

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA VIDA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL**

HANNELORE JENSEN DE MORAIS

**ESTUDO RETROSPECTIVO DOS ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS,
CLÍNICOS E PATOLÓGICOS DE 166 CASOS DE NEOPLASIAS
MAMÁRIAS MALIGNAS CANINAS**

*(Retrospective study of epidemiological, clinical and pathological aspects of 166 cases of
canine malignant mammary neoplasias)*

CURITIBA

2016

HANNELORE JENSEN DE MORAIS

**ESTUDO RETROSPECTIVO DOS ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS,
CLÍNICOS E PATOLÓGICOS DE 166 CASOS DE NEOPLASIAS
MAMÁRIAS MALIGNAS CANINAS**

(Retrospective study of epidemiological, clinical and pathological aspects of 166 cases of canine malignant mammary neoplasias)

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, área de concentração Saúde, Tecnologia e Produção Animal, da Escola de Ciências da Vida da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, para obtenção do título de Mestre em Ciência Animal.

Orientador: Prof. Dr. Jair Rodini Engracia Filho.

Coorientador: Prof. Dr. Jorge Luiz Costa Castro.

CURITIBA

2016

TERMO DE APROVAÇÃO

(Responsabilidade da Secretaria do PPGCA)

(Entregue pela secretaria)

SUMÁRIO

	Página
AGRADECIMENTOS	viii
FORMATO DA DISSERTAÇÃO	x
RESUMO GERAL	xi
ABSTRACT	xii
LISTA DE ABREVIATURAS	xiii
LISTA DE QUADROS	xiv
LISTA DE FIGURAS	xv
LISTA DE TABELAS	xvi
CAPÍTULO 1	
1 INTRODUÇÃO	1
CAPÍTULO 2	
2 REVISÃO DA LITERATURA	2
2.1 FATORES PREDISPOONENTES.....	2
2.2 APRESENTAÇÃO CLÍNICA.....	3
2.3 DIAGNÓSTICO.....	5
2.3.1 Citologia.....	6
2.3.2 Histopatologia.....	6
2.4 TRATAMENTO.....	10
CAPÍTULO 3	
3 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS E DIAGNÓSTICOS DE NEOPLASIA MAMÁRIA CANINA: ESTUDO RETROSPECTIVO	11
Resumo.....	11
Abstract.....	12
3.1 INTRODUÇÃO.....	13
3.2 OBJETIVOS.....	14
3.2.1 Objetivo geral.....	14
3.2.2 Objetivos específicos.....	14
3.3 MATERIAL E MÉTODOS.....	14
3.3.1 Critérios de inclusão.....	14

3.3.2 Critérios de exclusão.....	15
3.3.3 Dados avaliados.....	15
3.3.3.1 Aspectos epidemiológicos.....	15
3.3.3.2 Aspectos clínicos.....	15
3.3.3.3 Avaliação diagnóstica.....	16
3.3.4 Análise estatística.....	18
3.4 RESULTADOS.....	18
3.5 DISCUSSÃO.....	25
3.6 CONCLUSÃO.....	28
REFERÊNCIAS.....	30
ANEXO 1.....	34

“A mente que se abre para uma nova ideia
jamais voltará ao seu tamanho original”.

Albert Einstein

Dedico...

À minha mãe Teresinha, que é um exemplo de mulher guerreira e forte e sempre me incentivou a crescer na área acadêmica e profissional; ao meu marido Cláudio, que me presenteou com o mais belo incentivo, Klaus Lukas, que chegou trazendo muito amor e alegria para nós. Sem vocês nada disso seria possível para mim!

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus por ter iluminado o meu caminho na realização desta tão importante etapa em minha vida.

À minha mãe Teresinha, que sempre me incentivou a crescer profissionalmente e também a nunca parar de estudar.

Ao meu marido Cláudio, pelo companheirismo, paciência, amor e amizade, e por cuidar do nosso “pequeno grande tesouro” Klaus Lukas enquanto me dedicava aos estudos.

À Pontifícia Universidade Católica do Paraná, pela grande oportunidade de crescimento profissional e pessoal que me ofertou.

Ao meu orientador Professor Dr. Jair Rodini Engracia Filho, por ter aceitado me orientar, pela sua generosidade e paciência comigo, e por todos os ensinamentos passados à mim.

Ao meu coorientador Professor Dr. Jorge Luiz Costa Castro, por todos os conselhos e pelo auxílio na execução do trabalho.

À banca examinadora da minha qualificação Prof. Dr. Jorge Luiz Costa Castro e Prof. Dr. Marconi Rodrigues de Farias pelas considerações que contribuíram com esse trabalho.

À banca examinadora da minha dissertação, Profa. Dra. Verônica Souza Paiva Castro e Prof. Dr. Marconi Rodrigues de Farias pelo aceite em participar da análise e enriquecimento deste trabalho.

Aos estudantes de graduação Gabrielle Moro Pallú e Guilherme Cleverson dos Santos, pela ajuda na execução deste trabalho.

Ao colega de grupo de pesquisa Lucas Cavalli Kluthcovsky, pelo auxílio na análise estatística e contribuições para a realização deste trabalho.

À querida amiga Thais Gabrielle Ferreira, pela colaboração na execução deste trabalho.

À Unidade Hospitalar de Animais de Companhia da PUCPR, em especial as colaboradoras Suellen Kaviski Ferreira e Jenifer Grein, por toda a ajuda prestada cordialmente.

FORMATO DA DISSERTAÇÃO

A presente dissertação é composta por 3 capítulos.

O capítulo 1 apresenta uma introdução geral dos objetivos de estudo desta dissertação.

O capítulo 2 trata-se de revisão de literatura sobre neoplasia mamária canina.

O capítulo 3 apresenta, na forma de artigo científico, o projeto da dissertação que foi desenvolvido para posterior publicação em periódico científico.

As referências de todos os capítulos encontram-se em lista única ao final da dissertação.

