

ESTUDO RETROSPECTIVO DAS ALTERAÇÕES LABORATORIAIS DE CADELAS COM NEOPLASIA MAMÁRIA

RETROSPECTIVE STUDY OF LABORATORY FINDINGS IN BITCHES WITH MAMMARY NEOPLASIA

NASCIMENTO, I. M.¹; BRITO, L. M. R.¹; OLIVEIRA, C. T. C. L. D.¹; MENDONÇA, M. O.²; VASCONCELOS, L. A.²; BANDEIRA, C. G.²; ZAMBONI, V. A. G.³; SANT'ANNA, M. C.³; SOUZA, F. B.³; ALMEIDA, B. F. M.³

¹ Discente do Curso de Graduação em Medicina Veterinária, Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos (Unifio), Ourinhos, SP.

² Médica Veterinária do Programa de Aprimoramento Profissional em Medicina Veterinária, Hospital Veterinário Roque Quagliato, Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos (Unifio), Ourinhos, SP.

³ Docente do Curso de Graduação em Medicina Veterinária, Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos (Unifio), Ourinhos, SP.

RESUMO

Embora sejam frequentes, existem poucos relatos na literatura das alterações hematológicas e bioquímicas em cadelas com neoplasia mamária maligna. Objetivando-se avaliar retrospectivamente as alterações hematológicas e bioquímicas de cadelas com neoplasia mamária maligna atendida no Hospital Veterinário Roque Quagliato da Unifio, foram selecionadas 21 cadelas com neoplasia mamária maligna e 17 cadelas saudáveis controle, das quais foram realizados hemograma e perfil bioquímico sérico. Utilizou-se teste de t não pareado ou Mann-Whitney para verificar as diferenças entre os grupos quando $p < 0,05$. Cadelas com neoplasia mamária apresentaram menor teor de hemoglobina e menor concentração hemoglobínica corpuscular média que cadelas saudáveis, sem diferenças nos demais parâmetros do eritrograma e no leucograma, além de maior concentração de plaquetas. Em relação aos parâmetros bioquímicos, cadelas com neoplasia mamária apresentaram maiores concentrações séricas de albumina e menores concentrações de creatinina e ureia, sem diferenças nos demais parâmetros. Conclui-se que as principais alterações hematológicas e bioquímicas observadas em cadelas com neoplasia mamária maligna na rotina do Hospital Veterinário Roque Quagliato da Unifio foram anemia com tendência de hipocromia e trombocitose, hiperalbunemia e teor sérico de creatinina e ureia menores que cadelas saudáveis.

Palavras-chave: Carcinoma, anemia, leucocitose, trombocitose, cão.

ABSTRACT

Although they are frequent, there are few reports in the literature of hematological and biochemical changes in bitches with malignant mammary neoplasia. We aimed to retrospectively evaluate the hematological and biochemical alterations of female dogs with malignant mammary neoplasia diagnosed at Unifio's Roque Quagliato Veterinary Hospital. Twenty one bitches with malignant mammary neoplasia and 17 healthy control bitches were selected, from which complete blood count and serum biochemical profile were performed. The unpaired t test or Mann-Whitney test was used to verify differences between groups when $p < 0.05$. Bitches with mammary neoplasia had lower hemoglobin content and lower mean corpuscular hemoglobin concentration than healthy bitches, with no differences in other erythrogram and leukogram parameters, in addition to higher platelet concentration. Regarding the biochemical parameters, bitches with mammary neoplasia had higher serum concentrations of albumin and lower concentrations of creatinine and urea, with no differences in other parameters. It is concluded that the main hematological and biochemical alterations observed in bitches with malignant mammary neoplasia in the routine of the Unifio's Roque Quagliato Veterinary Hospital were anemia with a tendency towards hypochromia and thrombocytosis, hyperalbuminemia and lower serum levels of creatinine and urea than healthy bitches.

Keywords: Carcinoma, anemia, leukocytosis, thrombocytosis, dog.

