

QUIMIOTERAPIA COM MITOXANTRONA EM RECORRÊNCIA LOCAL DE ADENOCARCINOMA MAMÁRIO FELINO

PLIEGO, C.M.¹; FERREIRA, M.L.G.¹; MURAYAMA, D.Y.³; BERNARDES, J.P.^{2*}; SOUZA, K.R.T.³; CASTILHO, L.C.C.².

RESUMO

A maioria dos tumores mamários em gatas é maligno, ocorrendo em 80% dos casos. O adenocarcinoma mamário tem elevado potencial metastático, alta mortalidade e apresenta prognóstico desfavorável. Devido ao alto grau de malignidade dos adenocarcinomas mamários em felinos, preconiza-se a quimioterapia associada ao tratamento cirúrgico, que consiste na mastectomia radical bilateral. Relata-se o caso de uma felina com recorrência local de adenocarcinoma mamário e a quimioterapia para redução tumoral com mitoxantrona. Após prévia avaliação do paciente, que incluiu avaliação cardiológica por meio de ecodopplercardiográfico que diagnosticou presença de cardiomiopatia hipertrófica, optou-se pela quimioterapia para redução tumoral, visto que o tumor era inoperável. Devido à doença cardíaca, institui-se a quimioterapia antineoplásica com mitoxantrona, pois esta é a droga de escolha nos casos em que a doxorubicina é contra-indicada. O protocolo quimioterápico escolhido consistiu em 5 mg/m² de cloridrato de mitoxantrona, por via endovenosa a cada 21 dias. Os sinais mais comuns de toxicose como vômito, diarreia, anorexia, letargia e sepse secundária a mielossupressão, não foram observados na paciente, havendo redução de 0,6 cm do tumor após a primeira aplicação do quimioterápico. Pode-se concluir que a quimioterapia utilizando a mitoxantrona é uma opção para o tratamento de adenocarcinoma mamário em gatas, visto que promoveu a redução da neoplasia sem os efeitos colaterais indesejáveis.

INTRODUÇÃO

Nos felinos, a neoplasia mamária é o terceiro tipo tumoral mais comum¹, e a grande maioria dos tumores é maligna². Esse tipo de neoplasia acomete gatos com idade média de 10 a 12 anos, sendo mais de 80% classificados histologicamente como adenocarcinomas³. Muitos pesquisadores têm descrito haver forte associação entre o uso progestágenos contraceptivos e neoplasias mamárias malignas em gatos². O diagnóstico e avaliação clínica são baseados no exame físico, histórico reprodutivo, exames complementares e pesquisa de metástases. As informações obtidas contribuem para a escolha da terapia clínica e/ou cirúrgica e prognóstico do paciente. A punção aspirativa por agulha fina é um exame prático, rápido e útil no diagnóstico diferencial entre neoplasias e outras afecções². Mas a análise histopatológica é a única capaz de fechar um diagnóstico de câncer. Devido ao alto grau de malignidade dos adenocarcinomas mamários em felinos, preconiza-se a quimioterapia associada ao tratamento cirúrgico, que consiste na mastectomia radical bilateral³. O tratamento envolve a abordagem clínica, nos casos de metástases, cirúrgica, quando possível à

1- Professor da Disciplina de Patologia e Clínica Cirúrgica – MCV- Universidade Federal Fluminense - UFF. Rua Vital Brazil Filho, 64, Santa Rosa, Niterói – RJ CEP: 24230-340. crisset@oi.com.br

