

MÉTODOS CONTRACEPTIVOS E SUA RELAÇÃO COM NEOPLASIAS MAMÁRIAS EM CADELAS¹

CONTRACEPTIVE METHODS AND THEIR RELATIONSHIP WITH MAMMARY NEOPLASMS IN DOG FEMALE

Kesley Ziméria Dias Dutra Rios²

Layeska Harrylla Rodrigues Martins³

Rosana Damasceno Pires Domiciano⁴

RESUMO

As neoplasias mamárias em cadelas são nodulações comuns em fêmeas férteis, as quais podem estar diretamente relacionadas ao uso indiscriminado de contraceptivos hormonais. Essa enfermidade afeta diretamente as glândulas mamárias e a sobrevivência do animal. Para diagnóstico, é necessário o exame físico e realização de exames complementares. O tratamento na maioria dos casos consiste na intervenção cirúrgica seguida de tratamento quimioterápico. Neste trabalho, foi apresentado um relato de caso de uma paciente atendida na Clínica Escola Veterinária da Faculdade de Inhumas - FacMais. A paciente era uma cadela, sem raça definida, com 14 anos, pesando 7,300 kg, sem histórico médico anterior e residente na cidade de Trindade/GO. Esta fêmea apresentava uma neoplasia que abrangia as glândulas mamárias nas regiões inguinal e abdominal caudal esquerda, tendo sido submetida a nodulectomia das mamas e ovariosalpingohisterectomia.

Palavras-chave: Contraceptivos hormonais; Neoplasia mamária; Ovariosalpingohisterectomia.

ABSTRACT

Mammary neoplasms dog females are common nodules in fertile females, which may be directly related to the indiscriminate use of hormonal contraceptives. This disease directly affects the mammary glands and the animal's survival. For diagnosis, a physical examination and additional tests are necessary. Treatment in most cases consists of surgical intervention followed by chemotherapy treatment. In this work, a case report of a patient treated at the Veterinary School Clinic of the Faculty of Inhumas - FacMais was presented. The patient was a mixed breed dog, 14 years old, weighing 7,300 kg, with no previous medical history and residing in the city of Trindade/GO. This female had a neoplasm that covered the mammary glands in the inguinal and left caudal abdominal regions, having undergone breast lumpectomy and ovariosalpingohysterectomy.

Keywords: Hormonal contraceptives; Breast neoplasm; Ovariosalpingohysterectomy.

¹ Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Inhumas FacMais, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária, no segundo semestre de 2023.

² Acadêmico(a) do 10º Período do curso de Medicina Veterinária pela Faculdade de Inhumas. E-mail: kesleyrios@aluno.facmais.edu.br

³ Acadêmico(a) do 10º Período do curso de Medicina Veterinária pela Faculdade de Inhumas. E-mail: layeskarodrigues@aluno.facmais.edu.br

⁴ Professor(a)-Orientador(a). Médica Veterinária. Mestre em Ciência Animal. Docente da Faculdade de Inhumas. E-mail: rosanadamasceno@facmais.edu.br

1 INTRODUÇÃO

O aumento crescente do número de animais domésticos ocasiona, nos dias atuais, uma superpopulação de animais de companhia nas ruas e nos lares. Esse aumento ocorre por alguns fatores, tais como: integração dos animais no ambiente familiar, melhor condição financeira das classes sociais e a mudança frequente de pessoas para a zona rural onde já existe o costume de possuir uma maior quantidade de animais de estimação (Mota-Rojas *et al.*, 2021). O aglomerado de animais em um local leva aos maus tratos e abandono (ato proibido pela Lei Federal 14.064/20), estresse e propagação de doenças (Perdomo; Padilla; Dewitte, 2021; Taraciuk *et al.*, 2020).

Existem métodos para realizar o controle da população de cães, em conformidade com o bem estar animal, que ocasiona a diminuição da quantidade de animais abandonados oriundos da procriação indesejada e prevenindo doenças de origem reprodutiva (Wongsaengchan; Mckeegan, 2019). Dentro os métodos contraceptivos existentes para controle sexual em cadelas inteiras, tem-se a contracepção farmacológica e a contracepção cirúrgica como as mais comuns (Paliy *et al.*, 2021).

A terapia com hormônios esteróides é o método de contracepção utilizado com mais frequência em cadelas férteis. Estes têm uma atuação bem relevante no câncer de mama podendo levar ao início e progressão carcinogênica elevando as probabilidades do animal desenvolver a doença em mais de 50% (Torres; Iturriaga; Cruz, 2021; Bilyi *et al.*, 2021). Já a contracepção cirúrgica, ovariosalpingohisterectomia (OSH) conhecida como castração de cadelas, ocorre através da remoção total dos ovários, trompas uterinas e útero. Além da esterilização, esse procedimento traz diversos benefícios como diminuição dos riscos de doenças infecciosas e vasculares, traumas, doenças reprodutivas e tumores mamários (Wongsaengchan; Mckeegan, 2019).

O câncer de mama em cadelas férteis é extremamente comum e é caracterizado por tumores firmes e nodulares, que surgem a partir do crescimento anormal de vários tipos de células e matriz extracelular. Na prática, quando uma nodulação é maior que três centímetros, é sugerido pesquisa para tumoração maligna (Torres; Iturriaga; Cruz, 2021; Bilyi *et al.*, 2021; Oliveira *et al.*, 2022). Esta patologia é multifatorial e a cura é um obstáculo pois existem grandes possibilidades de reaparecimento dos nódulos malignos no sítio primário e metástases à distância (Nadhiya *et al.*, 2020; Pazo Fariñas; Valentim; Quintas, 2019). Até o momento o tratamento mais eficaz para neoplasias mamárias é a remoção total das glândulas acometidas com uma boa margem de segurança juntamente com a retirada de toda cadeia de linfonodos sentinelas, associado à terapias adicionais de quimioterapia e radioterapia, obtendo assim maior chance de controle da doença (Thumser-Henner; Nytko; Bley, 2020).

2 DESENVOLVIMENTO

Em razão do grande aumento do número de animais de companhia no ambiente familiar, uma das principais preocupações dos tutores é em relação ao controle reprodutivo, haja vista que nem todos os tutores têm interesse em deixar seus animais procriarem. Contudo, existem dois métodos de controle reprodutivo: hormonal ou procedimento cirúrgico.

