

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**ESTUDO ULTRASSONOGRÁFICO DA PERFUSÃO RENAL
EM CADELAS COM CARCINOMA MAMÁRIO TRATADAS
COM CARPROFENO POR LONGOS PERÍODOS.**

Cristhian Rene Vargas Estrada
Médico veterinário

2020

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**ESTUDO ULTRASSONOGRÁFICO DA PERFUSÃO RENAL
DE CADELAS COM CARCINOMA MAMÁRIO TRATADAS
COM CARPROFENO POR LONGOS PERÍODOS.**

Discente: Cristhian Rene Vargas Estrada

Orientador: Prof. Dr. Andrigo Barboza De Nardi

Coorientadores: Prof. Dr. Ricardo Andres Ramirez Uscategui

Prof. Dr. Marcus Antônio Rossi Feliciano

**Dissertação apresentada à Faculdade de
Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp,
Câmpus de Jaboticabal, como parte das
exigências para a obtenção do título de
Mestre em Cirurgia Veterinária**

FICHA CATALOGRÁFICA

E82e	<p>Estrada, Cristhian Rene Vargas</p> <p>Estudo ultrassonográfico da perfusão renal de cadelas com carcinoma mamário tratadas com carprofeno por longos periodos / Cristhian Rene Vargas Estrada. -- Jaboticabal, 2020</p> <p>57 p. : tabs., fotos + 1 CD-ROM</p> <p>Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal</p> <p>Orientador: Andriago Barboza De Nardi</p> <p>Coorientador: Ricardo Andres Ramirez Uscategui</p> <p>1. Contraste ultrassonográfico. 2. Doppler. 3. Neoplasia. 4. Ultrassom. I. Título.</p>
------	---

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Jaboticabal



CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: ESTUDO ULTRASSONOGRÁFICO DA PERFUSÃO RENAL EM CADELAS COM CARCINOMA MAMÁRIO TRATADAS COM CARPROFENO POR LONGOS PERÍODOS

AUTOR: CRISTHIAN RENE VARGAS ESTRADA

ORIENTADOR: ANDRIGO BARBOZA DE NARDI

COORDENADOR: MARCUS ANTÔNIO ROSSI FELICIANO

COORDENADOR: RICARDO ANDRES RAMIREZ USCATEGUI

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Mestre em CIRURGIA VETERINÁRIA, pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. RICARDO ANDRES RAMIREZ USCATEGUI
Instituto de Ciências Agrárias (ICA) / UFVJM - Câmpus Unai/MG

Profa. Dra. PAOLA CASTRO MORAES
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / UNESP / FCAV - Jaboticabal

Dra. ELIANDRA ANTONIA PIRES BUTTLER
Médica Veterinária Autônoma / Ribeirão Preto/SP

Jaboticabal, 27 de fevereiro de 2020

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

Cristhian Rene Vargas Estrada – Nascido em Tame - Arauca, Colômbia, 17 de agosto de 1993. Graduado em Medicina Veterinária e Zootecnia pela “Universidad Cooperativa de Colombia” - UCC (2010 - 2016). Atualmente é aluno de mestrado em Cirurgia Veterinária pela Universidade estadual paulista “Júlio de mesquita filho”, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, campus de Jaboticabal e bolsista CNPq, sob orientação do Prof. Dr. Andriago Barboza de Nardi e coorientação dos professores, Dr. Ricardo Andres Ramirez Uscategui e Dr. Marcus Antônio Rossi Feliciano. Tem experiência na área de Medicina Veterinária, com ênfase em clínica e cirurgia veterinária, atuando principalmente nos seguintes temas: cirurgia de tecidos moles, cirurgia oncológica e reconstrutiva e oncologia clínica.

“O trabalho vai preencher uma grande parte da sua vida. A única maneira de ser realmente feliz é fazer o que você acredita ser um ótimo trabalho. E o único jeito de fazer um ótimo trabalho é amar o que você faz”. Robert Kiyosaki

Dedico este trabalho a Deus, a minha mãe, irmãs e com muito amor a meu avô e minha falecida avó quem sempre me apoiaram incondicionalmente, da mesma forma a toda minha família, por sempre terem me apoiado e confiado durante a realização e conclusão de mais uma etapa da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a deus, por me acompanhar todos os dias da minha vida, por estar presente em cada decisão importante e me permitir chegar até onde estou atualmente, me guiando para ser cada dia uma pessoa e profissional melhor.

A meu Avô e a minha avó Luis Hernan e Cenovia Godoy que descanse em paz, que sempre me apoiaram incondicionalmente desde muito jovem, e me incentivaram para nunca parar de estudar. Sou muito grato por todos os conhecimentos e experiências ensinadas, as quais tem me permitido melhorar cada dia. A minha mae Lisy Aleida que sempre tem confiado em mim, a minhas irmãs Lilibeth e Isabela por todo o amor e carinho. A minha tia Mireya e minha prima Yina Paola que estiveram ao meu lado em trajetórias difíceis e me deram a mão para continuar de pé. A meu primo e amigo German Granados “kike” que me incentivo a estudar e fez parte de muitos momentos importantes da minha vida.

A meu orientador, mestre e amigo Prof. Andrigo Barboza De Nardi pelos ensinamentos, dedicação, confiança, paciência e conselhos que tem me permitido ser um melhor profissional.

Aos professores Marcus Antonio Rossi Feliciano e Ricardo Andres Ramirez Uscategui pela coorientação e terem me acolhido na minha chegada a este grandioso país e permitido entrar na pós-graduação.

A Edna Mireya Gómez Ortiz e a Yury Tatiana Granja pela confiança e orientações que me permitiram chegar ao brasil quando não conhecia ninguém e me acolheram e seus lares.

Aos grandes mestres professores Rafael Ricardo Huppes e Jorge Luiz Costa Castro por todos os ensinamentos, dedicação e em especial pela paciência.

A CNPq pela concessão da bolsa auxílio.

Quero agradecer a todos meus amigos que estiveram sempre presentes durante esta maravilhosa experiência de dois anos, especialmente aos setores de Obstetricia e reprodução, Oncologia e anestesiologia, graças a todos vocês consegui chegar ao termino desta jornada, Maricy Apparicio, Leticia Pavan, Ana Simoes, Beatriz Gasser, Marjury Maronezi, Priscila Silva, Victor Santos, Mariana Kako, Marian Palma, Veonica Terrabuio, André Faro, Stella Habib, Celso Brandi,

Bruna Firmo, Oscar Sierra, Jorge Alvarez, Pamela Oliveira, Fabiana Rocha, Joao Pacheco, Manoela Macedo, Daniele Vera e Laura Atie.

Agradecer a todos os funcionários que da mesma forma sempre me ajudaram nesta jornada, o trabalho de todos vocês, é muito importante, senhor Edson, Dona Dalva, Cirlene, Ligiane, Maria Luiza, Edson (600), Juliana, Evelin, Josi, Arnildo, Marcelo, Izilda Pedro, Isilda Oliveira, Ana e Lauro.

Agradecer em especial a minha melhor amiga, parceira e companheira sentimental, por toda a paciência, apoio, orientação e ensinamentos durante esta etapa na minha vida, agradecer pelo amor e carinho durante esta jornada, você é uma guerreira.

À Universidade Estadual Paulista, Júlio de Mesquita Filho, por ter me acolhido e contribuído para minha formação profissional.

E por fim, a todas as pessoas que, de uma forma ou de outra contribuíram para este trabalho.

SUMÁRIO

	Página.
CERTIFICADO COMITÊ DE ÉTICA	ii
RESUMO	iii
ABSTRACT	iv
LISTA DE ABREVIATURAS.....	v
LISTA DE TABELAS	vi
LISTA DE FIGURAS	vii
1. CAPÍTULO 1 – Considerações Gerais	17
1.1 Introdução.....	17
1.2 Revisão de literatura	19
1.2.1 Neoplasias Mamárias.....	19
1.2.2 Tratamento auxiliar da neoplasma mamária com AINEs.....	20
1.2.3 Carprofeno	21
1.2.4 Ultrassonografia contrastada por microbolhas	22
1.2.5 Dopplerfluxometria da artéria renal	23
1.3 Referências	24
Capitulo 2: Estudo ultrassonográfico da perfusão renal em cadelas com carcinoma mamário tratadas com carprofeno por longos períodos	33
Resumo	33
Introdução.....	35
MATERIAL E MÉTODOS.....	36
Ultrassonografia renal modo B.....	37
Ultrassonografia Doppler	37
Ultrassonografia contrastada por microbolhas	38
Análise Estatística	40
RESULTADOS	41
REFERÊNCIAS	54

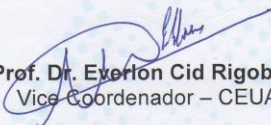
CERTIFICADO COMITÊ DE ÉTICA

CERTIFICADO

Certificamos que o projeto de pesquisa intitulado **"Avaliação da hemodinâmica renal por meio da ultrassonografia contrastada e Dopplerfluxometria em cadelas com carcinoma mamário, tratadas ou não com carprofeno por longos períodos após mastectomia"**, protocolo nº 018989/17, sob a responsabilidade do Prof. Dr. Marcus Antônio Rossi Feliciano, que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao Filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da lei nº 11.794, de 08 de outubro de 2008, no decreto 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA), da FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS, UNESP - CÂMPUS DE JABOTICABAL-SP, em reunião ordinária de 07 de dezembro de 2017.

Vigência do Projeto	10/01/2018 a 11/11/2019
Espécie / Linhagem	<i>Canis familiaris</i>
Nº de animais	40 cadelas com carcinoma mamário
Peso / Idade	Peso variado / Normalmente idosos
Sexo	Fêmeas
Origem	Animas de proprietários encaminhados pelos seus tutores para consulta no Setor de Obstetrícia Veterinária do Hospital "Governador Laudo Natel" da FCAV - Unesp

Jaboticabal, 07 de dezembro de 2017.


Prof. Dr. Eyerlon Cid Rigobelo
Vice-Coordenador – CEUA

ESTUDO ULTRASSONOGRÁFICO DA PERFUSÃO RENAL DE CADELAS COM CARCINOMA MAMÁRIO, TRATADAS COM CARPROFENO POR LONGOS PERÍODOS

RESUMO - Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) COX-2 seletivos possuem efeito antitumoral mais potente que os AINEs tradicionais e desencadeiam menos efeitos colaterais. Dentre estes efeitos indesejáveis cabe citar alterações gastrintestinais e da perfusão renal, quando administrados por longos períodos para o tratamento auxiliar da dor ou do próprio câncer. Com estes preceitos hipotetizou-se que o carprofeno como AINEs seletivo usado por um período de três meses tem um efeito benéfico em pacientes afetados por carcinoma mamário e que os efeitos sobre o sistema renal vão ser moderados e apenas ligados à alteração da perfusão renal e não à alteração de sua função, assim, objetivou-se avaliar a hemodinâmica renal por meio das técnicas ultrassonográficas Doppler e ultrassonografia contrastada por microbolhas (CEUS), os parâmetros clínicos e laboratoriais rotineiros de função renal e a evolução clínica de cadelas com carcinomas mamário, submetidas à mastectomia, e tratadas ou não com carprofeno. Foi realizado um estudo clínico prospectivo, aleatorizado em 26 cadelas, distribuídas equitativamente em um grupo tratado que recebeu carprofeno 4,4 mg/kg/dia por 90 dias e um grupo controle que não recebia medicação anti-inflamatória. Foram obtidos os parâmetros Dopplerfluxométricos da artéria renal, características da perfusão renal pela CEUS, análises celulares e bioquímicas hematológicas e análise clínicas uma vez por mês durante seis meses. Estes dados foram submetidos a comparação entre os grupos e momentos pela análise de variância (ANOVA) em um desenho inteiramente casualizado com medidas repetidas ($p < 0,05$). No exame ultrassonográfico em modo B, observou-se que os rins apresentaram tamanho, arquitetura, ecotextura e ecogenicidade dentro dos parâmetros normais, no entanto, dentre todas as variáveis avaliadas, apenas a área da artéria renal, foi significativamente maior no grupo tratado com carprofeno durante todo o período experimental, não obstante, nos exames laboratoriais o hematócrito e a hemoglobina foram similares em ambos os grupos, apresentando aumento significativo e gradativo após três meses de tratamento, por outro lado, o VCM, HCM e CHCM, foram maiores nos animais tratados com carprofeno sem alterações no tempo, já nos exames bioquímicos, a ALT foi o único parâmetro com alteração significativa, sendo maior no grupo tratado do que no controle. Nas condições estudadas, pode-se concluir que o uso de carprofeno por 90 dias causa mínimas alterações na perfusão renal, nos parâmetros eritrocitários e na atividade da alanina aminotransferase, reduz a proporção de células inflamatórias no sangue, não resulta no desenvolvimento de lesão renal, nem altera a taxa de mortalidade. Desta forma considera-se que a implementação deste medicamento na rotina veterinária, pode ser realizada com segurança em pacientes que requeiram tratamento auxiliar do câncer.

Palavras-chave: contraste ultrassonográfico, doppler, neoplasia, ultrassom

RENAL PERFUSION ULTRASONOGRAPHIC STUDY OF BITCHES WITH MAMMARY CARCINOMA, TREATED WITH CARPROFEN FOR LONG PERIODS

ABSTRACT - Selective COX-2 nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) have a more potent antitumoral effect than traditional NSAIDs and trigger fewer side effects. Among these undesirable effects, it is important mentioning gastrointestinal and renal perfusion changes, when administered for long periods in the auxiliary treatment of pain or cancer. With these precepts, it was hypothesized that carprofen as selective NSAIDs used for a period of three months has a beneficial effect on patients affected by breast carcinoma and that the effects on the renal system will be moderate, linked only to renal perfusion alteration and not to function alteration, consequently, the objective was to evaluate renal hemodynamics by Doppler ultrasound and microbubbles contrast enhancement ultrasound (CEUS) techniques, routine clinical and laboratorial parameters of renal function and clinical evolution of bitches with breast carcinomas, submitted to mastectomy, and treated or not with carprofen. A prospective, randomized clinical study was carried out on 26 bitches, equally distributed in a treated group that received carprofen 4.4 mg/kg/day for 90 days and a control group that did not receive NSAIDs medication. Dopplerfluxometric parameters of the renal artery, CEUS renal perfusion characteristics, cell and biochemical hematological analysis and clinical analysis were obtained once a month for six months. These data were subjected to comparison between groups and moments by analysis of variance (ANOVA) in a completely randomized design with repeated measures ($p < 0.05$). In the B-mode ultrasound examination, it was observed kidney size, architecture, echotexture and echogenicity within normal parameters, however, among all variables evaluated, only renal artery area was significantly greater in the group treated with carprofen throughout the experimental period, in the laboratory tests hematocrit and hemoglobin were similar in both groups, showing a significant and gradual increase after three months of treatment, on the other hand, MCV, MCH and MCHC, were higher in animals treated with carprofen without changes in the time, in biochemical tests, ALT was the only parameter with significant change, being greater in the treated group than in the control. Under the conditions studied, it can be concluded that the use of carprofen for 90 days causes minimal changes in renal perfusion, erythrocyte parameters and alanine aminotransferase activity, reduces the proportion of inflammatory cells in the blood, does not result in the development of kidney damage or changes in the mortality rate. With these precepts, it is considered that the implementation of this medication in the veterinary routine, can be performed safely in patients who require auxiliary cancer treatment.

