



UDESC

**UNIVERSIDADE DO ESTADO DE SANTA CATARINA – UDESC
CENTRO DE CIÊNCIAS AGROVETERINÁRIAS - CAV
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E
ANATOMOPATOLÓGICAS DAS NEOPLASIAS
MAMÁRIAS DE CADELAS ATENDIDAS NO
HOSPITAL VETERINÁRIO DO CAV/UDESC**

ELOISA CARLA BACH

Lages; 2015

ELOISA CARLA BACH

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E ANATOMOPATOLÓGICAS
DAS NEOPLASIAS MAMÁRIAS DE CADELAS ATENDIDAS
NO HOSPITAL VETERINÁRIO DO CAV/UDESC**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciência Animal, Centro de Ciências Agroveterinárias, da Universidade do Estado de Santa Catarina, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciência Animal

Orientador: Aury Nunes de Moraes.
Co-orientador: Paulo Eduardo Ferian

**LAGES
2015**

Bach, Eloisa Carla

Características clínicas e anatomopatológicas das neoplasias mamárias de cadelas atendidas no Hospital Veterinário do CAV/UDESC / Eloisa Carla Bach. - Lages, 2015.

101 p.: il. ; 21 cm

Orientador: Aury Nunes de Moraes

Coorientador: Paulo Eduardo Ferian

Inclui bibliografia

Dissertação (mestrado) - Universidade do Estado de Santa Catarina, Centro de Ciências Agroveterinárias, Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Lages, 2015.

1. Tumor mamário. 2. Cães. 3. Diagnóstico. 4. Prognóstico. 5. Sobrevida. I. Bach, Eloisa Carla. II. Moraes, Aury Nunes. III. Universidade do Estado de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal. IV. Título

Ficha catalográfica elaborada pelo aluno

ELOISA CARLA BACH

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E ANATOMOPATOLÓGICAS
DAS NEOPLASIAS MAMÁRIAS DE CADELAS ATENDIDAS
NO HOSPITAL VETERINÁRIO DO CAV/UDESC**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciência Animal do Centro de Ciências Agroveterinárias, da Universidade do Estado de Santa Catarina, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciência Animal.

Banca Examinadora

Orintetador: _____
Prof.º Dr.º Aury Nunes de Moraes (orientador)
Prof.º.Dr.º Paulo Eduardo Ferian (co-orientador)
Departamento de Medicina Veterinária – CAV/UDESC

Membro: _____
Prof.ª. Dr.ª Sandra Davi Traverso
Departamento de Medicina Veterinária – CAV/UDESC

Membro: _____
Prof.º Dr.º Rubens Antônio Carneiro
Departamento de Medicina Veterinária – UFMG

Lages, 10/2015.

Dedico aos animais guerreiros do câncer, em especial minha doce Meg.

E à amiga querida que partiu tão cedo, Manoela Padilha de Souza.

AGRADECIMENTOS

À UDESC pela oportunidade de realização do mestrado e pela concessão de bolsa durante um ano e, por hoje ser meu local de trabalho. À CAPES pela concessão de bolsa durante um mês.

Ao orientador Aury Nunes de Moraes e ao meu co-orientador e amigo Paulo Eduardo Ferian. À professora Sandra Davi Traverso, por realizar as análises histopatológicas e fazer diversas considerações que enriqueceram a pesquisa. À todos os demais professores, técnicos, residentes e alunos do CAV/UDESC que auxiliaram na conclusão deste trabalho. Em especial aos bolsistas de iniciação científica do projeto, Rafael Freitas, Aline Nahorny, Marília Gabriela Luciani, Camila Sens Hinckel e Beatriz Cristina Baccarin.

Aos proprietários dos animais participantes do estudo, que se dispuseram a trazer os animais em retornos periódicos.

À minha querida mãe Maria Bach e toda minha família, e ao meu noivo Bruno Lunardeli, ao qual devo grande parte deste trabalho, uma vez que sua ajuda foi fundamental para que ele se realizasse.

A todos os meus amigos, com carinho imenso pelas companheiras de pós-graduação Lívia Pasini de Souza e Helena Mondardo Cardoso Pissetti, minha eterna R1, Carolina Porto e minha “enfermeira particular” Kelli Folmann. E a todos os meus alunos, que tanto me ensinaram e ensinam na jornada como docente que se iniciou durante a pós-graduação.

Aos meus animais de estimação e meus pacientes, motivos da minha escolha e motivação profissional.

RESUMO

BACH, Eloisa Carla. **Características clínicas e anatomopatológicas das neoplasias mamárias de cadelas atendidas no hospital veterinário do CAV/UDESC**. 2015. 101 f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal – Área: Clínica e cirurgia veterinária). Centro de Ciências Agroveterinárias, Universidade do Estado de Santa Catarina. Programa de Pós Graduação em Ciência Animal. Lages, 2015.

O objetivo do estudo foi realizar um levantamento de dados sobre cadelas com tumores de mama atendidas no HCV do CAV/UDESC, no período de agosto de 2012 a novembro de 2014, para avaliação de fatores de risco e sobrevida dos animais. Foram acompanhados 178 animais entre 2 e 18 anos de idade. Todas passaram por avaliação pré-cirúrgica e foram classificadas através do exame físico e radiográfico segundo o sistema TNM. Na anamnese foram colhidas informações referentes a idade, status sexual, exposição a progestágenos e tempo de evolução do tumor. Todos os animais foram mastectomizados e amostras das mamas foram submetidas a exame histopatológico com graduação de malignidade pelo sistema Nottingham modificado por Elston e Ellis. A idade média dos animais acompanhados foi de 9,8 anos. Os cães de raça foram os mais acometidos, sendo o poodle o mais prevalente. Do total de cadelas, 32 eram castradas, mas esse fator não teve influência na sobrevida dos animais. 58 animais receberam progestágenos e essa característica foi associada à maior ocorrência de tumores malignos e menor sobrevida das pacientes. A maioria dos animais apresentou tumores maiores que 5cm e a graduação do sistema TNM e a ulceração do tumor influenciaram negativamente na sobrevida dos animais. A maioria das neoplasias foram malignas de origem epitelial, sendo o carcinoma misto o mais frequente. Na graduação histológica somente o índice de formação tubular e o índice mitótico tiveram influência na sobrevida dos animais.

Palavras chave: Tumor mamário. Cadelas. Diagnóstico. Prognóstico. Sobrevida.

ABSTRACT

BACH, Eloisa Carla. **Clinical and anatomopathological features of mammary neoplasms of the bitches answered in CAV/UDESC veterinary hospital.** 2015. 101 f. Dissertation (Master in Animal Science – Area: Veterinary Clinical and Surgery). Agroveterinary Science Center, University of Santa Catarina State, Postgraduate Program in Animal Science. Lages, 2015.

The aim of the study was carried out data collection on bitches breast tumors treated at HCV CAV / UDESC, from August 2012 to November 2014, to assess risk factors and survival of animals. 178 animals were followed up between 2 and 18 years of age. All underwent presurgical evaluation and were classified by physical and radiographic examination according to the TNM system. In history it was collected information on age, sexual status, exposure to progestins and tumor progression time. All animals were mastectomizados and breast samples were submitted to histopathology with undergraduate at Nottingham malignancy system modified by Elston and Ellis. The average age of the animals followed up was 9.8 years. The breed dogs were most affected, and the poodle the most prevalent. Of all dogs, 32 were castrated, but this factor had no influence on survival of animals. 58 animals received progestogens and this characteristic was associated with a higher occurrence of malignant tumors and lower survival of patients. Most of the animals had tumors larger than 5 cm and the ranking of TNM system and tumor ulceration negatively impact the survival rate of the animals. Most tumors were malignant epithelial origin, and mixed cell carcinoma is the most common. In histologic grading only the tubular formation index and the mitotic index influenced the survival of animals.

Key words: Mammary tumor. Bitches. Diagnostic. Prognostic. Survival.

LISTA DE ILUSTRAÇÃO

- Figura 1 – Tumor ulcerado de grandes dimensões acometendo as glândulas inguinal e abdominal caudal esquerdas de uma fêmea canina participante do estudo: 60
- Figura 2 – Histopatologia de mama de cadela evidenciando um carcinoma misto. Células epiteliais neoplásicas (seta) com área de diferenciação cartilaginosa (cabeça de seta). HE. Objetiva 20X..... 63
- Figura 3 – Histopatologia de mama de cadela evidenciando um carcinoma complexo. Células epiteliais neoplásicas (seta) entremeadas em abundante tecido mioepitelial (cabeça de seta). HE. Objetiva 10X. 64
- Figura 4 – Curvas de sobrevida de Kaplan Meyer para grupo de 178 pacientes com lesões mamárias comparando as pacientes ovariectomizadas (linha verde) e não ovariectomizadas (linha azul). ($P < 0,066$). Tempo em meses..... 68
- Figura 5 – Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier para grupo de 178 pacientes com lesões mamárias que utilizaram (linha verde) e que não utilizaram progestágenos (linha azul). ($P < 0,005$). Tempo em meses... 69
- Figura 6 – Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier para grupo de 178 pacientes com lesões mamárias que possuíam (linha verde) e que não possuíam (linha azul) ulceração em pelo menos uma das lesões. ($P < 0,002$). Tempo em meses..... 70
- Figura 7 – Curvas de sobrevida de Kaplan Meyer para grupo de 178 pacientes com lesões mamárias em relação ao tamanho do tumor. T1: tumores medindo menos que 3cm; T2: tumores medindo entre 3 a 5cm; T3: tumores medindo mais que 5 cm. ($P < 0,005$). Tempo em meses. .. 71

Figura 8 – Curvas de sobrevida de Kaplan Meyer para grupo de 178 pacientes com lesões mamárias em relação ao status dos linfonodos regionais. N0: Sem alteração de linfonodos regionais; N1: Presença de alteração em linfonodos regionais. ($P < 0,431$). Tempo em meses..... 72

Figura 9 – Curvas de sobrevida de Kaplan Meyer para grupo de 178 pacientes com lesões mamárias em relação a presença de metástases à distância. M0: Sem metástases à distância; M1: Presença de metástases à distância. ($P < 0,005$). Tempo em meses..... 73

Figura 10 – Curvas de sobrevida de Kaplan Meyer para grupo de 178 pacientes com lesões mamárias em relação ao estadiamento clínico a partir do sistema TNM. Estágio I: tumor medindo menos que 3cm, sem acometimento de linfonodos e sem metástases à distância; Estágio II: tumor medindo menos entre 3cm a 5cm, sem acometimento de linfonodos e sem metástases à distância; Estágio III: tumor medindo mais que 5cm, sem acometimento de linfonodos e sem metástases à distância; Estágio IV: Acometimento de linfonodos, independente do tamanho do tumor, sem metástase à distância; Estágio V: Presença de metástase à distância, independente do tamanho do tumor e do acometimento de linfonodos. ($P < 0,005$). Tempo em meses. 74

Figura 11– Curvas de sobrevida de Kaplan Meyer para grupo de 186 neoplasias epiteliais mamárias malignas em relação ao tipo histológico. CaC: carcinoma sólido; CaI: carcinoma intraductal; CaM: carcinoma misto; CaPC: carcinoma papilar cístico; CaS: carcinoma sólido; CaSarc: Carcinossarcoma; CaT: carcinoma tubulopapilar; Comedca: comedocarcinoma. ($P < 0,937$). Tempo em meses: 75

Figura 12 – Curvas de sobrevida de Kaplan Meyer para grupo de 186 neoplasias epiteliais mamárias malignas em relação ao índice de formação tubular. 1: formação tubular em mais de 75% da área tumoral; 2: formação tubular em 10% a 75% da área tumoral; 3: formações tubulares em 10% ou menos da área tumoral. ($P < 0,411$). Tempo em meses. 77

Figura 13 – Curvas de sobrevida de Kaplan Meyer para grupo de 186 neoplasias epiteliais mamárias malignas em relação ao pleomorfismo nuclear. 1: núcleos pequenos e regulares; 2: aumentos moderados no tamanho e variabilidade nucleares; 3: acentuado pleomorfismo com grande variação no tamanho e forma dos núcleos. ($P < 0,519$). Tempo em meses. 78

Figura 14 – Curvas de sobrevida de Kaplan Meyer para grupo de 186 neoplasias epiteliais mamárias malignas em relação ao índice mitótico. 1: 0 a 8 mitoses por campo microscópico; 2: 9 a 16 mitoses por campo microscópico. ($P < 0,203$). Tempo em meses. 79

Figura 15 – Curvas de sobrevida de Kaplan Meyer para grupo de 186 neoplasias epiteliais mamárias malignas em relação a graduação histopatológica. Grau 1: 3 a 5 pontos; grau 2: 6 a 7 pontos; grau 3: 8 a 9 pontos (ordem crescente de anaplasia). ($P < 0,26$). Tempo em meses. ... 80

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Estadiamento clínico TNM de tumores mamários caninos proposto pela Organização Mundial de Saúde (OMS).....	41
Tabela 2 – Estadiamento de tumores mamários caninos.....	42
Tabela 3 – Distribuição das frequências de idades de cadelas com neoplasias mamárias:.....	53
Tabela 4– Caracterização etária de cadelas com neoplasias mamárias:	54
Tabela 5 – Distribuição das frequências de raças de cadelas com neoplasias mamárias:.....	55
Tabela 6 – Distribuição das frequências absoluta e relativa do número de gestações apresentadas por cadelas com neoplasias mamárias:	56
Tabela 7 – Apresentação dos valores de média e desvio padrão das idades das cadelas com neoplasias mamárias que utilizaram ou não utilizaram progestágenos:.....	57
Tabela 8 – Distribuição das frequências do tempo de evolução tumoral em meses das cadelas com neoplasias mamárias antes da procura do auxílio veterinário:	58
Tabela 9 – Distribuição da frequência tumoral de acordo com o sistema TNM de estadiamento de tumores mamários:.....	59
Tabela 10 – Demonstração das frequências dos diferentes tumores epiteliais malignos encontrados entre 294 amostras mamárias das 178 cadelas com lesões mamárias:.....	62

Tabela 11 – Demonstração das frequências dos diferentes tumores mesenquimais malignos encontrados entre 294 amostras mamárias das 178 cadelas com lesões mamárias:..... 65

Tabela 12 – Demonstração das frequências dos diferentes tumores benignos encontrados entre 294 amostras mamárias das 178 pacientes com lesões mamárias participantes do estudo:..... 65

Tabela 13 – Demonstração das frequências dos mioepiteliomas encontrados entre 294 amostras mamárias das 178 pacientes com lesões mamárias participantes do estudo: 66

Tabela 14 – Distribuição das frequências dos tipos histológicos tumorais com capacidade de desenvolvimento de metástases observados nas 24 pacientes que apresentaram recidiva local complicada ou metástases distantes: 67

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BRCA	Breast Cancer
Cm	Centímetro
DP	Desvio padrão
HE	Hematoxilina e eosina
Kg	Quilogramas
LL	Laterolateral
ml	Mililitros
Ng	Nanogramas
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAAF	Punção aspirativa com agulha fina
RH	Receptor hormonal
SRD	Sem raça definida
VD	Ventrodorsal

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	25
2 OBJETIVOS	27
2.1 OBJETIVOS GERAIS	27
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
3 REVISÃO DE LITERATURA	29
3.1 ANATOMIA, HISTOLOGIA E FISIOLOGIA DA GLÂNDULA MAMÁRIA	29
3.2 TUMORES DA GLÂNDULA MAMÁRIA	31
3.2.1 Epidemiologia	31
3.2.1.1 Idade	31
3.2.1.2 Raça	32
3.2.1.3 Porte	32
3.2.2 Carcinogênese mamária	32
3.2.2.1 Fatores Hormonais	32
3.2.2.2 Fatores Genéticos	34
3.2.2.3 Fatores Nutricionais	35
3.2.2.4 Outros Fatores	36
3.2.3 Aspectos clínicos	36
3.2.4 Estadiamento Clínico (TNM)	40
3.2.5 Histopatologia	42
3.2.5.1 Hiperplasias e displasias mamárias caninas	43
3.2.5.2 Tumores benignos	43
3.2.5.3 Tumores malignos	43
3.2.5.3.1 Tumores malignos epiteliais	43

3.2.5.3.2 Tumores malignos mesenquimais	44
3.2.5.4 Fatores prognósticos histopatológicos e graduação	44
3.2.6 Tratamento	45
3.2.6.1 Tratamento cirúrgico.....	45
3.2.6.2 Tratamento sistêmico	46
3.2.6.3 Tratamento por radiação	48
4 MATERIAL E MÉTODOS	49
4.1 ANIMAIS UTILIZADOS E AVALIAÇÃO CLÍNICA.....	49
4.2 AVALIAÇÃO ANATOMOPATOLÓGICA	50
4.3 ACOMPANHAMENTO CLÍNICO PÓS-CIRÚRGICO	50
4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	50
5 RESULTADOS	53
5.1 CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA	53
5.1.1 Caracterização etária da população.....	53
5.1.2 Caracterização racial da população.....	54
5.1.3 Caracterização do porte da população.....	54
5.1.4 Caracterização do status sexual da população e do número de gestações apresentadas.....	55
5.1.5 Utilização de progestágenos.....	56
5.1.6 Tempo de evolução tumoral.....	57
5.2 CARACTERIZAÇÃO DAS LESÕES MAMÁRIAS.....	58
5.2.1 Classificação clínica dos tumores pelo sistema TNM.....	58
5.2.2 Caracterização tumoral quanto à presença de ulceração.....	59
5.2.3 Caracterização quanto ao tipo histológico do tumor.....	60
5.3 DESFECHO DOS CASOS	66
5.4 ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA	67

5.4.1	Análise da sobrevivência das pacientes em relação ao status sexual.....	67
5.4.2	Análise de sobrevivência das pacientes em relação ao uso de progestágenos.....	68
5.4.3	Análise de sobrevivência das pacientes em relação a ulceração tumoral	69
5.4.4	Análise de sobrevivência quanto as diferentes variáveis do sistema TNM.....	70
5.4.4.1	Análise de sobrevivência das pacientes em relação aos diferentes tamanhos tumorais (T)	70
5.4.4.2	Análise de sobrevivência das pacientes em relação ao status do linfonodo (N).....	71
5.4.4.3	Análise de sobrevivência das pacientes em relação a presença ou não de metástases à distância (M).....	72
5.4.4.4	Análise de sobrevivência em relação ao estadiamento clínico..	73
5.4.5	Análise de sobrevivência quanto às características histológicas dos tumores epiteliais malignos	74
5.4.5.1	Análise de sobrevivência em relação ao índice de formação tubular	76
5.4.5.2	Análise de sobrevivência em relação ao pleomorfismo nuclear	76
5.4.5.3	Análise de sobrevivência em relação ao índice mitótico.....	76
5.4.5.4	Análise de sobrevivência quanto ao grau histopatológico de malignidade	79
8	DISCUSSÃO	81
9	CONCLUSÃO	91
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	93

1 INTRODUÇÃO

A expectativa de vida dos animais de companhia vem aumentando consideravelmente nas últimas décadas. Fatores como a nutrição com dietas balanceadas, as vacinações que previnem as doenças infecto-contagiosas, os métodos de diagnósticos mais precisos e também os protocolos terapêuticos cada vez mais específicos e eficazes contribuem para a maior longevidade dos cães (RUTTEMAN et. al, 2001). Porém, com o aumento da expectativa de vida, cães e gatos passaram a apresentar mais patologias características de idades avançadas, como é o exemplo dos mais diversos tipos de neoplasias malignas ou benignas, o que provocou um avanço nos estudos da área de oncologia na medicina veterinária.