A contracepção hormonal, é realizada sem a indicação do Médico Veterinário por ser um produto que não exige receituário específico e por ser de fácil aquisição, tornou-se popular entre os tutores independentemente do poder aquisitivo (Lima *et al.*, 2022). Ela é formulada à base de hormônios sexuais como estradiol e estrogênio e tem por objetivo retardar o período fértil das cadelas (Wongsaengchan; Mckeegan, 2019; Sala *et al.*, 2021). Contudo, foi sancionada a Lei nº 21.910, que proíbe medicamentos anti-cio para caninos e felinos em Goiás, no dia 03 de maio. De acordo com a Lei, ficam proibidas a comercialização e o uso de medicamentos “anti-cio” para espécies caninas e felinas domésticas ou domesticadas no âmbito do Estado de Goiás. A exceção se aplica no caso da medicação ser prescrita por um médico-veterinário, nessa circunstância a comercialização do medicamento poderá ser realizada (Goiás, 2023).

O procedimento cirúrgico é outra forma de controle reprodutivo, porém, muito mais segura e eficaz. A técnica operatória utilizada é chamada de OSH (Lima *et al.*, 2022). Esta intervenção é conhecida popularmente como castração e deve ser realizada por um profissional Médico Veterinário. O procedimento consiste na remoção cirúrgica dos ovários, trompas uterinas e útero, tornando assim a cadela estéril (Wongsaengchan; Mckeegan, 2019). A decisão de qual método será realizado pode ser influenciado por fatores financeiros, educacionais, facilidade de parto e idade do animal (Lima *et al.*, 2022).

Apesar de frequentemente utilizados, os contraceptivos hormonais desencadeiam muitas dúvidas relacionadas ao diagnóstico das alterações no sistema reprodutivo de cadelas férteis (Paliy *et al.*, 2021). Os hormônios são causadores ativos de todos os processos que ocorrem no corpo do animal, sendo possível quantificar a presença de hormônios no sangue para diagnóstico de doenças (Yulchiyev; Narziyev, 2022). Segundo Torres, Iturriaga e Cruz (2021), algumas alterações neoplásicas encontradas em cadelas são de origem hormonal onde as neoplasias mamárias são frequentemente observadas e diagnosticadas.

As neoplasias mamárias são muito difundidas em cadelas com níveis altos de hormônios sexuais no sangue (Yulchiyev; Narziyev, 2022), contudo, avalia-se também outros parâmetros que aumentam o risco para o desenvolvimento de neoplasias, tais como a idade, o escore de condição corporal e se a cadela é castrada ou não, esta última informação é extremamente relevante tendo em vista que a maior quantidade de cadelas acometidas por essa doença são as que não foram submetidas a cirurgia de OSH (Santos *et al.*, 2020). Esta patologia tem se tornado cada vez mais comum e prevalente em cadelas, aumentando consideravelmente a probabilidade de tumores malignos quando se tem nódulos maiores que três centímetros (Oliveira *et al.*, 2022). Em relação ao câncer de glândula mamária a probabilidade aumenta em cerca de 50% a 60% com o uso de contraceptivos hormonais (Bilyi *et al.*, 2021).

Os hormônios sexuais, como o estradiol e estrogênio, são extremamente relevantes quando se trata dos fatores carcinogênicos, podendo induzir a iniciação, promoção e progressão carcinogênica (Torres; Iturriaga; Cruz, 2021). O estrogênio tem sido reconhecido como um dos principais fatores de carcinogênese mamária em cadelas. Em ambas as espécies, o risco de tumores mamários está diretamente relacionado à duração da exposição ao tecido mamário a estrogênios biodisponíveis (Sorenmo *et al.*, 2019). Evidências relatadas em estudos da relação dos estrogênios e a carcinogênese mamária, constam que os estrogênios realizam ligações aos receptores de estrogênio (ER) da glândula canina normal, causando várias mudanças no padrão de expressão da ER no processo de progressão neoplásica (Canadas-Sousa *et al.*, 2019). Além das alterações causadas pela ligação ao receptor de

estrogênio, também foram relatados efeitos independentes do receptor. Após a ligação ao receptor o estrogênio inicia uma sequência de eventos moleculares resultando em transcrição de genes responsivos ao estrogênio (ERGs) causando o aumento da expressão de genes positivos reguladores de proliferação, que gera o aumento da divisão celular, facilitando o crescimento contínuo e promovendo mutações espontâneas adicionais (Sorenmo *et al.*, 2019).

Estudos também confirmam níveis séricos mais elevados de estrogênio em cadelas com câncer de mama do que controles pareados por idade em cadelas sadias (Sorenmo *et al.*, 2019). Vale ressaltar que a administração de progestágenos sintéticos em cadelas aumenta o número de receptores de estrogênio e progesterona causando espessamento do endométrio. Desta forma, uma única aplicação de anticoncepcionais injetáveis em cadelas pode ser capaz de causar alterações patológicas no sistema reprodutivo (Sala *et al.*, 2021). O estradiol por sua vez é sintetizado nos ovários onde, altas concentrações de estradiol e alguns de seus precursores hormonais, têm sido descritos em tecidos de tumores mamários malignos e, os efeitos genômicos do estradiol modulam a transcrição gênica, que desencadeiam efeitos rápidos após a ligação dos receptores (Torres; Iturriaga; Cruz, 2021). Essas características hormonais reforçam a importância dos estrogênios e do estradiol na carcinogênese mamária canina (Canadas-Sousa *et al.*, 2019).

Beaudu-Lange *et al.* (2021) relata que em uma população de cadelas com baixa taxa de esterilização ou esterilização tardia, cerca de 35% delas desenvolveram tumores mamários, o que acabou levando a óbito metade das cadelas acometidas. Neste caso a porcentagem diminui consideravelmente em cadelas castradas precocemente. Foi observado que o câncer de mama foi o câncer mais prevalente em cadelas inteiras com taxa de mortalidade de 50%, porém as cadelas castradas precocemente que foram acometidas, sobreviveram ao câncer de mama. A mesma redução de mortalidade é observada quando trata-se de cadelas castradas precocemente e as castradas tardiamente, no qual as fêmeas castradas precocemente tiveram metade da probabilidade de vir a óbito pela doença quando comparado às fêmeas que foram castradas tardiamente.