Keywords: contrast-enhanced, doppler, neoplasm, ultrasound

LISTA DE ABREVIATURAS

IR – índice de resistência vascular

IP – índice de pulsatividade

cm/s – centímetros por segundo

m/s – metros por Segundo

ml- mililitros

s - segundos

MHz - megahertz

S/D – sístole por diástole

PVS – pico de velocidade sistólica

CEUS - Contrast Enhanced Ultrasonography

ARFI – Acoustic Radiation Force Impulse

wash-in – tempo de entrada

wash-out – tempo de saída

TNM - Classificação de tumor maligno

LISTA DE TABELAS

	Página.
Tabela 1. Média±DP da avaliação ultrassonografia Modo-B do rim esquerdo, em cadelas com carcinoma mamário tratadas (GT) ou não (GC) com 4,4 mg/kg/dia de carprofeno por 90 dias e avaliadas durante 6 meses.....	41
Tabela 2. Média±DP da avaliação ultrassonografia Doppler do rim esquerdo, em cadelas com carcinoma mamário tratadas (GT) ou não (GC) com 4,4 mg/kg/dia de carprofeno por 90 dias e avaliadas durante 6 meses.....	42
Tabela 3. Média±DP da avaliação CEUS do rim esquerdo, em cadelas com carcinoma mamário tratadas (GT) ou não (GC) com 4,4 mg/kg/dia de carprofeno por 90 dias e avaliadas durante 6 meses.	43
Tabela 4. Média±DP dos exames hematológicos, em cadelas com carcinoma mamário tratadas (GT) ou não (GC) com 4,4 mg/kg/dia de carprofeno por 90 dias e avaliadas durante 6 meses.	46
Tabela 5. Média±DP dos exames bioquímicos, em cadelas com carcinoma mamário tratadas (GT) ou não (GC) com 4,4 mg/kg/dia de carprofeno por 90 dias e avaliadas durante 6 meses.	47

LISTA DE FIGURAS

	Página.
Figura 1. Imagem ultrassonográfica de dopplerfluxometria da artéria renal esquerda de uma cadela. Note a presença do traçado espectral do doppler e à direita os valores dos índices vasculares	38
Figura 2. Imagem de ultrassonografia com contraste por microbolha de rim esquerdo canino, onde é possível notar o preenchimento difuso da cortical em relação aos tecidos adjacentes (setas), à direita, imagem do mesmo rim ao modo-B	39
Figura 3. Imagem do estudo de ultrassonografia contrastada por microbolhas do rim canino (superior esquerda), avaliando a curva de ajuste do tempo-intensidade (TIC)) da perfusão renal após aplicação do contraste ultrassonográfico (inferior esquerda) em região de interesse cortical (superior direita) na qual o software calcula os parâmetros segundo a TIC própria dessa região (inferior direita).....	40
Figura 6. Curvas de sobrevivência de Kaplan Maier para a análise de proteinúria borderline (esquerda) e proteinúria verdadeira (direita), em cadelas com carcinoma mamário tratadas (GT) ou não (GC) com 4,4 mg/kg/dia de carprofeno por 90 dias e avaliadas durante 6 meses.	49
Figura 7. Curvas de sobrevivência de Kaplan Maier para a análise de desenvolvimento de insuficiência renal crônica (IRC esquerda) e mortalidade (direita), em cadelas com carcinoma mamário tratadas (GT) ou não (GC) com 4,4 mg/kg/dia de carprofeno por 90 dias e avaliadas durante 6 meses.	50

1. CAPÍTULO 1 – Considerações Gerais

1.1 Introdução

Atualmente, as neoplasias têm apresentado maior relevância e importância nos animais de companhia, alguns dos motivos são, a conscientização do ser humano sobre o sofrimento animal, o aumento na incidência mundial destas doenças e por servirem como modelo experimental para a medicina humana, devido ao comportamento biológico parecido (Feliciano et al., 2012; Maiti, 2014).

O neoplasma mamário representa 50-70% de todas as neoplasias na cadela, sendo que 50-82% são malignos (Daleck et al., 1998; Santos et al., 2013; De Nardi et al., 2016; Feliciano et al., 2017) e representa o 26% do óbitos em cães por neoplasias (Figuera, 2008). O tumor mamário constitui um desafio para o médico veterinário em relação ao diagnóstico, prognóstico e tratamento; a remoção cirúrgica das glândulas e linfonodos afetados é considerada a terapia de escolha com maior eficiência, em casos não metastáticos e pode apresentar cura quando realizada com margens de segurança (Cassali et al., 2014; Caldas et al., 2017).

Estudos demonstram alta expressão de receptores de cicloxigenase-2 (COX-2) em neoplasmas mamários de cadelas e relacionaram este achado a angiogênese tumoral, comportamento biológico agressivo e pior prognóstico (Queiroga et al., 2007; Queiroga et al., 2011). Por tal motivo, consideraram que a terapia com inibidores de COX pode favorecer o tratamento desta doença (Arenas et al., 2016).

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), são inibidores de COX, normalmente usados na terapia de pacientes com doença articular e no tratamento adjuvante de cadelas com neoplasias mamárias. Foi observado que o uso de anti-inflamatórios não esteroides melhora a qualidade de vida do paciente com carcinoma mamário com expressão de COX-2, obtendo sobrevida maior quando comparados com outros tratamentos (Sanderson et al., 2009; Bernabé et al., 2018).

No entanto, alguns estudos relatam a possibilidade de desenvolver insuficiência renal (Cavalcante et al., 2008; Berno e Mendes, 2015). Na medicina veterinária são escassos os estudos que determinam a influência do uso prolongado de AINEs sob a função renal ou sua segurança a longo prazo.

Hunt et al. (2015), relataram baixa frequência de insuficiência renal em pacientes tratados com AINEs, porém, não foi determinada a causa da insuficiência renal, por outro lado, Innes et al. (2010) concluíram que o uso de AINEs por longos períodos é benéfico para o paciente em relação ao baixo risco de apresentação de efeitos colaterais.

O carprofeno é um anti-inflamatório não esteroidal (AINEs) que atua diminuindo a produção de prostaglandina via inibição das cicloxigenases, preferencialmente a COX-2 (Nakagawa et al., 2005). Este fármaco é utilizado rotineiramente na clínica de pequenos animais, para o tratamento da osteoartrite crônica e da dor oncológica, porém, pode causar alterações hepáticas, renais e gastrintestinais importantes (Cavalcante et al., 2008; Berno e Mendes, 2015).

Visto que o carprofeno é um medicamento utilizado na terapêutica de pacientes com neoplasmas, que pode provocar alterações renais e reconhecendo a importância dos rins na homeostasia corporal, faz-se de grande relevância promover diagnóstico precoce de alterações da perfusão renal, neste tipo de pacientes.

Dentro deste contexto, e com o propósito de descobrir novas ferramentas que permitam o diagnóstico precoce de alterações renais causadas por este tipo de tratamentos, técnicas de imagem modernas tem sido implementadas e dentre elas ressalta-se a ultrassonografia com contraste por microbolhas (CEUS) e a dopplerfluxometria que apresentaram resultados bastante promissores.

Estudos demonstram que estas técnicas diagnósticas permitem avaliar de forma não invasiva e em tempo real a perfusão renal, permitindo determinar possíveis alterações no fluxo sanguíneo da artéria renal e suas ramificações (Melo et al., 2006). A CEUS permite ainda aumentar o sinal doppler,

possibilitando a avaliação da microcirculação sanguínea, que outros exames convencionais não permitem (Nogueira et al., 2002).

1.2 Revisão de literatura

1.2.1 Neoplasias Mamárias

Devido à elevada incidência de tumores mamários em fêmeas caninas, os estudos desta afeção vêm aumentando progressivamente com relação a outras afecções (De Nardi et al., 2016). Os tumores da glândula mamária representam aproximadamente 52% de todas as neoplasias observadas em cadelas e até 2,7% no macho (Santos et al., 2013; Andrade et al., 2017), sendo que somente 31% dos casos são benignos (De Nardi et al., 2016).

A etiologia de desenvolvimento do câncer de mama em cadelas ainda é incógnita, mas tem sido relacionada a fatores hormonais, genéticos, nutricionais, ambientais, à idade e expressão de enzimas como a ciclooxigenase-2 entre outros (Brunele et al., 2006; Lavallo et al., 2009; Rivera et al., 2009)

O exame histopatológico é o método de eleição para identificar as características da neoplasia, além disso o diagnóstico histológico, possibilita instituir uma terapêutica mais efetiva e determinar o prognóstico (Cassali et al., 2011).

As metástases, geralmente, são observadas nos linfonodos satélites e pulmões, mas, podem ocorrer em outros órgãos ou tecidos, como fígado, coração, rins, pele, cérebro e ossos (De Nardi et al., 2016). O estadiamento das neoplasias mamárias em cadelas deve ser voltado para avaliar a fase de evolução tumoral, bem como as possibilidades de progressão do tumor, no seu sítio de origem e em outros territórios. O estadiamento clínico é realizado de acordo com o sistema de classificação para tumores mamários caninos (TNM), sistema que avalia o tamanho da lesão primária (T), a extensão de sua disseminação para os linfonodos regionais (N) e a presença ou ausência de metástases à distância (M) nos pacientes afetados (Sleeckx, 2011).

Até o momento, a terapia cirúrgica, realizada com ampla margem de segurança, é a forma de tratamento que confere maior sobrevida para cadelas com câncer de mama (Lana et al., 2007). De acordo com Stratmann et al. (2008), existe a necessidade de remover toda a cadeia mamária independentemente do número e tamanho das lesões ao longo desta. Ademais, esta conduta minimiza os riscos futuros de desenvolvimento do câncer em virtude da redução do tecido mamário.

A radioterapia e os protocolos com fármacos antineoplásicos, geralmente, são pouco efetivos no tratamento das neoplasias mamárias em cadelas (Lana et al., 2007). No entanto, na literatura (Lloret, 2008; Ashok et al., 2011) têm se documentado a ação dos AINEs contra o câncer de mama, pela capacidade de inibir a ciclooxigenase-2 (COX-2) e conseqüentemente, diversos mecanismos associados com o desenvolvimento desta neoplasia (Bernabé et al., 2018).

1.2.2 Tratamento auxiliar da neoplasma mamária com AINEs

Após serem utilizados no tratamento da inflamação, febre e dor, os inibidores da COX estão sendo investigados como potenciais agentes para a prevenção de metástase e, conseqüentemente, como auxiliares no tratamento do câncer em humanos e animais (Lascelles, 2007; León-Artozqui e Morcate, 2008). Esta alternativa terapêutica começou a ser implementada em 1983, a partir de estudos em humanos com tumores gastrintestinais, nos quais relataram redução e desaparecimento dos nódulos em pacientes tratados com AINEs em conjunto com outros medicamentos para controle da dor (Ramos et al., 2010). Anos mais tarde, surgiram mais estudos em seres humanos, que estabeleceram que a administração de AINEs por longos períodos reduz o risco de desenvolvimento de neoplasma de cólon até em 50% (Ramos et al., 2010).

Os AINEs podem ser classificados como inibidores tradicionais ou não seletivos, os quais apresentam efeito inibitório nas duas isoformas da ciclooxigenase (COX-1 e COX-2) e os AINEs seletivos inibidores preferenciais e/ou seletivos da COX-2, foram desenvolvidos devido a necessidade de

diminuir os efeitos gastrintestinais produzidos pelos AINEs tradicionais (Mendes et al., 2012). Diversos estudos relatam que a expressão aumentada da COX-2 e conseqüentemente, de prostaglandinas, está relacionada com o desenvolvimento de neoplasias.

Refere-se que os mecanismos pelos quais a expressão anormal da COX-2 favorece o desenvolvimento do câncer são: estímulo da angiogênese tumoral, aumento da invasão e metástases de células cancerígenas, superexpressão da proteína antiapoptótica BCL-2, alteração do sistema imunológico e estimulação da mitogênese do tecido mamário. Fatos que sugerem como parte do tratamento para diversos tipos de neoplasias, a administração de medicamentos antagonistas da enzima COX-2, como o meloxicam, carprofeno, piroxicam e os coxibes (Domingo e Mulas, 2008; Ramos et al., 2010).

Considera-se que estes fármacos apresentam efeito antitumoral mais potente que os AINEs tradicionais e nível de segurança maior em relação ao desencadeamento de efeitos colaterais (León-Artozqui e Morcate, 2008). As estratégias terapêuticas que utilizam a inibição da COX-2 têm demonstrado ação preventiva e terapêutica em modelos animais com câncer espontâneo e experimental (Rossmeisl et al., 2009).

1.2.3 Carprofeno

O carprofeno é um ácido carboxílico derivado do ácido propiônico e é uma alternativa promissora no tratamento das neoplasias em cães e gatos, podendo ser utilizado isoladamente ou em associação com terapias básicas, como a quimioterapia antineoplásica ou a radioterapia (Lloret et al., 2008; Nardi et al., 2011). Este fármaco possui ação antipirética e analgésica, com seu mecanismo de ação ocorrendo principalmente pela inibição da fosfolipase A2 e da COX-2, diminuindo seu potencial tóxico.

Segundo Luna et al. (2007), este fármaco na dose de 4 mg/kg administrado por 90 dias em cães, causa menos lesão ao trato gastrintestinal do que o cetoprofeno e o flunixin meglumine. Raekallio et al. (2006), avaliaram

a função renal em 22 cães com diagnóstico de osteoartrite crônica, medindo as concentrações séricas de creatinina e ureia, e não encontraram evidências significativas de lesão renal após a administração de carprofeno por dois meses, assim como as enzimas hepáticas não apresentaram-se alteradas, além dos pacientes apresentarem melhor consumo de alimento comparado com os que receberam placebo.

As prostaglandinas tem um papel importante no sistema renal do ponto de vista hemodinâmico, hemostático e citoprotetor, participando da regulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, promovendo a liberação de renina em resposta à depleção do volume de fluido extracelular e têm influência no manejo tubular de água e eletrólitos (Barkin e Buvanendran, 2004).

Estudos em cães sugerem que o mecanismo pelo qual o carprofeno causa lesão renal é hemodinâmico e não tóxico, que a magnitude deste efeito é comparável com o ocasionado com AINEs não seletivos como o ibuprofeno e que está ligado a constrição vascular pré-glomerular pela perda do efeito dilatador das prostaglandinas e redução concomitante da resistência vascular pós-glomerular, devido à alteração na produção de renina (Surdyk et al., 2011).