Os tumores mamários representam as neoplasias mais comuns em fêmeas caninas intactas (DORN et. al, 1968; EGENVALL et. al, 2005; SORENMO, 2003) sendo, portanto, de grande importância na rotina clínica de pequenos animais. As taxas de incidência relatadas variam dependendo da origem do estudo e da população avaliada. A incidência atual de tumores nos Estados Unidos é muito menor do que em outros países, devido à prática de realizar a ovariosterectomia em uma idade precoce. Em contrapartida, registros de populações europeias, de cadelas predominantemente intactas revelam uma grande incidência destes tumores (SORENMO et. al, 2013). Além disso, os estudos de tumores mamários de fêmeas caninas têm importância devido às semelhanças que apresentam com os que ocorrem na mulher, tendo assim grande interesse em patologia comparada, cujos fundamentos decorrem da utilização de modelos animais adequados (PELETEIRO, 1994) contribuindo no desenvolvimento de técnicas diagnósticas e terapêuticas também para o câncer de mama em mulheres.

Os fatores de risco no aparecimento dos tumores mamários nas fêmeas caninas também são estudados nas diferentes populações, e acredita-se que condições como o status sexual, a utilização de anticoncepcionais a base de progesterona e o número de gestações da cadela possam influenciar no aparecimento desses tumores (SCHNEIDER et al, 1969; SORENMO et al., 2000; GILES et al., 1978; STOVING et al., 1997; SORENMO, 2003). Essa identificação dos fatores de risco presentes em cada população auxilia na implementação de medidas preventivas e terapêuticas cada vez mais eficientes,

reduzindo o índice de aparecimento e de desenvolvimento desta neoplasia.

Trabalhos da natureza do apresentado a seguir justificam-se em decorrência da individualidade de cada população, uma vez que fatores já descritos na literatura para outros grupos de animais, podem não ser a mesma realidade da população estudada. Dessa forma, este estudo pretende descrever as características dos tumores mamários de uma população de cadelas, os fatores de risco aos quais estes animais estão expostos e sua influência na sobrevida.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS

Realizar um levantamento prospectivo de dados clínicos, epidemiológicos e anatomopatológicos sobre as cadelas com neoplasias mamárias atendidas no hospital de clínica veterinária (HCV) do Centro de Ciências Agroveterinárias da Universidade do Estado de Santa Catarina (CAV-UDESC) no período de agosto de 2012 a novembro de 2014.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Caracterizar a população quanto a idade de maior prevalência da doença, raças e porte mais acometidos, status sexual e número de gestações apresentadas antes do diagnóstico e utilização de progestágenos endógenos.

Classificar as lesões mamárias segundo os critérios clínicos do sistema TNM, quanto a presença de ulceração e quanto ao tipo e características histológicas.

Determinar a influência de fatores como status sexual, utilização de progestágenos, presença de ulceração, classificação pelo sistema TNM e graduação histológica na sobrevida das pacientes da população estudada.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 ANATOMIA, HISTOLOGIA E FISIOLOGIA DA GLÂNDULA MAMÁRIA

As glândulas mamárias são glândulas sudoríferas muito aumentadas e altamente modificadas, cuja secreção tem por finalidade a alimentação do filhote (DYCE, et al. 2010). Estão presentes tanto na fêmea quanto no macho (CUNNINGHAM; KLEIN, 2008; DYCE, et al. 2010; COLVILLE, 2010), mas normalmente funcionam apenas nas fêmeas, visto que os machos não secretam a mistura apropriada de hormônios para ativá-las (COLVILLE, 2010).

Grupos de unidades secretoras formam lóbulos separados por septos de tecido conjuntivo nas glândulas mamárias (BRAGULLA; KÖNIG, 1999; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004; DYCE et al., 2010). O ácino glandular ou alvéolo é revestido por uma camada de epitélio simples cúbico que varia na altura durante os diferentes estágios da atividade secretora. Células mioepiteliais estreladas e fusiformes são encontradas entre as células epiteliais e a lâmina basal do ácino. Essas se contraem sob a ação da oxitocina, liberada pela neuro-hipófise, forçando a saída do leite das unidades secretoras para o sistema de ductos (CASSALI, 2003).

As glândulas podem se estender do tórax à região inguinal, como ocorre em carnívoros, ou podem apresentar uma extensão mais limitada, por exemplo, no tórax, como nos seres humanos (DYCE, et al. 2010). Na cadela e na gata, as glândulas mamárias estão dispostas em duas cadeias bilaterais simétricas que se estendem desde o tórax ventral até a região inguinal, localizadas de cada um dos lados da linha alba. As cadelas têm cinco pares de glândulas mamárias, que possuem a seguinte designação do sentido cranial para o caudal: primeiras ou craniais torácicas, segundas ou caudais torácicas, terceiras ou craniais abdominais, quartas ou caudais abdominais e quintas ou inguiniais (PATSIKAS et al, 2006). Seu padrão é frequentemente alternado, em um arranjo favorável, para proporcionar que todas as papilas mamárias sejam igualmente acessíveis aos filhotes quando em decúbito lateral (DYCE, et al. 2010).

O desenvolvimento fetal da glândula mamária está tanto sob o controle genético quanto endócrino. O desenvolvimento da glândula mamária na vida pós-fetal normalmente se inicia junto com puberdade.

A atividade ovariana cíclica resulta na produção de estrógeno e progesterona. O estrógeno, juntamente com o hormônio do crescimento e os esteróides adrenais, é o responsável pela proliferação do sistema de ductos. O desenvolvimento dos alvéolos na porção terminal dos ductos necessita da adição de progesterona e prolactina (CUNNINGHAM; KLEIN, 2008). A organização estrutural da mama varia com a maturidade sexual da fêmea, sofrendo variações no período de gravidez e lactação e durante as diferentes fases do ciclo estral. Dessa forma, na puberdade, o aumento do estrógeno provoca um maior crescimento e ramificação dos ductos lactíferos com acumulação de tecido adiposo e conjuntivo (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004). Esse aumento de volume ocorre de forma pouco marcada na cadela e na gata, comparativamente à mulher. O volume externo das glândulas mamárias das espécies canina e felina aumenta apenas ligeiramente e principalmente nas mamas abdominais caudais e inguinais (PELETEIRO, 1994). Durante a gestação, a ação da progesterona desencadeia a proliferação das células epiteliais da porção terminal dos ductos intralobulares, formando assim os alvéolos secretores (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004). Na cadela, a influência prolongada da progesterona não se observa somente durante a gestação, mas também no decorrer do diestro. Isso ocorre porque os níveis de progesterona elevam-se desde o fim do proestro atingindo valores de pico compreendidos entre 30 e 40 ng/mL, nos dias 10 a 25 do ciclo estral. Posteriormente esses valores reduzem até atingirem um valor basal entre os dias 80 e 100, ou seja, cerca de três meses após o início do aumento de progesterona no sangue. Na cadela há ainda outras situações que levam ao aumento e manutenção dos níveis de progesterona no sangue, sendo elas a pseudogestação, devido à permanência do corpo lúteo e a administração de anticoncepcionais à base de progesterona (PELETEIRO, 1994).

A drenagem linfática básica das glândulas mamárias ocorre através dos linfonodos regionais. Os linfonodos inguinais superficiais (linfonodos mamários) drenam as glândulas inguinais, abdominal caudal e podem drenar até 30% das mamas abdominais craniais. Os linfonodos axilares drenam as glândulas mamárias torácicas craniais, torácicas caudais e abdominais craniais (BRAGULLA; KÖNING, 1999; CAVALCANTI; CASSALI, 2006).

3.2 TUMORES DA GLÂNDULA MAMÁRIA

3.2.1 Epidemiologia

As neoplasias mamárias são o segundo tipo de neoplasias mais comum na espécie canina no geral (MORRIS; DOBSON, 2001; SOLANO; GALENO, 2010), mas são as mais frequentes quando se considera apenas as fêmeas caninas (DORN, 1968; MORRIS; DOBSON, 2001; MISDORP, 2002; SORENMO, 2003; SORENMO et. al, 2013), entretanto são raras em cães machos (DORN, 1968; SABA et. al, 2007). Um estudo populacional realizado em 80 mil cadelas não castradas na Suécia demonstrou uma incidência de qualquer tumor mamário de 111 indivíduos para cada 10.000 sob risco de desenvolvimento da enfermidade (ENGENVALL et. al, 2005). Um levantamento dos condados de Alameda e Contra Costa na Califórnia de 1963 a 1966 descobriu que tumores da glândula mamária compõem 13,4% de todos os tumores de cães e 41,7% de todos os tumores de fêmeas caninas não castradas (DORN, 1968). Millanta et. al (2005) relataram que esse tipo de tumor representa 25 a 50% do total de neoplasias da espécie canina e a taxa de incidência anual estimada por Misdorp (2002) foi de 198 por 100.000 cães, apresentando-se três vezes maior que na espécie humana.

3.2.1.1 Idade

Com o aumento da sobrevivência dos animais domésticos, aumentou também a incidência de neoplasias mamárias (THURÓCZY et al., 2007). A média de idade das pacientes que manifestam clinicamente neoplasias mamárias é de cerca de 10 a 11 anos. A ocorrência em fêmeas abaixo de quatro anos é rara (LANA et al., 2007). No estudo retrospectivo de Ežerskytė et al. (2011), foi observado que 56% das cadelas com tumores mamárias tinham entre 5 – 10 anos de idade, com idade média de 8,5 anos.

Em uma análise realizada em cães da raça Beagle, foi verificado que a partir dos 14 anos de idade a taxa de incidência de neoplasias mamárias benignas começava a diminuir, enquanto a taxa de neoplasias malignas continuava a aumentar (TAYLOR et al., 1976). Dessa forma, pode-se esperar que, conforme a idade dos cães aumente, haja uma

maior incidência de tumores mamários, com possivelmente uma maior taxa de neoplasias de caráter maligno (BRODEY et al., 1983).

3.2.1.2 Raça

Cães de raça pura são relatados como significativamente sobre-representados entre os casos de câncer mamário (DORN, 1968; MISDORP, 2002). Também relata-se maior predisposição em cães de raças pequenas (DORN, 1968). Poodle, Chihuahua, Dachshund, Yorkshire terrier, Maltês e Cocker Spaniel são frequentemente listados como raças de alto risco na categoria de raças pequenas (DORN, 1968; SORENMO, 2003; SORENMO et al, 2013). Entretanto, não há um consenso na literatura quanto à predisposição racial e alguns autores afirmam que esta não existe (PELETEIRO, 1994; CASSALI, 2003). A determinação do risco em relação à raça varia dependendo da metodologia do estudo e da localização geográfica (EGENVALL et al., 2005).

3.2.1.3 Porte

A incidência de formações mamárias malignas é diferente entre cães de pequeno e grande porte. Um estudo comparou 101 neoplasias mamárias caninas, sendo 60 amostras provenientes de cães de pequeno porte e 41 de cães grande porte. Em cães de pequeno porte, 25% das neoplasias foram avaliadas como malignas, comparado com 58% de tumores malignos em cadelas de grande porte (ITOH et al., 2005).

3.2.2 Carcinogênese mamária

3.2.2.1 Fatores Hormonais

Os hormônios mais comumente implicados na gênese tumoral são os estrógenos, a progesterona, os andrógenos, a prolactina e o hormônio do crescimento (COSTA, 2010). Estrógeno e progesterona desempenham um papel importante no desenvolvimento da glândula mamária normal, mas estes hormônios também têm implicado no

desenvolvimento de tumores (KEY e PIKE, 1982; SELMAN et. al, 1994). Tanto é que o risco relativo de desenvolvimento de tumores mamários pode ser relacionado ao número de ciclos estrais apresentados pela cadela, ou seja, à determinada exposição hormonal sofrida pelo animal. Os riscos para desenvolvimento de tumores mamários para animais castrados antes do primeiro estro, depois do primeiro estro e depois do segundo estro são de 0,05%, 8% e 26% respectivamente (SCHNEIDER et. al, 1969). A incidência de tumores mamários nos Estados Unidos, por exemplo, é inferior a muitos outros países, devido à prática comum de realizar a ovariosalpingohisterectomia (OSH) em uma idade muito precoce (SORENMO et al., 2013). O efeito protetor da OSH diminui rapidamente nos primeiros ciclos estrais, e a maioria dos estudos não tem encontrado benefício significativo após os quatro anos de idade (SORENMO et. al, 2013). Porém, Misdorp (1988) relatou que quando realizada de forma tardia, a OSH pode reduzir o risco de desenvolvimento de tumores benignos.

A exposição a doses exógenas ou farmacológicas de hormônios (tanto estrógeno quanto progesterona) mostrou aumentar o risco de desenvolvimento de tumores mamários em cães (SORENMO et. al, 2013). Cães tratados com progestágenos são mais propensos a desenvolver tumores e são mais jovens quando isso acontece (MORRIS e DOBSON, 2001; OLIVEIRA et. al, 2003; SORENMO et. al, 2013). A exposição prolongada à progesterona (devido ao tratamento com derivados exógenos deste hormônios ou ao efeito prolongado da progesterona endógena durante a fase lútea) estimula a proliferação do epitélio mamário (THURÓCZY et. al, 2007). Numerosos estudos têm investigado o efeito da dose, duração e tipo de hormônio (progestágenos, estrógenos, ou combinação de ambos) no desenvolvimento de tumores mamários em cães de laboratório. Embora existam algumas discordâncias, a maioria dos estudos conclui que baixas doses de progestágenos sozinhos aumentam o risco para aparecimento de tumores benignos predominantemente, enquanto uma combinação de estrógenos e progesterona tende a induzir o aparecimento de tumores malignos (SORENMO et al., 2013). A administração prolongada de dietilestilbestrol ou outros estrógenos sintéticos por si só não aumentou a incidência de tumores mamários (MISDORP, 2002).

A influência desses hormônios na carcinogênese é a razão pela qual os tumores mamários ocorrem quase que exclusivamente em

fêmeas, e do fato de alguns tumores que se desenvolvem em machos estarem associados a tumores testiculares produtores de estrógenos, como os sertoliomas (MISDORP, 2002).

Com base em estudos morfológicos da glândula pituitária e nos níveis de hormônios séricos, foi sugerido que o desequilíbrio tanto do hormônio do crescimento quanto da prolactina podem estar associados com a carcinogênese mamária no cão (MISDORP, 2002). A prolactina está relacionada à capacidade secretória da glândula mamária e não à proliferação celular. Porém, esta é responsável pela sensibilização das células epiteliais da glândula mamária ao estrógeno, estimulando assim o crescimento dos tumores mamários. Entretanto, os relatos sobre o efeito carcinogênico da prolactina na literatura são conflitantes (FONSECA; DALECK, 2000).

Tumores da glândula mamária, tanto malignos quanto benignos expressam receptores de estrógeno. Além de estarem envolvidos na transformação inicial maligna, os receptores de estrógeno podem também representar um alvo terapêutico em tumores mamários de cães, como no câncer de mama em mulheres (SORENMO, 2003). Vários trabalhos avaliaram por meios de imunohistoquímica a expressão de receptores de estrógeno e progesteronas em malignidades mamárias em cadelas. Os resultados demonstraram que, quando comparados com tecido mamário normal e neoplasias benignas, as formações mamárias malignas apresentam uma marcação menor destes receptores, sugerindo uma perda de dependência de esteróides (MARTIN et al, 2005; MILLANTA et al, 2005).

3.2.2.2 Fatores Genéticos

Observa-se que algumas raças têm maior predisposição para desenvolvimento de tumores da glândula mamária, o que sugere um componente genético nestas neoplasias. No entanto, uma mutação genética comum não foi identificada em cães com tumores da glândula mamária (SORENMO, 2003).

O gene de supressão tumoral p53 é o mais frequentemente mutado em tumores humanos e também foi avaliado em tumores mamários caninos. O estudo de Haga et.al (2001) relatou superexpressão da proteína p53 mutante em 15 de 20 tumores da glândula mamária e Lee et. al (2004) concluíram em seu trabalho que mutações do gene p53 e superexpressão da proteína são preditores úteis do aumento do

potencial de malignidade e prognóstico pobre dos tumores mamários caninos.

O câncer de mama é frequentemente familiar nos seres humanos, mas um padrão hereditário semelhante tem sido pouco relatado em cães. Mulheres que herdaram mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 têm o risco de desenvolvimento de câncer de mama substancialmente aumentado (FORD et. al, 1998). No estudo realizado por Rivera et. al (2009) foi observado que os genes BRCA1 e BRCA2 também estão envolvidos no desenvolvimento de tumores mamários caninos, com uma maior associação com o BRCA1 em casos malignos. Porém mais estudos são necessários para encontrar a mutação real e entender o mecanismo funcional pelo qual estes genes influenciam o desenvolvimento e malignidade desta doença. Um estudo mais recente teve como objetivo determinar a expressão de BRCA1 nas diferentes raças caninas, e concluíram que a raça Shih Tzu teve a maior proporção de cães com tumores mamários malignos e supreexpressão de BRCA1. Uma vez que estas características são semelhantes ao câncer de mama humano relacionado ao BRCA1, cães com neoplasias mamárias malignas associadas ao BRCA1, especialmente o Shih Tzu podem servir como modelos adequados para estudos (IM et al., 2013).

3.2.2.3 Fatores Nutricionais

Vários estudos têm avaliado o efeito da obesidade e fatores dietéticos sobre o risco de desenvolvimento de tumores na glândula mamária em cães (SORENMO, 2003). O peso corporal, especificamente durante a puberdade (nove-12 meses) tem um efeito significativo sobre o risco de desenvolvimento de tumor mamário mais tarde; apresentar baixo peso neste período de tempo, fornece proteção significativa contra desenvolvimento de tumor mais tardiamente (SONNENSCHNEIN et al., 1991). Lim et. al (2015) observaram que a idade média de desenvolvimento de tumores mamários foi inferior em cães com excesso de peso ou obesos em relação a cães magros ou com peso ideal. Este mesmo estudo também mostrou que em cadelas obesas há maior invasão linfática dos tumores mamários.

Foi observado que cadelas portadoras de neoplasias mamárias, alimentadas com dietas com baixos teores de gordura e altos teores de proteínas tiveram uma sobrevida significativamente maior em comparação com cadelas alimentadas com dietas com baixos teores de

gorduras e pobres em proteínas (SHOFER, 1989). Outro estudo demonstrou que a ingestão de dieta caseira está associada com maior prevalência de tumores mamários do que a ingestão de dietas comerciais. Além disso, um risco mais elevado foi associado com ingestão de carne bovina e suína do que com a ingestão de aves (ALENZA et. al, 1998). O maior risco de desenvolvimento relacionado a maior ingestão de gorduras pode ser explicado pelo fato de que mulheres com uma dieta de baixa quantidade de gorduras, têm níveis significativamente mais baixos de estrogênio no soro, o que diminuiu o risco de câncer de mama quando comparadas com mulheres com uma dieta rica em gordura (LA GUARDIA; GIAMMANCO, 2001). Fatores nutricionais que atuam no início da vida, podem ter importância etiológica no câncer de mama canino e felino modificando a concentração e disponibilidade de hormônios sexuais femininos (MISDORP, 2002).