Dessa forma Wongsangchan e McKeegan (2019), afirmam que o método mais indicado é a castração que traz um aumento de 26,3% na expectativa de vida em cadelas, redução do risco de doenças infecciosas e vasculares, traumas, doenças reprodutivas e tumores mamários - que é comum em 3,4% das fêmeas férteis - sendo reduzido a 0,5% com a castração antes da puberdade. Beaudu-Lange *et al.* (2021) ressalta que a esterilização está associada a uma melhor sobrevivência das cadelas ao câncer de mama.

Quando realizada antes do primeiro cio, a OSH leva a uma redução significativa de ocorrer o câncer de mama (Torres; Iturriaga; Cruz, 2021). Neste caso, é importante levar em consideração que, antes do primeiro cio, a cadela ainda não está com o sistema reprodutivo 100% maduro (Rota *et al.*, 2020). Mesmo que realizada após os dois anos de idade, a castração gera além da esterilização e prevenção de doenças, benefícios como a redução do risco de incontinência urinária e a mortalidade por conta de distúrbios reprodutivos, levando ao bem estar animal podendo prolongar a expectativa de vida das cadelas (Beaudu-Lange *et al.*, 2021).

3 METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão qualitativa sobre métodos contraceptivos e sua relação com neoplasias mamárias em cadelas, entre 2019 e 2023. Foram feitas leituras e análises de artigos para uma melhor compreensão. Para alcançar o objetivo proposto, elegeu-se a seguinte questão norteadora: a aplicação de hormônios é o melhor método contraceptivo para cadelas inteiras?

A busca iniciou-se a partir do mês de março do ano de 2023. Os critérios de inclusão elencados foram para os artigos publicados entre os anos de 2019 até os dias atuais, em inglês e para os artigos originais que abordassem a temática; foram excluídos estudos de revisão bibliográfica, livros, trabalhos de conclusão de curso, e outros que não contribuíram com informações satisfatórias sobre a temática abordada, bem como no formato, objetivo ou data. Para relacionar os descritores foram utilizados o operador booleano AND e OR com uso das expressões: *cancer mammary in dog female*; *contraceptive for dog female*; *mammary neoplasia in dog*.

Efetuiu-se primeiramente a leitura dos artigos pesquisados. Posteriormente, os artigos selecionados foram analisados detalhadamente, de forma crítica e imparcial, procurando explicações para os resultados diferentes ou conflitantes nos diferentes estudos.

Dessa forma, para a seleção dos estudos foram seguidas as seguintes etapas: leitura dos títulos de todos os artigos encontrados; leitura dos resumos da pré-seleção, de acordo com critérios de inclusão e exclusão; leitura na íntegra, dos artigos da amostra parcial; exploração dos artigos; codificação dos conteúdos relevantes por meio da compilação dos dados extraídos e apresentação dos resultados a partir de categorias identificadas no material pesquisado.

4 RELATO DE CASO

O presente relato de caso se refere a uma cadela de nome Belinha (Imagem 1), sem raça definida, com 14 anos, inteira, porte médio e pelagem preta, pesando 7,300 Kg. O animal deu entrada na Clínica Escola Veterinária FacMais de Inhumas-GO, no dia 12 de setembro de 2023 com a queixa principal de um nódulo mamário. Durante a anamnese, a tutora relatou o surgimento de um nódulo na região mamária (Imagem 2), com crescimento progressivo, há cerca de um ano. Ao ser questionada sobre o ciclo da paciente, ela relatou que era regular, contudo era frequente o uso de contraceptivo injetável (duas vezes ao ano). Após o surgimento do nódulo, não houve mais a aplicação do anti cio. A paciente não possui histórico de gestação e parto. Houve também queixa de uma tosse seca não produtiva frequente e uso de xarope antialérgico infantil durante as crises.

Imagem 1 - Paciente Belinha



Fonte: Arquivo pessoal.

Imagem 2 - Nódulo mamário



Fonte: Arquivo pessoal.

A paciente não tinha cartão de vacina. A tutora afirmou que a única imunização era a da campanha antirrábica, que estava em atraso e não fazia uso de vermífugos. A cadela apresentava normorexia, normodipsia, normúria, normoquesia e se alimentava de alimento comercial seco da marca Premium®. Ela se apresentava ativa e, na sua moradia, tinha acesso apenas a cerâmica. Convivia com outro cão, macho e saudável. Os banhos eram feitos em casa num intervalo de mais ou menos de 15 dias.

Ao exame físico a paciente apresentou uma seborreia intensa, com presença de alopecia em algumas regiões do corpo, sendo que a tutora relatou que ela nasceu com essas falhas na pelagem; sem prurido; ausência de ectoparasitas; mucosa oral normocorada; tempo de preenchimento capilar (TPC) de três segundos; ausência de secreção vulvar; sem dor abdominal a palpação, porém a tutora relatou que a paciente sentia dor abdominal esporadicamente. Foi identificado um nódulo que abrangia a mama esquerda abdominal caudal (M4) e a mama esquerda inguinal (M5), nos mamilos das duas mamas havia secreções purulentas. O nódulo apresentava o tamanho similar de uma laranja pequena, de consistência firme, não aderido à musculatura, não ulcerado e sem aumento de temperatura no local.

Foi solicitado hemograma completo (Quadro 1) e análises bioquímicas (Quadro 2). Nas regiões com alopecia, realizou-se o parasitológico de pele através do raspado. Foi executada a técnica de citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) em várias regiões do nódulo.

Quadro 1 - Exames de hemograma e leucograma realizados no dia 12/09/2023.

HEMOGRAMA			LEUCOGRAMA		
	Valores encontrados 1º exame 12/09/23	Valores de referência		Valores encontrados 1º exame 12/09/23	Valores de referência
Eritrócitos	5,1	5,7 - 7,4 x 10 ⁶ /ul	Leucócitos	10	6 - 16 x 10 ³ /ul
Hemoglobina	11	14 - 18 g/dl		Relativo	Absoluto
Hematócrito	33	38 - 47%	Segmentados	85	8500
VGM	65	63 - 77 fl	Linfócitos	7	700
CHCM	32	31-35 g/dl	Monócitos	5	500
Reticulócitos	0	0 - 1 %	Eosinófilos	3	300
Plaquetas	1,4	2 - 5 x 10 ³ /ul	Basófilos	-	-
			Bastonetes	0	0
			Proteínas Plasmáticas	7,2	6,0 - 8,0 g/l

Fonte: Arquivo pessoal.

