

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
CAMPUS DE PATOS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E SAÚDE ANIMAL

AGRÍCIO MOREIRA DANTAS NETO

**CARCINOMA MAMÁRIO EM CADELAS: ACHADOS CLÍNICOS,
LABORATORIAIS E METASTÁTICOS**

Patos/PB
2020

AGRÍCIO MOREIRA DANTAS NETO

Carcinoma mamário em cadelas: achados clínicos, laboratoriais e metastáticos

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Saúde Animal da Universidade Federal de Campina Grande, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Medicina Veterinária

Orientadora: Profa. Dra. Gabriela Noronha de Toledo

Co-orientador: Prof. Dr. Almir Pereira de Souza

Patos/PB
2020

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO CSTR

D192c

Dantas Neto, Agrício Moreira

Carcinoma mamário em cadelas: achados clínico laboratoriais e metastáticos / Agrício Moreira Dantas Neto. – Patos, 2020.
xxf.

Dissertação (Mestrado em Ciência e Saúde Animal) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Saúde e Tecnologia Rural, 2020.

“Orientação: Profa. Dra. Gabriela Noronha de Toledo.”

Referências.

1. Cães. 2. Síndromes paraoneplácias. 3. Carcinoma adenoescamoso.
4. Glândula mamária. 5. Oncologia. I. Título.

CDU 576.8:619

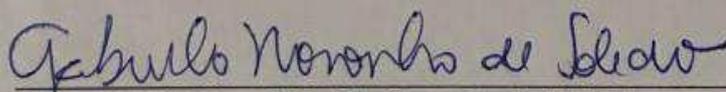
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E SAÚDE ANIMAL

AGRÍCIO MOREIRA DANTAS NETO

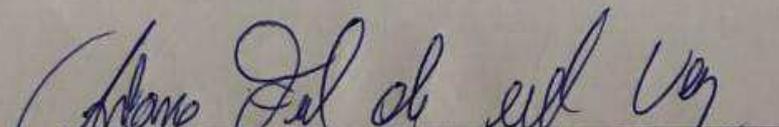
Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Saúde Animal, da Universidade Federal de Campina Grande, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciência e Saúde Animal.

APROVADO EM 14/02/2020

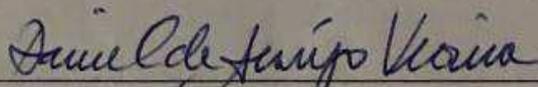
EXAMINADORES:



Profa. Dra. Gabriela Noronha de Toledo
Unidade Acadêmica de Medicina Veterinária/CSTR/UFCG
Presidente e Orientador



Prof. Dr. Antônio Fernando de Melo Vaz
Unidade Acadêmica de Medicina Veterinária/CSTR/UFCG
Membro Interno



Prof. Dr. Daniel de Araújo Viana
Laboratório de Anatomia Patológica e Patologia Veterinária/PATHOVET
Membro Externo

Dedicatória

*À minha avó Maria, que me ensinou a ser um ser humano melhor e buscar meus objetivos,
Aos meus pais Solange e Demócrito e aos meus irmãos Victor e Karine,
Obrigado por todo amor, apoio e incentivo em todas as minhas escolhas e decisões.*

AGRADECIMENTOS

Vou sempre afirmar, como em outras ocasiões, que a gratidão é a forma mais bonita e singela de reconhecimento. Reconhecimento que na vida absolutamente ninguém consegue nada sozinho. Talvez por isso essa seja uma das partes mais difíceis dessa dissertação: os agradecimentos. Porém, na caminhada da vida, não há mais lindo e sublime do que o sentimento de gratidão. De nada seria válido partilhar e comemorar um momento como este sem as pessoas que nos ajudaram a chegar até aqui. Primeiramente, agradeço a Deus, meu Pai, guia e protetor, que me deu forças para chegar até aqui. Toda honra e glória seja dada em teu nome, meu Deus.

Agradeço aos meus pilares. Minha família! Começo agradecendo a minha vó Maria, que não está mais entre nós fisicamente, mas que sei que está sempre cuidando de mim. A ela devo gratidão do mundo, pois além de vó foi minha segunda mãe. A pessoa qual eu devo quase tudo que sou hoje, que após 8 anos da sua ausência física eu sinto seu amor todos os dias. Aos meus pais, Solange e Demócrito, que não mediram esforços para que eu chegasse até aqui. Eles que além de ter me dado a vida, dão sentido a ela! Muito obrigado por todo apoio, incentivo e aparato. Muito obrigado a vocês dois, que em meio a tantas dificuldades, sempre fizeram o possível e o impossível para não me deixar faltar nada. Muito obrigado pela educação que me foi dada e por sempre confiarem em mim.

Aos meus irmão, Victor e Karine, que juntamente com meus pais, são o meus bens mais precioso. São a minha tríade de amor e segurança. Nunca eu teria chegado aqui sempre ter vocês como suporte. Muito obrigado por todo o apoio desses anos. Agradeço a minha vó Valdívnia, a minha tia Beth, minhas primas (irmãs) Aline e Carol, aos meus primos (irmãos) Diego e Henrique, aos meus sobrinhos Lara, Pedrinho e Heitor, e aos meus familiares de Natal, que sempre torceram por mim e me impulsionaram a conseguir tudo isso que estou conseguindo.

À minha orientadora! Eu não tenho palavras que possam descrever minha gratidão. Eu, que tinha tanto medo quando soube que ela me orientaria, acabei tendo além da minha orientadora uma amiga. Eu agradeço sempre pela oportunidade de trabalhar com você. Obrigado pelo apoio, incentivo, puxões de orelha e ensinamentos. Além de tudo isso agradeço pela sua paciência. Hoje, é em você que me espelho como oncologista, mas além disso eu tenho uma imensa admiração como pessoa. Que Deus fortaleça sempre nosso elo. Muito obrigado, de todo meu coração.

Ao meu orientador (acho que não cabe nem lhe chamar de co-orientador), Prof. Almir Pereira de Souza, obrigado por toda paciência e apoio. Muito obrigado pela oportunidade de trabalhar com o senhor desde a graduação. Obrigado por sempre me apoiar nas decisões durante a concretização desse sonho.

Aos meus professores e grandes mestres Prof. Fernando Vaz e Profa. Rosangela, que foram meus orientadores desde a graduação (durante as monitorias). Vocês são os responsáveis pelo aumento do meu amor pela docência. Muito obrigado pelo apoio, incentivo e carinho que me foi dado durante todo o percurso. Vocês são os exemplos de entrega ao trabalho. Vocês são os que me fazem acreditar na educação. Os que ainda me fazem ver que existem professores que são verdadeiros educadores. Obrigado por toda doação, suporte e apoio.

Não poderia deixar de agradecer ao grande e sensacional Daniel Viana, um exemplo de médico veterinário, professor e pessoa. Você nem deve imaginar o tamanho da admiração que tenho por você. Nunca vou esquecer das conversas e conselhos.

Meu muito obrigado aos outros professores que foram peças fundamentais na minha vida acadêmica e pessoal, em especial ao Prof. Gil, Melânia e Verônica.

Quero agradecer pela minha segunda família, onde meus dois melhores amigos, Tuti e Davi, me deram uma afilhada, Maria Helena, que hoje é um dos meus bens mais preciosos. Obrigado a minha segunda mãe, Iraci, você que foi responsável por de dar esse irmão que trago há 23 anos. À você, Davi Emanuel, muito obrigado pela paciência e apoio. Muito obrigado por me mostrar que posso contar com alguém mesmo com toda distância. Obrigado pela irmandade e apoio que tem me deu durante toda essa trajetória. Sem você, certamente, eu não teria chegado até aqui. E a minha irmã da vida, Tuti, não tenho palavras para agradecer o que você já fez por mim. Obrigado por se mostrar presente e paciente em todos os momentos da minha vida pessoal e acadêmica.

Quero deixar meus sinceros agradecimentos a minha amiga Luana Macêdo. Eu não tenho palavras pra te agradecer. Porém eu preciso expressar que você trouxe leveza para essa caminhada. Muito obrigado pelo simples fato de nunca ter deixado que eu me sentisse só. Obrigado por todo amor e carinho.

Meu muito obrigado ao meu amigo Ismael, pelo apoio que me deu nesse último ano. Muito obrigado pela paciência e por todos os ensinamentos.

Quero deixar meus sinceros agradecimentos à outros dois irmãos, Jefferson e Samuel, que sempre foram presentes nesses últimos dois anos. Obrigado pela companhia, pelas noites de karaokê, pelo incentivo e pelo apoio nos estudos. Vocês foram peças fundamentais nessa caminhada e eu sou muito grato a vocês.

Não posso deixar de agradecer à todos meus amigos, que foram peças chave durante a jornada, dentre eles sinto a necessidade de agradecer ao Antônio Neto, Isabelle, Rayanne, Raul, Ermano, Charles, Ana Inêz, Suelton, Priscila Ricioli, Nayadjala, Peterson, Emílio, Aline Vieira, Thaynnã, João Victor, Douglas, Bruna, Patrícia, Gabriela Medeiros, Mariana, Denny, Bea e Moema.

Obrigado à todos meus companheiros de jornada, que formaram uma verdadeira família na pós graduação da CMPA, obrigado à Aline, Raquel, Ramon, Priscila, Thiago, Olívia, Luedja e Thays. Meu muito obrigado pela paciência e companheirismo. Obrigado por sempre se fazerem presentes!

A todos que de algum jeito passaram pela minha vida e me ajudaram durante minha caminhada, meu muito obrigado! Se eu fosse citar todas as pessoas que me ajudaram durante esses anos, seriam folhas e folhas. Então finalizo agradecendo, mais uma vez, à Deus. Por toda bondade e amor em todos os momentos da minha vida. Por ter me dado força e renovado minha fé sempre que pensava em fraquejar. Obrigado Senhor, por todo amor e misericórdia.

“Sou muito grato às adversidades que apareceram na minha vida, pois elas me ensinaram a tolerância, a simpatia, o auto-controle, a perseverança e outras qualidades que, sem essas adversidades, eu jamais conheceria.”
(Napoleon Hill)

SUMÁRIO

	Página
RESUMO.....	10
ABSTRACT.....	11
LISTA DE TABELAS.....	12
LISTA DE FIGURAS.....	13
INTRODUÇÃO GERAL.....	15
REFERÊNCIAS.....	16
CAPÍTULO I Síndromes paraneoplásicas hematológicas e bioquímicas em cadelas com carcinoma mamário maligno.....	17
1 ABSTRACT.....	19
2 INTRODUÇÃO.....	20
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	21
4 RESULTADOS.....	23
5 DISCUSSÃO.....	28
6 CONCLUSÃO.....	34
7 REFERÊNCIAS.....	36
CAPÍTULO II Metástase óssea e pulmonar de carcinoma mamário adenocarcinoma em uma cadela – relato de caso.....	46
1 RESUMO.....	47
2 ABSTRACT.....	48
3 INTRODUÇÃO.....	49
4 DESCRIÇÃO DO CASO CLÍNICO.....	50
5 DISCUSSÃO.....	54
6 CONCLUSÃO.....	57
7 REFERÊNCIAS.....	60
CONCLUSÃO GERAL.....	61

RESUMO

Muitos tumores em cães, incluindo tumores mamários, podem causar alterações que podem levar a alterações sistêmicas, podendo estar relacionadas as altas taxas de mortalidade. As síndromes paraneoplásicas são classificadas de acordo com os sistemas envolvidos, por exemplo. sistemas hematológico, cutâneo, sistema nervoso central, intestino, músculo, ossos e sistemas endócrinos. O objetivo deste estudo foi descrever as principais alterações hematológicas e bioquímicas em cadelas com tumores mamários. Análises hematológicas e bioquímicas foram realizadas em 24 cães com diagnóstico de carcinoma mamário, antes e após a cirurgia. As principais alterações observadas foram anemia, trombocitopenia, hiperproteinemia, hipoalbuminemia, hiperalbuminemia, baixo nível de uréia e creatinina e elevada fosfatase alcalina. Concluindo, cadelas com tumores mamários frequentemente apresentaram alterações hematológicas e bioquímicas, afetando principalmente parâmetros indicativos de patologia hepática e renal. O carcinoma mamário adenoescamoso é considerado um tumor raro e pode ser classificado como uma variante de neoplasia mamária metaplásica. Dentre os diagnósticos diferenciais do carcinoma adenoescamoso deve incluir tumores metastáticos e tumores com extensão secundária na pele. Esse padrão invasivo pode ser explicado pela existência do componente escamoso do tumor, que quando presente em outras localizações anatômicas é localmente invasivo. O presente resumo objetivou descrever o quadro clínico, os achados histopatológicos e o tempo de sobrevivência desta apresentação atípica de carcinoma em uma cadela da raça Poodle, 11 anos, 4 kg, castrada. A paciente submetida a mastectomia total devido a presença de nódulos nas mamas abdominais caudais e inguinais, direita e esquerda, sugestivos de carcinoma pelo exame citológico. Decorridos 13 meses, a paciente retornou com aumento de volume, rigidez e claudicação no membro pélvico esquerdo, com evolução de seis meses. Ao exame clínico, o aumento de volume localizava-se uniforme em toda a região proximal do membro pélvico esquerdo e apresentava consistência firme. Após a realização do estadiamento o animal foi submetido a amputação do membro acometido. Na análise histopatológica, a neoplasia foi classificada como carcinoma mamário adenoescamoso, grau II. Foi realizado painel imuno-histoquímico, que confirmou o diagnóstico. Portanto, mesmo não sendo comum, as metástases ósseas de tumores mamários, como o carcinoma adenoescamoso, podem ser inseridas como diagnósticos diferenciais dentro das neoplasias que atingem estruturas ósseas e que esse tipo de apresentação é agressiva e apresenta grande potencial metastático.

PALAVRAS-CHAVE: cães, síndromes paraoneplásias, carcinoma adenoescamoso, glândula mamária, oncologia.

ABSTRACT

Many tumors in dogs, including breast tumors, can cause systemic diseases and high mortality rates. Paraneoplastic syndromes are classified according to the systems involved, for example. hematological, skin, central nervous system, intestine, muscle, bone and endocrine systems. The aim of this study was to describe the main hematological and biochemical changes in bitches with breast tumors. Hematological and biochemical analyzes were performed in 24 dogs diagnosed with breast cancer, before and after surgery. The main changes observed were anemia, thrombocytopenia, hyperproteinemia, hypoalbuminemia, hyperalbuminemia, low level of urea and creatinine and high alkaline phosphatase. In conclusion, bitches with breast tumors frequently present hematological and biochemical alterations, mainly affecting parameters indicative of hepatic and renal pathology. Adenosquamous breast carcinoma is considered a rare tumor and can be classified as a variant of metaplastic breast cancer. Among the differential diagnoses of adenosquamous carcinoma it should include metastatic tumors and tumors with secondary skin extension. This invasive pattern can be explained by the existence of the scaly component of the tumor, which when present in other anatomical locations is locally invasive. The present summary aimed to describe the clinical picture, the histopathological findings and the survival time of this atypical presentation of carcinoma in a Poodle dog, 11 years old, 4 kg, neutered. The patient underwent total mastectomy due to the presence of nodules in the caudal and inguinal abdominal breasts, right and left, suggestive of carcinoma by cytological examination. After 13 months, the patient returned with increased volume, stiffness and lameness in the left pelvic limb, with an evolution of six months. On clinical examination, the increase in volume was uniform throughout the proximal region of the left pelvic limb and had a firm consistency. After staging, the animal underwent amputation of the affected limb. In histopathological analysis, the neoplasm was classified as adenosquamous breast carcinoma, grade II. An immunohistochemical panel was performed, which confirmed the diagnosis. Therefore, even though it is not common, bone metastases from breast tumors, such as adenosquamous carcinoma, can be inserted as differential diagnoses within neoplasms that reach bone structures and that this type of presentation is aggressive and has great metastatic potential.

