

## **TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO DE ADENOCARCINOMA MAMÁRIO EM CADELAS**

### **CHEMOTHERAPEUTIC TREATMENT OF MAMMARY ADENOCARCINOMAS IN FEMALE DOGS**

<sup>1</sup>SALIBA, R.;<sup>2</sup>PINHEIRO, G.R.; <sup>2</sup>CAMARGO, B.M.; <sup>2</sup>CASTRO, L.F.G.; <sup>2</sup>SIMONETTI, F.

<sup>1</sup>Docente do curso de Medicina Veterinária, FEMM/FIO, Ourinhos SP, Brasil

<sup>2</sup>Discentes do curso de Medicina Veterinária, FEMM/FIO, Ourinhos SP, Brasil

#### **RESUMO**

As neoplasias mamárias em cadelas estão cada vez mais freqüentes no cenário da Medicina Veterinária. Sabendo desta realidade, o profissional deve saber no mínimo que a ocorrência dessa neoplasia pode estar relacionada com a nutrição, mas principalmente a fatores hormonais, que o diagnóstico desta enfermidade é confirmado através de biópsia. O exame radiográfico é indispensável para ver se há metástases, principalmente nos pulmões e linfonodos regionais. O tratamento de eleição é cirúrgico, contudo com a evolução da medicina veterinária há alternativas como a quimioterapia. Contudo para obter uma quimioterapia satisfatória devemos saber as características das drogas a serem administradas, suas contra-indicações e ainda saber todo histórico do animal detalhadamente e se há necessidade de fazer uma imunodepressão do paciente. No decorrer da revisão observaremos as principais drogas utilizadas para quimioterapia em cadelas com tumor mamário são doxorubicina, ciclofosfamida e vincristina. O objetivo principal do trabalho foi focar em protocolos quimioterápicos alternativos e eficientes para cadelas acometidas com adenocarcinoma mamário.

Palavras-chave: Adenocarcinoma, canino, quimioterapia.

#### **ABSTRACT**

The Mammary neoplasms in bitches are increasingly frequent in the scenario of Veterinary Medicine. Knowing this reality, the professional must know the minimum that the occurrence of this neoplasm may be with nutrition, but mainly hormonal factors, that the diagnosis of this disease is confirmed through biopsy. The radiographic examination is indispensable to see if there are metastases, mainly in the lungs and regional lymph nodes. The preferred treatment is surgery, however with the evolution of veterinary medicine there are alternatives such as chemotherapy. However to obtain a satisfactory chemotherapy we should know the characteristics of the drug to be administered, its contraindications and still know every detail history of the animal if there is need to do immunosuppression of the patient. During the review observed, the main drugs used for chemotherapy in bitches with mammary tumors are doxorubicin, cyclophosphamide and vincristine. The main objective of this study was to focus on alternative and effective chemotherapy protocols for affected dogs with mammary adenocarcinoma.

Keywords: Adenocarcinoma, Canine, Chemotherapy.

#### **INTRODUÇÃO**

A neoplasia da glândula mamária é o tumor mais comum em cadelas, aproximadamente 52% de todos os tumores que afetam as fêmeas desta espécie, sendo que em torno de 50% dos tumores mamários são malignos. A maioria das cadelas que apresentam a neoplasia tem idade compreendida entre oito e dez anos, no entanto, podem surgir tumores malignos em cadelas

com menos de cinco anos de idade, porém são mais raros os casos. Não existe uma predisposição racial evidente, embora as raças de caça sejam apontadas, por alguns autores, como tendo maior predisposição para esta patologia. Sabe-se apenas que os animais das raças Boxer e Beagle são referidos como aqueles que apresentam menor risco de desenvolverem tumores de mama. (QUEIROGA E LOPES, 2002).

Complementando há diversos relatos que a obesidade também pode influir no risco do câncer mamário. (ETTINGER E FELDMAN, 2004).

O adenocarcinoma mamário é o tumor maligno de maior ocorrência. Nas cadelas, 50% a 80% dos tumores mamários malignos epiteliais expressam receptores de estrógeno, e 44% receptores de estrógeno e progesterona. Por esta razão recomenda-se a ovariosalpingohisterectomia (OSH) antes do primeiro cio, visto que quanto mais precocemente for realizada a castração do animal, menor será o risco de desenvolvimento da neoplasia. (CIRILLO, 2008).