Quadro 2 - Exame bioquímicos realizados no dia 12/09/2023.

BIOQUÍMICAS		
	Valores encontrados 1º exame 12/09/23	Valores de referência
GLU	85 mg/dL	70 - 143
CREA	0,6 mg/dL	0,5 - 1,8
BUN	16 mg/dL	7 a 27
BUN/CREA	26	-
TP	11,0 g/dL	5,2 - 8,2
ALB	2,6 g/dL	2,2 - 3,9
GLOB	8,4 g/dL	2,5 - 4,5
ALB/GLOB	0,3	-

Fonte: Arquivo pessoal.

Observou-se no hemograma alterações na série vermelha (anemia normocítica normocrômica), alterações de plaquetas (trombocitopenia), alterações leucocitárias (leucopenia) indicando uma possível hemoparasitose e alterações bioquímicas de proteínas totais e globulinas acima do valor de referência. Na lâmina de raspado de pele foi identificado presença de bactérias, ausência de ácaros ou fungos e, na CAAF o resultado foi inconclusivo para as amostras analisadas.

Deste modo iniciou-se o tratamento de forma presuntiva para hemoparasitose pois a paciente não tinha condições de passar por um procedimento cirúrgico com esta doença. Para tanto, foi prescrito Doxiciclina 100mg 1 comprimido 2 vezes ao dia por 5 dias, e após 1 comprimido 1 vez ao dia por mais 16 dias, Eritros Tabs® 1 tablete 1 vez ao dia até finalizar o frasco, Promun Dog Tabs® 2 tabletes 1 vez ao dia até finalizar o frasco e Silimarina 1 comprimido 1 vez ao dia, de meio dia por 30 dias. Em relação à pele, foi receitado sabonete de Enxofre e shampoo com Clorexidina a cada banho, ambos de uso contínuo e, para a tosse Tussedán Xarope® 5 ml de 8 em 8 horas de uso contínuo.

Após 23 dias de tratamento solicitou-se novamente os exames de hemograma completo (Quadro 3), creatinina e alanina aminotransferase (ALT) (Quadro 4), para acompanhamento do tratamento e como requisito pré cirúrgico.

Quadro 3 - Exames de hemograma e leucograma realizados no dia 05/10/2023.

HEMOGRAMA			LEUCOGRAMA		
	Valores encontrados 2º exame 05/10/23	Valores de referência		Valores encontrados 2º exame 05/10/23	Valores de referência
Eritrócitos	6,04	5,7 - 7,4 x 10 ⁶ /ul	Leucócitos	12.100	6 - 16 x 10 ³ /ul
Hemoglobina	14,2	14 - 18 g/dl	Segmentados	67	65-80% (3300-12800)
Hematócrito	41	38 - 47%	Linfócitos	23	13-40% (780-6400)
VGM	67,88	63 - 77 fl	Monócitos	2	1 - 6% (60-960)
CHCM	23,5	31-35 g/dl	Eosinófilos	7	1 - 9% (60-1440)
Reticulócitos	0	0 - 1 %	Basófilos	1	0%
Plaquetas	130 mil	2 - 5 x 10 ³ /ul	Bastonetes	0	0 - 1% (0-160)
			Proteínas plasmáticas	11	6,0 - 8,0 g/l

Fonte: Arquivo pessoal.

Quadro 4 - Exame bioquímicos realizados no dia 05/10/2023.

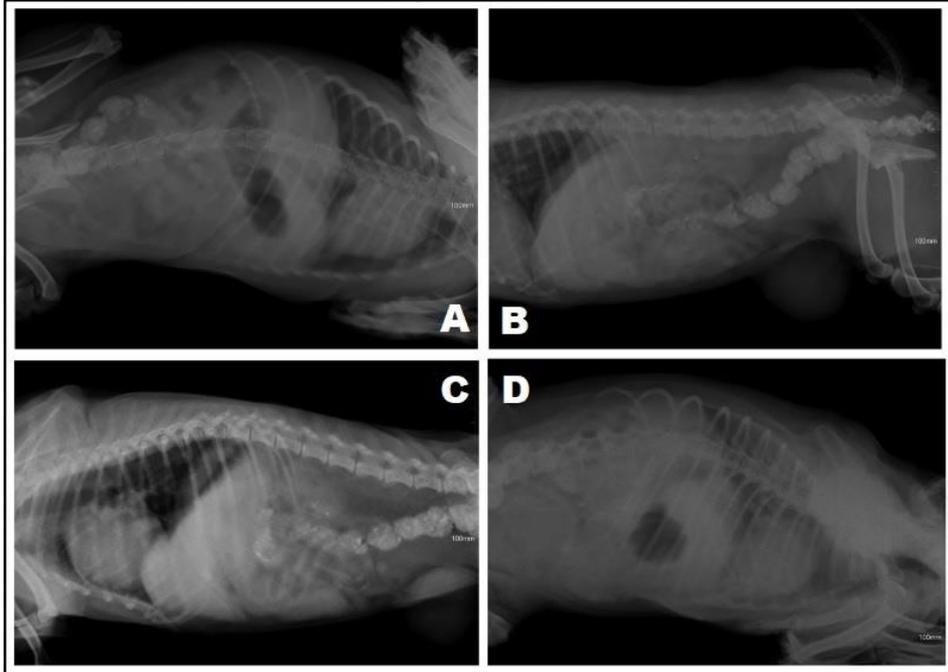
BIOQUÍMICAS		
	Valores encontrados 2º exame 05/10/23	Valores de referência
ALT	59,8	10 - 125
CREA	0,64	0,5 - 1,8

Fonte: Arquivo pessoal.

Os resultados foram melhores e a série vermelha normalizou-se, porém o resultado do plaquetograma não foi satisfatório. A tutora recebeu a orientação de continuar o tratamento até finalizar o antibiótico e foi programada a cirurgia para o dia 10/10/2023.

Na data da cirurgia, a paciente chegou e foi encaminhada para realização de exames radiográficos para verificação de metástases, o qual teve como resultado negativo. Porém foi observado nas imagens alteração cardíaca (cardiomegalia), o que pode justificar a tosse recorrente do animal (Imagem 3).

Imagem 3 - Exames radiográficos para verificação de metástases.



