

UNIVERSIDADE DE UBERABA
DIONÍSIA SOARES CAMPOS

ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DE NEOPLASIAS MAMÁRIAS EM CÃES (*Canis familiares*)
EM UBERABA-MG

UBERABA, MG

2015

DIONÍSIA SOARES CAMPOS

ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DE NEOPLASIAS MAMÁRIAS EM CÃES (*Canis familiares*)
EM UBERABA-MG

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Sanidade e Produção Animal nos Trópicos, do Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária da Universidade de Uberaba.

Orientador: Prof. Dr. Humberto Eustáquio Coelho.

UBERABA, MG

2015

DIONÍSIA SOARES CAMPOS

ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DE NEOPLASIAS MAMÁRIAS EM CÃES (*Canis familiares*)
EM UBERABA-MG

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Sanidade e Produção Animal nos Trópicos do Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária da Universidade de Uberaba.

Área de concentração: Sanidade Animal.

Aprovada em: ___/___/___.

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Humberto Eustáquio Coelho
Universidade de Uberaba

Profa. Dra. Janaina Conte Hadlich
Universidade de Uberaba

Profa. Dra. Alessandra Aparecida Medeiros
Universidade Federal de Uberlândia

Dedico...

Aos meus amados pais, Sinésio e Joana, por tornarem meus sonhos seus ideais, minha eterna gratidão.

Minhas irmãs, Caroline e Camila, pelo companheirismo de sempre.

Meu esposo, Juliano, pela cumplicidade e amor de todas as horas e ao meu filho, Apolo, por iluminar a minha vida.

AGRADECIMENTO

Ao Professor Dr. Humberto Eustáquio Coelho pela orientação, inspiração e amizade de sempre.

À Professora Dra. Joely Ferreira Figueiredo Bittar pela disponibilidade em mais uma vez colaborar com meu crescimento profissional.

Ao Professor Dr. Álvaro Ferreira Júnior pela sensibilidade nos momentos difíceis.

Aos professores Drs. Renato Linhares Sampaio e Janaína Conte Hadlich pelas importantes aulas de Metodologia e por serem facilitadores da escrita científica.

Aos colegas da Patologia, Sr. Hélio, Laryssa, Arthur e Cláudio por tanto somarem, serem sempre prestativos e atenciosos.

Ao Wellington Francisco Rodrigues e Camila Botelho Miguel pela colaboração nas análises estatísticas.

À Sra. Viviane Silva Alves (Gerente Administrativo do HVU), Gabrielle Tavares (Secretária do curso de Medicina Veterinária do HVU), Tiago Souza Silva (Analista de Sistemas-UNIUBE) e Rafael Veludo (UNIUBE) pela prontidão e solicitude.

Às minhas filhas caninas, Kitana e Mel por todo amor compartilhado e infelizmente participarem de nossas estatísticas e a todos os outros tantos animais que tiveram suas vidas ceifadas por neoplasias mamárias.

RESUMO

Casos de neoplasias mamárias acometendo cães são cada vez mais frequentes. Diversos são os fatores associados a essa patologia como ambientais, nutricionais, químicos e hormonais potencialmente carcinogênicos. O método de eleição para o diagnóstico preciso é o exame histopatológico, sua realização é fundamental para o estabelecimento da orientação terapêutica e prognóstico. Foi utilizado o banco de dados do Hospital Veterinário de Uberaba, analisando os atendimentos realizados durante o período de 21 de junho de 2004 até 29 de junho de 2015. Com o objetivo de determinar a prevalência dos casos de neoplasias mamárias em cães, correlacionar com fatores como sexo e raça, assim como classificar por meio de exame histopatológico em malignos e benignos. O número de casos positivos pela avaliação clínica aumentou significativamente em 110,15% de 2004 a 2015 ($p < 0,05$) em contrapartida a relação de casos negativos para positivos no diagnóstico clínico tem diminuído nos últimos 11 anos, permanecendo com uma tendência a diminuir, aumentando o número de casos positivos na triagem tumoral. A média da relação do número de casos negativos pelo número de casos positivos atendidos mensalmente, que foi de: 4,23 casos negativos para 1 caso positivo; com um desvio padrão de 1,19 e um coeficiente de variação (%) de 28,24%. Ocorreu uma diminuição do número de casos positivos em machos em relação ao número de casos de fêmeas e uma grande variabilidade entre as diferentes raças. Os dados demonstraram uma elevação em percentual para achados de tumores malignos, 74%, em relação a benignos, 26%, uma taxa expressiva associada ao pior prognóstico. Dentre os malignos o mais frequente foi o tumor misto mamário e dentre os benignos o adenoma. O alto índice de diagnóstico clínico de tumor mamário com baixa confirmação por histopatológico são preocupantes. Com isso, fica um alerta em virtude da significativa quantidade de tumores malignos confirmados dentre os que foram realizados. Conclui-se uma maior frequência de consultas atua como uma possibilidade preventiva ao câncer em associação com o diagnóstico precoce e confirma a necessidade de realização de exame histopatológico para o estabelecimento da melhor conduta terapêutica e prognóstico.

Palavras-chaves: Neoplasia, câncer de mama, cadelas, adenocarcinomas, oncologia.

ABSTRACT

EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF MAMMARY CANCER IN DOGS

(Canis familiaris)

Mammary tumors have become very frequent in dogs. There are several carcinogenic factors associated with this pathology, such as the environmental, nutritional, chemical and potentially carcinogenic hormones. The methodology chosen was the histopathological study, which is the method for accurate diagnosis and its guidelines are essential for the prognosis and therapy approaches. The research database was taken from the Veterinary Hospital of Uberaba and it evaluated the veterinary visits from June 21, 2004 to June 29, 2015. The main goal of the study was to determine the prevalence of cases of mammary tumors in dogs, correlate with the carcinogenic factors, such as gender and race, as well as sort through histopathological examination in malignant and benign cases. The number of positive cases by clinical evaluation increased significantly by 110.15 % from 2004 to 2015 ($p < 0.05$), on the other hand, the number of negative to positive cases in the clinical diagnosis has decreased in the last 11 years, which shows a tendency of decreasing the number of negative cases and increasing the number of positive cases in the tumor screening. The average of the number of negative cases by the number of positive cases seen monthly was: 4.23 negative cases to one positive case; with a standard deviation of 1.19 and a coefficient of variation (%) of 28.24 %. The study results showed that there was a decrease in the number of positive cases in males compared to the number of cases of female, as well as a wide variability among different dog breeds. The data also listed an increase in the percentage of malignant tumors, 74 %, compared to the benign ones, 26%, which is a significant rate associated with the worst prognosis. The mammary mixed tumours are among the most common type of malignant cancer, however, the adenoma is considered the benign one. The high clinical diagnosis rate of breast dog tumors with low histological

confirmation is a matter for concern. This situation is an alert due to the significant amount of malignant tumors confirmed among those that have been evaluated. In conclusion, a high frequency of veterinary visits is a possibility to prevent cancer, in combination with early diagnosis and the confirmation of the need of the histopathological examination can establish the best treatment and prognosis.

Key-words: Cancer, breast, bitches, adenocarcinomas, oncology.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REVISÃO DE LITERATURA	14
2.1	ETIOLOGIA	15
2.2	EPIDEMIOLOGIA	18
2.2.1	Frequência	19
2.3	TUMORES MALIGNOS E BENIGNOS	20
2.4	METASTIZACAO.....	23
2.5	OVARIOSALPINGOHISTERECTOMIA (OSH)	25
2.6	DIAGNÓSTICO	26
3	OBJETIVOS	
3.1	OBJETIVO GERAL.....	
3.2	OBJETIVO ESPECÍFICO.....	
4	MATERIAL E MÉTODOS	27
4.1	ESTATÍSTICA	28
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	29
6	CONCLUSÃO	46

REFERÊNCIAS	47
ANEXO A - PROCEDIMENTOS PARA CONFECÇÃO DE LÂMINAS	54

Anexo b

1 INTRODUÇÃO

Na atualidade os animais domésticos como cães e gatos tem conquistado um lugar cada vez mais próximo dos proprietários. Há uma maior preocupação com bem estar, saúde e alimentação. Isso melhora a qualidade de vida dos animais e conseqüentemente aumenta sua expectativa de vida. Diversos trabalhos demonstram doenças relacionadas à senilidade nos cães. E as neoplasias mamárias são cada vez mais freqüentes nos atendimentos clínicos e cirúrgicos veterinários.

Os tumores mamários caninos constituem, aproximadamente, 52% de todas as neoplasias que afetam as fêmeas desta espécie, com cerca de 50% dos tumores mamários apresentando características de malignidade (QUEIROGA; LOPES, 2002).

O número de pessoas e de animais domésticos acometidos por algum tipo de neoplasia vem aumentando com os anos. O estilo de vida da sociedade moderna contribui para aumentar a exposição da população a alguns fatores ambientais, nutricionais, químicos e hormonais potencialmente carcinogênicos. É claro que a interferência do homem nos hábitos alimentares dos animais e no seu ambiente também o coloca sob o mesmo risco. Talvez essa seja uma das explicações pela qual a freqüência de algumas neoplasias se equivale no homem e nos animais (MOULTON, 1990).

Cães com neoplasias mamárias similares àquelas descritas em humanos, são de especial interesse na pesquisa oncológica porque podem ser usados como modelos biológicos na procura de diagnósticos precoces, prognósticos mais exatos e procedimentos terapêuticos mais eficientes (MARTINS; TAMASO; GUERRA, 2002).

O método de eleição para o diagnóstico preciso das neoplasias é o exame histopatológico, tornando possível a identificação da morfologia das células neoplásicas (ZUCCARI; SANTANA; ROCHA. 2001; DAGLI, 2008). A análise histopatológica de um tumor é essencial para obtenção de informações consistentes sobre os fatores prognósticos do câncer mamário, e deve ser considerado como um passo fundamental para a orientação terapêutica destas lesões (SCHMITT, 2000). A análise histológica torna-se uma alternativa viável para se chegar a um significativo e efetivo prognóstico de tumores malignos em cães (FERREIRA et al., 2003).

Para realização dessa pesquisa foi utilizado o banco de dados do Hospital Veterinário de Uberaba, analisando os atendimentos caninos realizados durante o período de 21 de junho de 2004 até 29 de junho de 2015. Com o objetivo de determinar a prevalência dos casos de neoplasias mamárias em cães (machos e fêmeas), correlacionar com fatores como sexo e raça, assim como classificar por meio de exame histopatológico em malignos e benignos.

Desta forma, espera-se contribuir no auxílio ao clínico quanto à precocidade do diagnóstico e no estabelecimento de medidas preventivas á neoplasia mamária.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 A GLÂNDULA MAMÁRIA

Para um melhor entendimento das alterações patológicas envolvendo neoplasias mamárias é necessário uma breve descrição da anatomia e histologia normal da glândula mamária sabendo que é um órgão que se modifica continuamente ao longo da vida das fêmeas. E que a estrutura básica se mantém, ainda que com características próprias de acordo com a idade e o estado hormonal.

Trata-se de uma glândula sudorípara modificada, onde a secreção tem a finalidade de nutrir o filhote. Cada mama é constituída por um corpo que representa a porção glandular e uma papila representando o teto, que é a porção de excreção do leite produzido pela porção glandular. A estrutura interna da glândula mamária é composta por alvéolos e túbulos. Os alvéolos são revestidos por células mioepiteliais com grande capacidade contrátil. O número de tetas e dutos papilares varia entre oito a doze tetas e seis a doze ductos papilares (COELHO, 2002).

No cão, as mamas são derivadas do ectoderma a partir de espessamentos lineares paramedianos que se estendem da região axilar até a inguinal e são visualizadas a partir do trigésimo dia de vida. A partir daí, formará o estroma da glândula através de brotamentos epiteliais que crescem para o centro do mesenquima subjacente. Sendo a mama uma associação de brotos iniciais com o seu próprio ducto. Esses ductos são

revestidos por dupla camada de células epiteliais e envolvidos por tecido conjuntivo e adiposo (DYCE; SACK, WENSING, 1996).

Cada ducto papilar ou canal da mama ocupa aproximadamente um terço do mamilo, sendo revestido por epitélio pavimentoso estratificado queratinizado, que geralmente dispõe-se em dobras, próximo a margem da extremidade do mamilo. Os septos de tecido conjuntivo separam cada seio glandular dos vizinhos e possui área glandular distinta, composta em grande parte de pequenos alvéolos (EVANS; CHRISTENSEN, 1993; DYCE; SACK, WENSING, 1996).

A espessura da pele que reveste as mamas varia, sendo constituída de elastina, fibras musculares lisas, vasos sanguíneos, melanócitos, glândulas sebáceas, entre outras estruturas, por vezes, ela se apresenta pigmentada com regiões glabras ou com pêlos (EVANS; CHRISTENSEN, 1993).

Os orifícios sobre a superfície externa do mamilo variam em quantidade (de 7 a 22 em cães), e cada orifício possui seu ducto independente ligado a cada adenômero glandular. Em vista disso, a formação das mamas não é sempre simétrica e números desiguais de glândulas ocorrem com frequência (EVANS; CHRISTENSEN, 1993; DYCE; SACK, WENSING, 1996).

A drenagem linfática da glândula da mama da cadela é realizada pelos linfonodos regionais. Os linfonodos inguinais superficiais drenam as mamas inguinais, abdominais caudais e 30% das abdominais craniais, e os linfonodos axilares drenam 70% das mamas abdominais craniais e as torácicas. A glândula abdominal cranial possui, portanto, drenagem mista. Essa drenagem pode sofrer variação individual, sendo influenciada pelo estágio da lactação ou pela presença de massa tecidual e/ou obstrutiva (HARVEY, 1996).

A cadela apresenta, em média, cinco pares de glândulas mamárias, no entanto o seu número pode variar de quatro a seis pares de glândulas. A drenagem linfática dos tumores mamários caninos é complexa, tendo sido demonstrado que podem existir comunicações linfáticas entre a cadeia mamária direita e a cadeia mamária esquerda e entre glândulas adjacentes de uma mesma cadeia, em direção cranial e caudal. As comunicações mais comuns são entre as glândulas torácicas, drenadas pelo gânglio linfático axilar, e entre as glândulas abdominal caudal e inguinal drenadas pelo gânglio linfático inguinal superficial. A glândula mamária 3 (abdominal cranial) é drenada pelo

linfonodo axilar, mas é frequente ser drenada em simultâneo pelo linfonodo inguinal superficial (QUEIROGA; LOPES, 2002).

Na gestação, na lactação e por até 40 a 50 dias após o desmame tem-se a presença do tecido glandular secretor que também pode estar presente em doenças, a exemplo da pseudogestação. Na porção externa, os alvéolos e os lóbulos são limitados a um sistema reduzido de ductos e alguns lóbulos restantes. Desse modo, durante a lactação a mama se encontra com elevada quantidade de parênquima e discreto estroma (BURKITT; YOUNG; HEATH, 1994).

2.2 ETIOLOGIA DA NEOPLASIA MAMÁRIA

A etiologia do câncer de mama nas cadelas ainda permanece desconhecida, mas presumivelmente representa uma interação complexa entre susceptibilidade genética e fatores circundantes (BARTOW, 2002).

O tumor de mama é resultante de processo carcinogênico compreendido por vários estágios sequenciais, incluindo iniciação, promoção, dependência e autonomia. Independentemente do fator iniciante da carcinogênese como radiação, substâncias químicas ou infecções virais, fatores endócrinos são os responsáveis pela promoção do tumor. A fase seguinte desse processo é a dependência hormonal, na qual as células tumorais alvo diferem das normais por necessitarem do estímulo hormonal para sua sobrevivência e não somente para manutenção da atividade secretória. Se o porte hormonal for removido, todas as células desaparecerão nessa fase. Finalmente, todos os tumores hormônios-dependentes tendem a se tornar autônomos, quando a capacidade de síntese de hormônios específicos desaparece e, morfológicamente, as células se tornam indiferenciadas. A progressão das neoplasias da fase de dependência hormonal para a independência, associada à transformação de crescimento lento para rápido e invasivo, é a regra geral do tumor de mama (BRENNAN, 1975).