KEY-WORDS: dogs, paraoneplastic syndromes, adenosquamous carcinoma, mammary gland, oncology.

1
2
3

LISTA DE TABELAS

	Páginas
CAPÍTULO 1 Síndromes paraneoplásicas hematológicas e bioquímicas em cadelas com carcinoma mamária maligno.....	15
TABELA 1 - Prevalência das raças de cadelas acometidas por neoplasias mamárias, atendidas no setor de Clínica Médica de Pequenos Animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Campina Grande (CMPA/HV/UFCG), na cidade de Patos/PB, no período de junho a dezembro de 2017.....	37
TABELA 2 - Prevalência das alterações hematológicas de cadelas acometidas por carcinoma mamário, atendidos no setor de Clínica Médica de Pequenos Animais, do Hospital Veterinário, da Universidade Federal de Campina Grande (CMPA/HV/UFCG), na cidade de Patos/PB, no período de junho de 2017 à agosto de 2019.....	38
TABELA 3 – Prevalência das alterações bioquímicas de cadelas acometidas por carcinoma mamário, atendidas no setor de Clínica Médica de Pequenos Animais, do Hospital Veterinário, da Universidade Federal de Campina Grande (CMPA/HV/UFCG), na cidade de Patos/PB, no período de junho de 2017 à agosto de 2019.....	39
TABELA 4 – Os dados representam a média \pm desvio padrão; Os dados seguidos das mesmas letras não diferem pelo teste pareado T com 5% de probabilidade no mesmo grupo de câncer em relação a M0.....	40
TABELA 5 – Os dados representam a média \pm desvio padrão; Os dados seguidos das mesmas letras não diferem pelo teste pareado T com 5% de probabilidade no mesmo grupo de câncer em relação a M0.....	41
TABELA 6 – Dados hematológicos do grupo controle constituído por cinco cadelas saudáveis.....	42
TABELA 7 – Dados bioquímicos do grupo controle constituído por cinco cadelas saudáveis.....	43

4
5
6
7
8
9

1
2

LISTA DE FIGURAS

	Páginas
CAPÍTULO 2 Metástase óssea e pulmonar de carcinoma mamário adenoescamoso em uma cadela – relato de caso.....	44
FIGURA 1 – Radiografias médio-lateral e crânio-caudal do membro pélvico esquerdo de cadela, Poodle, 11 anos previamente diagnosticada com adenocarcinoma mamário escamoso. Figura 1.A – Observar fratura patológica e sinais radiográficos sugestivos de processo neoplásico em diáfise femoral. Figura 1.B – Lesão mista com áreas de intensa lise e proliferação osteofítica com perda de continuidade do eixo ósseo longitudinal com desvio medial (fratura), aumento de volume e opacidade dos tecidos moles no fêmur, configurando lesão óssea agressiva.....	50
FIGURA 2 – Fotomicrografia de amostra de análise citológica de carcinoma mamário adenoescamoso em uma cadela SRD, 11 anos. Figura 2.A – Citologia - Osso. Aspirado citológico evidenciando agregado de células escamosas com citoplasma basofílico, cromatina grosseira e vacuolização perinuclear (setas pretas) método de Diff Quick (Panótico Rápido®). Figura 2.B – Histopatológico - Osso. Células epiteliais escamosas neoplásicas formando ilhas e trabéculas circundando centro necrótico contendo ocasionais células neoplásicas (asteriscos). [Bar= 25 µm]. Obj. 400x, hematoxilina-eosina (HE).....	53
FIGURA 3 – Fotomicrografia de painel imuno-histoquímico para carcinoma mamário adenoescamoso em cadela SRD, 11 anos, complexo de polímero ligado a peroxidase, Hematoxilina de Harris: Figura 3.A. Seção histológica da metástase em membro pélvico esquerdo exibindo forte imunomarcção em marrom para o anticorpo AE1AE3, obj 40x. Figura 3.B. Seção histológica da metástase para o membro posterior apresentando forte imunomarcção em marrom para o anticorpo 32betaE12, obj. 40x. Figura 3.C. Seção histológica de metástase pulmonar exibindo imunomarcção para o anticorpo CK7, obj. 4x. Figura 3.D. Detalhe da intensa imunomarcção da metástase pulmonar, obj. 40x.....	54
FIGURA 4 – Imagens da necropsia do animal. A/B: musculatura do membro pélvico direito observa-se múltiplos nódulos amarelados e firmes medindo aproximadamente 0,5 cm de diâmetro. C: nos pulmões observam-se multifocais elevados à superfície, brancos ou amarelados que se aprofundam no parênquima.....	56

INTRODUÇÃO GERAL

Secundário aos avanços e progressos nos estudos de todas as áreas da Medicina Veterinária juntamente com uma maior preocupação e cuidado por parte dos tutores com seus animais de estimação que, muitas vezes, são considerados como membros da família, tem-se uma maior sobrevida destes o que acarreta ao desenvolvimento de várias patologias associadas à longevidade, como por exemplo, as afecções neoplásicas. Nestes termos, a área da oncologia veterinária deve ser mais amplamente estudada, para que se possa dar uma maior atenção e acurácia no diagnóstico e tratamento dessas enfermidades e, assim, oferecer uma melhor qualidade de vida e uma maior sobrevida a esses animais.

De acordo com Ogilvie (2014), as neoplasias induzem sinais clínicos diretamente relacionados aos tumores, seja por invasão, destruição, obstrução ou interferência na funcionalidade normal de um órgão. Sinais e sintomas induzidos indiretamente pelos tumores distante do local da lesão primária tem sido causados pela produção e liberação de substâncias ativas biologicamente pelo tumor ou pelas células normais estimuladas pelas células neoplásicas são denominados de síndromes paraneoplásicas (RAMOS et al., 2008; MANGIERI, 2017; BERGMAN, 2013). As síndromes paraneoplásicas podem ser classificadas em hematológicas, dermatológicas, neurológicas, digestivas, osteomusculares e endócrinas. As hematológicas são as principais e consistem, por exemplo, em anemia e leucocitose (BERGMAN, 2013).

Para estabelecer se uma síndrome paraneoplásica está acarretando diretamente alguma alteração faz-se necessário analisar alguns critérios. No caso da Medicina Veterinária, deve-se analisar se as alterações observadas anteriormente ao tratamento quimioterápico e/ou cirúrgico da neoplasia foi normalizado. Outra maneira de avaliação é a análise da síntese de sintetização e secreção de produtos responsáveis pelas alteração através da análise do tumor *in vitro* (CULLEN, MATTHEW, 2017).

As neoplasias mamárias em cadelas tem uma elevada prevalência dentre as neoplasias malignas dentro deste espécie (ANDRADE et al., 2010; ESTRELA-LIMA, 2010). A terapêutica de escolha para o tratamento é a retirada cirúrgica, seguida de biópsia do tumor (SORENMO, 2013). Sendo a histopatologia ainda considerada padrão-ouro no que se refere ao diagnóstico, classificação e prognóstico das neoplasias mamárias (PEÑA et al, 2013; RASOTTO et al, 2012). As metástases neoplásicas em tecidos ósseos são observadas de maneira frequentes e são tidas como de severa gravidade observadas em pacientes com câncer

1 na medicina humana (AKHTARI et al., 2008). Contudo as neoplasias ósseas são mais
 2 rotineiramente observadas e diagnosticadas como neoplasias primárias e, com muita
 3 frequência, estão associadas a dor intensa, fraturas patológicas e compressão do músculo ou
 4 nervos adjacentes (RICCIO et al., 2007; HOFBAUER et al., 2008).

5 Em virtude da grande rotina de atendimentos oncológicos em cães na Clínica Médica
 6 de Pequenos Animais (CMPA), do Hospital Veterinário Universitário Prof. Dr. Ivôn Macêdo
 7 Tabosa, da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG) e da severidade desses tipos de
 8 patologia, é de suma importância estudos voltados para detalhamento das alterações
 9 hematológicas e bioquímicas secundários a esses tipos de enfermidades afim de estabelecer
 10 tratamento e prognósticos adequados. Como também pode-se afirmar que é de grande valia
 11 descrever casos incomuns na rotina médica veterinária, para que se tenha uma circulação de
 12 informações sobre tais casos. Assim objetivou-se caracterizar as principais alterações
 13 hematológicas e bioquímicas hepáticas e renais de cães com neoplasias e relatar o caso de uma
 14 cadela com um tipo de metástase rara atendidos na Clínica Médica de Pequenos Animais, do
 15 Hospital Veterinário Universitário Ivôn Macêdo Tabosa, da UFCG, CMPA/HVU/UFCG.

16 REFERÊNCIAS

- 17
- 18
- 19 AKHTARI, M., MANSURI, J., NEWMAN, K.A., GUISE, T.M., SETH P. Biology of breast
 20 cancer bone metastasis. **Cancer biology & therapy**, 2008; 7:1-9.
- 21
- 22 ANDRADE, F.H.E., FIGUEIRO A.F.C., BERSANO P.R.O., BISSACOT D.Z., ROCHA N.S.
 23 Malignant mammary tumor in female dogs: environmental contaminants. **Diagnostic**
 24 **pathology**, 2010; 45:01-05.
- 25
- 26 BERGMAN P. J. Paraneoplastic Syndromes. In: WITHROW, S.J; VAIL, D.M; PAGE, R.L.
 27 **Small Animal Clinical Oncology**. 5th; Missouri: Elsevier, 2013; 83-97.
- 28
- 29 CULLEN, J. M., MATTHEW, B. An overview of molecular cancer pathogenesis, prognosis,
 30 and diagnosis. In: MEUTEN, D. J. **Tumors in domestic animals**. 5.th; Ames: Iowa State,
 31 2017; 1:01-26.
- 32
- 33 ESTRELA-LIMA, A., ARAÚJO, M.S.S., COSTA-NETO, J.M., TEIXEIRA-CARVALHO,
 34 A., BARROUIN-MELO, S.M., CARDOSO, S.V., MARTINS-FILHO, A.O., SERAKIDES,
 35 R.E., CASSALI, G.D. Immunophenotypic features of tumor infiltrating lymphocytes from
 36 mammary carcinomas in female dogs associated with prognostic factors and survival rates.
 37 **BMC Cancer**, 2010; 10:256-270.
- 38
- 39 HOFBAUER, L.C., RACHNER, T., SING, S.K. Fattal attraction: why breast cancer cells
 40 home to bone. **Breast cancer research**, 2008; 10:101-103.

1
2 MANGIERI, J. Síndromes Pareneoplásicas em cães e gatos. In: Daleck, Cr.; Nardi, A.B.
3 **Oncologia em Cães e Gatos**. 2. ed. Rio de Janeiro: Roca. 2017; 25:325-338.

4
5 OGILVIE, G. K. Síndromes Paraneoplásicas. In: ETTINGER **Tratado de Medicina Interna**
6 **Veterinária**. vol. 1. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2014; 529-537.

7
8 PEÑA, L., ANDRE´S, P.J., CLEMENTE, M. Prognostic value of histological grading in
9 noninflammatory canine mammary carcinomas in a prospective study with two-year follow-
10 up: relationship with clinical and histological characteristics. **Vet Pathol**, 2013; 50(1):94-
11 105.

12
13 RAMOS, R. S., MACHADO, L.H.A., CONCEIÇÃO, L.C., HECKLER, M.C.T. Estudo da
14 Prevalência das Principais Síndromes Paraneoplásicas de 14 Cães com Linfoma - Relato de
15 Casos. **Vet. e Zootec.**, 2008; 3:38-39.

16
17 RASOTTO R, ZAPPULLI V, CASTAGNARO M, ET AL. A retrospective study of those
18 histopathologic parameters predictive of invasion of the lymphatic system by canine
19 mammary carcinomas. **Vet Pathol**, 2012; 49(2):330-340.

20
21 RICCIO, A.I., WODAJO, M., MALAWER, M. Metastatic carcinoma of the long bones.
22 **American family physician**, 2007; 76:1489-1494.

23
24 SORENMO, K.U., WORLEY, D.R., GOLDSCHMIDT, M.H. Tumors of the mammary
25 gland. In: Saunders DV, ed. **Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**.
26 5th ed. St Louis, MO: Saunders, 2013; 538-556.

27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22

CAPÍTULO I

**Síndromes Paraneoplásicas Hematológicas e Bioquímicas em Cadelas com Carcinoma
Mamária Maligno**

Trabalho foi submetido a *Research in Veterinary Science*
(Qualis A2)

1 **SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS HEMATOLÓGICAS E BIOQUÍMICAS EM**
2 **CADELAS COM CARCINOMA MAMÁRIA MALIGNO**

3
4
5 A.M. Dantas Neto^{a,*}, T.S. Brandão^a, R.G. Ximenes^b, O.M.M. Borges^b, A.S. Alves^b, K.P.G.
6 Bezerra^b, M.N. Oliveira^c, G.N. Toledo^d, A.W.L. Brasil.^e, A.P. Souza^d

7
8 ^a *Mestrando, Programa de Pós-graduação em Ciência e Saúde Animal (PPGCSA),*
9 *Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Patos, Paraíba, Brasil.*

10 ^b *Doutoranda, Programa de Pós-graduação em Ciência e Saúde Animal (PPGCSA),*
11 *Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Patos, Paraíba, Brasil.*

12 ^c *Graduanda, Unidade Acadêmica de Medicina Veterinária (UAMV), Universidade Federal*
13 *de Campina Grande (UFCG), Patos, Paraíba, Brasil.*

14 ^d *Professor(a), Programa de Pós-graduação em Ciência e Saúde Animal (PPGCSA),*
15 *Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Patos, Paraíba, Brasil.*

16 ^e *Professor(a), Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Rondônia*
17 *(UNIR), Rondônia, Brasil.*

18
19
20
21
22 * Corresponding author. Tel.: +55(83)999610061
23 E-mail: agriciomoreira@hotmail.com (A.M. Dantas Neto).

24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50

1 **ABSTRACT**

2 Many tumors in dogs, including mammary tumors can cause systemic disease and high
3 mortality rates. Paraneoplastic syndromes are classified according to the systems involved eg.
4 hematologic, skin, central nervous system, intestine, muscle, bone and endocrine systems. The
5 aim of this study was to describe the main hematologic and biochemical alterations in bitches
6 with mammary tumors. Hematologic and biochemical analysis was performed in 24 dogs
7 diagnosed with mammary carcinoma, before and after surgery. The main changes observed
8 were anemia, thrombocytopenia, hyperproteinemia, hypoalbuminemia, hyperalbuminemia, low
9 BUN and creatinine, and high alkaline phosphatase. In conclusion, bitches with mammary
10 tumors frequently have hematologic and biochemical changes, mainly affecting parameters
11 indicative of liver and kidney pathology.

12

13 **Keywords:** Blood work; Breast cancer; Clinical pathology; Dogs; Veterinary oncology.

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

1 INTRODUÇÃO

2 Esse início do parágrafo foi mudado pelas correções de Vaz e Daniel. Caso ainda ache
3 com necessidade de mudar, só me avisar. As neoplasias que acometem a espécie canina,
4 frequentemente são responsáveis por debilitação orgânica e grandes índices de mortalidade. As
5 neoplasias induzem sinais clínicos e sintomas diretamente relacionados aos tumores, seja por
6 invasão, destruição, obstrução ou interferência na funcionalidade normal de um órgão
7 (OGILVIE, 2014). As síndromes paraneoplásicas (SPN) ocorrem em local distante da lesão
8 primária, são causados pela produção e liberação de substâncias biologicamente ativas do tumor
9 ou pelas células normais estimuladas pelas células neoplásicas (RAMOS et al., 2008;
10 MANGIERI, 2017; BERGMAN, 2013).

