

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

**QUIMIOTERAPIA METRONÔMICA PARA TRATAMENTO DE CARCINOMA
MAMÁRIO EM GATA: RELATO DE CASO**

THAÍS GOMES FAUSTINO

BOTUCATU

2024

THAÍS GOMES FAUSTINO

**QUIMIOTERAPIA METRONÔMICA PARA TRATAMENTO DE CARCINOMA
MAMÁRIO EM GATA: RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão da Residência apresentado à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, SP, para a obtenção do título de Residente em Fisiopatologia da Reprodução e Obstetrícia

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Fabiana Ferreira de Souza

BOTUCATU

2024

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: MARIA CAROLINA A. CRUZ E SANTOS-CRB 8/10188

Faustino, Thaís Gomes.

Uso de quimioterapia metronômica para tratamento de carcinoma mamário em gata : relato de caso / Thaís Gomes Faustino. - Botucatu, 2024

Trabalho acadêmico (residência - Fisiopatologia da Reprodução) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

Orientador: Fabiana Ferreira de Souza

Capes: 50504037

1. Gatos. 2. Oncologia veterinária. 3. Quimioterapia veterinária. 4. Mamas - Câncer.

Palavras-chave: Felinos; Oncologia; Quimioterapia metronômica; Tumor de mama.

FAUSTINO, THAÍS GOMES. Quimioterapia metronômica para tratamento de carcinoma mamário em gata: relato de caso. Botucatu, 2024. 20p. Trabalho de Conclusão da Residência em Medicina Veterinária (área de Fisiopatologia da Reprodução e Obstetrícia) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

RESUMO

O tumor de mama é considerado o terceiro tipo de câncer mais comum em gatas, sendo menos frequente que o linfoma e tumores de pele. A maioria desse tipo de tumor é maligno e pode oferecer risco de óbito ao paciente. As diretrizes do tratamento cirúrgico para a doença são bem estabelecidas, entretanto, a terapêutica medicamentosa não tem protocolos definidos. Dessa forma, este estudo tem por objetivo relatar um caso de uma paciente felina, com carcinoma mamário, tratada com quimioterapia metronômica, após ovariectomia associada a mastectomia bilateral total. O caso refere uma gata, sem raça definida, de 9 anos, diagnosticada com carcinoma sólido na glândula mamária, grau II, submetida a tratamento cirúrgico e, posteriormente, tratamento quimioterápico com ciclofosfamida, na dose de 12,5 mg/m², a cada 24 horas por tempo indeterminado, e terapêutica adjuvante com piroxicam, na dose de 0,3 mg/kg, a cada 24 horas, durante 15 dias, com intervalo de 30 dias entre final do ciclo de uso desta medicação e início do próximo. A paciente está em remissão e livre da doença há 6 meses, sem sinais metastáticos ou piora clínica. A quimioterapia metronômica associada a terapêutica adjuvante parece ser uma alternativa pouco invasiva para um manejo de gatas acometidas por carcinoma mamário, garantindo a qualidade de vida. Contudo, estudos são necessários a fim de investigar os distintos protocolos, efeitos adversos e sobrevida no tratamento de pacientes oncológicos felinos considerando, principalmente, o carcinoma mamário, ressaltando a abordagem de quimioterapia adjuvante metronômica com inibidores de COX-2, como o piroxicam.

Palavras-chaves: Tumor de mama, felino, oncologia, reprodução.

FAUSTINO, THAÍS GOMES. Metronomic chemotherapy to treat mammary carcinoma in a cat: case report. Botucatu, 2024. 20p. Trabalho de Conclusão da Residência em Medicina Veterinária (área de Fisiopatologia da Reprodução e Obstetrícia) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

ABSTRACT

Mammary tumors are considered the third most commonly diagnosed cancer in female cats, only less diagnosed than lymphoma and skin cancers. The majority of this type of tumor is malignant and can pose a risk of death to the patient. The guidelines regarding surgical treatment for the disease are well established, however, drug therapy does not have defined protocols. Therefore, this work aims to report a case of a feline patient with mammary carcinoma treated at the UNESP Botucatu Veterinary Hospital by metronomic chemotherapy, after undergoing ovariectomy surgery associated with total bilateral mastectomy. This study reports a feline patient, of no defined breed, aged 9 years, diagnosed with solid carcinoma in the mammary gland, grade II, who underwent surgical treatment and, subsequently, chemotherapy treatment with cyclophosphamide, at a dose of 12.5 mg/m², at every 24 hours, until further recommendations, with adjuvant therapy with piroxicam, at a dose of 0.3 mg/kg, every 24 hours, for 15 days, with an interval of 30 days between the end of the cycle of use of this medication and the beginning of the next. The patient has been in remission and disease-free for 6 months, with no metastatic signs or clinical worsening. Metronomic chemotherapy associated with adjuvant therapy appears to be a good alternative for cat friendly management, guaranteeing a higher quality of life and proving to be less invasive, however, more studies are needed regarding the use of different therapies in the treatment of feline cancer patients considering, mainly, mammary carcinoma, and the different chemotherapy protocols, also highlighting the metronomic adjuvant chemotherapy approach with COX-2 inhibitors, as is the case with piroxicam.

Keywords: mammary tumor, feline, oncology, reproduction.