Inúmeros tipos de genes estão envolvidos na carcinogênese, incluindo genes que influenciam na ativação/detoxificação metabólica, reparo do DNA, estabilidade cromossômica, atividade dos oncogenes ou genes supressores tumorais, controle do ciclo celular, transdução de sinal, trajeto hormonal, caminho metabólico das vitaminas, função

imune e na ação receptora ou neurotransmissora (GREENWALD; CLIFORD; MILNER, 2001).

Dessa forma as fases da carcinogênese da mama não diferem das demais, incluem assim, a promoção, iniciação, manifestação clínica e progressão, decorrentes da ativação dos oncogenes ou inativação dos genes supressores tumorais, desregulando a expressão gênica e os mecanismos de proliferação, diferenciação e morte celular (RUBIN; FARBER, 2002).

A hipótese de que alguns hormônios aumentam a incidência das neoplasias foi postulada pela primeira vez por Bittner (1948). Mas, ainda há controvérsias sobre a gênese das neoplasias hormônio-dependentes. Acredita-se que na carcinogênese hormonal, diferente daquela induzida por vírus ou agentes químicos, a proliferação celular não necessita de um agente iniciador específico. Os hormônios induzem a proliferação celular com consequentes mutações genéticas que darão origem à célula neoplásica (MEUTEN, 2002).

No entanto, para Carreño, Peixoto e Giglio(1999), a participação dos hormônios na carcinogênese se restringe à proliferação das células já transformadas por outros carcinógenos. Os genes específicos envolvidos na progressão das neoplasias hormônio-dependentes permanecem desconhecidos, contudo, acredita-se que os oncogenes, os genes supressores tumorais e os genes do reparo do DNA estejam envolvidos na carcinogênese hormonal, principalmente naquela induzida pelos esteroides sexuais (HENDERSON; FEIGELSON, 2000).

A neoplasia mais frequente nas fêmeas é o câncer de mama principalmente em mulheres (INGVARSSON, 2001) e cadelas (MEUTEN, 2002). Esses tipos de neoplasias ocorrem quase que exclusivamente nas fêmeas, mas cães machos com hiperestrogenismo decorrente do sertolioma também podem apresentá-la (MEUTEN, 2002).

Na cadela, existe grande controvérsia no que se refere aos fatores predisponentes que podem estar associados aos tumores de mama. Alguns autores associam as neoplasias mamárias a desordens endócrinas decorrentes de cistos foliculares e corpo lúteo persistente, além de outros fatores como pseudogestação, nuliparidade, obesidade e utilização de progestágenos (MOL et al.,1997). Contudo, outros autores afirmam que esses fatores não são significativos para carcinogênese da mama (MORRISON, 1998).

Os hormônios esteróides ovarianos, estrógeno e progesterona possuem papel importante na etiologia dos tumores de mama em cães, porque a maioria desses tumores ocorre em fêmeas.

Um forte indicativo do fator hormonal contribuindo para o desenvolvimento de neoplasias mamárias é a diferente incidência que ela apresenta entre cadelas inteiras e castradas em diferentes tempos. A ovariectomia realizada antes do primeiro estro reduz o risco de desenvolvimento da neoplasia mamária para 0,5%; este risco aumenta significativamente nas fêmeas esterilizadas após o primeiro ciclo estral (8,0%) e o segundo (26%). A proteção conferida pela castração desaparece após os dois anos e meio de idade, quando nenhum efeito é obtido (FANTON; WITHROW, 1981 apud FONSECA; DALECK, 2000; WITHROW; SUSANECK, 1986 apud FONSECA; DALECK, 2000; JOHNSTON, 1993; MACEWEN; WITHROW, 1996).

Fatores nutricionais também têm sido apontados como promotores da carcinogênese. Esta correlação entre os fatores nutricionais e neoplasias mamárias está diretamente relacionada à obesidade. Queiroga e Lopes (2002) mostraram que cadelas obesas entre os nove e 11 meses de idade, têm maior risco de desenvolvimento de tumores de mama na idade adulta que cadelas não obesas.

Cadelas bem nutridas apresentam menor ocorrência de câncer de mama que as obesas. Desse modo, fatores nutricionais podem ter papel no desenvolvimento do tumor de mama (MACEWEN; WITHROW, 1996; ZUCCARI, 1999). Dieta rica em gordura animal, que resulta em obesidade, aumenta a probabilidade do aparecimento dos tumores de mama na mulher e nos roedores. Contudo, a gordura animal atua muito mais como um promotor do que iniciador da carcinogênese (COTRAN; KUMAR; COLLINS, 2000).

Sonnenschein et al. (1991), acrescentam que a interação entre obesidade e o risco de aparecimento do tumor mamário podem estar relacionados já nos primeiros meses de vida do animal, principalmente antes do primeiro cio. A obesidade no primeiro ano de vida, assim como um ano antes do diagnóstico tumoral, parece predispor as fêmeas à neoplasia.

Alimentações inadequadas têm como consequência, além da deposição de gordura no tecido subcutâneo, um aumento na conversão de andrógenos em estrógenos. As dietas hipercalóricas ou hipergordurosas promoveriam o crescimento de microorganismos capazes de converter colesterol em estrógeno no intestino grosso (PINOTTI; TEIXEIRA, 2000). Por outro lado, pesquisas demonstram fortes evidências do papel protetor dos vegetais, frutas, grãos, dietas ricas em fibras, alguns micronutrientes e alguns ácidos graxos contra alguns tipos de câncer (GREENWALD; CLIFORD; MILNER, 2001).

Coelho (2002) acrescenta que as fontes alimentares são as principais rotas de exposição dos animais. Grande número de substâncias químicas são adicionadas aos

alimentos durante processamento: antioxidantes, preservantes e agente flavorizantes são carcinógenos potenciais, da mesma forma que os corantes que são adicionados em frutas e que são usados para marcar as carnes. Os carcinógenos podem estar presentes nos grãos de alimentos na forma de plantas contaminantes não percebidas (*Senecio sp.* e *Crotalaria sp.*) ou na deterioração dos alimentos (afla-toxinas).

Quanto a faixa etária, de acordo com Lana, Rutteman e Withrow (2007), a probabilidade de desenvolvimento de tumores mamários aumenta com a idade do animal, situando-se a idade média de manifestação tumoral, nas cadelas, entre 10 e 11 anos.

2.3 EPIDEMIOLOGIA

A Epidemiologia é definida como o estudo da distribuição e dos determinantes das doenças ou condições relacionadas à saúde em populações especificadas. Mais recentemente, foi incorporada à definição de Epidemiologia a “aplicação desses estudos para controlar problemas de saúde” (LAST, 1995).

Este trabalho demonstra a distribuição dos casos de tumores mamário em cães atendidos no Hospital Veterinário de Uberaba (HVU) e, correlaciona a ocorrência desta patologia a fatores como, sexo e raça de todos os animais atendidos que receberam diagnóstico clínico de tumor de mama.

2.3.1 Frequência

Na cadela, a frequência dos tumores mamários espontâneos é duas a três vezes superior à observada na mulher e a incidência de tumores malignos e benignos aumenta com a expectativa de vida e com a utilização continuada de progestágenos e se reduz com a ovariectomia em animais jovens (SILVA; SERAKIDES; CASSALI, 2004).

As neoplasias mamárias são o segundo processo neoplásico mais comum na espécie canina, sendo que o primeiro consiste nos tumores da pele (DOBSON; MORRIS, 2001; SOLANO-GALLEGO, 2010). De acordo com Merlo (2008), são frequentemente

diagnosticadas em cães representando 70% de todos os casos de neoplasias. Destes, aproximadamente 52% de todas as neoplasias na fêmea canina, sendo que 50% destas eram malignas (GOORMAN; DOBSON, 1995; MACEWEN; WITHROW, 1996).

Há, no entanto, uma maior prevalência de neoplasias em fêmeas da espécie canina quando comparada aos machos, e os tumores de mama são responsáveis pela prevalência desses processos neoplásicos (SILVA; SERAKIDES; CASSALI, 2004). Maria, Sobral e Daleck (1998) e Sanches et al. (2000), observaram maior prevalência de neoplasias em fêmeas da espécie canina, aproximadamente 71% e 75%, respectivamente, quando comparada aos machos. Estima-se que o risco desta neoplasia ser maligna é de 41% a 53% e, dentre esses, cerca de 50% são carcinomas (WITHROW; VAIL, 2007).

Conforme citações de MacEwen e Withrow (1996) o câncer mamário acomete com maior frequência fêmeas entre 10 e 11 anos de idade sendo mais raras em animais com menos de 5 anos de idade. Moulton (1990) acrescenta que a frequência dos tumores de mama tende a aumentar partir dos seis anos de idade, com rara ocorrência em cães com menos de dois anos

Segundo Morris et al. (1998), cadelas nulíparas ou com pequeno número de partos têm maior predisposição de câncer de mama quando comparadas com animais que tiveram várias crias.

A prevalência das neoplasias mamárias considerando-se a raça do animal indica como mais frequentes a Poodle, Labrador, Setter Inglês, Cocker Spaniel, Setter Irlandês, Retrievers, Pastor Alemão, Pointers, Fox Terrier, Boston Terrier, Yorkshire Terrier, Maltês e Dachshunds (MOULTON, 1990; YAMAGAMI et al., 1996). Mas outros pesquisadores afirmam que os dados referentes à raça indicam que não existe predisposição racial para tumores da mama, ainda que os tumores sejam mais frequentemente diagnosticados em algumas raças (PELETEIRO, 1994; CASSALI, 2002; CAVALCANTI; CASSALI, 2006).

Gilson e Page (1998) constataram que os mastocitomas envolvem principalmente os cães braquicefálicos e os tumores ósseos são mais frequentes nas raças grandes e gigantes.

MacEwen e Withrow (1996) acrescentam que os animais das raças Boxer, Grey Hounds, Beagles e Chihuahuas apresentaram menor risco de desenvolverem neoplasias mamárias.

2.4 FISIOPATOGENIA

Coelho (2002) conceitua o termo Neoplasia como uma massa anormal de tecido, com crescimento atípico e sem finalidade biológica. Com crescimento espontâneo, incontrolável e progressivo, diferente do normal e ainda, com características morfológicas e funcionais próprias. São classificadas de acordo com os tecidos envolvidos e seu comportamento em: neoplasia simples (constituída de um só tipo celular), neoplasia composta (oriunda de várias camadas germinativas), neoplasia primária múltipla (presença de dois ou mais diferentes tipos de neoplasia no mesmo animal), neoplasia benigna e maligna.

O método de classificação histológica para tumores mamários caninos utilizados pelo Laboratório de Patologia Veterinária do HVU é o sugerido por Moulton (1990) apresentado na Tabela 1. Este talvez, seja de uma certa forma ultrapassado, mas é simples que evita subdivisão detalhada e baseia-se na característica histológica mais proeminente no tumor.

Tabela 1: Classificação dos tumores mamários.

BENIGNO	MALIGNO
Hiperplasia multilobular	Adenocarcinoma
Adenoma	Lobular
Lobular	Infiltrativo
Papilífero	Não infiltrativo
Tumor misto	Sólido

Mioepitelioma	Papilífero
	Cístico
	Carcinoma de células escamosas
	Tumor misto maligno
	Sarcoma
	Condrossarcoma
	Osteossarcoma
	Outros sarcomas
	Mioepitelioma maligno

Fonte: Moulton (1990).

As neoplasias benignas quanto ao aspecto celular são bem diferenciadas, quase sempre possuem cápsula, as figuras de mitose são raras, o crescimento é limitado e ordenado, não-invasivo e lento, não geram metástase, a extirpação é total e fácil, a recidiva é pouco provável, são localizadas, de forma arredondada e pendular, sujeitas a poucas alterações degenerativas, estroma abundante e bem irrigado, com estrutura assemelhando-se ao normal (COELHO, 2002).

Já as neoplasias malignas, quanto ao aspecto celular são indiferenciadas; não possuem cápsula; as figuras de mitose são comuns; o crescimento é rápido e desordenado, geram metástase; a extirpação é incompleta e difícil; a recidiva é comum; são disseminadas; de forma irregular e infiltrativa; sujeitas a muitas alterações degenerativas; estroma escasso; irrigação escassa; constituída de células grande, anaplásicas, com núcleo hiper Cromático e pleomorfismo (COELHO, 2002).

Os tumores benignos podem ser classificados em adenoma lobular e papilífero, tumor misto mamário e, mioepitelioma benigno. A hiperplasia nodular é incluída para efeitos comparativos. Os tumores malignos, por este método, são classificados em carcinoma (infiltrativo e não infiltrativo), carcinoma lobular, carcinoma sólido, carcinoma papilífero e cístico, carcinoma de células escamosas, tumor misto maligno

(sarcoma, condrossarcoma e/ou osteossarcoma e, mioepitelioma maligno (MOULTON, 1990).

De acordo Misdrop et al. (1999), os tumores benignos constituem cerca de 50% das neoplasias mamárias caninas, dentre os quais adenomas complexos, fibroadenomas e tumores mistos benignos constituem os grupos mais representativos. Adenomas simples, adenomas basalóides e papilomas ductais são neoplasias benignas raras desta espécie animal

Dentre os tipos de neoplasias mamárias mais comuns estão os adenomas, que são neoplasias benignas originadas das glândulas. Macroscopicamente são circunscritos e sólidos, mas podem conter cistos disseminados. Já os carcinomas são malignos e derivados do tecido epitelial, são mais predispostos a estar aderidos à parede corpórea e cobertos por pele ulcerada do que os tumores benignos, sendo que 25% dos tumores mamários felinos encontram-se cobertos por pele ulcerada (COELHO, 2002).

A maior parte dos tumores mamários malignos constitui-se de carcinomas, sarcomas, carcinossarcomas (mistos malignos). Os sarcomas apresentam maior potencial de metástase que os carcinomas (HEDLUND, 2002).

Carcinomas são neoplasias malignas derivadas do tecido epitelial e adenocarcinomas são também neoplasias malignas porém derivadas de epitélio glandular (COELHO, 2002).

Os tumores mistos mamários incluem dois ou mais tipos celulares. Podem ser constituídos de ilhas de cartilagem e/ou tecido ósseo. A diferenciação entre maligno e benigno pode ser difícil, mas tipicamente o patologista se baseia na extensão da invasão dos tecidos circunjacentes pelas células epiteliais (JONES; HUNT; KING, 2000).

Embora não seja possível estabelecer um diagnóstico de malignidade exclusivamente com base no aspecto macroscópico da neoplasia, existem algumas características, que isoladas ou em conjunto, podem ser usadas como indicadores de um comportamento maligno: 1) o crescimento rápido; 2) as margens mal definidas; 3) aderência à pele e aos tecidos adjacentes; 4) presença de ulceração e inflamação intensa; 5) linfadenomegalia regional; e 6) sinais de dificuldade respiratória (dispneia), o que é sugestivo de metástase pulmonar (LANA; RUTTEMAN; WITHROW, 2007).

Determinadas características, como forma irregular, maior diâmetro e presença de ulceração e aderência, indicam maior probabilidade de se tratarem de neoplasias malignas, porém o exame físico apenas não consegue determinar este diagnóstico,

fazendo-se sempre necessário o exame citológico e histopatológico (KIRPENSTEIJN; RUTTEMAN, 2006).

Oliveira et al. (2003) observaram em seus estudos que 72,7% dos tumores mamários ulcerados em cadelas correspondiam a neoplasmas malignos, confirmando a ulceração como indicativo de malignidade.