3.2.2.4 Outros Fatores

Rutterman et al. (2001) relatam que não há relação entre gestação em idades mais prematuras e a diminuição do risco de ocorrência tumoral. Irregularidades do ciclo éstrico também não apresentaram associação com o aparecimento de neoplasias mamárias (MISDORP, 2002).

3.2.3 Aspectos clínicos

Os tumores mamários são geralmente fáceis de identificar através do exame físico de rotina. A maioria dos cães com tumores mamários são clinicamente saudáveis no momento do diagnóstico e os tumores podem ser observados pelo proprietário ou por um profissional durante um exame de rotina (SORENMO, 2003). Cães considerados de alto risco, como fêmeas caninas idosas e intactas, devem ser submetidos a uma análise aprofundada das glândulas mamárias (SORENMO et al., 2013).

A duração dos sinais clínicos varia de poucos dias até muitos meses. Vários estudos descobriram que cães com menor duração dos sinais clínicos, têm tumores mais agressivos e pior prognóstico do que cães com histórias clínicas mais longas (SORENMO, 2003).

Durante o exame, o quadro clínico geral do animal é avaliado. O profissional deve reunir informações sobre o histórico médico, ciclo reprodutivo (regularidade dosaios, número de gestações, castração, uso de terapia hormonal, aborto e pseudogravidez), a data aproximada quando as lesões foram observadas pela primeira vez pelo proprietário e lesões tumorais anteriores. Essas informações devem ser registradas em um formulário de registro de câncer (FERREIRA et al., 2003).

As lesões podem ser únicas ou múltiplas e geralmente são facilmente palpáveis como nódulos ou tumores dentro da glândula mamária. Eles podem estar aderidos à pele ou a musculatura e podem apresentar-se ulcerados (MORRIS; DOBSON, 2001).

Em relação à localização dos tumores nas cadelas, Misdorp (2002) relata que a incidência de tumores e displasias aumenta quanto mais caudal for a glândula mamária. Por isso, há uma maior incidência desse tipo de tumor nas mamas abdominais caudais e inguinais em cães (PELETEIRO, 1994; MORRIS; DOBSON, 2001; EŽERSKYTĖ et al., 2011; SORENMO et al., 2013). Isso ocorre porque esses dois últimos pares de glândulas mamárias possuem o tecido mamário mais desenvolvido. Assim a palpação cuidadosa deve ser realizada para detectar tumores pequenos (SORENMO, et al. 2013). Porém, comparando o tipo histológico com a localização do tumor, Feliciano, et al. (2012) não encontraram diferença estatística entre os grupos que tinham neoplasias de caráter benigno e neoplasias de caráter maligno.

É comum haver mais de uma glândula mamária atingida, podendo toda a cadeia mamária do mesmo lado encontrar-se acometida. Ainda é possível haver mais de uma massa tumoral na mesma glândula mamária (PELETEIRO, 1994). Em um trabalho de Sorenmo, et al. (2009), eles observaram que 70% das fêmeas caninas intactas tinham mais de um tumor no momento do diagnóstico. Misdorp (2002) afirma que a presença de múltiplos tumores, a maioria de diferentes tipos histológicos, é frequente na espécie canina. Ao avaliar a possibilidade de origem multicêntrica dos tumores mamários, deve se levar em consideração a circulação linfática, uma vez que pode haver casos de multiplicidade primária propriamente dita ou extensão do processo às glândulas envolvidas na mesma rede linfática (MISDORP, 2002). Múltiplos tumores não implicam necessariamente em um pior prognóstico. O prognóstico é influenciado pelo tamanho, tipo e diferenciação dos tumores individuais (SORENMO, 2003).

O tamanho do tumor é um fator prognóstico nos casos de neoplasias mamárias em cadelas. Cães com tumores maiores que 3,4cm de diâmetro, possuem, estatisticamente, um pior prognóstico do que cães com tumores menores, tanto em termos de remissão como sobrevivência (SORENMO et al., 2013). De Las Mulas et al. (2005) afirmaram que cães com tumores menores que 3cm tem significativamente maior sobrevivência. Outros autores, no entanto, verificaram que uma mudança no prognóstico só se torna significativa quando os tumores são maiores do que 5 cm (MORRIS et al., 1993).

A mudança de prognóstico gradual é provável com o aumento de tamanho dos tumores. O sistema de estadiamento modificado da organização mundial de saúde (OMS) incorporou três categorias de tamanho que representam estágio I, estágio II e estágio III. Estes estágios são comumente utilizados nos tumores de mama (SORENMO et al., 2013).

O tamanho do tumor, entretanto, torna-se irrelevante caso haja envolvimento de linfonodos locais. Linfonodos positivos constituem doença em estágio IV segundo o sistema de estadiamento modificado da OMS (SORENMO et al., 2013). Inspeção dos gânglios linfáticos regionais deve ser incluída na avaliação clínica de rotina de cães com tumores mamários, uma vez que a presença de metástase impacta sobre o estadiamento clínico do câncer e, portanto, sobre a sobrevivência e abordagem terapêutica (CASSALI et al., 2011). Citologia é um método seguro para inspecionar os gânglios linfáticos. Ela tem uma sensibilidade de 100% e especificidade de 96% para a identificação de metástases. Assim, a biópsia aspirativa por agulha fina (PAAF) dos gânglios linfáticos palpáveis é recomendado. Em caso de resultados positivos ou suspeitos de metástases, a excisão de linfonodos afetados deve ser realizada (LANGENBACH et al., 2001; SORENMO, 2003).

Um estudo comparou a sensibilidade e especificidade de quatro métodos de avaliação de linfonodos em animais com vários tipos de tumores sólidos: a palpação, aspiração por agulha fina, biópsia Tru-cut e biópsia por excisão do linfonodo, e encontrou resultados semelhantes. A palpação era imprecisa em prever a metástase linfática, enquanto a citologia representou um acurado método de avaliação de metástase em nódulos linfáticos (LANGENBACH et al., 2001). Aspirados de agulha fina são geralmente fáceis de executar, não são invasivos, não requerem sedação do paciente e são rápidos e confiáveis (SORENMO, 2003).

Para determinar o estadiamento clínico preciso do câncer, o profissional deve realizar radiografias de tórax em três projeções (ventro dorsal (VD), laterolateral (LL) direita e esquerda), que é o procedimento padrão de diagnóstico para avaliação de doença metastática pulmonar. A detecção precoce de lesões metastáticas, menores do que 6 milímetros pode ser alcançada por meio de tomografia computadorizada. O pulmão é o local mais comum de metástase à distância em cães com neoplasias mamárias malignas, mas exames complementares, como ultrassonografia abdominal ou radiografia devem ser recomendados para investigação de outros locais anatômicos, dependendo dos sinais clínicos específicos apresentados pelo paciente. A observação de metástases distantes está associada com um prognóstico desfavorável (SORENMO, 2003).

Os cães com doença metastática avançada ou carcinoma inflamatório mamário têm tipicamente sinais sistêmicos da doença quando são diagnosticados. Cães com doença metastática podem apresentar sinais inespecíficos tais como fadiga, letargia e perda de peso. A gravidade desses sinais depende da extensão e localização da metástase. Os cães com carcinoma inflamatório se apresentam com sinais clínicos mais dramáticos. Sinais clínicos típicos incluem inflamação extensa das glândulas mamárias envolvidas com edema e dor (SORENMO, 2003).

A biópsia cirúrgica, geralmente excisional, é recomendada como abordagem diagnóstica inicial para cães com tumores da glândula mamária. Esta biópsia irá fornecer tecido para o diagnóstico histopatológico e também será terapêutica para cães com tumores benignos. Cães com tumores malignos pequenos e bem diferenciados podem ser curados com biópsia excisional se as bordas cirúrgicas são completamente limpas (SORENMO, 2003).

Aspirados de agulha fina nem sempre diferenciam com precisão tumores epiteliais malignos e benignos (SORENMO, 2003).

O estadiamento completo requer exames de sangue, incluindo hemograma completo, perfil bioquímico sérico e urinálise. Os exames de sangue são normais na maioria dos cães com neoplasias da glândula mamária, a menos que eles tenham outros problemas médicos concomitantes ou alterações não específicas relacionadas à idade (SORENMO, 2003).

3.2.4 Estadiamento Clínico (TNM)

A determinação do estágio clínico permite a definição da extensão do tumor. Isso permite um estabelecimento do prognóstico e planejamento do tratamento (CASSALI et al., 2011). O estadiamento clínico é determinado de acordo com o sistema TNM estabelecido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para tumores mamários caninos. Com base neste sistema, o tamanho da lesão primária (T), a extensão da sua expansão para os nódulos linfáticos regionais (N) e a presença ou ausência de metástases distantes (M) devem ser avaliados (OWEN, 1980) (Tabela 1).

Tabela 1 – Estadiamento clínico TNM de tumores mamários caninos proposto pela Organização Mundial de Saúde (OMS)

Tumor primário (T)	Linfonodos Regionais (N)	Metástase à distância (M)
T0 – Tumor não detectável	N0 – Sem evidência de metástase em linfonodos regionais (axilares ou inguinais superficiais)	M0 – Sem evidência de metástase distante
T1 – Tumor < 3cm a) Não fixo à pele b) Fixo à pele c) Fixo ao músculo	N1 – Linfonodo ipsilateral envolvido a) Não fixo b) Fixo	M1 – Metástase distante (incluindo linfonodos não regionais)
T2 – Tumor de 3-5cm a) Não fixo à pele b) Fixo à pele c) Fixo ao músculo	N2 – Linfonodos bilaterais envolvidos a) Não fixo b) Fixo	
T3 – Tumor > 5cm a) Não fixo à pele b) Fixo à pele c) Fixo ao músculo		
T4 – Tumor de qualquer tamanho (carcinoma inflamatório)		

Fonte: OWEN (1980)

Uma versão modificada do sistema de estadiamento de Owen (1980) é utilizada atualmente por mais oncologistas veterinários. Nessa versão, estágios denominados I, II e III dizem respeito ao tamanho do

tumor primário, a partir de tumores menores do que 3cm, tumores de 3 a 5 cm e tumores maiores que 5cm. Essas categorias de tamanho são importantes para mudanças no prognóstico e no desfecho. Metástases em linfonodos representam doença em estágio IV, independentemente do tamanho do tumor, e presença de metástase à distância constitui doença em estágio V (Tabela 2) (SORENMO et al., 2013).

Tabela 2 – Estadiamento de tumores mamários caninos.

Estágio	Tamanho do tumor	Status do linfonodo	Metástases
I	T1 < 3cm	N0	M0
II	T2 3-5cm	N0	M0
III	T3 > 5cm	N0	M0
IV	Qualquer	N1 (positivo)	M0
V	Qualquer	Qualquer	M1 (metástase)

Fonte: SORENMO et al. (2013)

Lesão inicial que se assemelha a um processo inflamatório da pele ou da glândula mamária é denominada de carcinoma inflamatório. Seu curso clínico é fulminante e o prognóstico desfavorável (BENTUBO et al., 2006). Os carcinomas inflamatórios perfazem cerca de 7,6% de todos os tumores mamários caninos malignos (PEREZ-ALENZA et al., 2001). São caracterizados microscopicamente pela presença de uma associação entre qualquer subtipo de carcinoma e uma reação inflamatória intensa, com presença de êmbolos tumorais nos vasos linfáticos da derme (BENTUBO et al., 2006).

3.2.5 Histopatologia

O diagnóstico histopatológico é fundamental para apreciação de qualquer lesão suspeita de neoplasia mamária, podendo ser efetuado sobre o próprio tumor retirado cirurgicamente ou sobre um fragmento de biopsia cirúrgica. No entanto, como em medicina veterinária o tratamento cirúrgico continua a ser a principal modalidade de tratamento, o diagnóstico é geralmente realizado sobre a totalidade do tumor, não se justificando a realização de biopsia, exceto para alguns casos particulares, que incluem, por exemplo, recidivas de neoplasias em animais de idade avançada (COSTA, 2010).

Embora os tumores mamários caninos possam ser benignos ou malignos, aproximadamente 40% a 50% dos tumores são malignos. Além disso, a classificação pode ser realizada de acordo com o tecido de origem (epitelial, mesenquimal ou mioepitelial) (SORENMO, 2003). Duas classificações iniciais para os tumores mamários de caninos e felinos foram publicadas em 1974 (HAMPE; MISDORP, 1974) e em 1999 (MISDORP et al., 1999) e um sistema revisto somente para o cão foi publicado em 2011 (GOLDSCHMIDT, et al., 2011).

Quando se discute a classificação das neoplasias mamárias, os termos simples e complexo são comumente utilizados. Simples indica que a neoplasia é composta por um tipo de célula semelhante tanto a células epiteliais luminais ou células mioepiteliais, ao passo que complexo indica que a neoplasia é constituída pelos dois tipos de células, tanto luminal quanto mioepitelial (GOLDSCHMIDT, et al., 2011).

3.2.5.1 Hiperplasias e displasias mamárias caninas

Várias lesões hiperplásicas e displásicas são consideradas precursoras para o desenvolvimento de neoplasias mamárias. Estas incluem ectasia ductal, hiperplasia lobular (com ou sem atividade secretora), hiperplasia lobular com fibrose, epitelióse, papilomatose, fibrose (fibroesclerose), e mudanças fibroadenomas (hiperplasia fibroepitelial, hipertrofia fibroepitelial, hipertrofia mamária) (GOLDSCHMIDT, et al., 2011).

3.2.5.2 Tumores benignos

Vários tipos de tumores mamários benignos existem no cão e incluem adenoma, adenoma papilar intraductal (papiloma ductal), adenoma ductal, fibroadenoma, mioepitelioma, adenoma complexo (adenomioepitelioma) e tumores benignos mistos (GOLDSCHMIDT, et al., 2011).

3.2.5.3 Tumores malignos

3.2.5.3.1 Tumores malignos epiteliais

Vários tipos de tumores epiteliais malignos existem, incluindo o carcinoma in-situ (nódulos bem demarcados e não infiltrativos que não tenham se estendido através da membrana basal) e uma variedade de carcinomas. Além disso, vários subtipos menos comuns de neoplasias malignas epiteliais são o carcinoma de células escamosas, carcinoma adenoescamoso, carcinoma de mucina, carcinoma rico em lipídeos e carcinoma de células fusiformes (incluindo o mioepitelioma maligno, variante fusiforme do carcinoma de células escamosas e variante do carcinoma de células fusiformes) (GOLDSCHMIDT, et al., 2011).

3.2.5.3.2 Tumores malignos mesenquimais

Neoplasias mesenquimais malignas incluem osteossarcoma condrossarcoma, fibrossarcoma, hemangiossarcoma e carcinossarcoma (tumor mamário misto maligno) (GOLDSCHMIDT, et al., 2011). O carcinossarcoma (tumor mamário misto maligno) é composto em parte por células morfológicamente semelhantes ao componente epitelial e, parte por células morfológicamente ao componente de tecido conjuntivo, sendo que os dois tipos são malignos. É uma neoplasia mamária incomum, que na maioria das vezes apresenta-se como carcinoma e osteossarcoma. O componente epitelial metastatiza por via linfática para os linfonodos regionais e pulmões e o componente mesenquimal metastatiza por via hemática para os pulmões (SORENMO et al., 2013).

3.2.5.4 Fatores prognósticos histopatológicos e gradação

Os tumores epiteliais também são classificados de acordo com critérios histopatológicos específicos. O sistema mais adotado é o de Nottingham modificado por Elston; Ellis (1991). Nesse sistema, o grau histopatológico é baseado na avaliação do índice de formação tubular (1 ponto: mais que 75% da área tumoral é composta por túbulos; 2 pontos: entre 10% e 75% de formações tubulares e; 3 pontos: os túbulos ocupam 10% ou menos da área tumoral); pleomorfismo nuclear (1 ponto: núcleos pequenos e regulares; 2 pontos: aumentos moderados no tamanho e variabilidade nucleares e; 3 pontos: acentuado pleomorfismo, com grande variação no tamanho e forma dos núcleos) e contagem mitótica (1 ponto: de 0 – 8 mitoses; 2 pontos: 9 – 16 mitoses e; 3 pontos: acima de 17 mitoses). Para a obtenção do grau histológico combinado

do tumor, o escore para cada fator é somado, resultando em um valor total que varia de 3 a 9. O grau tumoral é alocado baseado nos seguintes valores: (3 – 5 pontos: grau I; 6 – 7 pontos: grau II; 8 – 9 pontos: grau III). Os graus encontram-se em ordem crescente de anaplasia e têm sido considerados um indicador prognóstico independente no câncer primário de mama em mulheres.

Os sarcomas normalmente não são classificados de acordo com este sistema, mas a maioria tende a ser tumores biologicamente agressivos, associados com uma pobre sobrevida em longo prazo (KARAYANNOPOULOU, 2005).

Cassali et al. (2011) acreditam que a classificação histológica de tumores determinada pelo sistema de Nottingham e modificada por Elston e Ellis (1991), representa uma ferramenta sensível que pode ser incorporada em medicina veterinária, como é o caso da oncologia humana.

Tumores mamários em cães representam um amplo espectro histológico com ambas as lesões, benignas ou malignas, provenientes de diferentes tipos de tecidos ou de uma combinação de tecidos. Muitos cães se apresentam com vários tumores de diferentes tipos, o que representa um quadro histopatológico um pouco intimidante. Nestes casos, o prognóstico deve ser determinado com base no tipo de tumor mais agressivo, assim como as decisões relativas ao tratamento adjuvante. Em muitos casos, o tumor mais agressivo é o maior (SORENMO et al., 2013).

3.2.6 Tratamento

3.2.6.1 Tratamento cirúrgico

A remoção cirúrgica completa de tumores localizados, sem envolvimento metastático, é o procedimento terapêutico com maior probabilidade de cura. A excisão cirúrgica dos tumores mamários permite o exame histopatológico, aumenta o tempo de sobrevida e a qualidade de vida do paciente, e pode ser curativa, com exceção do carcinoma inflamatório ou da existência de metástases à distância (SORENMO, 2003; CASSALI et al., 2011).

O tipo de cirurgia depende da extensão da doença, da drenagem linfática e do tamanho e localização da lesão (SORENMO, 2003; LANA et al., 2007). As opções cirúrgicas incluem nodulectomia/lumpectomia,

remoção da glândula mamária afetada, remoção da glândula afetada juntamente com quaisquer glândulas que drenam linfa ou sangue dela (mastectomia local), remoção de toda a faixa mamária (mastectomia total/radical) (MORRIS; DOBSON, 2001).

Em geral, a lumpectomia deve ser considerada apenas como procedimento de biópsia ou reservada para lesões muito pequenas, não fixas, medindo menos que 0,5cm de diâmetro. A remoção apenas da glândula afetada é suficiente para tumores fixos ou não fixos centralmente posicionados dentro da glândula, mas a maioria dos tumores maiores e múltiplos exigirão mastectomia local ou radical, dependendo de sua localização na cadeia mamária. A mastectomia bilateral não é recomendada por ser uma cirurgia muito agressiva e dolorosa para a paciente. Para cirurgias mamárias radicais, um dreno ativo (de preferência) ou passivo deve ser utilizado por alguns dias no pós-operatório, além de cobertura antibiótica (MORRIS; DOBSON, 2001).