Estes hormônios provavelmente atuam como promotores do desenvolvimento de tumores mamários. O estrógeno induz a proliferação do epitélio ductal das glândulas mamárias e, dessa forma, propicia as condições necessárias para que as mutações genéticas ocorram. (ZUCCARI et al., 2001)

Animais que recebem progestágenos, com o objetivo de suprimir o estro são mais susceptíveis à doença (cerca de setenta por cento das cadelas com tratamento prolongado com progestágenos apresentaram tumor de mama benigno), por Nelson e Couto (2010). Não há evidências conclusivas de que ciclos estrais irregulares, pseudociese e prenhez possam influenciar o desenvolvimento de tumores mamários, mas os estrógenos endógenos podem contribuir na patogênese. (FERGUNSSON, 1985; WITHROW, 1992).

Para Fergunsson (1985) a castração de cadelas antes do 1º cio o risco de desenvolverem tumores de mama é de 0,5%, após o primeiro cio o risco é de 8%, aumentando para 26% se a castração for realizada após o 2º ciclo éstrico.

Também é citado na literatura por Peleteiro (1994) que a etiologia pode ser causada por outros fatores a não ser hormonais como nutricional, principalmente na ingestão de gorduras e obesidade e ainda um fator viral que ainda é desconhecido.

Os tumores se desenvolvem normalmente em mamas inguinais e mamas abdominais caudais, possivelmente por ter maior atividade proliferativa em relação ao estrógeno. (COSTA, 2008).

Segundo Ettinger e Feldman (2004) os adenocarcinomas tendem a ser localmente invasivos e possuem amplo potencial metastático. As metástases podem ser geradas para diversos órgãos, contudo, são mais frequentemente encontradas em linfonodos regionais e pulmões.

É consenso na literatura médica veterinária sobre a importância da avaliação completa do paciente para a definição do diagnóstico, prognóstico e terapia dos animais portadores de neoplasias. (DE NARDI et al., 2002).

O objetivo principal do trabalho foi focar em protocolos quimioterápicos alternativos e eficientes para cadelas acometidas com adenocarcinoma mamário.

## **DESENVOLVIMENTO**

### **DIAGNÓSTICO**

O diagnóstico baseia-se no conjunto de informações obtidas através de uma detalhada e minuciosa anamnese, exame físico (observação e palpação principalmente da glândula mamária) e exames complementares tais como a citologia e o histopatológico. (FEITOSA, 2008).

O diagnóstico clínico baseia-se na anamnese sabendo de todo comportamento do paciente e principalmente a evolução em que o tumor se encontra. A palpação deve ser feita de forma cuidadosa o que permite identificar tumores à partir de 0,5cm, o adenocarcinoma mamário é diagnosticado de tamanhos variados, também devem ser palpados os linfonodos regionais. Radiografias da região torácica devem ser realizadas devido a metástases pulmonares. A realização de citologia em cadelas não é muito freqüente, contudo é uma técnica auxiliar de diagnóstico e não deve ser descartada. (PELETEIRO, 1994).

Segundo Nelson e Couto (2006) a biopsia é o método de escolha para a confirmação do adenocarcinoma mamário em cadelas.

## TRATAMENTO

O tratamento do câncer tem se tornado cada vez mais rotineiro na clínica de pequenos animais. Isso se deve, provavelmente, a vários fatores, como o aumento da procura por parte dos proprietários de animais portadores de neoplasias e evidências de que a terapia, principalmente a quimioterapia, pode ser efetiva no controle tumoral, resultando em melhora na qualidade de vida e maior tempo de sobrevivência. (O'KEEFE E HARRIS, 1990).

Atualmente existem diversas opções para tratamento, entretanto, a escolha deve ser feita em cima do estágio em que se encontra o tumor, e incluem a incisão cirúrgica, quimioterapia, radioterapia, imunoterapia ou uma combinação desses tratamentos. (NOVOSAD, 2003).

A cirurgia é o tratamento de eleição para todos os tumores mamários caninos, exceto para o carcinoma inflamatório, devido a sua intensa agressividade, a cirurgia não tem valor como medida paliativa ou para controle da doença. (COSTA, 2008).

A excisão cirúrgica permite o exame histopatológico do tumor para diferenciação. A seleção da técnica cirúrgica (mais ou menos agressiva) depende do número de tumores e da sua localização na cadeia mamária, das características clínicas do tumor (tamanho, aderência, ulceração), do estado clínico do doente e da preferência do cirurgião. (QUEIROGA; LOPES, 2002).