11

12 As SPN tem sido classificadas em hematológicas, dermatológicas, neurológicas,
13 digestivas, osteomusculares e endócrinas. As hematológicas são principais a
14 hipergamaglobulinemia, anemia, eritrocitose, neutrofilia por leucocitose, trombocitopenia e
15 coagulopatias ou coagulação intravascular disseminada (CID) (BERGMAN, 2013). Um
16 distúrbio paraneoplásico pode ser concomitante ao desenvolvimento e progressão da neoplasia
17 ou pode anteceder o diagnóstico clínico da neoplasia em semanas ou meses. Algumas síndromes
18 paraneoplásicas ocorrem com maior frequência em relação a determinadas neoplasias, podendo
19 ser utilizadas como indicadores e sinalizadores da patologia (RAMOS et al. 2008).

20

21 Para estabelecer se uma neoplasia específica está acarretando alguma SPN, r alguns
22 critérios que devem ser seguidos. Primeiro, deve-se analisar se as alterações observadas antes
23 do tratamento e/ou remoção da neoplasia foi normalizado. Segundo, se o tumor *in vitro* continua
24 sintetizando e secretar fatores de crescimento/citocinas, alterando os exames complementares
25 antes da intervenção cirúrgica (CULLEN et al., 2002).

1
2 Tem sido observado uma maior predisposição de ocorrência de neoplasias gerais em
3 fêmeas, especialmente, para ocorrência de neoplasias mamárias (NUNES, 2018). Essa maior
4 prevalência observa-se em cadelas não castradas, com 40 a 50% de ser histologicamente
5 maligno (SANTOS et al., 2013). Tem sido reportado fatores nutricionais, genéticos e
6 hormonais, sendo esse último o maior responsável pela incidência de tumores mamários em
7 fêmeas caninas (SORENMO et al., 2013).

8 Assim objetivou-se com este estudo caracterizar as principais alterações hematológicas
9 e bioquímicas (hepáticas e renais) em cadelas acometidas por neoplasias mamárias atendidas
10 na Clínica Médica de Pequenos Animais, do Hospital Veterinário, da Universidade Federal de
11 Campina Grande (UFCG).

12 13 **MATERIAL E MÉTODOS**

14 Os métodos utilizados neste estudo estão de acordo com o Comitê de Ética em Uso de
15 Animais (CEUA, processo nº 023705/12) da UFCG.

16 Para este estudo foram avaliados o hemograma e bioquímica sérica (provas de função
17 hepática e renal) de 24 cadelas diagnosticadas com carcinoma mamário, atendidas na rotina da
18 Clínica Médica de Pequenos Animais, do Hospital Veterinário Universitário Prof. Dr. Ivôn
19 Macedo Tabosa da Universidade Federal de Campina Grande (CMPA/HV/UFCG).

20 Não tenho informações completas do escore corporal das cadelas, pois as primeiras
21 cadelas eu avaliei antes do início do mestrado.

22 As neoplasias mamárias foram diferenciadas através de análise citológica e
23 histopatológica, o método de classificação histopatológica de Goldschmidt (GOLDSCHMIDT
24 et al, 2011). Após análise citológica e antecedendo a remoção cirúrgica foram realizadas

1 pesquisas de metástase, com radiografias torácicas látero-lateral direita e esquerda e ventro-
2 dorsal, e ultrassonografia abdominal.

3

4 Para coleta das amostras sanguíneas foi realizada a tricotomia e antissepsia do local com
5 solução de álcool iodado. Seringas de 3 ml com agulhas 25x0,7mm foram utilizadas para coleta
6 de sangue da veia cefálica direita ou esquerda. Foram coletados 1 ml de sangue em tubos
7 contendo EDTA e 2 ml em tubo sem o anticoagulante. As amostras foram enviadas
8 imediatamente após a coleta para o Laboratório de Patologia Clínica Veterinária (LPCV) do
9 HVU/UFCG.

10

11 O teste imunocromatográficos (SNAP 4Dx plus - IDEXX) foi realizado para descartar
12 a possibilidade de doenças concomitantes, como Dirofilariose, Anaplasmosse, Ehrlichiose e
13 Doença de Lyme. Os testes foram realizados de acordo com as recomendações do fabricante.
14 Também foi realizado o ELISA S7, pelo Laboratório de Biologia Molecular do Semi-árido da
15 HVU/UFCG, para descartar a presença de Leishmaniose Visceral Canina. Os animais positivos
16 para quaisquer uma dessas enfermidades foram descartados da pesquisa.

17

18 Em todas as cadelas que apresentavam carcinoma mamário foram analisados os dados
19 epidemiológicos (raça, sexo e idade), clínicos (histórico e sinais clínicos) e laboratoriais
20 (hemograma, dosagem sérica de alanina-aminotransferase - ALT, fofafase alcalina - FA,
21 albumina, ureia, creatinina e globulinas). Os exames laboratoriais (hemograma e bioquímica)
22 foram realizadas em quatro momentos. O primeiro destes foi realizado durante a consulta
23 clínica (M0), o segundo foi realizado imediatamente antes do início excisão cirúrgica do tumor
24 (M1) e 14 e 28 dias após o M1 (M14 e M28, respectivamente). Também foi realizado exames
25 hematológicos e bioquímicos de um grupo controle formado por 5 cadelas, sem raça definida,

1 sadias, de idade entre 3 e 9 anos, não castradas em 4 momentos com intervalo de 7 dias entre
2 as coletas (M0, M7, M14 e M28), para comparação dos valores observados no grupo das cadelas
3 com carcinoma mamário. Para a análise hematológica será foi utilizado o analisador
4 hematológico automático (pocH-100IV DIFF). Já para as análises bioquímicas foi utilizado o
5 analisador automático de bioquímico COBAS C111.

6 As diferenças entre os momentos dentro do mesmo grupo de carcinoma mamário foram
7 realizadas usando teste não paramétrico (teste t pareado). Já as diferenças entre os momentos
8 em diferentes grupos de carcinoma mamário foram realizadas usando ANOVA (Two-way)
9 followed by the post hoc Bonferroni test em GraphPrism® (GraphPad Software Inc., San
10 Diego, CA, EUA). A significância estatística foi estabelecida em $p < 0,05$.

11

12 **RESULTADOS**

13 Em relação a raça verificou-se que 33,3% dos animais não tinham raça definida (8/24)
14 e 66,7% (16/24) eram raceados, com maior ocorrência em Poodle e Pinscher (Tabela 1). No
15 tocante a idade, os animais apresentavam entre 3 a 15 anos, sendo que 16,7% entre 3 e 5 anos
16 (4/24), 33,3% entre 6 e 9 anos (8/24) e 50% entre 10 e 15 anos (12/24).

17

18 Os subtipos histológicos dos carcinomas foram distribuídos de forma uniforme em
19 quatro grupos, sendo 25% (6/24) carcinomas em tumor misto, 25% (6/24) carcinomas
20 complexos, 25% (6/24) carcinomas túbulo-papilar, 25% (6/24) carcinomas sólidos (Gráfico 2).

21

22 Na avaliação hematológica observou-se que uma das principais alterações observada foi
23 anemia, que estava presente em 54,1% (13/24) dos animais (Tabela 2), destas 84,6% (11/13)
24 eram anemia normocítica normocrômica e 15,4% (2/13) microcítica normocrômica. Foi
25 observado a prevalência de anemia normocítica normocrômica em cadelas com carcinoma em

1 tumor misto somando 20,8% (5/24). Já a anemia normocítica normocrômica foi observada em
2 12,5% (3/24) dos animais que apresentavam carcinoma complexo. Enquanto essa, o carcinoma
3 sólido, apresentou 12,5% (3/24) de anemia normocítica normocrômica e 8,3% (2/24) de anemia
4 microcítica normocrômica. A anemia não foi observada em animais com carcinoma túbulo
5 papilar. Quando se comparou os momentos das coletas, foi observado através da análise
6 estatística uma diferença significativa ($P < 0,05$) entre os momentos entre M0 (5.70 ± 0.44) e M1
7 (5.58 ± 0.49) dos casos de anemia nos pacientes com carcinoma sólido e entre os momentos M0
8 (5.73 ± 0.93) e M28 (6.47 ± 0.59) nos casos de cadelas com carcinoma em tumor misto (Tabela
9 4), não sendo observados nos casos de anemia dos outros subtipos histológicos.

10

11 No presente estudo observou-se que 25% das cadelas (6/24) tiveram alterações na série
12 leucocitária. A leucocitose por neutrofilia foi observada em 12,5% das cadelas (3/24) (Tabela
13 2). Foi observado essa alteração apenas em cadelas com carcinoma túbulo papilar. A
14 leucocitose por neutrofilia não foi observada nos outros tipos histológicos do carcinoma.

15

16 A leucopenia por neutropenia também foi constatada em 12,5% (3/24) dos animais,
17 porém em apenas uma cadela com carcinoma túbulo papilar (4,2%) e em duas cadelas com
18 carcinoma em tumor misto (8,3%). Na análise estatística não observou-se diferença
19 significativa nos valores referentes a neutropenia.

20

21 Na correção a senhora falou que os parágrafos acima não estavam em concordância
22 [porém li e reli e os dois continuam em concordância. Em um eu falo de LEUCOCITOSE e no
23 outro de LEUCOPENIA. A frase que está no trabalho em inglês não consta aqui. Acredito que
24 foi um erro durante a tradução, pois está falando de LEUCOCITOSE no parágrafo de
25 LEUCOPENIA.]

25

1 Em 37,5% dos animais (9/24) foi observada trombocitopenia. A maior prevalência
2 ocorreu em 5 animais com carcinomas de tumor misto (20,83%) e menor frequência em
3 carcinoma complexo (8,33%) e carcinoma sólido (8,33%). Estatisticamente, foi observado uma
4 diferença significativa ($P \leq 5\%$), nos casos de trombocitopenia nos animais com carcinoma em
5 tumor misto entre os momentos M0 (198.500 ± 37.167) e M1 (187.000 ± 36.000) e entre os
6 momentos M14 (213.200 ± 31.440) e M28 (256.833 ± 35.167) (Tabela 3).

7

8 Na bioquímica sérica, observou-se que 41,7% dos cães (10/24) apresentavam
9 hiperproteinemia. Só foram observadas essa alteração em três tipos de carcinoma, sendo eles,
10 carcinoma complexo (20,8%), carcinoma sólido (16,7%) e carcinoma túbulo papilar (4,2%).
11 Foram observadas diferenças significativas, nas alterações em carcinoma complexo e
12 carcinoma túbulo papilar. Sendo observado nos casos de carcinoma complexo entre os
13 momentos M0 (7.67 ± 0.43) e M14 (7.20 ± 0.32), no carcinoma sólido entre os momentos M0
14 (7.00 ± 0.53) e M28 (6.42 ± 0.35) e nos casos de carcinoma túbulo papilar entre os momentos M0
15 (7.00 ± 0.50) e M28 (6.25 ± 0.48).

16

17 Foi observado que 54,2% (13/24) das cadelas apresentavam aumento de globulinas,
18 sendo esta alteração observada em 4,2% (1/24) das cadelas com carcinoma túbulo-papilar. Já
19 as cadelas com carcinoma em tumor misto e carcinoma sólido apresentaram 12,5% (3/24) em
20 cada subtipo histológico. E o aumento das globulinas foi observado em todas as cadelas que
21 apresentavam carcinoma complexo 25% (6/24). (Tabela3). Diferença estatística significativa
22 foi observada em todos os subtipos de carcinoma em relação ao aumento de globulinas (Tabela
23 5). Nos animais com carcinoma em tumor misto, foi observado uma diferença estatística entre
24 os momentos M0 (3.97 ± 0.80) e M14 (3.33 ± 0.46). Nos casos de carcinoma túbulo papilar entre
25 os momentos M0 (3.87 ± 0.43) e M28 (3.45 ± 0.45). Já nos casos de carcinoma complexo entre

1 os momentos M0 (4.92 ± 0.22) e M14 (4.20 ± 0.20). Nos casos de carcinoma sólido, apenas entre
2 M0 (4.40 ± 0.73) e M14 (3.70 ± 0.60).

3

4 A hiperalbumenia foi observada em 20,8% (5/24) dos animais, dos quais 8,3% (2/24)
5 apresentavam carcinoma complexo, 8,3% (2/24) carcinoma túbulo papilar e 4,17% (1/24)
6 carcinoma sólido. Já a hipoalbuminemia foi observada em 37,5% dos animais (9/24), de todos
7 os subtipos histológicos, exceto nos animais que apresentavam carcinoma túbulo papilar.
8 Houve diferença estatística significativa nos animais que apresentaram carcinoma em tumor
9 misto entre os momentos M0 (2.52 ± 0.35) e M14 (2.70 ± 0.23) e carcinoma sólido entre os
10 momentos M0 (2.60 ± 0.33) e M28 (3.08 ± 0.22) (Tabela 5).

11

12 A diminuição dos níveis de ureia foi observada em 25% dos animais estudados (6/24)
13 (Tabela 3). Foram observados 8,3% (2/24) das cadelas com carcinoma em tumor misto, 8,3%
14 (2/24) das cadelas com carcinoma complexo, em 4,17% (1/24) das cadelas com carcinoma
15 túbulo papilar e 4,17% (1/24) das cadelas com carcinoma sólido. Já o aumento dos níveis de
16 ureia foram observados em 3 cadelas, representando 12,5% do total de animais, destas 4,2%
17 (1/24) era do subtipo histológico carcinoma complexo e 8,3% (2/24) eram representadas pelas
18 cadelas que apresentavam carcinoma sólido. De acordo com a análise estatísticas, não
19 houveram diferenças significativas entre os momentos no que se refere ao aumento ou
20 diminuição dos níveis de ureia (Tabela 5).

21

22 Em relação a creatinina foi observada diminuição no seu nível sérico em 20,8% dos
23 animais (5/24). Os animais que apresentaram um decréscimo no nível deste enzima foram 3
24 (12,5%) das cadelas com carcinoma em tumor misto, 1 (4,17%) das cadelas que apresentavam
25 carcinoma complexo e 4,2% (1/24) das cadelas com carcinoma túbulo papilar (4,17%). Foram

1 observadas diferenças estatísticas significativas nas alterações nos níveis de creatinina das
2 cadelas com carcinoma em tumor misto entre os momentos M0 (0.75 ± 0.41) e M14 (0.92 ± 0.39)
3 e em carcinoma complexo entre os momentos M0 (0.96 ± 0.33) e M14 (1.08 ± 0.35) (Tabela 5).

4
5 Foi observado que a enzima ALT estava abaixo dos valores de referência em uma cadela
6 com carcinoma sólido (4,2%) e a mesma se encontrava aumentada em 8,4% dos animais (2/24),
7 que apresentavam carcinoma em tumor misto (1/24) e carcinoma túbulo papilar (1/24). Só
8 houve diferença estatística significativa no caso de valores abaixo dos níveis de ALT, na única
9 cadela que apresentava carcinoma sólido (Tabela 5), entre os momentos M0 ($49,33\pm 26,78$) e
10 M28 ($59,33\pm 20,44$).