1.2.4 Ultrassonografia contrastada por microbolhas

A ultrassonografia contrastada por microbolhas (CEUS – “Contrast Enhanced Ultrasonography”) é uma técnica ultrassonográfica atualmente utilizada na pesquisa veterinária, permite determinar as alterações na perfusão vascular de diversos órgãos. A aplicação de meios de contraste ultrassonográficos, compostos por microbolhas de ar ou gases inertes de elevado peso molecular, encapsulados por lipídeos ou proteínas, permitiu a ampliação da utilização do estudo Doppler (Nyman et al., 2005).

Este método ultrassonográfico é um procedimento diagnóstico não invasivo, que utiliza como contraste microesferas que são altamente refletoras ao ultrassom, permitindo uma avaliação acurada do fluxo sanguíneo. As microesferas tem diâmetro de 1 a 6 μm que viabiliza o acesso pelas redes capilares, e permanecem no leito intravascular, sem propagação intersticial ou

excreção urinária, sua excreção se dá no pulmão (80-100%) e sua aplicação é segura e livre de repercussões hemodinâmicas (Nogueira et al., 2002; Nyman et al., 2005; Kalantarina e Okusa, 2007). O meio de contraste mais utilizado é o hexafluoreto de enxofre, que tem a capacidade de se manter estável dentro do fluxo sanguíneo e apresenta grande resistência em correlação à pressão externa (Volta et al., 2014).

Kalantarina e Okusa, (2007) fizeram uma revisão de literatura e descrevem que a CEUS tem sido aplicada para avaliação do miocárdio e da recuperação do mesmo após infarto, determinação de doença arterial coronária, avaliação de neoplasmas mamários, doença circulatória hepática, doença renal e fluxo sanguíneo renal em suínos. Especificamente ao tecido renal, Wei et al. (2001), determinaram alterações do fluxo sanguíneo renal em cães desencadeadas pelo bloqueio do fluxo nas artérias renais e com infusão de dopamina, obtendo incremento significativo do fluxo sanguíneo após aplicação de dopamina e diminuição após bloqueio da artéria renal principal.

Waller, O'brien e Zagzebski (2007) estabeleceram o período de entrada, pico de realce e saída do meio de contraste nas distintas áreas renais de cães hípidos, standardizando parâmetros de perfusão renal. Dong et al. (2013), objetivando determinar a eficiência diagnóstica da CEUS, induziram isquemia renal em cães e observaram que por esta técnica diagnóstica é possível evidenciar mudanças patológicas 30 dias antes que sejam detectadas alterações dos parâmetros bioquímicos usados de rotina para avaliar a função renal tornando o método CEUS importante ferramenta para avaliação da perfusão renal (Langenberg et al., 2005; Schneider et al., 2013).

1.2.5 Dopplerfluxometria da artéria renal

A dopplerfluxometria é uma tecnologia agregada à ultrassonografia tradicional que possibilita examinar e avaliar a presença, direção, velocidade do fluxo sanguíneo e a função renal em caninos e felinos (Feliciano et al., 2015). As modificações da estrutura renal podem acarretar mudanças do sinal Doppler dos vasos sanguíneos renais, o que sugere alteração do fluxo sanguíneo,

principalmente quando avaliados os índices de pulsatividade (IP) e de resistência vascular (IR) (Baltazar et al., 2016). Ditos índices, possibilitam a mensuração indireta da resistência arterial, e já foram identificados como ferramentas diagnósticas acurasses, assim, um índice de pulsatividade superior a 1,52 e de resistência maior de 0,70 são indicativos de lesão e insuficiência vascular renal em cães (Novellas et al., 2007).

Radermacher et al. (2002), concluíram que valores de IR superiores a 0,80 em humanos, indicam elevado risco de apresentar doença renal progressiva, resultados similares aos obtidos por outros autores, indicando que pacientes com nefropatias como, esclerose glomerular, fibrose tubulointersticial, glomerulonefrite crônica entre outras, apresentam aumento do IR (Ikee et al., 2005; Sanchez-Lozada et al., 2005).

Santos et al. (2013), avaliaram a perfusão renal de cadelas com piometra, e identificaram que as pacientes com desidratação e conseqüentemente redução do fluxo sanguíneo renal, apresentaram valores aumentados do IR, sugerindo que alterações na redução da perfusão renal que cursam com necrose tubular aguda, podem ser detectadas mediante a Dopplerfluxometria e mensuração do IR.

Diante destas informações supramencionadas, podemos concluir que o uso de AINEs por longos períodos, pode promover alterações do fluxo sanguíneo renal e progredir para insuficiência renal aguda. No entanto, ainda é pouco compreendido se o uso de AINEs seletivos de COX-2, pode envolver estas mesmas alterações do fluxo renal. Dessa forma, é essencial o estudo de ferramentas que permitam o diagnóstico precoce dessas alterações, neste campo, a ultrassonografia tem demonstrado ser um exame não invasivo e promissor no diagnóstico precoce de alterações da microcirculação renal, permitindo que cada dia sua utilização seja maior na rotina de pequenos animais.

1.3 Referências

Andrade MB, Guimarães EC, Coletto AF, Soares NP, Medeiros-Ronchi AA. (2017) Estudo retrospectivo de lesões mamárias em cadelas - Uberlândia, MG, Brasil. **Acta Scientiae Veterinariae** 45: 1509.

Arenas C, Peña L, Granados-Soler JL, Pérez-Alenza MD (2016) Adjuvant therapy for highly malignant canine mammary tumours: Cox-2 inhibitor versus chemotherapy: a case–control prospective study. **Veterinary Record** 179(5):125. doi: 10.1136/vr.103398

Ashok V, Dash C, Rohan TE, Sprafka JM, Terry PD (2011) Selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors and breast cancer risk. **The Breast** 20 66-70. doi:10.1016/j.breast.2010.07.004

Baltazar PI, Moura LS et al (2016) Comparative B-mode and doppler renal ultrasonography with histopathological findings in dogs positive for canine visceral leishmaniasis. **Microscopy Research and Technique** 79:637–645. doi: 10.1002/jemt.22677.

Barkin RI, Buvanendran A (2004) Focus on the COX-1 and COX-2 agents: renal events of nonsteroidal and anti-inflammatory drugs-NSAIDs. **Am J Ther** 11(2):124-9.

Bernabé RLS, Alves CEF, Costa MT, Amorim RL (2018) A relação da cox-2 e os carcinomas mamários em cadelas. **Investigação** 17(3): 13-18.

Berno MDB, Mendes R (2015) Dor oncológica em pequenos animais – revisão de literatura. **Revista científica de medicina veterinária** Ano XXIV-Número 24 .

Brunelle M, Sartin EA, Wolfe LG, Sirois J, Dore M (2006) Cyclooxygenase-2 expression in normal and neoplastic canine mammary cell lines. **Veterinary Pathology** v. 43, p. 656-666. <https://doi.org/10.1354/vp.43-5-656>.

Caldas SA, Oliveira MC, Oliveira LC, Freire KRF, Campos AC, Pires APC, Nogueira VA, Cid GC (2017) Vantagens da técnica de quadrantectomia em cadelas com neoplasias mamárias. **Brazilian Journal of Veterinary Medicine** 39(3), 190-197. doi: 10.29374/2527-2179.bjvm010517.

Cassali G D, Lavallo GE et al (2014) Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology** v. 7, n. 2, p. 38-69, 2014.

Cavalcante LFH, Marques JMV, Gouvêa AS, Contesini EA (2008) Intoxicação por carprofeno em cães – artigo de revisão. **Revista da FZVA** v.15, n.1, p.160-171.

Daleck CR, Franceschini PH, Alessi AC, Santana AE, Martins MIM (1998) Aspectos clínico e cirúrgicos do tumor mamário canino. **Ciência Rural** 28(1): 95-100.

De Nardi AB, Ferreira TMMR, Assunção KA (2016) Neoplasias mamárias. In.: Daleck CR, De Nardi AB, Rodaski S (Eds). **Oncologia em Cães e Gatos**. 2. ed. Rio de Janeiro: Roca, cap.40 p. 727-757.

Domingo V, Mulas JM (2008) Situación actual de la COX-2 en oncología veterinária. **Clin. Vet. Peq. Anim**, 28 (4): 239-243.

Dong Y, Wang W, Cao J, Fan P, Lin X (2013) Quantitative evaluation of contrast-enhanced ultrasonography in the diagnosis of chronic ischemic renal disease in a dog model. **PLoS ONE** 8(8): e70337. doi:10.1371/journal.pone.0070337.

Feliciano MAR, Garcia PHS, Vicente WRR (2015) Introdução à ultrassonografia. In.: Feliciano MAR, Canola JC, Vicente WRR. **Diagnóstico**

por imagem em cães e gatos. 1.ed. São Paulo, MedVet, cap. 3, p. 53-77.

Feliciano MAR, Vicente WRR, Silva MAM (2012). Conventional and doppler ultrasound for the differentiation of benign and malignant canine mammary tumours. **Journal of Small Animal Practice**, 53(6), 332–337. doi:10.1111/j.1748-5827.2012.01227.x.

Feliciano MAR, Uscategui RAR, Maronezi MC, Simões APR, Silva P, Gasser B, Pavan L, Carvalho CF, Canola JC, Vicente WRR (2017) Ultrasonography methods for predicting malignancy in canine mammary tumors. **PLoS ONE** 12(5): e0178143. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178143>

Figuera RA, Souza TM, Silva MC, Brum JS, Graça DL, Kommers GD, Irigoyen LF, Barros CSL (2008) Causas de morte e razões para eutanásia de cães da Mesorregião do Centro Ocidental Rio-Grandense (1965-2004). **Pesquisa Veterinária Brasileira** 28(4):223-230.

Garcia PHS, Crivellenti LZ, Feliciano MAR (2015) Rins. In.: Feliciano MAR, Canola JC, Vicente WRR. **Diagnóstico por imagem em cães e gatos.** 1.ed. São Paulo, MedVet, cap. 12, p. 411-439.

Grunert D, Schöning M, Rosendahl W (1990). Renal blood flow and flow velocity in children and adolescents: Duplex Doppler evaluation. **European Journal of Pediatrics** v. 149, p. 287-292.

Haers H, Saunders JH (2009) Review of clinical characteristics and applications of contrast-enhanced ultrasonography in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, 234(4), 460–470. doi:10.2460/javma.234.4.460.

Hunt JR, Dean RS, Davis GND, Murrell JC (2015) An analysis of the relative frequencies of reported adverse events associated with NSAID administration in

dogs and cats in the United Kingdom. **The Veterinary Journal**, 206(2), 183–190. doi:10.1016/j.tvjl.2015.07.025.

Ikee R, Kobayashi S, Hemmi N, Imakiire T, Kikuchi Y, Moriya H, Suzuki S, Miura S (2005) Correlation between the resistive index by doppler ultrasound and kidney function and histology. **American Journal of Kidney Diseases** 46(4), 603–609. doi:10.1053/j.ajkd.2005.06.006.

Innes JF, Clayton J, Lascelles BDX (2010) Review of the safety and efficacy of long-term NSAID use in the treatment of canine osteoarthritis. *Veterinary Record*, 166(8), 226–230. doi:10.1136/vr.c97.

Kalantarinia K, Okusa MD (2007) Ultrasound contrast agents in the study of kidney function in health and disease. **Drug Discovery Today: Disease Mechanisms**, 4(3), 153–158. doi:10.1016/j.ddmec.2007.10.006.

Lana SE, Rutteman GR, Withrow SJ (2007) Tumors of the mammary gland. In.: Withrow SJ, Vail DM. (Eds). **Withrow e MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**. 4th.ed. St. Louis: Saunders. p.619-636.

Lascelles BDX (2007). Supportive care for the cancer patient. In.: Withrow SJ, MacEwen EG (eds). **Withrow e MacEwen's small animal clinical oncology**. 4th.ed. St. Louis: Saunders. Pp 291-306.

Lavalle GE, Bertagnolli AC, Tavares WLF, Cassali GD (2009) Cox-2 Expression in canine mammary carcinomas. **Veterinary Pathology**, 46(6), 1275–1280. doi:10.1354/vp.08-vp-0226-c-fl

León-Artozqui M, Morcate A (2008) Progresos en el tratamiento del dolor con Previcox (firocoxibe): historia y datos clínicos. *Consultation*, 16: 41-45.

Lloret A. (2008). The use of COX-2 drugs in Oncology: clinical cases. In.: Proceedings of the southern european veterinary conference & congreso nacional avepa. pp. 17-9.

Luna SPL, Basílio AC, Steagall PVM, Machado LP, Moutinho FQ, Takahira RK, Brandão CVS (2007) Evaluation of adverse effects of long-term oral administration of carprofen, etodolac, flunixin meglumine, ketoprofen, and meloxicam in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, 68(3), 258–264. doi:10.2460/ajvr.68.3.258

Maiti SK, Kumar DKM, Kumar S, Ravindran NA, Mathew D, Palakkara S, Muthalavi MA, Kumar N (2014) Mammary gland tumours in male dogs: a hormonal and tumour marker study. **Veterinarski Arhiv** 84 (5), 537-548.

Melo MB, Veado JCC, Silva EF, Moreira SM, Passos LMF (2006) Dopplerfluxometria das artérias renais: valores normais das velocidades sistólica e diastólica e do índice resistivo nas artérias renais principais. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec** v.58, n.4, p.691-693. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-09352006000400040>.

Mendes RT, Stanczyk CP, Sordi R, Otuki MF, Santos FA, Fernandes D (2012). Inibição seletiva da ciclo-oxigenase-2: riscos e benefícios. **Revista Brasileira de Reumatologia**, 52(5), 774–782. doi:10.1590/s0482-50042012000500011

Misdorp W (1999) **Histological classification of the mammary tumors of the dog and the cat**. World Health Organization International Histological Classification of Tumors of Domestic Animals second series, 7, 1-59.

Miyamoto T, Hagio M, Mwanza T, Kobayashi T, Okumura M, Fujinaga T (1995) Quantitative measurement of canine renal arterial blood flow using doppler ultrasonography. **The Journal of Veterinary Medical Science** 57(4), 785–788. doi:10.1292/jvms.57.785

Nogueira AC, Morcerf F, Moraes AV, Carrinho M, Medeiros C, Dohmann H (2002) Ultra-sonografia com agentes de contrastes por microbolhas na avaliação da perfusão renal em indivíduos normais. **Revista Brasileira de Ecocardiografia**, v.15, p.74-78.

Novellas R, Espada Y, De Gopegui RR (2007) Doppler ultrasonographic estimation of renal and ocular resistive and pulsatility indices in normal dogs and cats. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, 48(1), 69–73. doi:10.1111/j.1740-8261.2007.00206.x

Nyman HT, Kristensen AT, Kjelgaard-Hansen M, McEvoy FJ (2005) Contrast-enhanced ultrasonography in normal canine liver. Evaluation of imaging and safety parameters. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, 46(3), 243-250. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2005.00034.x>.