2- Aluno do curso de graduação em Medicina Veterinária – UFF

3- Médico Veterinário Autônomo

ressecção de todas glândulas mamárias e dos tumores, e associação de ambas, que é o tratamento mais eficiente². O acompanhamento pós-cirúrgico do paciente deve ser realizado a cada duas semanas, incluindo palpação da região da ferida/cicatriz cirúrgica e dos linfonodos regionais para detectar qualquer indício de recorrência local. A realização de radiografias de tórax é importante para verificar a ocorrência de metástases⁴. A quimioterapia possui o papel de prolongar a expectativa de vida dos pacientes ou induzir a remissão de adenocarcinomas mamários inoperáveis, recorrentes ou metastáticos⁵, e os protocolos utilizados em felinos baseiam-se no emprego da doxorubicina associada a ciclofosfamida, ou no uso da mitoxantrona associada ao sulfato de vincristina ou ciclofosfamida, ou ainda o sulfato de vincristina associado à ciclofosfamida². A literatura descreve a doxorubicina e mitoxantrona como eficientes em carcinomas mamários em felinos, tanto *in vitro* como *in vivo*^{6,7}. Para reduzir os níveis de toxicidade da doxorubicina pode-se diminuir a dose ou substituí-la pela mitoxantrona, que é indicada como tratamento de resgate ou primeira intenção quando o paciente é cardiopata, com alterações de contratilidade⁸. Como a doxorubicina, a mitoxantrona é um quimioterápico derivado das antraciclinas que atua impedindo a replicação e transcrição do DNA, e não produz radicais livres^{3,9}. É utilizada na medicina humana como alternativa para pacientes que não toleram os efeitos e a toxicidade da doxorubicina¹⁰. Os sinais mais comuns de toxicose após o tratamento com mitoxantrona são vômito, diarreia, anorexia, letargia e sepse secundária a mielossupressão⁶, e os gatos parecem ser mais sensíveis aos efeitos adversos em trato digestório⁹. A neutropenia é a mais freqüente e mais grave das citopenias induzidas pela quimioterapia, e não se recomenda a administração da droga quando o número de leucócitos for inferior a 4.000/mm³ ou o número de neutrófilos inferior a 2.500/mm³. O nadir, que consiste no período pós-quimioterapia, em que o número de leucócitos é mais baixo, ocorre entre o nono e décimo dia após a administração da mitoxantrona¹¹. Recomenda-se um intervalo de três semanas entre cada duas sessões, e hemograma para controle de toxicidade hematológica. Este deve ser realizado antes de cada sessão e no momento do nadir, com intuito de avaliar o risco de neutropenia séptica, que ocorre devido a bactérias de origem digestiva ou de foco infeccioso existente antes do início da quimioterapia⁹. O objetivo desse trabalho é relatar a quimioterapia com mitoxantrona, assim como seus resultados em felino portador de adenocarcinoma mamário com recorrência local, e seus efeitos colaterais.

METODOLOGIA

Uma felina, sem raça definida de 12 anos de idade, chegou trazida por seu proprietário para atendimento no setor de Patologia e Clínica Cirúrgica do Hospital Universitário de Medicina Veterinária, apresentando massa em região abdominal com evolução de 2 meses após mastectomia radical bilateral para tratamento de adenocarcinoma mamário diagnosticado por exame histopatológico. Diante do histórico de castração tardia aos sete anos e uso de progestágenos contraceptivos e anamnese, suspeitou-se de recorrência local da neoplasia. A massa apresentava-se aderida à derme e à parede abdominal, sem ulcerações. Os exames laboratoriais bioquímicos e hematológicos, que foram realizados antes do atendimento no HUVET, apresentaram como alterações eosinofilia (21%; 2.2268/ μ L) e linfopenia (2%; 648/ μ L), e a paciente utilizava interferon.

A ultra-sonografia da região abdominal e da tumoração revelou tumor policístico medindo 6,0 cm de profundidade, sendo que 3,2 cm estendiam-se para o interior da cavidade abdominal, e não se observou imagens sugestivas de metástase abdominal. Após análise dos exames trazidos pelo proprietário, a abordagem inicial da paciente constou de análise citológica da massa, o que confirmou tratar-se de recidiva do adenocarcinoma mamário. A avaliação radiográfica de tórax, não evidenciou a presença de metástases, e foram realizados novos exames hematológicos e bioquímicos novamente cujas alterações apresentadas foram trombocitopenia (130.000/ μ L), eosinofilia (25%; 4.025/ μ L), corpúsculos de Howell-Jolly e anisocitose plaquetária na hematoscopia, e hiperglobulinemia (7,3 g/gL). Após prévia avaliação do risco cirúrgico, que incluiu avaliação cardiológica por meio de ecodopplercardiográfico que diagnosticou presença de cardiomiopatia hipertrófica, optou-se pela quimioterapia para redução tumoral, visto que o tumor era inoperável.

Devido à doença cardíaca, instituiu-se a quimioterapia antineoplásica com mitoxantrona, pois esta é a droga de escolha nos casos em que a doxorubicina é contra-indicada⁸. O protocolo quimioterápico escolhido consistiu em 5 mg/m² de cloridrato de mitoxantrona, por via endovenosa a cada 21 dias.