11 No presente estudo, foi observado a elevação nos níveis de fosfatase alcalina (FA) em
12 25% dos casos (6/24) e diminuição dessa enzima em 4,2% dos cães (1/24). Das cadelas que
13 apresentaram aumento nos níveis de FA, foi observado em três cadela com carcinoma em tumor
14 misto (12,5%), em duas cadelas carcinoma túbulo papilar (8,3%) e em uma cadela com
15 carcinoma sólido (4,17%). Já no caso que houve diminuição deste tipo de enzima, foi observado
16 em uma cadela com carcinoma complexo (4,17%), único subtipo histológico que não foi
17 observado aumento desta enzima. Não foram observadas alterações significativas nas análises
18 estatísticas nos desníveis de fosfatase alcalina (FA), como exposto na tabela 5.

19
20 Em 23 cadelas do presente estudo (95,8%), na última avaliação foi observada a
21 normalização de todas as alterações observadas no momento do diagnóstico, sem nenhum tipo
22 de intervenção medicamentosa. Apenas uma cadela (4,2%), que apresentava carcinoma em
23 tumor misto continuou apresentando alteração hematológica de trombocitopenia, na qual foram
24 feitos outros exames hematológicos para diagnosticar a origem do problema.

25

1 Foi observado no grupo controle, que foi composto por 5 cadelas, sadias, não castradas,
2 de idade entre 3 e 9 anos e sem histórico de ectoparasitas, que as mesmas todos os valores
3 hematológicos e bioquímicos de acordo com a literatura descrita por Weiss et al (2010) e
4 Kaneko et al (2008).

5

6 **DISCUSSÃO**

7 A maior predisposição de cães com raça definida também foi observada no estudo
8 realizado por Nunes et al (2018). Segundo Meuten (2017), o Poodle tem uma predisposição
9 genética para o desenvolvimento de neoplasias mamárias. Porém, Cavalcanti (2006) descreveu
10 que não há uma prevalência racial e a maior incidência em cães da raça poodle, por exemplo,
11 se dá pelo motivo dessa ser uma raça mais difundida. Fato que também pode ser sugerido para
12 as outras raças que tiveram maior prevalência neste estudo, pois as raças Poodle e Pinscher são
13 comuns entre criadores de cães na região do sertão paraibano, local onde foi realizado o presente
14 estudo.

15

16 A média de idade das cadelas acometidas por neoplasias mamárias está de acordo com
17 o que foi descrito por outros autores, com maior incidência em cadelas com idade superior a 9
18 anos (SORENMO et al., 2013; NUNES et al., 2018). De acordo com Cavalcanti (2006), a alta
19 prevalência de acordo com a idade, se dá pela maior longevidade desses animais, que afirmou
20 que a idade é um fator predisponente às afecções oncológicas. No presente estudo, a idade
21 também foi considerada um fator predisponente, pois não foi observado a presença de
22 neoplasias mamárias em cadelas com idade inferior a 3 anos.

23

24 A prevalência dos diferentes subtipos histológicos de neoplasias mamárias em cadelas
25 diagnosticadas neste estudo foi de 25% (6/24) para cada subtipo histológico de carcinoma. De

1 acordo com Nunes et al (2018) e Toledo et al (2018), o carcinoma em tumor misto foi subtipo
2 foi o mais frequente dentre as neoplasias malignas. A alta incidência de carcinomas mamários
3 na rotina da clínica médica de pequenos animais, também foram descritas por Andrade et al.
4 (2012) e Cavalcanti (2006), que relataram que essas foram as neoplasias mais frequentes em
5 cadelas e gatas.

6

7 Em relação aos casos de anemia, a alteração hematológica pode estar atrelada a doença
8 crônica, hemólise, perda de sangue por sequestro celular, distúrbios no metabolismo do ferro,
9 redução da meia-vida eritrocitária e uma baixa medular (THRALL, 2007). Em pacientes
10 oncológicos essa alteração se dá pela ação da interleucina-1 (IL-1) e o fator de necrose tumoral
11 alfa (TNF- α), que são os principais citocinas liberadas pelos tumores que ocasionam o sequestro
12 do ferro. Ademais, a IL-1 ainda age diminuindo a meia-vida dos eritrócitos, e a IL-6 e a TNF-
13 α agem reduzindo a secreção de eritropoietina (MANGIERI, 2017). Podemos associar a
14 frequência desse tipo de alteração nos pacientes oncológicos ao sequestro de ferro, diminuição
15 da meia vida eritrocitária e diminuição da liberação de eritropoietina, pelas ações das
16 substâncias biologicamente ativas liberadas pelas neoplasias. Pois a normalização da anemia
17 em todas as cadelas foi observada após a remoção cirúrgica, podendo assim associar esse tipo
18 de anormalidade a ação dos mediadores tumorais.

19

20 A leucocitose por neutrofilia, nos casos de pacientes caninos com neoplasias malignas,
21 está associada à necrose tecidual ou inflamação associada ao tumor (CHILDRESS, 2012). [A
22 senhora pediu para eu revisar sobre a existência de necrose nos laudos histopatológicos, porém
23 não tenho mais eles em mãos, posso tentar conseguir quando for em Patos] Segundo Mangieri
24 (2017), explicou que a leucocitose por neutrofilia pode estar relacionada com a produção
25 exagerada de citocinas estimuladoras de colônias pelas células tumorais. De acordo com os

1 resultados do presente estudo, a leucocitose destes animais pode ser considerada síndrome
2 paraneoplásica, pois a necrose e inflamação estava associada ao tumor e, por consequência, a
3 produção exacerbada de citocinas pela massa tumoral. Essa alteração esteve presente nas
4 cadelas durante todo o período de análise até o dia do procedimento cirúrgico, sendo
5 normalizada após o mesmo. A leucocitose com desvio à esquerda não foi observada em nenhum
6 dos animais deste estudo.

7

8 Com relação a leucopenia por neutropenia, pode ser secundária a diversas neoplasias e
9 está relacionada a mielossupressão provocada por fatores liberados pelos tumores, como
10 citocinas e interleucinas, e também pela diminuição da meia vida dos leucócitos circulantes em
11 pacientes caninos oncológicos (BERGMAN, 2013).

12

13 Segundo Bergman (2013), deve-se atribuir a ocorrência de trombocitopenia com o
14 aumento de destruição, sequestro, consumo de plaquetas ou a diminuição da produção dessas.
15 A causa mais provável de trombocitopenia é a diminuição da produção plaquetária, induzida
16 pela liberação de citocinas inibidoras de unidades formadoras de colônias e/ou pela maior
17 destruição ou utilização plaquetária em virtude da microangiopatia com formação de agregados
18 plaquetários (MANGIERI, 2017). Ademais, a trombocitopenia pode ser ainda secundária ao
19 tratamento quimioterápico (BERGMAN, 2013). Esse tipo de anormalidade diminui a resposta
20 a quimioterapia e inviabiliza os procedimentos cirúrgicos, caso sejam necessários (OGILVIE,
21 2014). As cadelas que foram submetidas ao presente estudo apresentavam neoplasias mamárias
22 acometendo apenas uma das cadeias mamárias e as estas foram submetidas a mastectomia
23 unilateral total. Consideramos em nosso estudo que a trombocitopenia como SPN, ao verificar
24 que e após o procedimento cirúrgico a trombocitopenia foi revertida.

25

1 De acordo com Bergman (2013) o aumento das proteínas plasmáticas podem ser
2 secundária a produção exacerbada de proteínas através dos linfócitos, resultando em uma
3 hiperviscosidade do sangue, que culmina em ataxia, convulsões, hipóxia e distúrbios de
4 coagulação, assim, diminuindo a qualidade de vida do animal. O excesso de proteínas pode
5 provocar alterações glomerulares, identificadas através da proteinúria no exame de rotina de
6 urina, com consequente hipoalbuminemia (MANGIERI, 2017).

7

8 A hiperglobulinemia pode interferir na coagulação o sangue do animal, pela ação da
9 inibição de alguns fatores de coagulação e, também, pode acarretar uma alteração na função
10 plaquetária, levando a trombopatias. Nesse caso, deve-se instituir terapia imediata para a
11 redução dos níveis de proteína no sangue, como tratamento de suporte envolvendo a
12 fluidoterapia (OGILVIE, 2004), terapêutica que foi realizada em todos os animais que
13 apresentavam a alteração.

14

15 Uma das principais razões para a hiperalbuminemia é a hemoconcentração, presumindo
16 a ocorrência de hiperproteinemia concomitante (GONZÁLEZ; SILVA, 2006), fato não
17 observado neste estudo. De acordo com Stockman e Scott (2011), pacientes oncológicos em
18 tratamento apresentam aumento nos níveis de albumina secundária a utilização de alguns
19 quimioterápicos. Porém, no presente estudo não foi realizado nenhum protocolo que utilizasse
20 medicamentos antineoplásicos, a remoção cirúrgica foi a única modalidade de tratamento
21 utilizada. Assim, podemos afirmar que esse tipo de alteração está relacionado diretamente com
22 a ação do tumor, já que foi verificado que a alteração foi normalizada após 28 dias do
23 procedimento cirúrgico sem quaisquer intervenções medicamentosas.

24 No presente estudo foi observado que 37,5% (9/24) das cadelas apresentaram
25 hipoalbuminemia. Estudos relataram que níveis de albumina diminuídos, juntamente com

1 diminuição de ureia, indicam deficiência proteica (GONZÁLEZ; SILVA, 2006), o que foi
2 observado em 12,5% (3/9) dos animais com hipoalbuminemia desse estudo. Quando se observa
3 hipoalbuminemia com níveis de ureia normais ou elevados, pode-se relacionar com falha
4 hepática (GONZÁLEZ; SILVA, 2006), situação que foi observada em 25% (6/9) dos animais
5 desse estudo. [A senhora relatou que está confuso, porém eu achei que está bem explicado.
6 Quando traduziu pro inglês que eu achei que ficou um pouco confuso]. Ainda de acordo com
7 estes autores, essa anormalidade é preocupante pois a diminuição dos níveis de albumina pode
8 afetar o metabolismo de outras substâncias devido ao papel da albumina como transportador e
9 levando a diminuição da pressão osmótica do plasma, ocasionando ascite, fato não foi
10 observado neste estudo.

11

12 Pacientes oncológicos podem apresentar redução dos níveis de ureia secundariamente a
13 insuficiência hepática e deficiências enzimáticas que são anormalidades observadas em cães
14 acometidos por diferentes neoplasias (STOCKHAM; SCOTT, 2011). A prevalência dos
15 distúrbios renais em pacientes veterinários com câncer é desconhecida, no entanto, a
16 glomerulonefrite por deposição de imunocomplexos já foi descrita em alguns casos de cães
17 portadores de neoplasias. Aproximadamente 6% a 10% de pacientes humanos com câncer
18 apresentam algum tipo de lesão renal, mais comumente a glomerulonefrite com perda de
19 proteína na urina (BERGMAN, 2013). Assim como descrito por Bergman (2013) em pacientes
20 com neoplasias em geral, a ocorrência das alterações renais não é bem elucidadas, porém neste
21 estudo observou-se nas cadelas com carcinoma mamário uma redução dos níveis de ureia
22 (Tabela 3), que foram normalizadas após a remoção cirúrgica das neoplasias. Entretanto, este
23 estudo não avaliou a glomerulonefrite por deposição de imunocomplexos e a insuficiência
24 hepática não foi observada.

25

1 De acordo com Stockham e Scott (2011) um dos fatores que pode estar relacionado com
2 a diminuição dos níveis de creatinina é a presença de hipoproteïnemia, o que está em
3 discordância com os achados deste estudo, pois três das cinco cadelas que apresentavam
4 redução dos níveis de creatinina estavam com níveis proteicos normais.

5

6 A ALT é uma enzima citoplasmática de extravasamento, sendo hepato-específica para
7 pequenos animais. De acordo com Stockham e Scott (2011), a ocorrência de neoplasias como
8 linfoma, neoplasias metastáticas em geral e carcinomas predis põem o aumento da atividade
9 dessa enzima. O que pode justificar os dois casos de aumento dos níveis desta enzima, em vista
10 que após 28 dias da remoção cirúrgica do tumor os níveis foram normalizados. Uma cadela que
11 apresentava diminuição dos níveis de ALT (19 U/L) também apresentava hipoalbuminemia (2,1
12 g/dL), o que pode sugerir uma possível falha hepática. Alguns transtornos podem estar
13 associados ao aumento desta, como por exemplo hipóxia, inflamações e doenças bacterianas e
14 virais e este aumento da atividade sérica é um indício de necrose hepática. Aumentos marcantes
15 ocorrem nos casos de hepatites agudas ou neoplasias hepáticas primárias (SILVA, 2017).

16

17 De acordo com Ganzález e Silva (2006), deve-se levar em consideração a elevação da
18 atividade da FA com distúrbios de origem hepática. O aumento da atividade sérica da FA ocorre
19 em quadros de colestase intra ou extra-hepática, inflamação das vias biliares e doenças
20 infiltrativas do fígado, como por exemplo neoplasias metastáticas (SILVA, 2017). Algumas
21 neoplasias podem acarretar no aumento dos níveis de FA, como por exemplo, a ocorrência de
22 linfomas, carcinomas, neoplasias mamárias benignas e malignas, mesmo na ausência de
23 metástases hepáticas. Pode refletir esse aumento na atividade da FA como uma resposta a uma
24 reação por indução enzimática causada pelas células tumorais. Esse tipo de alteração é
25 observado mais frequentemente em casos de neoplasias mamárias e osteossarcoma, mas

1 também pode ocorrer em outros tipos de neoplasias (STOCKHAM; SCOTT, 2011). Também
2 segundo Mangieri (2017), o aumento na concentração sérica da FA deve retornar a faixa normal
3 entre 90 a 120 dias após a remoção completa da neoplasia, fato observado nesse estudo, porém
4 em 28 dias após o procedimento cirúrgico.

5

6 **CONCLUSÃO**

7 Com os resultados obtidos, concluiu-se que as cadelas com neoplasias mamárias
8 apresentaram frequentemente alterações hematológicas e bioquímicas hepáticas e renais. Em
9 muitos casos, a gravidade e a intensidade dessas alterações pode interferir diretamente na
10 condição clínica em cães acometidos por diferentes tipos de neoplasia, incluindo as neoplasias
11 mamárias. Além disso, pode promover alterações nas modalidades de tratamento que serão
12 oferecidas a estes pacientes. Assim é importante que todos as cadelas portadoras de carcinomas
13 mamários realizem o hemograma e os exames bioquímicos (hepático e renal) para identificação
14 precoce dessas alterações e instituição de protocolo terapêutico adequado, além da
15 determinação do prognóstico.

16

17 **DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES**

18 Não há conflito de interesses com relação a pesquisa, autoria e/ou publicação do artigo.

19

20 **FONTE DE FINANCIAMENTO**

21 Financiamento: Este trabalho foi financiado pela CAPES (Coordenação de
22 Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior).

23 **AGRADECIMENTOS**

1 Á CAPES pelo apoio financeiro concedido aos pesquisadores da atual pesquisa. Aos
2 residentes, médicos veterinários e funcionários do Hospital Veterinário pelo apoio, paciência e
3 dedicação durante toda pesquisa.