RESUMO GERAL

Os tumores de glândulas mamárias são os tumores mais frequentes nas cadelas, e representam cerca de 50 a 70% de todas as neoplasias nessa espécie. A ocorrência de neoplasias em cães aumentou consideravelmente, principalmente devido à maior longevidade que estes animais apresentam com o passar dos anos. Estudos epidemiológicos nos permitem analisar o comportamento de uma doença e projetar critérios prognósticos, com o objetivo de estudar diferentes tipos de doenças. Este trabalho teve como objetivos avaliar os aspectos clínicos, epidemiológicos e histopatológicos de casos de neoplasia mamária maligna em cães, determinar a prevalência de cada tipo histopatológico e correlacionar os aspectos histopatológicos com a evolução médica dos casos. Foram selecionados 166 casos de animais atendidos na Unidade Hospitalar de Animais de Companhia (UHAC) da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR) entre os anos de 2013 e 2015, com diagnóstico histopatológico de neoplasia mamária maligna. Foram coletadas informações como raça, peso, idade, gênero e *status* reprodutivo. Dados de anamnese, exame clínico, resultados de hemograma, bioquímica sérica, exames histopatológicos e exames de imagem também foram registrados. A média de idade observada foi de 9,6 anos. Cães mestiços foram os mais observados (42,8%), seguidos de Poodle (14,8%) e Rottweiler (9,5%). Os animais não castrados representaram 85,3% dos casos selecionados, contra 14,7% de animais castrados. Quanto aos aspectos histopatológicos, 99 casos (58,9%) foram classificados como adenocarcinoma. Conclui-se que há um aumento de prevalência de neoplasias mamárias malignas conforme aumenta a idade dos cães e que há uma maior ocorrência de neoplasia mamária em cadelas íntegras.

Palavras-chave: Neoplasia. Glândula mamária. Cães. Histopatologia.

ABSTRACT

Mammary gland tumors are the most frequent tumors in bitches, and represent about 50 to 70% of all neoplasms in this species. The occurrence of neoplasias in dogs increased considerably, mainly due to the greater longevity that these animals present with the passage of the years. Epidemiological studies allow us to analyze the behavior of a disease and to design prognostic criteria in order to study different types of diseases. This study aimed to evaluate the clinical, epidemiological and histopathological aspects of cases of malignant mammary neoplasia in dogs, to determine the prevalence of each histopathological type and to correlate the histopathological aspects with the medical evolution of the cases. A total of 166 cases of animals treated at the Hospital Unit of Company Animals (UHAC) of the Pontifical Catholic University of Paraná (PUCPR) were selected between 2013 and 2015, with a histopathological diagnosis of malignant mammary neoplasia. Information was collected on race, weight, age, gender and reproductive status. Data from anamnesis, clinical examination, blood count results, serum biochemistry, histopathological exams and imaging tests were also recorded. The mean age observed was 9,6 years. Mixed breed dogs were the most observed (42,8%), followed by Poodle (14,8%) and Rottweiler (9,5%). The uncastrated animals represented 85,3% of the selected cases, against 14,7% of castrated animals. Regarding the histopathological aspects, 99 cases (58,9%) were classified as adenocarcinoma. It is concluded that there is an increase in the prevalence of malignant mammary neoplasias as the age of the dogs increases and that there is a greater occurrence of breast neoplasia in intact bitches.

Keywords: Neoplasms. Mammary gland. Dogs. Histopathology.

LISTA DE ABREVIATURAS

UHAC	Unidade Hospitalar de Animais de Companhia
PUCPR	Pontifícia Universidade Católica do Paraná
SRD	Sem raça definida
PAAF	Punção aspirativa por agulha fina
AgNOR	Regiões Organizadoras Nucleolares Argirofílicas
PCNA	Antígeno Nuclear de Proliferação Celular
AND	Ácido desoxirribonucleico
mg	Miligrama
Kg	Quilograma
Cox	Cicloxygenase

LISTA DE QUADROS

	Página
Quadro 1. Classificação histológica de neoplasias mamárias caninas segundo Cassali et al., 2014.....	7
Quadro 2. Sistema de classificação TNM para neoplasias mamárias em cães.....	9
Quadro 3. Sistema de estadiamento de neoplasias mamárias de animais domésticos.....	9

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Classificação das glândulas mamárias caninas e distribuição linfática.....	4
Figura 2. Distribuição das glândulas mamárias na cadela.....	16
Figura 3. Representação do procedimento de punção de nódulos palpáveis da mama pela PAAF.....	17
Figura 4. Distribuição da frequência de faixa etária de cães com neoplasia mamária atendidos na UHAC da PUCPR no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2015.....	19
Figura 5. Distribuição do número de cães atendidos com neoplasia mamária, em relação à raça, no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2015 na UHAC da PUCPR.....	20

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1. Distribuição do total de casos de neoplasia maligna mamária, segundo as variáveis clínicas e estado reprodutivo.....	20
Tabela 2. Distribuição do total de casos de neoplasia maligna mamária, segundo as variáveis hematimétricas.....	21
Tabela 3. Distribuição do total de casos de neoplasia maligna de mama, segundo as características do tumor e metástases.....	21
Tabela 4. Distribuição do total de casos de neoplasia mamária, segundo o diagnóstico histopatológico.....	22
Tabela 5. Comparação dos tumores de mama com a castração e contraceptivos.....	23
Tabela 6. Distribuição dos tumores de mama com diagnóstico histológico de adenocarcinoma/carcinoma e tumor misto maligno, segundo variáveis local do tumor e local do linfonodo reativo	24
Tabela 7. Correlações entre peso, idade, leucócitos/mm ³ e hematócrito (%) para os casos de adenocarcinoma/carcinoma mamário.....	25
Tabela 8. Correlações entre peso, idade, leucócitos/mm ³ e hematócrito (%) para os casos de tumor misto maligno.....	25

CAPÍTULO 1

1 INTRODUÇÃO

Os tumores de glândulas mamárias são os tumores mais frequentes nas cadelas, representando cerca de 50 a 70% de todas as neoplasias nessa espécie (De Nardi et al., 2016). A neoplasia mamária é uma das principais causas de morbidade e mortalidade de mulheres em todo o mundo e, na cadela, a incidência deste tipo tumoral é duas a três vezes superiores à observada na mulher (Ribeiro, 2012).

O tumor mamário acomete principalmente fêmeas caninas de meia-idade a idosas com faixa etária entre sete e 12 anos. Cães com menos de cinco anos raramente são acometidos por tumores mamários, especialmente tumores malignos (De Nardi et al., 2016). É frequente em cadelas não castradas, respondendo por 40 a 50% dos casos considerados malignos, e o carcinoma é o tipo mais comum (Sorenmo et al., 2003; Aguirre et al., 2014). As fêmeas não castradas ou castradas tardiamente, principalmente as que sofrem a castração após os seis anos de idade, têm maior propensão para desenvolver a doença (Aguirre et al., 2014).

