veterinary Medicine Hospital of the Universidade Federal da Bahia. For this, were described in detail the data of clinical, anatomical and histological, Immune-histochemical and therapeutic reports. Chemotherapy with carboplatin, at a dose of 300 mg/m² was not sufficiently effective on controlling metastatic progression, indicating the necessity of new protocols. Chemotherapy with carboplatin, at a dose of 300 mg/m² was not sufficiently effective on controlling metastatic progression, indicating the necessity of new protocols. So, metronomic chemotherapy has been shown excellent results, probably due to control of angiogenesis. Necroscopic and tomography findings were similar. This work also highlights the importance of a long time clinical monitoring of oncologic patients after surgery, in order to detect distant metastasis earlier.

KEY WORDS. Carboplatin, citokeratins, mammary tumor, oncology.

* Recebido em 21 de março de 2016.

Aceito para publicação em 9 de maio de 2016.

¹ Médica-veterinária, MSc. Programa de Pós-Graduação Ciência Animal nos Trópicos (PPGCAT), Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia (EMEVZ), Universidade Federal da Bahia (UFBA), Av. Adhemar de Barros, 500, Ondina, Salvador, BA 40170-110. E-mail: keidy_vet@hotmail.com - bolsista FAPESB.

² Médico-veterinário. Hospital Veterinário SEMEVE, Ladeira do Acupe, 50, Brotas, Salvador, BA 40290-160. E-mail: semeve@semeve.com.br

³ Médica-veterinária, DSc, Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Sergipe, Av. Marechal Rondon, s/n, Jardim Rosa Elze, São Cristóvão, SE 49100-000. E-mail: lorenagr@gmail.com

⁴ Médico-veterinário, MSc. PPGCAT, EMEVZ, UFBA, Av. Adhemar de Barros, 500, Ondina, Salvador, BA 40170-110. E-mail: mariojorgeh@uol.com.br - bolsista FAPESB.

⁵ Médico-veterinário, MSc. PPGCAT, EMEVZ, UFBA, Av. Adhemar de Barros, 500, Ondina, Salvador, BA 40170-110. E-mail: chfilho@bol.com.br

⁶ Médica-veterinária, DSc. Laboratório de Patologia Experimental, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz - Fundação Oswaldo Cruz, R. Waldemar Falcão, 121, Candeal, Salvador, BA 40296-710. E-mail: karaujodamasceno@gmail.com

⁷ Médico-veterinário, DSc, Departamento de Anatomia, Patologia e Clínicas Veterinárias (DEAPAC), EMEVZ, UFBA, Av. Adhemar de Barros, 500, Ondina, Salvador, BA 40170-110. E-mail: eduardomoreira@ufba.br

⁸ Médica-veterinária, DSc, PPGCAT, DEAPAC, EMEVZ, UFBA, Av. Adhemar de Barros, 500, Ondina, Salvador, BA 40170-110. *Autora para correspondência, E-mail: alestrela@gmail.com - bolsista CNPq.

RESUMO. Os tumores mamários caninos são frequentes na rotina médica-veterinária, levando à morte devido à alta taxa de malignidade. Diferentes modalidades de quimioterapia mostram grande potencial no tratamento de tumores mamários, principalmente, na melhoria da qualidade de vida. Objetivou-se a partir deste relato, apresentar e discutir um caso de quimioterapia convencional e metronômica para tratamento do carcinoma em tumor misto da mama em estadiamento avançado em fêmea canina, nove anos, SRD, atendida no Hospital de Medicina Veterinária da Universidade Federal da Bahia. Para tal, foram ressaltados os dados referentes aos achados clínicos, anatomo-histopatológicos, imunohistoquímicos e terapêuticos. A quimioterapia com carboplatina, numa dose de 300 mg/m² não foi suficientemente efetiva no controle da progressão da metástase, indicando a necessidade de novos protocolos. Assim, a quimioterapia metronômica demonstrou excelentes resultados, provavelmente devido a um controle da angiogênese. Resultados obtidos na tomografia computadorizada foram similares ao exame necroscópico. O caso descrito demonstra ainda a importância em realizar o acompanhamento clínico dos animais por longo período após procedimento cirúrgico, no intuito de detectar metástases distantes precocemente.

PALAVRAS-CHAVE. Oncologia, tumor mamário, carboplatina, citoqueratina.

INTRODUÇÃO

As neoplasias mamárias em cadelas ocorrem com grande frequência na rotina médica-veterinária (Cassali et al. 2014). As altas taxas de malignidade somadas a um diagnóstico tardio conferem um prognóstico ruim, na maior parte dos casos. Esta doença geralmente acomete fêmeas idosas (Daleck et al. 2008).

A cirurgia ainda é o método terapêutico mais eficiente, permitindo até mesmo a cura completa da doença, caso não existam metástases à distância. Contudo, é crescente o uso de tratamentos adjuvantes com o intuito de evitar ou controlar o crescimento e disseminação de metástase, a exemplo da quimioterapia (Daleck et al. 2008). As drogas e os tratamentos bem sucedidos na oncologia humana muitas vezes são adaptados na terapêutica de pacientes veterinários, aumentando, consideravelmente, a sobrevida desses animais.