Cadela. A. Exame radiográfico na posição dorso ventral. B. Exame radiográfico na posição latero lateral. C. Exame radiográfico na posição ventro dorsal. D. Exame radiográfico na posição dorso ventral. Nas imagens A,C e D é possível observar a cardiomegalia. **Fonte:** Arquivo pessoal.

No mesmo dia foi decidido juntamente com a equipe de veterinários responsáveis pela cirurgia, a realização da nodulectomia devido à paciente possuir idade elevada e cardiopatia, já que o exame citológico não apresentou resultado significativo para tomada de decisão. Realizou-se então a cirurgia de nodulectomia da mama esquerda abdominal caudal (M4) e da mama esquerda inguinal (M5) com boa margem de segurança, esta técnica se dá pela remoção cirúrgica de todo o nódulo. Realizou-se também o procedimento de ovariosalpingohisterectomia (OSH) que consiste na remoção total do útero e ovários. Após o procedimento cirúrgico foi administrado por via subcutânea (SC) 0,9 ml de Dexametasona 2 mg/ml na região das suturas, e 0,7 ml de Transamin® 50 mg/ml por via intravenosa (IV).

Na análise macroscópica do útero e ovários, foi observado no ovário direito um aumento de volume com presença de secreção líquida e purulenta caracterizando uma infecção que pode ter ocorrido devido ao excesso de estrogênio no organismo da paciente oriunda das aplicações de anti cio (Imagem 4).

Imagem 4 - Nódulo mamário, útero e ovários.



Fonte: Arquivo pessoal.

Na prescrição pós operatória foi indicado Meloxicam 1 mg 1 comprimido 1 vez ao dia durante 2 dias e a partir do terceiro dia administrar por mais 13 dias 1/2 do comprimido, e Dipirona 500 mg 7 gotas de 12 em 12 horas por 15 dias e para realização da limpeza da incisão cirúrgica foi receitado soro fisiológico 0,9% e Clorexidina degermante 2 vezes ao dia durante 15 dias. Manteve-se o tratamento para hemoparasitose com as medicações Gaviz V® 10 mg 1 comprimido, uma vez ao dia em jejum por 30 dias, Doxiciclina 50 mg 1 comprimido uma vez ao dia por 30 dias e Apevitin BC® 4 ml de 12 em 12 horas por 30 dias. A continuidade do tratamento para hemoparasitose, mesmo após a cirurgia, foi escolhida pois o valor das plaquetas ainda estava baixo e isso poderia dificultar o processo de cicatrização e recuperação da paciente.

O nódulo retirado foi encaminhado para exame histopatológico (Figura 1) embebido em formol a 10% tamponado. O resultado dos achados microscópicos mostrou proliferação neoplásica maligna provinda das células do epitélio da glândula mamária que apresentava-se com múltiplas formações tubulares separadas por estroma fibroso e por proliferação mioepitelial. As células neoplásicas, por vezes, rompiam a camada basal assumindo uma conformação difusa. Obtendo resultado de carcinoma tubular grau III (Imagem 5).

Figura 1 - Exame histopatológico.

<u>RESULTADO DE EXAME HISTOPATOLÓGICO</u>				
Ficha Clínica Nº:	293		Exame Histopatológico, Nº:	H001-23/2
Tutor:	Amanda Aparecida da Rocha Teixeira		Telefone:	0(62)99293-3601
Endereço:	- -		Cidade:	Trindade – GO
Espécie:	Canina	Raça:	SRD	Sexo: F Idade: 14 anos
Nome do animal:	Belinha	Requisitante:	João Eduardo Nicaretta, CRMV/GO: 06930	
Resumo da História Clínica:				
Paciente não-castrada com histórico de tosse seca intensa frequente e aparecimento de um nódulo mamário a cerca de um ano.				
Data entrada do material no laboratório:		11/10/2023		
Material:	Foram enviados três fragmentos de um mesmo tumor mamário em formol a 10% tamponado.			
Suspeita diagnóstica: carcinoma mamário				
DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA:				
Foram recebidos três seguimentos do mesmo tumor mamário, subcutâneos, sendo que o maior possuía 3,0 X 2,0 x 0,9 cm. e o menor possuía 1,5 X 1,3 X 0,8 cm.; multinodulares, com formatos discretamente irregulares, consistência firme, coloração parda, não aderidos e não ulcerados. A superfície de corte era uniforme e parda.				
DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA:				
Observa-se proliferação neoplásica, provinda das células da glândula mamária, ocupando um total de 75% dos fragmentos analisados, que se infiltra e se expande sobre o tecido de origem, acentuadamente celulares, acentuadamente coesas, com grande quantidade de células proliferadas delimitadas por uma fina membrana basal e não encapsuladas. Em relação a porção epitelial neoplásica, as células são de maioria poliédricas a pleomórficas, organizadas em túbulos com lúmen ocluídos por proliferações sólidas ou papilares e, em alguns pontos, observa-se rompimento de membrana basal adquirindo uma característica sólida. Associado a neoplasia há moderada quantidade de proliferação de tecido mioepitelial e moderada quantidade de estroma fibrovascular. O citoplasma é escasso, com bordos mal delimitados, homogêneo, discretamente eosinofílico e com alguns podendo possuir moderada vacuolização não corada (sugestivo de conteúdo gorduroso ou sebáceo). O núcleo é moderado, discretamente basofílico, pleomórfico, com cromatina frouxa e pontilhada; possuindo 2 nucléolos e com a relação núcleo:citoplasma sendo de 1:3. Há anisocitose e anisocariose acentuada, pleomorfismo acentuado, acentuada quantidade de células multinucleadas e com 28 figuras de mitose contadas em dez campos de grande aumento (400x) com moderada quantidade de mitoses anômalas. Observa-se áreas multifocais intraneoplásica com acentuada diferenciação gordurosa e sebácea e deposição moderada de conteúdo basofílico amorfo (matriz mixóide). Nota-se, ao redor da massa neoplásica, áreas multifocais com hiperplasia de glândula mamária e ectasia ductal com áreas preenchidas por conteúdo eosinofílico amorfo intraluminal (sugestivo de conteúdo proteináceo) e que, por vezes, formam agregados grosseiros hipereosinofílicos que. Há, também, áreas multifocais com necrose intraneoplásica e deposição acentuada de detrito celular. Nota-se, áreas multifocais perineoplásicas, com acentuada deposição de linfócitos e plasmócitos e raros macrófagos.				
Os exames complementares, tais como o diagnóstico histopatológico, estão sujeitos a variações multifatoriais que o Médico Veterinário responsável pode associar com outros exames e com os sinais e evolução clínica do paciente para, então, se chegar a um diagnóstico.				