Após a mastectomia, a principal causa de morte em cães com carcinoma mamário é a doença metastática, que ocorre através do sistema linfático para os linfonodos regionais e para, posteriormente, o pulmão ou, menos frequentemente, outros órgãos (fígado, rins, baço e osso). Em cães, assim como em humanos, a detecção histopatológica de invasão dos vasos linfáticos e/ou metástases em linfonodos regionais está associada com pior sobrevida após a cirurgia (Rasotto et al., 2012).

A incidência de neoplasias em cães vem aumentando consideravelmente, principalmente devido à maior longevidade que estes animais vêm apresentando com o passar dos anos (De Nardi et al., 2002).

Vem sendo despertado um grande interesse dos pesquisadores nessas lesões espontâneas da cadela, principalmente devido à elevada frequência de tumores malignos, em grande parte, reflexo do diagnóstico tardio, que compromete o tratamento e reduz a taxa de sobrevida dos animais (Andrade et al., 2010).

CAPÍTULO 2

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 FATORES PREDISPOONENTES

O fator hormonal é o mais amplamente estudado, e desempenha papel fundamental na carcinogênese mamária em cães (Andrade et al., 2010). Os hormônios atuam estimulando a proliferação celular, predispondo às alterações genéticas que darão origem à célula neoplásica (Silva et al., 2004).

Tem-se verificado crescente evidência da etiologia hormonal para o tumor de mama em cadelas, sendo que o índice de risco varia entre cadelas castradas e não castradas e também depende da fase em que a intervenção cirúrgica é efetuada. A ovariectomia (OSH) 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 (Fonseca & Daleck, 2000; De Nardi et al., 2016).

Para que o tumor de mama se desenvolva é necessária administração prolongada ou doses muito elevadas de progestágenos (Fonseca & Daleck, 2000). O tecido mamário normal contém receptores para estrógeno e progesterona em concentrações relativamente altas, tornando-se assim hormônio-dependente. Os receptores para progesterona parecem estar diminuídos nas neoplasias malignas (Lana et al., 2007).

Por se tratar de um hormônio importante no desenvolvimento da glândula mamária, foram feitos estudos comparativos de níveis de prolactina em cadelas com tumores mamários e em cadelas com glândulas mamárias histologicamente normais, que demonstraram um aumento relevante nos níveis sanguíneos e teciduais de prolactina nas cadelas com neoplasias malignas em comparação ao grupo controle (Lana et al., 2007).

Embora o papel desempenhado pelos hormônios no processo de carcinogênese não seja perfeitamente conhecido, vários autores defendem que as

unidades terminais ductolobulares são os tecidos alvo da ação dos mesmos (Misdorp, 2002).

As raças com maior risco de desenvolver câncer de mama variam de acordo com estudo e localização geográfica, entretanto algumas raças parecem apresentar maior predisposição ao desenvolvimento da doença, como o Poodle, Cocker Spaniel, Teckel, Pastor Alemão, dentre outros (Sorenmo, 2003).

Alguns fatores também relacionados com a incidência destes tumores incluem o tratamento de outras enfermidades com o uso prolongado de progestágenos, a obesidade nos primeiros anos de vida e dieta à base de comida caseira por possuir uma quantidade de gordura muito maior que a recomendada para a espécie (Zuccari et al., 2008).

Fatores nutricionais também têm sido apontados como promotores da carcinogênese, principalmente a relação entre neoplasias mamárias e obesidade. Queiroga & 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 (Feliciano et al., 2012).

Em estudo realizado com nove fêmeas caninas por Andrade et al. (2010), foi observada a presença de inseticida piretróide no tecido adiposo adjacente de tumor mamário canino. Os piretróides identificados foram aletrina, cialotrina, cipermetrina, deltametrina e tetrametrina, com um nível de contaminação de 33,3%. A histopatologia demonstrou seis cães com carcinoma complexo e três com carcinoma simples. A partir destes tumores, sete (77,8%) apresentaram grau de agressividade III e dois (22,2%) de grau I. Os resultados sugeriram o possível envolvimento de piretróide na carcinogênese do tumor mamário canino.

2.2 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A apresentação clínica é bastante variável, podendo ser único ou composto por múltiplas nodulações, presente em uma única glândula mamária ou envolvendo mais glândulas, o que acontece em aproximadamente 60% dos casos (Benjamin et al., 1999) e podendo variar o tipo histológico em cada uma delas (Cassali et al., 2014).

É comum que as neoplasias mamárias apresentem-se como massas circunscritas e de dimensões variáveis. Em relação à mobilidade, podem ser móveis ou aderidos, com extenso envolvimento cutâneo e muscular. Ao corte, podem ter aspecto sólido, cístico ou misto, em cuja superfície observa-se, frequentemente, focos de necrose (Lana et al., 2007).

A porcentagem de tumores malignos varia de 41 a 53. Frequentemente os animais apresentam-se clinicamente saudáveis quando a presença da massa é percebida pelo proprietário ou pelo médico veterinário em exames de rotina (Sorenmo, 2003). Cerca de 50% dos casos neoplásicos aparecem à consulta já como lesões múltiplas, não só devido à rapidez de progressão do tumor, mas também devido ao atraso na apresentação dos animais à apreciação de um médico veterinário (Lana et al., 2007; Misdorp, 2002).

A maioria das cadelas apresenta cinco pares de glândulas mamárias, embora quatro ou seis pares já tenham sido identificados em raros casos, sendo duas mamas torácicas, cranial (M1) e caudal (M2), duas mamas abdominais, cranial (M3) e caudal (M4) e uma mama inguinal (M5) (Figura 1). Cerca de 66% das neoplasias ocorrem nas mamas abdominais caudais e inguinais, em virtude do maior tamanho tecidual (De Nardi et al., 2016).

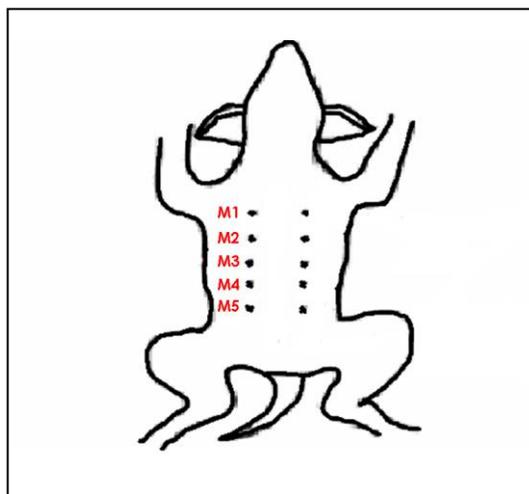


Figura 1: Distribuição das glândulas mamárias na cadela.