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

1 REFERÊNCIAS

- 2 Andrade, R. L. F. S., Oliveira, D. M., Dantas, A. F. M., Souza, A. P., Nóbrega Neto, P. I.,
3 Riet-Correa, F., 2012. Tumores de cães e gatos diagnosticados no semiárido da Paraíba. *Pesq.*
4 *Vet. Bras.* 32(10):1037-1040.
- 5
- 6 Bergman P. J., 2013. Paraneoplastic Syndromes. In: Withrow, S.J; Vail, D.M; Page, R.L.
7 *Small Animal Clinical Oncology*. 5th ed; Missouri: Elsevier. p.83-97.
- 8
- 9 Cavalcanti, M. F., Cassali, G. D., 2006. Fatores prognósticos no diagnóstico clínico e
10 histopatológico dos tumores de mama em cadelas - revisão. *Revista clínica veterinária*, v. 4, n.
11 61, p. 56–63.
- 12
- 13 Childress, M. O. Hematologic abnormalities in the small animal cancer patient. *Vet clin North*
14 *Am Small Animal Pract.* 42-123-55. 2012
- 15
- 16 Cullen, J. M. et al., 2002. An overview of cancer pathogenesis, diagnosis and management.
17 In: Meuten, D. J. *Tumors in domestic animals*. 4.ed. Ames: Iowa State. Cap.1, p.03-44.
- 18
- 19 Goldschmidt, M. et al., 2011. Classification and grading of canine mammary tumors.
20 *Veterinary Pathology*, v. 48, n. 1, p. 117-131.
- 21
- 22 Gonzalez F.H.D., Silva S.C., 2006. *Introdução à bioquímica clínica veterinária*. 2ª ed. Porto
23 Alegre: Editora da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- 24

- 1 Mangieri, J., 2017. Síndromes Paraneoplásicas em cães e gatos. In: Daleck, Cr.; Nardi, A.B.
2 Oncologia em Cães e Gatos. 2. ed. Rio de Janeiro: Roca. Cap. 25, p.325-338.
3
- 4 Meuten D.J., 2017. Tumors in Domestic Animals. 5th ed. Iowa State Press.
5
- 6 Nunes, F.C., Campos, C.B., Teixeira, S.V., Bertagnolli, A.C., Lavallo, G.E., Cassali, G.D.,
7 2018. Epidemiological, clinical and pathological evaluation of overall survival in canines with
8 mammary neoplasms. Arq. Bras. Med. Vet. Zootec., v.70, n.6, p.1714-1722.
9
- 10 Ogilvie, G. K. 2014. Síndromes Paraneoplásicas. In: ETTINGER Tratado de Medicina Interna
11 Veterinária. vol. 1. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara. p. 529-537.
12
- 13 Oliveira Filho, J.C., Kommers, G.D., Masuda, E.K., Marques, B.M.F.P.P., Figuera, R.A.,
14 Irigoyen, L.F., Barros, C.S.L., 2010. Estudo retrospectivo de 1.647 tumores mamários em
15 cães. Pesquisa Veterinária Brasileira, v.30, n.2, p.177-185.
16
- 17 Ramos, R.S., Machado, L.H.A., Conceição, L.C., Heckler, M.C.T., 2008. Estudo da
18 prevalência das principais síndromes paraneoplásicas de 14 cães com linfoma – relato de
19 casos. Veterinária e Zootecnia, v.15, n.3, p.38-39.
20
- 21 Santos, A.A., Lopes, C.C., Ribeiro, J.R., Martins, L.R., Santos, J.C., Amorim, I.F., Gärtner,
22 F., Matos, A.J., 2013. Identification of prognostic factors in canine mammary malignant
23 tumours: a multivariable survival study. BMC Veterinary Research, v. 9, n. 1.
24

- 1 Silva, R. D., 2017. Avaliação laboratorial do Sistema hepatobiliar. In: Jericó, M.M., Andrade
2 Neto, J. P., Kogika, M.M. Tratado de medicina interna de cães e gatos. 1 ed. Rio de Janeiro:
3 ROCA.
4
- 5 Sorenmo, K.U., Deanna, R.W., Goldsmidt, R.H. Tumors Of The Mammary Gland. In:
6 Withrow, S.J., Vail, D.M., 2013. Withrow & MacEwen`s small animal clinical oncology.
7 5.ed. Philadelphia: Saunders Company. p.553-571.
8
- 9 Stockham, S.L., Scott, M.A., 2011. Fundamentos de patologia clínica veterinária. 2 ed. Rio de
10 Janeiro: Guanabara Koogan.
11
- 12 Thrall, M. A., 2007. Hematologia e bioquímica clínica veterinária .1. ed. São Paulo: Roca.
13
- 14 Toledo, G.N., Feliciano, M.A.R., Uscategui, R.A.R., Magalhães, G.M., Madruga, G.M.,
15 Vicente, W.R.R., 2018. Tissue fibrosis and its correlation with malignancy in canine
16 mammary tumors. Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias. p.295-303.
17
18
19
20
21
22
23
24
25

1 **Tabela 1.**

2 Prevalência das raças de cadelas acometidas por neoplasias mamárias, atendidas no setor de
 3 Clínica Médica de Pequenos Animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal de
 4 Campina Grande (CMPA/HV/UFCG), na cidade de Patos/PB, no período de junho a dezembro
 5 de 2017.

Raça	Número de Animais	100%
Poodle	8	33,3%
Sem raça definida	8	33,3%
Pinscher	3	12,5%
Cocker Spaniel	2	8,3%
Lhasa Apso	1	4,2%
Dachshund	1	4,2%
Beagle	1	4,2%

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

1 **Tabela 2.**

2 Prevalência das alterações hematológicas de cadelas acometidas por carcinoma mamário,
 3 atendidos no setor de Clínica Médica de Pequenos Animais, do Hospital Veterinário, da
 4 Universidade Federal de Campina Grande (CMPA/HV/UFCG), na cidade de Patos/PB, no
 5 período de junho de 2017 à agosto de 2019.

CARCINOMAS MAMÁRIOS					
Síndromes	Carcinoma em	Carcinoma	Carcinoma	Carcinoma	TOTAL
Paraneoplásicas	Tumor Misto	Complexo	Túbulo	Sólido	
			Papilar		
Anemia	20,8%	12,5%	-	20,8%	54,1%
Leucocitose	-	-	12,5%	-	12,5%
Leucopenia	8,3%	-	4,2%	-	12,5%
Trombocitopenia	20,83%	8,33%	-	8,33%	37,5%

6 *Ref: WEISS, D.J.; WARDROP, K.J. SCHALM's Veterinary Hematology, 6 ed., 2010.

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

1 **Tabela 3.**

2 Prevalência das alterações bioquímicas de cadelas acometidas por carcinoma mamário,
 3 atendidas no setor de Clínica Médica de Pequenos Animais, do Hospital Veterinário, da
 4 Universidade Federal de Campina Grande (CMPA/HV/UFCG), na cidade de Patos/PB, no
 5 período de junho de 2017 à agosto de 2019.

CARCINOMAS MAMÁRIOS					
Síndromes	Carcinoma	Carcinoma	Carcinoma	Carcinoma	TOTAL
Paraneoplásicas	em Tumor	Complexo	Túbulo	Sólido	
	Misto		Papilar		
Hiperproteinemia	-	20,8%	4,2%	16,7%	41,7%
Hiperglobulinemia	12,5%	12,5%	4,2%	25%	54,2%
Diminuição dos níveis de Ureia	8,3%	8,3%	4,2%	4,2%	25%
Diminuição dos níveis de Creatinina	12,5%	4,2%	4,2%	-	20,9%
Hipoalbuminemia	8,3%	12,5%	-	16,7%	37,5%
Hiperalbuminemia	-	8,3%	8,3%	4,2%	20,8%
Aumento nos níveis de FA	12,5%	-	8,3%	4,2%	25%
Diminuição nos níveis de ALT	-	-	-	4,2%	4,2%
Aumento nos níveis de ALT	4,2%	-	4,2%	-	8,4%
Diminuição nos níveis de FA	-	4,2%	-	-	4,2%
Aumento nos níveis de Ureia	-	4,2%	-	8,3%	12,5%

6 *Ref: KANEKO, J.J.; HARVEY, J.W.; BRUSS, M.L. Clinical Biochemistry of Domestic
 7 Animals, 6 ed, 2008.

8

1 **Tabela 4.**

2 Os dados representam a média \pm desvio padrão; Os dados seguidos das mesmas letras não
 3 diferem pelo teste pareado T com 5% de probabilidade no mesmo grupo de câncer em relação
 4 a MO.

Carcinoma em tumor misto (N = 6; Age)							
Reference	Hemácia x10 ⁶ uL	Hemoglobina g/dL	Hematócrito %	MCV ¹ fL/Cell	MCHC ² g/dL	Leucocitos x 10 ³	Plaquetas μL
MO	5.73±0.93 ^a	16.9±0.85 ^a	40.71±6.82 ^a	68.81±3.26 ^a	33.00±1.09 ^a	9,150±3,083 ^a	198,500±37,167 ^a
M1	5.84±0.98 ^a	16.73±0.64 ^a	42.56±6.99 ^b	69.83±3.72 ^b	32.83±1.17 ^a	9,433±3,411 ^a	187,000±36,000 ^b
M14	6.00±0.52 ^a	16.26±1.09 ^a	43.48±4.07 ^a	69.88±3.97 ^a	32.23±1.20 ^a	9,650±1,416 ^a	213,200±31,440 ^a
M28	6.47±0.59 ^b	16.66±0.63 ^a	43.86±4.10 ^a	69.80±3.66 ^b	32.80±1.24 ^a	9,800±866.6 ^a	256,833±35,167 ^b
Carcinoma complexo (N = 6; Age)							
MO	6.29±0.80 ^a	14.68±1.05 ^a	42.56±3.60 ^a	70.9±2.00 ^a	32.58±1.41 ^a	11,840±2,493 ^a	202,833±52,888 ^a
M1	6.20±0.76 ^a	14.93±0.89 ^a	40.8±2.77 ^b	69.95±2.86 ^a	32.78±0.98 ^a	12,538±2,195 ^b	202,833±46,833 ^a
M14	6.76±0.72 ^a	15.33±0.75 ^a	41.83±2.02 ^a	68.78±2.79 ^a	33.26±0.83 ^a	11,900±1,733 ^a	219,166±16,500 ^a
M28	6.77±0.32 ^a	15.96±1.06 ^a	41.9±3.10 ^a	70.68±1.52 ^a	33.46±1.63 ^a	10,646±1,446 ^a	248,000±18,333 ^a
Carcinoma Túbulo Papilar (N = 6; Age)							
MO	6.85±0.81 ^a	15.00±1.00 ^a	43.40±3.47 ^a	68.16±3.80 ^a	33.71±1.02 ^a	14,758±5,475 ^a	309,000±49,666 ^a
M1	6.89±0.99 ^a	15.23±1.00 ^a	42.31±2.95 ^b	67.16±3.53 ^b	34.05±0.98 ^a	15,508±6,158 ^a	279,166±43,444 ^b
M14	6.32±0.42 ^a	15.13±0.83 ^a	41.63±2.43 ^a	67.35±3.50 ^a	33.26±0.73 ^a	12,283±2,950 ^a	266,333±34,333 ^b
M28	6.88±0.87 ^a	14.73±1.32 ^a	42.81±3.75 ^a	68.91±3.98 ^a	34.08±1.22 ^a	10,250±1,683 ^a	287,166±23,222 ^a
Carcinoma Sólido (N = 6; Age)							
MO	5.70±0.44 ^a	13.45±0.70 ^a	43.60±4.43 ^a	64.76±2.37 ^a	34.20±0.97 ^a	12,200±2,066 ^a	221,666±44,222 ^a
M1	5.58±0.49 ^b	13.30±0.80 ^a	42.53±3.67 ^a	64.15±2.17 ^a	33.70±0.40 ^a	11,750±2,316 ^a	223,000±48,666 ^a
M14	6.34±0.59 ^b	14.93±0.91 ^b	43.53±3.33 ^a	66.68±3.62 ^b	33.98±0.44 ^a	10,666±1,333 ^a	221,833±24,833 ^a
M28	6.51±0.50 ^b	16.10±0.73 ^b	44.05±3.08 ^a	68.95±2.33 ^b	35.66±3.04 ^a	10,133±1,377 ^a	233,166±24,222 ^a

5

6

7

8

9

10

11

12

1 **Tabela 5.**

- 2 Os dados representam a média \pm desvio padrão; Os dados seguidos das mesmas letras não
 3 diferem pelo teste pareado T com 5% de probabilidade no mesmo grupo de câncer em relação
 4 a M0.

Carcinoma em Tumor Misto (N = 6; Age)							
	Proteínas Totais	Albumina	Globulina	Ureia	Creatinina	ALT	FAL
	g/dL	g/dL	g/dL	mg/dL	mg/dL	U/L	U/L
Reference							
MO	6.48 \pm 0.45 ^a	2.52 \pm 0.35 ^a	3.97 \pm 0.80 ^a	39.66 \pm 13.61 ^a	0.75 \pm 0.41 ^a	68.00 \pm 22.33 ^a	132.0 \pm 61.33 ^a
M1	6.38 \pm 0.45 ^a	2.55 \pm 0.32 ^a	3.83 \pm 0.76 ^a	40.65 \pm 13.63 ^a	0.73 \pm 0.37 ^a	69.33 \pm 29.33 ^a	133.5 \pm 60.83 ^a
M14	6.03 \pm 0.26 ^b	2.70 \pm 0.23 ^b	3.33 \pm 0.46 ^b	42.85 \pm 10.31 ^a	0.92 \pm 0.39 ^b	66.33 \pm 20.00 ^a	123.5 \pm 44.50 ^a
M28	6.03 \pm 0.10 ^b	3.06 \pm 0.07 ^b	2.96 \pm 0.10 ^b	47.70 \pm 9.10 ^a	0.88 \pm 0.28 ^a	67.17 \pm 20.44 ^a	113.1 \pm 35.44 ^a
Carcinoma Complexo (N = 6; Age)							
MO	7.67 \pm 0.43 ^a	2.82 \pm 0.58 ^a	4.92 \pm 0.22 ^a	43.65 \pm 19.62 ^a	0.96 \pm 0.33 ^a	55.83 \pm 21.16 ^a	62.66 \pm 34.66 ^a
M1	7.50 \pm 0.40 ^a	2.77 \pm 0.43 ^a	4.73 \pm 0.23 ^a	39.67 \pm 18.59 ^a	1.00 \pm 0.33 ^a	57.66 \pm 23.22 ^b	68.00 \pm 40.33 ^a
M14	7.20 \pm 0.32 ^b	2.88 \pm 0.18 ^a	4.20 \pm 0.20 ^b	38.93 \pm 14.04 ^a	1.08 \pm 0.35 ^b	58.50 \pm 21.00 ^a	74.66 \pm 35.66 ^a
M28	6.40 \pm 0.46 ^b	2.95 \pm 0.16 ^a	3.45 \pm 0.31 ^b	41.18 \pm 10.48 ^a	1.03 \pm 0.30 ^a	61.16 \pm 18.88 ^a	70.83 \pm 27.50 ^a
Carcinoma Túbulo Papilar (N = 6; Age)							
MO	7.00 \pm 0.50 ^a	3.10 \pm 0.33 ^a	3.87 \pm 0.43 ^a	41.68 \pm 12.75 ^a	0.85 \pm 0.22 ^a	81.50 \pm 25.66 ^a	103.8 \pm 66.83 ^a
M1	6.82 \pm 0.38 ^a	3.02 \pm 0.19 ^a	3.80 \pm 0.40 ^a	42.30 \pm 13.26 ^a	0.95 \pm 0.31 ^a	80.50 \pm 29.50 ^a	109.7 \pm 68.67 ^a
M14	6.47 \pm 0.40 ^a	2.85 \pm 0.17 ^a	3.61 \pm 0.34 ^a	45.07 \pm 10.93 ^a	1.00 \pm 0.23 ^a	66.16 \pm 21.50 ^a	101.8 \pm 50.83 ^a
M28	6.25 \pm 0.48 ^b	2.80 \pm 0.13 ^a	3.45 \pm 0.45 ^b	45.58 \pm 11.75 ^a	1.12 \pm 0.28 ^a	68.17 \pm 19.16 ^a	92.50 \pm 38.50 ^a
Carcinoma Sólido (N = 6; Age)							
MO	7.00 \pm 0.53 ^a	2.60 \pm 0.33 ^a	4.40 \pm 0.73 ^a	45.20 \pm 22.53 ^a	0.90 \pm 0.30 ^a	49.33 \pm 26.78 ^a	112.3 \pm 58.11 ^a
M1	7.00 \pm 0.53 ^a	2.6 \pm 0.32 ^a	4.42 \pm 0.75 ^a	46.42 \pm 24.38 ^a	0.93 \pm 0.33 ^a	49.83 \pm 23.44 ^a	104.8 \pm 50.16 ^a
M14	6.52 \pm 0.48 ^a	2.82 \pm 0.18 ^a	3.70 \pm 0.60 ^b	51.70 \pm 26.20 ^a	1.10 \pm 0.33 ^a	54.83 \pm 23.44 ^a	97.17 \pm 38.55 ^a
M28	6.42 \pm 0.35 ^b	3.08 \pm 0.22 ^b	3.33 \pm 0.38 ^b	41.22 \pm 9.78 ^a	0.93 \pm 0.30 ^a	59.33 \pm 20.44 ^b	94.83 \pm 37.83 ^a

1 **Tabela 6.** Dados hematológicos do grupo controle constituído por cinco cadelas saudáveis.