Recebido em 9 de fevereiro de 2022

Aceito em 10 de março de 2023

E-mail: breno.fernando@unifio.edu.br

INTRODUÇÃO

Entre os tumores caninos, as neoplasias mamárias ocorrem com maior frequência, representando cerca de 50% entre todos os tipos de tumores existentes. Essas neoplasias costumam ser na maioria das vezes malignas, em até 70% dos casos (Magalhães et al., 2020). Todas as raças podem desenvolver tumores mamários, sendo mais frequentes nas raças Pastor Alemão, Dobermann, Poodle, Cocker Spaniel, Boxer e cadelas sem raça definida. Em relação à idade, é mais frequente em cadelas de meia idade e com idade avançada (7 a 12 anos), após várias exposições de estro e diestro, que contribuem para o desenvolvimento tumoral vários ciclos de estrógeno e progesterona. Outros fatores como o uso de progestágenos de longa duração, alimentação com alimentos ricos em gordura e ação do hormônio do crescimento também podem contribuir para o desenvolvimento de neoplasia mamária (Daleck et al., 2008).

O diagnóstico das neoplasias mamárias é feito a partir da anamnese, exame físico, bioquímicos, hematológicos, de imagem, citológico e histopatológico, sendo esse último o exame confirmatório (Oliveira et al., 2018, Daleck et al., 2008).

A classificação das neoplasias mamárias é realizada pelo tamanho do tumor mamário, sendo classificado como T1 o tumor com tamanho menor que 3 cm de diâmetro, T2 entre 3-5 cm de diâmetro e T3 quando maior que 5 cm de diâmetro. Já a classificação de acometimento dos linfonodos regionais, classifica-se como N0 quando não há desenvolvimento neoplásico ou N1 quando há presença de neoplasia no linfonodo drenante da região. A presença de metástase à distância é classificada como M1 e quando há ausência de metástase à distância classifica-se como M0 (Cassali et al., 2011). Segundo Daleck et al. (2008), as neoplasias malignas mais comuns em cadelas são o carcinoma *in situ*, carcinoma complexo, carcinoma mamário misto e carcinoma simples (carcinoma túbulo papilífero, carcinoma sólido e carcinoma anaplásico).

A descrição de alterações hematológicas e bioquímicas desencadeadas por neoplasias mamárias malignas em cadelas são pouco encontradas na literatura. As alterações mais frequentemente descritas incluem a diminuição dos eritrócitos, anemia da inflamação, leucocitose

por neutrofilia e monocitose, além da presença de desvio nuclear de neutrófilos à esquerda (Garrido et al., 2015; Silva et al., 2014). Outras alterações mais frequentes em cadelas com carcinoma mamário incluem anemia regenerativa, anemia normocítica normocrômica arregenerativa, hipoalbuminemia, hipocalcemia, trombocitose e hiperfibrinogenemia (Duda et al., 2017). Dessa forma, observa-se que as alterações hematológicas e bioquímicas relatadas em cadelas com neoplasias mamárias malignas são divergentes e não se conhece a realidade na região de Ourinhos.

Com base nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo avaliar retrospectivamente as alterações hematológicas e bioquímicas de cadelas com neoplasia mamária maligna atendidas no Hospital Veterinário Roque Quagliato da Unifio.

MATERIAL E MÉTODOS

Seleção dos animais

Foram selecionadas 38 cadelas para o estudo, sendo divididas em:

- **Grupo controle:** composto por 17 cadelas de (5 a 13 anos consideradas saudáveis após avaliação clínica e laboratorial com hemograma, alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA), albumina, globulina, proteína total, creatinina e ureia. A inclusão dos animais nesse grupo ocorreu após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelos tutores e sua inclusão foi aprovada pelo Comitê de Ética no Uso de Animais Unifio (CEUA-Unifio) sob protocolo 022/2020.
- **Grupo neoplasia:** para constituição desse grupo, foi realizado um estudo retrospectivo de cadelas diagnosticadas com neoplasia mamária que apresentassem diagnóstico histopatológico do tipo de neoplasia e que não apresentassem comorbidades, todas atendidas no Hospital Veterinário Roque Quagliato da Unifio entre os anos de 2015 e 2021 e que tivessem realizado exames laboratoriais no Laboratório Clínico Veterinário Unifio no momento do diagnóstico. Foram então selecionadas 21 cadelas de 4 a 14 anos de idade. Com base na classificação histopatológica, as cadelas possuíam carcinoma mamário em tumor misto grau um (40,7%), carcinoma mamário *in situ* (9,5%), carcinoma mamário papilífero grau dois (9,5%), carcinoma mamário sólido grau três (9,5%), carcinoma

mamário anaplásico de alto grau (4,7%), carcinoma mamário misto benigno (4,7%), carcinoma mamário em tumor misto grau três (4,7%), carcinoma mamário papilífero cístico grau dois (4,7%), carcinoma mamário micropapilífero grau três (4,7%), carcinoma mamário tubular grau um (4,7%) e carcinoma mamário em tumor misto grau dois (2,6%).