Os linfonodos inguinais superficiais são extirpados juntamente com a glândula cinco, mas os linfonodos axilares só necessitam ser removidos se estiverem aumentados ou se mostrarem evidências de células neoplásicas na citologia ou histologia (MORRIS; DOBSON, 2001).

3.2.6.2 Tratamento sistêmico

Poucos estudos clínicos investigaram a terapia sistêmica para tumores mamários e sua eficácia não foi avaliada e confirmada de acordo com altos padrões baseados em evidência. Apesar dessas incertezas, a terapia sistêmica é recomendada rotineiramente e administrada em cães com tumores de alto risco. Esta prática é baseada no reconhecimento de que cães com tumores grandes, linfonodos positivos e histologia agressiva, não são tratados de forma eficaz apenas com cirurgia (SORENMO et al., 2013).

O uso de terapia hormonal em tumores mamários caninos baseia-se na dependência hormonal do tumor (receptores hormonais (RH)), bem como no potencial de reduzir significativamente a recorrência e prolongar a sobrevida em tumores de RH positivos, semelhante a terapia hormonal humana. Isso pode ser conseguido por meios cirúrgicos (ovariectomia) ou medicamentosos, incluindo moduladores específicos dos receptores de estrogênio e supressão da síntese de estrogênio por

inibidores da aromatase ou hormônio liberador do hormônio luteinizante. Porém, tumores primários grandes, com comprometimento de linfonodos e histologicamente indiferenciados têm um prognóstico pobre e são menos propensos a ter RH positivos, sem benefícios do tratamento hormonal (SORENMO et al., 2013).

A quimioterapia é geralmente administrada a cães com tumores considerados com risco de metástases e recorrência, porém as evidências sobre a eficácia da quimioterapia adjuvante são fracas (SORENMO et al., 2013). A maioria das publicações mostrando a eficácia da quimioterapia em tumores de glândula mamária com metástases graves em cães é de relatos de casos isolados. Porém, relatos de casos individuais não preveem taxas de resposta em um grupo maior de doentes. Além disso, casos com respostas positivas podem ser mais propensos a serem publicados do que casos com respostas negativas, e os relatos podem, portanto, levar a uma prática geral do tratamento quimioterápico de pacientes com tumores de alto risco, sem avaliar melhor os benefícios e riscos, através de estudos prospectivos randomizados (SORENMO, 2003).

Antraciclina como doxorubicina e epirrubicina têm sido consideradas entre os agentes mais ativos disponíveis para tratar o câncer de mama, e eles têm se tornado um dos componentes do regime adjuvante para este tratamento nas últimas décadas (SORENMO, 2003). A doxorubicina mostrou-se eficaz em cães com metástases pulmonares, e um relatório preliminar mostrou melhora da sobrevida em cães com tumores mamários de alto risco que receberam terapia adjuvante com doxorubicina, em comparação com cães tratados apenas com cirurgia (HERSHEY et al., 1999; SCHOENROCK et al., 1999).

Uma análise prospectiva de 16 cães com carcinomas da glândula mamária relatou melhora significativa na sobrevivência de cães tratados com uma combinação de 5-fluorouracila e ciclofosfamida em comparação com cães tratados apenas com cirurgia (KARAYANNOPOULOU et al., 2001). Um estudo mais recente avaliou a utilização de carboplatina e inibidores da ciclooxigenase como tratamento adjuvante à cirurgia de tumores mamários em estágio clínico avançado. Neste estudo, os animais tratados com carboplatina, com ou sem associação com inibidores da ciclooxigenase tinham uma sobrevida estatisticamente maior do que os animais tratados exclusivamente com cirurgia, indicando este quimioterápico como benéfico no tratamento de tumores mamários caninos (LAVALLE et al., 2012).

3.2.6.3 Tratamento por radiação

A radioterapia não se mostrou eficaz no tratamento de tumores mamários caninos ou felinos (MORRIS; DOBSON, 2001).

4 MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi analisado e aprovado pelo comitê de ética em experimentação animal do Centro de Ciências Agroveterinárias da Universidade do Estado de Santa Catarina CETEA – CAV/UEDESC, sob o protocolo de número 01.41.14.

O estudo foi realizado no Hospital de Clínica Veterinária (HCV) do Centro de Ciências Agroveterinárias da Universidade do Estado de Santa Catarina (CAV/UEDESC), com coordenação do serviço de Clínica Médica de Cães e Gatos.

4.1 ANIMAIS UTILIZADOS E AVALIAÇÃO CLÍNICA

Cadelas atendidas no hospital veterinário do CAV-UEDESC no período de agosto de 2012 a novembro de 2014 portadoras de tumores mamários participaram do estudo com o consentimento prévio dos proprietários. Os proprietários responderam a anamnese e as pacientes foram submetidas a exame físico, sendo todas as informações catalogadas em ficha individual e específica. Dados concernentes à idade, status sexual (castrada ou não castrada antes do procedimento cirúrgico de mastectomia), número de gestações que o animal apresentou no decorrer de sua vida, uso de progestágenos, tempo de evolução do tumor até a data da primeira consulta, estado geral de saúde e histórico médico progresso foram abordados. Também foi catalogado a raça e o peso das pacientes.

No exame físico, todas as mamas foram palpadas e os nódulos e tumores de cada mama acometida foram mensurados com auxílio de paquímetro, sendo realizada a medida de seu diâmetro. Também era levada em consideração a presença de ulcerações nos tumores. Os linfonodos inguinais superficiais e axilares foram palpados em busca de reatividade sugestiva de possível metástase. Metástases distantes foram avaliadas por meio de exame radiográfico de tórax realizados nas projeções laterais direita e esquerda e ventro-dorsal. Para fins de estadiamento clínico foram adotados os critério TNM da Organização Mundial de Saúde para tumores mamário caninos (OWEN, 1980).

Após esta avaliação pré-cirúrgica, todos os animais foram submetidos à cirurgia de mastectomia, com técnicas variadas, escolhidas

a critério do cirurgião que realizava cada procedimento de acordo com a extensão da doença, drenagem linfática, tamanho e localização da lesão. Fragmentos dos tumores mamários foram colhidos após a mastectomia, identificados e encaminhados para processamento e diagnóstico histopatológico no laboratório de Patologia Animal do CAV/UDESC.

4.2 AVALIAÇÃO ANATOMOPATOLÓGICA

Os fragmentos foram fixados em formol 10% e processados rotineiramente. Cortes foram feitos em micrótomo e posteriormente corados com hematoxilina e eosina. Para fins de classificação das lesões tumorais, foram utilizados os critérios propostos por Goldschmidt et al. (2011). Para gradação histopatológica dos tumores epiteliais malignos, foi adotado o sistema de Nottingham modificado por Elston e Ellis (1991). Esta avaliação foi realizada por um único examinador.

4.3 ACOMPANHAMENTO CLÍNICO PÓS-CIRÚRGICO

Todos os animais submetidos ao tratamento cirúrgico (mastectomia) foram reavaliados ao longo do período do estudo por meio de avaliação clínica e radiográfica a fim de se determinar a disseminação da doença ou estabilidade do paciente no período. Essa avaliação, na qual o proprietário trazia a paciente ao Hospital Veterinário do CAV/UDESC para realização dos procedimentos, era realizada com intervalos de aproximadamente quatro meses. Os retornos se estenderam até meados de julho de 2015.

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os dados coletados foram tabulados utilizando o programa Microsoft EXCEL^R. Procedeu-se com a realização de análise estatística descritiva dos dados, com confecção de tabelas para melhor exposição das variáveis.

Para melhor avaliação da variável raça, os cães com raça definida foram separados dos cães sem raça definida. Dessa forma, a frequência relativa das diferentes raças acometidas foi considerada apenas entre os cães com raça definida.

As pacientes foram separadas por portes para melhor avaliação da variável peso. Para esta divisão foram utilizados os critérios determinados pela Federação Cinológica Internacional que considera cães de pequeno porte animais com menos de 10 kg; cães de médio porte, animais pesando entre 10 a 23 kg e animais de grande porte, aqueles com mais de 23 kg.

As pacientes também foram separadas em relação ao status sexual, ou seja, se eram ovariectomizadas ou não ovariectomizadas. Não foi levado em consideração o momento da vida em que o animal foi castrado, apenas se era ou não ovariectomizada antes da avaliação pré-cirúrgica para mastectomia, pois havia uma variação muito grande de idade de castração e incerteza por parte dos proprietários.

As informações sobre utilização de progestágenos foram descritas como afirmativas no caso de utilização de progestágenos pelo menos uma vez no decorrer da vida do animal e negativa caso não tenha utilizado progestágeno. As médias das idades das pacientes que utilizaram e das que não utilizaram progestágenos foram comparadas através do teste t pareado para determinar se havia diferença na idade de ocorrência da doença nessas duas situações.

Em relação ao tamanho do tumor, quando a paciente possuía mais de uma massa, foi apresentada a classificação do tumor de maior tamanho.

As médias das idades das pacientes que apresentavam apenas tumores benignos e daquelas que apresentavam pelo menos um tipo de tumor maligno foram comparadas através do teste t pareado

Uma análise estatística mais complexa foi realizada através da confecção de curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier e o teste de log-rank foi usado para analisar a significância das diferenças entre os grupos. Foram consideradas todas as pacientes do estudo para avaliar a comparação da sobrevida entre as ovariectomizadas e não ovariectomizadas; entre as pacientes que utilizaram e as que não utilizaram progestágenos; entre as que possuíam e as que não possuíam lesões ulceradas e entre as que apresentavam as diferentes classificações de cada uma das variáveis do TNM. Como os fatores prognósticos histológicos como formação tubular, índice mitótico e pleomorfismo nuclear se aplicam apenas aos tumores epiteliais malignos, a análise de sobrevivência em relação a esses fatores foi realizada sobre o número de tumores epiteliais malignos e não sobre o número de pacientes.

Para os testes realizados, foi utilizado o programa estatístico SPSS.

5 RESULTADOS

Ao longo do período do estudo, foi totalizado uma população de 178 fêmeas caninas portadoras de tumores mamários.

5.1 CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA

5.1.1 Caracterização etária da população

A idade dos cães participantes do estudo apresentou uma variação entre 2 e 18 anos, sendo que a idade de 10 anos foi a mais representada, apresentando 30 casos dos 178 (16,8%). A distribuição e caracterização etária encontra-se apresentada nas tabela 3 e 4.

Tabela 3 – Distribuição das frequências de idades de cadelas com neoplasias mamárias:

Idade	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
2 anos	1	0,56
4 anos	3	1,68
5 anos	6	3,37
6 anos	7	3,93
7 anos	25	14,04
8 anos	15	8,42
9 anos	23	12,92
10 anos	30	16,85
11 anos	15	8,42
12 anos	24	13,48
13 anos	10	5,61
14 anos	8	4,49
15 anos	8	4,49
16 anos	2	1,12
18 anos	1	0,56
Total	178	100

Fonte: Próprio autor

Tabela 4– Caracterização etária de cadelas com neoplasias mamárias:

	Mínima	Máxima	Média	Moda	Mediana	DP*
Idade (anos)	2	18	9,84	10	10	2,81

Fonte: Próprio autor

*DP: Desvio padrão

5.1.2 Caracterização racial da população

Em relação à raça das pacientes participantes do estudo, o número de casos atribuídos a animais sem raça definida (SRD) foi de 75 animais (42,13%), enquanto animais com raça definida somaram 103 casos (57,86%). Entre as raças mais representadas estão: em primeiro lugar o Poodle com 32 animais dos 103 com raça definida (31,06%), em segundo lugar o Dachshund, com 11 animais (10,67%) e em terceiro o Cocker Spaniel Inglês com 10 animais (9,70%). A tabela 5 demonstra a distribuição da frequência das diferentes raças dos animais com raça definida.

5.1.3 Caracterização do porte da população

Foram registrados animais com pesos variando entre 2 kg a 45 kg. Os cães considerados de pequeno porte foram os mais representados, com 86 dos 178 animais (48,31%); os cães de médio porte tiveram a segunda maior frequência no estudo, com 67 animais (37,64%) e os cães de grande porte foram os menos representados, com apenas 25 animais (14,04%).

Tabela 5 – Distribuição das frequências de raças de cadelas com neoplasias mamárias:

Raça	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
Poodle	32	31,06
Dachshund	11	10,67
Cocker Spaniel Inglês	10	9,70
Boxer	8	7,76
York Shire Terrier	8	7,76
American Pit Bull	6	5,82
Pinscher	6	5,82
Labrador	4	3,88
Lhasa Apso	3	2,91
Collie	2	1,94
Pastor Alemão	2	1,94
Pointer	2	1,94
Border Collie	1	0,97
Chihuahua	1	0,97
Dálmata	1	0,97
Fox Terrier	1	0,97
Maltês	1	0,97
Old English Sheepdog	1	0,97
Rottweiler	1	0,97
São Bernardo	1	0,97
Schnauzer	1	0,97
Total	103	100,00

Fonte: Próprio autor

5.1.4 Caracterização do status sexual da população e do número de gestações apresentadas

A maioria da população do estudo constituiu-se por fêmeas não ovariectomizadas, representando 146 dos 178 animais (82,02%), com apenas 32 (17,97%) fêmeas ovariectomizadas antes do diagnóstico de tumor de mama.

Em relação às gestações, 96 dos 178 animais (53,93%) nunca apresentaram gestações; 81 animais (45,50%) apresentaram pelo menos

uma gestação antes do estudo e 1 (0,56%) animal não possuía a informação a respeito de gestações. A tabela 6 relaciona as frequências absoluta e relativa dos números de gestações apresentados pelas pacientes do estudo.

Tabela 6 – Distribuição das frequências absoluta e relativa do número de gestações apresentadas por cadelas com neoplasias mamárias:

Número de gestações	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
1	37	45,67
2	15	18,51
3	9	11,11
4	7	8,64
5	7	8,64
6	2	2,46
7	3	3,70
10	1	1,23
Total	81	100,00

Fonte: Próprio autor

5.1.5 Utilização de progestágenos

Entre os animais estudados, 58 dos 178 (32,58%) receberam pelo menos uma dose de progestágenos em algum momento da vida, enquanto 119 animais (66,85%) nunca receberam nenhum tipo de anticoncepcional a base de progesterona e 1 animal (0,56%) não possuía essa informação.

A comparação das médias das idades das pacientes que utilizaram e não utilizaram progestágenos não apresentou diferença estatística através do teste t para duas amostras com variâncias equivalentes (Tabela 7).

Tabela 7 – Apresentação dos valores de média e desvio padrão das idades das cadelas com neoplasias mamárias que utilizaram ou não utilizaram progestágenos:

	Variável 1	Variável 2
Média	9,98	9,83
Desvio padrão	±2,8	±2,7

Variável 1: Utilizaram progestágenos

Variável 2: Não utilizaram progestágenos

Fonte: Próprio autor

5.1.6 Tempo de evolução tumoral

Houve grande variação no tempo de evolução dos tumores mamários antes da procura de auxílio veterinário. Alguns animais tiveram o tumor identificado apenas no momento da consulta, ou seja, o proprietário procurou auxílio veterinário por outros motivos e o tumor foi diagnosticado. Enquanto outros proprietários procuraram auxílio veterinário muito tardio, sendo que o animal que esperou mais tempo, teve o tumor observado pelo proprietário há oito anos atrás. Apenas um proprietário não soube estimar o tempo de evolução tumoral pois resgatou o animal da rua com a doença. A tabela 8 demonstra em meses os tempos de evolução tumoral das pacientes participantes do estudo.

Tabela 8 – Distribuição das frequências do tempo de evolução tumoral em meses das cadelas com neoplasias mamárias antes da procura do auxílio veterinário:

Tempo (meses)	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
0	4	2,25
1	22	12,42
2	16	9,03
3	16	9,03
4	3	1,69
5	8	4,51
6	29	16,38
7	5	2,82
8	5	2,82
12	39	22,03
15	1	0,56
18	4	2,25
24	12	6,77
36	5	2,82
48	4	2,25
60	3	1,69
96	1	0,56
Total	177	100

0= Animais que tiveram o tumor diagnosticado durante a consulta veterinária, sem ter sido observado anteriormente pelo proprietário.

Fonte: Próprio autor

5.2 CARACTERIZAÇÃO DAS LESÕES MAMÁRIAS

5.2.1 Classificação clínica dos tumores pelo sistema TNM

A tabela 9 mostra como as neoplasias foram classificadas clinicamente de acordo com o sistema TNM.

Tabela 9 – Distribuição da frequência tumoral de acordo com o sistema TNM de estadiamento de tumores mamários:

	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
Tamanho do tumor (T)		
T1 <3cm	65	36,51
T2 3-5cm	42	23,59
T3 >5cm	71	39,88
Linfonodos (N)		
N0	153	85,95
N1	20	11,23
N2	5	2,80
Metástase distante (M)		
M0	168	94,38
M1	10	5,61
Estágio		
I	59	33,14
II	36	20,22
III	52	29,21
IV	21	11,79
V	10	5,61

N0: Sem acometimento de linfonodos

N1: Com acometimento ipsilateral de linfonodo

N2: Com acometimento bilateral de linfonodos

M0: Sem evidência de metástase distante

M1: Com evidência de metástase distante

Fonte: Próprio autor

5.2.2 Caracterização tumoral quanto à presença de ulceração

A maioria dos animais, 139 dos 178 (78,08%), não apresentou tumores ulcerados durante a avaliação pré-cirúrgica. Apenas 39

(21,91%) animais tinham tumores com algum grau de ulceração. A figura 1 demonstra um tumor ulcerado de uma das pacientes do estudo.

Figura 1 – Tumor ulcerado de grandes dimensões acometendo as glândulas inguinal e abdominal caudal esquerdas de uma fêmea canina participante do estudo:



Fonte: Próprio autor

5.2.3 Caracterização quanto ao tipo histológico do tumor

As análises histopatológicas das mamas demonstrou que 133 das 178 pacientes (74,71%) participantes do estudo possuíam pelo menos uma lesão tumoral de caráter maligno, enquanto apenas 45 pacientes (25,28%) possuíam apenas lesões consideradas benignas. Entretanto, duas pacientes com lesões benignas, já possuíam nestas, áreas histologicamente consideradas malignas (áreas carcinomatosas).

A média de idade das pacientes que apresentaram apenas neoplasias benignas foi de 9,22 anos, enquanto as que apresentaram algum tipo de neoplasia maligna tiveram média de idade de 10,11 anos.

Porém o teste t pareado das médias não demonstrou diferença entre as médias dos dois grupos de pacientes.

Das 86 pacientes classificadas como cães de pequeno porte, 24 (27,90%) apresentaram apenas neoplasias consideradas benignas, enquanto 62 (72,09%) apresentaram pelo menos algum tipo de neoplasia maligna. Das pacientes de porte médio, 67 no total, 15 (22,38%) apresentaram apenas neoplasias benignas e 52 (77,61) apresentaram pelo menos uma lesão maligna. Já das 25 pacientes de grande porte, 6 (24%) apresentaram somente lesões benignas, enquanto 19 (76%) apresentaram lesões malignas.