- Graduação dos Carcinomas Mamários (Cassali, 2017*) para o nódulo 1:
 - Formação tubular: 2
 - Pleomorfismo nuclear: 3
 - Índice mitótico: 3
 - **Grau histológico: Grau III**

CONCLUSÃO:

Nódulo 1: Carcinoma Tubular, grau III.

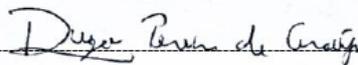
OBSERVAÇÕES: o “carcinoma tubular” é uma neoplasia maligna invasiva provinda das glândulas mamárias que assumem formações tubulares *in situ*, mas que podem romper a membrana basal. As características histomorfológicas, visualizadas neste caso, indicam um alto pleomorfismo e considerável potencial de malignidade.

Literatura Consultada:

. Cassali, G.D. **Patologia Mamária Canina – do diagnóstico ao tratamento**. 1º ed. São Paulo – Ed. MedVet. 2017. 224.p.

OBS.: Agradecemos a sua solicitação e nos colocamos à disposição para qualquer esclarecimento sobre o exame realizado ou procedimentos relacionados.

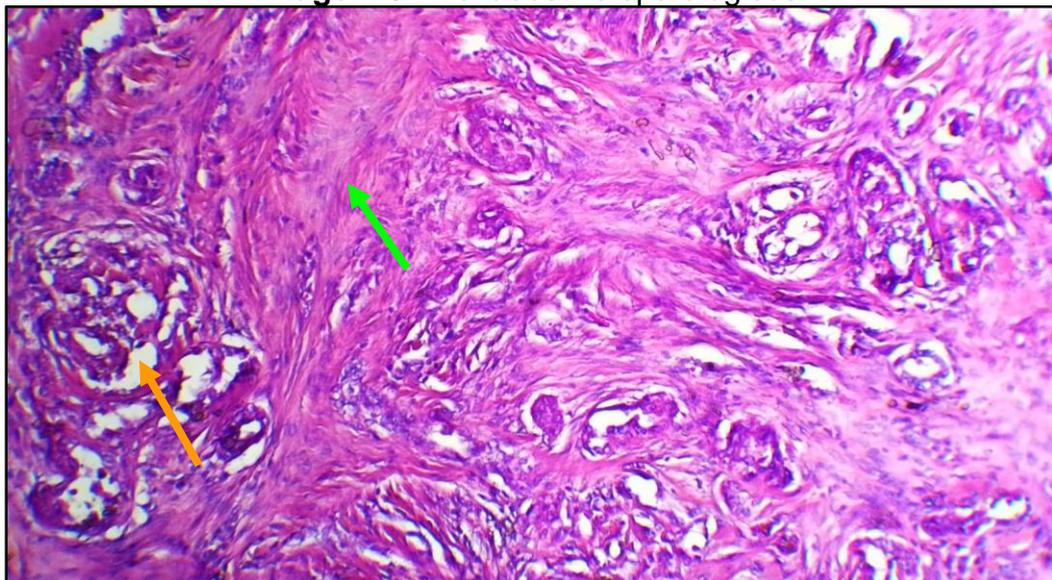
GOIÂNIA, 20 de outubro de 2023.



Diego Pereira de Aratijo
(CRMV-GO 10008)

Fonte: Arquivo pessoal.

Imagem 5 - Achados histopatológicos.



Glândula mamária: observa-se proliferação de glândula mamária em formato tubular (seta laranja) rodeado por acentuada quantidade de estroma composto por proliferação de tecido mioepitelial (seta verde). Coloração H&E, aumento 10x. **Fonte:** Arquivo pessoal.

A cadela retornou à clínica sete dias após a cirurgia pois houve deiscência de sutura. Acredita-se que essa intercorrência aconteceu pois não houve o repouso necessário. Por isso, a paciente precisou retornar ao centro cirúrgico para realização de nova sutura. Após o procedimento, foi administrado 0,7 ml de Tramadol 50 mg/ml por via IV e 0,4 ml de Dipirona 500 mg/ml por via intramuscular (IM) e 7,3 ml de Ceftriaxona 1g por via IV.

No dia 06 de novembro de 2023 a paciente retornou para avaliação pós cirúrgica (Imagem 6). Não foi possível realizar a retirada de todos os pontos de sutura, pois, alguns deles, não estavam 100% cicatrizados. Em se tratando de cadela idosa, essa situação é bem comum porque a renovação celular está bem comprometida o que dificulta o processo de cicatrização. Foi indicado o uso do Óleo de Girassol 2 vezes ao dia durante 7 dias associado à assepsia do local da ferida para auxílio da cicatrização. A tutora queixou-se novamente da tosse e, para isso, foi prescrito Cloridrato de Ambroxol 5 ml uma vez ao dia por via oral de uso contínuo. O médico veterinário responsável solicitou um 3º hemograma para acompanhamento da evolução clínica da paciente (Quadro 5).

Imagem 6 - Alunas Kesley e Layska com a Belinha no último retorno.



Fonte: Arquivo pessoal.

Quadro 5 - Exame de hemograma e leucograma realizados no dia 27/11/2023.

HEMOGRAMA			LEUCOGRAMA			
	Valores encontrados 3º exame 27/11/23	Valores de referência		Valores encontrados 3º exame 27/11/23	Valores de referência	
Eritrócitos	6,3	5,7 - 7,4 x 10 ⁶ /ul	Leucócitos	5,8	6 - 16 x 10 ³ /ul	
Hemoglobina	13,7	14 - 18 g/dl		Relativo	Absoluto	
Hematócrito	42,2	38 - 47%	Segmentados	77	4466	65-80% (3300-12800)
VGM	66,1	63 - 77 fl	Linfócitos	13	754	13-40% (780-6400)
CHCM	32,5	31-35 g/dl	Monócitos	5	290	1 - 6% (60-960)
Reticulócitos	0	0 - 1 %	Eosinófilos	5	290	1 - 9% (60-1440)
Plaquetas	1,5	2 - 5 x 10 ³ /ul	Basófilos	-	-	0%
			Bastonetes	0	0	0 - 1% (0-160)
			Proteínas plasmáticas	7,2		6,0 - 8,0 g/l

Fonte: Arquivo pessoal.