(Fonte: Próprio Autor)

2.3 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico dos tumores mamários inclui exame físico geral do paciente e exame minucioso das mamas. Exames complementares devem ser realizados, como hematológico e bioquímico sérico, para avaliação do estado geral de saúde do paciente (De Nardi et al., 2016). Um importante aliado no manejo do paciente com câncer é o diagnóstico por imagem, destacando-se o uso da radiografia, ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética. O comportamento biológico do tumor direciona a escolha do tipo de exame (Forrest, 2007).

A avaliação dos linfonodos está diretamente relacionada com sua função de drenagem linfática do tecido mamário, sendo possível direcionar a avaliação dos linfonodos de acordo com a localização tumoral. 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, posteriormente em linfonodos cervicais superficiais, esternais ou inguinais profundos e/ou em tecido hepático, renal e, menos frequentemente, ósseo, cardíaco ou pele (Feliciano et al., 2012).

A radiografia deve ser feita para verificar presença de metástases no parênquima pulmonar e em linfonodos esternais. Lesões pulmonares com 6 a 8mm já podem ser detectadas pelo exame radiográfico. Em 25% dos casos de neoplasias mamárias malignas os animais apresentam metástases em linfonodos regionais no momento do diagnóstico, e, por vezes, no parênquima pulmonar. Micrometástases podem estar presentes em muitos casos, mas não são visíveis por meio do exame radiográfico (De Nardi et al., 2016).

A sofisticação das modalidades de imagem tem crescido exponencialmente, sendo que cada modalidade tem vantagens e desvantagens em relação ao custo, disponibilidade, sensibilidade, especificidade e qualidade das imagens. Técnicas de imagem molecular avançadas, que medem processos biológicos ao nível celular, estão se tornando comuns na oncologia veterinária (Forrest, 2007).

2.3.1 Citologia

O exame citológico deve ser sempre realizado, pois permite a exclusão de diagnósticos diferenciais, como mastite, mastocitoma, entre outros. Além disso, pode

ser usado para avaliar metástases em linfonodos regionais. A citologia é um método seguro para inspeção de linfonodos, com sensibilidade de 100% e especificidade de 96% para identificação de metástases (De Nardi et al., 2016).

Em caso de resultado positivo ou suspeito de metástase, a excisão de linfonodo afetado deve ser realizada. No entanto, o diagnóstico final deve ser baseado em exame histopatológico, pois permite uma melhor avaliação do tumor, como pleomorfismo, grau de diferenciação, índice mitótico, presença ou ausência de necrose e a precisão de excisão pela avaliação da margem de segurança (Cassali et al., 2014).

Os critérios de malignidade aplicáveis na avaliação da citologia de um esfregaço são: grande densidade celular no esfregaço com baixo grau de coesão e presença de células “nuas” em abundância; variabilidade nas dimensões dos núcleos (anisocariose), padrões irregulares de distribuição de cromatina (granular ou reticular), figuras de mitose normais e anormais; presença de vários nucléolos no mesmo núcleo ou macronúcleolos (Zuccari et al., 2001).

2.3.2 Histopatologia

Histologicamente cerca de 50% dos tumores mamários em cadelas são malignos, sendo a sua maioria representada pelos carcinomas (Aguirre et al., 2014).

A classificação histológica dos tumores mamários é a melhor ferramenta para se avaliar o comportamento biológico da neoplasia. Sua realização é essencial para avaliação de todos os nódulos, independentemente do seu tamanho, já que este exame fornece informações adicionais importantes que podem auxiliar o médico veterinário na definição do prognóstico e o melhor tratamento (Cassali et al., 2014).

O diagnóstico histopatológico de malignidade é possível pela observação de uma ou mais das seguintes características microscópicas (Misdorp, 2002):

- crescimento infiltrativo/ destrutivo para os tecidos adjacentes;
- invasão dos vasos sanguíneos e linfáticos;
- descontinuidade ou ausência das membranas basais;
- focos de necrose;
- presença de anaplasia e pleomorfismo celular e nuclear.
- elevados índices de figuras mitóticas;

- elevadas quantidades de marcadores de proliferação AgNORs (Regiões Organizadoras Nucleolares Argirofílicas) e PCNA (Antígeno Nuclear de Proliferação Celular);

- grande proporção de aneuploidia do DNA; dentre outros

O pleomorfismo (presença de diferentes tipos de células, organizadas ou não) pode ser observado quer em neoplasias mamárias malignas quer em benignas (Misdorp, 2002). As principais características microscópicas que permitem a diferenciação entre tumores malignos e benignos encontram-se esquematizadas no Anexo1.

Atualmente, no Brasil, tem sido adotada a classificação histológica preconizada no Consenso para o Diagnóstico, Prognóstico e Tratamento de Tumores Mamários Caninos, realizado em 2013 e publicado por Cassali et al. (2014), conforme demonstrado no Quadro 1.

Quadro 1: Classificação histológica de neoplasias mamárias caninas, segundo Cassali et al., 2014.

<u>Lesão epitelial não neoplásica</u>
Hiperplasia epitelial
Hiperplasia ductal
Hiperplasia lobular
Adenose
Lesões de células colunares
Alteração de célula colunar
Hiperplasia de célula colunar
Lesões atípicas de células colunares
<u>Tumores benignos</u>
Adenoma
Adenoma complexo ou adenoepitelioma
Adenoma basalóide
Fibroadenoma
Tumor misto benigno
Papiloma ductal
<u>Tumores malignos</u>
Carcinomas
Carcinomas <i>in situ</i>
Carcinoma ductal <i>in situ</i>
Carcinoma lobular <i>in situ</i>
Carcinoma em tumor misto
Carcinoma papilar
Carcinoma tubular
Carcinoma sólido

Tipos especiais de carcinomas

Carcinoma micropapilar

Carcinoma lobular invasivo

Carcinoma lobular pleomórfico

Carcinoma secretor

Carcinoma mucinoso

Carcinoma rico em lipídeo

Carcinoma de células escamosas

Carcinoma de células fusiformes

Carcinoma anaplásico

Neoplasias mamárias com diferenciação sebácea

Neoplasias mioepiteliais

Adenomioepitelioma maligno

Sarcomas

Fibrossarcoma

Osteossarcoma

Carcinossarcoma

Sarcoma em tumor misto

Outros sarcomas

Condrossarcoma

Lipossarcoma

Hemangiossarcoma

Nos cães é relativamente frequente a coexistência de múltiplos tumores do mesmo tipo ou de diferentes tipos histológicos, em uma ou mais glândulas mamárias (Misdorp, 2002). Do mesmo modo é importante considerar que, por vezes, numa mesma massa tumoral, podemos encontrar áreas histologicamente benignas e malignas (Lana et al., 2007).