Análises laboratoriais

O hemograma foi realizado em contador de células automatizado veterinário (ABX Micros ESV 60, Paris, França), com determinação de hemácias, hemoglobina, concentração hemoglobínica corpuscular média (CHCM), volume corpuscular médio (VCM), amplitude de distribuição eritrocitária (RDW), contagem de leucócitos totais e plaquetas. O volume globular (VG) foi determinado pela técnica de Strumia e a contagem diferencial de leucócitos foi realizada em esfregaço sanguíneo corado com corante hematológico comercial (Panótico rápido, Laborclin, Pinhais, PR, Brasil), avaliando-se também a morfologia das hemácias, leucócitos e plaquetas em microscopia óptica. O teor de proteína plasmática total (PPT) foi obtido por refratometria (ATAGO, Mod. Master-SUR-NM, Tokio, Japan).

As análises bioquímicas séricas foram realizadas em fotocolorímetro semiautomatizado (BIO 2000, BioPlus, Barueri, SP, Brasil) utilizando reativos comerciais (Labtest Diagnóstica SA, Minas Gerais, Brasil) de acordo com as recomendações do fabricante. As determinações bioquímicas foram realizadas a 37°C após calibração com calibrador (Calibra H, Labtest Diagnóstica SA, Minas Gerais, Brasil) e verificação com controles comerciais níveis I (Qualitrol 1H, Labtest Diagnóstica SA, Minas Gerais, Brasil) e II (Qualitrol 2H, Labtest Diagnóstica SA, Minas Gerais, Brasil). A atividade de ALT foi determinada por metodologia cinética ultravioleta (UV), albumina por método colorimétrico com verde de bromocresol, creatinina por método colorimétrico do picrato alcalino, FA pelo método cinético de Bowers e McComb modificado, proteínas totais pelo método colorimétrico do biureto e ureia segundo metodologia enzimática UV. O teor de globulinas

foi obtido a partir da subtração de albumina das proteínas totais.

Exame histopatológico

Após avaliação clínica, estadiamento clínico e procedimento cirúrgico para retirada da lesão, a neoplasia mamária biopsiada foi encaminhada pelo próprio tutor para avaliação histopatológica em laboratório particular terceirizado.

Análise estatística

As variáveis foram testadas quanto à normalidade pelo Teste de Shapiro-Wilk e as diferenças entre os grupos foram testadas utilizando teste de t não pareado ou Mann-Whitney. Todas as análises estatísticas foram efetuadas em programa computacional (GraphPad Prism, v.6.00 para Windows, GraphPad Software, La Jolla, CA, USA, www.graphpad.com), sendo considerados significantes quando $p < 0,05$.

RESULTADOS

Em relação ao eritrograma, as cadelas com neoplasia mamária apresentaram menor teor de hemoglobina (Figura 1B) e menor CHCM (Figura 1E) que cadelas saudáveis. Não foram observadas diferenças na concentração de hemácias (Figura 1A), VG (Figura 1C), VCM (Figura 1D) e RDW (Figura 1F).

No leucograma não houve diferença significativa entre os grupos para as concentrações de leucócito total (Figura 2A), neutrófilo bastonete (Figura 2B), neutrófilo segmentado (Figura 2C), linfócito (Figura 2D), monócito (Figura 2E) e eosinófilo (Figura 2F).

Cadelas com neoplasia mamária apresentaram maior concentração de plaquetas que cadelas saudáveis (Figura 3A) e não houve diferença significativa no teor de PPT (Figura 3B).

Já em relação aos parâmetros bioquímicos, cadelas com neoplasia mamária apresentaram maiores concentrações séricas de albumina (Figura 4B) e menores concentrações de creatinina (Figura 4C) e ureia (Figura 4G), não houve diferença significativa em relação às atividades de ALT

(Figura 4A) e FA (Figura 4D), e teores de globulina (Figura 4E) e proteína total (Figura 4F).