A grande heterogeneidade histológica torna difícil o estabelecimento de um sistema de classificação universal para os tumores de mama em caninos, tornando complicada a comparação de resultados entre dados de diferentes pesquisadores.

Tumores múltiplos de tipos histológicos distintos entre si podem ocorrer em uma ou mais glândulas da mama de forma sincrônica (MOULTON, 1990). Nos casos em que as lesões de mama surgem de maneira multicêntrica, o tumor de pior prognóstico determinará a evolução clínica do paciente (CAVALCANTI; CASSALI, 2006).

A crescente incidência, a evolução complexa e o comportamento variável dos tumores de mama em cadelas despertam interesse especial no estudo de fatores prognósticos. De um modo geral todas as neoplasias crescem continuamente, diferindo apenas a intensidade do crescimento. Os efeitos das neoplasias sobre o organismo dependem da sua localização, do tecido que são derivadas e principalmente se são benignas ou malignas (COELHO, 2002).

Fator prognóstico pode ser definido como uma ou mais características clínicas, patológicas e biológicas dos indivíduos e de seus tumores, que permitem prever a evolução clínica e o tempo de sobrevivência do paciente, sem que o mesmo tenha sido submetido a terapias adicionais e adjuvantes após a cirurgia inicial (CAVALCANTI; CASSALI, 2006).

Algumas neoplasias crescem rapidamente, levando o animal a morte em poucas semanas. Por outro lado, alguns indivíduos com neoplasia maligna sobrevivem por vários anos. O mais comum é o animal com neoplasia maligna sobreviver de seis meses a um ano, depois que a lesão se manifestou clinicamente (COELHO, 2002).

A etiologia dos mastocitomas em cães é praticamente desconhecida, em raras ocasiões essas neoplasias estão associadas às lesões inflamatórias crônicas e exposição às substâncias irritantes à pele (VAIL, 1996).

De acordo com Ogilvie e Moore (1995) o linfossarcoma é diagnosticado em cães, correspondendo a aproximadamente 7 a 24% de todas as neoplasias e 83% das

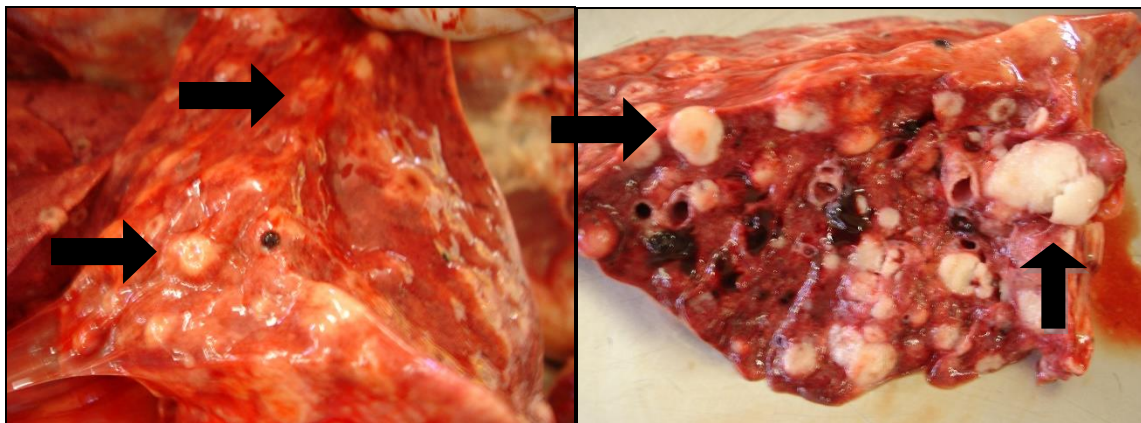
proliferações hematopoéticas nestas espécies. Os cães com idade entre 6 e 9 anos são os mais acometidos pelo linfossarcoma.

2.5 METASTIZACAO

Metástase é a disseminação à distância de uma neoplasia maligna, por meio de mecanismos diferentes (via hematogena, via linfática, vias naturais, implantação direta ou transplantação). É uma característica que por si só indica malignidade, pois as neoplasias benignas nunca geram metástase (COELHO, 2002).

Quanto à formação de metástases, as neoplasias mamárias podem ser classificadas como: regional (nos linfonodos regionais) ou à distância (ocorrendo por via linfática ou sanguínea). A metastização à distância pode ocorrer primeiramente no pulmão (FIGURA 1 e 2), posteriormente em linfonodos cervicais superficiais, esternais ou inguinais profundos e/ou em tecido hepático, renal e, menos frequentemente, ósseo, cardíaco ou pele (LANA; RUTTEMAN; WITHROW, 2007).

Figura 1: A-Pulmão de cadela, da raça Pitbull com áreas de metastização em decorrência de neoplasia mamária; B – Corte transversal de um fragmento do pulmão descrito na Figura 1A.



Uma das mais sérias consequências da invasão de uma neoplasia é a produção de metástase. As células malignas, da mesma forma que foram capazes de romper a membrana basal e degradar o tecido intersticial, podem invadir os vasos sanguíneos e linfáticos e serem levados pela circulação.

Ao exame radiográfico deve-se realizar de três projeções radiográficas do tórax (ventrodorsal e laterolaterais esquerda e direita) para avaliar a presença de metástases pulmonares e pleurais. Ao exame radiográfico, as áreas de metástase pulmonar surgem como áreas de densidade intersticial (LANA; RUTTEMAN; WITHROW, 2007).

A presença de metástase no esqueleto também pode ser detectada pelo exame radiológico, no qual são observadas lesões osteolíticas irregulares e/ou áreas de osteogênese. Alguns sinais sistêmicos, como dispneia, tosse e claudicação, também podem ocorrer devido à presença de metástases (JOHNSTON, 1993). Os ossos mais atingidos por metástases de carcinoma mamário são: coluna vertebral, fêmur e úmero. A presença de metástase a distância após a exérese do tumor influencia muito desfavoravelmente o prognóstico de cadelas com câncer de mama (PELETEIRO, 1994). Todo tumor maligno de glândula mamária tem capacidade de disseminação para órgãos à distância. Entretanto, o risco e o padrão da metástase são influenciados pelo tipo histológico, grau de malignidade e outros fatores clínicos (CAVALCANTI; CASSALI, 2006).

Tumores malignos da glândula mamária podem gerar metástases para vários órgãos, sendo os nódulos linfáticos regionais e os pulmões os mais frequentemente afetados. Em estágios avançados, as metástases pulmonares produzem sinais clínicos. No estabelecimento do prognóstico em cães com tumores da glândula mamária, exame radiográfico completo do tórax deve ser realizado. Achado radiográfico indicativo de metástase pulmonar pode ser descrito como nódulos bem definidos, nódulos mal definidos e opacidade pulmonar intersticial difusa (DALECK et al., 1998).

A disseminação das neoplasias se dá por vias diferente. Os sarcomas geralmente disseminam-se por via sanguínea, talvez pelo fato de ter sua origem em um tecido bastante vascularizado (tecido conjuntivo, muscular e ósseo). Os carcinomas geralmente disseminam-se por via linfática. Os tecidos que lhe dão origem são irrigados por difusão celular, portanto menos vascularizados (COELHO, 2002)

Os sarcomas apresentam maior potencial de metástase que os carcinomas (HEDLUND, 2002).

2.6 DIAGNÓSTICO

A respeito do diagnóstico, protocolos específicos devem ser utilizados para a identificação das neoplasias mamárias. São divididos em três partes: o histórico clínico detalhado; exame clínico contendo toda descrição sobre a lesão macroscópica; e, por último, a informação detalhada da microscopia do tumor (BERGMAN, 2004).

Neoplasias mamárias se apresentam como nódulos, usualmente circunscritos e de dimensões variáveis. Cerca de 90% destas lesões são detectadas pelo exame clínico (MISDORP et al., 1999).

Aproximadamente 70% de todos os cânceres de mama são palpáveis e quase 50% dos tumores com 0,6 a 1,0 cm de diâmetro são detectados no exame clínico. Deve-se também investigar a consistência da massa tumoral e a presença de aderência a musculatura (DONEGAN; SPRATT, 1988).

Sabendo-se que certas neoplasias afetam animais de acordo com a idade, sexo ou raça, deve-se obter essas identificações, dados do ambiente, dieta, como também velocidade de crescimento do tumor, presença de edema ou massas, registros do histórico médico e tratamentos anteriores (BICHARD, 1998).

Uma rotina padronizada é o mais indicado para o exame clínico, com o levantamento mais completo possível da história progressa. Dados sobre o ambiente, a dieta, a história médica, os registros de tratamentos anteriores, além de duração, velocidade de crescimento e aspecto da massa observada e presença ou não de edema, também são de extrema importância para o diagnóstico e tratamento das neoplasias (STONE, 1998).

As duas etapas fundamentais para o exame físico são a inspeção e a palpação. Estes procedimentos fornecerão dados sobre o tumor, linfonodos regionais e aspecto geral do animal, que devem ser detalhadamente especificados (BERGMAN, 2004).

A palpação deve envolver todas as mamas e os linfonodos regionais, que deve ser dedilhada, por setor, em posição correta do paciente e das mãos do examinador. Aproximadamente 70% de todos os tumores de mama são palpáveis e quase 50% dos tumores com 0,6 a 1,0 cm de diâmetro já são detectáveis ao exame clínico (DONEGAN; SPRATT, 1988).

Determinadas características, como forma irregular, maior diâmetro e presença de ulceração e aderência, indicam maior probabilidade de se tratarem de neoplasias malignas, porém o exame físico apenas não consegue determinar este diagnóstico, fazendo-se sempre necessário o exame citológico e histopatológico (KIRPENSTEIJN; RUTTEMAN, 2006).

A Citologia Aspirativa por Agulha Fina pode ser indicada como meio diagnóstico diferencial, implicando um procedimento rápido, barato e seguro e é sugerida por diversos autores. Porém, McEwen e Withrow (1996) não consideram a biópsia aspirativa com agulha fina a técnica diagnóstica mais indicada, pois a maioria dos tumores da cadela é mista, havendo necessidade de vários pontos de coleta, e a distinção entre material benigno ou maligno não implicaria mudanças na conduta operatória. Esta técnica é considerada muito útil nos linfonodos suspeitos de metástase.

Santos (2010) afirma que, em relação à sensibilidade (capacidade de identificar lesões malignas) e especificidade (capacidade de identificar lesões benignas), o exame citopatológico tem alta sensibilidade e especificidade, porém baixa acurácia (relação de concordância entre resultados da análise citopatológica e da histopatológica). Isso pode variar de acordo com o tipo celular, como afirma Zuccari et al. (2001) quando relata que a citopatologia em tumores mamários de cadelas é um teste pouco sensível mas de boa especificidade.

Guedes et al. (2000) afirmam ainda que tumores de mama normalmente revelam resultados inconclusivos à citopatologia, principalmente se forem tumores mistos, complexos ou ainda ulcerados.

Estudos imuno-histoquímicos vêm sendo utilizados com sucesso no auxílio do diagnóstico e prognóstico das neoplasias em geral, pois baseiam-se em um método de análise molecular dos tecidos que permite definir o tipo histológico tumoral, principalmente em neoplasias pouco diferenciadas (ZUCCARI et al., 2008).

O método de eleição para o diagnóstico preciso das neoplasias é o exame histopatológico, tornando possível a identificação da morfologia das células neoplásicas (ZUCCARI; SANTANA; ROCHA. 2001; DAGLI, 2008). A análise histopatológica de um tumor é essencial para obtenção de informações consistentes sobre os fatores prognósticos do câncer mamário, e deve ser considerado como um passo fundamental para a orientação terapêutica destas lesões (SCHMITT, 2000).

A radiografia de tórax deve ser realizada nas posições ventrodorsal, decúbito lateral esquerdo e lateral direito em todos os animais que apresentam neoplasias mamárias, para

poder descartar possíveis metástases em pulmão e linfonodos mediastinais (MISDORP, 2002; LANA et al., 2007). A metástase torácica ocorre em 25% a 50% dos cães com tumores mamários malignos (HEDLUND, 2008).

2.7 OVARIOSALPINGOHISTERECTOMIA (OSH)

Tem-se verificado crescente evidência da etiologia hormonal para o tumor de mama em cadelas, sendo que o índice de risco de desenvolvimento de neoplasmas mamários varia entre cadelas castradas e não-castradas e depende ainda da fase em que a castração é efetuada. A ovariectomia (OH) realizada antes do primeiro estro reduz o risco de desenvolvimento de neoplasmas mamários para 0,5%; este risco aumenta significativamente nas fêmeas esterilizadas após o primeiro (8,0%) e o segundo (26%) ciclos estrais (FONSECA; DALECK 2000).

O efeito protetor conferido pela castração desaparece se a mesma for realizada após os dois anos e meio de idade, ou após o terceiro ciclo estral, quando nenhum efeito é obtido pela OH (RUTTEMAN; WITHROW; MACEWEN, 2001).

Zuccari, Santana e Rocha(2001) citaram que em pesquisas realizadas na Califórnia (EUA) foi observado que as fêmeas da espécie canina não esterilizadas cirurgicamente, apresentaram incidência de tumores mamários 4 a 7 vezes maior quando comparadas as fêmeas submetidas à OSH. Em decorrência disso, atualmente preconiza-se a esterilização cirúrgica precoce, antes do primeiro estro, em fêmeas da espécie canina.

Yamagami et al.(1996), pesquisaram o papel da OH, quando realizada no momento da mastectomia, em cadelas portadoras de neoplasias mamárias, e os resultados obtidos demonstraram que essa prática não tem efeito sobre o prognóstico e sobrevida dos animais com tumores.

O desenvolvimento do tumor mamário, em cadelas, é evento já programado nos primeiros anos de vida, sendo que não é influenciado pela supressão do estímulo hormonal na maturidade; a OH precoce parece ser o único método da prevenção das variações hormonais, que ocorrem durante as fases do ciclo estral, que, sem dúvida, influencia no desenvolvimento desses tumores; a OH realizada no momento da exérese cirúrgica do tumor de mama, em cadelas, não tem efeito protetor sobre o aparecimento de

novos tumores, metástases ou mesmo, sobre o prolongamento de vida do paciente; terapia endócrina adjuvante apropriada após a detecção dos receptores hormonais parece ser uma área promissora no tratamento de cães com tumores mamários que não respondem somente à técnica de mastectomia (FONSECA; DALECK, 2000).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Verificar a frequência de neoplasias mamárias em cães atendidos no Hospital Veterinário de Uberaba e seu comportamento biológico.

3.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

Determinar a prevalência de neoplasia mamária.

Avaliar a frequência de realização de exame histopatológico confirmatório.

Relacionar a classificação histológica ao total de neoplasias mamárias diagnosticadas.

Estudar aspectos epidemiológicos como raça, sexo e idade (quando possível).

4 MATERIAL E MÉTODOS

Foi utilizado para esta pesquisa o banco de dados do Hospital Veterinário de Uberaba-MG. Selecionando-se todos os atendimentos da espécie *Canis familiares* de ambos os sexos que receberam diagnóstico clínico de tumor de mama durante o período de junho de 2004 a junho de 2015 (compreendendo um total de onze anos).

Primeiramente foi realizado um levantamento do número de atendimentos durante o período de estudo, bem como a compreensão da dispersão dada pela média mensal de atendimentos caninos do HVU.

Após consulta em Banco de Dados foram selecionados todos os atendimentos a Cães no período de Junho/2004 à Junho/2015. Foram obtidas as médias aritméticas mensais de atendimentos pela razão da somatória dos atendimentos anuais pelo número de meses de tabulação dos dados/ano. A flutuação mensal foi descrita em percentual.

A frequência da média mensal por ano de diagnósticos clínicos positivos foi obtida pela determinação da representatividade em porcentagem da média mensal de positividade clínica por ano com a média mensal por ano de atendimentos hospitalares caninos.