SUMÁRIO

SUMÁRIO	5
1. INTRODUÇÃO	6
2. REVISÃO DA LITERATURA	6
2.1 TUMOR DE MAMA	7
2.1.1 Epidemiologia	7
2.1.2 Fisiopatogenia	7
2.1.3 Estadiamento	7
2.1.4 Diagnóstico	8
2.1.5 Tratamento	9
2.1.6 Prognóstico	10
2.1.7 Prevenção	11
3. RELATO DE CASO	11
4. DISCUSSÃO	13
5. CONCLUSÃO	16
REFERÊNCIAS	16

1. INTRODUÇÃO

O número de animais de estimação tem sido mais frequente nos núcleos familiares (Rossetto *et al.*, 2009). Dessa forma, como membros da família, tornam-se mais frequentes os cuidados relacionados à saúde, aumentando a expectativa de vida. Em vista disso, doenças relacionadas à senilidade têm sido observadas com maior frequência (Moreira *et al.*, 2018), como o câncer, incluindo os tumores de mama (Oliveira *et al.*, 2021). Embora, os tumores de mama sejam poucos frequentes em animais de companhia submetidos à ovariectomia, a idade à castração pode influenciar o seu aparecimento (Sorenmo, Worley, Goldschmidt, 2013), sendo comum em animais não-castrados.

Os tumores de mama são considerados os tipos de câncer mais comumente diagnosticados em cadelas e o terceiro em gatas (Cassali *et al.*, 2020). Nas gatas, este tipo de tumor é menos diagnosticado que linfoma e neoplasias cutâneas (Sorenmo, Worley, Goldschmidt, 2013) e na maioria dos casos é do tipo maligno e pode oferecer risco de óbito à paciente (Nunes *et al.*, 2018).

Apesar da alta frequência de gatas com tumor de mama, estudos sobre a neoplasia, tratamento, prognóstico e quimioterapia ainda são escassos quando comparados às cadelas, sendo assim, os dados atuais podem estar subestimados em relação à população (Sorenmo, Worley, Goldschmidt, 2013).

As diretrizes referentes ao tratamento cirúrgico para a doença são bem estabelecidas, entretanto, a terapêutica medicamentosa não tem protocolos definidos, tampouco com ação comprovada no aumento de sobrevida ou na qualidade de vida das pacientes (Cassali *et al.*, 2020).

Dessa forma, este trabalho tem por objetivo relatar um caso de uma paciente felina com carcinoma mamário tratada na área de Reprodução Animal, do Hospital Veterinário, da UNESP de Botucatu por quimioterapia metronômica, após ovariectomia associada a mastectomia bilateral total.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 TUMOR DE MAMA

2.1.1 Epidemiologia

A incidência dos tumores de mama em felinos varia de 12 a 16% (Dorn *et al.*, 1968, Vascellari *et al.*, 2009, Togni *et al.*, 2013), podendo chegar a 25% considerando somente as fêmeas desta espécie (Vascellari *et al.*, 2009). Pelo menos 80% dos tumores mamários são malignos (Mills *et al.*, 2015), podendo haver aderências à pele levando a formação de úlcera sobre o nódulo primário (Cassali *et al.*, 2020). A presença de metástases regionais, como linfonodos axilares e/ou inguinais, ou distantes, principalmente pulmão, mas também pleura, diafragma, glândulas adrenais, baço, rins, útero e ovários (Hayes, Milne e Mandell, 1981; Sorenmo, Worley, Goldschmidt, 2013; Weijer *et al.*, 1972) podem ser observadas em mais de 80% das gatas diagnosticadas com tumor de mama (Cassali *et al.*, 2020).

Aproximadamente 68% dos tumores de mama em gatas apresentam entre 2 e 3 centímetros de diâmetro e com presença de metástase regional. Tumores com mais de 3 centímetros de diâmetro podem apresentar ou não metástase regional (De Campos *et al.*, 2016).

2.1.2 Fisiopatogenia

O aparecimento dos tumores de mama em gatas pode estar associado a fatores predisponentes, como idade, raça e influência hormonal. Os tumores são diagnosticados com maior frequência entre 10 e 12 anos de idade, porém, com maior risco, entre 7 e 9 anos (Sorenmo, Worley, Goldschmidt, 2013); e gatas da raça Siamês tem maior predisposição em relação a outras raças (Hayes, Milne e Mandell, 1981).

O envolvimento de hormônios ovarianos na carcinogênese do tumor de mama é aceito, considerando que a principal exposição ocorre durante os primeiros 6 meses de vida (Sorenmo, Worley, Goldschmidt, 2013). Assim, gatas não castradas até esta idade têm maior risco de desenvolver a doença do que gatas submetidas a ovariectomia (Overley *et al.*, 2005; Hayes, Milne e Mandell, 1981; Misdorp, Romijn e Hart, 1991).

2.1.3 Estadiamento

O estadiamento do tumor de mama é realizado baseado no diâmetro do tumor primário, presença ou não de metástases em linfonodos regionais (axilares e inguinais) e

presença ou não de metástases distantes (Tabela 1). Utilizando estes parâmetros, a doença é classificada em um estágio I a IV.

O estadiamento adequado permite avaliar o prognóstico e definir o planejamento terapêutico (Cassali *et al.*, 2020).

Tabela 1: adaptação de classificação de estadiamento clínico para tumor de mama felino (Cassali *et al.*, 2020).