A classificação pode ser realizada de acordo com o tecido de origem (epitelial, mioepitelial ou mesenquimal), características morfológicas descritivas e prognóstico. A maioria dos tumores da glândula mamária é de origem epitelial. Alguns, contudo, podem ter histologia mista que consiste em ambos os tecidos epitelial e mioepitelial, com áreas de cartilagem e osso, e alguns tumores são de origem puramente mesenquimal (Sorenmo, 2003).

O estadiamento clínico dos tumores mamários é importante para a tomada de decisão quanto à abordagem terapêutica mais correta para cada caso, e para facilitar a determinação do prognóstico dos tumores a OMS (Organização Mundial da Saúde) estabeleceu um sistema de estadiamento TNM (“tumor-node-metastasis”) para as neoplasias da glândula mamária que avalia três parâmetros: tamanho do tumor primário

(T), metastização nos linfonodos regionais (N) e metastização à distância (M) (Rutteman & Kirpensteijn, 2003) (Quadros 2 e 3).

Quadro 2: Sistema de classificação TNM para neoplasias mamárias em cães.

T= Tumor primário	CLASSIFICAÇÃO
< 3 cm de diâmetro máximo	T1
3-5 cm de diâmetro máximo	T2
> 5 cm de diâmetro máximo	T3
N= Envolvimento de linfonodo regional	
Sem metástases	N0
Com metástases	N1
M= Metástase à distância	
Sem metástases detectadas	M0
Com metástases	M1

Quadro 3: Sistema de estadiamento de neoplasias mamárias de animais domésticos.

Estádios Caninos	Classificação T	Classificação N	Classificação M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
IV	Qualquer T	N1	M0
V	Qualquer T	Qualquer N	M1

2.4 TRATAMENTO

A remoção cirúrgica completa de neoplasias localizadas, sem envolvimento metastático, é o procedimento terapêutico que confere maior probabilidade de cura dos tumores mamários, desde que os princípios de cirurgia oncológica sejam respeitados. Além disso, a ressecção tumoral permite análise histopatológica, aumenta a sobrevivência do paciente, proporciona qualidade de vida e, com exceção do carcinoma inflamatório ou da presença de metástases a distância, pode ser curativa (De Nardi et al., 2016).

Os protocolos propostos na literatura consistem no uso de doxorubicina associada com ciclofosfamida ou a utilização de cisplatina ou carboplatina como fármacos individuais, porém são necessários mais estudos para determinar um protocolo eficiente para tumores mamários caninos (Cassali et al., 2014).

O aumento da expressão de Cox-2 em neoplasias mamárias caninas tem sido associado com tumores mais agressivos e um pior prognóstico. O uso de inibidores Cox-2 (Firocoxib) está condicionada à conclusão da análise imunohistoquímica e confirmação de positividade, reforçando o uso de imunohistoquímica para Cox-2 como um fator preditivo para câncer mamário em cães (Cassali et al., 2014).

A radioterapia é recomendada em alguns países como tratamento paliativo, uma vez que ela permite o controle local de massas irressecáveis, além de ser indicada em casos de sarcomas mamários com excisão incompleta (De Nardi et al., 2016).

Com relação à OSH, hormônios esteróides têm um papel relevante na patogênese de neoplasias mamárias em cães, semelhante ao que ocorre em seres humanos. A OSH precoce é o único método viável para prevenir a variabilidade hormonal que ocorre durante o ciclo estral, o que pode influenciar o desenvolvimento desses tumores (Cassali et al., 2014).

CAPÍTULO 3

3 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS E DIAGNÓSTICOS DE NEOPLASIA MAMÁRIA CANINA: ESTUDO RETROSPECTIVO.

(Epidemiological, clinical and diagnostic aspects of canine mammary neoplasia: retrospective study).

RESUMO

Este trabalho teve como objetivos avaliar os aspectos clínicos, epidemiológicos e histopatológicos de casos de neoplasia mamária maligna em cães, determinar a prevalência de cada tipo histopatológico e correlacionar os aspectos histopatológicos com a evolução médica dos casos. Foram selecionados 166 casos de animais atendidos na Unidade Hospitalar de Animais de Companhia (UHAC) da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR) entre os anos de 2013 e 2015, com diagnóstico histopatológico de neoplasia mamária maligna. Foram coletadas informações como raça, peso, idade, gênero e *status* reprodutivo. Dados de anamnese, exame clínico, resultados de hemograma, bioquímica sérica, exames histopatológicos e exames de imagem também foram registrados. A média de idade observada foi de 9,6 anos. Cães mestiços foram os mais observados (42,8%), seguidos de Poodle (14,8%) e Rottweiler (9,5%). Os animais não castrados representaram 85,3% dos casos selecionados, contra 14,7% de animais castrados. Quanto aos aspectos histopatológicos, 99 casos (58,9%) foram classificados como adenocarcinoma. Conclui-se que há um aumento de prevalência de neoplasias mamárias malignas conforme aumenta a idade dos cães e que há uma maior ocorrência de neoplasia mamária em cadelas íntegras.

Palavras-chave: Neoplasia. Glândula mamária. Cães. Histopatologia.