De todas as 58 pacientes que receberam progestágenos previamente ao desenvolvimento de lesões mamárias, apenas 11 (18,96%) apresentaram apenas lesões de caráter benigno, enquanto 47 (81,03) apresentaram pelo menos um tipo de lesão maligna. Já entre as pacientes que não usaram progestágenos, 86 (72,26%) apresentaram tumores malignos, enquanto 33 (27,73%) apresentaram exclusivamente lesões benignas.

Entre as pacientes que possuíam ulceração tumoral, apenas duas (5,12%) apresentavam apenas lesões benignas, as demais (94,37%) possuíam lesões malignas.

Das 178 pacientes participantes do estudo, foram analisadas um total de 294 amostras de mamas e encontrados 29 tipos histológicos diferentes. Dentre estas amostras, 186 (%) correspondiam a neoplasias mamárias epiteliais de caráter maligno; 1 (0,34%) amostra de neoplasia mesenquimal de caráter maligno; 82 (%) amostras correspondiam a neoplasias mamárias benignas, 11 correspondiam a mioepiteliomas (%) e 13 (4,42%) amostras correspondiam a outros diagnósticos histopatológicos, não inclusos na classificação utilizada para tumores da glândula mamária, ou seja, não se enquadravam como lesões do tecido mamário. As tabelas 10, 11, 12 e 13 demonstram as distribuições dos tipos histológicos de lesões mamárias.

Tabela 10 – Demonstração das frequências dos diferentes tumores epiteliais malignos encontrados entre 294 amostras mamárias das 178 cadelas com lesões mamárias:

Tipo histológico	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
Carcinoma misto* (Figura 2)	75	40,32
Carcinoma complexo** (Figura 3)	48	25,80
Carcinoma intraductal	1	0,53
Carcinoma sólido***	16	8,60
Carcinoma tubulopapilar****	39	20,96
Comedocarcinoma	1	0,53
Carcinossarcoma	3	1,61
Carcinoma papilar cístico*****	3	1,61
Total	186	100

*Uma amostra possuía áreas de adenocarcinoma papilar cístico.

**Uma amostra possuía áreas de carcinoma misto e uma amostra possuía áreas de mioepitelioma maligno.

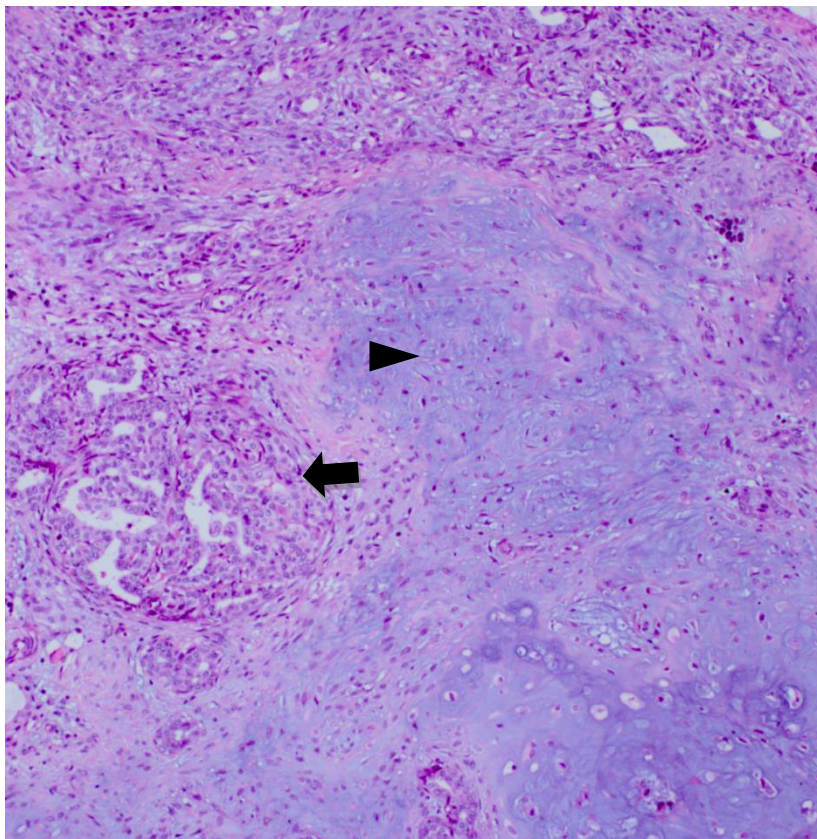
***Uma amostra possuía áreas de carcinoma tubular e uma amostra possuía áreas de comedocarcinoma.

****Uma amostra possuía áreas de carcinoma sólido e uma amostra possuía áreas de carcinoma complexo.

*****Uma amostra possuía áreas de carcinoma complexo.

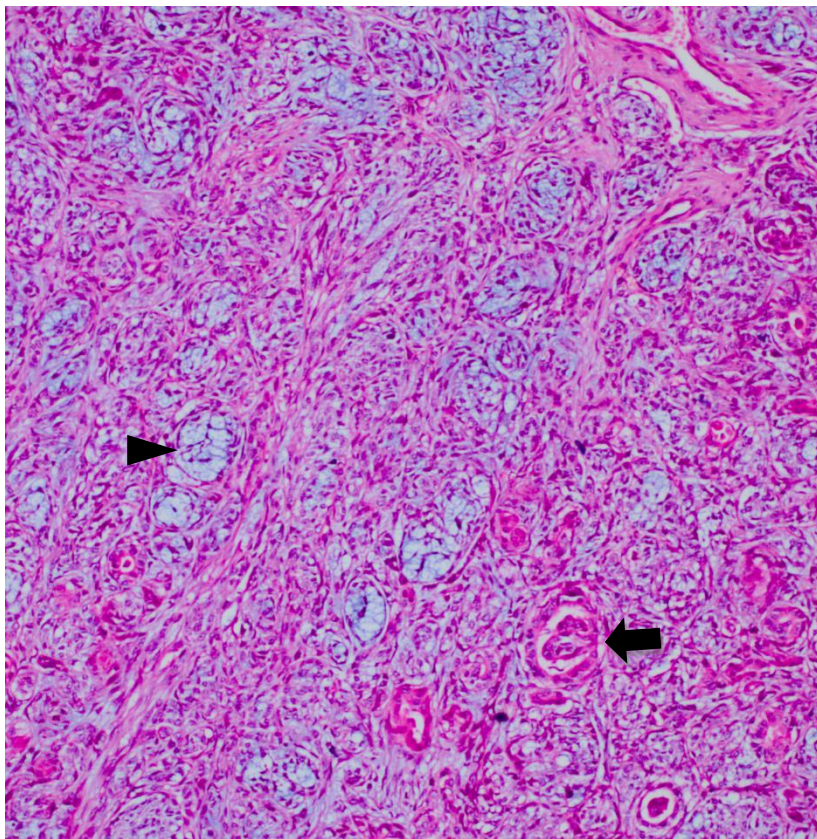
Fonte: Próprio autor

Figura 2 – Histopatologia de mama de cadela evidenciando um carcinoma misto. Células epiteliais neoplásicas (seta) com área de diferenciação cartilaginosa (cabeça de seta). HE. Objetiva 20X.



Fonte: Próprio autor

Figura 3 – Histopatologia de mama de cadela evidenciando um carcinoma complexo. Células epiteliais neoplásicas (seta) entremeadas em abundante tecido mioepitelial (cabeça de seta). HE. Objetiva 10X.



Fonte: Próprio autor

Tabela 11 – Demonstração das frequências dos diferentes tumores mesenquimais malignos encontrados entre 294 amostras mamárias das 178 cadelas com lesões mamárias:

Tipo histológico	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
Fibrossarcoma	1	100
Total	1	100

Fonte: Próprio autor

Tabela 12 – Demonstração das frequências dos diferentes tumores benignos encontrados entre 294 amostras mamárias das 178 pacientes com lesões mamárias participantes do estudo:

Tipo histológico	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
Tumor misto benigno	8	9,75
Adenoma mamário*	13	15,85
Adenoma simples	11	13,41
Adenoma complexo	12	14,63
Adenoma tubulopapilar	13	15,85
Adenoma cístico	4	4,87
Adenoma intraductal	1	1,21
Adenoma misto**	3	3,65
Adenoma basalóide	1	1,21
Hiperplasia mamária	10	12,20
Fibroadenoma com epitelióse	2	2,43
Papiloma ductal	3	3,65
Ectasia de glândula mamária	1	1,21
Total	82	100

*Três amostras com áreas de carcinoma cístico

**Uma amostra com área de diferenciação carcinomatosa

Fonte: Próprio autor

Tabela 13 – Demonstração das frequências dos mioepiteliomas encontrados entre 294 amostras mamárias das 178 pacientes com lesões mamárias participantes do estudo:

Tipo histológico	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
Mioepitelioma benigno	2	18,18
Mioepitelioma maligno	9	81,81
Total	11	100

Fonte: Próprio autor

5.3 DESFECHO DOS CASOS

Das 178 cadelas participantes do estudo, 86 (48,31%) continuavam vivas até o fim do estudo; 56 (31,46%) morreram e foi perdido o contato com 36 (20,22%) pacientes.

Das pacientes que continuavam vivas ao fim do estudo, 71 (82,55%) estavam em remissão, não apresentando mais alterações decorrentes de patologias mamárias; 12 pacientes (13,95%) apresentavam tumores em outras glândulas mamárias; duas pacientes (2,32%) apresentava imagem radiográfica suspeita de metástase pulmonar e uma paciente (1,16%) também apresentava imagem radiográfica suspeita de metástase pulmonar, além de novos tumores em outras glândulas mamárias.

Das pacientes que morreram até o fim do estudo, 21 (37,5%) morreram em casa, dessa forma não se sabe exatamente a causa do óbito; 14 (25%) morreram por causas não relacionadas à patologia mamária, como atropelamentos, complicações de diabetes e problemas cardiovasculares e 21 (37,5%) morreram em decorrência de metástases distantes do tumor mamário ou recidiva local complicada (carcinoma inflamatório) (15 (71,42%) por metástase e 6 (28,57%) por recidiva).

Portanto, no total, 24 das 178 pacientes (13,48%), desenvolveram recidiva local complicada ou metástase distante no decorrer do estudo, sendo que destas apenas três pacientes com metástase permaneceram vivas até o fim do estudo. Os tipos histológicos tumorais, com capacidade de desenvolvimento de metástases, que foram predominantes nas amostras coletadas nestas 24 pacientes, estão relacionados na tabela 14.

É importante ressaltar que nem todas as pacientes tiveram o mesmo tempo de acompanhamento, uma vez que algumas passaram a ser acompanhadas desde o início do estudo e outras entraram no estudo apenas no período final de coleta de dados, sendo acompanhadas por poucos meses.

Tabela 14 – Distribuição das frequências dos tipos histológicos tumorais com capacidade de desenvolvimento de metástases observados nas 24 pacientes que apresentaram recidiva local complicada ou metástases distantes:

Tipo histológico	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
Carcinoma misto	12	36,36
Carcinoma complexo	8	24,24
Carcinoma tubulopapilar	6	18,18
Carcinoma sólido	3	9,09
Mioepitelioma maligno	3	9,09
Carcinoma papilar cístico	1	3,03
Total	33	100

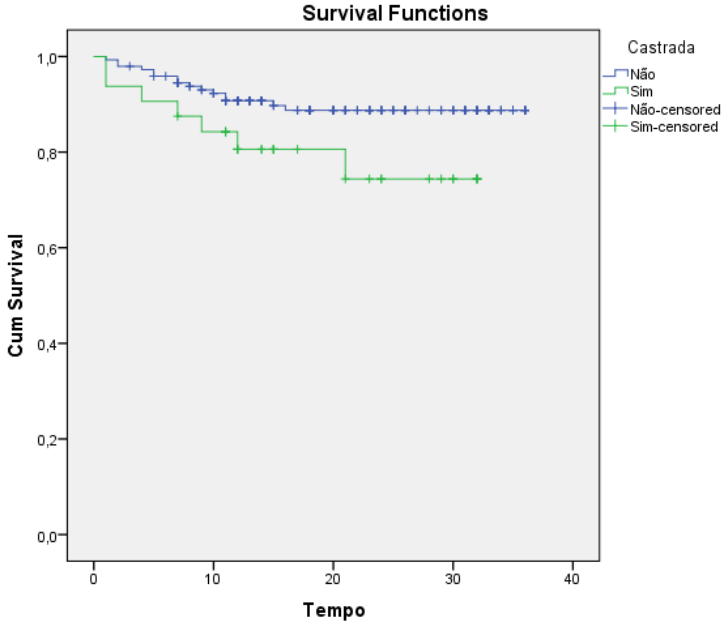
Fonte: Próprio autor

5.4 ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA

5.4.1 Análise da sobrevivência das pacientes em relação ao status sexual

Através da construção de curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier, foi observado que não há diferenças de sobrevida entre as pacientes que foram e as que não foram ovariectomizadas antes do procedimento cirúrgico de mastectomia, como demonstra a figura 4.

Figura 4 – Curvas de sobrevida de Kaplan Meyer para grupo de 178 pacientes com lesões mamárias comparando as pacientes ovariectomizadas (linha verde) e não ovariectomizadas (linha azul). ($P < 0,066$). Tempo em meses.

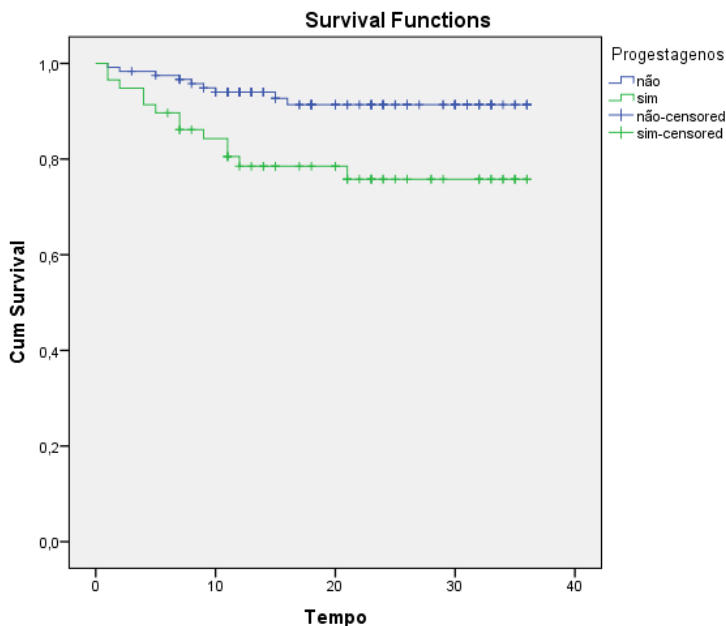


Fonte: Próprio autor

5.4.2 Análise de sobrevivência das pacientes em relação ao uso de progestágenos

Foi evidenciada diferença nas curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier das pacientes que utilizaram e das que não utilizaram progestágenos. As pacientes que utilizaram progestágenos tiveram uma sobrevida menor quando comparada as que não utilizaram. Esse resultado está demonstrado na figura 5.

Figura 5 – Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier para grupo de 178 pacientes com lesões mamárias que utilizaram (linha verde) e que não utilizaram progestágenos (linha azul). ($P < 0,005$). Tempo em meses.

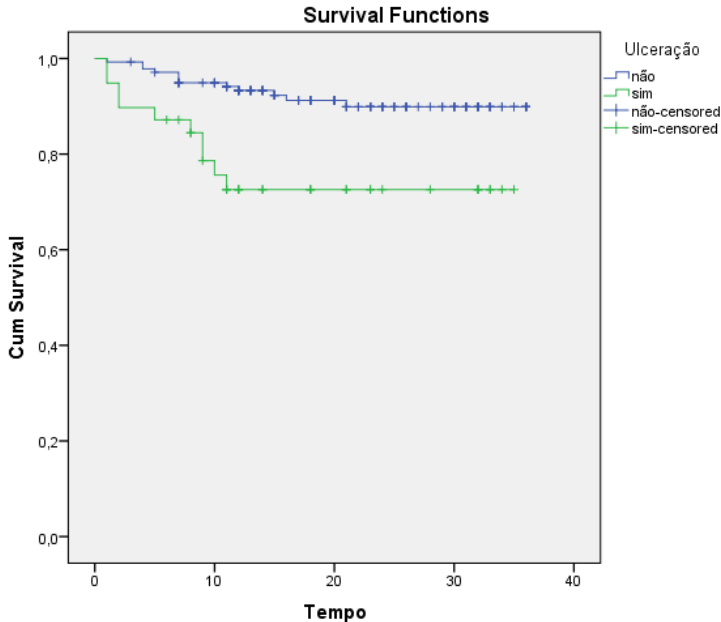


Fonte: Próprio autor

5.4.3 Análise de sobrevivência das pacientes em relação a ulceração tumoral

Também houve diferença na sobrevida das pacientes que apresentavam algum tipo de ulceração nas lesões mamárias daquelas que não apresentavam ulceração, sendo que as pacientes com tumores ulcerados tiveram sobrevida menor do que as demais. Curvas demonstradas na figura 6.

Figura 6 – Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier para grupo de 178 pacientes com lesões mamárias que possuíam (linha verde) e que não possuíam (linha azul) ulceração em pelo menos uma das lesões. ($P < 0,002$). Tempo em meses.



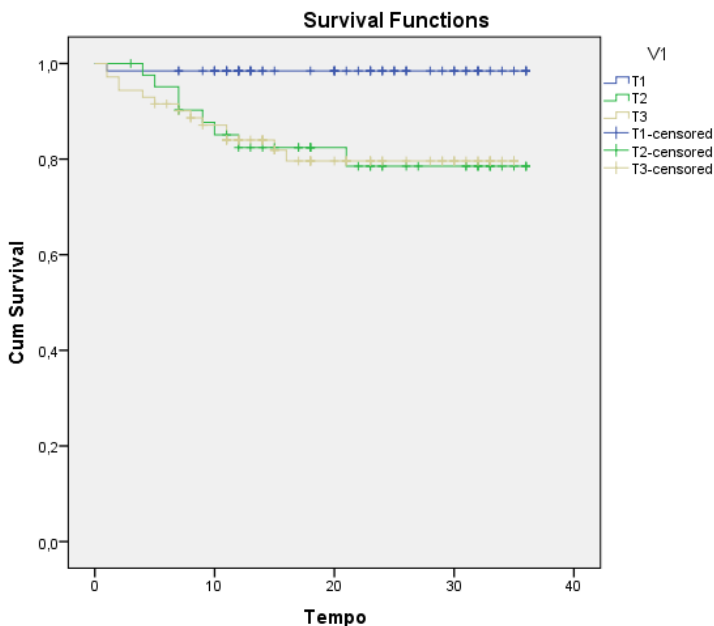
Fonte: Próprio autor

5.4.4 Análise de sobrevivência quanto as diferentes variáveis do sistema TNM

5.4.4.1 Análise de sobrevivência das pacientes em relação aos diferentes tamanhos tumorais (T)

Houve diferença na sobrevida das pacientes classificadas quanto aos diferentes estágios de tamanho do tumor, sendo que as pacientes com tumores menores que 3cm (T1) apresentaram benefícios na sobrevida em relação as pacientes com tumores entre 3 a 5 cm (T2) e com tumores maiores de 5cm (T3), como demonstra a figura 7.