Queiroga FL, Alves A, Pires I, Lopes C (2007) Expression of Cox-1 and Cox-2 in canine mammary tumours. **Journal of comparative pathology**, 136(2-3), 177-185. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2007.01.010>.

Queiroga FL, Pires I, Lobo L, Lopes CS (2010) The role of Cox-2 expression in the prognosis of dogs with malignant mammary tumours. **Research in veterinary science**, 88(3), 441-445. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2009.10.009>.

Radermacher J, Ellis S, Haller H (2002) Renal resistance index and progression of renal disease. **Hypertension**, 39(2), 699-703. DOI: 10.1161/hy0202.103782.

Raekallio MR, Hielm-Björkman AK, Kejonen J, Salonen HM, Sankari SM (2006) Evaluation of adverse effects of long-term orally administered carprofen in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, 228(6), 876-880. <https://doi.org/10.2460/javma.228.6.876>.

Ramos RS, Volpato R, Lopes MD (2010) A contribuição da terapia com coxibes na oncologia de pequenos animais. **Vet. e Zootec**, 4, 461-468.

Rivera P, Melin M, Biagi T, Fall T, Häggström J, Lindblad-Toh K, Euler HV (2009) Mammary tumor development in dogs is associated with BRCA1 and BRCA2. **Cancer Research**, 69(22), 8770-8774. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1725.

Rossmesl Jr JH, Robertson JL, Zimmerman KL, Higgins MA, Geiger DA (2009) Cyclooxygenase-2 (COX-2) expression in canine intracranial meningiomas. **Veterinary and comparative oncology**, 7(3), 173-180. DOI: 10.1111/j.1476-5829.2009.00188.x.

Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Johnson RJ, Rodríguez-Iturbe B, Herrera-Acosta J (2003) Glomerular hemodynamic changes associated with arteriolar lesions and tubulointerstitial inflammation. **Kidney International**, 64, S9-S14. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.64.s86.3.x>.

Sandersoln RO, Beata C, Flipo RM, Genevois JP, Macias C, Tacke S, Vezzoni A, Innes JF (2009) Systematic review of the management of canine osteoarthritis. **Veterinary Record** 164(14), 418-424. doi:10.1136/vr.164.14.418.

Santos IFC, Cardoso JMM, Oliveira KC, Laisse CJM, Bessa SAT (2013) Prevalência de neoplasias diagnosticadas em cães no Hospital Veterinário da Universidade Eduardo Mondlane, Moçambique. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, 65(3), 773-782. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-09352013000300025>.

Santos RV, Merlini NB, Souza LP, Machado V, Pantoja JCDF, Prestes NC (2013) Ultrassonografia doppler na avaliação renal de cadelas diagnosticadas com piometra antes e após tratamento com ovariosalpingohisterectomia.

Pesquisa Veterinária Brasileira, 33(5), 635-642.
<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-736X2013000500014>

Schneider AG, Goodwin MD, Bellomo R (2013) Measurement of kidney perfusion in critically ill patients. **Critical Care**, 17(2), 220.

Sleeckx N, De Rooster H, Veldhuis Kroeze EJB, Van Ginneken C, Van Brantegem L (2011) Canine mammary tumours, an overview. **Reproduction in Domestic Animals**, 46(6), 1112-1131. doi: 10.1111/j.1439-0531.2011.01816.x.

Surdyk KK, Sloan DL, Brown SA (2011) Evaluation of the renal effects of ibuprofen and carprofen in euvoletic and volume-depleted dogs. *International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*, 9(2), 130.

Stratmann N, Failing K, Richter A, Wehrend A (2008) Mammary tumor recurrence in bitches after regional mastectomy. **Veterinary Surgery**, 37(1), 82-86. <https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2007.00351.x>.

Volta A, Manfredi S, Vignoli M, Russo M, England GCW, Rossi F, Bigliardi E, Di Ianni F, Parmigiani E, Bresciani C, Gnudi G (2014). Use of contrast-enhanced ultrasonography in chronic pathologic canine testes. **Reproduction in domestic animals**, 49(2), 202-209.

Waller KR, O'Brien RT, Zagzebski JA (2007) Quantitative contrast ultrasound analysis of renal perfusion in normal dogs. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, 48(4), 373-377. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2007.00259.x>

Wei K, Le E, Bin JP, Coggins M, Thorpe J, Kaul S (2001) Quantification of renal blood flow with contrast-enhanced ultrasound. **Journal of the American College of Cardiology**, 37(4), 1135-1140.

Capítulo 2: Estudo ultrassonográfico da perfusão renal em cadelas com carcinoma mamário tratadas com carprofeno por longos períodos

Renal perfusion ultrasound study in botches with mammary carcinoma treated with long-term carprofen

Cristhian Rene Vargas Estrada^{1*}; Bruna Fernanda Firmo¹; Daniele Belchior Vela¹;
Marjury Cristina Maronezi¹; Ricardo Andrés Ramirez Uscategui²; Beatriz Gasser¹;
Marcus Antônio Rossi Feliciano³; Letícia Pavan¹; Luiz Paulo Nogueira Aires¹; Gabriela
Piovan Lima¹; Andriago Barboza De Nardi¹

¹Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – Jaboticabal, São Paulo, Brasil. *crisvaresmvz@gmail.com

²Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri –UFVJM

³Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil

Resumo

O objetivo deste estudo foi avaliar a hemodinâmica renal, os parâmetros clínicos e laboratoriais rotineiros utilizados para estimar função renal e a evolução clínica, durante seis meses, em cadelas com carcinomas mamários, submetidas à mastectomia, e tratadas (GT) ou não (GC) por um período pós-operatório de três meses com carprofeno. Neste estudo clínico prospectivo, aleatorizado e cego foram incluídas 26 cadelas com carcinoma mamário, distribuídas equitativamente no GT que recebeu carprofeno 4,4 mg/kg/dia por 90 dias e GC que não recebia medicação anti-inflamatória. Foram obtidos os parâmetros Dopplerfluxométricos da artéria renal, características da perfusão renal pela ultrassonografia contrastada por microbolhas (CEUS), análises celulares e bioquímicas hematológicas e análises clínicas uma vez por mês. Estes dados foram submetidos a comparação entre os grupos e momentos pela análise de variância (ANOVA) em um desenho inteiramente casualizado com medidas repetidas no tempo ($P < 0,05$). No exame ultrassonográfico em modo B, observou-se que os rins apresentaram tamanho, arquitetura, ecotextura e ecogenicidade dentro dos parâmetros normais, no entanto, a área da artéria renal, foi maior ($P = 0,0003$) no grupo tratado com carprofeno durante todo o período experimental, nos exames laboratoriais o hematócrito

e a hemoglobina foram similares em ambos os grupos, apresentando aumento significativo e gradativo após três meses de tratamento, por outro lado, o VCM, HCM e CHCM, foram maiores ($P < 0,05$) e a concentração de linfócitos e bastonetes menores ($P < 0,05$) nos animais tratados com carprofeno sem alterações no tempo, já nos exames bioquímicos, a ALT foi o único parâmetro com alteração significativa, sendo maior ($P = 0,0272$) no grupo tratado do que no controle. Pode-se concluir que o uso de carprofeno por 90 dias causa mínimas alterações na perfusão renal, nos parâmetros eritrocitários e na atividade da alanina aminotransferase, reduz a proporção de células inflamatórias no sangue, não altera o desenvolvimento de lesão renal, nem a taxa de mortalidade, assim, considera-se que a implementação deste medicamento na rotina veterinária, pode ser realizada com segurança em pacientes que requeiram tratamento auxiliar do câncer.

Palavras chaves: AINEs, neoplasma mamário, perfusão renal, ultrassonografia.

Abstract

The objective of this study was to evaluate renal hemodynamics, routine clinical and laboratory parameters used to estimate renal function and clinical evolution, during six months, in bitches with breast carcinomas, submitted to mastectomy, and treated (GT) or not (GC) for a three-month postoperative period with carprofen. In this prospective, randomized clinical study 26 bitches with breast cancer were included, equally distributed in the GT that received carprofen 4.4 mg/kg/day for 90 days and the CG that did not receive anti-inflammatory medication. The Dopplerfluxometric parameters of the renal artery were obtained, characteristics of renal perfusion by microbubbles contrast enhancement ultrasound (CEUS), cell and biochemical hematological analyzes and clinical analyzes once a month. These data were subjected to comparison between groups and moments by analysis of variance (ANOVA) in a completely randomized design with repeated measures ($P < 0.05$). In the B-mode ultrasound examination, it was observed that the kidneys showed size, architecture, echotexture and echogenicity within normal parameters, however, the area of the renal artery was greater ($P = 0.0003$) in the group treated with carprofen during the experimental period, in laboratory tests hematocrit and hemoglobin were similar in both groups, showing a significant and gradual increase after three months of treatment, MCV, MHC and MHCM were higher

($P < 0.05$) and the concentration of lymphocytes and rods smaller ($P < 0.05$) in animals treated with carprofen without changes in time, whereas in biochemical tests ALT was the only parameter with significant change, being higher ($P = 0.0272$) in the treated group. It can be concluded that the use of carprofen for 90 days causes minimal changes in renal perfusion, erythrocyte parameters and alanine aminotransferase activity, reduces the proportion of inflammatory cells in the blood, does not change the development of kidney injury, nor the mortality rate, therefore, it is considered that the implementation of this medication in the veterinary routine, can be carried out safely in patients who require auxiliary cancer treatment.

Keywords: NSAIDs, breast neoplasm, renal perfusion, ultrasonography.

Introdução

O tumor mamário representa mais do 50% das neoplasias que acometem à cadela, constituindo a neoplasia mais comum em determinadas áreas geográficas (Santos et al., 2013; Andrade et al., 2017). O carcinoma é o tipo histológico de maior frequência na espécie canina e felina (Oliveira Filho et al., 2010; Togni et al., 2013). Doré et al. (2003), detectaram a sobreexpressão de COX-2 em 56% das pacientes com adenocarcinoma mamário, sugerindo que a terapia com inibidores de COX2 pode ser benéfica para o paciente, e anos mais tarde o mesmo Doré (2011) determinou que o uso de inibidores de COX-2 diminui a proliferação de células neoplásicas, podendo auxiliar no controle do desenvolvimento tumoral em neoplasias com sobreexpressão de COX-2.

Foi demonstrado que o uso de Carprofeno *in vitro* suprime a proliferação de células neoplásicas e induz apoptose das mesmas (Pang et al., 2014), indicando o Carprofeno como uma terapia benéfica no tratamento de neoplasias com expressão de COX-2, no entanto, tem se observado que o uso prolongado dos AINEs pode desencadear serias alterações renais, principalmente por causarem alterações da perfusão renal (Cavalcante et al., 2008; Berno e Mendes, 2015). Dada a importância dos rins para a homeostasia corporal, é essencial uma avaliação adequada e controle estrito das alterações renais em pacientes tratados com carprofeno por períodos prolongados.

Com este propósito, tem se desenvolvido técnicas de imagem que permitem a avaliação do fluxo sanguíneo renal. Dentre as técnicas mais modernas, se destacam a ultrassonografia contrastada por microbolhas (CEUS) e a dopplerfluxometria que

apresentaram resultados bastante promissores pela acurácia e precocidade na identificação de alterações na perfusão renal (Nogueira et al., 2002; Melo et al., 2006). Pesquisas tem demonstrado que estes procedimentos conseguem identificar alterações no fluxo sanguíneo renal (Melo et al., 2006) e incluso que a CEUS permite amplificar o sinal doppler, propiciando uma melhor avaliação da microcirculação sanguínea renal (Nogueira et al., 2002).

Com estes preceitos hipotizou-se que o carprofeno usado por três meses tem um efeito benéfico em pacientes caninas afetadas por carcinoma mamário e que os efeitos sobre o sistema renal vão ser moderados e apenas ligados à alteração da perfusão renal e não à função, assim este estudo objetivou avaliar a hemodinâmica renal por meio das técnicas ultrassonográficas Doppler e CEUS, os parâmetros clínicos e laboratoriais rotineiros usados como marcadores de função renal e a evolução clínica por um período de seis meses em cadelas com carcinomas mamário submetidas à mastectomia, e tratadas ou não por um período pós-operatório de três meses com carprofeno.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi realizado após aprovação pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, UNESP/Jaboticabal (protocolo N° 018989/17). Foram selecionadas 26 fêmeas caninas de $9,4 \pm 2,4$ anos de idade, com neoplasmas mamários em estágio III e IV, atendidas no serviço de Oncologia veterinária do Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel” da FCAV – Unesp, Jaboticabal. Os animais foram submetidos a avaliação física. Realizaram-se exames de hemograma completo (incluindo a relação RNL definida como a contagem absoluta de neutrófilos dividido pelo valor absoluto de linfócitos $\times \text{mm}^3$), análises bioquímicas sanguíneas [concentração sérica de creatinina (Crea mg/dL), ureia (mg/dL), alanina aminotransferase (ALT U/L)] e urinárias como, o cálculo da razão proteína/creatinina urinária (UPC), assim como, radiografia de tórax (três projeções) para pesquisa de metástase e eletrocardiograma.

Subsequentemente mediante ultrassonografia abdominal, checou-se a presença de neoformações nesta cavidade e posteriormente avaliaram-se: a morfologia renal pelo modo-B; os índices vasculares pelo Doppler espectral e os parâmetros de perfusão renal, cortical e medular pela CEUS. Após estes exames, as pacientes foram distribuídas

aleatoriamente (sorteio) em dois grupos experimentais, antes da realização de qualquer procedimento farmacológico ou cirúrgico (M0): o grupo tratado (GT), pacientes submetidas ao tratamento com carprofeno (n = 13); e o grupo controle (GC; n = 13).

Ato contínuo, foi realizada mastectomia radical unilateral, com linfadenectomia axilar e inguinal ipsilateral. Foi prescrito como tratamento domiciliar durante sete dias, cefalexina na dose de 30mg/kg/BID, omeprazol 1mg/kg/BID e cloridrato de tramadol, 3mg/kg/TID por via oral, em ambos os grupos. Para o exame histopatológico, o material biológico retirado na mastectomia foi fixado em solução aquosa de formaldeído tamponado a 10% e encaminhado ao Setor de Patologia Veterinária da instituição.

O GT, foi tratado com carprofeno 4,4 mg/kg a cada 24 horas por via oral iniciando após o procedimento cirúrgico e por um período de 90 dias. O GC, não recebeu nenhum tipo de anti-inflamatório durante este período. Durante um período de seis meses, todas as pacientes foram avaliadas mensalmente após o procedimento cirúrgico (M1-M6), realizando todos os procedimentos diagnósticos descritos para a avaliação inicial e discriminados a continuação

Ultrassonografia renal modo B

Para execução da avaliação ultrassonográfica foi realizada tricotomia ampla do abdômen das pacientes. Posteriormente, foram colocadas em decúbito dorsal, e colocado gel sobre o abdômen. O exame foi realizado por um único operador experiente e cego para o tratamento, utilizando o aparelho ACUSON S2000 (SIEMENS®) com transdutor matricial e multifrequencial linear de 4,5 a 9,0MHz. Durante a execução do ultrassom, avaliou-se subjetivamente, a ecotextura (homogênea ou heterogênea), ecogenicidade (anecoica, hipoeicoica, hipereicoica ou mista), relação córticomédular (Rcm), dimensões renais (comprimento, largura e altura) e superfície renal (regular ou irregular) em cortes longitudinal e transversal.