Tumor primário	
T ₁	< 2 cm de diâmetro máximo
T ₂	2 a 3 cm de diâmetro máximo
T ₃	> 3 cm de diâmetro máximo
Linfonodo regional	
N ₀	Ausência de metástase (histológica ou citopatologia)
N ₁	Metástase presente (histológica ou citopatologia)
Metástases distantes	
M ₀	Nenhuma metástase distante detectada
M ₁	Metástase distante detectada
Estágio	
I	T ₁ N ₀ M ₀
II	T ₂ N ₀ M ₀
III	T ₁₋₂ N ₁ M ₀
	T ₃ N ₀₋₁ M ₀
IV	T ₁₋₃ N ₀₋₁ M ₁

Legenda: T – tumor primário, N₀ – ausência de metástase, N₁ – presença de metástase, M₀ – ausência de metástase, M₁ – presença de metástase.

2.1.4 Diagnóstico

O diagnóstico dos tumores de mama pode ser feito por citologia aspirativa com agulha fina (Shafiee *et al.*, 2013). Contudo, a histopatologia oferece informações mais fidedignas relacionadas ao prognóstico, uma vez que pode indicar tumores benignos, malignos ou mistos (Cassali *et al.*, 2020). Dessa forma, é indicada a histopatologia da peça cirúrgica, quando

houver possibilidade de realizar a mastectomia, mesmo que o exame de citologia já tenha sido realizado.

2.1.5 Tratamento

O tratamento para o tumor de mama precisa ser avaliado conforme o estadiamento. Se houver metástases distantes não há indicação da exérese cirúrgica da neoplasia, uma vez que não há aumento na sobrevida, exceto se a paciente apresentar um ou mais nódulos ulcerados, indicando a realização do procedimento para conforto e melhora na qualidade de vida do animal (Cassali *et al.*, 2020). Quando a paciente não apresentar metástases distantes, há indicação de da mastectomia associada a ovariectomia, visto que alguns tumores possuem receptores para hormônios esteroidais (Kristiansen *et al.*, 2016).

Gatas com tumores malignos e/ou de graduação histológica III tem indicação tratamento cirúrgico e quimioterapia (Lana, Rutteman e Withrow, 2007), tendo em vista a alta agressividade de tumores de mama na espécie (Cassali *et al.*, 2020).

O tratamento cirúrgico é baseado na taxa de recidiva e período livre da doença para o planejamento do procedimento. Desta maneira, indica-se a mastectomia total, já gata submetidas à mastectomia unilateral apresentam taxa de recidiva de 46,7% e taxa de metástase em linfonodos e distante de 55%, enquanto gatas submetidas a mastectomia total apresentaram menores taxas de recidiva (20%) e de aparecimento de metástases (35,6%) (Gemignani *et al.*, 2018). Além disso, o tempo de sobrevida de gatas que passaram por mastectomia unilateral é menor (289 a 473 dias) em relação à mastectomia bilateral (542 a 1140 dias). Apesar da maior extensão da cirurgia, a mastectomia bilateral tem menos 2X mais complicações pós-operatórias do que em relação à mastectomia unilateral (Gemignani *et al.*, 2018). Ponderando os dados descritos, o tratamento cirúrgico preconizado para gatas com tumor de mama consiste na realização da mastectomia bilateral associada a ovariectomia (Cassali *et al.*, 2020). Além disso, é recomendado realizar a linfadenectomia de linfonodos regionais, axilares e inguinais, pois há alta incidência de metástases (Cunha *et al.*, 2016), já que os resultados da histopatologia dos linfonodos indicarão o estadiamento, o qual tem importância prognóstica (Cassali *et al.*, 2020).

Como mencionado, a indicação de quimioterapia para gatas com tumor de mama se baseia no tipo histológico de alta agressividade, alta graduação ou estadiamento clínico avançado (Cassali *et al.*, 2020).

Essa terapêutica pode ser realizada em duas modalidades, convencional ou metronômica. Ambas podem associar antiinflamatórios inibidores não-seletivos da

ciclooxigenase-2 (COX-2) (Biller, 2014), como é o caso do meloxicam, piroxicam e firocoxibe, uma vez que 49% dos carcinomas mamários em gatas apresentam alta expressão dessa enzima e, dentre outros indicadores, indicam um mau prognóstico (Millanta *et al.*, 2006).

A quimioterapia convencional consiste na aplicação de medicação quimioterápica em doses altas com longos intervalos entre as doses e feita de forma intravenosa (Kow, 2023). Há diversos protocolos descritos, entretanto, os resultados são controversos quanto à realização ou não da modalidade terapêutica, visto que muitos autores não observaram melhora na qualidade de vida ou aumento do tempo de sobrevivência das gatas tratadas (Cunha *et al.*, 2016; Kitchell, LaRue e Rooks, 1999; Lana, Rutteman e Withrow, 2007).

A quimioterapia metronômica, de forma amplamente distinta à convencional, busca administrar doses baixas de quimioterápicos com menor intervalo entre doses (frequentemente de forma diária) e pode ser administrada por via oral (Sowbharenya, *et al.*, 2019). Este tipo de terapia apresenta vantagem clínica em sua utilização, uma vez que não são observados sinais de toxicidade celular, são de baixo custo e não há necessidade de administração intravenosa (Pierini *et al.*, 2012). O princípio ativo de eleição para essa modalidade é a ciclofosfamida (5 a 15 mg/m²; Harper e Blackwood, 2017), cuja administração contínua aumenta a imunidade contra o tumor e causa inibição da angiogênese tumoral (Sowbharenya, *et al.*, 2019).