Figura 7 – Curvas de sobrevida de Kaplan Meyer para grupo de 178 pacientes com lesões mamárias em relação ao tamanho do tumor. T1: tumores medindo menos que 3cm; T2: tumores medindo entre 3 a 5cm; T3: tumores medindo mais que 5 cm. ($P < 0,005$). Tempo em meses.

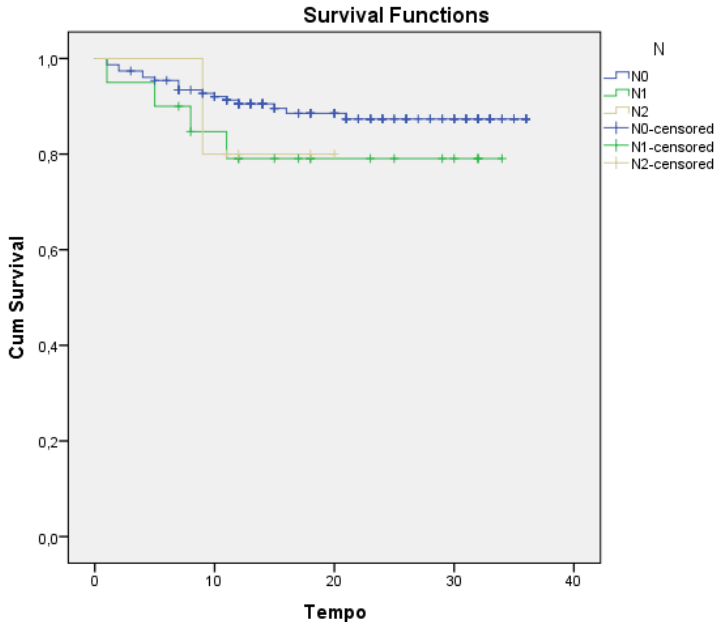


Fonte: Próprio autor

5.4.4.2 Análise de sobrevivência das pacientes em relação ao status do linfonodo (N)

As pacientes que não apresentaram alteração clínica de linfonodos (N0) também tiveram benefícios na sobrevida em relação às pacientes que apresentaram linfonodos reativos (N1 ou N2) na avaliação pré-cirúrgica, como demonstra a figura 8.

Figura 8 – Curvas de sobrevida de Kaplan Meyer para grupo de 178 pacientes com lesões mamárias em relação ao status dos linfonodos regionais. N0: Sem alteração de linfonodos regionais; N1: Presença de alteração em linfonodos regionais. ($P < 0,431$). Tempo em meses

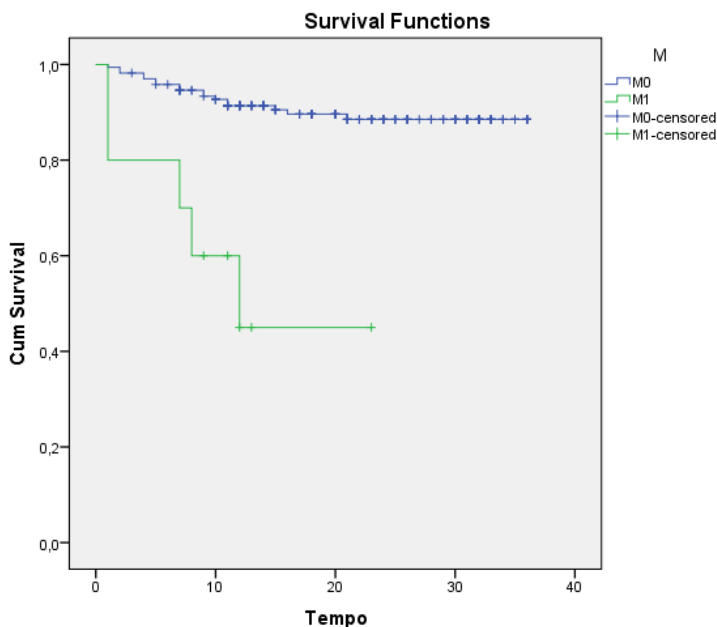


Fonte: Próprio autor

5.4.4.3 Análise de sobrevivência das pacientes em relação a presença ou não de metástases à distância (M)

A presença de imagem radiográfica compatível com metástase (M1) à distância também causou decréscimo significativo na sobrevida das pacientes que possuíam em comparação àquelas que não apresentaram metástases. Demonstrado na figura 9.

Figura 9 – Curvas de sobrevida de Kaplan Meyer para grupo de 178 pacientes com lesões mamárias em relação a presença de metástases à distância. M0: Sem metástases à distância; M1: Presença de metástases à distância. ($P < 0,005$). Tempo em meses.

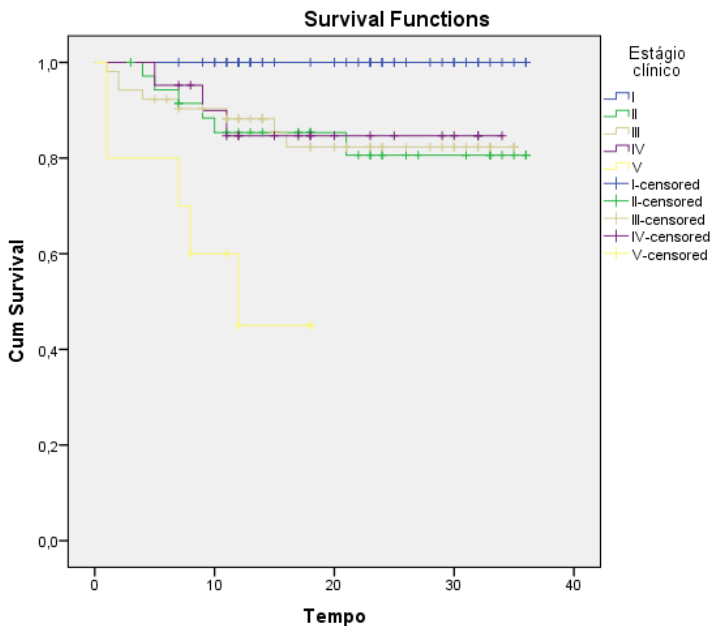


Fonte: Próprio autor

5.4.4.4 Análise de sobrevivência em relação ao estadiamento clínico

O estadiamento clínico estimado a partir do TNM também apresentou diferença significativa na sobrevida entre as pacientes classificadas com estágio 1, que tiveram grandes benefícios na sobrevida quando comparadas às pacientes em estágio 5, ou seja, pacientes que apresentaram metástases à distância. Curvas de sobrevivência na figura 10.

Figura 10 – Curvas de sobrevivência de Kaplan Meyer para grupo de 178 pacientes com lesões mamárias em relação ao estadiamento clínico a partir do sistema TNM. Estágio I: tumor medindo menos que 3cm, sem acometimento de linfonodos e sem metástases à distância; Estágio II: tumor medindo menos entre 3cm a 5cm, sem acometimento de linfonodos e sem metástases à distância; Estágio III: tumor medindo mais que 5cm, sem acometimento de linfonodos e sem metástases à distância; Estágio IV: Acometimento de linfonodos, independente do tamanho do tumor, sem metástase à distância; Estágio V: Presença de metástase à distância, independente do tamanho do tumor e do acometimento de linfonodos. ($P < 0,005$). Tempo em meses.



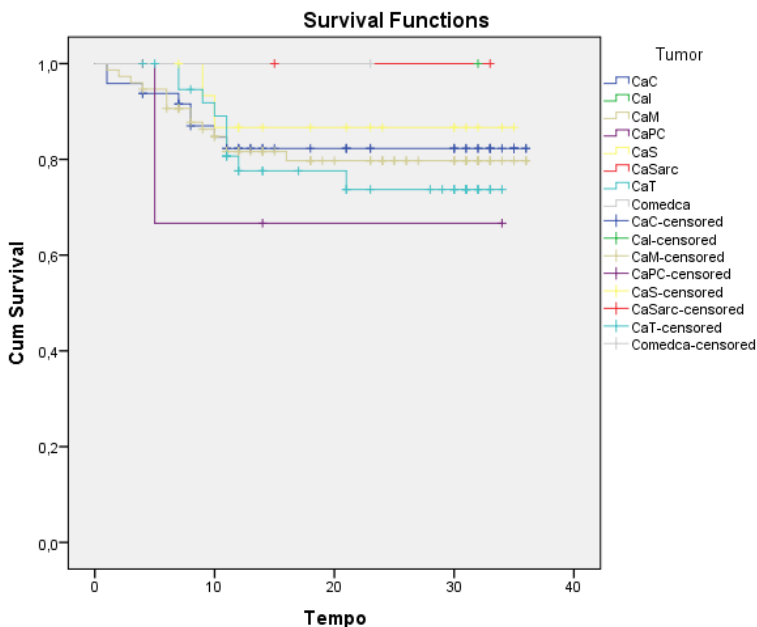
Fonte: Próprio autor

5.4.5 Análise de sobrevivência quanto às características histológicas dos tumores epiteliais malignos

5.4.5.1 Análise de sobrevivência em relação ao diferentes tipos de tumores epiteliais malignos

Foi observado diferença na sobrevida em relação aos diferentes tipos de tumores epiteliais malignos. As cadelas com comedocarcinoma, carcinossarcoma e carcinoma intraductal tiveram maiores benefícios na sobrevida quando comparadas com os demais tipos tumorais. Já as pacientes com carcinoma papilar cístico tiveram sobrevida menor comparada com as demais. Demonstrado na figura 11.

Figura 11– Curvas de sobrevida de Kaplan Meyer para grupo de 186 neoplasias epiteliais mamárias malignas em relação ao tipo histológico. CaC: carcinoma sólido; CaI: carcinoma intraductal; CaM: carcinoma misto; CaPC: carcinoma papilar cístico; CaS: carcinoma sólido; CaSarc: Carcinossarcoma; CaT: carcinoma tubulopapilar; Comedca: comedocarcinoma. ($P < 0,937$). Tempo em meses:



5.4.5.2 Análise de sobrevivência em relação ao índice de formação tubular

Ao analisarmos a sobrevida dos animais levando-se em consideração o índice de formação tubular, observamos diferença entre animais com um, dois ou três pontos de formação tubular, sendo que os animais com dois pontos foram os que apresentaram probabilidade de maior sobrevida, como consta na figura 12.

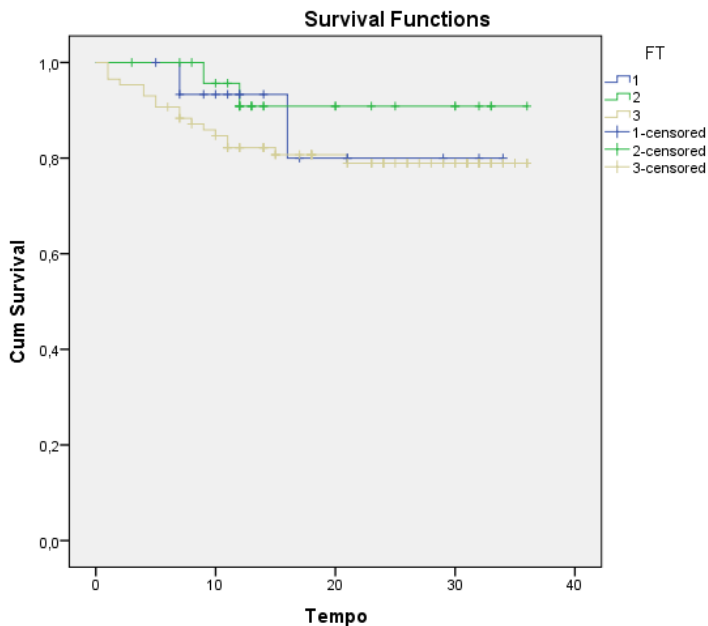
5.4.5.3 Análise de sobrevivência em relação ao pleomorfismo nuclear

A análise da sobrevida das pacientes em relação ao pleomorfismo nuclear evidenciou que não há diferenças na sobrevida das cadelas que apresentaram tumores com um, dois ou três pontos de pleomorfismo nuclear na análise histopatológica, como demonstra a figura 13.

5.4.5.4 Análise de sobrevivência em relação ao índice mitótico

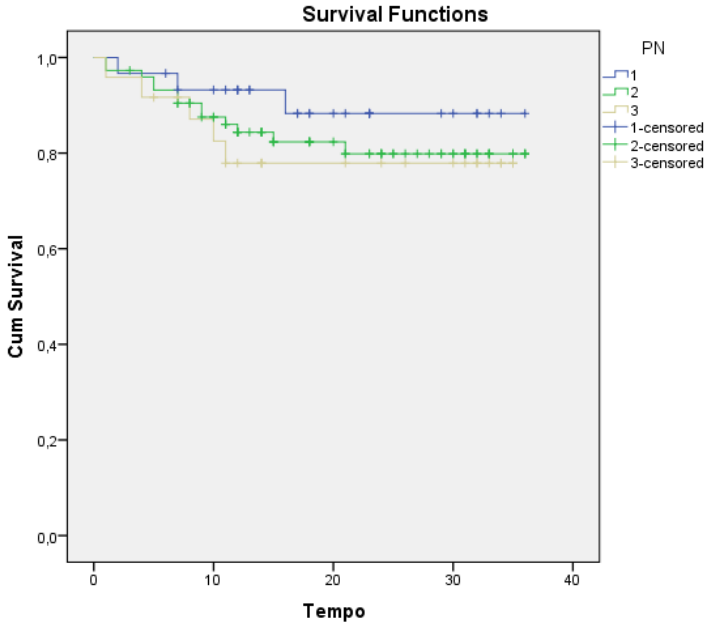
Nas 186 amostras de neoplasias epiteliais malignas avaliadas, o índice mitótico só apresentou graduação 1 e 2 e entre estas graduações houve diferença estatística na sobrevivência das pacientes portadoras destes tumores, como demonstra a figura 14, sendo que as cadelas com graduação 1 têm maior benefício na sobrevida.

Figura 12 – Curvas de sobrevida de Kaplan Meyer para grupo de 186 neoplasias epiteliais mamárias malignas em relação ao índice de formação tubular. 1: formação tubular em mais de 75% da área tumoral; 2: formação tubular em 10% a 75% da área tumoral; 3: formações tubulares em 10% ou menos da área tumoral. ($P < 0,411$). Tempo em meses.



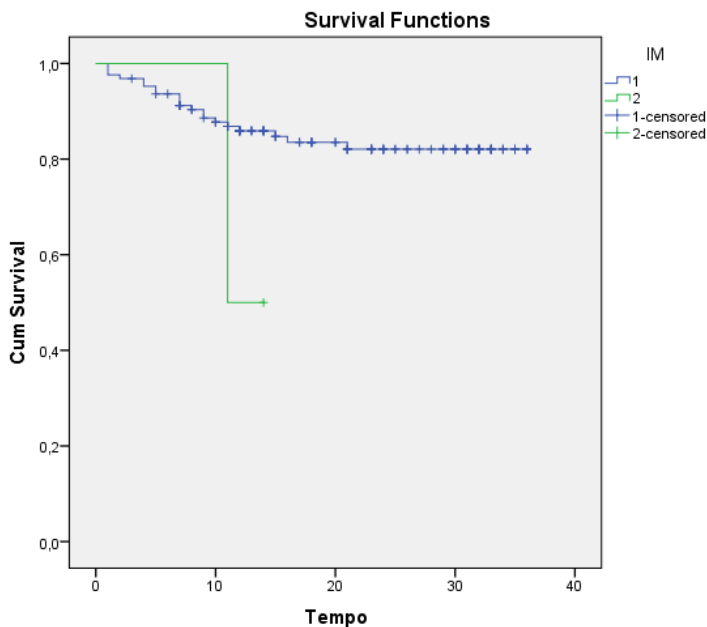
Fonte: Próprio autor

Figura 13 – Curvas de sobrevida de Kaplan Meyer para grupo de 186 neoplasias epiteliais mamárias malignas em relação ao pleomorfismo nuclear. 1: núcleos pequenos e regulares; 2: aumentos moderados no tamanho e variabilidade nucleares; 3: acentuado pleomorfismo com grande variação no tamanho e forma dos núcleos. ($P < 0,519$). Tempo em meses.



Fonte: Próprio autor

Figura 14 – Curvas de sobrevida de Kaplan Meyer para grupo de 186 neoplasias epiteliais mamárias malignas em relação ao índice mitótico. 1: 0 a 8 mitoses por campo microscópico; 2: 9 a 16 mitoses por campo microscópico. ($P < 0,203$). Tempo em meses.

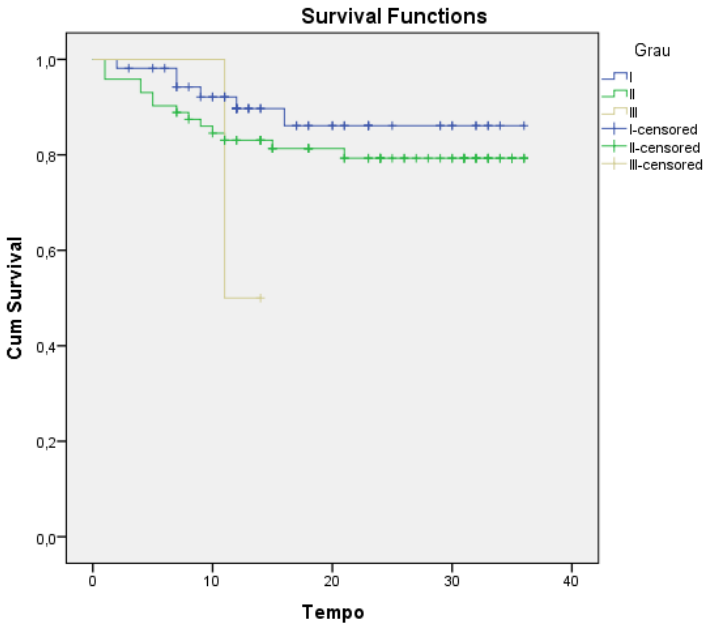


Fonte: Próprio autor

5.4.5.4 Análise de sobrevivência quanto ao grau histopatológico de malignidade

Após o somatório das variáveis (índice de formação tubular, pleomorfismo nuclear e índice mitótico) e graduação histológica das neoplasias epiteliais malignas, foi observado que não há influência das três graduações na sobrevida das pacientes, com demonstra a figura 15.

Figura 15 – Curvas de sobrevida de Kaplan Meyer para grupo de 186 neoplasias epiteliais mamárias malignas em relação a graduação histopatológica. Grau 1: 3 a 5 pontos; grau 2: 6 a 7 pontos; grau 3: 8 a 9 pontos (ordem crescente de anaplasia). ($P < 0,26$). Tempo em meses.



Fonte: Próprio autor

8 DISCUSSÃO

As lesões mamárias em fêmeas caninas constituem parte considerável da rotina clínica do médico veterinário de pequenos animais. Porém, muitas vezes são diagnosticadas e tratadas de forma automática, sem levar em consideração aspectos fundamentais do comportamento biológico de tais lesões.