	Hemácias (x10 ⁶ /μL)	Hemoglobulina (g/dL)	Hematócrito (%)	VCM (fL)	CHCM (g/dL)	Leucócitos totais(/μL)	Plaquetas (/μL)
FEMALE DOG 1							
M0	7,75	17	49,3	63,6	34,5	10.900	439.000
M1	7,57	16,6	48,4	63,9	34,3	10.100	396.000
M14	8,08	18	52	64,4	34,6	10.300	451.000
M28	7,84	17,5	50,2	64	34,9	8.200	228.000
FEMALE DOG 2							
M0	6,96	17,2	50,1	72	34,4	12.200	219.000
M1	7,02	17,2	51,1	72,8	33,7	12.500	244.000
M14	6,48	15,1	46,3	71,5	32,6	9.800	264.000
M28	6,52	16,7	46,3	71	36,1	10.900	241.000
FEMALE DOG 3							
M0	7,92	16,8	52,1	65,8	34,2	11.600	201.000
M1	7,69	16,5	57,3	66,7	34,1	12.500	220.000
M14	7,08	15,8	46,7	65,1	34,3	10.200	216.000
M28	7,15	16,1	46,9	65,6	34,3	9.400	248.000
FEMALE DOG 4							
M0	7,54	17,7	51,1	67,8	34,6	9.000	216.000
M1	7,86	17,2	49,8	67,7	34,5	10.300	276.000
M14	7,63	17,7	51,6	67,6	34,3	8.700	299.000
M28	6,8	15,7	46	67,6	34,1	8.200	232.000
FEMALE DOG 5							
M0	6,91	16,9	49,1	67	34,2	8.900	255.000
M1	7,01	17,1	49,8	66,7	34,4	9.400	278.000
M14	7,09	17,1	51,2	68	34,7	9.100	220.000
M28	7,21	16,5	51,2	68,3	34,7	10.200	228.000

2 Ref: WEISS, D.J.; WARDROP, K.J. SCHALM's Veterinary Hematology, 6 ed., 2010.

3

4

5

6

7

8

9

10

1 **Tabela 7.** Dados bioquímicos do grupo controle constituído por cinco cadelas saudáveis.

2

	Proteínas Totais (g/dL)	Albumina (g/dL)	Globulina (g/dL)	Ureia (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)	ALT (U/L)	FA (U/L)
FEMALE DOG 1							
M0	6,48	2,81	3,67	38,0	0,8	48,0	58,0
M1	6,18	2,94	3,24	41,0	0,8	56,0	67,0
M14	6,13	2,95	3,18	55,0	0,7	45,0	101,0
M28	6,13	2,77	3,36	42,0	0,8	49,0	98,0
FEMALE DOG 2							
M0	5,89	2,69	3,2	25,0	1,1	72,0	88,0
M1	5,38	2,65	2,73	25,0	1,2	77,0	71,0
M14	5,91	2,78	3,13	29,0	1,1	66,0	83,0
M28	6,23	2,78	3,45	32,0	0,9	67,0	113,0
FEMALE DOG 3							
M0	5,96	3,1	2,86	55,0	0,5	48,0	44,0
M1	5,83	3,1	2,73	49,0	0,5	42,0	41,0
M14	5,79	2,98	2,81	39,0	0,5	66,0	34,0
M28	5,6	2,88	2,78	44,0	0,6	61,0	48,0
FEMALE DOG 4							
M0	7,0	3,21	3,79	27,0	0,8	32,0	98,0
M1	6,88	3,19	3,69	31,0	0,9	41,0	86,0
M14	6,41	3,20	3,21	31,0	1,0	59,0	97,0
M28	6,41	2,99	3,42	29,0	0,9	58,0	94,0
FEMALE DOG 5							
M0	6,66	2,78	3,88	45,0	0,6	74,0	110,0
M1	6,69	2,78	3,91	40,0	0,7	66,0	117,0
M14	6,51	3,2	3,31	38,0	0,7	63,0	121,0
M28	6,68	2,85	3,83	34,0	0,5	60,0	98,0

3 Ref: KANEKO, J.J.; HARVEY, J.W.; BRUSS, M.L. Clinical Biochemistry of Domestic
4 Animals, 6 ed, 2008.

5

6

7

8

9

10

11

12

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22

CAPÍTULO II

**Metástase Óssea e Pulmonar de Carcinoma Mamário Adenoescamoso em uma Cadela –
Relato de Caso**

Trabalho será submetido à *Journal of Comparative Pathology*
(Qualis B1)

METÁSTASE ÓSSEA E PULMONAR DE CARCINOMA MAMÁRIO

ADENOESCAMOSO EM UMA CADELA – RELATO DE CASO

Agrício Moreira Dantas Neto^a, Gabriela Noronha de Toledo^c, Ariana de Castro Tavares da Silva^d, Olívia Maria Moreira Borges^b; Jefferson da Silva Ferreira^b, Ulisses Perigo Oliveira^e, Almir Pereira de Souza^c, Antônio Flávio Medeiros Dantas^c

^a *Mestrando, Programa de Pós-Graduação em Ciência e Saúde Animal (PPGCSA), Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Patos, Paraíba, Brasil.*

^b *Doutoranda, Programa de Pós-Graduação em Ciência e Saúde Animal (PPGCSA), Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Patos, Paraíba, Brasil.*

^c *Professor(a), Programa de Pós-Graduação em Ciência e Saúde Animal (PPGCSA), Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Patos, Paraíba, Brasil.*

^d *Médica Veterinária Residente em Clínica Médica de Pequenos Animais, Hospital Veterinário Universitário Prof. Dr. Ivon Macêdo Tabosa, Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Patos, Paraíba, Brasil.*

^e *Médico Veterinário Residente em Diagnóstico por Imagem, Hospital Veterinário Universitário Prof. Dr. Ivon Macêdo Tabosa, Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Patos, Paraíba, Brasil.*

* Corresponding author. Tel.: +55(84)994062103
E-mail: agriciomoreira@hotmail.com

RESUMO:

O carcinoma mamário adenoescamoso é considerado um tumor raro e pode ser classificado como uma variante de neoplasia mamária metaplásica. Dentre os diagnósticos diferenciais do carcinoma adenoescamoso deve incluir tumores metastáticos e tumores com extensão secundária na pele. Esse padrão invasivo pode ser explicado pela existência do componente escamoso do tumor, que quando presente em outras localizações anatômicas é localmente invasivo. O presente trabalho objetivou descrever o quadro clínico, os achados histopatológicos e o tempo de sobrevivência desta apresentação atípica de carcinoma em uma cadela da raça Poodle, 11 anos, 4 kg, castrada. A paciente foi submetida a mastectomia total devido a presença de nódulos nas mamas abdominais caudais e inguiniais, direita e esquerda, sugestivos de carcinoma pelo exame citológico. Decorridos 13 meses, a paciente retornou com aumento de volume, rigidez e claudicação no membro pélvico esquerdo, com evolução de seis meses. Ao exame clínico, o aumento de volume localizava-se uniforme em toda a região proximal do membro pélvico esquerdo e apresentava consistência firme. Após a realização do estadiamento

1 o animal foi submetido a amputação do membro acometido. Na análise histopatológica, a
2 neoplasia foi classificada como carcinoma mamário adenoescamoso, grau II. Foi realizado
3 painel imuno-histoquímico, que confirmou o diagnóstico. Portanto, mesmo não sendo comum,
4 as metástases ósseas de tumores mamários, como o carcinoma adenoescamoso, podem ser
5 inseridas como diagnósticos diferenciais dentro das neoplasias que atingem estruturas ósseas e
6 que esse tipo de apresentação é agressiva e apresenta grande potencial metastático.

7

8 **PALAVRAS-CHAVE:** carcinoma adenoescamoso; glândula mamária; metaplasia escamosa;
9 metástase; oncologia veterinária.

10

11 **ABSTRACT:**

12 Adenosquamous breast carcinoma is considered a rare tumor and can be classified as a
13 variant of metaplastic breast cancer. Among the differential diagnoses of adenosquamous
14 carcinoma it should include metastatic tumors and tumors with secondary skin extension. This
15 invasive pattern can be explained by the existence of the scaly component of the tumor, which
16 when present in other anatomical locations is locally invasive. The present summary aimed to
17 describe the clinical picture, the histopathological findings and the survival time of this atypical
18 presentation of carcinoma in a Poodle dog, 11 years old, 4 kg, neutered. The patient underwent
19 total mastectomy due to the presence of nodules in the caudal and inguinal abdominal breasts,
20 right and left, suggestive of carcinoma by cytological examination. After 13 months, the patient
21 returned with increased volume, stiffness and lameness in the left pelvic limb, with an evolution
22 of six months. On clinical examination, the increase in volume was uniform throughout the
23 proximal region of the left pelvic limb and had a firm consistency. After staging, the animal
24 underwent amputation of the affected limb. In histopathological analysis, the neoplasm was
25 classified as adenosquamous breast carcinoma, grade II. An immunohistochemical panel was

1 performed, which confirmed the diagnosis. Therefore, although not common, bone metastases
2 from breast tumors, such as adenosquamous carcinoma, can be inserted as differential diagnoses
3 within neoplasms that reach bone structures and that this type of presentation is aggressive and
4 has great metastatic potential.

5

6 **KEY WORDS:** adenosquamous carcinoma; mammary gland; squamous metaplasia;
7 metastasis; veterinary oncology.

8

9 **INTRODUÇÃO**

10 As neoplasias mamárias em caninos são os tumores mais comumente observado em
11 cadelas, sendo a remoção cirúrgica o principal método de tratamento, embora existam
12 protocolos de quimioterapia para esse tipo de neoplasia (SORENMO, 2013). O carcinoma
13 mamário adenoescamoso (CMAD) é considerado um tumor raro na espécie humana e que pode
14 apresentar comportamento agressivo (KO et al, 2009; LEE et al, 2011; RASOTTO, 2017).
15 Além disso, esta neoplasia pode ser classificada como uma variante de neoplasia mamária
16 metaplásica (TAVASSOLI e DEVILEE, 2003). O CMAD é uma variação do carcinoma de
17 células escamosas, que possui estruturas glandulares em sua formação, o que constitui um fator
18 diferencial (MISDORP et al., 1999).

19 Em humanos, o esqueleto é o terceiro órgão mais cometido por metástases após os
20 pulmões e fígado. Metástases ósseas foram observados em aproximadamente 70% dos
21 pacientes que vieram à óbito em decorrência ao câncer, cujos corpos foram submetidos à
22 autópsia (VIRK e LIEBERMAN, 2007). Na maioria dos casos relatados, as metástases no
23 sistema esquelético ocorrem por via hematogênica, são múltiplas e envolvem a regiões ósseas
24 que contêm maior quantidades de medula óssea, como por exemplos os ossos longos
25 (COLEMAN, 2008). Apesar virtualmente qualquer malignidade pode metastizar para os ossos,

1 carcinomas da mama, da próstata, dos pulmões, dos rins e glândula tireóide são responsáveis
2 por aproximadamente 80% dessas metástases no homem (RICCIO et al., 2007).

3 Na espécie humana e canina, o CMAD possui um padrão carcinomatoso associado a
4 focos de diferenciação escamosa maligna (KO et al, 2009; MEUTEN, 2017). Embora
5 relativamente incomun, este tipo de carcinoma geralmente apresenta graus II e III com invasão
6 linfovascular e metástase para linfonodos regionais (MEUTEN, 2017). Frequentemente, os
7 tumores são profundos e infiltrativos, entretanto, foi relatado uma variante de baixo grau com
8 invasão dérmica superficial (KO et al, 2009). O diagnóstico diferencial histológico do
9 carcinoma adenoescamoso deve incluir tumores metastáticos e tumores com extensão
10 secundária na pele, como por exemplo carcinoma de células escamosas (KO et al, 2009).

11 As metástases ósseas são alterações frequentemente observadas de alta gravidade
12 observadas na medicina humana em pacientes portadores de câncer (AKHTARI et al., 2008).
13 Porém as neoplasias ósseas são mais frequentemente diagnosticadas como tumores primários
14 e, na maiorias dos casos, estão associadas a dor óssea intensa, fraturas patológicas e compressão
15 do músculo adjacente e nervos (RICCIO et al., 2007; HOFBAUER et al., 2008).

16 Diferente da medicina humana, as metástases ósseas são consideradas incomuns em
17 cadelas (CHUN E LORIMIER, 2003). Os métodos de diagnóstico por imagem como
18 radiografia padrão são técnicas úteis para a detecção precoce de metástases, principalmente em
19 casos onde ocorreram alterações ósseas estruturais (RICCIO et al., 2007). Igualmente
20 importante, o número de casos relatados descrevendo os achados histopatológicos e tempo de
21 sobrevida são escassos. A descrição do quadro clínico, os achados histopatológicos e o tempo
22 de sobrevida desta apresentação atípica de carcinoma em cães foram o objetivo deste relatório.

23

24 **DESCRIÇÃO DO CASO CLÍNICO**

1 No Hospital Veterinário Universitário Prof. Dr. Ivon Macêdo Tabosa, da Universidade
2 Federal de Campina Grande (UFCG), Paraíba, Brasil foi atendida uma cadela da raça Poodle,
3 11 anos, 4 kg e castrada.