Os quimioterápicos têm como alvo células em intensa atividade proliferativa, inclusive células normais que estão em constante mitose, como o epitélio das vilosidades intestinais, células da medula óssea e epitélio dos folículos pilosos. Por este motivo, mielossupressão, sinais gastrointestinais e alopecia são as toxicidades mais comumente encontradas na prática. As drogas quimioterápicas de escolha para o tratamento das neoplasias mamárias são a doxorrubicina, a ciclofosfamida e o 5-Fluorouracil. (NELSON; COUTO, 2006).

A doxorrubicina é um antibiótico antitumoral, utilizada na dose de 30 mg/m<sup>2</sup>, sendo administrada estritamente por via intravenosa, por ser um agente que causa bolhas na pele. Seu principal efeito colateral é a toxicidade cardíaca em cães, que aparece a partir de uma dose cumulativa de 180 mg/m<sup>2</sup>. (RODASKI; NARDI, 2008).

A ciclofosfamida é um agente alquilante, utilizada na dose de 50 a 250mg/m<sup>2</sup>, administrada por via oral ou intravenosa. Seu principal efeito colateral, além da mielossupressão, é a cistite hemorrágica estéril, provocada pela formação de um metabólito ativo da ciclofosfamida após sua ativação enzimática no fígado. (DAGLI, 2002).

O Sulfato de vincristina atua impedindo a metáfase, ao se ligar com proteínas dos microtúbulos (estes são necessários para formação dos fusos mitóticos e mitose celular). A vincristina se adere também às plaquetas, leucócitos e outros tecidos ricos em tubulinas. Esse fármaco pode ser associado a ciclofosfamida e prednisona para tratar adenocarcinoma mamário de cães e gatos e outras neoplasias. É excretado principalmente na bile, com metabolização hepática, o que requer reajustes nas doses quando utilizada em pacientes hepatopatas. Seus principais efeitos colaterais envolvem alterações hematológicas, neurológicas, gastrintestinais e dermatológicas. A toxicidade é dose-dependente em cães. Anorexia, náusea, êmese, estomatite, disfagia, alopecia também podem estar presentes. Quando aplicado fora do vaso sanguíneo promove necrose tecidual, devido a sua ação vesicante. Maior cautela quando aplicação desse fármaco for realizada em animais com doenças hepáticas, leucopenia, infecção bacteriana ou doença neoromuscular pré-existente. (RODASKI; NARDI, 2008).

De Nardi et al. (2002) relataram que a cirurgia combinada com a poliquimioterapia coadjuvante foi de grande importância no controle de micrometástases em potencial, pois das 11 fêmeas tratadas com doxorubicina e ciclofosfamida oito tiveram 18 meses de sobrevida.

## **PROTOSCOLOS QUIMIOTERÁPICOS**

O tratamento quimioterápico pode ser utilizado de forma pré-operatória, pós-operatória ou de forma paliativa. Existem inúmeros protocolos disponíveis na literatura, no entanto, a escolha a ser feita depende da conduta veterinária de cada profissional, respeitando as indicações medicamentosas (RODASKI; NARDI, 2008).

Os protocolos mais utilizados incluem o uso de doxorubicina, ciclofosmina e vincristina.

---

**Tabela 1.** Protocolo utilizado para o uso de doxorubicina e ciclofosmina
 

---

**Protocolo 1 – Doxorubicina (30mg/m<sup>2</sup> IV) e  
Ciclofosfamida (150 mg/m<sup>2</sup> VO)**


---

Utilizado em cães com adenocarcinoma de Grau II.

Dia 1 – doxorubicina e ciclofosfamida

Dias 2 a 5 – ciclofosfamida

Dia 22 – repetir o ciclo, a cada 3 semanas, num total de 4 a 6 ciclos.

---

(FONTE: Cirillo, 2008).

Para a realização deste protocolo faz uma auscultação cardíaca antes de cada sessão de doxorubicina. O exame de ecocardiograma deve ser realizado antes do início do tratamento e outro após quatro ciclos. A cardiotoxicidade é dose dependente acima de 250mg/m<sup>2</sup>.

---

**Tabela 2.** Protocolo para o uso de doxorubicina, vincristina e ciclofosmina
 

---

**Protocolo 2 – Vincristina (0,7mg/m<sup>2</sup> IV),  
Doxorubicina (30mg/m<sup>2</sup> IV) e  
Ciclofosfamida (150 mg/m<sup>2</sup> IV).**


---

Dia 1- Doxorubicina e Vincristina.

Dia 8 – 11 – Ciclofosfamida

Dia 15 – 17 – Ciclofosfamida

Dia 22 – Repetir todo o ciclo em um total de 6 sessões.