No presente estudo, a idade média das cadelas acometidas por lesões mamárias, de 9,84 anos, foi muito semelhante a observada por Costa (2009) em uma análise de 313 casos de cães com neoplasias da glândula mamária, que foi de 9,8 anos. Neste mesmo trabalho, Costa (2009) também observou que a maioria dos casos apresentou idade de 10 anos, assim como no presente estudo, onde a mediana também foi de 10 anos de idade. A maioria dos estudos indica que a maior susceptibilidade a tumores de mama ocorre entre os nove e 11 anos, com rara ocorrência em idades inferiores a dois anos de idade (LANA et al., 2001; CASSALI, 2003). Sendo os tumores mamários, doenças de animais mais velhos, justifica-se a preocupação com prevenção e conscientização dos proprietários, uma vez que pacientes geriátricos, por vezes apresentam outras morbidades típicas da idade avançada, que podem em determinadas circunstâncias, dificultar a realização do tratamento cirúrgico ou quimioterápico para tumores mamários.

Observa-se que a média de idade dos cães com tumores malignos foi superior a de cães apenas com tumores benignos, sugerindo que tumores malignos surgem em idades mais avançadas e benignos em idades mais precoces, assim como foi observado nos trabalhos de Stovring et al. (1997), Costa (2010) e Filho et al. (2010). Apesar desta observação, o teste t pareado não demonstrou diferença entre estas médias, denotando que não há diferença de idade em cães para o acometimento por tumores mamários benignos ou malignos.

Cães de raça pura são relatados como significativamente sobre-representados entre os casos de câncer mamário (DORN, 1968; MISDORP, 2002), o que foi observado no presente trabalho, com 57,86% das pacientes com algum tipo de raça definida, assim como

também foi encontrado nos estudos de Sorenmo et al. (2000) e Salas et al. (2015), onde 80% dos animais estudados apresentavam raças puras. Essa observação pode denotar envolvimento de fatores genéticos no desenvolvimento dos tumores mamários, o que tornaria cães de determinadas raças susceptíveis à doença.

A raça mais acometida foi o Poodle, assim como o observado por Sorenmo et al. (2000) e Toríbio et al. (2012). Segundo Misdorp (2002) a raça Poodle apresenta predisposição genética para desenvolvimento de neoplasias mamárias. Entretanto, autores como Cavalcanti; Cassali (2006) afirmam que não existe predisposição racial para desenvolvimento de tumores de mama. Desta forma, a elevada frequência de cães da raça Poodle pode ser explicada pelo número elevado de cães desta raça na população estudada. Depois do poodle, as outras raças mais acometidas foram o Dachshund (10,67%) e o Cocker Spaniel (9,7%). Uma relação de acometimento racial semelhante foi observada por Filho (2010), com as três raças mais prevalentes representadas pelo Poodle (23,71%), Cocker Spaniel (11,72%) e Daschund (11,59%). Para uma melhor avaliação de predisposição racial, é necessário um levantamento de raças predominantes na população, o que não se obteve nesse trabalho, portanto, não se pode afirmar que há predisposição racial para tumores de mama nesta população de cães.

Dorn (1968) também relata maior predisposição em cães de raças pequenas. No presente trabalho, com a divisão dos cães em portes, os cães considerados de porte pequeno também foram os mais acometidos, seguidos pelos cães de médio porte e por último os cães de grande porte. Na população estudada por Salas et al. (2015) as frequências de acometimentos dos portes também ocorreram desta maneira, com 48,4% dos cães estudados sendo de raças de pequeno porte, 29,1% cães de médio porte e a minoria, 22,3%, cães de grande porte. Essa maior ocorrência de tumores mamários em cães de pequeno e médio porte pode não ser necessariamente explicada por uma maior susceptibilidade de cães de pequeno porte aos tumores mamários, mas sim devido ao elevado número destes cães atendidos em nossa população em comparação a um número muito menor de cães de grande

porte. Itoh et al. (2005) encontraram diferença na ocorrência de neoplasias malignas entre cães de raças pequenas e cães de raças maiores, sendo que os cães de raças pequenas apresentaram menor incidência de neoplasias malignas que os demais. Porém, no atual trabalho não foi observada esta diferença, sendo que tanto em cães de pequeno, médio e grande porte, as neoplasias malignas foram as mais prevalentes, com porcentagens muito semelhantes.

Apenas um pequeno número de pacientes eram castradas na população estudada, o que também foi observado nas populações estudadas por Sorenmo et al. (2000), Costa (2009), Feliciano et al. (2012) e Toríbio et al. (2012), denotando a menor incidência de neoplasias mamárias em cadelas castradas.

A redução do risco de desenvolvimento de tumores mamários associada a ovariectomia precoce já é bem conhecida na medicina veterinária (SORENMO et al., 2000). Porém, essa proteção depende da fase em que a intervenção cirúrgica é efetuada, sendo que antes dos dois primeiros estros a proteção é considerável, mas desaparece após os dois anos e meio de idade, quando nenhum efeito protetor é obtido (SCHNEIDER et al, 1969). Nas cadelas do presente estudo que eram castradas, não se obteve a informação da fase de vida em que a ovariectomia foi realizada, sabendo-se apenas que foi antes do diagnóstico de tumor de mama. Dessa forma não se pode rejeitar seu efeito protetor. Na sobrevivência das pacientes com tumores de mama, entretanto, não houve diferença entre aquelas castradas e não castradas, corroborando com o que foi encontrado por Philibert et al. (2003). Entretanto, diferiu dos resultados de Sorenmo et al. (2000), que observaram maior sobrevivência para cadelas castradas até dois anos antes da realização da mastectomia ou concomitante com a mastectomia. Porém, neste estudo não foi analisada a presença de receptores de estrógeno nas amostras tumorais, que seria a única explicação para maior sobrevivência de cadelas castradas em relação às não castradas, uma vez que tumores responsivos a estrógeno não teriam mais estimulação hormonal nestas pacientes.

Em mulheres, está bem estabelecido que a gestação precoce reduz o risco de desenvolvimento de câncer de mama. Este fenômeno de proteção pela gestação também é observado em roedores (LAKSHMANASWAMY et al., 2001). Os possíveis mecanismos de ação incluem alterações no perfil hormonal de mulheres multíparas, a glândula mamária mais diferenciada e assim menos suscetível à mudanças dentro de subpopulações de células epiteliais específicas (BRITT et al. 2007). Entretanto, informações sobre a proteção conferida pela gestação em cadelas são escassas. Neste estudo foi observado um número muito semelhante de cadelas que apresentaram ou não gestações no decorrer da vida, antes do diagnóstico de tumores de mama. Porém, como não se tem informações sobre a idade em que elas gestaram e como a literatura propõe que em mulheres apenas as que gestaram em idades precoces foram menos predispostas ao câncer de mama, não se pode afirmar que a gestação não é um fator de proteção para tumores mamários em cadelas.

Comparada às populações estudadas por Campos et al. (2011), onde apenas 11,3% das pacientes receberam progestágenos e por Toríbio et al. (2012), onde 11,6% das pacientes receberam progestágenos previamente ao desenvolvimento de neoplasias mamárias, a população do presente estudo apresentou uma grande proporção de animais que receberam progestágenos, com 32,58%. Entretanto, outras populações como a estudada por Oliveira et al. (2003) também tiveram uma grande quantidade de animais que receberam progestágenos em algum momento antes do diagnóstico de neoplasia mamária, com 44,4%. A grande proporção de pacientes que receberam progestágenos na população estudada pode ser explicada pela falta de informação dos proprietários a respeito dos prováveis riscos da administração destes anticoncepcionais e por não haver a difusão da cultura de esterilização cirúrgica precoce dos cães.

Várias literaturas relatam que o tratamento com anticoncepcionais a base de progesterona aumentam o risco de desenvolvimento de tumores da glândula mamária (GILES et al., 1978; STOVING et al., 1997; SORENMO, 2003). Entretanto, há

informações conflitantes na literatura a respeito de se os tumores induzidos por progestágenos são benignos, malignos ou ambos. Em um estudo experimental com beagles recebendo contraceptivos orais a base de estrógeno e progesterona, Giles et al. (1978) observaram que 66% dos cães desenvolveram lesões mamárias e destes, 95% desenvolveram neoplasias benignas. Em estudo semelhante, Selman et al. (1995) também observaram desenvolvimento de tumores benignos em beagles tratados com acetato de medroxiprogesterona e proligestone. Oliveira et al. (2003) também relataram que em sua população, o uso de progestágenos foi relacionado e uma maior ocorrência de tumores benignos. No presente trabalho, entretanto, entre as pacientes que receberam progestágenos, a maioria (81,02%) apresentou lesões malignas, com um número um pouco menor desse tipo de tumor em pacientes que não receberam progestágenos (72,26%). Stovring et al. (1997) e Filho et al. (2010) também encontraram uma maior ocorrência de tumores mamários malignos nas pacientes das populações estudadas que receberam progestágenos. Dessa forma, observa-se que o papel dos progestágenos no desenvolvimento de tumores malignos ou benignos ainda é muito controverso e carece de novos estudos. Todavia, no presente estudo, o fato de a paciente ter recebido doses de progestágenos também influenciou na sobrevida, sendo que cadelas que não receberam progestágenos apresentaram um maior sobrevida global.

Nota-se nos valores de tempo de evolução tumoral, que mais da metade dos proprietários esperaram seis meses ou mais para procurar auxílio veterinário para as pacientes com lesões mamárias. Oliveira et al. (2003), também relatam que o intervalo de observação do tumor pelo proprietário e a apresentação do paciente ao hospital para diagnóstico e tratamento foi muito grande, denotando que vários proprietários relataram ter observado o tumor há anos, mas buscaram atendimento apenas após o crescimento excessivo ou ulceração da lesão. O diagnóstico e tratamento tardio podem proporcionar um prognóstico mais pobre a essas pacientes, devendo o médico veterinário conscientizar o proprietário quanto a essa informação.

O sistema TNM demonstrou informações importantes sobre os tumores e sobrevida das pacientes desta população. Quando avaliado o tamanho tumoral (T), foi observado que os tumores classificados como T3, ou seja, medindo mais que 5cm, foram os mais frequentes, diferente do observado por Yamagami et al. (1996), onde a maioria das pacientes apresentavam tumores classificados como T1, ou seja medindo menos que 3cm. Isso reforça que a procura por auxílio veterinário era tardia, deixando os tumores atingirem grandes dimensões, o que empobrece o prognóstico. Da mesma forma que Yamagami et al. (1996) e Santos et al. (2013), neste estudo as curvas de sobrevida demonstraram que quanto maiores os tumores, mais pobre o prognóstico clínico de sobrevida.

As pacientes do estudo, demonstraram benefícios na sobrevida, quando não apresentavam alterações clínicas de linfonodos regionais, igualmente o que foi observado por Yamagami et al. (1996), demonstrando que este é um fator importante na avaliação de cadelas com tumores de mama. White et al. (2002), em um estudo de avaliação dos linfonodos de pessoas com melanoma, concluiu que a ressecção cirúrgica de linfonodos positivos é um poderoso fator preditor de sobrevida nestes pacientes. Entretanto, estudos em pacientes com câncer de mama humanos descobriram que o exame físico por si só, é notoriamente impreciso na determinação de comprometimento dos linfonodos axilares; pacientes com linfonodos aumentados palpavelmente, podem ter linfonodos reativos apenas por mudanças inflamatória, e pacientes com linfonodos de aparência normal podem abrigar doença metastática (DE FREITAS et al., 1991). Um estudo semelhante em veterinária, com cães com vários tipos de tumores, chegou a mesma conclusão: a palpação é um método impreciso para a avaliação de linfonodos, enquanto a citologia mostrou-se um método bastante preciso de avaliação dos linfonodos, com sensibilidade de 100% e especificidade de 96% (LANGENBACH et al., 2001). Dessa forma, mesmo tendo apresentado diferença na sobrevida das pacientes que tinham alterações de linfonodos na palpação, esse método não deveria ter sido o único utilizado nestas pacientes, devendo em estudos

futuros se utilizar também a citologia aspirativa de linfonodos regionais. Aspirados de agulha fina são geralmente fáceis de executar, não são invasivos, não requerem sedação do paciente e fornecem resultados rápidos e confiáveis (SORENMO, 2003). Além disso, técnicas de detecção de linfonodos sentinelas podem ser facilmente incorporadas na rotina cirúrgica, como a utilização de corantes como azul patente, azul de metileno e hemossiderina autógena. O linfonodo sentinela é definido como o primeiro nódulo linfático, de uma cadeia regional, a receber a linfa proveniente de um tumor primário e, portanto, espera-se que contenha uma primeira micrometástase. A identificação do linfonodo sentinela se faz necessária devido à inexistência de um padrão de drenagem linfática na cadela (CASSALI et al., 2014).

A radiografia ainda é o método de diagnóstico padrão para avaliar a doença de pulmão metastático em pacientes veterinários (SORENMO, 2003). Neste estudo, a radiografia foi o método utilizado para determinar presença de metástases pulmonares. Entretanto, a radiografia convencional pode detectar lesões pulmonares que apresentam no mínimo de 6 a 8 mm de diâmetro. A capacidade para detectar metástases precoce pode ser melhorada pela utilização de tomografia computadorizada, capaz de detectar nódulos tão pequeno como 4 mm de diâmetro (GLASSPOOL; EVANS, 2000). Dessa forma, não pode-se afirmar que as pacientes que não apresentaram sinais radiográficos, não possuíam metástases pulmonares. Os dados sobre sobrevivência das pacientes que apresentaram metástases à distância, também foram consistentes com os de Yamagami et al. (1996), onde pacientes com imagem indicativa de metástase tiveram uma sobrevivência mais pobre. Todos os cães com neoplasias mamárias malignas devem ser submetidos a imagens torácicas porque metástases distantes estão associados a um prognóstico grave. Porém, cães com tumores clinicamente agressivos devem ter radiografias torácicas efetuadas antes da ressecção cirúrgica dos tumores primários, porque a presença de metástase pulmonar pode influenciar a decisão de realizar uma extensa ressecção local (SORENMO, 2003). Na população estudada, costuma-se realizar radiografias de todas as pacientes antes da ressecção tumoral,

mesmo daquelas com tumores que não apresentam estadiamento avançado. A baixa porcentagem (5,61%) de cães com radiografias positivas para metástase pulmonar, pode sugerir que radiografias pré cirúrgicas sejam realizadas preferencialmente nas cadelas que possuem tumores de grandes dimensões, ou acometimento de linfonodos regionais ou naquelas com sinais sistêmicos. No pós cirúrgico, todas as pacientes com tumores comprovadamente malignos devem ser obrigatoriamente radiografadas para pesquisa de metástase.

Quando se considera o estágio clínico baseado nos fatores de TNM, o estágio V, ou seja, aquele onde as pacientes apresentam metástase à distância é o que apresenta menor sobrevida, o que foi observado neste trabalho e corrobora com a literatura (SORENMO, 2003).

Ulceração e necrose são características sugeridas como indicadores de maior agressividade tumoral (DE LAS MULAS et al., 2005). Das pacientes que apresentaram ulceração tumoral, a maioria possuía lesão maligna, sendo que apenas duas pacientes apresentavam apenas lesões benignas. Dados de estudos semelhantes como de Oliveira et al. (2003) e Filho et al. (2010) revelaram que 72,7% e 89,3% dos tumores eram malignos, respectivamente. Ademais, a presença de ulceração foi um fator negativo na curva de sobrevida de pacientes comparadas àquelas que tinham tumores não ulcerados. Isso reforça a ulceração como indicativo de malignidade tumoral. Porém, diferentemente do presente estudo, Santos et al. (2013) não encontrou relação entre ulceração e necrose com a sobrevida das pacientes.

Embora os tumores mamários caninos possam ser benignos ou malignos, aproximadamente 40% a 50% são malignos (SORENMO, 2003), sendo que no presente estudo um pouco mais de 60% dos tumores eram malignos. Salas et al. (2015) relatam que recentemente o número de diagnósticos malignos aumentou, e esta situação pode estar ligada aos hábitos dos proprietários dos animais, que podem expor seus cães a mais substâncias oncogênicas.

A maioria dos tumores da glândula mamária são de origem epitelial (SORENMO, 2003) assim como observado neste estudo, que

teve o carcinoma misto como o tipo mais comum. De acordo com o estudo de Salas et al. (2015), o tipo histológico mais observado nas amostras analisadas também foi de tumores epiteliais malignos. Entre as pacientes que apresentaram metástases, novamente se destaca o carcinoma misto como o mais observado.

A literatura cita que sarcomas primários da glândula mamária são incomuns e acredita-se que surjam de tumores mistos benignos pré-existentes por uma transformação maligna, sendo os mais comuns o osteossarcoma e o fibrossarcoma (SORENMO, 2003). De fato, neste estudo, apenas um fibrossarcoma foi encontrado nesta categoria.

É importante chamar a atenção para a complexidade e heterogeneidade dos tumores mamários, o que torna muito complicada a realização de estudos comparativos. Isso pode ser observado nas tabelas de tipos histológicos das amostras coletadas das pacientes deste estudo, que somaram 29 observações diferentes, sendo que só de tumores epiteliais malignos, que são os mais comuns, foram encontrados 8 tipos histológicos. E, nas amostras dos mais diversos tipos histológicos, ainda podem ser encontrados focos de outros tipos tumorais, assim como foi visto neste trabalho. Os tumores epiteliais malignos também se mostraram influentes na sobrevida das pacientes, o que demonstra a importância de se conhecer o comportamento dos diferentes tipos histológicos para determinação de prognóstico.

A graduação histológica dos tumores mamários pelo sistema de Nottingham modificado por Elston e Ellis (1991), é considerada um fator prognóstico independente para o câncer de mama. Porém, em nosso estudo, apenas as variáveis referentes ao índice de formação tubular e ao índice mitótico apresentaram diferença na sobrevida das pacientes. Entretanto, o pleomorfismo nuclear e o grau, obtido pelo somatório dos pontos das variáveis, não apresentaram diferenças significativas na sobrevida. No estudo de Santos et al. (2013), o índice mitótico não apresentou correlação com a sobrevida das pacientes, entretanto o grau III foi associado a menor sobrevida global e aumento do risco de morte relacionada à doença. Assim, pode-se aceitar que em

nosso estudo as variáveis separadamente foram mais importantes como fatores prognósticos do que o grau histopatológico em si.

Em relação ao desfecho dos casos, comparado com o estudo de Santos et al. (2013), onde 30% dos cães desenvolveram metástases à distância ou recidiva e 25,8% foram eutanasiados ou morreram por estas causas, em nosso estudo essa relação foi baixa, sendo que do total de cães, apenas 24 (13,48%) desenvolveram metástase à distância ou recidiva local complicada. Destas pacientes, apenas três permaneciam vivas até o fim do estudo. Entretanto, vale ressaltar que no trabalho de Santos et al. (2013), foram selecionadas apenas fêmeas com diagnóstico de neoplasias mamárias malignas, e isso pode se justificar na alta incidência de recidiva e metástases.

Um grande empecilho a este tipo de trabalho é a falta de comprometimento dos proprietários em trazer as pacientes aos retornos periódicos. Isso é visível quando observamos que houve 20,22% de perdas de contato com os proprietários, que após algum tempo do estudo deixaram de trazer as pacientes ao hospital para acompanhamento. Esse fator, infelizmente prejudica as informações referentes a desfecho dos casos, pois não se sabe se estas pacientes apresentaram metástases e/ou vieram a óbito devido ao tumor, ou se apresentaram remissão completa do quadro.