A área média em corte transversal da artéria renal (AR) esquerda foi determinada por triplicata durante a diástole e sístole e as medidas do rim, foram utilizadas para calcular o volume renal ($VR = \text{comprimento} \times \text{Altura} \times \text{Largura} \times 0,523$) (Grunert et al., 1990).

Ultrassonografia Doppler

O Doppler colorido foi aplicado para avaliação da integridade dos vasos renais: artéria renal, interlobares, arqueadas e as interlobulares, além da verificação de presença

ou ausência de áreas de vascularização. A análise de Doppler espectral foi realizada após a localização da artéria renal, o ângulo entre o feixe Doppler e o eixo longo do vaso foi mantido no máximo em 60°. O ganho de cor foi ajustado para reduzir o ruído excessivo. A janela de amostragem foi regulada entre 2 - 3 mm (equivalente a 2/3 do diâmetro do vaso) e posicionada na área central do vaso para a consecução automática da curva espectral e cálculo dos índices vasculares em três ondas subsequentes, velocidade sistólica (VS, cm/s), velocidade diastólica (VD, cm/s), índice de resistividade (IR), índice de pulsatilidade (IP), tempo médio de velocidade mínima (TaMin) e tempo médio de velocidade máxima (TaMax). Foram utilizados os parâmetros dopplerfluxométricos e as medidas de VR e AR para o cálculo do fluxo sanguíneo renal ($FSR = (TaMax + TaMin / 2) \times (AR / VR)$) (Fig. 1), como descrito por Grunert et al., (1990) e Miyamoto et al., (1995).

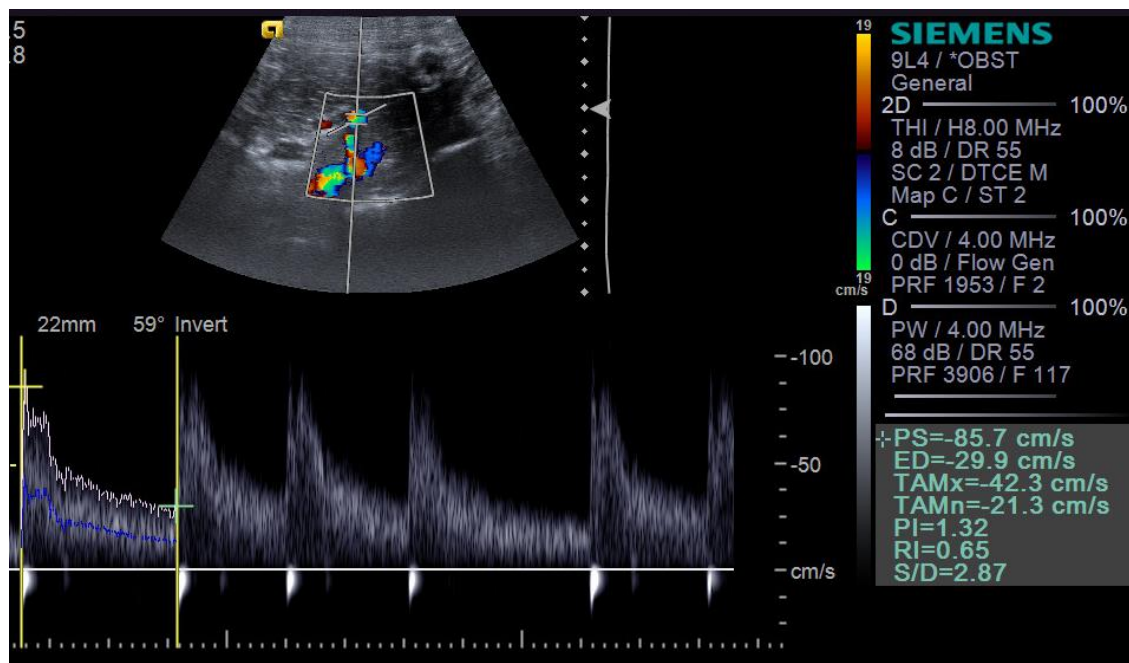


Figura 1. Imagem ultrassonográfica de dopplerfluxometria da artéria renal esquerda de uma cadela. Note a presença do traçado espectral do doppler e à direita os valores dos índices vasculares.

Ultrassonografia contrastada por microbolhas

Posterior ao exame Doppler, foi realizado a CEUS, utilizando-se o software de imagem harmônica (CADENCE® contrast pulse sequencing (CPS) technology - SIEMENS) desenvolvido para uso com meios de contraste. Para tanto, a imagem

ultrassonográfica do rim esquerdo foi centralizada na tela, obtendo-se o maior comprimento renal possível em corte longitudinal. O poder acústico (MI) foi fixado em 0,09, com ganho, profundidade, faixa dinâmica, frequência e foco otimizados na avaliação inicial, visando garantir excelente qualidade de imagem e mantidos constantes ao longo do experimento.

O contraste ultrassonográfico SonoVue® (BRACCO) foi administrado em bolus de 0,01 ml/kg por via intravenosa, seguido da administração de 5 ml de solução salina para lavagem do cateter. O momento da aplicação foi considerado como T0, iniciando a gravação em formato de vídeo das imagens resultantes por um período de 120 segundos (Fig. 2), para posterior análise.

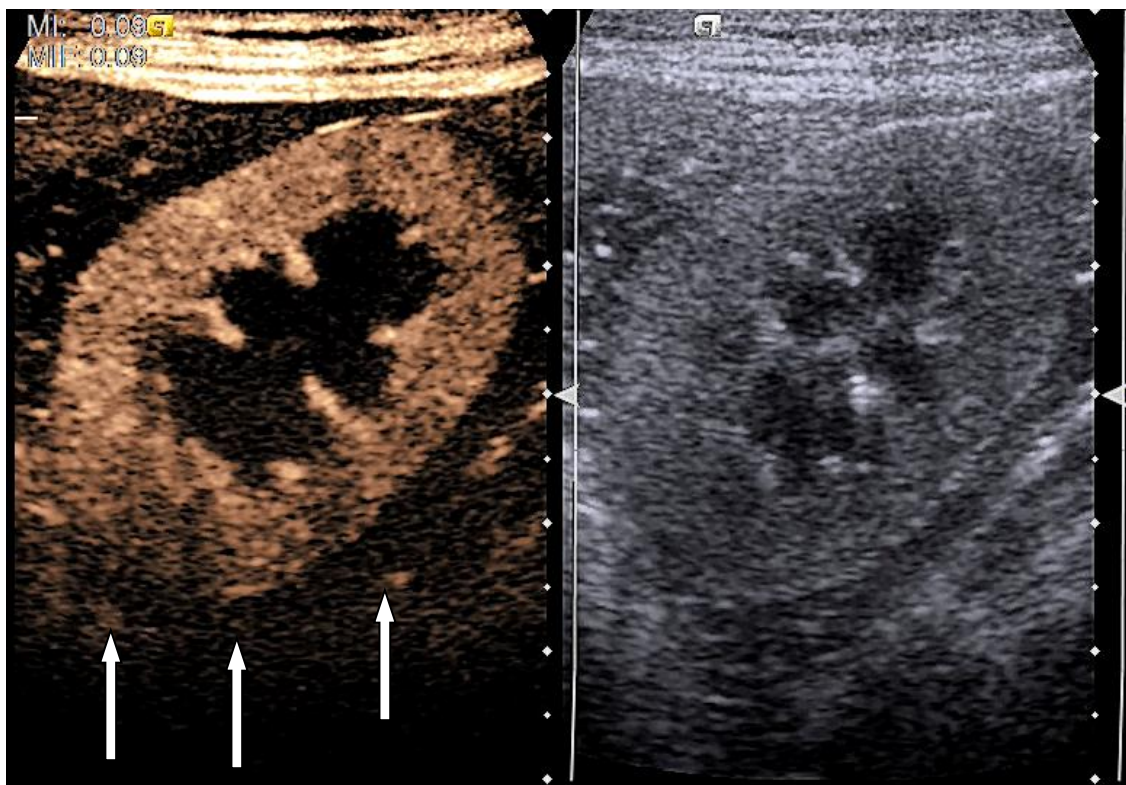


Figura 2. Imagem de ultrassonografia com contraste por microbolha de rim esquerdo canino, onde é possível notar o preenchimento difuso da cortical em relação aos tecidos adjacentes (setas), à direita, imagem do mesmo rim ao modo-B.

Após término das coletas, as imagens foram transferidas para um módulo de análise *off-line* (DICOM® Digital Imaging and Communications in Medicine, Rosslyn, VA, EUA). Dois avaliadores treinados e às cegas para o tratamento analisaram cada uma das sequências de imagens obtidas. A manipulação das imagens definiu as

principais áreas de interesse, inicialmente incluindo a maior porção do córtex renal (Cort) e posteriormente, da medula (Med). Após a montagem da sequência de imagens por meio do software, estas foram convertidas em curvas de tempo-intensidade (TIC). Foram desenhadas cinco subáreas de interesse (ROI) de aproximadamente 1 mm^2 cada uma, sendo que estas ROI estavam localizadas dentro do parênquima cortical ou medular, com uma profundidade uniforme, conforme descrito por Wei et al. (2001). O software de processamento calculou então, baseado nas TIC (Fig. 3), os parâmetros de perfusão renal (corticais ou medulares): pico de intensidade (PI em % da média de pixels), tempo para o pico de intensidade (Tp em s), tempo médio de transmissão (TmT em s), a área sob a curva (AUC), inclinação da curva de entrada (a em Pixel/s), e da curva de saída (b em Pixel/s).

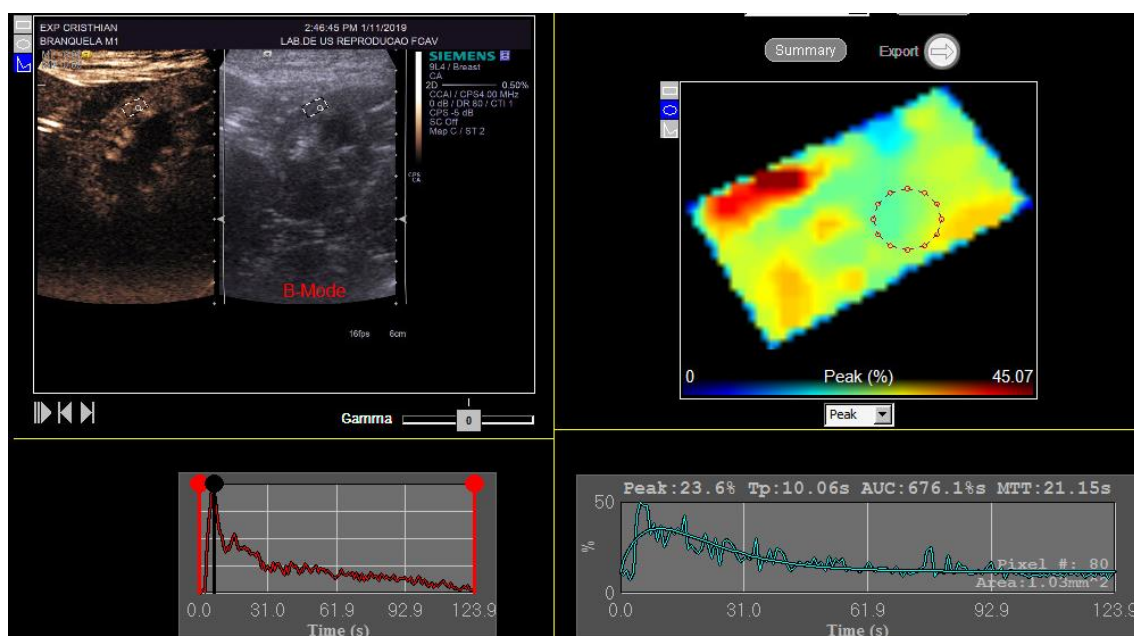


Figura 3. Imagem do estudo de ultrassonografia contrastada por microbolhas do rim canino (superior esquerda), avaliando a curva de ajuste do tempo-intensidade (TIC) da perfusão renal após aplicação do contraste ultrassonográfico (inferior esquerda) em região de interesse cortical (superior direita) na qual o software calcula os parâmetros segundo a TIC própria dessa região (inferior direita).

Análise Estatística

Foi realizada com auxílio do software R (R® Foundation for Statistical Computing). Inicialmente foram testadas a distribuição normal dos resíduos (teste de Shapiro) e homocedasticidade das variâncias (teste de variância) de todos os parâmetros

estudados. As variáveis que cumpriram com estes pressupostos matemáticos foram submetidas à análise de variância (ANOVA) em um desenho inteiramente casualizado com medidas repetidas no tempo, onde foram comparados os fatores: grupo terapêutico (carprofeno ou controle), tempo (meses após o procedimento) e a interação entre estes. Quando o resultado da ANOVA for significativo, às médias foram comparadas pelo pós-teste de Bonferroni. As variáveis não paramétricas foram submetidas à análise pelo teste de Friedman, para os mesmos fatores e com resultado significativo, às medianas foram comparadas pelo pós-teste de Dunns. Os parâmetros clínicos e ultrassonográficos foram correlacionados pelos testes de Pearson ou Spearman. E a ocorrência de proteinúria *border line*, proteinúria verdadeira, doença renal crônica, segundo os critérios da IRIS (International Renal Interest Society) (Elliott, J.; Cowgill, L.D., 2017) e mortalidade em cada um dos grupos e tempos estudados, comparadas pelo teste exato de Fisher e pelo método de sobrevivência de Kaplan Meier. A significância foi fixada para todos os testes em 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

No presente estudo, todas as pacientes avaliadas pelo exame ultrassonográfico modo B, apresentaram rins com tamanho e arquitetura dentro dos parâmetros considerados normais, ecotextura homogênea, ecogenicidade hipoecoica em relação ao parênquima esplênico, relação córticomédular preservada, embora em alguns animais tenha sido detectada discreta perda da espessura do parênquima cortical. Dentre as variáveis ultrassonográficas avaliadas (Modo-B, dopplerfluxometria e CEUS), o único parâmetro significativamente diferente entre os grupos, foi a área da artéria renal (Tabela 1 a 3), apresentando um aumento significativo ($P=0,0003$) no grupo controle durante o mês 4 e no grupo tratado durante os meses 1 ao 6.

Tabela 1. Média±DP da avaliação ultrassonografia Modo-B do rim esquerdo, em cadelas com carcinoma mamário tratadas (GT) ou não (GC) com 4,4 mg/kg/dia de carprofeno por 90 dias e avaliadas durante 6 meses.