2.1.6 Prognóstico

O prognóstico para gatas com tumor de mama é considerado reservado, visto que diversos autores relatam expectativa de vida de até 1 ano (Lana, Rutteman e Withrow, 2007; Nowak *et al.*, 2015). O período de sobrevivência pode variar também de acordo com o diâmetro do tumor primário (Cassali *et al.*, 2020), indicando que animais com nódulos menores que 2 cm tem sobrevivência média de 12 meses, enquanto pacientes com nódulos com diâmetro de 2 a 3 cm tiveram sobrevivência de 6 a 8 meses. Além disso, gatas com tumores maiores que 3 cm tiveram sobrevivência de 4 a 5 meses (Weijer e Hart, 1983; Ito *et al.*, 1996). De forma semelhante, relata-se maior tempo de sobrevivência de gatas diagnosticadas no estágio I quando comparadas com pacientes em estágios mais avançados (Novosad *et al.*, 2006).

A presença de metástases em linfonodos regionais também foi visto como um fator indicativo de prognóstico, uma vez que está associado ao menor tempo de sobrevivência (Mills *et al.*, 2015). Ainda, o tipo histológico e a graduação (de I a III) do tumor também podem ser

considerados como fatores prognósticos (Cassali *et al.*, 2020). Os tipos tumorais mais agressivos são carcinoma tubular de alto grau, carcinoma sólido, carcinoma pleomórfico lobular, carcinoma micropapilar e carcinossarcoma.

O tempo de sobrevida considera o período livre da doença após a excisão cirúrgica, sem necessariamente considerar uma intervenção quimioterápica pós-mastectomia. Contudo, estudo não observou diferença de sobrevida entre gatas submetidas a mastectomia total e entre distintas modalidades de tratamento quimioterápico pós-cirúrgico, seja na forma convencional ou metronômica com a utilização de antiinflamatórios (Petrucci *et al.*, 2021).

2.1.7 Prevenção

O método mais aceito para prevenção do tumor de mama consiste na ovariectomia do animal entre 6 e 12 meses (Nunes *et al.*, 2019), reduzindo o risco para 9% quando realizada até os 6 meses de idade, 14% até 12 meses de idade e 89% entre 13 e 24 meses de idade (Lana, Rutteman e Withrow, 2007).

Ainda, não realizar a aplicação de contraceptivos também é considerado uma forma de prevenção (Cassali *et al.*, 2020).

3. RELATO DE CASO

Uma gata, sem raça definida, fêmea, de 9 anos de idade e 3,9 kg, deu entrada no pronto atendimento do Hospital Veterinário da FMVZ, UNESP, Botucatu com queixa de nódulo mamário. A mesma já havia sido diagnosticada em um colega há alguns dias, momento em que foram colhidos exames complementares, como bioquímica sérica (ureia em níveis reduzidos), hemograma completo, citologia aspirativa por agulha fina, cujo resultado foi carcinoma mamário misto, e radiografia de tórax, cujo laudo e imagens indicavam ausência de metástases pulmonares visíveis ao exame. A ultrassonografia abdominal completa também já havia sido solicitada, cujo resultado indicou cisto ovariano medindo 0,91 x 1,23 cm. Foi agendada uma consulta para a paciente no setor de Reprodução Animal na mesma data.

Durante o atendimento, os tutores referiram ter a guarda da paciente há cerca de 1 mês, mas que tinha contato com o tutor anterior. Referiu ainda emagrecimento importante desde a última vez que visitou a paciente. Informou ainda que a gata recebia aplicações anuais de anticoncepcionais para evitar manifestação de cio e não foi feita a ovariectomia.

Ao exame físico geral, a paciente apresentou todos os parâmetros dentro da normalidade. Já durante o exame específico do sistema reprodutor, foi observada uma

confluência de nódulos firmes, não aderidos, não ulcerados, lisos, na mama torácica caudal esquerda, medindo 2 x 2 cm de diâmetro. Foram repetidos os exames de bioquímica sérica, uma vez que o exame anterior não apresentava os parâmetros necessários para a realização do procedimento cirúrgico.

Na data do procedimento cirúrgico, o animal apresentou-se em bom estado geral. Anterior a cirurgia, foi realizada 30 mg/kg de cefalotina, por via intravenosa (IV), como antibioticoterapia pré-operatória. A investigação de linfonodo sentinela foi conduzida com aplicação de azul patente 2,5% na dose de 2 mg/kg, intradérmico e peritumoral, sendo aplicado em quatro pontos distintos.

A ovariohisterectomia foi realizada sem intercorrências e o cisto ovariano foi confirmado após a exérese do sistema reprodutor. Durante a mastectomia observou-se que havia confluência de nódulos e tecido mamário aderido à musculatura. A linfadenectomia axilar bilateral não foi realizada pela ausência de corante azul patente para marcação dos linfonodos axilares. A peça cirúrgica foi enviada para análise histopatológica para classificação e graduação do tumor de mama. Após o procedimento, foi realizada bandagem compressiva por toda a extensão da ferida cirúrgica.