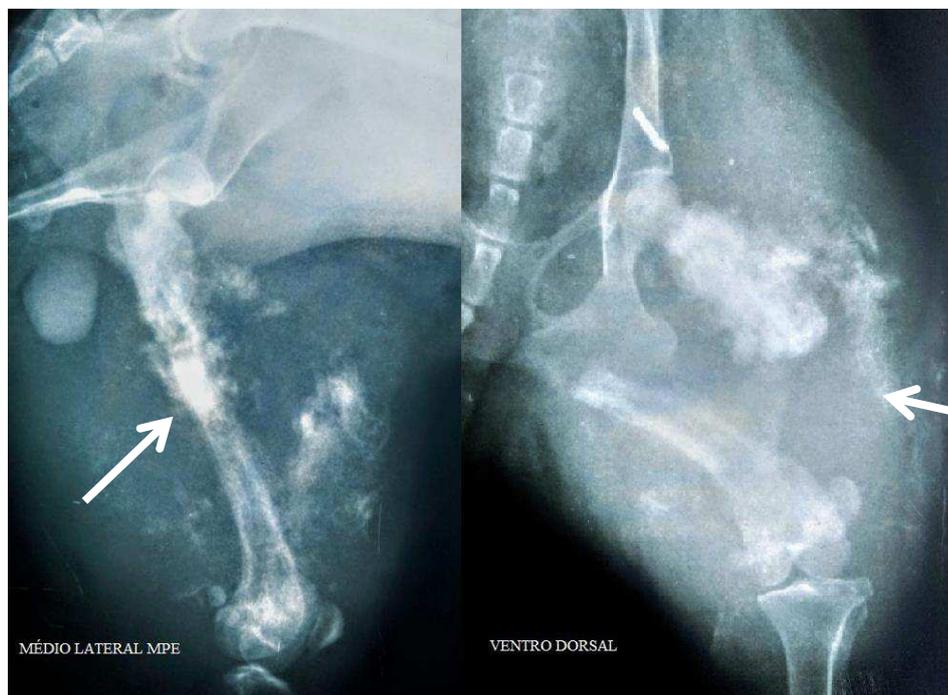
4 Previamente, a paciente foi submetida a mastectomia total devido a presença de nódulos
5 nas mamas abdominais caudais e inguinais, direita e esquerda, sugestivos de carcinoma pelo
6 exame citológico. Na análise histopatológica, a neoplasia foi classificada como carcinoma
7 mamário adenoescamoso, grau II. Além disso, foram descritas nas seções histopatológicas
8 êmbolos tumorais em vasos linfáticos e sanguíneos.

9 Decorridos 13 meses, a paciente retornou com aumento de volume, rigidez e
10 claudicação no membro pélvico esquerdo, com evolução de seis meses. Ao exame clínico, o
11 aumento de volume localizava-se uniforme em toda a região proximal do membro pélvico
12 esquerdo e apresentava consistência firme. A região de articulação fêmuro-patelar também se
13 apresentava rígida em extensão e a paciente mantinha-se em estação, sem apoiar o membro. A
14 paciente não apresentava dor a palpação abdominal, ausculta cardiopulmonar sem alterações,
15 linfonodos discretamente reativos, temperatura dentro dos parâmetros de normalidade para a
16 espécie.

17 Foram realizados exames complementares para determinar o estadiamento clínico. As
18 alterações observadas no hemograma foram anemia normocítica normocrômica com valores de
19 hematócrito 24% (referência 24-46%), hemácias $3.75 \times 10^6/\mu\text{l}$ (referência $5.0-10.0 \times 10^6/\mu\text{l}$),
20 hemoglobina 8 g/dL (referência 14-18 g/dL), VCM: 63,7 fL (referência 60-77 fL) e CHCM
21 33,5 g/dL (referência 31-36g/dL). Na bioquímica sérica, as alterações foram azotemia discreta
22 com valores de creatinina 1,6 g/dL (referência 0,5-1,5 g/dL) e ureia 146,7 mg/dL (referência
23 21.4-59.92 mg/dL). A dosagem de albumina, alanina aminotransferase (ALT), aspartato
24 aminotransferase (AST), gama glutamil transferase (GGT), fósforo e proteína total estavam
25 dentro dos parâmetros normais considerados para a espécie.

1 As radiografias torácicas em três projeções (lâtero-lateral direita, esquerda e ventro-
2 dorsal), não foram verificadas alterações significativas, apenas remodelamento da silhueta
3 cardíaca e opacificação brônquio intersticial (senescência). A radiografia do membro pélvico
4 esquerdo nas projeções médio lateral e ventro dorsal (devido à rigidez do membro) revelou
5 presença de fratura patológica em diáfise femoral, exacerbada proliferação periosteal osteofítica
6 com intensa lise óssea em foco de fratura e áreas radioluscentes com aspecto de osteopenia em
7 diáfise femoral (Figura 1). Além disso, foi observado aumento de volume e opacidade em
8 tecidos moles em toda extensão do osso fêmur com áreas de mineralização adjacente à região
9 de fratura. Ultrassonografia abdominal não revelou alterações significativas, apenas aumento
10 na ecogenicidade das corticais renais sugestivo de senescência.

11



12

13 Figura 1: radiografias médio-lateral e crânio-caudal do membro
14 pélvico esquerdo de cadela, Poodle, 11 anos previamente
15 diagnosticada com adenocarcinoma mamário escamoso. Figura 1.A
16 – Observar fratura patológica e sinais radiográficos sugestivos de

1 processo neoplásico em diáfise femoral. Figura 1.B – Lesão mista
2 com áreas de intensa lise e proliferação osteofítica com perda de
3 continuidade do eixo ósseo longitudinal com desvio medial (fratura),
4 aumento de volume e opacidade dos tecidos moles no fêmur,
5 configurando lesão óssea agressiva.

6
7 Nesta segunda avaliação, solicitou-se exame citológico (coletado por meio de PAAF)
8 da alteração óssea radiograficamente identificada. Na análise citológica visualizou-se conteúdo
9 moderadamente celular, imerso em fundo de lâmina amorfo e fracamente eosinofílico (Figura
10 2A). Observou-se intensa quantidade de escamas e células epiteliais escamosas, graus variados
11 de queratinização, bem diferenciada, fracamente agrupadas e por vezes isoladas. Estas se
12 caracterizavam como anguladas a discretamente arredondadas com os núcleos grandes e
13 cromatina grosseira e rendilhada, nucléolos evidentes e por vezes múltiplos. O citoplasma era
14 moderadamente basofílico, amplo e por vezes projetável com intensa vacuolização perinuclear,
15 bem como moderada anisocitose e anisocariose. Diante dos achados do exame citológico
16 sugeriu-se o diagnóstico de neoplasia maligna com diferenciação escamosa.

17 Devido ao estadiamento clínico avançado da paciente, o procedimento cirúrgico
18 proposto foi hemipelvectomy parcial e o material encaminhado para análise histopatológica.

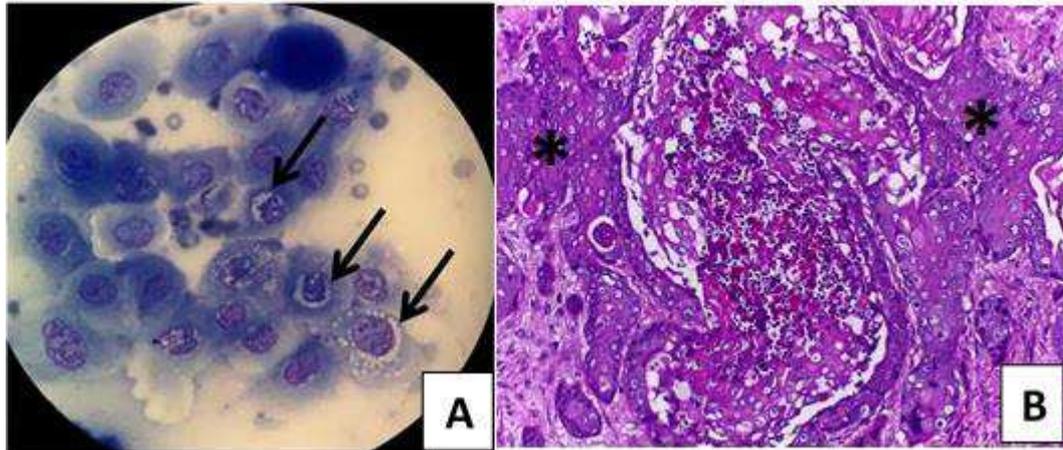
19 Nas seções histopatológicas do aumento de volume no membro pélvico esquerdo, a
20 massa tumoral apresentava-se não encapsulada, infiltrativa e mal delimitada, constituída por
21 proliferação carcinomatosa formando lóbulos de tamanhos variados contendo arranjos acinares
22 apoiados em moderado estroma fibrovascular circundado com abundante desmoplasia (Figura
23 2B). Os ácinos eram revestidos por até 10 camadas de células poligonais e arredondadas com
24 limites bem precisos e citoplasma amplo e eosinofílico. Os núcleos eram arredondados com
25 cromatina frouxa e nucléolos evidentes. Presença de pleomorfismo moderado e não foram

1 observadas figuras de mitose nas secções analisadas. Alguns lóbulos apresentavam acentuada
2 necrose central. Observou-se também diferenciação escamosa multifocal e acentuada,
3 organizados em formações trabeculares. Na luz de vasos sanguíneos, havia acentuada
4 quantidade de êmbolos tumorais.

5 Na análise histopatológica do fragmento ósseo do fêmur, foi observada neoformação
6 expansiva e não delimitada, caracterizada por ilhas, trabéculas e ocasionalmente, observou-se
7 agrupamentos com centro exibindo acentuada necrose, adquirindo aspecto semelhante a cistos.
8 As células carcinomatosas foram caracterizadas por apresentarem citoplasma amplo,
9 eosinofílico e poliédrico. Núcleos grandes, cromatina intensamente frouxa e evidenciação
10 nucleolar. Na periferia, notou-se camada simples de células basaloídes, apresentando
11 citoplasma escasso, núcleos achatados, cromatina vesiculosa e evidenciação nucleolar. No
12 parênquima ósseo remanescente, observou-se área focal extensa de necrose e acentuado
13 estreitamento das trabéculas ósseas. Presença de moderado pleomorfismo e o número de
14 mitoses foi 1 em 10 campos de grande aumento. No linfonodo poplíteo esquerdo, que foi
15 retirado juntamente com o membro, foi observado perda de arquitetura por acentuado infiltrado
16 neoplásico semelhante ao descrito no membro posterior esquerdo.

17 Com base nesses achados, juntamente com o histórico do paciente, foi estabelecido o
18 diagnóstico de metástase de carcinoma adenoescamoso em linfonodo e fêmur com
19 envolvimento circunferencial da musculatura adjacente.

20

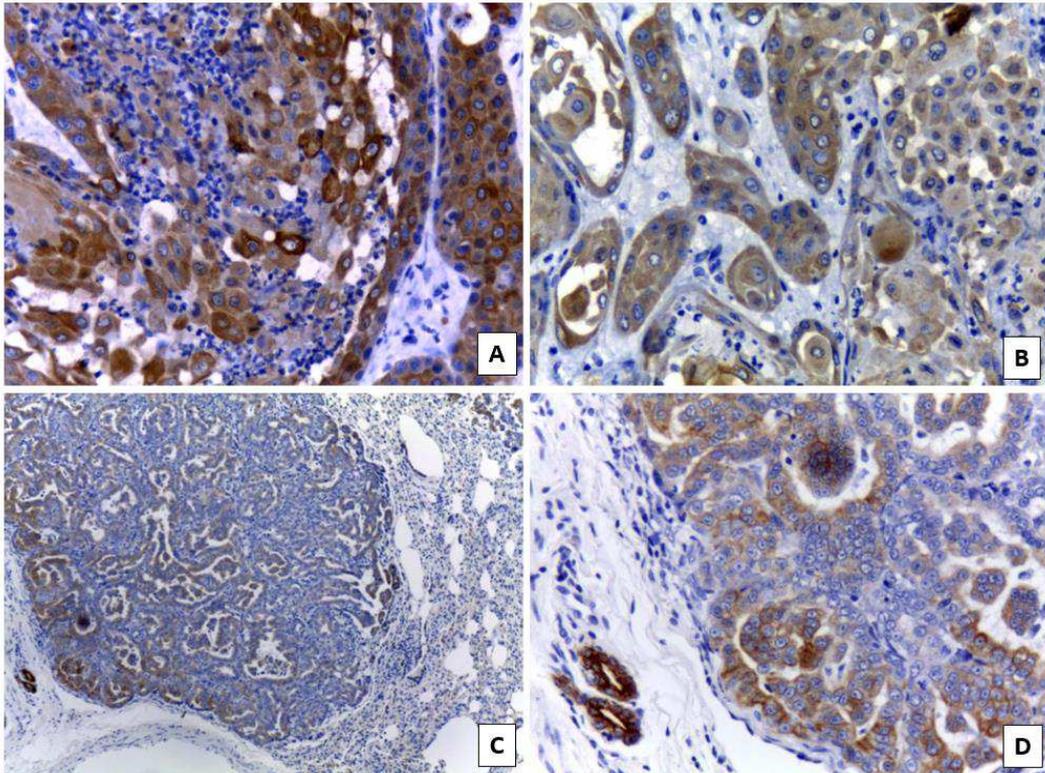


1
2
3
4
5
6
7
8
9
10

Figura 2. Fotomicrografia de amostra de análise citológica de carcinoma mamário adenoescamoso em uma cadela SRD, 11 anos. Figura 2.A – Citologia - Osso. Aspirado citológico evidenciando agregado de células escamosas com citoplasma basofílico, cromatina grosseira e vacuolização perinuclear (setas pretas) método de Diff Quick (Panótico Rápido®). Figura 2.B – Histopatológico - Osso. Células epiteliais escamosas neoplásicas formando ilhas e trabéculas circundando centro necrótico contendo ocasionais células neoplásicas (asteriscos). [Bar= 25 µm]. Obj. 400x, hematoxilina-eosina (HE).

11
12
13
14
15
16
17
18

Foi realizado painel imuno-histoquímico para CK Pan (filamentos intermediários de células epiteliais, clone AE1/AE3) (Figura 3A), CK de alto peso molecular (queratina alto peso molecular, marcador de epitélio escamoso e ductal, clone 34betaE12) (Figura 3B) e CK5 (queratina de alto peso molecular, clone XM26), na qual todas exibiram imunomarcações positivas para as células neoplásicas da massa tumoral localizada no membro pélvico esquerdo. Adicionalmente, foi utilizado o marcador CK7, (marcador de epitélio ductal, glandular, escamoso superficial e de transição, clone OV-TL12/30) (Figura 3C e 3D), mostrando-se negativo na amostra do membro pélvico e positivo no parênquima pulmonar.



1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

Figura 3. Fotomicrografia de painel imuno-histoquímico para carcinoma mamário adenoescamoso em cadela SRD, 11 anos, complexo de polímero ligado a peroxidase, Hematoxilina de Harris: Figura 3.A. Seção histológica da metástase em membro pélvico esquerdo exibindo forte imunomarcaçã em marrom para o anticorpo AE1AE3, obj 40x. Figura 3.B. Seção histológica da metástase para o membro posterior apresentando forte imunomarcaçã em marrom para o anticorpo 32betaE12, obj. 40x. Figura 3.C. Seção histológica de metástase pulmonar exibindo imunomarcaçã para o anticorpo CK7, obj. 4x. Figura 3.D. Detalhe da intensa imunomarcaçã da metástase pulmonar, obj. 40x.

12

13

14

15

Quatro semanas após a cirurgia, a paciente retornou apática, apresentando dispneia, inapetência e mucosas pálidas. No hemograma foram observados diversas alterações, dentre elas, anemia normocítica normocrômica com hematócrito de 15.5% (referência: 24-26%), hemácias $2.28 \times 10^6/\mu\text{l}$ (referência $5.0\text{-}10.0 \times 10^6/\mu\text{l}$), hemoglobina 5,2 g/dL (referência 14-18

1 g/dL), VCM: 68 fL (referência: fL), CHCM 33 g/dL (referência: g/dL), leucocitose por
2 neutrofilia com valores de $13.700 \times 10^3/\mu\text{l}$ (referência $4-12 \times 10^3/\mu\text{l}$), azotemia com valores de
3 creatinina 3.5 g/dL (referência 0,5-1,5 g/dL), ureia 295.7 mg/dL (referência 21.4-59.92 mg/dL)
4 e hiperfostatemia 13.5 mg/dL (referência 2.6-6.2mg/dL) e trombocitopenia de 30.000 $\mu\text{/L}$
5 (referência 200.000 – 500.000 $\mu\text{/L}$).