Uma nova modalidade de terapia, denominada quimioterapia metronômica, vem apresentando bons resultados e criando novas perspectivas no tratamento de neoplasias mamárias em cadelas

(Mutsaers 2009). A utilização de baixas doses do medicamento diminui os efeitos colaterais observados na terapia tradicional, prolonga os efeitos antiangiogênico e reduz os custos do tratamento (Kerbel 2007). Desta forma, objetivou-se relatar e discutir a utilização e influência da quimioterapia convencional seguida da quimioterapia metronômica, sob o crescimento tumoral e sobrevida de cadela portadora de carcinoma mamário em tumor misto com estadiamento avançado.

HISTÓRICO

Uma cadela de raça não definida, nove anos de idade, foi atendida no setor de clínica de pequenos animais do Hospital de Medicina Veterinária da UFBA.

Ao exame clínico, foram identificados quatro nódulos mamários, não aderidos e não ulcerados, localizados nas mamas: torácica cranial esquerda (M₁E - 1,1 x 0,6 cm), abdominal cranial esquerda (M₄E - 1,0 x 0,5 cm), inguinal direita (M₃D - 1,2 x 0,8 cm) e inguinal esquerda (M₅E - 3,1 x 1,8 cm), além de aumento à palpação do linfonodo inguinal esquerdo. Foram requisitadas radiografias torácicas em três incidências (ventrodorsal, laterolateral direita e laterolateral esquerda) para pesquisa de metástases em parênquima pulmonar. Não foram identificadas imagens sugestivas de neoplasias metastáticas e, desta forma, o tumor apresentou estágio III, a partir do sistema TNM, e a paciente foi encaminhada para a cirurgia. Optou-se pela mastectomia radical da cadeia mamária esquerda, que foi realizada sem intercorrências e os nódulos e o linfonodo inguinal esquerdo foram encaminhados para o exame histopatológico. Obteve-se o diagnóstico de carcinoma tubular *in situ* no nódulo localizado na mama torácica cranial, carcinoma papilar não invasivo, no nódulo localizado na mama abdominal cranial e carcinoma em tumor misto, no nódulo localizado na mama inguinal (Figura 4A), segundo critérios descritos por Misdorp (2002). O linfonodo inguinal apresentou discreta hiperplasia reacional e alterações circulatórias inespecíficas.

Além disso, foram realizadas avaliações imunohistoquímicas com marcadores tumorais prognósticos (receptor de estrógeno e progesterona, COX-2 e citoqueratinas) (Figura 1). As células neoplásicas mostraram marcação nuclear moderada e multifocal para o receptor de progesterona e marcação citoplasmática fraca para COX-2 em 10 a 20% das células neoplásicas (score 2), segundo padrão determinando por Lavalle et al. (2009). Não foi observada marcação com o receptor de estrógeno no tumor, nem com as citoqueratinas nos linfonodos, afastando a possibilidade de micrometástase.

Após a cirurgia, a paciente foi avaliada trimestralmente durante um período de doze meses. Oito meses após a primeira cirurgia, uma nova avaliação clínica foi realizada, sendo solicitados exames de laboratório (hemograma e exames bioquímicos - ureia, creatinina, ALT, FA, cálcio e glicose) e de imagens para a remoção cirúrgica da cadeia mamária direita.

Ao final do período de acompanhamento não foi observado recidiva do tumor ou sinal sistêmico sugestivo de metástase. Entretanto, aproximadamente três anos após a excisão cirúrgica da segunda cadeia mamária, a paciente apresentou intensa letargia e anorexia, sendo relatada a presença de ectoparasitas. Desta forma, foi encaminhada para internação e foram solicitados alguns exames, que indicaram tratar-se de erliquiose, iniciando-se o tratamento. Em seguida, foi realizado um raio X de tórax, no qual constatou-se uma imagem circunscrita de maior radiopacidade em hemitórax esquerdo entre o 9º e o 11º arco costal, medindo aproximadamente 3,0 cm em seu maior eixo, sugestivo de metástase pulmonar (Figura 2 A). No entanto, a paciente não apresentava nenhum sinal clínico referente ao possível foco metastático.

Com base nos achados radiográficos, optou-se por iniciar o tratamento quimioterápico com carboplatina. Foram realizadas seis sessões com intervalos de 21 dias, por via endovenosa, na dosagem de 300mg/m², com tempo de infusão de cinco minutos. A paciente foi mantida em fluidoterapia com solução fisiológica quatro horas antes e quatro horas após a administração do quimioterápico, sendo aplicadas ainda, por via subcutânea, metoclopramida (0,5 mg/kg), ranitidina (1 mg/kg), prometazina (0,1 mg/kg) e citrato de maropitant (1 ml/10kg), este último aplicado no momento da liberação do animal. Os mesmos medicamentos ainda foram prescritos, por via oral, durante três dias consecutivos, com exceção do citrato de maropitant, cuja aplicação é exclusivamente subcutânea e da prometazina. Foram

realizados ainda hemograma e bioquímica sérica (ureia, creatinina, FA e ALT) um dia antes da aplicação do quimioterápico, 48 horas e 11 dias após a administração, durante todos os ciclos, para avaliação do estado geral da paciente. Os exames de imagem da região torácica foram realizados com intervalos de três meses ao longo do tratamento, para acompanhamento da evolução do nódulo pulmonar.

Desde a primeira sessão de quimioterapia, a paciente apresentou leucopenia, com piora progressiva ao longo do tratamento. Na semana anterior a última sessão de quimioterapia, foi feita uma nova avaliação radiográfica da região torácica, constatando-se aumento da metástase pulmonar, que passou a medir aproximadamente 5,0 cm, em seu maior eixo (Figura 2 B). Não foi observada nenhuma outra alteração digna de nota ao fim do ciclo, sendo indicada a realização de quimioterapia.