Foi obtida inicialmente a relação entre número de casos negativos para o número de casos positivos (média mensal por ano), dos últimos 11 anos. A correlação foi não-paramétrica, onde se utilizou o teste de Spearman ($p = <0,0001$).

Uma tabela de contingência 2x2 foi criada pela somatória e estratificação dos casos positivos e negativos entre os gêneros para diagnóstico tumoral em triagem. Teste de *Qui-quadrado* com correção de *Yates* ($p < 0,05$).

Para verificar a correlação entre a frequência de consultas por raça e o diagnóstico positivo tumoral na triagem inicialmente foi determinada a partir de um banco de dados

de um hospital veterinário a frequência de atendimentos por raça, através da relação à somatória de atendimentos em um período de 11 anos pela frequência de consultas dadas a diferentes raças, posteriormente se correlacionou com a frequência de positividade **no diagnóstico tumoral por triagem em diferentes raças**. A correlação foi não-paramétrica, onde se utilizou o teste de Spearman (valor de $p = <0,0001$).

Após tabular as ocorrências de atendimentos e estratificar por raças, foram selecionadas as ocorrências com maiores de 500 consultas no período avaliado (2004 a 2015), sendo selecionadas oito raças. Os dados foram representados em frequência de ocorrência de consultas pela somatória do período avaliado.

Os achados histopatológicos foram estratificados em benignos e malignos, sendo calculada a frequência entre ambos. A porcentagem de ocorrência foi estabelecida pela determinação da frequência de cada tumor pela somatória dos tumores malignos e benignos distintamente encontrados.

Os registros de diagnósticos histopatológicos foram analisados com base nos exames realizados nos animais que foram submetidos à exérese das massas tumorais e/ou mastectomia. Após o procedimento cirúrgico da excisão tumoral ou da cadeia mamária, as amostras foram conservadas em formalina 10% e enviadas ao Laboratório de Patologia Veterinária do Hospital Veterinário de Uberaba. Após 24 horas de fixação em formalina 10%, as amostras foram processadas conforme descrito no anexo A.

Foram utilizados para análise epidemiológica os dados registrados na ficha médica de cada paciente, como a raça, sexo e idade.

4.1 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada utilizando o software Prism (GraphPad Inc., San Diego, CA, EUA) e o Excel (Microsoft). A normalidade (teste de Shapiro-Wilk) e testes de variância homogêneas (teste de Bartlett ou F-teste) foram aplicadas a todas as variáveis. Testes não paramétricos (teste de Kruskal-Wallis com comparações múltiplas de Dunn, para três ou mais comparações, e Mann-Whitney para duas comparações) foram utilizados para os casos com distribuições não gaussianas, e os resultados foram expressos como mediana, máximo e valores mínimos. O teste de Qui-Quadrado foi utilizado para testar as hipóteses de independências entre os dados. Diferenças com valores de $p < 0,05$ (5%) foram considerados significativos.

5 RESULTADOS

A procura pelo atendimento ao médico veterinário no hospital torna-se um indicio do aumento da preocupação pela saúde e bem estar do animal. Ao mesmo tempo, demonstra o potencial epidemiológico dos dados e contribui para compreender a distribuição dos atendimentos de uma unidade de atendimento veterinário. Assim primeiramente foi realizado um levantamento do número de atendimentos durante o período de estudo (tabela abaixo), bem como a compreensão da dispersão dada pela média mensal de atendimentos caninos do hospital veterinário de Uberaba (Figura 1). As médias mensais por ano variaram em 91,5 (2004), 95,25 (2005), 100,33 (2006), 102,92 (2007), 114,58 (2008), 116,66 (2009), 129,75 (2010), 98,83 (2011), 112,17 (2012), 109,92 (2013), 92,50 (2014) e 85,80 (2015). De 2004 à 2010 houve uma ascensão do número de atendimentos em 40,80%, após este período um decréscimo de 33,87% ($p < 0,05$).

Tabela 1 – Atendimentos caninos em Hospital Veterinário do município de Uberaba de junho/2004 a junho 2015

	Número de atendimento/ano												
	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	
Total	549	1143	1204	1235	1375	1400	1557	1186	1346	1319	1110	517	13941

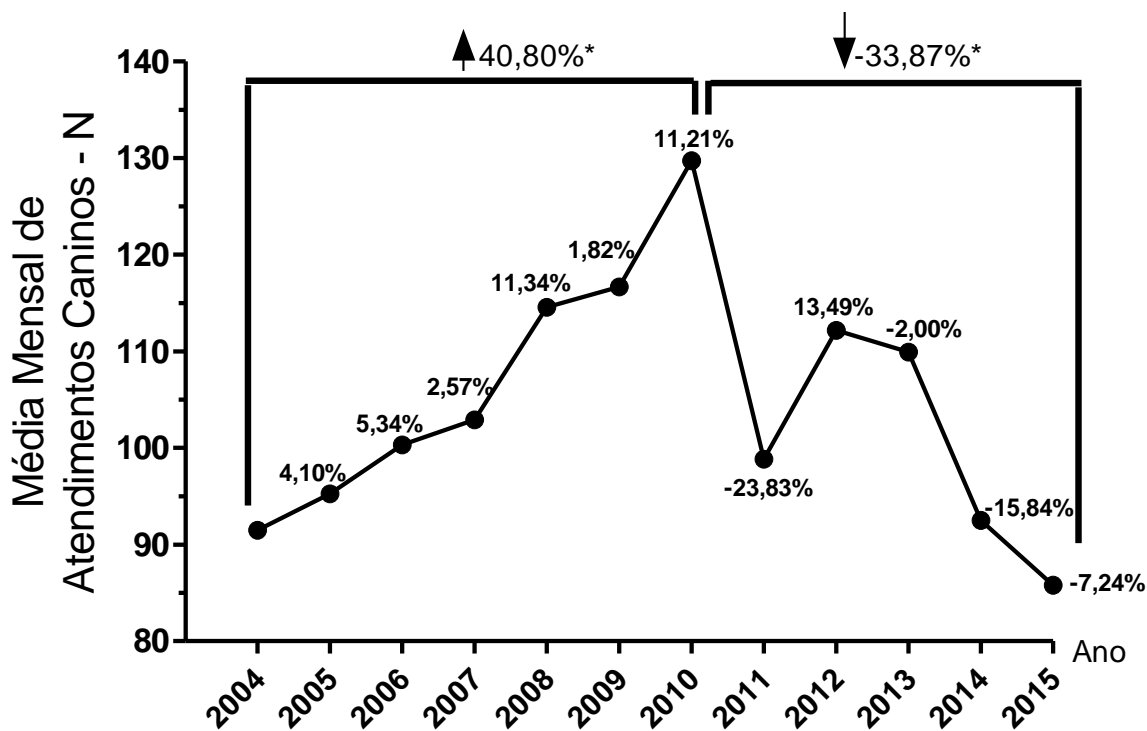


Figura 1 Descrição da Média Mensal de Atendimentos. Após consulta em Banco de Dados foram selecionados todos os atendimentos a Cães no período de Junho/2004 à Junho/2015. Foram obtidas as médias aritméticas mensais de atendimentos pela razão da somatória dos atendimentos anuais pelo número de meses de tabulação dos dados/ano. A flutuação mensal foi descrita em percentual. As setas indicam aumento (direcionada para cima) e/ou diminuição (direcionada para baixo). * Indica diferenças significativas.

Após averiguar a distribuição do número de atendimentos no período do estudo, foi avaliada a média mensal por ano em porcentagem da distribuição das triagens positivas (Figura 2). Da mesma forma foi comparada a flutuação entre as médias mensais por ano, dadas a seguir: 2004 para 2005 = -4,82; 2005 para 2006 = -10,78; 2006 para 2007 = -2,03; 2007 para 2008 = 53,22%; 2008 para 2009 = -9,41; 2009 para 2010 = -3,92%; 2010 para 2011 = 17,12%; 2011 para 2012 = 26,12%; 2012 para 2013 = -8,44%; 2013 para 2014 = 17,62% e de 2014 para 2015 = 19,06%. Curiosamente o número de casos positivos pela triagem aumentou significativamente em 110,15% de 2004 a 2015 ($p < 0,05$).

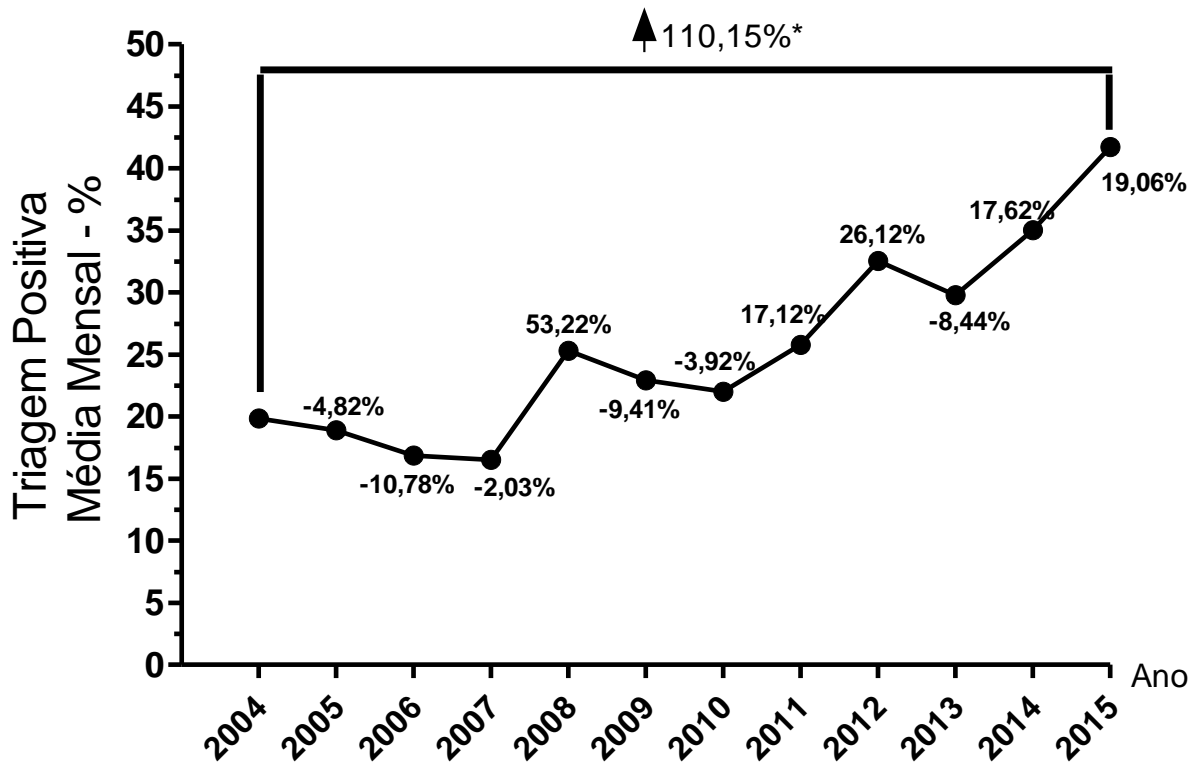


Figura 2 Avaliação da frequência de positividade tumoral em exame clínico (triagem). A frequência da média mensal por ano de diagnósticos clínicos positivos foi obtida pela determinação da representatividade em porcentagem da média mensal de positividade clínica por ano com a média mensal por ano de atendimentos hospitalares caninos. A seta indica aumento. * indica diferenças significativas ($p < 0,05$).

A compreensão do comportamento da relação entre o número de casos negativos para o número de casos positivos para triagem tumoral nos últimos 11 anos torna-se um excelente indicador para se compreender o avanço e a distribuição das neoplasias mamárias em cães. Assim foi avaliado se existe correlação entre estes dados (Figura 3). Os dados demonstraram uma forte correlação negativa (Spearman $r = -0,89$), $p < 0,0001$. Assim, indica que a relação de casos negativos para positivos na triagem tem diminuído nos últimos 11 anos, permanecendo com uma tendência a diminuir, aumentando o número de casos positivos entre os cães.

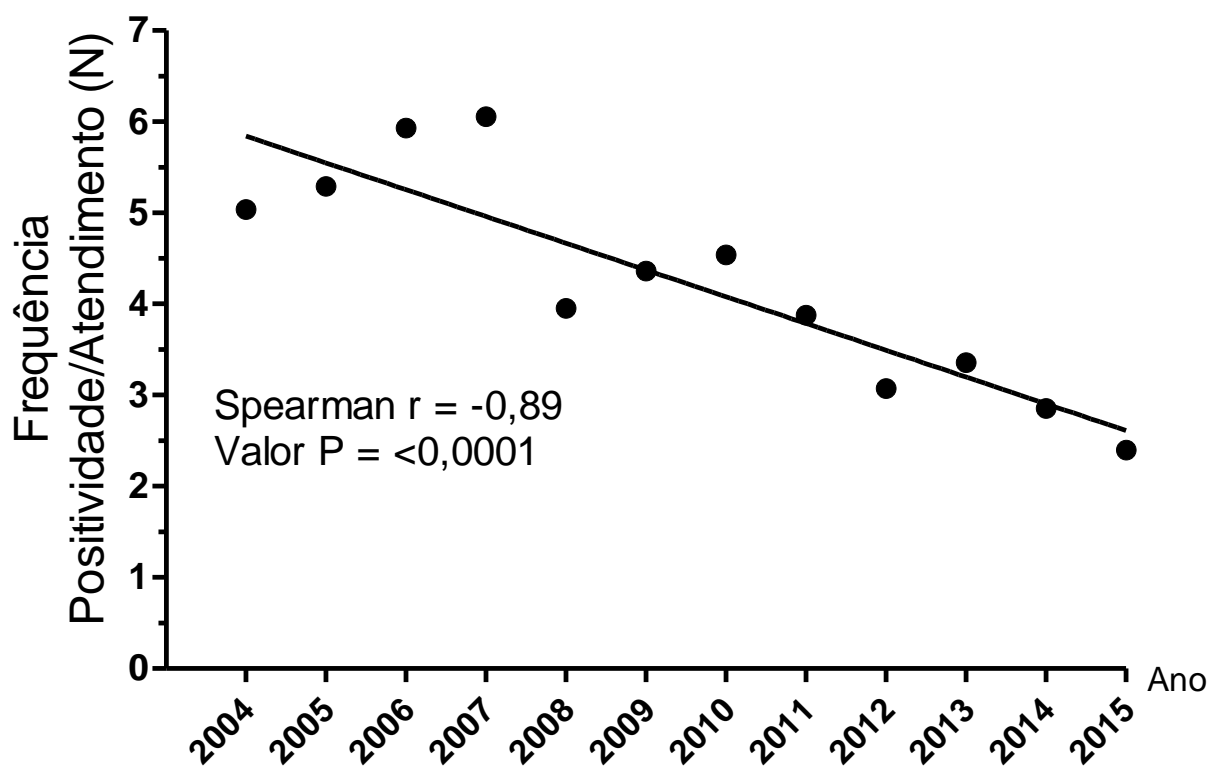


Figura 3 Correlação da frequência de positividade tumoral em triagens nos últimos 11 anos. Foi obtida inicialmente a relação entre número de casos negativos para o número de casos positivos (média mensal por ano), dos últimos 11 anos. A correlação foi não-paramétrica, onde se utilizou o teste de Spearman ($r = -0,89$), indicando uma correlação negativa, valor de $p = <0,0001$.

A relação de casos negativos pelos diagnósticos clínicos tumorais nos últimos 11 anos pode ser visualizados na tabela 2. Da mesma forma foi obtida uma média da relação do número de casos negativos pelo número de casos positivos atendidos mensalmente, que foi de: 4,23 casos negativos para 1 caso positivo; com um desvio padrão de 1,19 e um coeficiente de variação (%) de 28,24%.