---

(FONTE: Rodaski e Nardi, 2008).

Para a realização deste protocolo deve ser feita uma avaliação cardíaca antes de cada sessão, ainda esta terapia pode ser utilizada como paliativa nos casos de presença de metástases.

---

**Tabela 3.** Protocolo para o uso de Gencitabina, Carboplatina.
 

---

**Protocolo 3 – Gencitabina (400mg/m<sup>2</sup>) e  
Carboplatina (250mg/m<sup>2</sup>)**


---

Dia 1- Gencitabina 2 mg/Kg (diluído em 100ml de Cloreto de Sódio a 0,9%) IV 20-30 minutos, seguida pó Carboplatina a 10mg/Kg (máximo 300mg/m<sup>2</sup>) em bolus 4 horas após a administração de Gencitabina.

Dia 8 – Gencitabina 2mg/Kg IV 20-30 minutos.

Dia 22 – O ciclo se repete até a progressão do tumor ou até completar 6 ciclos.

---

(FONTE: Dominguez et al., 2009)

## CONCLUSÃO

O adenocarcinoma mamário é uma neoplasia que onde o tempo pode ser um fator determinante, ou seja, quanto mais rápido diagnosticado e tratado o animal pode ter um prognóstico melhor. O proprietário deve ser orientado sobre a importância do controle alimentar e de medidas profiláticas na oncogênese mamária. Contudo se a cadela não for destinada à reprodução deve ser realizado a OSH precocemente, diminuindo assim as possibilidades da mesma ter neoplasia mamaria. Embora haja uma variedade de terapias disponíveis, a cura nem sempre é alcançada.

As drogas quimioterápicas atualmente tem sido de grande eficiência para o tratamento de tumores mamários, tanto para diminuir a incidências de metastases como aumentando a taxa de sobrevivência do animal.

## REFERÊNCIAS

CIRILLO, J. V. Tratamento Quimioterápico em Cadelas e Gatas. **Revista Inst. Ciências da Saúde**. 2008;26(3): 325-7.

COSTA, C. F. S. Neoplasia Mamaria em felídeos e canídeos domésticos / Carlos Fernando Santana Costa. – São Paulo: Faculdades Metropolitanas Unidas, 2008.

DAGLI, M. L. Z. Agentes antineoplásicos. *In*: Spinosa HS, Gorniak SL, Bernardi MM. **Farmacologia aplicada a medicina veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002. p.581-94.

DOMINGUEZ P.A., DERVISIS N.G., CADILE C.D., SARBU L., KITCHEL B.E. Combined Gemcitabine and Carboplatin Therapy for Carcinomas in Dogs. *J Vet Intern Med* 2009;23:130–137

ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C; TWED, D.C.; **Tratado de medicina interna veterinária**. 4 ed. São Paulo: Manole, p. 1562-67, 1997.

FEITOSA, F. L. F. Semiologia veterinária a arte do diagnóstico. *In*: FEITOSA, F. L. F. *Semiologia da glândula mamária de éguas, cadelas e gatas*. 2. ed. São Paulo: Roca, 2008. p. 321.

FERGUSON, H. R. Canine mammary gland tumors. **Vet Clin North Am**. v.15 p-501-11, 1985.

PELETEIRO, M. C. Tumores mamários na cadela e na gata. **Revista portuguesa de Ciências Veterinárias**, vol. LXXXIX, n.509, p.10-29, 1994

NELSON, R. W. ; COUTO, C. G. Medicina interna de pequenos animais. In: JOHNSON, C. A. *Distúrbios do sistema reprodutivo*. 3.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. p. 811.

NOVOSAD, C. A. Principles of treatment for mammary gland tumors. **Clinical Technical Small Animals Practice**, v.18, n.2 p.107-9, 2003.

O'KEEFE, D.A.; HARRIS, C.L. Toxicology of oncologic drugs. *Vet. Clin. N. Am.: Small Anim. Pract.*, v.20, p.483-504, 1990.

QUEIROGA, F; LOPES, C. Tumores mamários caninos: pesquisa de novos fatores de prognóstico. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**, v.47, n.543, p.119-127, 2002.

RODASKI, S. ; NARDI, A. B. *Quimioterapia antineoplásica em cães e gatos*. 3. ed. São Paulo: Medvet Livros, 2008, 305 p.

ZUCCARI, D.A.P.C.; SANTANA, A.E.; ROCHA, N.S. Expressão dos filamentos intermediários no diagnóstico dos tumores mamários de cadelas. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.54, n.6, 2002.