Aproximadamente sete meses após o término da quimioterapia convencional, teve início a quimioterapia metronômica. Nesta mesma data, foi realizada uma nova avaliação radiográfica, constatando-se que o nódulo pulmonar havia crescido significativamente, passando a medir 9,7 cm no seu maior eixo (Figura 2 C). A medicação escolhida para compor o protocolo terapêutico foi a ciclofosfamida, na dose de 20 mg/m², por via oral, uma vez ao dia, por tempo indeterminado, de acordo com o que é preconizado pela literatura (Mutsaers 2009). Os resíduos fecais foram coletados e descartados, de forma apropriada e a paciente foi mantida em área reservada, higienizada diariamente.

A paciente não apresentou reações adversas ao me-

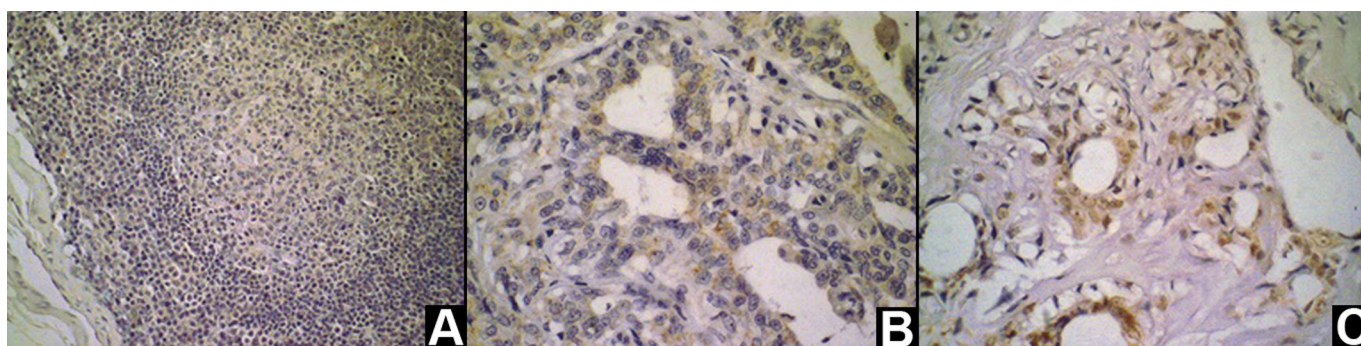


Figura 1. Imagens realizadas a partir da avaliação IHQ do tumor e linfonodo de um canino, SRD, fêmea. A. Fotomicroscopia do LIE, ausência de marcação para citoqueratinas. 100X; B. Fotomicroscopia do tumor mamário, com marcação citoplasmática fraca para COX-2, 200X; C. Marcação nuclear moderada e multifocal para o receptor de progesterona, 200X.



Figura 2. Imagens radiográficas látero-laterais da região torácica de um canino, SRD, fêmea, demonstrando a evolução da formação metastática pulmonar medindo em: A. 3,0 cm; B. 5,0 cm; C. 9,7 cm.

dicamento ao longo dos primeiros 30 dias de tratamento e o proprietário relatou facilidade na administração da droga, assim como diminuição nos custos, quando comparado com a quimioterapia convencional. Entretanto, um mês após o início da quimioterapia metronômica o animal apresentou crise convulsiva. Foi administrado diazepam pela via retal e endovenosa e, após melhora do quadro, constatou-se nistágmo horizontal, mioclonia na região cervical direita e inclinação persistente da cabeça para o lado direito, *headtilt*. O animal foi submetido à terapia intensiva e tomografia computadorizada de crânio e tórax para pesquisa de metástase.

Na tomografia foi evidenciada, em região torácica, uma formação arredondada com aproximadamente 8,5 cm em seu maior eixo, localizado no lobo pulmonar caudal esquerdo. Nesta região foi identificada ainda uma

imagem ovalada de contornos lobulados com medidas de 2,7 x 4,0 cm em seus maiores eixos localizada na região dorsal do lobo pulmonar caudal direito (Figuras 5A e 5B). Nas imagens obtidas do crânio identificou-se um nódulo na região frontoparietal esquerda, medindo aproximadamente 1,7 x 1,3 cm com captação periférica de contraste. Foi visto ainda imagem hipodensa sem realce por contraste, localizada em hemisfério cerebral esquerdo, envolvendo a imagem anteriormente descrita, com efeito de massa sobre a foice cerebral e parênquima encefálico ((Figuras 3E e 3F)) contralateral, comprimindo o ventrículo lateral direito ((Figuras 5C e 5D)).

Um ano após o diagnóstico de metástase em parênquima pulmonar a paciente evoluiu para o óbito e seu corpo foi encaminhado para necropsia, na qual foram observados nódulos milimétricos distribuídos em todo