ABSTRACT

This study aimed to evaluate the clinical, epidemiological and histopathological aspects of cases of malignant mammary neoplasia in dogs, to determine the prevalence of each histopathological type and to correlate the histopathological aspects with the medical evolution of the cases. A total of 166 cases of animals treated at the Hospital Unit of Company Animals (UHAC) of the Pontifical Catholic University of Paraná (PUCPR) were selected between 2013 and 2015, with a histopathological diagnosis of malignant mammary neoplasia. Information was collected on race, weight, age, gender and

reproductive status. Data from anamnesis, clinical examination, blood count results, serum biochemistry, histopathological exams and imaging tests were also recorded. The mean age observed was 9,6 years. Mixed breed dogs were the most observed (42,8%), followed by Poodle (14,8%) and Rottweiler (9,5%). The uncastrated animals represented 85,3% of the selected cases, against 14,7% of castrated animals. Regarding the histopathological aspects, 99 cases (58,9%) were classified as adenocarcinoma. It is concluded that there is an increase in the prevalence of malignant mammary neoplasias as the age of the dogs increases and that there is a greater occurrence of breast neoplasia in intact bitches.

Keywords: Neoplasms. Mammary gland. Dogs. Histopathology.

3.1 INTRODUÇÃO

Devido ao aumento da longevidade dos animais de companhia por conta do avanço da medicina veterinária preventiva e da conscientização dos proprietários, tem-se observado aumento considerável na incidência de neoplasias nestes (De Nardi et al., 2002). As neoplasias mamárias são os tumores que ocorrem com maior frequência nas fêmeas caninas, e representam aproximadamente 52% de todos os tumores que afetam as mesmas (Aguirre et al., 2014).

O risco de desenvolvimento do câncer de mama em cadelas aumenta significativamente com a idade, acometendo com maior frequência a faixa etária entre nove e 11 anos, sendo baixa a ocorrência em cadelas com menos de cinco anos, e rara quando inferior a dois anos (Lana et al., 2007; Lima, 2011). As fêmeas de cães não castradas ou castradas tardiamente, mormente após os seis anos de idade, têm maior propensão para desenvolver a doença (Aguirre et al., 2014).

De acordo com Lima (2011), a etiologia das neoplasias mamárias é multifatorial, e envolve componentes genéticos, ambientais, nutricionais e hormonais. Ainda de acordo com a autora, os hormônios como o estrógeno, a prolactina, a progesterona, os andrógenos, e até mesmo os hormônios tireoidianos, estão envolvidos na carcinogênese mamária. Essa associação ocorre devido à estimulação da proliferação celular que hormônios como o estrógeno e a progesterona desencadeiam (Fonseca & Daleck, 2000).

Os tumores de glândulas mamárias são os tumores mais frequentes nas cadelas, representando cerca de 50 a 70% de todas as neoplasias nessa espécie. Estima-se que no Brasil a incidência de tumores malignos caninos seja superior a 70%, sendo maior que nos Estados Unidos da América (EUA), cuja incidência descrita é de 50%, provavelmente pela prática comum de realização de OSH em cadelas jovens (De Nardi et al., 2016).

Tendo em vista o aumento da ocorrência de casos de neoplasias mamárias em cães, este trabalho objetivou revisar de forma retrospectiva os aspectos clínicos, epidemiológicos e histopatológicos das neoplasias mamárias em cães atendidos na UHAC da PUCPR.

3.2 OBJETIVOS

3.2.1 Objetivo geral

Realizar estudo retrospectivo de neoplasias mamárias em cães atendidos no UHAC/PUCPR no período janeiro de 2013 a dezembro de 2015.

3.2.2 Objetivos específicos

- Avaliar os aspectos clínicos, epidemiológicos e histopatológicos identificados nas fichas clínicas dos casos confirmados de neoplasia mamária;
- Determinar a prevalência de cada tipo histopatológico de neoplasia mamária canina;
- Correlacionar os aspectos histopatológicos das neoplasias mamárias em cães com a evolução médica dos casos.

3.3 MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo, transversal, abrangendo o período de janeiro de 2013 a dezembro de 2015, a partir dos prontuários de cães atendidos na Unidade Hospitalar de Animais de Companhia (UHAC) da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), Câmpus de São José dos Pinhais, diagnosticados com neoplasia mamária.

Este experimento foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais sob o parecer 0980/2015.

3.3.1 Critérios de inclusão

Foram selecionados, inicialmente, 303 casos de cães com neoplasia mamária, e destes, foram incluídos no estudo somente os dados obtidos de 166 prontuários de cães com diagnóstico histopatológico de neoplasia mamária maligna.

3.3.2 Critérios de exclusão

Não foram incluídos no projeto prontuários de cães que não possuíam laudo de exame histopatológico.

3.3.3 Dados avaliados

Todas as informações clínico-epidemiológicas e diagnósticas foram relacionadas em ficha clínica específica desenvolvida para o estudo baseada a partir dos prontuários dos pacientes, e foram registradas respeitando-se o diagnóstico original presente nos registros, o qual fora baseado na classificação de Meuten (2002).

3.3.3.1 Aspectos epidemiológicos

Informações epidemiológicas como raça, peso, idade, estado reprodutivo, dentre outras, foram documentadas. Como critério de classificação de faixa etária, os animais foram separados em intervalos de três em três anos, dos três aos 20 anos de idade para facilitar a análise dos resultados.

Todas as informações de anamnese relevantes foram registradas, como o uso de medicação contraceptiva, histórico de contracepção cirúrgica, ciclo estral, gestações progressas, distocias, entre outros.

3.3.3.2 Aspectos clínicos

Avaliação dos tumores (quais mamas acometidas, quantidade de nódulos, presença de ulceração, avaliação de linfonodos, presença de metástases) (Figura 2).

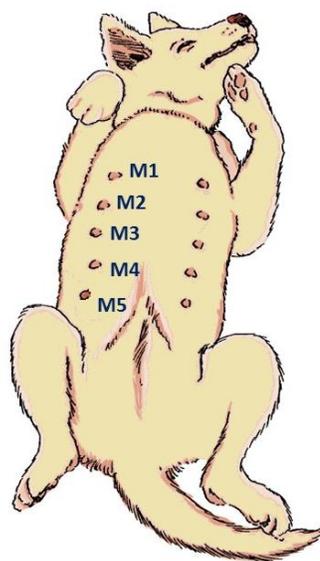


Figura 2: Distribuição das glândulas mamárias na cadela.
(Fonte: Próprio Autor).

3.3.3.3 Avaliação diagnóstica

Os tumores das cadelas selecionadas haviam sido submetidos a exérese cirúrgica, cujas amostras foram coletadas e encaminhadas aos laboratórios de patologia clínica (PAAF) e de histopatologia (fragmento tumoral).