Tabela 2 Relação de Casos negativos para triagem positiva para tumor nos últimos 11 anos

	Frequência de Positividade/atendimento - \bar{X} Mensal											
	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
	5,04:1	5,29:1	5,931:1	6,05:1	3,95:1	4,36:1	4,54:1	3,87:1	3,07:1	3,36:1	2,85:1	2,40:1
Média												4,23:1
S												1,19
CV (%)												28,24

X_m = média; S = desvio padrão e CV = coeficiente de variação.

Verificamos a complementariedade entre os dados de positividade e negatividade na triagem nos diferentes gêneros a partir de uma tabela de contingência 2x2 (Tabela 3). Os dados demonstraram diferença estatisticamente significativa, para esta análise ($p < 0,0001$). Demonstrando uma diminuição do número de casos positivos em machos em relação ao número de casos de fêmeas (Figura 4).

Tabela 3 – Análise de gênero

Dados analisados	Fêmeas	Machos	Total
Negativo	4239	6130	10369
Positivo	3473	13	3486
Total	7712	6143	13855

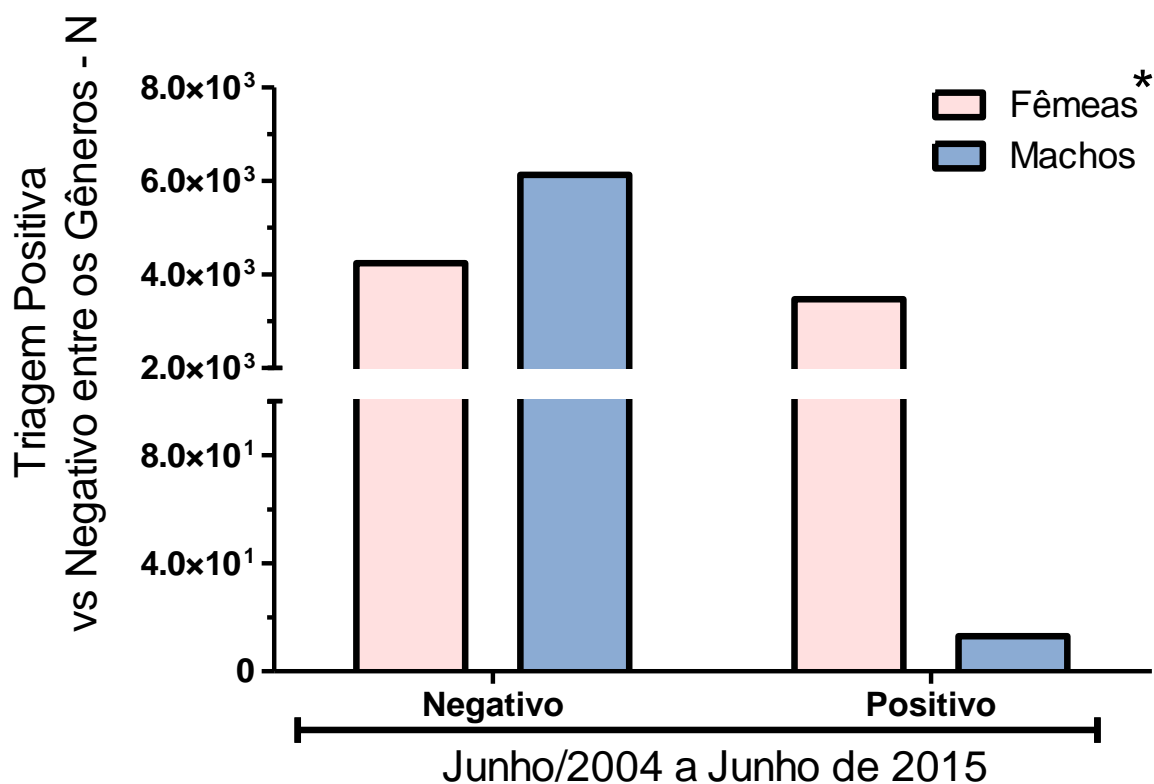


Figura 4 Associação entre diagnóstico positivo e negativo entre os gêneros. Uma tabela de contingência 2x2 foi criada pela somatória e estratificação dos casos positivos e negativos entre os gêneros para diagnóstico tumoral em triagem. * Demonstra dependência entre os dados, $p < 0,05$. Teste de *Qui-quadrado* com correção de *Yates*.

Outro fator que pode ser associado ao desenvolvimento de câncer de mama é a raça. Com isto os dados foram descritos de acordo com as diferentes raças, quanto ao total de atendimentos (N), frequência de atendimentos em relação ao número total de atendimentos (%), o número de casos positivos para o diagnóstico clínico tumoral em 11 anos, a frequência de positividade ao diagnóstico clínico tumoral em relação ao número total de casos positivos (%) e a frequência de positividade ao diagnóstico clínico pela raça (%) (Anexo? – citar aqui o número do anexo). Os dados ressaltam uma variabilidade entre as diferentes raças quanto as variáveis descritas.

Para melhor apresentar os dados descritos no Anexo (Citar aqui o número do anexo das raças) foi correlacionada a frequência de atendimentos (%) por raça em relação à frequência de triagem positiva para tumor (Figura 5). Os dados demonstram uma correlação positiva (Spearman $r = 0,88$, $p < 0,0001$), possibilitando assim associar o diagnóstico clínico com a frequência em consultas veterinárias.

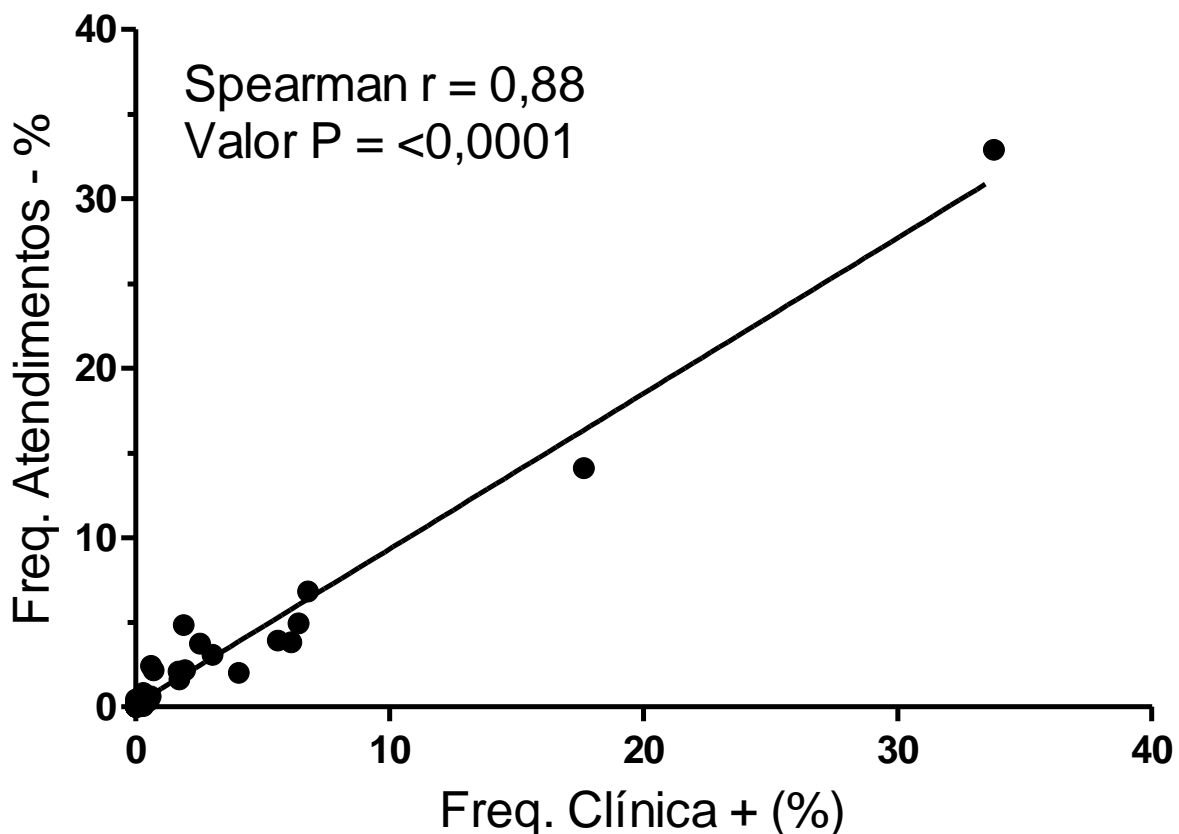


Figura 5 Correlação entre a frequência de consultas por raça e o diagnóstico positivo tumoral na triagem. Inicialmente foi determinada a partir de um banco de dados de um hospital veterinário a frequência de atendimentos por raça, através da relação à somatória de atendimentos em um período de 11 anos pela frequência de

consultas dadas a diferentes raças, posteriormente se correlacionou com a frequência de positividade **no diagnóstico tumoral por triagem em diferentes raças.** A correlação foi não-paramétrica, onde se utilizou o teste de Spearman ($r = 0,88$), indicando uma correlação positiva, valor de $p = <0,0001$.

Uma vez que o número de consultas resulta em possibilidade de diagnóstico precoce ao câncer de mama em caninos, buscamos as oito raças relacionadas com um maior índice de consultas em 11 anos (Figura 9). As raças associadas foram PITBULL (3,75%), FOX PAULISTINHA (3,83%), DACHSHUND (TECKEL) (3,92%), ROTTWEILER (4,85%), COCKER 4,93%, PINSCHER (6,81%), POODLE (14,12%) e o S.R.D (32,89%). Estas oito raças são capazes de perfazer um total de 75,12% de todos os atendimentos listados neste estudo, em um período de 11 anos.

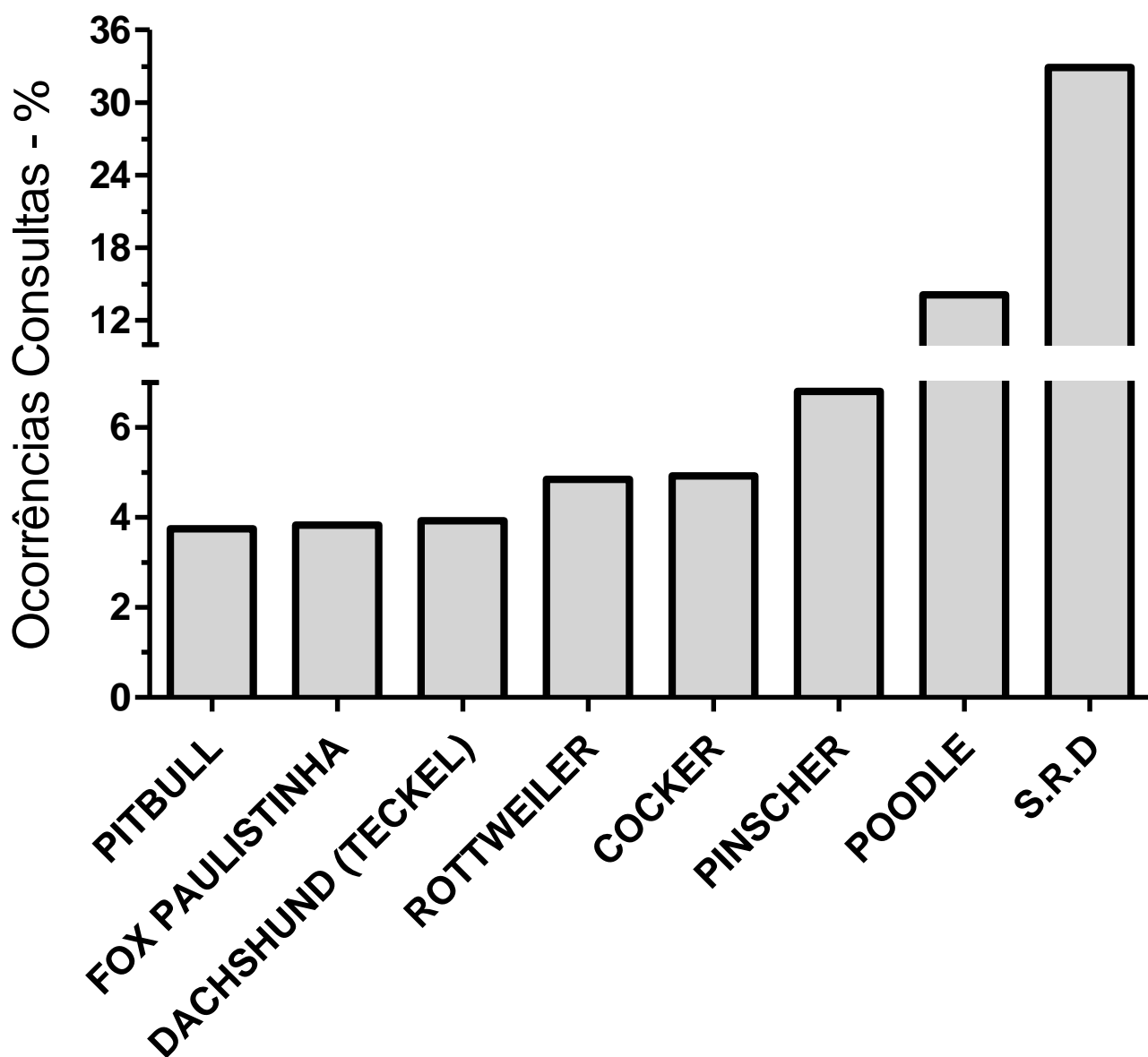


Figura 6 Oito maiores ocorrências de atendimentos em 11 anos. Após tabular as ocorrências de atendimentos e estratificar por raças, foram selecionadas as ocorrências com maiores de 500 consultas no período avaliado (2004 a 2015), sendo selecionadas oito raças. Os dados foram representados em frequência de ocorrência de consultas pela somatória do período avaliado.

A avaliação clínica é uma importante ferramenta na busca e associações de patologias fortemente associadas ao estado de doença animal, como evidenciado no câncer de mama. No entanto a confirmação é de crucial importância e afeta implicações terapêuticas e cura. Desta forma foram associados os dados de atendimentos ao

diagnóstico positivo em triagem e histopatológico de junho/2004 a junho/2015 (Tabela 4). Em média houve 104,19 atendimentos mensais em 11 anos, destes 10,15 em média foram positivos na triagem e apenas 1,35% realizam análises histopatológica. Porém neste índice em média 88,77% são positivas na análise histopatológica, das quais cerca de 74,6% em média positivas para tumor maligno. Além disso associações inespecíficas foram encontradas, não tumoral para a triagem positiva, dos quais não entraram nesta avaliação.

Tabela 4 Relação entre as médias mensais por ano de atendimentos, diagnóstico clínico positivo, número de análises histopatológicas e porcentagem de positividade em exames histopatológicos.

	ANOS											
	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Atendimento – Média	91,5	95,3	100,3	102,9	114,6	116,7	129,8	98,8	112,2	109,9	92,5	85,8
Triagem Positiva – Média	15,3	7,9	8,4	8,6	9,5	9,7	10,8	8,2	9,3	9,2	7,7	17,2
Exames Histopatológicos Realizados - Média	0,0	0,4	3,0	1,0	2,1	1,6	2,8	2,2	0,3	0,5	0,3	0,7
Exames Histopatológicos Positivos - %	0,0	100,0	82,9	91,7	80,0	100,0	50,0	73,1	100,0	66,67	100,0	100,0
Exames Histopatológicos Positivos Malignos - %	0,0	50,0	71,4	54,5	55,0	79,0	83,3	85,7	75,0	100,0	66,7	100,0

Após determinar expressivas comparações entre diagnóstico clínico e histopatológico foi realizada a associação em porcentagem de diagnósticos positivos para tumores malignos e benignos (Figura 7). Os dados demonstraram uma elevação em percentual para achados de tumores malignos, 74%, em relação a benignos, 26%, uma taxa expressiva associada à pior prognóstico.