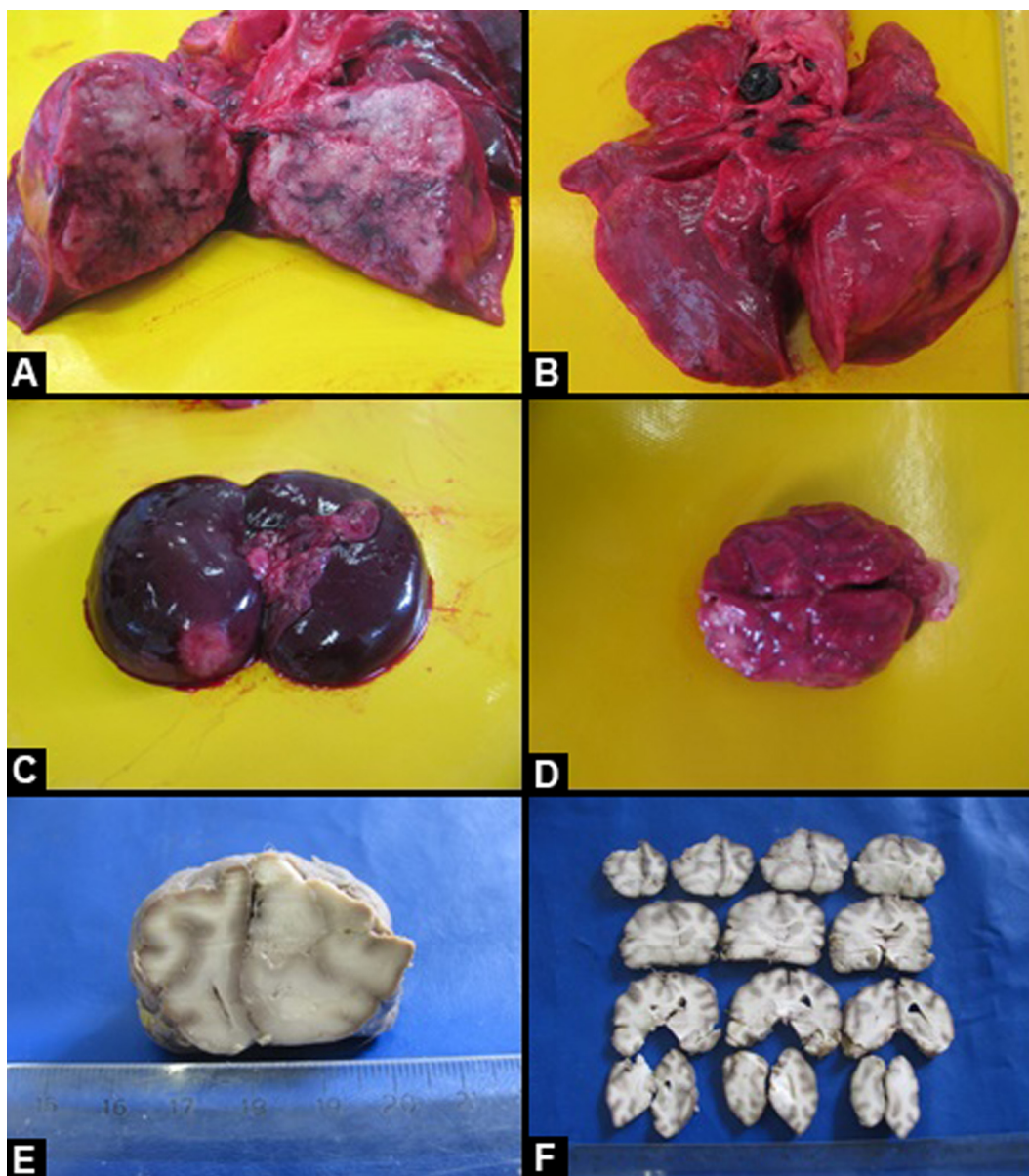


Figura 3. Alterações metastáticas no pulmão, no rim e no encefalo. A/B. Nódulo localizado no lobo diafragmático do pulmão, medindo 8,0 x 5,5 x 6,2 cm; 4,2 x 2,0 x 2,0 cm e 7,5 x 8,0 x 6,5 cm. C. Formação nodular localizada no rim esquerdo, medindo 1,5 x 1,0 x 0,8 cm. D. Congestão encefálica em decorrência da compressão das áreas periféricas ao tumor. E/F. Nodulação encefálica com evidente desvio de foice cerebral.