Foi prescrito como medicação pós-operatória 0,1 mg/kg de meloxicam e 25 mg/kg de dipirona, ambos a cada 24 horas, durante 3 dias; 30 mg/kg de cefalexina a cada 12 horas, durante 10 dias; 1 mg/kg de omeprazol, a cada 24 horas, durante 10 dias; 1 mg/kg de tramadol, a cada 8 horas, durante 4 dias; 1 mg/kg de pregabalina a cada 24 horas, durante 45 dias. Os tutores foram orientados a realizar limpeza da ferida cirúrgica, duas vezes ao dia, utilizando solução contendo 0,9% de cloreto de sódio e aplicação de clorexidina aquosa 0,2% por 10 dias.

O laudo do exame histopatológico não identificou linfonodos inguinais e indicou uma margem infiltrada (focalmente ou difusa) em mama torácica caudal esquerda, e as demais livres. A confluência de nódulos observada durante a cirurgia consistia em dois nódulos no tecido subcutâneo, um cranial, medindo 1,1 x 1,1 x 0,9 cm e o segundo 1,5 x 1,0 x 0,8 cm, multilobulado, compacto, de coloração branca. Respectivamente, foram identificados como carcinoma tubulopapilar grau I e carcinoma sólido grau II.

O pós-operatório se sucedeu com acompanhamento e avaliação periódica da ferida cirúrgica por 20 dias, com a identificação de seroma discreto na região inguinal no primeiro retorno (aos 7 dias). Nos retornos seguintes a ferida cirúrgica apresentou regiões com indicativo de morte tecidual e foram observadas crostas acima da ferida cirúrgica nos retornos seguintes, uma vez que as limpezas diárias realizadas pelos tutores não foram eficazes. Desta

maneira, recomendou-se a aplicação de pomada contendo 0,6 U/g de colagenase (Kollagenase[®], Cristália), 2 vezes ao dia, durante 7 dias, nas regiões de perda tecidual. A retirada de pontos ocorreu parcialmente, sendo finalizada 20 dias após a cirurgia.

A consulta para discutir a respeito de tratamento quimioterápico considerou as terapêuticas preconizadas para o diagnóstico da paciente, bem como a rotina dos tutores, o comportamento da paciente e o desejo por uma implementação de manejo pouco invasivo. Optou-se, então, por realizar quimioterapia metronômica, iniciada 72 dias após a cirurgia, visando a redução do estresse da paciente. Nesta data foi solicitado também uma radiografia de tórax, visto que a tutora se queixou de que a paciente vinha apresentando “roncos” de forma esporádica. Após a confirmação de ausência de metástase pulmonar, foi prescrito 12,5 mg/m² de ciclofosfamida, a cada 48 horas nos primeiros 7 dias de tratamento e, posteriormente, a cada 24 horas, durante 38 dias, associada a 0,3 mg/kg de piroxicam a cada 48 horas, durante 15 dias.

O acompanhamento clínico tem sido a cada 45 dias, de modo que a terapêutica implementada é prescrita da mesma forma a cada retorno. Os exames de sangue são realizados para avaliação sistêmica com o mesmo intervalo e a cada 80 dias é realizada radiografia de tórax para estadiamento da neoplasia. A paciente está em tratamento quimioterápico há 181 dias e não há evidências de remissão da neoplasia. Não foram observados efeitos adversos dos medicamentos, bem como não houveram alterações hematológicas ou na bioquímica sérica durante o período.

4. DISCUSSÃO

Os tumores de mama em gatas são considerados agressivos e com elevado potencial metastático (Cassali *et al.*, 2020). Neste relato, encontrou-se o carcinoma sólido, um tipo histológico de tumor que condiz com a epidemiologia para a espécie. Além disso, a idade da paciente também condiz com o momento de maior risco para o diagnóstico de tumor de mama relatado nos estudos (Sorenmo, Worley, Goldschmidt, 2013).

A alteração da bioquímica sérica encontrada nos exames pré-operatórios corrobora com histórico da paciente, uma vez que o tutor referiu emagrecimento progressivo, o qual é compatível com a baixa concentração de ureia sistêmica (Bovée, 1991). Além disso, as complicações da ferida cirúrgica no pós-operatório também ocorreram conforme indicado na literatura (Gemignani *et al.*, 2018), com cicatrização lenta, formação de seroma e perda tecidual até a adequada cicatrização.

Embora não foi conduzida a avaliação imuno-histoquímica da neoplasia, é provável que o carcinoma mamário encontrado apresentava receptores para hormônios esteroidais, uma vez que a paciente recebia aplicações exógenas de progestágenos como anticoncepcionais, conhecidos por aumentar os níveis de GH na glândula mamária (van Garderen *et al.*, 1997). Ademais, hormônios esteroidais predispõe a neoformação pelo estímulo de proliferação de células suscetíveis e/ou transformadas do epitélio mamário (Timmermans-sprang, Gracanin e Mol, 2017).

A despeito do caso relatado, a maioria dos estudos não encontraram diferença entre distintos tratamentos, seja cirúrgico ou entre os protocolos de quimioterapia convencional e metronômica quando considerado o tempo de sobrevida (De Campos *et al.*, 2016, Petrucci *et al.*, 2021).

O tratamento convencional quimioterápico inclui protocolos com doxorubicina associada ou não a ciclofosfamida; ou carboplatina como terapia única ou em associação com a doxorubicina (Cunha *et al.*, 2016; Kitchell, LaRue e Rooks, 1999; Lana, Rutteman e Withrow, 2007). Contudo, a eficácia deste tipo de quimioterapia é questionada quanto ao aumento do tempo de sobrevida e quais as doses mais eficientes para atingir esse objetivo (Giménez *et al.*, 2010), já que maiores dosagens implicam em aumento dos efeitos adversos dos medicamentos (Sowbharenya, *et al.*, 2019).