Estudos caracterizando populações, como foi o caso deste, são apenas o primeiro passo para a realização de trabalhos futuros na área, pois auxiliam na seleção de pacientes de alto risco que podem se beneficiar com tratamentos adjuvantes à cirurgia, como a quimioterapia por exemplo.

9 CONCLUSÃO

Sob as condições em que este experimento foi realizado, pode se concluir que:

A castração, aparentemente não precisa ser recomendada como forma de tratamento tardio para tumores mamários em cães.

A utilização de progestágenos possivelmente influencia de forma negativa na sobrevida das pacientes com tumores de mama.

Instruções de conscientização aos proprietários devem ser feitas quanto à procura precoce de auxílio veterinário quando nódulos mamários forem observados. Além disso, o veterinário também deve palpar regularmente as mamas de fêmeas mais velhas em consultas de rotina, visto que tamanho do tumor e a presença de ulceração influenciaram diretamente na sobrevida e estas características estão ligadas ao tempo de desenvolvimento do tumor.

O sistema TNM de graduação histológica dos tumores é um fator de prognóstico relevante e deve ser utilizado para cadelas com neoplasias mamárias.

A graduação histopatológica segundo o sistema de Nottingham mostrou-se aparentemente desnecessária em termos de avaliação histológica, porém, estudos mais amplos podem mostrar resultados diferentes.

Os dados obtidos podem servir para selecionar animais para tratamentos sistêmicos em trabalhos futuros, uma vez que os fatores estudados auxiliaram a distinguir os animais com alto risco de metástase.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALENZA, D. P. et al. Relation between habitual diet and canine mammary tumors in a case-control study. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, [S.l.], v.12, n.3, p.132–139. 1998.
- BANKS, W.J., Integumentary system. In: BANKS, W.J., **Applied veterinary histology**. 3.ed. U.S.A: Mosby, p.306-311. 1993.
- BENTUBO, H.D.L., et al. Carcinoma inflamatório de mama em cadela - relato de caso. **Clínica Veterinária**, [S.l.] v.65, p.40-44. 2006.
- BRAGULLA, H.; KÖNIG, H.E. Glândula mamária nos animais domésticos. In: KÖNIG, H.E.; LIEBICH, H. **Anatomia dos animais domésticos**. 1.ed. São Paulo: Artmed, 1999. v. 2, cap. 18, p. 335-342.
- BRITT, K. et al. Pregnancy and the risk of breast cancer. **Endocrine-Related Cancer**, [S.l.], v.14, p.907-933. 2007.
- BRODEY, R.S. et al. Canine mammary gland neoplasms. **Journal of the American Animal Hospital Association**, Colorado, v.19, p.61-89. 1983.
- CAMPOS, C.B., et al. Abordagem cirúrgica das neoplasias mamárias em pequenos animais: perfil do paciente, comportamento e epidemiologia tumoral. **Veterinária e Zootecnia**, Botucatu, v.18, n.2, p. 7-12. 2011.
- CASSALI, G. D. Patologia da glândula mamária. In: NASCIMENTO, E. F.; SANTOS R. L. **Patologia da reprodução dos animais domésticos**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, cap 12, p. 119-133. 2003.
- CASSALI, G.D. et al. Consensus for the Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine Mammary Tumors. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, v.4, n.2, p.153-180. 2011.

CASSALI, G.D. et al. Consensus for the Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine Mammary Tumors – 2013. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, v.7, n.2, p.38-69. 2014.

CAVALCANTI, M.F.; CASSALI, G.D. Fatores prognósticos no diagnóstico clínico e histopatológico dos tumores de mama em cadelas – revisão. **Revista Clínica Veterinária**, v.61, p.56-63. 2006.

COLVILLE, T. Gestação, desenvolvimento e lactação. In: COLVILLE, T.; BASSERT, J.M. **Anatomia e fisiologia clínica para medicina veterinária**. 2.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. Cap. 18, p. 405-413.

COSTA, M.M. **Estudo epidemiológico e anatomo-patológico de tumores mamários na cadela e na gata**. Dissertação de defesa de mestrado da Universidade Técnica de Lisboa, Faculdade de Medicina Veterinária, Lisboa, 2010, 122 p.

CUNNINGHAM, J.G.; KLEIN, B.G. **Tratado de fisiologia veterinária**. 4.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

DE FREITAS, R.Jr. et al. Accuracy of ultrasound and clinical examination in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer. **European Journal of Surgery Oncology**, [S.l.], v.17, p.240-244. 1991.

DE LAS MULAS, J. et al. A prospective analysis of immunohistochemically determined estrogen receptor α and progesterone receptor expression. And host and tumor factors as predictors of disease-free period in mammary tumors of the dog. **Veterinary Pathology**. [S.l.], v.42, p.200-212. 2005.

DORN, C.R., et. al. Survey of animal neoplasms in Alameda and Contra Costa Counties, California II. Cancer morbidity in dogs and cats from Alameda County. **Journal of National Cancer Institute**. Oxford, v. 40, p.307-318. 1968.

DYCE, K.M. et al. **Tratado de anatomia veterinária**. 4.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. 834p.

EĞENVALL, A. Incidence of and the survival after mammary tumors in a population of over 80,000 insured female dogs in Sweden from 1995 to 2002. **Preventive Veterinary Medicine**, [S.l.], v. 69, p. 109-127. 2005.

ELSTON, C.W., ELLIS, I.O. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. **Histopathology**, [S.l.] v.19, p.403–410. 1991.

EŽERSKYTĖ, A., et al. The retrospective analysis of mammary tumors in dogs. **Veterinarija ir Zootechnika**, Lithuanian, v.53, n.75, p.3-8. 2011.

FELICIANO, M.A.E., et al. Estudo clínico, histopatológico e imunoistoquímico de neoplasias mamárias em cadelas. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária**. Belo Horizonte, v..64, n.5, p.1094-1100. 2012.

FERREIRA, E. et al. Protocol for the anatomopathological examination of canine mammary tumors. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 55, n.1, p. 105-109. 2003.

FILHO, J.C.O., et al. Estudo retrospectivo de 1.647 tumores mamários em cães. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, [S.l.] v.30, n.2, p.177-185. 2010.

FONSECA, C.S.; DALECK, C..R. Neoplasias mamárias em cadelas: influência hormonal e efeito da ovário-histerectomia como terapia adjuvante. **Ciência Rural**, v.30, n.4, p.731-735. 2000.

FORD, D. et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. **American Journal of Human Genetics**, [S.l.], v.62, p.676-689. 1998.

GILES RC, et al. Mammary nodules in beagle dogs administered investigational oral contraceptive steroids. **Journal of the National Cancer Institute**, Oxford, v.60, n.6, p.1351–64. 1978.

GLASSPOOL, R.M., EVANS, T.R.J. Clinical imaging of cancer metastasis. **European Journal of Cancer**, [S.l.], v.36, n.13, p.1661–1670. 2000.

GOLDSCHMIDT, M. et al. Classification and Grading of Canine Mammary Tumors. **Veterinary Pathology**, v.48, n.1, p.117-131. 2011.

HAGA, S. et al. Overexpression of the p53 gene product in canine mammary gland tumors. **Oncology Reports**, v.8, n.6, p.1215–1219. 2001.

HAMPE, J.F.; MISDORP, W. Tumors and dysplasias of the mammary gland. **Bulletin of the World Health Organization**, Geneva, v.50, n.1-2, p. 111-133. 1974.

HERSHEY, A.E., et al. Inhalation chemotherapy for macroscopic primary or metastatic lung tumors: proof of principle using dogs with spontaneously occurring tumors as a model. **Clinical Cancer Research**. Philadelphia, v.5, n.9, p.2653-2659. 1999.

IM, K. S. et al. Breed-related differences in altered BRCA1 expression, phenotype and subtype in malignant canine mammary tumors. **The Veterinary Journal**, [S.l.], v.195, p.366 – 372. 2013.

ITOH, T. et al. Clinicopathological survey of 101 canine mammary gland tumors: differences between small-breed dogs and others. **Journal of Veterinary Medicine Science**, v.67, n.3, p.345-347. 2005.

JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. Aparelho reprodutor feminino. In JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica** 10.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. p.449-452. 2004

KARAYANNOPOULO, M., et al. Adjuvant post-operative chemotherapy in bitches with mammary cancer. **Journal of Veterinary Medicine Series A**. [S.l.], v.48, n.2, p.85-96. 2001.

KARAYANNOPOULOU, M. et al. Histological Grading and Prognosis in Dogs with Mammary Carcinomas: Application of a Human Grading

Method. **Journal of comparative pathology**, [S.l.], v.133, n.4, p.246-252. 2005.

KEY, T.J.A.; PIKE, M.C. The role of oestrogens and prostagens in the epidemiology and prevention of breast cancer. **European Journal of Cancer and Clinical Oncology**, [S.l.], v.24, n.1, p. 29-43. 1982.

LA GUARDIA, M.; GIAMMANCO, M. Breast cancer and obesity. **Panminerva Medica**, [S.l.], v.43, n.2, p.123-133. 2001.

LANA, S.E. et al. Tumors of the Mammary Gland. In: WITHROW, S.J., MACEWEN, E.G. **Small Animal Clinical Oncology**. 4. ed. St. Louis: Saunders Elsevier. 2001. p.619-636.

LANA, E.S. et al. Tumors of the mammary gland. In: WITHROW S.J.; VAIL, D.M. 4. ed. **Small Animal Clinical Oncology**. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 2007. p.619-636.

LANGENBACH, A. et al. Sensitivity and specificity of methods of assessing the regional methods for evidence of metastasis in dogs and cats with solid tumors. **Journal of American Veterinary Medical Association**, [S.l.], v.218, n.9, p.1424-1428. 2001.

LAVALLE, G.E. et al. Canine Malignant Mammary Gland Neoplasms with Advanced Clinical Staging Treated with Carboplatin and Cyclooxygenase Inhibitors, **In vivo**, [S.l.], v.6, p. 375-380. 2012.

LEE, C. et. al. Mutation and overexpression of p53 as a prognostic factor in canine mammary tumors. **Journal of Veterinary Science**, Seoul, v.5, n.1, p.63-69. 2004.

LIM, H.Y. et. al. Obesity, expression of adipocytokines, and macrophage infiltration in canine mammary tumors. **The Veterinary Journal**, [S.l.], v. 203, p.326-331. 2015.

MERLO, D.F., et. al. Cancer incidence in pet dogs: findings of the Animal Tumor Registry of Genoa, Italy. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. [S.l.], v.22, n. 4, p.976-984. 2008.

MILLANTA, F. et. al. Overexpression of HER-2 in feline invasive mammary carcinomas: an immunohistochemical survey and evaluation

of its prognostic potencial. **Veterinary Pathology**, [S.l.], v.42, n.1, p. 30-34. 2005.

MISDORP, W. Canine mammary tumors: protective effect of late ovariectomy and stimulating effect of progestins. **The veterinary quarterly**, [S.l.], v. 10, n.1, p.26-33. 1988.

MISDORP, W., et al. Histological classification of mammary tumors of the dog and the cat, **Armed Forces Institute of Pathology in cooperation with the American Registry of Pathology and the World Health Organization Collaborating Center for Worldwide Reference on Comparative Oncology**, Washington. 1999.

MISDORP, W. Tumors of the mammary gland. In: MEUTEN, D.J. **Tumors in domestic animals**. 4. ed. Iowa: Iowa State Press, 2002. Cap. 12, p. 575-606.

MORRIS, J.S., et al. Use of tamoxifen in the control of canine mammary neoplasia, **Veterinary Record**, v.133, p.539–542. 1993.

MORRIS, J.; DOBSON, J. **Small animal oncology**. 1.ed. Iowa: Iowa State University Press, 2001, 298 p.

OLIVEIRA, L.O., et al. Aspectos epidemiológicos da neoplasia mamária canina. **Acta Scientiae Veterinariae**, Porto Alegre, v.31, n.2, p.105-110. 2003.

OWEN, L.N. The TNM Classification of tumors in domestic animals. 1 ed. Geneva: **World Health Organization**, 1980.

PATSIKAS, M.N. et. al. The lymph drainage of the mammary glands in the bitch: a lymphographic study. **Anatomia, Histologia, Embryologia**. [S.l.], v. 35, n. 4, p.228-234.2006.

PELETEIRO, M.C. Tumores mamários na cadela e na gata. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**, [S.l.], v.89, n.509, p.10-34. 1994.

PEREZ-ALENZA, M.D., TABANERA, E., PEÑA L. Inflammatory mammary carcinoma in dogs: 33 cases (1995–1999). **Journal of the**

American Veterinary Medicine Association, [S.l.], v.219, n. 8, p.1110–1114. 2001.

PHILIBERT, J.C. et al. Influence of Host Factors on Survival in Dogs with Malignant Mammary Gland Tumors. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, [S.l.], v. 17, p. 102-106. 2003.

LAKSHMANASWAMY, R. et al. Short-term exposure to pregnancy levels of estrogen prevents mammary carcinogenesis. **PNAS**, [S.l.], v. 98, n.20, p.11755-11759. 2001.

RIVERA, P. et al. Mammary tumor development in dogs is associated with BRCA1 and BRCA2. **Cancer Research**, [S.l.], v. 69, n.22, p.8770-8774. 2009.

RUTTEMAN, G.R., et al. Tumors of the mammary gland. In: WITHROW, S.J.; MACEWEN, E.G. **Small animal clinical oncology**. 3. ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2001. P.455-477.

SABA, C.F. et al. Mammary gland tumors in male dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, [S.l.], v. 21, n.5, p.1056-1059. 2007.

SALAS, Y. et al. Epidemiological study of mammary tumors in female dogs diagnosed during the period 2002-2012: a growing animal health problem, **PLoS one**, [S.l.], v.10, n.5, p.1-15. 2015.

SANTOS, A.A., et al. Identification of prognostic factors in canine mammary malignant tumours: a multivariable survival study. **BioMed Central Veterinary Research**, [S.l.], v.9, n.1, p.1-11. 2013.

SCHNEIDER, R. et al. Factors influencing canine mammary development and postsurgical survival. **Journal of National Cancer Institute**, [S.l.], v.43, n.6, p.1249-1261. 1969.

SELMAN, P.J. et.al. Progestin-induced growth hormone excess in the dog originates in the mammary gland. **Endocrinology**, Washington, v.134, p.287-292. 1994.

SELMAN, P.J. et al. Comparison of the histological changes in the dog after treatment with the progestins medroxyprogesterone acetate and proligestone. **Veterinary Quarterly**, [S.l.], v.17, n.4, p.128-133. 1995.

SCHOENROCK, S.D., et al. Adjuvant chemotherapy with docetaxel and doxorubicin in canine invasive mammary gland tumors: first results. **19th Annual Veterinary Cancer Society Conference**, Wood's Hole, MA, November 13–16, 1999. Spring Valley: Veterinary Cancer Society; 1999.

SHOFER, F.S. et. al. Histopathologic and dietary prognostic factors for canine mammary carcinoma. **Breast Cancer Research and Treatment**, [S.l.], v.13, p.49–60. 1989.

SOLANO-GALENO, L. Reproductive system. In: RASKIN, R.E.; MEYER, D.J. **Canine and feline cytology: a color atlas and interpretation guide**. Saunders Elsevier: Missouri, 2010. p.274-282.

SONNENSCHNEIN, E.G., et al: Body conformation, diet, and risk of breast cancer in pet dogs: a case-control study. **American Journal of Epidemiology**, [S.l.], v.133, p.694–703. 1991.

SORENMO, K. et al. Effect of spaying and time of spaying on survival of dogs with mammary carcinoma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. [S.l.], v.14, p.266-270. 2000

SORENMO, K. Canine mammary gland tumor. **The Veterinary Clinics of Small Animal Practice**. [S.l.], v. 33.,p.573-596. 2003

SORENMO, K.U. et al. Canine mammary gland tumours: a histological continuum from benign to malignant; clinical and histopathological evidence. **Veterinary and Comparative Oncology**, v.7, p.162–172. 2009.

SORENMO, K. et al. Tumors of the mammary gland. In: WITHROW, S.J. et al. **Withrow and Macewen's Small animal clinical oncology**. 5.ed. Saunders Elsevier: Missouri, 2013. Cap. 27, p.538-556.

STOVRING, M. et al. A population based case-control study of canine mammary tumors and clinical use of medroxyprogesterone acetate. **APMIS**, [S.l.], v.105, n.8, p.590–6. 1997.

TAYLOR, G.N. et al. Mammary neoplasia in a closed beagle colony. **Cancer Research**, Atlanta, [S.l.], v. 36, p.2740-2743. 1976.

THURÓCZY, J. et. al. Immunohistochemical detection of progesterone and cellular proliferation in canine mammary tumours. **Journal of Comparative Pathology**, [S.l.], v.137, p. 122-129. 2007.

TORÍBIO, J.M.M.L. et al. Caracterização clínica, diagnóstico histopatológico e distribuição geográfica das neoplasias mamárias em cadelas de Salvador, Bahia. **Revista Ceres**, Viçosa, v. 59, n.4, p. 427-433. 2012.

WHITE, R.R. et al. Long-term survival in 2.505 patients with melanoma with regional lymph node metastasis. **Annals of Surgery**, [S.l.], v.235, n.6, p.879–87. 2002.

YAMAGAMI, T. et al. Prognosis for canine malignant mammary tumors based on the TNM and histologic classification. **Journal of Veterinary Medical Science**, [S.l.], v.58, n.7, p.1079–83. 1996.

O objetivo do estudo foi realizar um levantamento de dados sobre cadelas com tumores de mama atendidas no HCV do CAV/UDESC, no período de agosto de 2012 a novembro de 2014, para avaliação de fatores de risco e sobrevida dos animais. Foram acompanhados 178 animais entre 2 e 18 anos de idade. Todas passaram por avaliação pré-cirúrgica e foram classificadas através do exame físico e radiográfico segundo o sistema TNM. Na anamnese foram colhidas informações referentes a idade, status sexual, exposição a progestágenos e tempo de evolução do tumor. Todos os animais foram mastectomizados e amostras das mamas foram submetidas a exame histopatológico com graduação de malignidade pelo sistema Nottingham modificado por Elston e Ellis. A idade média dos animais acompanhados foi de 9,8 anos. Os cães de raça foram os mais acometidos, sendo o poodle o mais prevalente. Do total de cadelas, 32 eram castradas, mas esse fator não teve influência na sobrevida dos animais. 58 animais receberam progestágenos e essa característica foi associada à maior ocorrência de tumores malignos e menor sobrevida das pacientes. A maioria dos animais apresentou tumores maiores que 5cm e a graduação dos sistema TNM e a ulceração do tumor influenciaram negativamente na sobrevida dos animais. A maioria das neoplasias foram malignas de origem epitelial, sendo o carcinoma misto o mais frequente. Na graduação histológica somente o índice de formação tubular e o índice mitótico tiveram influência na sobrevida dos animais.

Orientador: Aury Nunes de Moraes

Coorientador: Paulo Eduardo Ferian

Lages; 2015