Observou-se que a paciente ainda permanecia com trombocitopenia e leucopenia por linfopenia. O fato destas alterações ainda persistirem sugere que a paciente continua com a suspeita de hemoparasitose. Contudo a paciente recebeu alta da cirurgia, porém ela deverá realizar acompanhamento clínico até os resultados de exames se normalizarem.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A aplicação de hormônios como método contraceptivo gera um excesso de hormônios sexuais como estrogênio e progesterona no organismo do animal, que leva ao desenvolvimento hiperplásico podendo evoluir para tumorações e diversas patologias do sistema reprodutivo de cadelas férteis (Pazo Fariñas; Valentim; Quintas, 2019; Paliy *et al.*, 2021; Yulchiyev; Narziyev, 2022).

O estradiol é produzido principalmente nos ovários, participa de forma ativa no processo de formação de tumores mamários através de seu efeito pró-tumoral, mas os principais mecanismos por trás desse caráter carcinogênico permanecem incompreendidos (Yulchiyev; Narziyev, 2022). Conforme descrito por Torres; Iturriaga e Cruz (2021) o câncer mamário canino corresponde a tumoração que frequentemente acomete cadelas, principalmente as não castradas, onde os fatores hormonais são de grande importância para o desenvolvimento desta patologia.

No caso relatado, a paciente apresentava uma neoplasia mamária, onde através do exame histopatológico realizado após intervenção cirúrgica foi identificado um carcinoma tubular grau III. Torres; Iturriaga e Cruz (2021) relatam que cerca de 90% de tumores muito heterogêneos correspondem à carcinomas. Dessa forma as opções de tratamento limitam-se à cirurgia, quimioterapia e em casos mais específicos radioterapia, sendo, todavia o tratamento cirúrgico o de maior potencial curativo, tornando-o tratamento padrão (Thumser-Henner; Nytko; Bley, 2020).

O aparecimento de tumores mamários malignos em cadelas é reduzido para menos de 0,5% através da esterilização pré-puberdade (Wongsaengchan; Mckeegan, 2019). Contudo vale ressaltar que a OSH precoce ou seja antes do primeiro cio da fêmea pode levar a incontinência, desenvolvimento de osteossarcoma e ainda problemas no desenvolvimento da formação óssea, levando a futuros problemas de ligamentos, displasias e sistema reprodutivo imaturo (Rota *et al.*, 2020).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se que a ação da aplicação de hormônios sexuais está diretamente relacionada ao crescimento anormal de células neoplásicas. A OSH realizada após o primeiro cio não tem finalidade apenas de tornar o animal infértil, mas contribui significativamente para o não aparecimento de nódulos e patologias reprodutivas de origem hormonal, garantindo maior bem estar dessas cadelas. É de extrema importância que esses animais façam visitas periódicas para avaliação de surgimento e/ou acompanhamento de nodulações mamárias, assim como a conscientização de tutores sobre o câncer de mama canino através de ações realizadas pelo médico veterinário.

REFERÊNCIAS

- BEAUDU-LANGE, C.; LARRAT, S.; LANGE, E.; LECOQ, K.; NGUYEN, F. Prevalence of reproductive disorders including mammary tumors and associated mortality in female dogs. **Veterinary Sciences**, v. 8, n. 9, p. 184, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/vetsci8090184>. Disponível em: https://www.mdpi.com/2306-7381/8/9/184?utm_campaign=releaseissue_vetsciutm_medium=emailutm_source=releaseissueutm_term=titlelink_cover. Acesso em: 27 mar. 2023.
- BILYI, D.; RUBLENKO, M.; KOVALOVA, L.; SLIUSARENKO, D.; HALUZINA, L.; STOTSKYI, O.; MASLIKOV, S. Clinical and hemostasis predictors of mammary gland tumors in bitches. **Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences**, v. 45, n. 4, p. 609-620, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3906/vet-2011-8>. Disponível em: <https://journals.tubitak.gov.tr/veterinary/vol45/iss4/3/>. Acesso em: 27 mar. 2023.
- BRASIL. **Lei Nº 14.064, de 29 de Setembro de 2020**. Altera a Lei nº 9.605, de 12 de fevereiro de 1998, para aumentar as penas cominadas ao crime de maus-tratos aos animais quando se tratar de cão ou gato. DOU, seção 1, edição 188, p. 4, 29 de setembro de 2020. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/lei-n-14.064-de-29-de-setembro-de-2020-28024474>. Acesso em: 30 nov. 2023.
- CANADAS-SOUSA, A.; SANTOS, M.; LEAL, B.; MEDEIROS, R.; DIAS-PEREIRA, P. Estrogen receptors genotypes and canine mammary neoplasia. **BMC veterinary research**, v. 15, p. 1-10, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12917-019-2062-y>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12917-019-2062-y>. Acesso em: 28 mar. 2023.
- GOIÁS. Câmara dos deputados. **Lei Nº 21.910, de 3 de Maio de 2023**. Dispõe sobre a proibição da comercialização de medicamentos denominados "anticio" para as espécies que especifica e dá outras providências. DOE: ano 186, nº 24032. Disponível em: <https://diariooficial.abc.gov.br/>. Acesso em: 30 nov. 2023.
- LIMA, G.R.F.; SOARES, L.G.; LIMA, J.V.; FREITAS, M.E. de S.; FERNANDES, L.M.; ARAÚJO, G.L.; SILVA, I.N.G. da; SANTOS, F.C.P. dos. Study on the indiscriminate use of contraceptives in bitches and its socio-epidemiological aspects. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 6, 2022. DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd->

v11i6.28942. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/28942>. Acesso em: 20 maio 2023.

MOTA-ROJAS, D.; CALDERÓN-MALDONADO, N.; LEZAMA-GARCÍA, K.; SEPIURKA, L.; MARIA GARCIA R.C. Abandonment of dogs in Latin America: Strategies and ideas. **Veterinary World**, v. 14, n. 9, p. 2371, 2021. DOI: <https://doi.org/10.14202%2Fvetworld.2021.2371-2379>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8613775/>. Acesso em: 29 maio 2023.