Quanto ao tratamento quimioterápico metronômico e terapêutica implementada com ciclofosfamida, a dose utilizada para gatas com carcinoma mamário é de até 15 mg/m² (Leo *et al.*, 2014; Petrucci *et al.*, 2021). Ao passo que dose de 12,5 mg/m² de ciclofosfamida não é comumente utilizada em felinos com carcinoma mamário, mas em pacientes com neoplasia nasal, nesta dosagem, não foram observados efeitos adversos comuns para este medicamento, como a cistite hemorrágica, se mostrando um protocolo de tratamento adequado até o momento (Park *et al.*, 2015).

O tratamento metronômico com ciclofosfamida pode ser feito associado a um inibidor não-seletivo de COX-2, como é o caso do meloxicam (Petrucci *et al.*, 2021), se valendo de doses de 0,05 mg/kg e de 15 mg/m² de ciclofosfamida, ambos a cada 24 horas durante 6 meses. O estudo indica que, apesar dos benefícios da terapia adjuvante ainda necessitarem mais estudos para garantir sua comprovação, a quimioterapia metronômica tem boa aceitação e poucos efeitos adversos em relação à toxicidade. Além disso, é considerado um modelo de tratamento para redução de estresse do paciente (Leo *et al.*, 2014), já que nas terapias convencionais são necessárias visitas semanais ao veterinário.

Em cadelas, o uso desta mesma terapia (10 mg/m² de ciclofosfamida e 0,3 mg/kg de piroxicam a cada 24 horas) tem demonstrado resultados satisfatórios quanto ao tempo livre de doença pós-mastectomia e em relação à qualidade de vida (Sowbharenya *et al.*, 2019). Contudo, até o momento da confecção deste trabalho, não há relatos de protocolos com terapia metronômica realizados com ciclofosfamida e piroxicam em gatas com carcinoma mamário.

5. CONCLUSÃO

Para a instauração de um tratamento é necessário considerar as individualidades dos pacientes, como temperamento e espécie. Na medicina veterinária, cabe ainda um diálogo claro com o tutor a fim de informar os custos, efeitos adversos dos medicamentos e a sobrevida do animal. Apesar disso, a quimioterapia metronômica associada a terapêutica adjuvante é uma alternativa para um manejo *cat friendly*, garantindo maior qualidade de vida e se mostrando pouco invasiva. Neste sentido, reduz o estresse do paciente oncológico felino durante atendimentos e exames laboratoriais e de imagem de rotina necessários para o reestadiamento periódico. Contudo, estudos são necessários sobre o tratamento utilizando diferentes terapêuticas em pacientes oncológicos felinos considerando, principalmente, o carcinoma mamário, e os distintos protocolos quimioterápicos, ressaltando a quimioterapia metronômica associada aos inibidores de COX-2.

REFERÊNCIAS

- BILLER, B. Metronomic chemotherapy in veterinary patients with cancer: rethinking the targets and strategies of chemotherapy. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 44, n. 5, p. 817-829, 2014.
- BOVÉE, K. C. Influence of dietary protein on renal function in dogs. **The Journal of nutrition**, v. 121, p. S128-S139, 1991.
- CASSALI, G. D.; JARK, P. C.; GAMBA, C.; DAMASCENO, K. A.; ESTREA-LIMA, A.; DE NARDI, A. B.; FERREIRA, E.; HORTA, R. S.; FIRMO, B. F.; SUEIRO, F. A. R.; RODRIGUES, L. C. S.; NAKAGAKI, K. Y. R. Consensus regarding the diagnosis, prognosis and treatment of canine and feline mammary tumors-2019. 2020.
- CUNHA, S.; CORGOZINHO, K.; JUSTEN, H.; SILVA, K.; LEITE, J.; FERREIRA, A. M. Survival and disease-free interval of cats with mammary carcinoma treated with chain mastectomy. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 44, p. 1-8, 2016.
- DE CAMPOS, C. B.; DAMASCENO, K. A.; GAMBA, C. O.; RIBEIRO, A. M.; MACHADO, C. J.; LAVALLE, G. E.; CASSAI, G. D. Evaluation of prognostic factors and survival rates in malignant feline mammary gland neoplasms. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 18, n. 12, p. 1003-1012, 2016.
- DORN, C. R.; TAYLOR, DON, SCHNEIDER, R.; HIBBARD, H. H.; KLAUBER, M. R. Survey of animal neoplasms in Alameda and Contra Costa Counties, California. II. Cancer morbidity in dogs and cats from Alameda County. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 40, n. 2, p. 307-318, 1968.
- ELLIOTT, J. New drug therapies for treating cancer in dogs and cats. **In Practice**, v. 39, n. 1, p. 2-9, 2017.
- GEMIGNANI, F.; MAYHEW, P. D.; GIUFFRIDA, M. A.; PALAIGOS, J.; RUNGE, J. J.; HOLT, D. E.; ROBERTSON, N. A.; SEGUIN, B.; WALKER, M.; SINGH, A.; LIPTAK, J. M.; ROMANELLI, G.; MARTANO, M.; BOSTON, S. E.; LUX, C.; BUSETTO, R.; CULP, W. T. N.; SKORUPSKI, K. A.; BURTON, J. H. Association of surgical approach with complication rate, progression-free survival time, and disease-specific survival time in cats with mammary adenocarcinoma: 107 cases (1991–2014). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 252, n. 11, p. 1393-1402, 2018.