O procedimento da punção pode ocorrer associado a análises de imagens (ultrassonografia, por exemplo). Quando o nódulo é localizado um dispositivo (semelhante a uma pistola de ar) que contém uma agulha fina é introduzido na lesão, e neste dispositivo é realizada uma pressão negativa ao puxar o êmbolo. Move-se a agulha para frente e para trás no local da lesão e o êmbolo é deixado ainda em pressão negativa e depois liberado, após esta etapa a agulha é retirada do paciente, destaca-se a agulha do dispositivo e o ar é puxado para dentro da seringa, depois coloca-se novamente a agulha e o material é depositado em lâminas de vidro que posteriormente partem para a fixação e coloração (Figura 3).

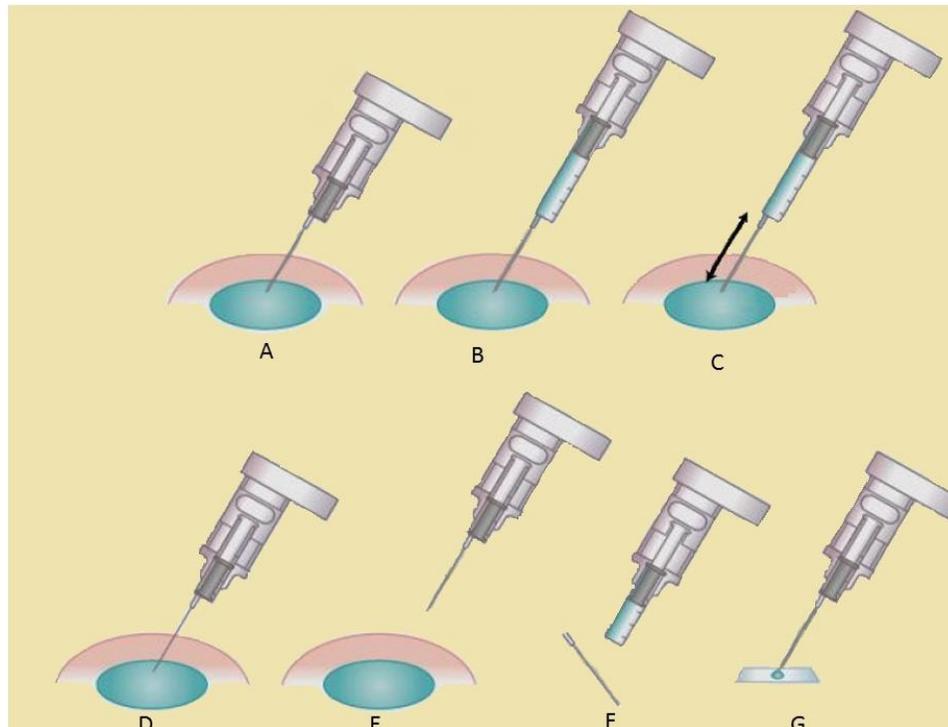


Figura 3: Representação do procedimento de punção de nódulos palpáveis da mama pela PAAF. Agulha inserida na lesão (A). Pressão negativa realizada (B). Agulha é levemente movimentada em sentido de vai e vem (C). Pressão negativa é desfeita (D). Retirada da agulha no local da lesão (E). Procedimento de preparação da lâmina citológica (F e G). (Fonte: Próprio Autor).

Para realização do exame histopatológico o material foi coletado em diferentes áreas da formação tumoral. Foram evitadas regiões com necrose e áreas com contaminação e secreção. No caso de mais de uma formação, no mesmo animal, foi colhido material de todas as massas. Os fragmentos foram fixados em formol tamponado a 10% por 24 horas, e em seguida foram processadas pelas técnicas histológicas de rotina e incluídas em parafina. Para a confecção de lâminas histológicas, foram realizados cortes histológicos de 4 μm e foram corados com Hematoxilina-Eosina (HE).

As lâminas foram submetidas à avaliação histopatológica pelo sistema analisador de imagens AxioVision LE versão 4.8 – Carls Zeiss. As imagens foram obtidas por uma câmera digital acoplada a microscópio binocular, conectados ao microcomputador.

Os valores hematimétricos avaliados foram os de hemograma e leucograma.

Os achados citopatológicos avaliados foram grande densidade celular no esfregaço com baixo grau de coesão e presença de células “nuas” em abundância,

variabilidade nas dimensões dos núcleos (anisocariose), padrões irregulares de distribuição de cromatina (granular ou reticular), figuras de mitose normais e anormais, presença de vários nucléolos no mesmo núcleo ou macronúcleolos

Visando facilitar a análise dos resultados obtidos, foi estabelecida classificação dos diagnósticos histológicos em dois grupos: Grupo 1, compreendendo carcinomas sem tipificação, adenocarcinomas, carcinomas *in situ* e carcinomas inflamatórios, e Grupo 2 dos tumores mistos.

3.3.4 Análise estatística

Os dados foram processados em microcomputador, no banco de dados tipo Excel. Foram utilizados valores absolutos e relativos e estatísticas descritivas (média, desvio-padrão e mediana).

O teste de Mann Whitney foi utilizado para comparar as variáveis contínuas em relação aos diagnósticos histopatológicos de adenocarcinoma/ carcinoma e tumor misto maligno mamário.

O teste de Qui-quadrado de Pearson foi empregado para avaliar a associação das diferentes variáveis categóricas em relação aos diagnósticos histopatológicos de adenocarcinoma/ carcinoma e tumor misto maligno mamário.

Por fim, foram realizados cálculos para verificar possíveis correlações entre o peso, idade, níveis de leucócitos/mm³ plasmático e hematócrito, para os casos com diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma/carcinoma e tumor misto maligno mamário. Para isso, foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman. A verificação de normalidade das variáveis foi obtida por meio de histogramas e do teste de Kolmogorov-Smirnov.

A análise estatística foi obtida com auxílio do Statistical Package for Social Sciences (SPSS), versão 18.0. O nível de significância estatístico adotado foi de 5%.

3.4 RESULTADOS

De um total de 303 casos de diagnóstico/suspeita de neoplasia mamária em cães atendidos na UHAC da PUCPR, 166 casos foram utilizados no estudo com base nos critérios de exclusão.

Foi observada maior prevalência de animais entre nove e 11 anos de idade, correspondendo a 39,2% dos casos (Figura 4). A média geral da idade foi de 9,6 anos ($\pm 2,8$) e mediana de 10 anos (Tabela 1), sendo que o animal mais jovem apresentava 4 anos e o mais idoso apresentava 20 anos.