Variável	Momento	Ultrassonografia Modo B			P-Momento	P- Interação
		GC	GT	P-Grupo		
RCM	M0	0,91 ± 0,16	1,38 ± 0,74	0,4593	0,4038	0,1095
	M1	0,95 ± 0,17	1,06 ± 0,41			
	M2	1,01 ± 0,19	0,92 ± 0,26			

	M3	1,01 ± 0,22	1,13 ± 0,46			
	M4	0,91 ± 0,23	1,02 ± 0,38			
	M5	0,77 ± 0,16	0,90 ± 0,15			
	M6	1,15 ± 0,10	0,97 ± 0,09			
	M0	0,12 ± 0,09	0,09 ± 0,01			
	M1	0,15 ± 0,08	0,25 ± 0,15			
	M2	0,18 ± 0,12	0,15 ± 0,08			
AR	M3	0,19 ± 0,11	0,16 ± 0,10	0,6730	0,0002*	0,0003*
	M4	0,21 ± 0,03	0,18 ± 0,12			
	M5	0,18 ± 0,01	0,15 ± 0,10			
	M6	0,20 ± 0,07	0,19 ± 0,12			
	M0	28,51 ± 29,19	24,93 ± 19,03			
	M1	28,17 ± 19,72	35,76 ± 22,64			
	M2	29,32 ± 18,32	34,80 ± 21,26			
VR (cm ³)	M3	35,81 ± 21,62	31,38 ± 20,88	0,5061	0,8930	0,8195
	M4	37,91 ± 17,62	29,56 ± 21,02			
	M5	38,20 ± 18,80	26,55 ± 17,55			
	M6	39,10 ± 27,90	35,37 ± 21,97			

RCM: Relação cortico-medular; AR: Área da artéria renal; VR: Volume renal

Tabela 2. Média±DP da avaliação ultrassonografia Doppler do rim esquerdo, em cadelas com carcinoma mamário tratadas (GT) ou não (GC) com 4,4 mg/kg/dia de carprofeno por 90 dias e avaliadas durante 6 meses.

Variável	Momento	Ultrassonografia Doppler		P-Grupo	P-Momento	P- Interação
		GC	GT			
	M0	99,8 ± 22,4	114 ± 6,69			
	M1	91,4 ± 31,8	109 ± 31,0			
	M2	87,4 ± 32,8	112 ± 36,9			
VS	M3	79,1 ± 23,6	104 ± 31,3	0,3680	0,8114	0,9486
	M4	89,1 ± 39,9	109 ± 31,8			
	M5	92,3 ± 24,4	98,6 ± 17,1			
	M6	94,7 ± 44,7	96,6 ± 9,15			
	M0	27,9 ± 6,57	32,0 ± 1,77			
	M1	29,6 ± 13,4	37,0 ± 12,7			
	M2	28,5 ± 16,4	35,1 ± 16,0			
VD	M3	25,9 ± 9,42	34,1 ± 15,6	0,2049	0,8626	0,7478
	M4	37,5 ± 26,5	31,8 ± 14,2			
	M5	27,3 ± 14,1	28,9 ± 6,23			
	M6	29,1 ± 5,49	32,4 ± 4,36			
	M0	0,71 ± 0,04	0,72 ± 0,02			
IR	M1	0,67 ± 0,08	0,65 ± 0,08	0,9990	0,2733	0,3679
	M2	0,68 ± 0,08	0,68 ± 0,08			
	M3	0,67 ± 0,06	0,67 ± 0,06			

	M4	0,60 ± 0,12	0,70 ± 0,09			
	M5	0,71 ± 0,09	0,70 ± 0,03			
	M6	0,65 ± 0,11	0,66 ± 0,05			
	M0	1,78 ± 0,31	1,60 ± 0,16			
	M1	1,62 ± 0,43	1,56 ± 0,57			
	M2	1,55 ± 0,57	1,67 ± 0,64			
IP	M3	1,88 ± 0,70	1,57 ± 0,38	0,8629	0,1354	0,4421
	M4	1,47 ± 1,15	1,83 ± 0,67			
	M5	1,99 ± 1,07	1,88 ± 0,58			
	M6	1,31 ± 0,45	1,43 ± 0,27			
	M0	1,55 ± 0,73	1,40 ± 0,17			
	M1	1,35 ± 0,33	2,26 ± 0,88			
	M2	1,61 ± 1,25	1,56 ± 0,62			
FSR (ml/min)	M3	1,09 ± 0,53	1,39 ± 0,67	0,2572	0,0526	0,1245
	M4	1,66 ± 1,09	1,62 ± 0,61			
	M5	0,99 ± 0,37	1,30 ± 0,60			
	M6	1,61 ± 0,63	1,37 ± 0,19			

VS: velocidade sistólica; VD: velocidade diastólica; IR: índice de resistividade; IP: índice de pulsatilidade; FSR: fluxo sanguíneo renal

Tabela 3. Média±DP da avaliação CEUS do rim esquerdo, em cadelas com carcinoma mamário tratadas (GT) ou não (GC) com 4,4 mg/kg/dia de carprofeno por 90 dias e avaliadas durante 6 meses.

Variável	Momento	CEUS		P-Grupo	P-Momento	P- Interação
		GC	GT			
CortPI (%)	M0	22,8 ± 7,99	21,3 ± 1,88			
	M1	23,1 ± 5,25	22,3 ± 9,14			
	M2	25,4 ± 8,42	26,1 ± 6,11			
	M3	21,1 ± 3,6	25,2 ± 4,36	0,2619	0,4152	0,7322
	M4	23,7 ± 2,73	27,4 ± 19,1			
	M5	27,4 ± 11,8	23,3 ± 6,6			
	M6	23,7 ± 12,6	40,3 ± 36,9			
CortTmT (s)	M0	29,3 ± 16,2	19,7 ± 1,77			
	M1	24,9 ± 4,42	25,6 ± 14,5			
	M2	25,3 ± 9,76	30,7 ± 13,3			
	M3	24,1 ± 3,95	25,5 ± 10,6	0,3399	0,5822	0,533
	M4	20,5 ± 7,56	27,1 ± 7,24			
	M5	22,1 ± 13,9	35,0 ± 19,3			
	M6	29,2 ± 11,2	33,0 ± 9,93			
CortAUC	M0	963 ± 1038	548 ± 80,1			
	M1	734 ± 219	815 ± 752	0,2695	0,6137	0,7469
	M2	786 ± 381	1004 ± 555			
	M3	655 ± 152	892 ± 476			

	M4	545 ± 194	863 ± 481			
	M5	734 ± 659	1024 ± 510			
	M6	815 ± 472	1319 ± 862			
(a) Cort (%/s)	M0	1,80 ± 0,83	1,86 ± 0,94	0,5991	0,7909	0,5253
	M1	1,68 ± 0,39	1,7 ± 0,79			
	M2	2,09 ± 1,13	1,89 ± 0,95			
	M3	1,75 ± 0,63	2,31 ± 0,76			
	M4	1,87 ± 0,71	1,91 ± 0,93			
	M5	1,93 ± 0,55	1,73 ± 0,78			
	M6	1,37 ± 1,12	2,30 ± 1,80			
(b) Cort (%/s)	M0	2,22 ± 1,36	3,57 ± 1,69	0,911	0,3934	0,4017
	M1	2,58 ± 1,25	3,25 ± 2,28			
	M2	3,32 ± 2,38	3,14 ± 2,15			
	M3	2,22 ± 1,04	2,76 ± 2,06			
	M4	4,9 ± 3,36	3,98 ± 4,99			
	M5	5,69 ± 2,59	2,38 ± 2,7			
	M6	2,95 ± 1,45	2,66 ± 1,99			
MedPI (%)	M0	22,1 ± 3,71	25,0 ± 10,3	0,0544	0,5365	0,1343
	M1	24,8 ± 8,75	25,4 ± 8,41			
	M2	24,9 ± 6,1	30,8 ± 7,01			
	M3	18,2 ± 5,18	30,3 ± 7,64			
	M4	24,2 ± 8,31	23,0 ± 11,6			
	M5	32,8 ± 5,41	26,2 ± 9,45			
	M6	31,6 ± 9,29	27,2 ± 8,54			
MedTp (s)	M0	46,3 ± 14,2	52,8 ± 4,29	0,8617	0,6705	0,9907
	M1	51,9 ± 8,82	51,8 ± 21,7			
	M2	46,1 ± 22,5	47,3 ± 12,6			
	M3	48,4 ± 16,9	48,7 ± 14,9			
	M4	52,7 ± 7,07	48,8 ± 9,69			
	M5	59,8 ± 4,05	54,8 ± 9,7			
	M6	57,7 ± 29,7	53,6 ± 11,1			
MedTmT (s)	M0	58,8 ± 15,4	70,2 ± 0,19	0,9923	0,7301	0,9775
	M1	65,7 ± 10,1	63,2 ± 21,9			
	M2	60,9 ± 27,2	57,0 ± 14,1			
	M3	62,4 ± 15,0	59,9 ± 17,3			
	M4	63,5 ± 7,08	61,6 ± 10,7			
	M5	70,0 ± 6,42	72,5 ± 20,5			
	M6	64,1 ± 26,1	64,2 ± 11,0			
MedAUC	M0	1267 ± 413	1573 ± 365	0,5217	0,6217	0,6358
	M1	1602 ± 471	1568 ± 780			
	M2	1618 ± 1116	1579 ± 478			
	M3	1171 ± 458	1780 ± 848			
	M4	1386 ± 474	1471 ± 802			
	M5	1964 ± 44,3	1781 ± 511			

	M6	2232 ± 1700	1694 ± 912			
(a) Med (%/s)	M0	0,54 ± 0,25	0,48 ± 0,23	0,7263	0,1773	0,6626
	M1	0,49 ± 0,18	0,52 ± 0,13			
	M2	0,89 ± 0,85	0,67 ± 0,17			
	M3	0,41 ± 0,16	0,65 ± 0,19			
	M4	0,45 ± 0,13	0,47 ± 0,22			
	M5	0,55 ± 0,13	0,50 ± 0,24			
	M6	0,67 ± 0,45	0,52 ± 0,17			
(b) Med (%/s)	M0	2,07 ± 0,85	1,41 ± 0,26	0,9171	0,7117	0,6999
	M1	2,17 ± 1,29	2,43 ± 1,17			
	M2	2,56 ± 2,45	3,63 ± 1,56			
	M3	1,41 ± 0,60	3,22 ± 1,89			
	M4	2,36 ± 1,08	2,20 ± 1,67			
	M5	3,44 ± 1,48	2,20 ± 1,90			
	M6	2,77 ± 0,84	2,66 ± 0,57			

CortPI: Pico de intensidade na cortical; CortTmT: tempo médio de transmissão da cortical; CortAUC: área sobre a curva da cortical; (a) Cort: inclinação da curva de entrada na cortical; (b) Cort: inclinação da curva de saída na cortical; MedPI: pico de intensidade na medular; MedTp: tempo para o pico de intensidade na medular; MedTmT: tempo médio de transmissão na medular; MedAUC: área sobre a curva na medular; (a) Med: inclinação da curva de entrada na medular; (b) Med: inclinação da curva de saída na medular.

Com relação aos exames laboratoriais (Tabela 4 e 5), observou-se que o hematócrito e hemoglobina, não apresentaram diferença entre os tratamentos (P=0,3048; P=0,146, respectivamente), mas, com relação ao valor basal, os dois parâmetros aumentaram significativa e gradativamente após o mês 3 (P=0,0287; P=0,0338, respectivamente). Já o VCM, HCM e CHCM, foram maiores nos animais tratados (P= 0,0082; P= 0,0002; P= 0,0285, respectivamente), porém, similares nos momentos avaliados (P= 0,5247; P= 0,3688; P= 0,8232, respectivamente), entretanto, evidenciou-se que o número de bastonetes e linfócitos foi maior no grupo controle do que no tratado (P= 0,0459; P= 0,0201, respectivamente) e similar nos momentos avaliados (P= 0,6567; P= 0,4954, respectivamente). O RNL foi menor no grupo tratado durante o 2º e 3º mês de avaliação (p = 0,0356), enquanto no mês 6 foi menor no grupo controle (p = 0,0125). A ALT foi maior no grupo tratado do que no controle (P=0,0272) e similar nos momentos avaliados (P=0,7279). Os demais parâmetros avaliados, não apresentaram alterações significativas (P>0,0500) com relação aos tratamentos, e momentos avaliados.

Tabela 4. Média±DP dos exames hematológicos, em cadelas com carcinoma mamário tratadas (GT) ou não (GC) com 4,4 mg/kg/dia de carprofeno por 90 dias e avaliadas durante 6 meses.