- GIMÉNEZ, F.; HECHT, S.; CRAIG, L. E.; LEGENDRE, A. M. Early detection, aggressive therapy: optimizing the management of feline mammary masses. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 12, n. 3, p. 214-224, 2010.
- HARPER, A.; BLACKWOOD, L. Toxicity of metronomic cyclophosphamide chemotherapy in a UK population of cancer-bearing dogs: a retrospective study. **Journal of Small Animal Practice**, v. 58, n. 4, p. 227-230, 2017.
- HAYES JR, H. M.; MILNE, K. L.; MANDELL, C. P. Epidemiological features of feline mammary carcinoma. **The Veterinary Record**, v. 108, n. 22, p. 476-479, 1981.
- ITO, T.; KADOSAWA, T.; MOCHIZUKI, M.; MATSUNAGA, S.; NISHIMURA, R.; SASAKI, N. Prognosis of malignant mammary tumor in 53 cats. **Journal of veterinary medical Science**, v. 58, n. 8, p. 723-726, 1996.
- KITCHELL, B.; LARUE, S. M.; ROOKS, R. L. Veterinary cancer therapy handbook: chemotherapy, radiation therapy, and surgical oncology for the practicing veterinarian. **(No Title)**, 2000.
- KOW, Kelvin. High-Dose Conventional Chemotherapy. In: **Therapeutic Strategies in Veterinary Oncology**. GB: CABI, 2023. p. 25-40.
- KRISTIANSEN, V. M.; PEÑA, L.; DÍEZ CÓRDOVA, L.; ILLERA, J. C.; SKJERVE, E.; BREEN, A. M.; COFONE, M. A.; LANGELAND, M.; TEIGE, J.; GOLDSCHMIDT, M.; SØNRENMO, K. U. Effect of ovariohysterectomy at the time of tumor removal in dogs with mammary carcinomas: a randomized controlled trial. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 30, n. 1, p. 230-241, 2016.
- LANA, S. E.; RUTTEMAN, G. R.; WITHROW, S. J. Tumors of the mammary gland. **Withrow & MacEwen's small animal clinical oncology**, p. 619-636, 2007.
- LEO, C.; STELL, A.; BORREGO, J.; MERLO, E. M.; RUESS-MELZER, K.; LARA-GARCIA, A. Evaluation of low-dose metronomic (LDM) cyclophosphamide toxicity in cats with malignant neoplasia. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 16, n. 8, p. 671-678, 2014.
- MILLS, S. W.; MUSIL, K. M.; DAVIES, J. L.; HENDRICK, S.; DUNCAN C.; JACKSON, M. L.; KIDNEY, B.; PHILIBERT, H.; WOBESER, B. K.; SIMKO, E. et al. Prognostic value of histologic grading for feline mammary carcinoma: a retrospective survival analysis. **Veterinary pathology**, v. 52, n. 2, p. 238-249, 2015.
- MILLANTA, F. CITI, S.; DELLA SANTA, D.; PORCIANI, M.; POLI, A. COX-2 expression in canine and feline invasive mammary carcinomas: correlation with clinicopathological features and prognostic fmolecular markers. **Breast cancer research and treatment**, v. 98, p. 115-120, 2006.
- MISDORP, W.; ROMIJN, A.; HART, A. A. Feline mammary tumors: a case-control study of hormonal factors. **Anticancer research**, v. 11, n. 5, p. 1793-1797, 1991.
- MOREIRA, L. F.; KINAPPE, L.; DUHART, D.; MOTTA, A. S. A geriatria canina e o manejo das doenças neoplásicas: Revisão. **Pubvet. Maringá. Vol. 12, n. 4 (abr. 2018), a79, p. 1-7**, 2018.
- NOVOSAD, C. A.; BERMAN, P. J.; O'BRIEN, M. G.; MCKNIGHT, S. C.; CHARNEY, S. C.; SELTING, K. A.; GRAHAM, J. C.; CORREA, S. S.; ROSENBERG, M. P.; GIEGER, T. L. Retrospective evaluation of adjunctive doxorubicin for the treatment of feline mammary gland adenocarcinoma: 67 cases. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 42, n. 2, p. 110-120, 2006.
- NOWAK, M.; MADEJ, J. A.; PUA, B.; DZIEGIE, P.; CIAPUTA, R. Expression of matrix metalloproteinase 2 (MMP-2), E-cadherin and Ki-67 in metastatic and non-metastatic canine mammary carcinomas. **Irish Veterinary Journal**, v. 69, p. 1-6, 2015.
- NUNES, F. C.; CAMPOS, C. B.; TEIXEIRA, S. V.; BERTAGNOLLI, A. C.; LAVALLE, G. E.; CASSALI, G. D. Epidemiological, clinical and pathological evaluation of overall survival in canines with mammary neoplasms. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 70, p. 1714-1722, 2018.
- NUNES, F.C.; DAMASCENO, K.A.; DE CAMPOS, C.B.; BERTAGNOLLI, A.C.; LAVALLE, G.E.; CASSALI, G.D. Mixed tumors of the canine mammary glands: Evaluation of prognostic factors, treatment, and overall survival. **Veterinary and animal science**, v. 7, p. 100039, 2019.