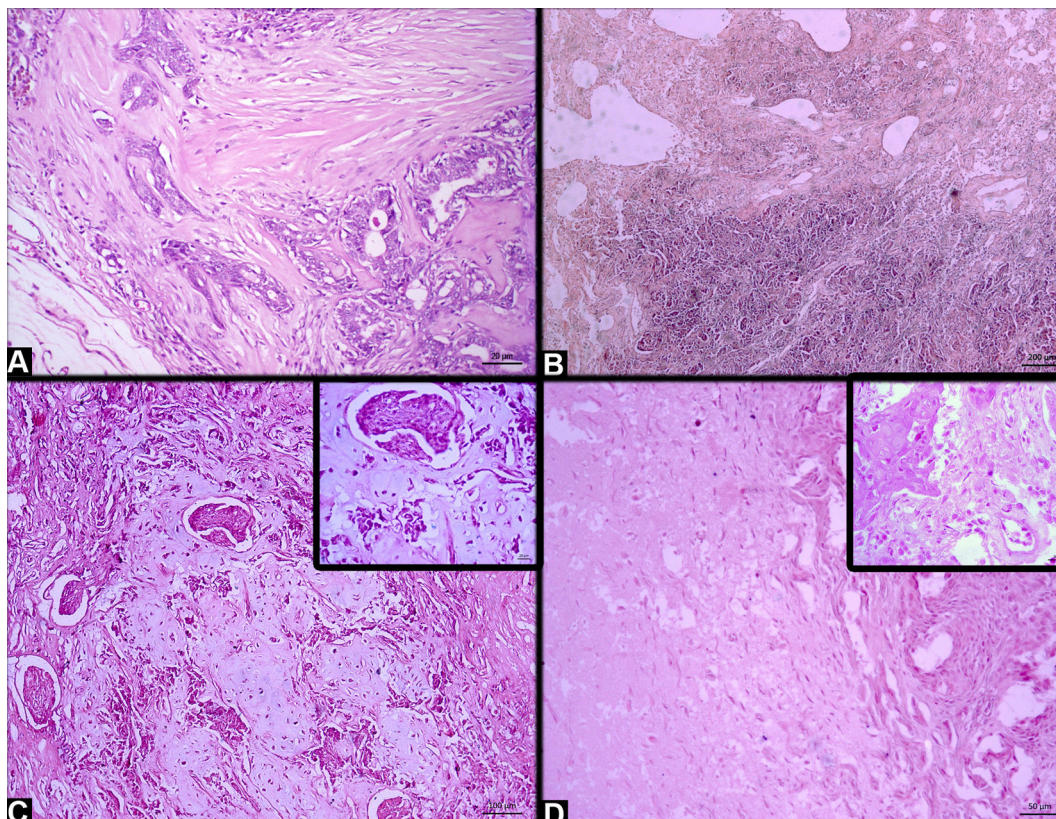


Figura 4. Fotomicroscópias do tumor primário de mama e das lesões metastáticas de um canino, SRD, fêmea. A. Carcinoma em tumor misto grau II na mama inguinal esquerda; B. Imagem do pulmão, células neoplásicas infiltradas no parênquima pulmonar e focos de necrose. Obj. 10X; Detalhe: Obj. 40X; C. Fotomicroscopia do nódulo metastático renal, áreas cartilaginosas e aglomerados de células neoplásicas. Obj. 40X; D. Proliferação de células neoplásicas na região encefálica. Obj. 63X Detalhe, Células com características epiteliais. Obj. 20X, HE.

parênquima pulmonar e outros maiores nos lobos diafragmáticos medindo 8,0 x 5,5 x 6,2 cm; 4,2 x 2,0 x 2,0 cm e 7,5 x 8,0 x 6,5 cm (Figuras 3 A e 3 B), todos de superfície irregular, coloração brancacenta com áreas pardas a vermelho-enebrecidas e consistência elástica a firme-elástica. Ao corte, foi observada uma superfície compacta irregular de tonalidade brancacenta com áreas vermelhas-enebrecidas e presença de estrutura nodular brancacenta localizada no rim esquerdo, medindo 1,5 x 1,0 x 0,8 cm (Figura 3 C).

Por fim, foram encontradas nodulações metastáticas em SNC. No tronco encefálico foram identificadas quatro áreas brancacentas bem delimitadas, medindo 0,5 x 0,3 cm. No tálamo esquerdo também foi visto área ovóide brancacenta bem delimitada (0,6 x 0,4 cm). À secção rostral do cérebro, identificou-se expansão da substância branca com desvio da foice telencefálica e perda da característica dos giros, além de atrofia da substância cinzenta e presença de área circular bem delimitada, medindo 0,5 cm de diâmetro com localização dorsal (Figura 3 D-F). Os achados anatomopatológicos relatados foram compatíveis com um quadro de neoplasia maligna com disseminação para pulmão, SNC e rins. O animal apresentou como causa *mortis* choque neurogênico possivelmente resultante do significativo acometimento neoplásico do SNC.

Durante a necropsia, foram colhidos fragmentos das alterações nodulares nos diferentes órgãos e encaminha-

dos para o exame histopatológico. A avaliação microscópica confirmou as suspeitas referentes às metástases, evidenciando no pulmão extensas áreas de infiltrado neoplásico com áreas de aspecto sólido associadas a extensas áreas de necrose (coagulativa/hemorragica) central e periférica, presença de matriz osteóide e estroma variando de escasso a moderado (Figura 4 B). Da mesma forma, o nódulo obtido do rim apresentou características neoplásicas, com formação de cartilagem e matriz osteóide e células epiteliais atípicas (Figura 4 C). O cérebro revelou presença de nódulos neoplásicos bem circunscritos, constituídos por formações tubulares irregulares acompanhadas por extensas áreas de necrose e edema ao lado de áreas de aspecto mixóide (Figura 4 D); as metástases atingiam notadamente a substância branca e a interface com a substância cinzenta resultando em substituição e compressão do interstício adjacente e de parte do neurópilo. Observaram-se ainda, diversos nódulos gliais aleatoriamente dispostos pelo neurópilo.

DISCUSSÃO

A avaliação clínica da paciente foi realizada de acordo com o que preconiza a literatura, e as informações obtidas determinaram a conduta terapêutica e o estabelecimento do prognóstico (Cassali et al. 2014). Para isto, o sistema TNM foi a principal ferramenta utilizada e com base nele a cadela foi