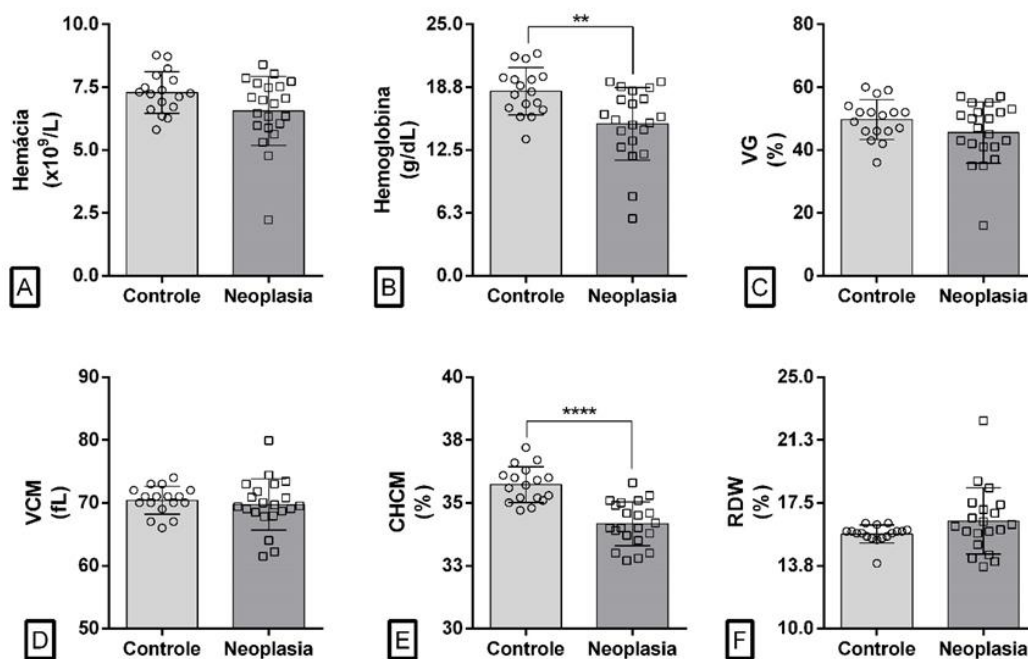


Figura 1. Hemácia (A), hemoglobina (B), volume globular (VG, C), volume corpuscular médio (VCM, D), concentração hemoglobínica corpuscular média (CHCM, E) e amplitude de distribuição eritrocitária (RDW, F) em cadelas controles saudáveis (n=17) e diagnosticadas com neoplasia mamária (n=21). Os gráficos são representados por média e desvio-padrão com valores individuais e a diferença estatisticamente significativa é indicada por * (p<0,05), ** (p<0,01), *** (p<0,001) ou **** (p<0,0001).