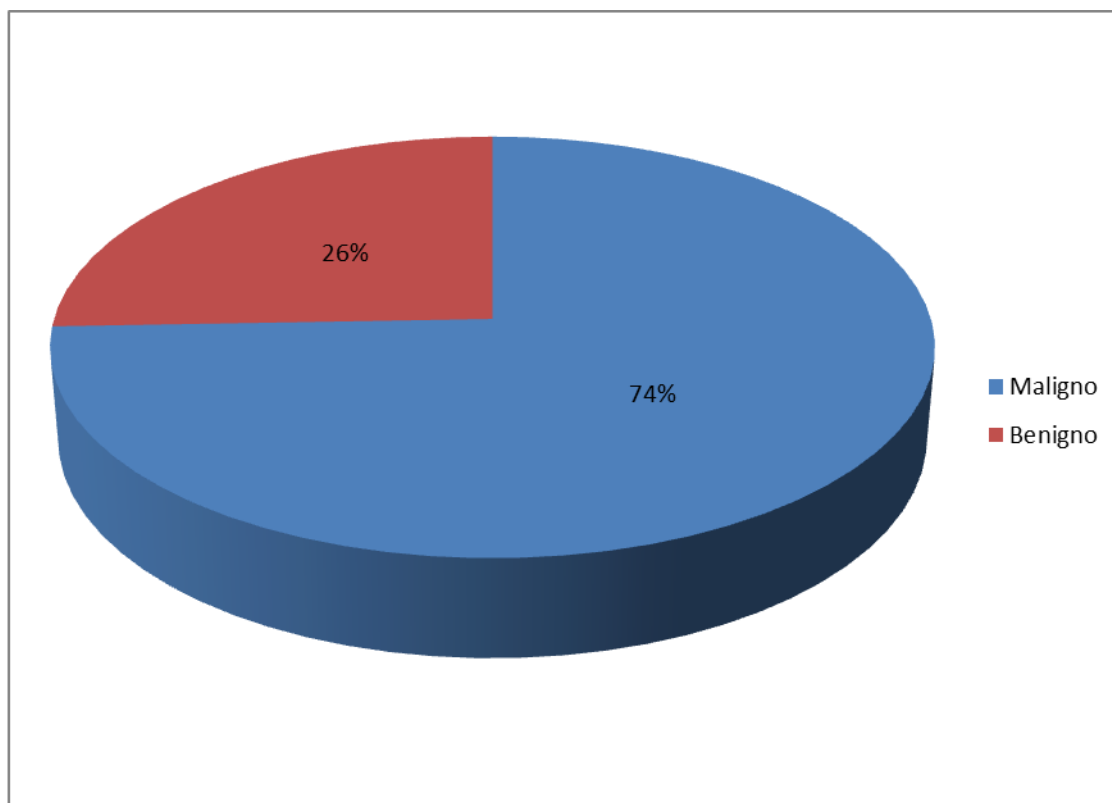


Figura 7 Comparação percentual entre achados histopatológicos malignos e benignos. Os achados histopatológicos foram estratificados em benignos e malignos, sendo calculada a frequência entre ambos.

A partir da determinação da taxa de tumores malignos foram então descritos o percentual para cada tipo de tumor encontrado (Figura 8). Os tumores descritos foram: TUMOR MISTO MAMÁRIO (FIGURA 13 e 14) (53,54%), ADENOCARCINOMA (FIGURA 15) (32,32%), OUTROS SARCOMAS (4,04%), ADENOCARCINOMA PAPILÍFERO (FIGURA 16) (3,03%), CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS (3,03%), ADENOCARCINOMA DE CÉLULAS BASAIS (2,02%), OSTEOSSARCOMA (1,01%) e OUTROS MALIGNOS (1,01%).

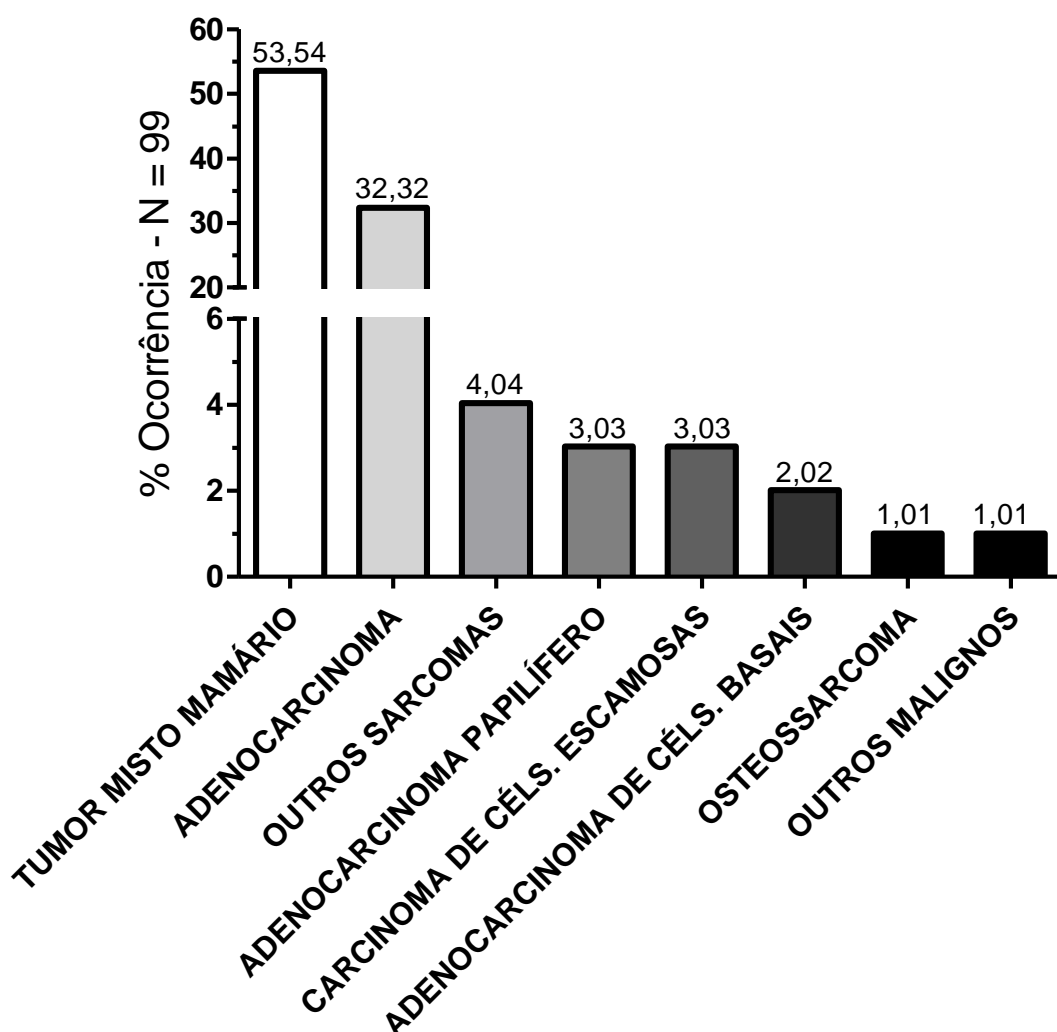


Figura 8 Porcentagem de ocorrência entre tumores malignos caninos em 11 anos. A porcentagem de ocorrência foi estabelecida pela determinação da frequência de cada tumor pela somatória dos tumores malignos encontrados.

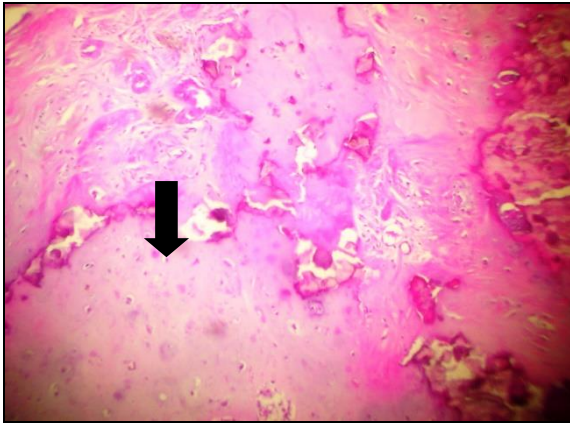


Figura 13: Glândula mamária de cadela, da raça Poodle, apresentando Tumor misto mamário maligno com ilhas de cartilagem e mineralização. H&E. 10x.

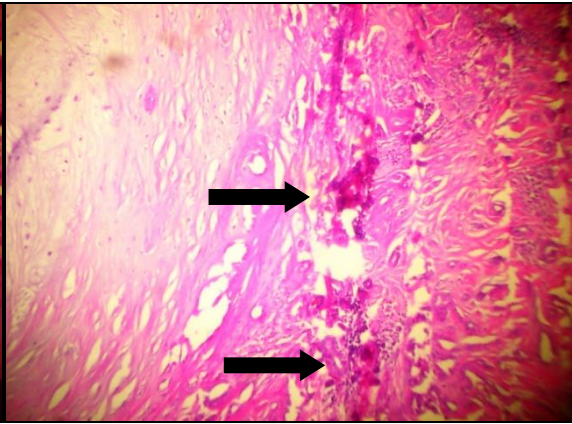


Figura 14: Glândula mamária de cadela, SRD, apresentando Tumor Misto mamário com formação de tecido ósseo mineralizado. H&E. 10x.

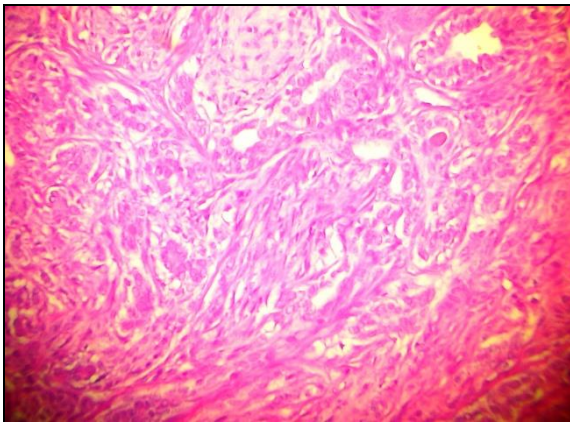


Figura 15: Glândula mamária de cadela, da raça Pinscher, apresentando Adenocarcinoma sólido. H&E. 10x.

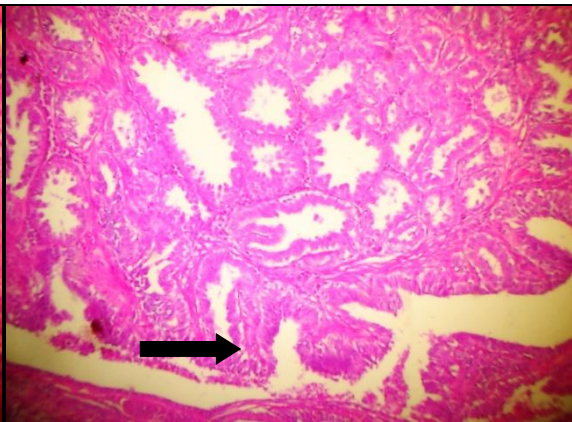


Figura 16: Glândula mamária de cadela, sem raça definida, apresentando Adenocarcinoma papilífero. H&E. 10x.

Da mesma forma que foi descrita a frequência de ocorrência entre os tumores malignos encontrados neste estudo foi descrito a frequência de ocorrência entre os tumores benignos encontrados (Figura 9). Entre eles foram evidenciados o ADENOMA

(47,06%), TUMOR MISTO MAMÁRIO (35,29%), OUTROS BENIGNOS (14,70%) e o ADENOMA CÍSTICO (2,94%).

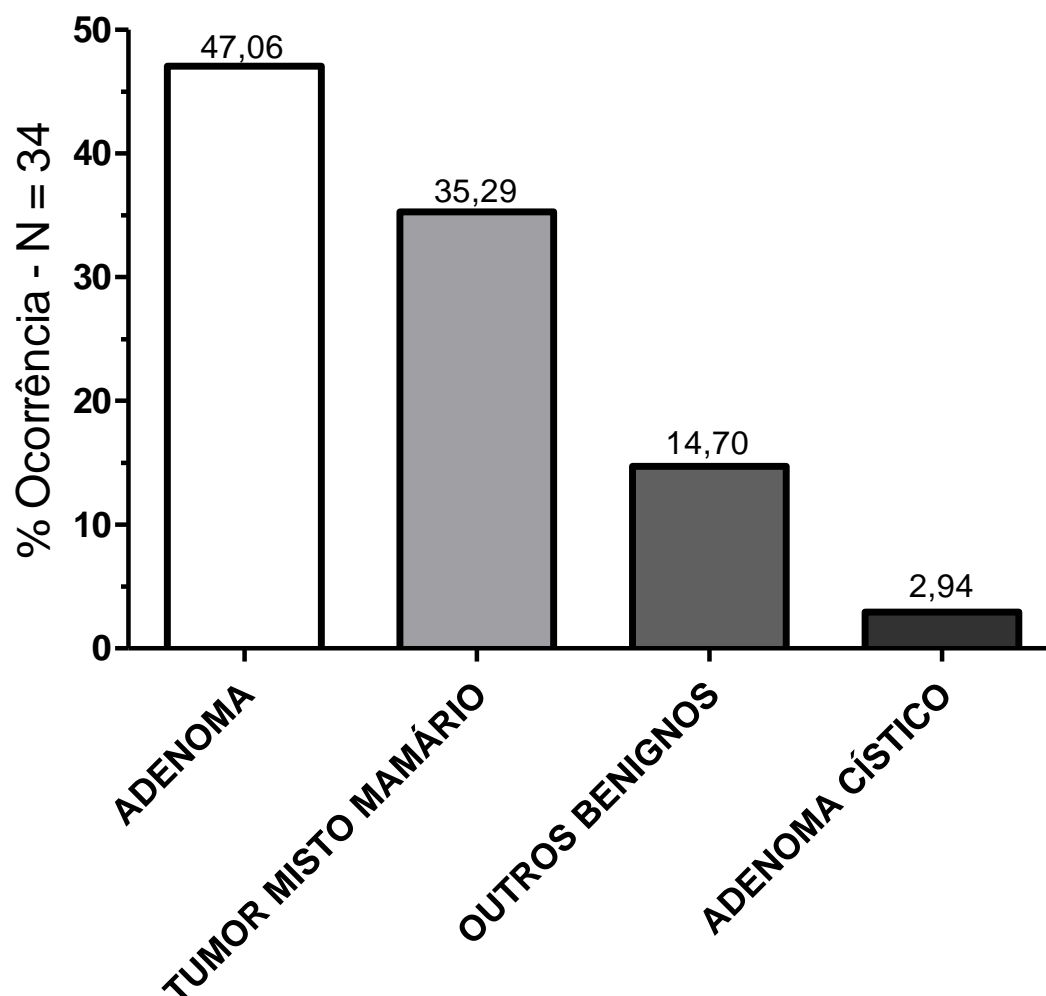


Figura 4 Porcentagem de ocorrência entre tumores benignos caninos em 11 anos. A porcentagem de ocorrência foi estabelecida pela determinação da frequência de cada tumor pela somatória dos tumores benignos evidenciados.

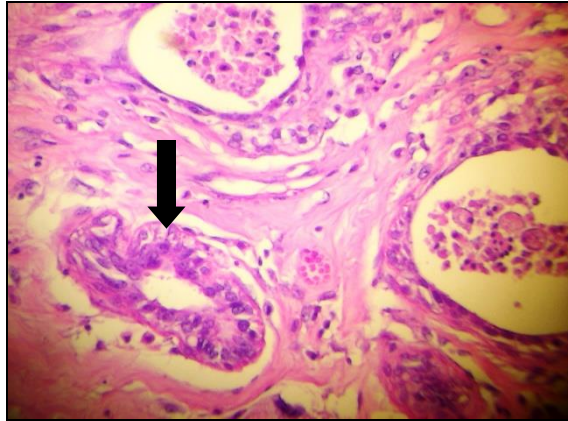


Figura 18: Glândula mamária de cadela, da raça Pinscher, apresentando Adenoma mamário. H&E. 10x.