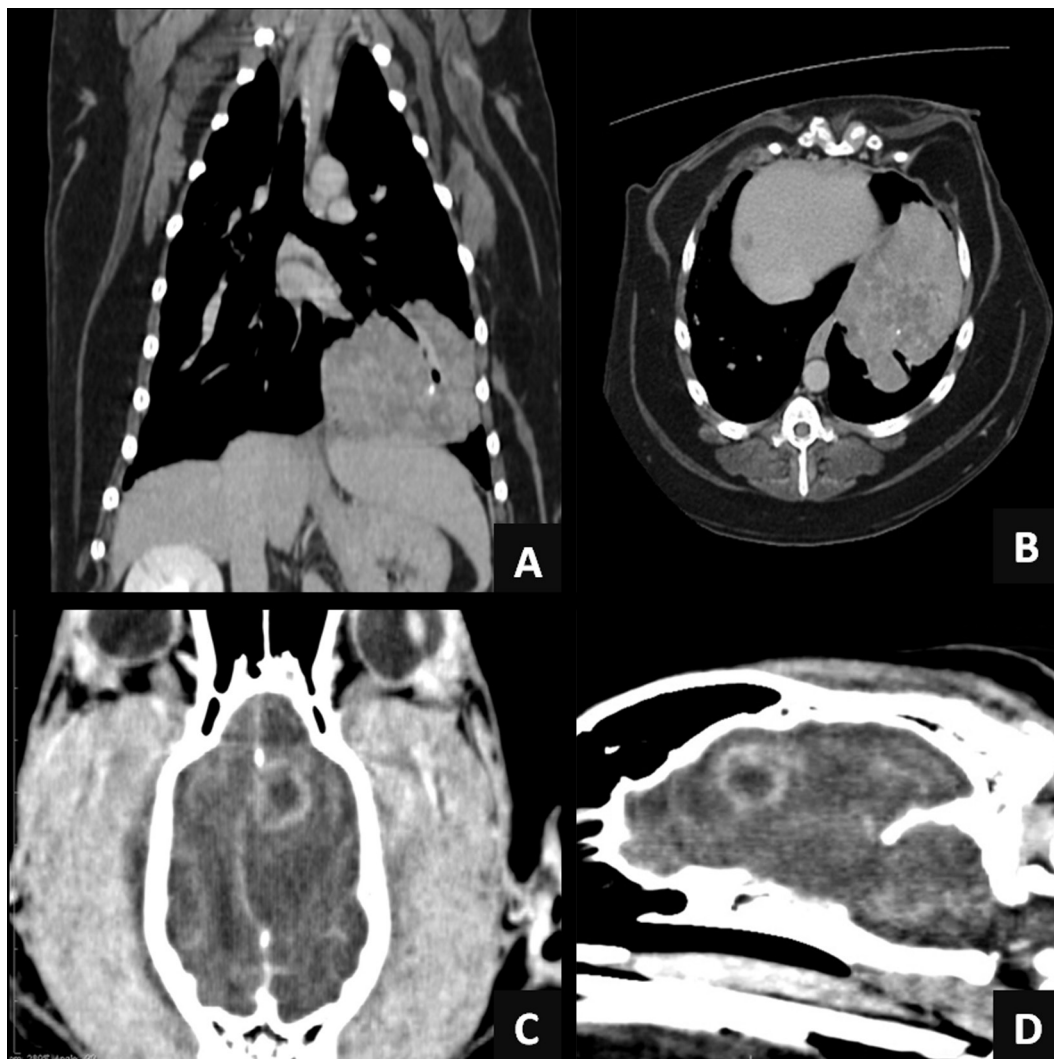


Figura 5. Imagem tomográfica de um canino, SRD, fêmea. A. Corte tomográfico dorsal do tórax mostrando formação metastática pulmonar. B. Corte tomográfico transversal da metástase pulmonar. C. Corte tomográfico dorsal do crânio exibindo nodulação encefálica e desvio da foice. D. Corte tomográfico sagital do crânio demonstrando nódulo encefálico.

classificada inicialmente no estadió II, pois apresentava um nódulo de pouco mais que 3 cm, sem metástase em linfonodos regionais ou à distância. Evoluiu para o estadió III na segunda consulta, em consequência do aumento do tumor na mama inguinal esquerda que passou a medir aproximadamente cinco centímetros em seu maior eixo (Owen 1980). Esta evolução do quadro clínico evidencia a importância de uma intervenção precoce, uma vez que mesmo os casos que são considerados, teoricamente, menos agressivos, a exemplo dos Carcinomas em Tumores Mistos Benigno, podem evoluir para piores prognósticos (Sorenmo 2013, Kristiansen et al. 2013). Além disso, outras características clínicas como crescimento lento, nódulos circunscritos, não aderidos e não ulcerados também foram levadas em consideração no estadiamento clínico. De fato, os resultados obtidos a partir desta avaliação clínica foram relevantes, entretanto, se faz

necessária a associação destes dados com os resultados da análise histológica e graduação tumoral.

As características tumorais observadas na microscopia evidenciaram, principalmente, dois subtipos de carcinoma mamário, o carcinoma em Tumor Misto Benigno e o carcinoma papilar não invasivo. Com base na literatura, o tumor com pior prognóstico é o que determina a conduta terapêutica (Cavalcanti & Cassali 2006). Sendo assim, com base na histopatologia o carcinoma papilar foi considerado de pior prognóstico, mesmo com poucas características de agressividade. A graduação histopatológica foi realizada apenas posteriormente, diante da apresentação do quadro de metástase pulmonar e revelou de forma surpreendente, que dentre todos os tumores avaliados, o CATMB possuía maior graduação (Grau II), ou seja, considerável potencial de malignidade. A graduação da neoplasia destaca características como pleomorfi-

mo celular, índice de formação tubular e contagem mitótica, fatores indicativos de malignidade (Elston & Ellis 1998). Fica evidente, com este relato, a necessidade de inserção na rotina oncológica, do diagnóstico histopatológico associado à graduação do tumor, buscando-se evitar subavaliações e condutas terapêuticas equivocadas.