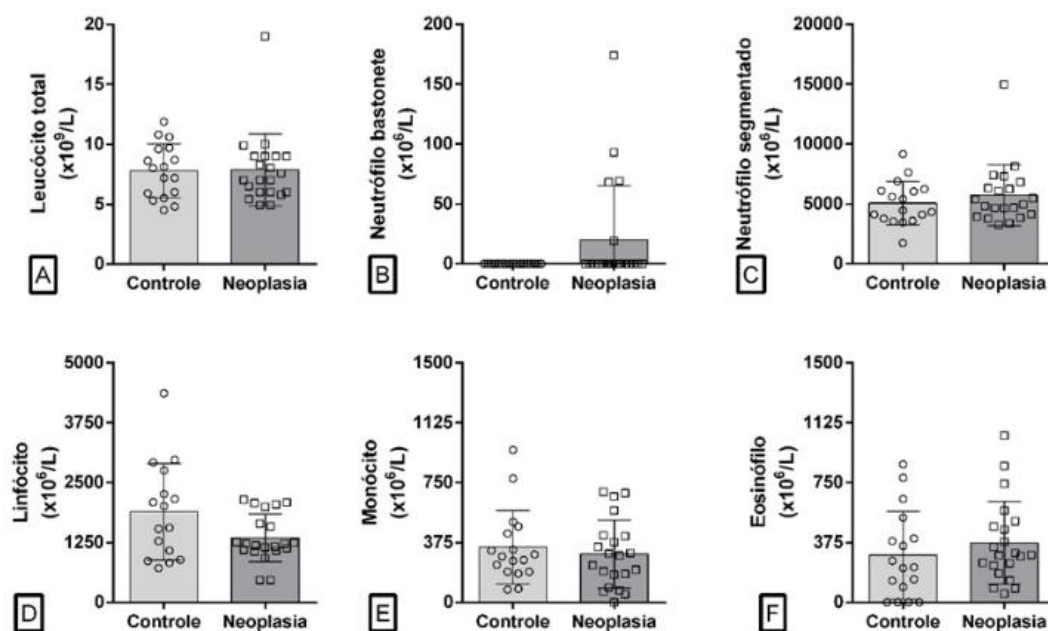


Figura 2. Leucócito total (A), neutrófilo bastonete (B), neutrófilo segmentado (C), linfócito (D), monócito (E) e eosinófilo (F) em cadelas controles saudáveis (n=17) e diagnosticadas com neoplasia mamária (n=21). Os gráficos são representados por média e desvio-padrão com valores individuais.

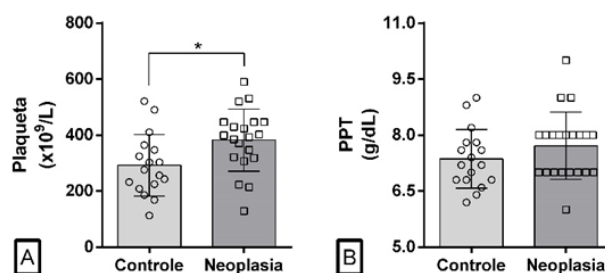


Figura 3. Plaqueta (A) e proteína plasmática total (PPT, B), em cadelas controles saudáveis (n=17) e diagnosticadas com neoplasia mamária (n=21). Os gráficos são representados por média e desvio-padrão com valores individuais e a diferença estatisticamente significativa é indicada por * (p<0,05).