6 As radiografias torácicas evidenciaram alterações sugestivas de metástase pulmonar,
7 com padrão nodular e miliar difuso. Diante dos achados clínicos e radiográficos, a paciente foi
8 submetida a eutanásia. Na necropsia foi observado na análise microscópica do parênquima
9 pulmonar o mesmo padrão descrito na massa tumoral e no osso. A sobrevivida foi de 60 dias após
10 o diagnóstico de carcinoma mamário adenoescamoso.

11

12 **DISCUSSÃO**

13 Ao contrário do homem, as metástases ósseas são consideradas raras em cães e menos
14 comuns que os tumores ósseos primários (ROSOL et al, 2003; CHUN E LORIMIER, 2003).
15 As estruturas ósseas mais frequentemente afetadas na espécie canina em carcinomas mamários
16 metastáticos são costela, coluna vertebral e fêmur, sendo a localização mais comum a região
17 metafisária dos ossos longos e corpo vertebral (DEFINO et al, 2001). De forma comparativa,
18 em mulheres afetadas por carcinoma mamário, o fêmur é um dos sítios ósseos mais afetados,
19 variando de 37% a 54% (DEFINO et al, 2001). No presente caso o fêmur foi o sítio afetado de
20 forma difusa, levando a fratura na porção diafisária. Acredita-se que a vulnerabilidade de ossos
21 longos se deve ao fato da abundância de medula óssea vermelha, podendo levar como hipótese
22 que a via de metástase foi a hematogena (DEFINO et al, 2001).

23 A citologia, levando em consideração todo esse contexto, é um exame de grande valor
24 diagnóstico, pois os resultados obtidos com o uso adequado da técnica podem ser muito
25 importantes tanto para a escolha do tratamento e rapidez na avaliação, quanto para evitar uma

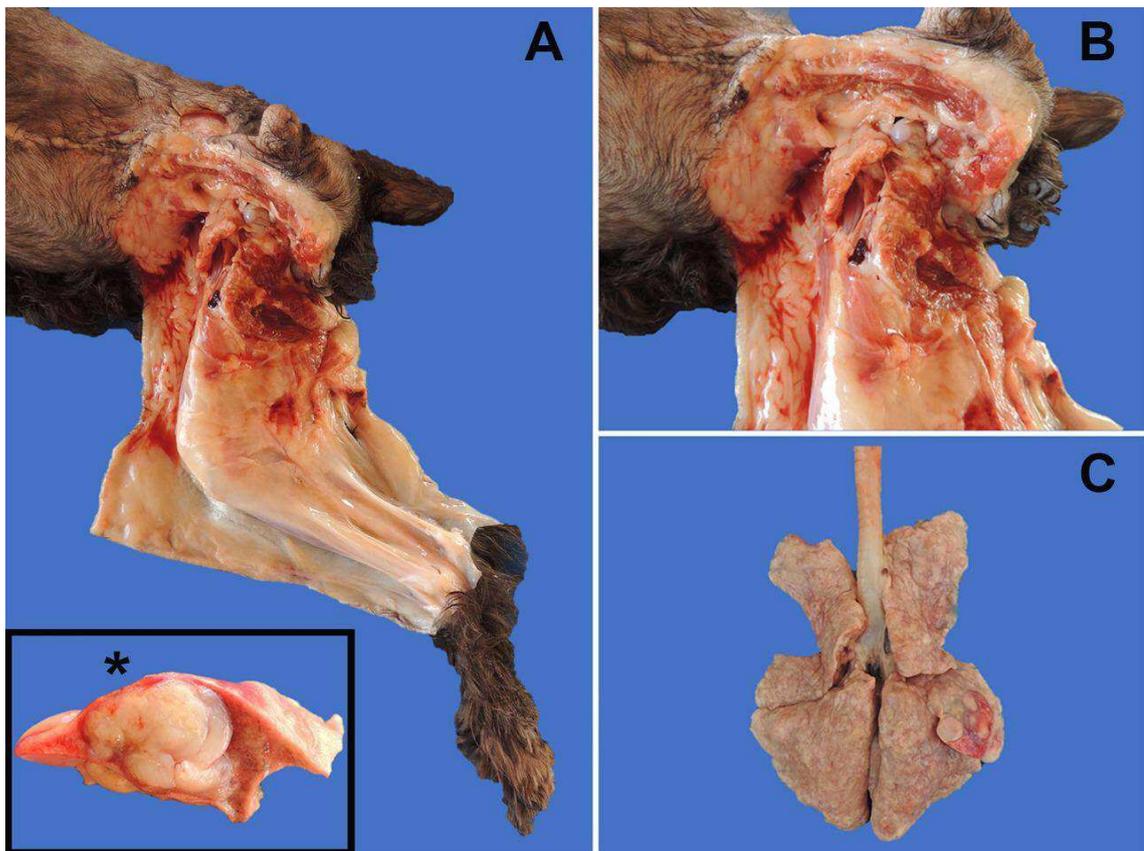
1 intervenção cirúrgica arriscada e desnecessária e se trata de um exame minimamente invasivo
2 (VENTURA et al, 2012). O exame citológico do membro pélvico esquerdo foi útil na detecção
3 do processo neoplásico de origem carcinomatosa, bem como excluir a possibilidade de outras
4 neoplasias que poderiam assumir características clínicas semelhantes, como o osteossarcoma e
5 os sarcomas de tecidos moles, como sarcoma histiocítico e neoplasias de origem muscular. Em
6 primeira instancia, devido a apresentação citológica de uma neoplasia maligna com
7 diferenciação carcinomatosa, levou em consideração a possibilidade de se tratar do carcinoma
8 de células escamosas, mas diante do aspecto macroscópico da lesão tumoral com total
9 integridade cutânea, mas com envolvimento ósseo e musculatura, foi coerente considerar a
10 existência algum tipo de neoplasia maligna com diferenciação escamosa.

11 Na análise histopatológica do membro pélvico esquerdo, nas secções do fêmur e
12 musculatura circunferencial, foi confirmada a presença da neoformação maligna com
13 diferenciação escamosa e adicionalmente com aspecto de adenocarcinoma. Devido a esses 2
14 padrões, juntamente com o histórico prévio de carcinoma mamário adenoescamoso, concluiu-
15 se que a lesão tumoral do membro pélvico esquerdo se tratava de uma metástase.

16 O carcinoma mamário adenoescamoso em cadelas, embora ofereça uma sobrevida
17 maior do que quando comparado a outros subtipos como o carcinoma anaplásico e
18 carcinosarcoma (RASOTTO et al, 2017). Esse tipo de carcinoma é considerado o subtipo
19 histopatológico que apresenta maior recidiva, reduzindo ainda mais as chances da expectativa
20 de cura e isso pode ser justificado pela característica biológica do componente metaplásico
21 escamoso que assume o comportamento bastante infiltrativo, semelhante a neoplasias a outras
22 neoplasias com diferenciação escamosa, como o carcinoma espinocelular (RASOTTO et al,
23 2017).

24 No presente relato, observou-se que a cadela apresentou metástase óssea após 13 meses
25 da remoção cirúrgica da neoplasia mamária, tempo da manifestação metastática descrita por

1 Rassoto (2017), o qual também descreveu que a taxa é de 60% (6/10) de metástases a distância
2 do carcinoma adenoescamoso, sendo sobrevida média das cadelas que apresentavam carcinoma
3 adenoescamoso de 18 meses. A metástase pulmonar foi diagnosticada após 15 meses após o
4 diagnóstico da neoplasia mamária, no momento da necropsia, corroborando com Rassoto
5 (2017). Porém a graduação do tumor mamário observada no presente estudo, mesmo com todo
6 quadro de malignidade, foi de grau II o que foi o segundo menos observado no estudo citado,
7 onde descreveram que das 10 cadelas com carcinoma adenoescamoso 10% (1/10) eram grau I,
8 20% (2/10) apresentaram grau II e 70% (7/10) eram grau III (RASSOTO et al., 2017).



9

10 Figura 4. Imagens da necropsia do animal. A/B: musculatura do membro pélvico direito
11 observam-se múltiplos nódulos amarelados e firmes medindo aproximadamente 0,5 cm
12 de diâmetro. C: Nos pulmões observam-se nódulos multifocais elevados à superfície
13 brancacentos ou amarelados que se aprofundam ao parênquima.

14

1 **CONCLUSÃO**

2 Concluiu-se que mesmo não sendo comum na rotina da clínica oncológica canina, as
3 metástases ósseas de tumores mamários podem ser inseridas como diagnósticos diferenciais
4 dentro das neoplasias mais comumente observadas nas estruturas ósseas, principalmente
5 quando se há histórico prévio de neoplasia mamária com acentuada diferenciação escamosa.
6 Também deve levar em consideração o grau de agressividade desse tipo de neoplasia
7 metastática, devido à baixa sobrevida do animal.

8

9 **DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES**

10 Não há conflito de interesses com relação a pesquisa, autoria e/ou publicação do artigo.

11

12 **FONTE DE FINANCIAMENTO**

13 Financiamento: Este trabalho foi financiado pela CAPES (Coordenação de
14 Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior).

15

16 **AGRADECIMENTOS**

17 À CAPES pelo apoio financeiro concedido aos pesquisadores da atual pesquisa. Aos
18 residentes, médicos veterinários e funcionários do Hospital Veterinário pelo apoio, paciência e
19 dedicação durante toda pesquisa.

20

21

22

23

24

25

1 REFERÊNCIAS

- 2 Akhtari M., Mansuri J, Newman KA, Guise, TM, Seth P (2008) Biology of breast cancer
3 bone metastasis. *Cancer biology & therapy*, **7**:1-9.
4
- 5 Andrade FHE, Figueiro AFC, Bersano PRO, Bissacot DZ, Rocha NS (2010) Malignant
6 mammary tumor in female dogs: environmental contaminants. *Diagnostic pathology*, **45**:01-
7 05.
8
- 9 Chun R, Lorimier LP. Update on the biology and management of canine osteosarcoma (2003)
10 *The Veterinary Clinics Small Animal Practice*, **33**:491-516.
11
- 12 Coleman RE, Guise TA, Lipton, A, Roodman GD, Berenson JR (2008) Advancing treatment
13 for metastatic bone cancer: consensus recommendations from the second cambridge conference.
14 *Clinical cancer research*, **14**:6387-6395.
15
- 16 Defino HLA, Garcia LA, Simionato LC, Matthes ACS, Bighetti S (2001) Estudo da
17 correlação entre o estadiamento clínico e as alterações esqueléticas das metástases ósseas do
18 câncer da mama. *Acta ortopédica brasileira*, **9**(1).
19
- 20 Estrela-Lima A, Araújo MSS, Costa-Neto JM, Teixeira-Carvalho A, Barrouin-Melo SM,
21 Cardoso SV, Martins-Filho AO, Serakides R e Cassali GD (2010) Immunophenotypic
22 features of tumor infiltrating lymphocytes from mammary carcinomas in female dogs
23 associated with prognostic factors and survival rates. *BMC Cancer*, **10**:256-270.
24
- 25 Hofbauer LC, Rachner T, Sing SK. Fattal attraction: why breast cancer cells home to bone
26 (2008) *Breast cancer research*, **10**:101-103.
27
- 28 Jung-Ha LEE, Jong-Hoon LEE, Hun-Young YOON, Na-Hyun KIM, Jung-Hyang SUR,
29 Soon-Wuk JEONG (2012) Hypertrophic Osteopathy Associated with Pulmonary
30 Adenosquamous Carcinoma in a Dog. *J Vet Med Sci*, **74**(5):667-72.
31
- 32 Ko CJ, Leffell DJ, McNiff JM (2009) Adenosquamous carcinoma: a report of nine cases with
33 p63 and cytokeratin 5/6 staining. *J Cutan Pathol*, **36**(4):448-452.
34
- 35 Meuten DJ. Tumors in Domestic Animals. 5th ed. Iowa State Press. 2017.
36
- 37 Misdorp W. Tumors of the mammary gland. In: Meuten DJ, ed. Tumors in Domestic
38 Animals. 4th ed. Ames, IA: Iowa State Press. 575–606. 2002.
39
- 40 Peña L, De Andre´s PJ, Clemente M, et al (2013) Prognostic value of histological grading in
41 noninflammatory canine mammary carcinomas in a prospective study with two-year follow-
42 up: relationship with clinical and histological characteristics. *Vet Pathol*, **50**(1):94–105
43
- 44 Rasotto R, Berlado D, Goldschmidt MH, Zappulli V (2017) Prognostic Significance of
45 Canine Mammary Tumor Histologic Subtypes: An Observational Cohort Study of 229 Cases.
46 *Veterinary Pathology*, **54**(4):571-578.
47

1 Rasotto R, Zappulli V, Castagnaro M, et al (2012) A retrospective study of those
2 histopathologic parameters predictive of invasion of the lymphatic system by canine
3 mammary carcinomas. *Vet Pathol*, **49**(2): 330–340.

4
5 Riccio AI, Wodajo M, Malawer M. Metastatic carcinoma of the long bones (2007) *American*
6 *family physician*, **76**:1489-1494.

7
8 Rosol TJ, Tannehill-Gregg SH, Leroy BE, Mandl S, Contag CH (2003) Animal models of
9 bone metastasis. *Cancer*, **97**(suppl3):748-757.

10
11 Simon D, Schoenrock D, Nolte I, Baumgärtner W, Barron R, Mischke R (2009) Cytologic
12 examination of fine-needle aspirates from mammary gland tumors in the dog: diagnostic
13 accuracy with comparison to histopathology and association with postoperative outcome. *Vet.*
14 *Clin. Pathol*, **38**:521-528.

15
16 Sorenmo KU, Worley DR, Goldschmidt MH (2013) Tumors of the mammary gland. In:
17 Saunders DV, ed. Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology. 5th ed. St
18 Louis, MO: Saunders, 538–556. 2013.

19
20 Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization classification of tumours (2003)
21 Pathology and genetics. Tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press.

22
23 Ventura RFA, Colodel MM, Rocha NS (2012) Exame citológico em medicina veterinária:
24 estudo retrospectivo de 11.468 casos (1994-2008). *Pesquisa Veterinária Brasileira*,
25 **32**(11):1169-1173.

26
27 Virk MS, Lieberman JR (2007) Tumor metastasis to bone. *Arthritis research & therapy*, **9**
28 (suppl1),s5.

29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43

CONCLUSÃO GERAL

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16

Com esse trabalho foi possível descrever a frequência das síndromes paraneoplásicas em cadelas com carcinoma mamário e relatar um caso de metástase óssea e pulmonar de carcinoma adenoescamoso mamário em uma cadela atendidas no setor de Clínica Médica de Pequenos Animais do Hospital Veterinário Universitário Prof. Dr. Ivon Macêdo Tabosa, constatando também que esse é um tipo de neoplasia frequente na rotina clínica.

As síndromes paraneoplásicas relacionadas ao carcinoma mamário são responsáveis por alterações hematológicas e bioquímicas, hepáticas e renais, que podem acometer diversos órgãos fazendo que esses apresentem grande variedade de sinais clínicos, sendo assim de grande importância uma melhor avaliação clínica dos animais com esse tipo de neoplasia para uma identificação precoce dessas alterações e instituição de protocolo terapêutico adequado, além da determinação do prognóstico.

Mesmo que não seja comum dentro da rotina clínica, as metástases ósseas de tumores mamários podem ser inseridas como diagnósticos diferenciais dentro das neoplasias mais comumente observadas nas estruturas ósseas.