NADHIYA, C.; NAIR, M.G.; KUMAR, R.; UMA, L.S.; ALPHONSE, R.M.D. Occurrence and pathology of canine mammary neoplasms-A prospective study. **Journal of Entomology and Zoology Studies**, v. 8, n. 4, p. 1498-1503, 2020. Disponível em: <https://www.entomoljournal.com/archives/2020/vol8issue4/PartX/8-4-276-191.pdf>. Acesso em: 27 mar. 2023.

OLIVEIRA, L.C.; FERNANDES, M.E.D.S.L.; PEIXOTO, A.J.R.; BARROS, F.F.P.D.C.; COELHO, C.M.M.; NOGUEIRA, V.A.; CALDAS, S.A. Clinical, epidemiological, and histopathological aspects of breast cancer in female dogs at Federal Rural University of Rio de Janeiro Veterinary Hospital. **Brazilian Journal of Veterinary Medicine**, v. 44, 2022. DOI: <https://doi.org/10.29374%2F2527-2179.bjvm000722>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9484584/>. Acesso em: 27 mar. 2023.

PALIY, A.P.; DOTSENKOL, E.A.; KOVALENKO, L.M.; TELYATNIKOV, A.V.; RODIONOVA, K.O.; NIKOLENKO, I.V.; MATSENKO, O.V.; SINYAGOVSKAY, K.A.; KAZAKOV, M.V.; PALII, A.P. Assessment of the level of sex hormones in the blood of domestic animals when using contraceptives. **Ukrainian Journal of Ecology**, v. 11, n. 3, p. 205-212, 2021. DOI: <https://doi.org/10.15663/2021.11.3.205-212>. Disponível em: <https://cyberleninka.ru/article/n/assessment-of-the-level-of-sex-hormones-in-the-blood-of-domestic-animals-when-using-contraceptives/viewer>. Acesso em: 28 mar. 2023.

PAZO FARIÑAS, A.; VALENTIM, R.; QUINTAS, H. Mammary gland tumor VS birth-control. In **VI International Congress of Veterinary Nursing: Papers in conference proceedings**, p. 129-133, 2019. Disponível em: <https://bibliotecadigital.ipb.pt/handle/10198/21362>. Acesso em: 27 mar. 2023.

PERDOMO, E.B.; PADILLA, J. E. A.; DEWITTE, S. Amelioration of pet overpopulation and abandonment using control of breeding and sale, and compulsory owner liability insurance. **Animals**, v. 11, n. 2, p. 524, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/ani11020524>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-2615/11/2/524>. Acesso em: 29 maio 2023.

ROTA, A.; CORRO, M.; PATUZZI, I.; MILANI, C.; MASIA, S.; MASTRORILLI, E.; PETRIN, S.; LONGO, A.; DEL CARRO, A.; LOSASSO, C. Effect of sterilization on the canine vaginal microbiota: a pilot study. **BMC veterinary research**, v. 16, n. 1, p. 1-10, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12917-020-02670-3>. Disponível em: <https://bmcvetres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12917-020-02670-3>. Acesso em: 27 nov. 2023.

SALA, P.L.; ASSIS, M.M.Q.; RIBEIRO, R.C.L.; SÁ, T.C.; ROCHA, A.G.P.; MAIA, L.T.; SILVA, T.P.; TRENTIM, M.S.; QUESSADA, A.M. Does a single application of contraceptive cause pathological changes in bitches?. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 73, p. 752-756, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1590/1678-4162-12321>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abmvz/a/XFxsD87jpQkmmYqFddnvnwh/>. Acesso em: 22 maio 2023.

SANTOS, T.R.; SANTOS, T.R.; CASTRO, J.R.; ANDRADE, J.C.; SILVA, A.C.R.; SILVA, G.M.F.; FERREIRA, F.A.; HEADLEY, S.A.; SAUT, J.P.E. Risk factors associated with mammary tumors in female dogs. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 40, p. 466-473, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/1678-5150-PVB-6360>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/pvb/a/9LsY3dsLWJ6hRCtZhBcj53b/>. Acesso em: 27 mar. 2023.

SORENMO, K.U.; DURHAM, A.C.; RADAELLI, E.; KRISTIANSEN, V.; PEÑA, L.; GOLDSCHMIDT, M.H.; STEFANOVSKI, D. The estrogen effect; clinical and histopathological evidence of dichotomous influences in dogs with spontaneous mammary carcinomas. **PLoS One**, v. 14, n. 10, p. e0224504, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224504>. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0224504>. Acesso em: 28 mar. 2023.

TARACIUUK, A.C.; LEITE, L.O.; POLO, G.; MARIA GARCIA, R.C. An overview of animal foster homes in Brazil. **Arch Vet Sci**, v. 25, n. 4, p. 104-118, 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.5380/avs.v25i4.72602>. Disponível em: <https://revistas.ufpr.br/veterinary/article/view/72602>. Acesso em: 29 maio 2023.

THUMSER-HENNER, P.; NYTKO, K.J.; ROHRER BLEY, C. Mutations of BRCA2 in canine mammary tumors and their targeting potential in clinical therapy. **BMC Veterinary Research**, v. 16, n. 1, p. 1-9, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12917-020-2247-4>. Disponível em: <https://bmcvetres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12917-020-2247-4>. Acesso em: 28 mar. 2023.

TORRES, C.G.; ITURRIAGA, M.P.; CRUZ, P. Hormonal carcinogenesis in canine mammary cancer: Molecular mechanisms of estradiol involved in malignant progression. **Animals**, v. 11, n. 3, p. 608, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/ani11030608>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-2615/11/3/608>. Acesso em: 28 mar. 2023.

WONGSAENGCHAN, C.; MCKEEGAN, D.E.F. The views of the UK public towards routine neutering of dogs and cats. **Animals**, v. 9, n. 4, p. 138, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3390/ani9040138>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-2615/9/4/138>. Acesso em: 20 maio 2023.

YULCHIYEV, J.B.; NARZIYEV, B.D. Influence of Sex Hormones in Dogs on the Development of Breast Tumors. **International Journal of Biological Engineering and Agriculture**, v. 1, n. 5, p. 7-9, 2022. Disponível em: <http://inter-publishing.com/index.php/IJBEA/article/view/368>. Acesso em: 27 mar. 2023.