Variável	Momento	Hemograma		P- Grupo	P-Momento	P-Interação
		GC	GT			
HB (g/dL)	M0	12,7 ± 4,04 ^a	14,4 ± 1,84 ^a			
	M1	15,5 ± 2,71 ^a	15,4 ± 3,23 ^a			
	M2	16,0 ± 2,79 ^a	15,7 ± 3,41 ^a			
	M3	16,5 ± 3,12 ^b	16,8 ± 3,38 ^b	0,146	0,0338*	0,8182
	M4	16,74 ± 3 ^b	17,4 ± 2,62 ^b			
	M5	16,0 ± 1,77 ^b	17,1 ± 2,47 ^b			
	M6	15,8 ± 2,58 ^b	18,8 ± 1,83 ^b			
HTO (%)	M0	36,5 ± 11,2 ^a	42,2 ± 5,16 ^a			
	M1	45 ± 7,31 ^a	44,6 ± 8,39 ^a			
	M2	46,5 ± 6,97 ^a	44,4 ± 7,84 ^a			
	M3	47,4 ± 8,43 ^b	48,4 ± 10,2 ^b	0,3048	0,0287*	0,8649
	M4	48,2 ± 7,28 ^b	48,8 ± 7,33 ^b			
	M5	47 ± 5,37 ^b	48,2 ± 6,8 ^b			
	M6	46,4 ± 7,57 ^b	52,4 ± 4,98 ^b			
VCM (fL)	M0	65,9 ± 3,08 ^a	69,3 ± 1,75 ^b			
	M1	68,4 ± 4,09 ^a	70,0 ± 3,47 ^b			
	M2	68,2 ± 4,56 ^a	68,5 ± 3,22 ^b			
	M3	68,4 ± 4,76 ^a	70,4 ± 3,22 ^b	0,0082*	0,5247	0,9549
	M4	68,0 ± 4,82 ^a	71,2 ± 2,81 ^b			
	M5	69,4 ± 4,49 ^a	70,8 ± 2,05 ^b			
	M6	69,6 ± 4,13 ^a	71,2 ± 2,92 ^b			
HCM (pg)	M0	22,8 ± 1,28 ^a	23,6 ± 0,46 ^b			
	M1	23,6 ± 1,51 ^a	24,1 ± 1,96 ^b			
	M2	23,4 ± 1,43 ^a	24,1 ± 2,25 ^b			
	M3	23,7 ± 1,69 ^a	24,5 ± 1,24 ^b	0,0002*	0,3688	0,7475
	M4	23,4 ± 1,81 ^a	25,4 ± 0,96 ^b			
	M5	23,7 ± 1,18 ^a	25,2 ± 0,72 ^b			
	M6	23,7 ± 1,07 ^a	25,6 ± 1,19 ^b			
CHCM (g/dL)	M0	34,6 ± 1,11 ^a	34,0 ± 0,18 ^b			
	M1	34,5 ± 1,02 ^a	34,4 ± 1,68 ^b			
	M2	34,3 ± 1,49 ^a	35,2 ± 2,13 ^b			
	M3	34,7 ± 1,64 ^a	34,8 ± 1,02 ^b	0,0285*	0,8232	0,3192
	M4	34,5 ± 1,98 ^a	35,7 ± 0,68 ^b			
	M5	34,1 ± 0,71 ^a	35,5 ± 0,61 ^b			
	M6	34,1 ± 1,26 ^a	35,9 ± 0,5 ^b			
BTS (x10 ³ /uL)	M0	0,42 ± 0,78 ^a	0 ± 0 ^b	0,0459*	0,6567	0,5487
	M1	0,63 ± 1,28 ^a	0,07 ± 0,27 ^b			

	M2	0,09 ± 0,30 ^a	0 ± 0 ^b			
	M3	0,63 ± 1,02 ^a	0,12 ± 0,35 ^b			
	M4	0,5 ± 0,75 ^a	0,28 ± 0,48 ^b			
	M5	0 ± 0 ^a	0,4 ± 0,54 ^b			
	M6	0,2 ± 0,44 ^a	0,16 ± 0,40 ^b			
LFT (%)	M0	17,8 ± 7,4 ^a	15 ± 1,41 ^b	0,0201*	0,4954	0,2892
	M1	23,3 ± 7,02 ^a	17,6 ± 5,6 ^b			
	M2	19,0 ± 4,23 ^a	15,6 ± 6,99 ^b			
	M3	21,3 ± 7,89 ^a	13,5 ± 8,19 ^b			
	M4	18 ± 7,95 ^a	20,2 ± 7,99 ^b			
	M5	19,2 ± 4,32 ^a	15 ± 5,66 ^b			
	M6	14,4 ± 8,17 ^a	16,8 ± 4,36 ^b			
RNL	M0	4,80 ± 2,67 ^a	5,085 ± 1,092 ^a	0,0125*	0,0356*	0,00719*
	M1	3,193 ± 1,169 ^a	4,798 ± 2,163 ^a			
	M2	4,018 ± 1,331 ^a	5,98 ± 3,06 ^b			
	M3	3,766 ± 1,683 ^a	6,50 ± 3,22 ^b			
	M4	6,31 ± 6,50 ^a	4,197 ± 2,379 ^a			
	M5	4,023 ± 0,946 ^a	5,89 ± 2,47 ^a			
	M6	8,43 ± 6,28 ^b	4,667 ± 1,451 ^a			

HB: hemoglobina; HTO: hematócrito; VCM: volume corpuscular médio; HCM: hemoglobina corpuscular média; CHCM: concentração de hemoglobina corpuscular média; BTS: bastonetes; LFT: linfócitos; RNL: relação de neutrófilos linfócitos.

Tabela 5. Média±DP dos exames bioquímicos, em cadelas com carcinoma mamário tratadas (GT) ou não (GC) com 4,4 mg/kg/dia de carprofeno por 90 dias e avaliadas durante 6 meses.

Variável	Momento	BIOQUÍMICOS		P- Grupo	P-Momento	P-Interação
		GC	GT			
CREA (mg/dL)	M0	0,95 ± 0,50	0,95 ± 0,21	0,9367	0,7068	0,9897
	M1	0,95 ± 0,28	1,00 ± 0,24			
	M2	0,91 ± 0,24	0,93 ± 0,25			
	M3	0,89 ± 0,33	0,93 ± 0,17			
	M4	0,97 ± 0,33	0,89 ± 0,20			
	M5	0,97 ± 0,30	0,86 ± 0,25			
	M6	0,77 ± 0,23	0,78 ± 0,29			
URA (mg/dL)	M0	31,2 ± 16,9	26,5 ± 4,95	0,1629	0,2078	0,6425
	M1	31,2 ± 9,62	34,9 ± 10,6			
	M2	33,5 ± 11,5	43,13 ± 3			
	M3	38,6 ± 14,2	35,7 ± 10,6			
	M4	32,8 ± 8,13	36,4 ± 7,16			
	M5	28 ± 5,74	32,6 ± 10,6			

	M6	28,2 ± 9,26	31,6 ± 6,92			
ALT (U/L)	M0	42,3 ± 30,5 ^a	61,5 ± 53 ^b			
	M1	39,6 ± 18,5 ^a	50,5 ± 36,5 ^b			
	M2	39,2 ± 16,0 ^a	52,6 ± 33,1 ^b	0,0272*	0,7279	0,9789
	M3	43,9 ± 18,9 ^a	61 ± 30,6 ^b			
	M4	33,2 ± 6,94 ^a	48,1 ± 21,7 ^b			
	M5	38,2 ± 23,4 ^a	45,2 ± 26,3 ^b			
	M6	37,6 ± 19,5 ^a	37,3 ± 13,2 ^b			
DEND	M0	1034 ± 19	1012 ± 3,54			
	M1	1028 ± 7,78	1027 ± 11,7			
	M2	1023 ± 9,75	1033 ± 15,1	0,9319	0,9768	0,1321
	M3	1031 ± 11,9	1027 ± 11			
	M4	1030 ± 11,6	1032 ± 13,1			
	M5	1030 ± 11,2	1025 ± 13,2			
	M6	1026 ± 11,9	1032 ± 12,9			
Ph	M0	6,16 ± 0,87	5,75 ± 1,06			
	M1	6,68 ± 1,48	5,96 ± 0,80			
	M2	7,04 ± 1,44	6,5 ± 1,28	0,3356	0,0921	0,754
	M3	6,40 ± 1,2	6,5 ± 1,16			
	M4	6,75 ± 1,25	6,78 ± 1,15			
	M5	5,3 ± 0,44	5,9 ± 0,89			
	M6	5,8 ± 0,83	5,91 ± 1,42			
UPC	M0	0,55 ± 0,73	0,08 ± 0,05			
	M1	0,37 ± 0,56	0,28 ± 0,33			
	M2	0,36 ± 0,54	0,49 ± 0,90	0,2112	0,9103	0,9212
	M3	0,50 ± 0,69	0,24 ± 0,14			
	M4	0,66 ± 1,01	0,35 ± 0,57			
	M5	0,24 ± 0,30	0,13 ± 0,10			
	M6	0,39 ± 0,47	0,32 ± 0,39			

CREA: creatinina; URA: ureia; ALT: alanina aminotransferase; DEND: densidade urinaria; Ph: potencial de hidrogênio; UPC: relação de proteína/creatinina urinaria.

Comparando o desencadeamento de proteinúria borderline não houve diferença entre o grupo tratado e controle (P=0,7083), 75% dos pacientes apresentaram proteinúria borderline em algum momento no grupo controle, enquanto 65% dos pacientes do grupo tratado (fig. 6). Com relação ao desencadeamento de proteinúria verdadeira, também não foram evidenciadas diferenças entre a proporção de pacientes afetados em ambos os grupos (P=0,5878). No grupo controle 50% dos pacientes apresentaram proteinúria em algum momento enquanto no grupo tratado 47% (Fig. 6).

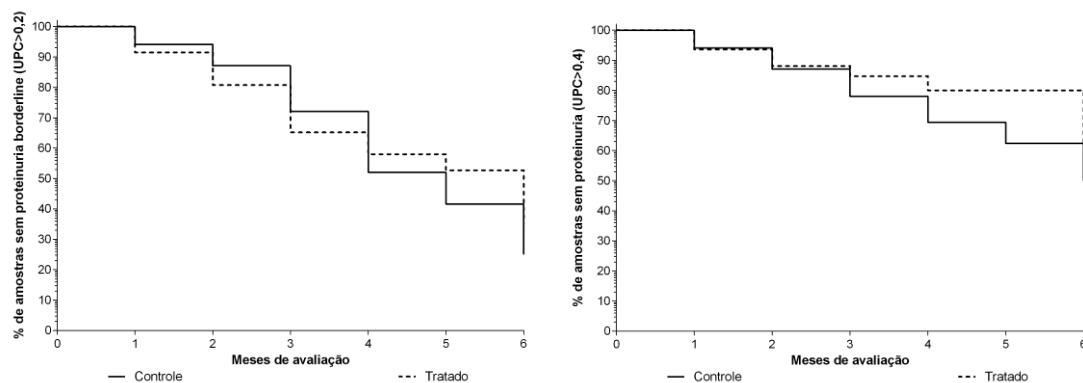


Figura 6. Curvas de sobrevivência de Kaplan Maier para a análise de proteinúria borderline (esquerda) e proteinúria verdadeira (direita), em cadelas com carcinoma mamário tratadas (GT) ou não (GC) com 4,4 mg/kg/dia de carprofeno por 90 dias e avaliadas durante 6 meses.

Não houve diferença no desenvolvimento de insuficiência renal crônica (IRC) entre os tratamentos ($P=0,8937$) nem entre os momentos ($P=0,9288$). Sendo a proporção de desenvolvimento de 33% (4/11) no grupo controle e 39% (5/13) no grupo tratado (Fig. 7).

Por sua vez, não houve diferença na mortalidade entre os tratamentos ($P=0,4223$) nem entre os momentos ($P=0,3871$). Sendo a mesma de 39% (5/13) no grupo controle e 46% (6/13) no grupo tratado (Fig. 7). Das pacientes, 23% (6/26) morreram em casa, não foi possível fazer necropsia e não foi determinado a causa das mortes, 8% (2/26) foram submetidas a eutanásia por apresentarem metástase a outros órgãos, 4% (1/26) apresentaram sinais neurológicos e subsequentemente vieram a óbito, não sendo possível identificar a causa do quadro neurológico, 4% (1/26) apresentaram óbito no pós operatório imediato e 4% (1/26) morreu por insuficiência respiratória resultante de metástase pulmonar.

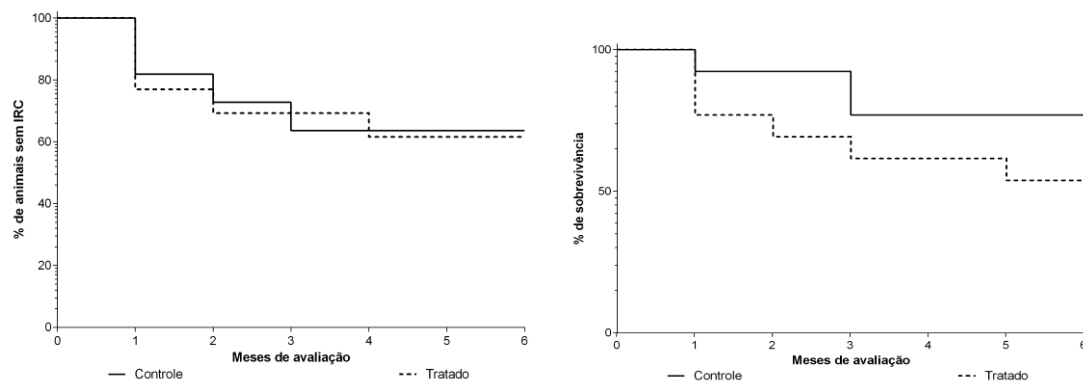


Figura 7. Curvas de sobrevivência de Kaplan Maier para a análise de desenvolvimento de insuficiência renal crônica (IRC esquerda) e mortalidade (direita), em cadelas com carcinoma mamário tratadas (GT) ou não (GC) com 4,4 mg/kg/dia de carprofeno por 90 dias e avaliadas durante 6 meses.

DISCUSSÃO

As pacientes avaliadas pelo exame ultrassonográfico modo B, não apresentaram alterações morfológicas significativas de lesão renal estrutural, sendo observados rins com tamanho e arquitetura normais, ecotextura homogênea, ecogenicidade hipoeicoica em relação ao parênquima esplênico e a maioria das pacientes com relação córticomédular preservada, resultados que concordam com Bragato et al. (2015) quem citaram que a alteração renal difusa pode ser difícil de diagnosticar por meio da ultrassonografia modo-B, quando presente, pode ser comum que os pacientes apresentem nefromegalia, aumento ou redução da ecogenicidade cortical do rim, dilatação da pélvis renal entre outras.

Oyuela-Carrasco et al. (2009) observaram que pacientes idosos podem apresentar aumento e posteriormente diminuição da massa renal, podendo indicar alterações renais compatíveis com glomeruloesclerose e fibrose tubulointersticial e como consequência desenvolvendo lesão renal, resultados que poderiam explicar o desenvolvimento de insuficiência renal crônica observado neste estudo, onde a maioria das cadelas eram idosas, aumentando assim, a possibilidade de já apresentarem algum tipo de lesão renal degenerativa por causa da idade, porém, sem correlação com o tamanho renal.

No presente trabalho, os parâmetros e índices avaliados na dopplerfluxometria e na CEUS, não apresentaram diferenças significativas entre os grupos e nem entre os momentos, assim como valores de ureia e creatinina permaneceram dentro dos parâmetros de referência para a espécie durante o período experimental. Não obstante, Dong e colaboradores (2017), descreveram que o CEUS pode determinar alterações do fluxo renal 6 semanas antes que os valores de creatinina estejam significativamente aumentados para a espécie, permitindo assim, o diagnóstico precoce de doenças renais e seu posterior tratamento, de forma similar, Martin et al (2017) e Melo et al (2006), descrevem a importância e confiabilidade da dopplerfluxometria para identificar

alterações do fluxo renal precocemente e assim antecipar danos irreversíveis na estrutura renal. Neste sentido considera-se que não houve alteração da perfusão renal resultante do tratamento e que o desenvolvimento de proteinúria e IRC devem-se a fatores inerentes dos pacientes e não do tratamento

Da Silva et al. (2014) relataram que alterações hematológicas são comuns em pacientes com neoplasia mamária, sendo frequente a presença de anemia, foi observado que 11% das cadelas com neoplasmas mamários apresentaram alterações no eritrograma, sendo essas alterações correlacionadas com o estadiamento tumoral, onde tumores em estadiamento III, IV e V apresentam maiores alterações hematológicas, com base nesse estudo, podem-se explicar os resultados do eritrograma obtidos neste trabalho, onde as pacientes no M0 apresentaram diminuição dos eritrócitos e da hemoglobina, e posteriormente ao procedimento cirúrgico, esses parâmetros aumentaram gradativamente e foi significativo a partir do M3, comportamento que se correlaciona com ausência de anemia paraneoplásica na maioria das pacientes após a exérese da neoplasia.