A paciente passou por acompanhamentos clínicos trimestrais no primeiro ano seguinte a cirurgia, como recomendado (Estrela-Lima et al. 2010). No entanto, ao fim do segundo ano após o procedimento cirúrgico, foi diagnosticada metástase pulmonar. A partir desta observação, sugere-se o acompanhamento de cadelas com neoplasias mamárias por um tempo maior, pois mesmo após o intervalo adotado houve avanço da doença. O método utilizado para pesquisa de metástase neste sítio ao longo das revisões clínicas foi a radiografia torácica em três incidências. Cabe ressaltar que, apesar do alto custo, a tomografia computadorizada é mais sensível na identificação de tumores localizados na região torácica e possivelmente as lesões seriam visibilizadas precocemente, caso este método fosse adotado inicialmente (Johnson & Wisner 2007).

Após a detecção de metástase, foi prescrita quimioterapia com carboplatina. No entanto esta droga foi pouco efetiva no controle da progressão metastática, uma vez que houve aumento da metástase pulmonar ao fim do protocolo. De acordo com os relatos de Lavallo et al. (2009), este crescimento é possível, pois ainda não existe um protocolo comprovadamente eficaz no controle das metástases pulmonares em cadelas. A paciente apresentou poucos efeitos colaterais ao longo das seis sessões quimioterápicas realizadas, exceto pela supressão leucocitária, já esperada em protocolos de tratamento com carboplatina em altas doses.

Estudos anteriores comprovaram a eficácia do uso de inibidores da enzima COX-2 como uma terapia coadjuvante a quimioterapia em carcinomas (Glode et al. 2003, Lavallo et al. 2009). Para avaliar a possibilidade de eficácia deste tratamento, é necessária a realização de exame imunohistoquímico para determinar a expressão da COX-2 no ambiente tumoral. Na cadela do presente relato foi determinado escore 2, ou seja, havia indicação de utilização com chances consideráveis de resposta (Cassali et al. 2014). Entretanto, a guardiã legal optou por não utilizar este medicamento no protocolo, pois elevaria muito os custos do tratamento.

A quimioterapia metronômica, por sua vez, apresentou excelentes resultados para o controle do crescimento da metástase pulmonar. Nos exa-

mes de imagem realizados após a QC e imediatamente antes do início da quimioterapia metronômica, foi verificado que o nódulo pulmonar havia crescido consideravelmente, passando de 5 para 9,7 centímetros em um intervalo de aproximadamente sete meses. Um mês após o início da terapia antiangiogênica, foi constatada uma pequena regressão do tumor, que passou a medir aproximadamente 8,5cm.

Para uma neoplasia com características sólidas crescer alguns milímetros, é necessário que ocorra a neovascularização para suprir as necessidades metabólicas do novo tecido tumoral (Rak et al. 2002, Mutsaers 2009). O mecanismo de ação da quimioterapia metronômica está relacionado ao controle da angiogênese. Desta forma, pode-se supor que o protocolo em questão tenha sido responsável pelos resultados positivos obtidos neste tratamento, induzindo a necrose das células tumorais (Kerbel 2007). Inclusive, no exame necroscópico foram constatadas extensas áreas de necrose nas lesões metastáticas do pulmão, o que pode sugerir efetividade da ação antiangiogênica do tratamento.

Os resultados obtidos no controle do crescimento dos nódulos pulmonares observados com a quimioterapia metronômica indicaram que o grande intervalo de tempo entre os tratamentos quimioterápicos possibilitou o desenvolvimento tumoral. Segundo Kerbel et al. (2007), os intervalos entre as sessões de quimioterapia com doses convencionais permitem que as células neoplásicas se reestabeleçam, levando a crer que quanto menor o tempo entre a exposição a fármacos quimioterápicos, maior será a chance de sucesso no tratamento. Desta forma, conclui-se que o grande intervalo entre os tratamentos contribuiu para a progressão da doença, sendo indicado o início da quimioterapia metronômica imediatamente após a quimioterapia convencional.

Apesar do sistema nervoso central (SNC) não ser relacionado com frequência na literatura como sítio para metástases de neoplasias mamárias, já houve relatos dessa natureza na medicina veterinária (Ribeiro et al. 2013). Além disso, as lesões metastáticas intracranianas são de difícil diagnóstico, uma vez que podem não apresentar sinais clínicos sendo necessária a realização de exames de maior precisão como a tomografia computadorizada para serem identificadas (Snyder 2008). No caso relatado, a paciente não apresentou sinais de metástase em SNC no início e ao longo da doença. Alterações neurológicas foram evidentes apenas 48 horas antes do óbito, tais como disfunção vestibular e inclu-

íram nistágmo horizontal e inclinação persistente da cabeça para o lado direito, *headtilt*, além de convulsão.

Por conta desta falta de sintomas e pela escassez de relatos de metástases de neoplasias mamárias para o SNC, não foi feita uma investigação prévia neste sistema. De forma semelhante, nenhum protocolo terapêutico foi adotado nesta intenção, o que explica a progressão da doença mesmo com o tratamento realizado. Por fim, a necropsia se mostrou um exame importante na rotina do oncologista veterinário. A partir dos fragmentos de tecidos colhidos no procedimento foi possível caracterizar histologicamente os nódulos metastáticos. Além disso, possibilitou uma melhor avaliação das regiões acometidas, permitindo inclusive uma comparação com os métodos de diagnóstico por imagem, realizados previamente.