6 DISCUSSÃO

Diversos estudos epidemiológicos foram e continuam sendo realizados em cães portadores de neoplasias mamárias com objetivo de acompanhar o desenvolvimento desta doença. Os principais aspectos estudados são geralmente raça, sexo e idade.

No presente trabalho conforme descrito nos objetivos determinou-se a prevalência das neoplasias mamárias que acometem os cães, avaliou-se a freqüência de realização de exame histopatológico confirmatório e relacionou-se a classificação histológica comparando ao total de neoplasias mamárias diagnosticadas.

Verificou-se ainda aspectos epidemiológicos como raça e sexo. Não foi possível realizar a determinação da idade dos pacientes devido a possíveis falhas no preenchimento das fichas de atendimentos.

Quanto ao sexo dos animais foi observada uma maior freqüência de fêmeas sendo acometidas. Misdrop (2002) afirma que o fato de as neoplasias de glândula mamária serem observadas apenas em cadelas confirma a predisposição sexual em fêmeas para o desenvolvimento delas, devido à presença de hormônios sexuais femininos.

Santos (2013) estudando a Prevalência de neoplasias diagnosticadas em cães no Hospital Veterinário da Universidade Eduardo Mondlane em Moçambique, pode identificar neoplasias de glândula mamária somente em cadelas. Fato este que contribuiu

para confirmar uma maior frequência em fêmeas corroborando com De Nardi *et al.* (2002)

Foi correlacionada também a frequência de atendimentos (%) por raça em **relação à frequência de identificação de tumores no atendimento clínico (Figura 5)**. Os dados demonstram uma correlação positiva (Spearman $r = 0,88$, $p < 0,0001$), possibilitando assim associar o diagnóstico clínico com a frequência em consultas veterinárias. Essa é uma informação que reforça ao proprietário a importância do atendimento veterinário de rotina, visando um diagnóstico cada vez mais precoce.

Misdorp *et al.* (1999) acrescentam que as neoplasias mamárias das cadelas geralmente se apresentam como nódulos, usualmente circunscritos e de dimensões variáveis e que cerca de 90% destas lesões são detectadas pelo exame clínico.

Acredita-se que uma anamnese bem conduzida e uma rotina padronizada são o mais indicado para o exame clínico, com o levantamento mais completo possível da história pregressa. Dados sobre o ambiente, a dieta, a história médica, os registros de tratamentos anteriores, além de duração, velocidade de crescimento e aspecto da massa observada e presença ou não de edema, também são de extrema importância para o diagnóstico e tratamento das neoplasias (STONE, 1998).

Encontrou-se um maior número de diagnósticos clínicos em cães sem raça definida (32,89%). VASCONCELLOS *et al.* (2013) encontraram resultado semelhante quando estudaram 193 casos de neoplasias mamárias, sendo identificadas 88 em SRDs.

A segunda raça mais comum foram os poodles (14,12%). TORÍBIO *et al.* (2012) encontraram um maior envolvimento de cães da raça Poodle, 34,2%, seguida por cães sem raça definida (28,6%). Segundo Misdorp (2002), a raça Poodle apresenta predisposição genética para o desenvolvimento de neoplasias mamárias.

Queiroga e Lopes (2002) e Carvalho (2006) afirmaram não existir uma predisposição racial para o desenvolvimento das neoplasias mamárias. Ainda que em alguns estudos determinadas raças apresentam maior frequência no desenvolvimento de neoplasias mamárias acredita-se que esse fato se dê por uma questão de preferência de determinadas raças por parte dos proprietários em detrimento a outras e também por questões geográficas e culturais.

As raças mais frequentes neste estudo foram POODLE (14,12%), PINSCHER (6,81%), COCKER 4,93%, ROTTWEILER (4,85%), DACHSHUND (TECKEL) (3,92%), FOX PAULISTINHA (3,83%) e PITBULL (3,75%), essas raças são capazes de

perfazer um total de 42,31% de todos os atendimentos listados neste estudo, no período do estudo.

A avaliação clínica é uma importante ferramenta na busca e associações de patologias fortemente associadas ao estado de doença nos animais, como evidenciado no câncer de mama. No entanto a confirmação é de crucial importância e afeta implicações terapêuticas e cura.

FELICIANO et al (2012) afirmam que as neoplasias mamárias não apresentam características de histórico reprodutivo ou exame clínico que auxiliem o diagnóstico diferencial de tumores malignos e benignos e que a histopatologia é o método conclusivo para o diagnóstico das massas mamárias, enquanto que a imunohistoquímica pode ser utilizada para determinar o prognóstico da lesão.

Em média houve 104,19 atendimentos mensais em 11 anos, destes 10,15 em média foram **positivos** no exame clínico e apenas 1,35% realizam análises histopatológica. Porém neste índice em média 88,77% são positivas na análise histopatológica, das quais cerca de 74,6% em média positivas para tumor maligno. Esse é um dado preocupante quanto ao possível diagnóstico e prognóstico dos outros 98,65% atendimentos onde foram identificadas lesões sugestivas de tumores mamários e que não foram submetidos a exame histopatológico.

Acredita-se que alguns animais foram submetidos a exérese dos tumores e/ou mastectomizados e as massas tumorais foram descartadas sem realização de histopatológico. O viés dessa conduta é a negligência de um diagnóstico preciso que pode significar em aumento da expectativa e da qualidade de vida do paciente. Partindo do princípio da necessidade de acompanhamento oncológico específico no caso de neoplasias malignas e possibilidade de metastização.

Provavelmente outros animais vieram a óbito ou foram eutanaziados por estarem em fases terminais ou por complicações neoplásicas sem receberem também diagnósticos precisos.

Quanto ao comportamento biológico das neoplasias que foram efetivamente confirmadas através de exame histopatológico uma elevação em percentual para achados de tumores malignos, 74%, em relação a benignos, 26%, sedo esta uma taxa expressiva associada à pior prognóstico.

Feliciano et al. (2012) em estudo histopatológicos de neoplasias mamárias em cadelas diagnosticaram 40% das massas apresentando características benignas e 60% tumores malignos. Resultado diferente dos citados por Queiroga e Lopes (2002) e

Carvalho (2006), que encontraram frequências equivalentes entre tumores de mama benignos e malignos em cães.

A partir da determinação da taxa de tumores malignos foram então descritos o percentual para cada tipo de tumor encontrado. O TUMOR MISTO MAMÁRIO (53,54%) foi o mais frequente, seguido de ADENOCARCINOMA (32,32%), OUTROS SARCOMAS (4,04%), ADENOCARCINOMA PAPILÍFERO (3,03%), CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS (3,03%), ADENOCARCINOMA DE CÉLULAS BASAIS (2,02%), OSTEOSSARCOMA (1,01%) e OUTROS MALIGNOS (1,01%).

Santos (2013) em trabalho semelhante verificou uma maior incidência de adenocarcinoma de mama, 18,10%, seguido do adenoma de mama, 7,60% e do carcinosarcoma ou tumor misto maligno de mama, 1,90%.

Da mesma forma que foi descrita a frequência entre os tumores benignos. Sendo o ADENOMA (47,06%) o mais frequente, seguido de TUMOR MISTO MAMARIO (35,29%), OUTROS BENIGNOS (14,70%) e o ADENOMA CÍSTICO (2,94%).

7 CONCLUSÃO

O alto índice de diagnóstico clínico de tumor mamário é preocupante. Principalmente pela baixa confirmação por exame histopatológico. Com isso fica um alerta em virtude da significativa quantidade de tumores malignos confirmados dentre os que foram realizados.

Uma maior frequência de consultas atua como uma possibilidade preventiva ao câncer mamário em cadelas em associação com o diagnóstico precoce e confirma a necessidade de realização de exame histopatológico para o estabelecimento da melhor conduta terapêutica e prognóstico.

8 REFERÊNCIAS

GUEDES, R. M. et al. Acurácia do exame citológico no diagnóstico de processos inflamatórios e proliferativos dos animais domésticos. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, Belo Horizonte, v.52, n.5, 2000.

SANTOS, A. P. C. Análise comparativa da punção aspirativa por agulha fina (PAAF) em relação à biopsia em cavidade oral e região de cabeça e pescoço. 2010. 67f. Dissertação (Mestrado em Diagnóstico Bucal) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010

ZUCCARI, D. A. P. C.; SANTANA, A. E.; ROCHA, N. S. Correlação entre a citologia aspirativa por agulha fina e a histologia no diagnóstico de tumores mamários de cadelas. *Brazilian Journal Veterinary Research and Animal Science*, São Paulo, v. 38, n. 1, p. 38-41, 2001.

ROSOLEM, Mayara Caroline et al. ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE CITOPATOLOGIA E HISTOPATOLOGIA DE CASOS ATENDIDOS EM HOSPITAL VETERINÁRIO ESCOLA NO PERÍODO DE MARÇO DE 2006 A MARÇO DE 2011. *Campo Digital*, v. 7, n. 1, 2013.

VASCONCELLOS, C. H. C. et al. Estudo epidemiológico pré-cirúrgico de cadelas portadoras de neoplasias mamárias. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, v. 41, n. supl., p. 180-181, 2013.

SANTOS, I. F. et al. Prevalência de neoplasias diagnosticadas em cães no Hospital Veterinário da Universidade Eduardo Mondlane, Moçambique. *Arq. bras. med. vet. zootec*, v. 65, n. 3, p. 773-782, 2013.

BARTOW, S.A. A mama. In: RUBIN, E.; FARBER, J. L. **Patologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. cap. 19, p. 994-1013.

BERGMAN, P.J. Mammary gland tumors. Anything new? In: SMALL ANIMAL PROCEEDINGS AMERICAN COLLEGE OF VETERINARY SURGEONS SYMPOSIUM. 2004. **Proceedings**... 2004. p. 441-444.

BICHARD, S.J. Manejo do paciente. In: BICHARD, S.J.; SHERDING, R.G. **Manual Saunders de clínica de pequenos animais**. São Paulo: Roca, 1998. p. 1-13.

BITTNER, J.J. The causes and control of mammary cancer in mice. **Harvey Lect**, v.42, p.221-246, 1948.

BRENNAN, M.J. Endocrinology in câncer of the breast: status and prospects. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 64, p. 797-809,1975.

BURKITT, H.G.; YOUNG, B.; HEATH, J.W. **Wheater histologia funcional**. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994. p.362-365.

CARREÑO, M.S.R.; PEIXOTO, S.; GIGLIO, A. Reposição hormonal e câncer de mama. **Rev Soc Bras Canc**, n. 7, p. 41- 50, 1999.

- CASSALI, G.D. Patologias da Glândula Mamária. In: NASCIMENTO, E.F.; SANTOS, R.L. (Eds.). **Patologia da Reprodução dos Animais Domésticos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p.119-133.
- 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.
- COELHO, H. E. **Patologia Veterinária**. 1. ed. Barueri: Manole, 2002. p. 234.
- COTRAN, R.S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. **Robbins patologia estrutural e funcional**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. p. 979-1002.
- DAGLI, M.L.Z. The search for suitable prognostic markers for canine mammary tumors: A promising outlook. **Veterinary Journal**, v.177, p.3-5. 2008.
- DALECK, C. R.; FRANCESCHINI, P.H.; ALESSI, A.C.; SANTANA, A.E. Aspectos Clínicos e Cirúrgicos do Tumor Mamário Canino. **Ciência Rural**, v. 28 n. 1, 1998.
- DE NARDI, A.B.; RODASKI, S.; SOUSA, R.S.; COSTA, T.A. et al. Prevalência de neoplasias e modalidades de tratamento em cães. **Archives of Veterinary Science**, v.7, p.15-26. 2002.
- DOBSON, J.; MORRIS, J. Mammary gland. In: DOBSON, J.; MORRIS, J. (Eds.). **Small animal oncology**. Oxford: Blackwell Science Ltd, 2001. p.184-191.
- DONEGAN, W.L.; SPRATT, J.S. Multiple primary cancers in mammary and extra mammary sites of cancer metastatic to the breast. **Cancer of the breast**, Philadelphia, p. 632-647, 1988.
- DYCE, K. M.; SACK, W.O., WENSING, C. J. G. **Tratado de Anatomia Veterinária**. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. p. 289-291.
- ELSE, R.W.; HANNANT, D. **Some epidemiological aspects of mammary neoplasia in the bitch**. Vet. Rec., v.194, p.296-304, 1979.
- EVANS, H.E.; CHRISTENSEN, G.C. The reproductive organs. In: EVANS, H.E. **Miller`s anatomy of the dog**. 3.ed. Philadelphia: Saunders, 1993. p. 504-558.
- FERREIRA, E.; BREGUNCI, G.C.; SCHMITT, F.C.; CASSALI, G.D. Protocol for the anatomopathological examination of canine mammary tumors. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.55. 2003.
- FILGUEIRA, K.D.; ARAÚJO, R.W.B.; SILVA, L.D.M. Características histopatológicas de neoplasias mamárias em cadelas. **Ciência Animal**, v.15, n.2, p.119-121, 2005.
- FILHO, J.C. O. et al. Estudo retrospectivo de 1.647 tumores mamários em cães1. **Pesq. Vet. Bras**, v. 30, n. 2, p. 177-185, 2010.

- FONSECA, C. S.; DALECK, C. R. Neoplasias mamárias em cadelas: influência hormonal e efeito da ovariectomia como terapia adjuvante. **Ciência Rural**, v.30, n. 4, p. 731-735, 2000.
- FOX, L.E. Mast cell tumors. In: MORRISON, W.B. **Cancer in Dogs and Cats: Medical and Surgical Management**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998. p.477-486.
- GILSON, S.D.; PAGE, R.L. Princípios de Oncologia. In: BIRCHARD, S.J.; SHERDING, R. G. **Manual Saunders: Clínica de Pequenos Animais**. São Paulo: Roca, 1998. p. 209-217.
- GOORMAN, N.T.; DOBSON, J.M. The skin and associated tissues. In: WHITE, R.A. S. **Manual of Small Animal Oncology**. Shurdington: British Small Animal, 1995. p. 187-200.
- GREENWALD, P.; CLIFORD, C.K.; MILNER, J.A. Diet and cancer prevention. **Eur. J. Cancer**, v. 37, p.948-965, 2001.
- HARVEY, J. Glândulas Mamárias. In: BOJRAB, M.J.; RICHARD, S.J. **Técnicas atuais em cirurgia de pequenos animais**. 3.ed.São Paulo: Roca, 1996. cap.35, p. 425-430.
- HEDLUND, C.S. Cirurgia do Sistema Reprodutivo e Genital. In: FOSSUM, T.W. **Cirurgia dos Pequenos Animais**. São Paulo: Elsevier, 2002. p.596-601.
- HENDERSON, B.E.; FEIGELSON, H.S. Hormonal carcinogenesis. **Carcinogenesis**, v.21, n.3, p.427-433, 2000.
- INGVARSSON, S. Breast cancer: introduction. **Cancer Biol**, v.11, p.323-326, 2001.
- JOHNSTON, S.D. Reproductive system. In: SLATER, D. **Textbook of small animal surgery**. 2. ed. Philadelphia: Saunders, 1993. v.2, p.2177-2199.
- JONES, T. C.; HUNT, R. D.; KING, N. W. **Patologia Veterinária**. São Paulo: Manole, 2000. p.1415.
- JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. A célula cancerosa. In: _____. **Biologia celular e molecular**.7.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. p.292-301.
- KIRPENSTEIJN, J.; RUTTEMAN, G.R. Practical treatment of mammary neoplasia. In: NORTH AMERICAN VETERINARY CONFERENCE. 2006. Florida. **Proceedings...**Florida: [s.n], 2006. v.20, p.799-801.
- LANA, S.E.; RUTTEMAN, G.R.; WITHROW, S.J. Tumors of the mammary gland. In: WITHROW, S.J.; VAIL, D.M. **MacEwen's Small Animal ClinicalOncology**. 4.ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2007. p. 619-636.
- LAST, J.M. **A dictionary of epidemiology**. 3.ed. Oxford: Oxford University Press, 1995.