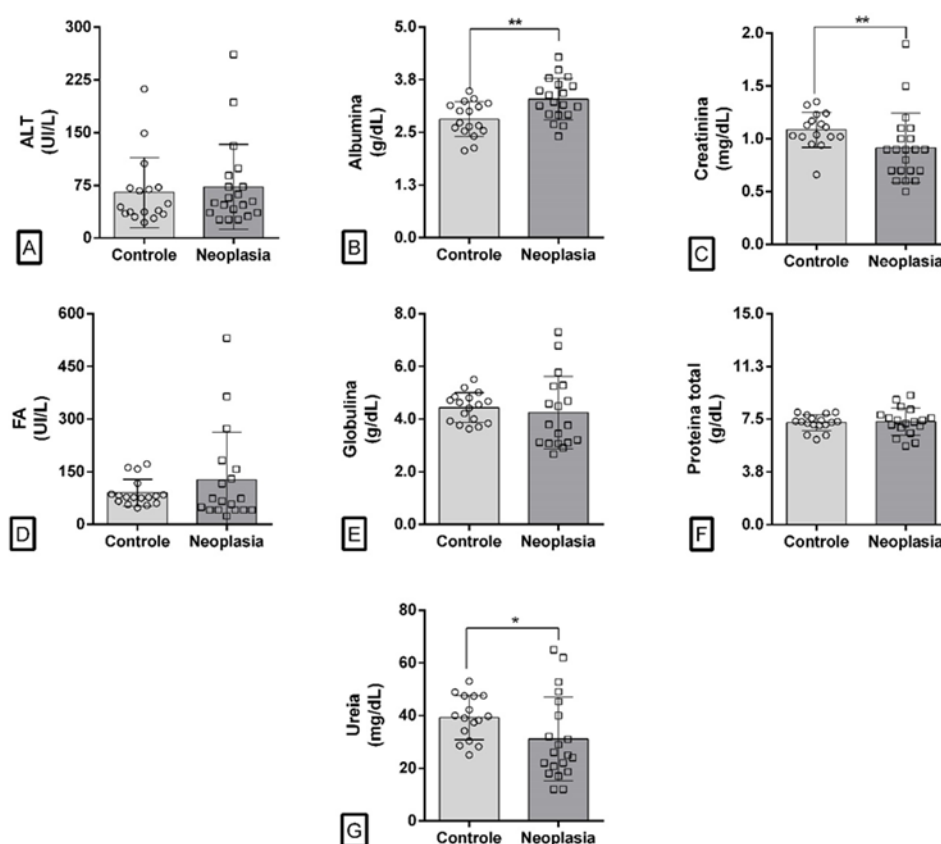


Figura 4. Alanina aminotransferase (ALT, A), albumina (B), creatinina (C), fosfatase alcalina (FA, D), globulina (E), proteína total (F) e ureia (G) em cadelas controles saudáveis (n=17) e diagnosticadas com neoplasia mamária (n=21). Os gráficos são representados por média e desvio-padrão com valores individuais e a diferença estatisticamente significativa é indicada por * (p<0,05), ** (p<0,01), *** (p<0,001) ou **** (p<0,0001).

DISCUSSÃO

No presente estudo, no eritrograma das cadelas com neoplasia mamária, as principais alterações observadas foram redução do teor de hemoglobina e menor CHCM, compatível com o início de um quadro anêmico por deficiência de ferro. A anemia observada nas cadelas com neoplasias mamárias está relacionada com anemia da inflamação ou anemia da doença crônica. Para Duda et al. (2017), uma vez que o tecido neoplásico causa inflamação ao seu redor ou mesmo em seu interior, principalmente em neoplasias malignas, desenvolve-se necrose no centro de massas neoplásicas grandes (Silva et al., 2014).

Corroboram com o presente achado de anemia, o estudo desenvolvido por Duda et al. (2017) que observaram que 11,2% das cadelas com neoplasia mamária maligna (carcinoma *in situ*, carcinoma complexo, carcinoma simples, carcinoma tubulopapilar, carcinoma sólido, carcinoma anaplásico, sarcoma mioepitelial, osteossarcoma ou carcinossarcoma, mioepitelioma e carcinoma de tumor misto) apresentaram anemia normocítica e normocrômica. Segundo os autores, citocinas como IL-1 e TNF- α secretadas mediante estímulo pelas células tumorais são responsáveis por reduzir a meia vida dos eritrócitos e da eritropoietina, além de promover o bloqueio de ferro no organismo, contribuindo para a evolução do quadro anêmico. Em condições inflamatórias, o organismo retém ferro, o que contribui para redução de hemoglobina e CHCM observadas no presente estudo. Segundo Thrall et al. (2007), as anemias provocadas por doença inflamatória e anemias ferroprivas diminuem a concentração sérica do ferro diminuindo teor de hemoglobina e, consequentemente do CHCM.

Embora a inflamação seja a hipótese plausível para anemia nas cadelas do presente estudo, não houve diferença significativa entre os grupos para as concentrações de leucócitos totais, neutrófilos bastonetes, neutrófilos segmentados, linfócitos, monócitos e eosinófilos, o que evidencia que possivelmente o processo inflamatório seja local e não sistêmico. Duda et al. (2017) observaram leucocitose por neutrofilia em 45,8% das cadelas com neoplasias mamárias primárias, o que ocorreu segundo aos autores devido à inflamação ou necrose tecidual da

neoplasia. Já Silva et al. (2014) observaram que 161 cadelas com neoplasias mamárias apresentaram leucocitose por neutrofilia. É plausível supor que o tamanho da neoplasia, bem como a presença de necrose no centro da massa neoplásica e ulcerações possam contribuir para o estímulo inflamatório com alteração do leucograma.

Ainda em relação aos parâmetros hematológicos, foi observado no presente estudo que as cadelas com neoplasia mamária apresentaram significativamente maiores concentrações de plaquetas. Duda et al. (2017) relataram que 33,3% das cadelas com neoplasia mamária maligna apresentam trombocitose. A possível causa para trombocitose é a contração esplênica pela ação da epinefrina, por liberação de proteínas tumorais angiogênicas, por citocinas inflamatórias e fatores de crescimento hematopoiéticos secretados pelos tumores mamários, contribuindo para o aumento das concentrações de plaquetas.