Dietl et al. (2007) citaram que entre 50% e 70% das pessoas com neoplasias avançadas, apresentam anemia causada pelo neoplasma. No entanto, De Oliveira et al. (2013) relataram que as alterações no paciente com câncer, não são exclusivamente pela presença do neoplasma ou da sua localização, mas que também podem estar envolvidas no desencadeamento de alterações hematológicas as síndromes paraneoplásicas, devido especialmente ao declínio da eritropoiese, diminuição da sobrevivência dos eritrócitos e pelo sequestro de ferro, sendo indicado como tratamento definitivo a remoção cirúrgica da neoplásica. A melhora do eritrograma nos pacientes que estudamos, corroboram com estas assertivas.

Figueiredo (2019) relatou que a inflamação é um fator importante para o desenvolvimento e progressão da neoplasia, resultante do microambiente tumoral composto por células neoplásicas, macrófagos, neutrófilos, linfócitos e outras células inflamatórias, além das células que compõem os vasos sanguíneos, formando assim, um ambiente pró-tumoral. A mesma autora cita que a presença de neutrófilos e linfócitos B no microambiente tumoral, pode promover a progressão do neoplasma e pode estar relacionado a um pior prognóstico. Nos pacientes que estudamos o número de

bastonetes e linfócitos foi superior na maioria de momentos estudados, nos pacientes do grupo não tratado, porém, não houve relação com o prognóstico destes pacientes.

Neste contexto, Forget et al (2013) citaram que o estado inflamatório pode ser melhor avaliado com base na relação de Neutrófilo/Linfócito (RNL) e que este parâmetro foi determinado em diversos estudos como fator prognóstico importante em pacientes com diversas neoplasias, sendo na neoplasia mamária uma das mais estudadas. Jia et al (2015) determinaram que a RNL pré-tratamento é um indicador preditivo de sobrevivência livre da doença e de sobrevivência global em pacientes com neoplasias mamárias independentemente do tamanho da neoplasia e da idade da paciente, sendo que, valores altos de RNL ($>2,0$) indicam um prognóstico desfavorável, relacionando estes achados com os resultados obtidos no presente estudo, a RNL foi menor no grupo tratado nos meses 2 e 3 o que poderia relacionar-se a alta taxa de mortalidade no grupo controle neste momento. Não obstante, a pesar que a RNL ser alta em muitos momentos em ambos os grupos, o valor absoluto de linfócitos e bastonetes foi menor no grupo tratado e esta resposta pode ser explicada pelo efeito anti-inflamatório do carprofeno, diminuindo assim, o processo inflamatório local e sistêmico.

Cavalcante et al. (2008) relataram que o uso de carprofeno por longos períodos pode alterar as enzimas hepáticas, sendo mais comum o aumento da alanina aminotransferase (ALT), no mesmo estudo citam 20 casos de hepatotoxicidade pelo uso do carprofeno em cães, descreveram que 18 pacientes apresentaram sinais de hepatotoxicidade com 19 dias de administração do medicamento e 2 animais com 60 e 180 dias respectivamente, os principais sinais clínicos observados nesses pacientes foram vômito, anorexia, icterícia e todos eles apresentaram aumento de ALT por cima dos valores normais, no presente estudo observou-se aumento de ALT nos pacientes tratados com carprofeno, porém, a ALT não ultrapassou os valores de referência para a espécie. Contrariamente aos resultados obtidos por Autefage e Gosselin (2007) que administraram carprofeno em 110 cães durante 120 dias, não sendo observados sinais clínicos de hepatotoxicidade e nem alterações das enzimas hepáticas ao longo do tratamento.

Lucas et al. (2018) relatam que o uso de AINEs pode desencadear lesão renal aguda ou crônica quando usados por períodos prolongados, no presente estudo não foi

observado lesão renal aguda (azotemia) em seis meses de avaliação com a administração de carprofeno durante 90 dias. Já o desenvolvimento de proteinúria border line e absoluta como marcadores de IRC nas pacientes, foi similar entre o grupo controle e o tratado, ressaltando que o uso do carprofeno durante o período mencionado, não tem predisposição em desenvolver alteração da função renal, resultados que concordam com os obtidos por Luna et al. (2007) que não relataram alterações renais em pacientes tratados por 90 dias com carprofeno, assim como Raekallio et al. (2006) em pacientes tratados com carprofeno durante 60 dias, e Autefage e Gosselin (2007) em pacientes tratados por 120 dias.

Fisiologicamente falando ante a presença de hipovolemia, o sistema de renina-angiotensina-aldosterona é ativado, causando vasoconstrição e incremento da reabsorção de sódio e água, onde as prostaglandinas (PGE₂, PGD₂) estimulam a vasodilatação compensatória das arteríolas aferentes e a angiotensina II a vasoconstrição das arteríolas eferentes, melhorando assim, o fluxo sanguíneo renal e evitando possíveis alterações renais. As prostaglandinas são produtos resultantes da conversão do ácido araquidônico a partir das COXs, no contexto de lesões renais pela administração de AINEs, se pode dizer que a insuficiência renal aguda é de origem hemodinâmica, pela limitação deste sistema compensatório (Ulinski et al 2004; Monteiro et al 2008; Melgaço et al 2010; Michellin et al 2012). Este é o mecanismo pelo qual estudos (Monteiro et al 2008; Melgaço et al 2010) explicam que o uso prolongado de AINEs pode resultar no desenvolvimento de doença renal crônica, porém, em nosso estudo não foi observado este fato em 180 dias de avaliação associado a administração de carprofeno durante 90 dias.

CONCLUSÃO

Nas condições estudadas, pode-se concluir que o uso de carprofeno por 90 dias causa mínimas alterações na perfusão renal, nos parâmetros eritrocitários e na atividade da alanina aminotransferase, reduz a proporção de células inflamatórias no sangue, não resulta no desenvolvimento de lesão renal, nem altera a taxa de mortalidade. Desta forma considera-se que a implementação deste medicamento na rotina veterinária, pode ser realizada com segurança em pacientes que requeiram tratamento auxiliar do câncer e nos quais seus benefícios se contraponham e estes efeitos secundários.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, M.B.; GUIMARÃES, E.C.; COLETO, AF. *et al.* Estudo retrospectivo de lesões mamárias em cadelas - Uberlândia, MG, Brasil. *Acta Scientiae Veterinariae* 45: 1509. 2017.
- AUTEFAGE, A.; GOSSELIN, J. Efficacy and safety of the long-term oral administration of carprofen in the treatment of osteoarthritis in dogs. *Revue de médecine vétérinaire*, 1(3), 119-127. 2007.
- BERNO, M.D.B.; MENDES, R. Dor oncológica em pequenos animais – revisão de literatura. *Revista científica de medicina veterinária*. Ano XXIV-Número 24. 2015.
- BRAGATO, N.; FIORAVANTI, M. C. S.; BRAGA, L. G. *et al.* Lesão renal tubular aguda em cães e gatos: fisiopatogenia e diagnóstico ultrassonográfico. *Enciclopédia biosfera*, Centro Científico Conhecer, v.11 n.22; p.2092, 2015.
- CAVALCANTE, L.F.H.; MARQUES, J.M.V.; GOUVÊA, A.S. *et al.* Intoxicação por carprofeno em cães – artigo de revisão. *Revista da FZVA* v.15, n.1, p.160-171. 2008.
- DA SILVA, A.H.C.; DA SILVA, D.M.; RIBAS, C.R. *et al.* Alterações no hemograma de cadelas com neoplasia mamária. *Ciência Animal Brasileira*, 15(1), 87-92. 2014
- DE NARDI, A.B; RAPOSO, T.M.M.; HUPPES, R.R. *et al.* COX-2 inhibitors for cancer treatment in dogs. *Pak Vet J*, 31(4), 275-9. 2011.
- DE OLIVEIRA, K. M.; DOS SANTOS HORTA, R.; SILVA, C. M. O. *et al.* Principais síndromes paraneoplásicas em cães e gatos. *Enciclopédia biosfera*, Centro Científico Conhecer - Goiânia, v.9, n.17; p. 2073. 2013
- DIETL, B.; MARIENHAGEN, J.; SCHÄFER, C. *et al.* The prognostic value of anaemia at different treatment times in patients with locally advanced head and neck cancer treated with surgery and postoperative radiotherapy. *Clinical oncology*, 19(4), 228-233. 2007.
- DONG Y.; WANG W.; CAO J. *et al.* Quantitative evaluation of contrast-enhanced ultrasonography in the diagnosis of chronic ischemic renal disease in a dog model. **PLoS ONE** 8(8): e70337. 2013. doi:10.1371/journal.pone.0070337.

DORÉ, M. Cyclooxygenase-2 expression in animal cancers. *Veterinary pathology*, 48(1), 254-265. 2011. DOI: 10.1177/0300985810379434.

DORÉ, M.; LANTHIER, I.; SIROIS, J. Cyclooxygenase-2 expression in canine mammary tumors. *Veterinary pathology*, 40(2), 207-212. 2003. <https://doi.org/10.1354/vp.40-2-207>

ELLIOTT, J.; COWGILL, L. D. Diagnostic algorithms for grading acute kidney injury and staging the chronic kidney disease patient. In *BSAVA Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology* (pp. 151-160). BSAVA Library. 2017.

FIGUEIREDO, C. R. L. The unusual paradox of cancer-associated inflammation: an update. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 55(3), 321-332. 2019. <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20190029>.

FORGET, P.; MACHIELS, J. P.; COULIE, P. G. *et al.* Neutrophil: lymphocyte ratio and intraoperative use of ketorolac or diclofenac are prognostic factors in different cohorts of patients undergoing breast, lung, and kidney cancer surgery. *Annals of surgical oncology*, 20(3), 650-660. 2013. DOI 10.1245/s10434-013-3136-x.

GRUNERT, D.; SCHÖNING, M.; ROSENDAHL, W. Renal blood flow and flow velocity in children and adolescents: Duplex Doppler evaluation. *European Journal of Pediatrics* 149:287-292. 1990

JIA, W.; WU, J.; JIA, H. *et al.* The peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio is superior to the lymphocyte-to-monocyte ratio for predicting the long-term survival of triple-negative breast cancer patients. *PloS one*, 10(11). 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0143061.

LUCAS, G. N. C.; LEITÃO, A. C. C.; ALENCAR, R. L. *et al.* Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Brazilian Journal of Nephrology*. 2018. doi:10.1590/2175-8239-jbn-2018-0107

LUNA, S.P.L.; BASÍLIO, A.C.; STEAGALL, P.V.M. *et al.* Evaluation of adverse effects of long-term oral administration of carprofen, etodolac, flunixin meglumine, ketoprofen, and meloxicam in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 68(3), 258–264. 2007. doi:10.2460/ajvr.68.3.258

MACPHAIL, C.M.; LAPPIN, M.R.; MEYER, D.J. *et al.* Hepatocellular toxicosis associated with administration of carprofen in 21 dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 212(12), 1895-1901. 1998.

MARTÍN, C. M.; KOGIKA, M. M.; MIYASHIRO, S. I. *et al.* Ultrassonografia modo B e Doppler na avaliação renal de cães submetidos à tomografia computadorizada após administração intravenosa de diferentes meios de contraste iodado. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 37(7), 759-772. 2017. DOI: 10.1590/S0100-736X2017000700018.

MELO, M.B.; VEADO, J.C.C.; SILVA, E.F.; MOREIRA S.M. *et al.* Dopplerfluxometria das artérias renais: valores normais das velocidades sistólica e diastólica e do índice resistivo nas artérias renais principais. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec* v.58, n.4, p.691-693. 2006. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-09352006000400040>.

MICHELLIN, A.F; FERREIRA, A.A.P.; BITAR, V. G. *et al.* Toxicidade renal de inibidores seletivos da ciclooxigenase-2: celecoxib e rofecoxib. *Revista de Ciências Médicas*, 15(4). 2012.

NDERITU, P.; DOOS, L.; JONES, P. *et al.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease progression: a systematic review. *Family practice*, 30(3), 247-255. 2013.

OLIVEIRA FILHO, J.C.; KOMMERS, G.D.; MASUDA, E.K. *et al.* Estudo retrospectivo de 1.647 tumores mamários em cães. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 30(2), 177-185. 2010. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-736X2010000200014>

OYUELA-CARRASCO, J.; RODRÍGUEZ-CASTELLANOS, F.; KIMURA, E. *et al.* Longitud renal por ultrasonografía en población mexicana adulta. *Nefrología*, 29(1), 30-34, 2009.

PANG, L.Y.; ARGYLE, S.A.; KAMIDA, A. *et al.* The long-acting COX-2 inhibitor mavacoxib (Trocoxil™) has anti-proliferative and pro-apoptotic effects on canine cancer cell lines and cancer stem cells in vitro. *BMC veterinary research*, 10(1), 184. 2014.

QUEIROGA, F.L.; PEREZ-ALENZA, M.D.; SILVAN, G. *et al.* Cox-2 levels in canine

mammary tumors, including inflammatory mammary carcinoma: clinicopathological features and prognostic significance. *Anticancer research*, 25(6B), 4269-4275. 2005.

RAEKALLIO, M.R.; HIELM-BJÖRKMAN, A.K.; KEJONEN, J. *et al.* Evaluation of adverse effects of long-term orally administered carprofen in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 228(6), 876-880. 2006. <https://doi.org/10.2460/javma.228.6.876>.

ROBERTSON, J. A Practical Approach to Using the IRIS CKD Guidelines and the IDEXX SDMA® Test in Everyday Practice. In Hill's Global Symposium. 2017.

SANTOS, I.F.C.; CARDOSO, J.M.M.; OLIVEIRA, K.C. *et al.* Prevalência de neoplasias diagnosticadas em cães no Hospital Veterinário da Universidade Eduardo Mondlane, Moçambique. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 65(3), 773-782. 2013. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-09352013000300025>.

TOGNI, M.; MASUDA, E.K.; KOMMERS, G.D. *et al.* Estudo retrospectivo de 207 casos de tumores mamários em gatas. *Pesq. Vet. Bras*, 33(3), 353-358. 2013.

ULINSKI, T.; GUIGONIS, V.; DUNAN, O. *et al.* Acute renal failure after treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *European journal of pediatrics*, 163(3), 148-150. 2004.

WEI, K.; LE, E.; BIN, J.P. *et al.* Quantification of Renal Blood Flow with Contrast-Enhanced Ultrasound. *Journal of the American College of Cardiology* 37:1135–1140. 2001.

MONTEIRO, E.C.A.; TRINDADE, J.M.D.F.; DUARTE, A.L.B.P. *et al.* Os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs). *Temas de reumatologia clínica*, 9(2), 53-63. 2008.

MELGAÇO, S.S.C.; SARAIVA, M.I.R.; LIMA, T.T.C. *et al.* Nefrotoxicidade dos anti-inflamatórios não esteroidais. *Medicina (Ribeirao Preto. Online)*, 43(4), 382-390. 2010.