MacEWEN, E. G.; WITHROW, S. J. Tumors of the mammary gland. In: WITHROW, S. J.; MacEWEN, E. G. **Small animal clinical oncology**. 2.ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1996. p. 356-372.

MARIA, P.P.; SOBRAL, R.A.; DALECK, C.R. Casuística de cães portadores de neoplasias atendidos no Hospital Veterinário da Unesp / Jaboticabal durante o período de 01/01/95 a 01/05/97. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE CIRÚRGIA E ANESTESIOLOGIA VETERINÁRIA, 3. 1998, Belo Horizonte. **Anais...**Santa Maria: Colégio Brasileiro de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária, 1998. p. 61.

MARTINS, A. M. C. R. P. F.; TAMASO, E.; GUERRA, J.L. Retrospective review and systematic study of mammary tumors in dogs and characteristics of the extracellular matrix. **Brazilian Journal Veterinary Research**, São Paulo, v.39. 2002.

MERLO D.F. Cancer incidence in pet dogs: Findings of the animal tumor registry of Genoa, Italy. **J. Vet. Intern. Med.**, v.22, n.4, p.976-984, 2008.

MEUTEN, D.J. **Tumors in domestic animals**. 4. ed. Iowa State: Univ. California, 2002. 788p.

MISDORP, W.; ELSE, R.W.; HELLMÉN, E. et al. Histological classification of mammary tumors of the dog and the cat. **World Health Organization**, Washington, D.C., v.7, p.59. 1999.

MISDROP, W.; ELSE, R.W.; HELLMÉN, E. et al. Histological classification of mammary tumors of the dog and the cat. In: WORLD HEALTH ORGANIZATION INTERNATIONAL HISTOLOGICAL CLASSIFICATION OF TUMORS OF DOMESTIC ANIMALS 7. 1999. Washington. **Anais...** Washington: 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, 1999.

MOL, J.A. et al. The role of progestins, insulin-like growth factor (IGF) and IGF – binding proteins in the normal neoplastic mammary gland of the bitch. **J. Reprod. Fétil.**, v. 51, p. 339-344, 1997.

MORRIS, J.S.; DOBSON, J.M.; BOSTOCK, D.E.; O'FARRELL, E. Effect of ovariectomy in bitches with mammary neoplasms. **The Veterinary Record**, v.142, p. 656-58, 1998.

MORRISON, W. B. Canine and feline mammary tumors. In: MORRISON, W.B. **Cancers in dogs and cats**. Medical and surgical management. 1. ed. Philadelphia: Williams e Wilkins, 1998. p.591-98.

MOULTON, J.E. **Tumors in domestic animals**. 3.ed. Berkeley: University of California, 1990. p. 672.

OGILVIE, G.K.; MOORE, A.S. Mast cell tumors in dogs. In:_____. **Managing The Veterinary Cancer Patient: A Practice Manual**. Trenton: Veterinary Learning Systems Company, 1995. p. 503-510.

OLIVEIRA, L. O.; OLIVEIRA, R. T.; LORETTI, A. P.; RODRIGUES, R.; DRIEMEIER, D. Aspectos epidemiológicos da neoplasia mamária canina. **Acta Scientiae Veterinariae**, v.31, p.105-110. 2003.

PELETEIRO, M.C. Tumores mamários na cadela e na gata. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**, v.89, p.10-29, 1994.

PEREZ, A.D.; RUTTEMAN, G.R.; PENA, L.; BEYNEN, A.C.; CUESTA, P. Relation between habitual diet and canine mammary tumors in a case-control study. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Lakewood, v. 12, n. 3, p. 132-139, 1998.

PINOTTI, J.A., TEIXEIRA, L.C. Câncer de mama: Importância, epidemiologia e fatores de risco. In: _____. **Tratado de ginecologia**. 3.ed. São Paulo: Roca, 2000. cap. 180, p. 2019-22.

QUEIROGA, F.; LOPES, C. Tumores mamários caninos, pesquisa de novos factores de prognóstico. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**, v. 97, p.183-90. 2002.

RAMOS, C.S. **Associação entre fatores epidemiológicos e neoplasias mamárias em cadelas**. 2011. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – UNESP, Jaboticabal, 2011.

RUBIN, E.; FARBER, J. L. **Patologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. cap. 19, p. 994-1013.

RUTTEMAN, G.R.; WITHROW, S.J.; MACEWEN, E.G. Tumors of the mammary gland. In: WITHROW, S.J.; MACEWEN, E.G. **Small animal clinical oncology**. 2. ed. Philadelphia : Sanders, 2001. p. 455-477.

SANCHES, R.C.; REGONATO, E.; ZILLOTTO, L.; VICENTI, F.A.M.; DALECK, C.R. Doenças neoplásicas em cães: estudo retrospectivo de 535 casos. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE CIRURGIA E ANESTESIOLOGIA VETERINÁRIA, 2000, Goiânia. **Anais...** Goiânia: Editora da Universidade Federal do Goiás, 2000. p. 42.

SCHMITT, F.C. Mama. In: BRASILEIRO FILHO, G. **Bogliolo Patologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2000. p. 538-62.

SCHNEIDER, R.; DORN, C. R.; TAYLOR, D.O.N. Factors influencing canine mamary cancer development and postsurgical survival. **Cancer**, Hoboken, v. 43, p. 1249-1261, 1969.

SILVA, A.E.; SERAKIDES, R.; CASSALI, G.D. Carcinogênese hormonal e neoplasias hormônio-dependentes. **Cienc. Rural**, Santa Maria, v.34, n.2, 2004.

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

SONNENSCHIN, E.G.; GLICKMAN, L.T.; GOLDSCHMIDT, M.H. et al. Body conformation, diet, and risk of breast cancer in pet dogs: a case-control study. **American Journal of Epidemiology**, v.133, n.7, p.694-703, 1991.

SOREMNO, K. Na update on canine mammary gland tumors. In: ACVIM Forum, 16, 1998. **Proceedings...** 1998. p. 387-388.

STONE, E.A. Neoplasias de Glândula Mamária. In: BIRCHARD, J. S.; SHERDING, R. G. **Clínica de Pequenos Animais**. São Paulo: Roca, 1998. p. 234-237.

VAIL, D.M. Mast cell tumors. In: WITHROW, S.J.; MACEWEN, E.G. **Small Animal Clinical Oncology**. Philadelphia: W.B. Saunders, 1996. p. 192-210.

WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. **Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**. 4. ed. St. Louis: Editora Saunders Elsevier, 2007.

YAMAGAMI, T., KOBAYASHI, T., TAKAHASHI, K.. et al. Influence of ovariectomy at the time of mastectomy on the prognosis for canine malignant mammary tumours. **Journal of Small Animal Practice**, v.37, n. 10, p.462-464, 1996.

ZUCCARI, D.A.P.C. **Contribuição ao estudo imunoistoquímico dos tumores mamários em cadelas**. 1999. 121 f. Dissertação (Mestrado em Patologia Animal) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – UNESP, Jaboticabal, 1999.

ZUCCARI, D.A.P.C.; SANTANA, A.E.; ROCHA, N.S. Correlação entre a citologia aspirativa por agulha fina e a histologia no diagnóstico de tumores mamários de cadelas. **Brazilian Journal Veterinary Research**, v.38, p.38-41, 2001.

HEDLUND, C.S. Cirurgia dos Sistemas Reprodutivo e Genital. In: FOSSUM, T.W. Cirurgia de Pequenos Animais. 3 ed. Rio de Janeiro: Mosby, 2008. p. 702-774.

LANA, S.E; RUTTEMAN, G.R.; WITHROW, S.L. Tumors of the Mammary Gland. In: Small animal clinical oncology. 4th ed. Missouri: Saunders Elsevier, 2007. p. 619-636.

ZUCCARI, D. A. P. C. et al. Fatores prognósticos e preditivos nas neoplasias mamárias: Importância dos marcadores imuno-histoquímicos nas espécies humana e canina – estudo comparativo. *Arq. Ciênc. Saúde out/dez*; 15(4): p. 189-198. 2008.

CARVALHO, T.B. Neoplasia mamária em cadelas: caracterização histopatológica e expressão de proteínas de estresse (HSP 72). 2006. 49f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Viçosa, Viçosa.

QUEIROGA, F.; LOPES, C. Tumores mamários caninos – novas perspectivas. In: CONGRESSO DE CIÊNCIAS VETERINÁRIAS, 2002, Oeiras. Anais... Oeiras: 2002. p.183-190.

Feliciano, M.A.R. et al. Estudo clínico, histopatológico e imunoistoquímico de neoplasias mamárias em cadelas. Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia. Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Veterinária, v. 64, n. 5, p. 1094-1100, 2012. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/1733>>.

TORÍBIO, Julia Morena de Miranda Leão et al. Caracterização clínica, diagnóstico histopatológico e distribuição geográfica das neoplasias mamárias em cadelas de Salvador, Bahia. **Revista Ceres**, v. 59, n. 4, p. 472-433, 2012.

ANEXO A - PROCEDIMENTOS PARA CONFECCÃO DE LÂMINAS

UNIVERSIDADE DE UBERABA

LABORATÓRIO DE HISTOPATOLOGIA

PROCEDIMENTOS PARA CONFECCÃO DE LÂMINAS

- O material a ser analisado é recebido no laboratório, conservado em formol.

1 – Macroscopia:

O médico patologista retira um pedaço do fragmento recebido, coloca-se em um cassete devidamente identificado e coloca numa solução fixadora (formol 37%), previamente preparada.

2 – Desidratação do material:

Os cassetes são retirados da solução fixadora, lavados em água corrente e passados por uma bateria de 5 frascos de álcool, que são levados ao microondas por 9 minutos na potência 20. (O microondas é utilizado para agilizar o processo).

3 – Diafanização do material:

Nesse procedimento os cassetes são colocados em um frasco com solução 1/1 de álcool + xilol, sendo que em cada frasco o material permanece por aproximadamente 25 minutos.

4 – Banho de parafina:

Os cassetes são abertos cuidadosamente e o material (identificado) é colocado em recipientes com parafina líquida, dentro da estufa a 60° C por aproximadamente 2 horas.

5 – Inclusão:

Colocar parafina líquida em forminhas de gelo, colocar os fragmentos com a respectiva identificação. Nesse processo a parafina se solidifica, formando os blocos de parafina.

6 – Blocos de Parafina:

Desenformar os blocos, retirar o excesso de parafina, acertando-os com o auxílio de um material cortante e colar a identificação do paciente no bloco com parafina líquida.

7 – Microtomia:

Colocar o bloco no micrótomo, girar a manivela cortando o bloco até aparecer todo o fragmento. Trocar a navalha e fazer o corte ideal (aquele que será utilizado para análise), retirando-o com o auxílio de um pincel e levá-lo ao banho maria previamente aquecido. Pescar o corte com a lâmina já identificada e colocar na chapa aquecedora.

8 – Coloração:

Colocar as lâminas nos berços, deixar por 5 minutos em três cubas de xilol, quatro cubas de álcool e água. Colocar as lâminas no corante solicitado pelo médico patologista (Hematoxilinae Eosina) por 50 segundos. Colocar por cinco minutos em quatro cubas de álcool e três cubas de xilol. Colar a lamínula sobre o corte da lâmina.

Anexo B Relação de Atendimentos e Frequência de Triagem Positiva para Diferentes Raças de Junho/2004 a Junho/2015

Raça	Total de Atendimentos	Frequência de Atendimentos (%)	Clínica +	Freq.+	Freq. + Triagem/Raça (%)
S.R.D	4583	32,89	1164	33,78	25,40
POODLE	1968	14,12	608	17,64	30,89
PINSCHER	949	6,81	234	6,79	24,66
COCKER	687	4,93	221	6,41	32,17
ROTTWEILER	676	4,85	65	1,89	9,62
DACHSHUND (TECKEL)	547	3,93	193	5,60	35,28
FOX PAULISTINHA	534	3,83	211	6,12	39,51
PITBULL	522	3,75	87	2,52	16,67
PASTOR ALEMAO	431	3,09	104	3,02	24,13
SHIH TZU	339	2,43	21	0,61	6,19
FILA BRASILEIRO	304	2,18	67	1,94	22,04
LABRADOR	301	2,16	24	0,70	7,97
YORKSHIRE	292	2,10	58	1,68	19,86
BASSET HOUND	281	2,02	140	4,06	49,82
BOXER	230	1,65	59	1,71	25,65
MALTÊS	114	0,82	10	0,29	8,77
BEAGLE	101	0,72	11	0,32	10,89
DALMATA	97	0,70	11	0,32	11,34
DOGUE ALEMÃO	85	0,61	20	0,58	23,53
HUSKY SIBERIANO	72	0,52	13	0,38	18,06
BULL TERRIER	65	0,47	8	0,23	12,31
BORDER COLLIE	61	0,44	0	0,00	0,00
BLUE HILLER	58	0,42	5	0,15	8,62
LHASA APSO	55	0,39	13	0,38	23,64
PASTOR BELGA	51	0,37	18	0,52	35,29
SHAR PEI	50	0,36	4	0,12	8,00
PUG	40	0,29	0	0,00	0,00
SHEEPDOG	38	0,27	8	0,23	21,05
BICHON FRISÉ	36	0,26	2	0,06	5,56
DOBERMANN	36	0,26	13	0,38	36,11
AKITA	35	0,25	6	0,17	17,14
SCHNAUZER	26	0,19	5	0,15	19,23
BULLDOGUE					
AMERICANO	25	0,18	6	0,17	24,00
PEQUINÊS	24	0,17	2	0,06	8,33
CHOW CHOW	23	0,17	4	0,12	17,39
MASTIN NAPOLITANO	22	0,16	4	0,12	18,18
AMERICAN					
STAFFORDSHIRE	19	0,14	0	0,00	0,00
BULLDOGUE INGLÊS	17	0,12	1	0,03	5,88
COLLIE	17	0,12	0	0,00	0,00
PASTOR BRANCO	16	0,11	2	0,06	12,50

GOLDEN RETRIEVER	14	0,10	1	0,03	7,14
FOX TERRIER	12	0,09	5	0,15	41,67
MASTIFF	12	0,09	1	0,03	8,33
SÃO BERNARDO	12	0,09	2	0,06	16,67
PASTOR PRETO	11	0,08	1	0,03	9,09
WEIMARANER	10	0,07	10	0,29	100,00
Chihuahua	9	0,06	0	0,00	0,00
RED HILLER	6	0,04	0	0,00	0,00
BULLDOGUE FRANCÊS	5	0,04	0	0,00	0,00
POINTER INGLÊS	3	0,02	3	0,09	100,00
BULLMASTIFF	2	0,01	0	0,00	0,00
SETTER IRLANDES	2	0,01	1	0,03	50,00
SPITZ ALEMÃO	2	0,01	0	0,00	0,00
AUSTRALIAN					
CATTLEDOG	1	0,01	0	0,00	0,00
COTTON DE TULEAR	1	0,01	0	0,00	0,00
DOGUE DE BORDEAUX	1	0,01	0	0,00	0,00
PASTOR BELGA DE					
MALINOIS	1	0,01	0	0,00	0,00
TECKEL (DACHSHUND)	1	0,01	0	0,00	0,00
TERRIER BRASILEIRO	1	0,01	0	0,00	0,00
TOTAL	13933	100,00	3446,00	100,00	1048,60