A mitoxantrona foi diluída em 50 mL de solução isotônica de cloreto de sódio, e aplicada por via endovenosa lenta com duração de 10 minutos, conforme orientação do fabricante. Em 10 dias, após a aplicação foi realizado exame hematológico para acompanhar o período de nadir da droga¹¹, e a contagem de neutrófilos encontrava-se dentro da normalidade (69%; 7176/ μ L) e apresentava linfopenia (13%; 1352/ μ L) e hiperglobulinemia (6,1 mg/dL). Os sinais mais comuns de toxicose como vômito, diarreia, anorexia, letargia e sepse secundária a mielossupressão⁵, não foram observados na paciente. A segunda aplicação ocorreu com intervalo de 21 dias, após realização de exames laboratoriais, pré-quimioterapia, nos quais observou-se ainda a linfopenia (13%; 1.352/ μ L) e hiperglobulinemia (6,7/ μ L). A avaliação ultra-sonográfica para investigar a remissão da neoplasia revelou tumoração cística com 5,4 cm de profundidade e 3,2 cm estendendo-se para cavidade abdominal. A redução tumoral foi de 0,6 cm, do seu tamanho antes do tratamento, em apenas uma aplicação. Na paciente em questão suspeita-se que o uso de progestágeno contraceptivos está associado ao aparecimento do adenocarcinoma mamário². A quimioterapia instituída neste caso é uma opção para o tratamento de animais com alteração cardíaca, e a terapêutica com a mitoxantrona é uma alternativa para animais com restrição ao uso da doxorubicina⁸, visto que a paciente em questão apresentava cardiomiopatia hipertrófica. A felina está em acompanhamento, por meio de exames clínicos e laboratoriais, ultra-sonografia, e o protocolo quimioterápico descrito manteve-se. Mesmo com as alterações encontradas nos exames, foi mantida a quimioterapia, pois essas alterações já se apresentavam antes do início do protocolo, e a contagem de neutrófilos e a leucometria global estavam dentro dos parâmetros de normalidade, além da paciente estar clinicamente estável, com apetite e comportamento normais.

CONCLUSÃO

Conclui-se que protocolo quimioterápico empregando da mitoxantrona é uma opção para o tratamento de adenocarcinoma mamário em gatas, visto que promoveu a redução da neoplasia sem os efeitos colaterais indesejáveis.

BIBLIOGRAFIA

- 1-ZAPPULLI, V.; DE ZAN, G.; CARDAZZO, B.; BARGELLONI, L.; CASTAGNARO, M. J. Feline mammary tumours in compatative oncology. *Journal of Dairy Research*, **72**: 98-106, 2005.
- 2-FERREIRA, A.M.R.; AMORIN, F.V. In: SOUZA, H.J.M. Coletâneas em medicina e cirurgia felina. Rio de Janeiro: L.F. Livros de Veterinária, 2003, p.323-337.
- 3- PILLA, C.S.; FERREIRA, K.C.R.S.; FARON, A.; OLIVEIRA, L.O.; OLIVEIRA, R.T.; GOMES, C. Uso da mitoxantrona como terapia antineoplásica adjuvante em adenocarcinoma mamário felino não metastático. Anais do 7º Conpavepa, São Paulo, 2007.
- 4- HAYES, A.A.; MOONEY, S. Feline mammary tumors. *The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, **15**(3):513-520, 1985.
- 5- COUTO, C.G.; HAMMER, A.S. In: SHERDING, R.G. The Cat: Diseases and clinical management. Philadelphia: WB Saunders, 1994, p.755-818.
- 6-OGILVIE, G.K.; MOORE, A.S.; OBRADOVICH, J.E.; ELMSLIE, R.E.; VAIL, D.M.; STRAW, R.C.; SALMON, M.D.; KLEIN, M.K.; ATWATER, S.W.; CIEKOT, P.E. Toxicoses and efficacy associated with administration of mitoxantrone to cats with malignant tumors. *Journal of the Americabn Veterinary Medical Association*, **202**(11): 1839-1844, jun.1993.
- 7-MULEYA, J.S., NAKAICHI, M., TAURA, Y., YAMAGUCHI, R. NAKAMA, S. In-vitro anti-proliferative effects of some anti-tumour drugs on feline mammary tumour cell lines. *Research in Veterinary Science* **66**: 169–174, 1999.
- 8-MISDORP, W. In: MEUTEN, D.J. Tumors in domestic animals. Iowa: Editora Iowa State Press, 2002, p. 575-606.
- 9- LANORE, D.; DELPRAT, C. *Quimioterapia anticancerígena*. São Paulo: Roca, 2004, 191p.
- 10- HENRY, C.J.; BREWER Jr, W.G.; ROYER, N.S. Hematological and clinical responses to combined mitoxantrone and cyclophosphamide administration to normal cats. *Canadian Veteterinary Journal*, **35**:706-708, 1994.
- 11-MORRISON, W.B. *Cancer in dogs and cats: Medical and surgical management*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998, 795p.