CONCLUSÃO

Com esse relato, é possível perceber a necessidade de estudos relacionados à abordagem clínica, características histopatológicas do tumor e ao tratamento para se alcançar melhores prognósticos, uma vez que estes fatores representam grande relevância no estabelecimento da melhor conduta terapêutica. Além disso, as diferentes modalidades de quimioterapia, a exemplo da metronômica, devem ser levadas em consideração quando houver indicação, podendo ser responsável por importante aumento na sobrevida. Cabe ressaltar ainda que o acompanhamento dos animais tratados com neoplasias mamárias deve ser feita periodicamente e sem interrupções, devido à possibilidade de metástases e recidivas. Por fim, o clínico deve estar atento aos sinais sistêmicos de metástases, levando em consideração, inclusive, sítios menos frequentes como o SNC, uma vez que agravam e influenciam o estado geral e a sobrevida do animal.

REFERÊNCIAS

- Cassali G.D., Lavallo G.E., Ferreira E., Estrela-Lima A., Nardi A.B., Fernandes C.G., Sobral R.A., Amorim R.L., Oliveira L.O., Sueiro F.A.R., Beserra H.E.O., Bertagnolli A.C., Gamba C.O., Damasceno K.A., Campos C.B., Araujo M.R., Campos L.C., Monteiro L.N., Nunes F.C., Horta R.S., Reis D.C., Luvizzoto M.C.R., Magalhães G.M., Raposo J.B., Ferreira A.M.R., Tanaka N.M., Grandi F., Ubukata R., Batschinski K., Terra E.M., Salvador R.C.L., Jark P.C., Delecrodi J.E.R., Nascimento N.A., Silva D.N., Silva L.P., Ferreira K.C.R.S., Frehse M.S., Santis G.W., Silva E.O., Guim T.N., Kerr B., Cintra P.P., Silva F.B.F., Leite J.S., Mello M. F.V., Ferreira M. L.G., Fukumasu H., Salgado B.S. & Torres R. Consensus for the Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine Mammary Tumors - 2013. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*, 7:38-69, 2014.
- Cavalcanti M.F. & Cassali G.D. Fatores prognósticos no diagnóstico clínico e histopatológico dos tumores de mama em cadelas - revisão. *Revista Clínica Veterinária*, 61:56-63, 2006.
- Daleck C.R., De Nardi A.B. & Rodaski S. *Oncologia em cães e gatos*. 1ª ed. Roca, São Paulo, 2008. 612p.
- Elston C.W. & Ellis I.O. Assessment of histological grade, p.365-384. In: *Systemic Pathology. The breast*. 3rd ed. Churchill Livingstone, London, 1998.
- Estrela-Lima A., Araujo M.S.S., Costa-Neto J.M.C., Teixeira-Carvalho A., Barrouin-Melo S.M., Cardoso S.V., Martins-Filho O.A., Serakides R. & Cassali G.D. Immunophenotypic features of tumor infiltrating lymphocytes from mammary carcinomas in female dogs associated with prognostic factors and survival rates. *BMC Cancer*, 10:256, 2010.
- Glode L.M., Barqawi A., Crighton F., Crawford E.D. & Kerbel R. Metronomic therapy with cyclophosphamide and dexamethasone for prostate cancer. *Cancer*, 98:1643-1648, 2003.
- Johnson E.G. & Wisner E.R. Advances in respiratory imaging. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 37:879-900, 2007.
- Kerbel R.S. Improving conventional or low dose metronomic chemotherapy with targeted antiangiogenic drugs. *Cancer Research and Treatment*, 39:150-159, 2007.
- Kristiansen V.M., Nodtvedt A., Breen A.M., Langeland M., Teige J., Goldsmith M., Jonasdottir T.J., Grotmol T. & Sorenmo K. Effect of ovariectomy at the time of tumor removal in dogs with benign mammary tumors and hyperplastic lesions: A randomized controlled clinical trial. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27:935-942, 2013.
- Lavallo G.E., Bertagnolli A.C., Tavares W.L.F. & Cassali G.D. Cox-2 expression in canine mammary carcinomas: correlation with angiogenesis and overall survival. *Veterinary Pathology*, 46:1275-1280, 2009.
- Misdorp W. Tumors of the mammary gland, p.575-606 In: Meuten D.J. (Ed.), *Tumors in domestic animals*. 4th ed. Iowa State Press, Iowa, 2002.
- Mutsaers A.J. Metronomic chemotherapy. *Topics in Companion Animal Medicine*, 24:137-143. 2009.
- Owen L.N. *The TNM classification of tumors in domestic animals*. 1st ed. World Health Organization, Geneva, 1980. 53p.
- Rak J., Yu J.L., Kerbel R.S. & Coomber B.L. What do oncogenic mutations have to do with angiogenesis/vascular dependence of tumors? *Cancer Research*, 62:1931-1934. 2002.
- Ribeiro G.R.R., Estrela-Lima A., Costa-Neto J.M., Moreira E.L.T., Carvalho R.D.S., D'Assis M.J.M.H., Filho E.F.M. & Cassali G.D. Carcinoma inflamatório secundário de mama com metástase intracraniana em cadela - relato de caso. *Clínica Veterinária*, 103:82-90, 2013.
- Snyder J.M., Lipitz L., Skorupski F.S., Shofer F.S. & Van Winkle T.J. Secondary intracranial neoplasia in the dog: 177 Cases (1986-2003). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22:172-177, 2008.
- Sorenmo K. Canine mammary gland tumors. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 33:573-596, 2003.