- OLIVEIRA, B. C.; ROSSO, G. S.; SARTOR, M. D.; SOUZA, F. C.; CARDOSO, E.. Vantagens do rastreamento precoce de metástases por tomografia computadorizada na rotina clínica oncológica de tumores mamários em cadelas: revisão de literatura. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, São Paulo, v. 19, n. 1, 2021, e38089.
- OVERLEY, B.; SHOFER, F. S.; GOLDSCHMIDT, M. H.; SHERER, D.; SORENMO, K. Ul. Association between ovariectomy and feline mammary carcinoma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 19, n. 4, p. 560-563, 2005.
- PARK, H. KIM, J.; JEONG, S.; CHOI, H.; SON, H.; SONG, K.; SEO, K. Adjuvant Metronomic Chemotherapy in a Dog with Nasal Transitional Carcinoma. **Journal of Veterinary Clinics**, v. 32, n. 2, p. 183-186, 2015.
- PETRUCCI, G. N.; HENRIQUES, J.; OBO, L.; VILHENA, H.; FIGUEIRA, A. C.; CANADAS-SOUSA, A.; DIAS-PEREIRA, P.; PRADA, J.; PIRES, I.; QUEIROGA, F. L. Adjuvant doxorubicin vs metronomic cyclophosphamide and meloxicam vs surgery alone for cats with mammary carcinomas: A retrospective study of 137 cases. **Veterinary and comparative oncology**, v. 19, n. 4, p. 714-723, 2021.
- PIERINI, A.; BOCCI, G.; GIORGI, M.; OWEN, H.; MARCHETTI, V. From humans to dogs and back: the translational lesson of metronomic chemotherapy. **American Journal of Animal and Veterinary Sciences**, v. 7, n. 4, p. 198-212, 2012.
- ROSSETTO, V. J. V.; MORENO, K.; GROTTI, C. B.; REIS, A. C. F.; BRACARENSE, A. P. F. R. L. Frequência de neoplasmas em cães diagnosticados por exame citológico: estudo retrospectivo em um hospital-escola. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 30, n. 1, p. 189-200, 2009.
- SHAFIEE, R.; JAVANBAKHT, J.; ATYABI, N.; BAHRAMI, A.; KHERADMAND, D.; SAFAEI, R.; KHADIVAR, F.; HOSSEINI, E. RETRACTED ARTICLE: Comparative value of clinical, cytological, and histopathological features in feline mammary gland tumors; an experimental model for the study of human breast cancer. **Diagnostic pathology**, v. 8, n. 1, p. 1-8, 2013.
- SORENMO, K. U.; WORLEY, D. R.; GOLDSCHMIDT, M. H. Tumors of the mammary gland. **Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology**, p. 538-556, 2013.
- SOWBHARENYA, C.; DHARMACEELAN, S.; SUBRAMANIAN, M.; KUMARESAN, A. Low dose metronomic chemotherapy with cyclophosphamide and piroxicam for the management of canine mammary neoplasms. **Indian Journal of Animal Research**, v. 53, n. 10, p. 1372-1376, 2019.
- TIMMERMANS-SPRANG, E. P. M.; GRACANIN, A.; MOL, J. A. Molecular signaling of progesterone, growth hormone, Wnt, and HER in mammary glands of dogs, rodents, and humans: new treatment target identification. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 4, p. 53, 2017.
- VAN GARDEREN, E.; WIT, M.; VOORHOUT, W. F.; RUTTERMAN, G. R.; MOL, J. A.; NEDERBRAGT, H.; MISDORP, W. Expression of growth hormone in canine mammary tissue and mammary tumors. Evidence for a potential autocrine/paracrine stimulatory loop. **The American journal of pathology**, v. 150, n. 3, p. 1037, 1997.
- VASCELLARI, M.; BAIONI, E.; RU, G.; CARMINATO, A.; MUTINELLI, F. Animal tumour registry of two provinces in northern Italy: incidence of spontaneous tumours in dogs and cats. **BMC veterinary research**, v. 5, n. 1, p. 1-9, 2009.
- WEIJER, K.; HEAD, K. W.; MISDORP, W.; HAMPE, J. F. Feline malignant mammary tumors. I. Morphology and biology: some comparisons with human and canine mammary carcinomas. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, v. 49, n. 6, p. 1697-1704, 1972.
- WEIJER, K.; HART, A. A. M. Prognostic factors in feline mammary carcinoma. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 70, n. 4, p. 709-716, 1983.

AVALIAÇÃO DOS RESIDENTES

ANO: 2024

NOME DO RESIDENTE: Thaís Gomes Faustino

DEPARTAMENTO: CIRURGIA VETERINÁRIA E REPRODUÇÃO ANIMAL

ÁREA: Fisiopatologia da Reprodução e Obstetrícia

PRECEPTOR: Prof(a). Dr(a). Fabiana Ferreira de Souza

I – AVALIAÇÃO:

Nota das atividades realizadas no período e a entrevista (NA)	8,0
Nota do trabalho de conclusão (monografia) (NTC)	10,0
Nota do desempenho durante as atividades de Residência, emitida pelo Preceptor (ND)	8,18
Média = $\frac{(NA \times 1) + (NTC \times 1) + (ND \times 1)}{3}$	8,73

Botucatu, 26/02/2024

Prof(a). Dr(a). Fabiana Ferreira de Souza

Prof(a). Dr(a). Eunice Oba

Prof(a). Dr(a). Frederico Ozanam Papa

Fabiana Ferreira de Souza