Já em relação aos parâmetros bioquímicos, cadelas com neoplasia mamária apresentaram maiores teores de albumina e menores concentrações de creatinina e ureia que cadelas saudáveis. Entre as causas de aumento da concentração sérica de albumina, a mais plausível seria a desidratação com concentração desse constituinte sérico (Thrall et al., 2007). Curiosamente, essa desidratação não desencadeou o aumento de ureia e creatinina. Pelo contrário, no presente estudo foi observado que cadelas com neoplasia mamária apresentaram menores concentrações de creatinina e ureia que cadelas saudáveis. Duda et al. (2017) observaram hipoalbuminemia em 33,3% das cadelas com neoplasia mamaria que, associado ao leucograma inflamatório, poderia sugerir menor produção hepática em decorrência da maior produção de globulinas (Thrall et al., 2007). Entretanto, como no presente estudo não foi observado aumento dos teores de globulina nem leucograma inflamatório, é plausível supor que os animais ainda não estejam nesse estágio de inflamação que leva à hipoalbuminemia. Em relação à redução do teor de ureia, as causas incluem fatores como hepatopatias ou diminuição da ingestão de proteína (Oliveira, 2004), embora esses fatores não tenham sido avaliados no presente estudo.

No presente estudo, a maior parte das

alterações observadas foram estatisticamente significativas, porém grande parte dos animais ainda apresentavam valores dentro do intervalo de referência para espécie, indicando pouco importância clínica. Além disso, no presente estudo, foram selecionadas cadelas com neoplasia mamária sem distinção quanto ao tempo de evolução e sem critérios de inclusão como o tamanho de neoplasia mamária, o que poderia contribuir para os resultados mais discretos que foram observados, uma vez que em Hospitais Escola o diagnóstico costuma ser mais precoce. Assim, quanto maior o tempo de evolução, mais as alterações clínicas e laboratoriais seriam perceptíveis.

CONCLUSÃO

Conclui-se que as principais alterações hematológicas e bioquímicas observadas em cadelas com neoplasia mamária maligna na rotina do Hospital Veterinário Roque Quagliato da Unifio foram anemia com tendência de hipocromia e trombocitose, hiperalbuminemia e teor sérico de creatinina e ureia menores que cadelas saudáveis.

REFERÊNCIAS

- CASSALI, G. D. et al. Consenso para o diagnóstico, prognóstico e tratamento de tumores mamários caninos. **Braz J Vet Pathol.**, v. 4, n. 2, p. 153-180, 2011.
- DALECK, C. R.; Neoplasias Mamárias. In: DALECK, C. R.; NARDI, A. B.; RODASKI, S. Oncologia em Cães e Gatos. 1ª ed. São Paulo: Roca, 2008, p. 372-380.
- DUDA, N. C. B. et al. Hematológico, bioquímico e hemostático paraneoplásico anormalidades em cadelas com neoplasias mamárias. **Pesq. Veterinário Sutiãs**, v. 37, n.5, p. 479-484, 2017.
- GARRIDO, E. et al. Alterações hematológicas em cadelas acometidas por tumores mamários. **PubVet**, v. 9, n. 7, p. 291-297, 2015.
- MAGALHÃES, J. R. et al. Relação da obesidade com alterações clínicas e laboratoriais em cadelas com neoplasia mamária. **Pesq. Veterinária Brasileira**, v. 40, n. 7, p. 536-545, 2020.
- OLIVEIRA, D. M. N. M. et al. Classificação BI-RADS e histograma de níveis de cinza de tumores mamários malignos em cadelas. **Pesq. Veterinária Brasileira**, v.38, n.10, p. 1942-1948, 2018.
- OLIVEIRA, S. T. **Transtornos metabólicos dos animais domésticos**. In: Seminário apresentado no curso de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias. 2004. Rio Grande do Sul. Anais, UFRGS, 2004.
- SILVA, A. H. C. et al. Alterações no hemograma de cadelas com neoplasia mamária. **Cienc. Anim. Bras.**, v.15, n.1, p. 87-92, 2014.
- THRALL, M. A. Anemia Arregenerativa In: THRALL, M. A. et al. **Hematologia e bioquímica clínica veterinária**. 1ª ed. São Paulo: Roca, 2007, p. 84-88.
- THRALL, M. A. Anemia Regenerativa. In: THRALL, M. A. et al. **Hematologia e bioquímica clínica veterinária**. 1ª ed. São Paulo: Roca, 2007, p. 89-113.
- THRALL, M. A. Classificação e Diagnóstico de Anemia Hematologia e bioquímica clínica veterinária. In: THRALL, M. A. et al. **Hematologia e bioquímica clínica veterinária**. 1ª ed. São Paulo: Roca, 2007, p. 78-83.