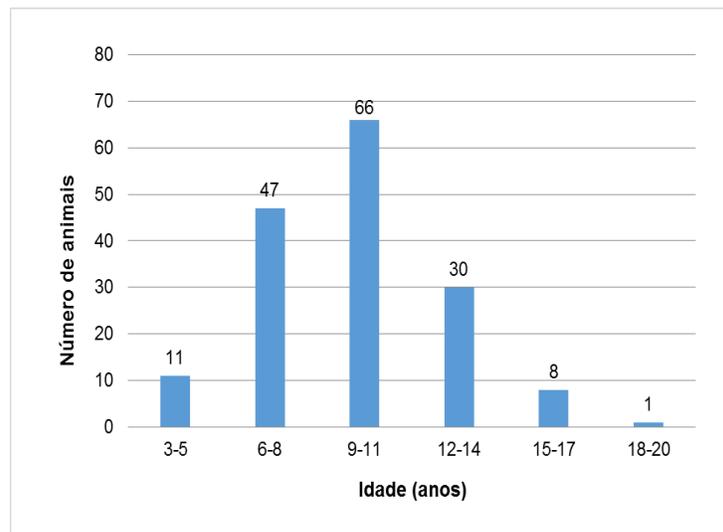


Figura 4: Distribuição da frequência de faixa etária de cães com neoplasia mamária atendidos na UHAC da PUCPR no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2015.

Com relação à avaliação racial, a maior prevalência de neoplasias mamárias foi constatada em cães mestiços, com 42,8% (72/165). As duas raças mais acometidas foram Poodle (25 casos- 14,8%) e Rottweiler (16 casos- 9,5%) (Figura 5).

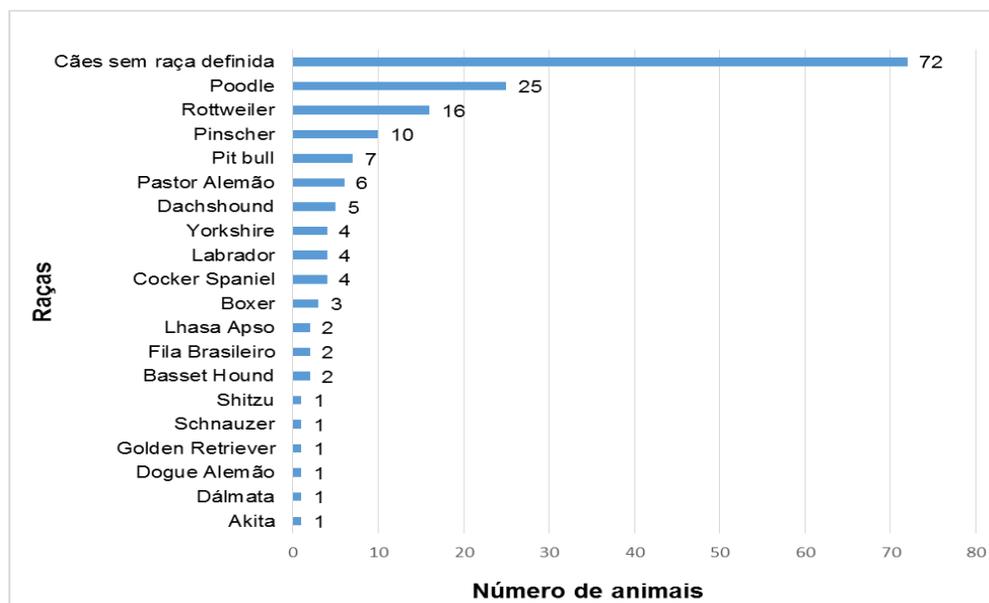


Figura 5: Distribuição do número de cães atendidos com neoplasia mamária, em relação à raça, no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2015 na UHAC da PUCPR.

Com relação ao peso, houve maior prevalência em animais entre 1 e 10kg (60 animais), e menor prevalência entre animais de maior peso. Em nenhum destes casos foi indicado na ficha clínica se o animal apresentava escore corporal fora do padrão de seu porte.

Em relação ao estado reprodutivo, 24 animais (14,7%) eram castrados e 139 animais (85,3%), não. O uso de anticoncepcional foi relatado em apenas oito animais (4,8%) (Tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição do total de casos de neoplasia maligna mamária, segundo as variáveis clínicas e estado reprodutivo (N=166).

Variáveis	Média (DP)	Mediana
Idade em anos	9,7 (2,8)	10,0
Peso em Kg	16,4 (11,7)	12,2
	N	%
Castração		
Sim	24	14,7
Não	139	85,3
Uso de anticoncepcional		
Sim	8	4,8
Não	158	95,2

DP=desvio-padrão

Dados faltantes: castração (n=3; 1,8%), peso (n=16; 9,6%), idade (n=5; 3,0%).

Em 38 cães (23,2%) foi observada anemia, representada pelo baixo valor de hematócrito e em 57 cães (34,8%) foi observada leucocitose (Tabela 2).

Tabela 2 – Distribuição do total de casos de neoplasia maligna mamária, segundo as variáveis hematimétricas (N=166).

Variáveis	n	%
Hematócrito em %		
≤ 37	38	23,2
> 37	126	76,8
Leucócitos/mm³		
≤ 17.000	107	65,2
> 17.000	57	34,8

Dados faltantes: leucócitos (n=2; 1,2%)

Mais de um quarto das neoplasias estavam ulceradas (26,2%). Do total de casos, 80,7% eram de múltiplas nodulações. Na revisão dos linfonodos, 43 cães (25,9%) apresentavam linfonodomegalia, sendo que em 23 cães (15,9%) era o mandibular. As mamas acometidas são citadas na Tabela 3. Quanto a realização de ultrassonografia e radiografia, 83 cães apresentavam informações relacionadas a estes exames. Deste número, 17 animais (20,5%) apresentaram sinais de metástase à distância, sendo que sete cães com sinais de metástase abdominal e 10 na região torácica (Tabela 3).

Tabela 3 – Distribuição do total de casos de neoplasia maligna de mama, segundo as características do tumor e metástases (N=165).

Variáveis	n	%
Tumor múltiplo		
Sim	117	80,7
Não	28	19,3
Local do tumor *		
Mama 5 à esquerda	77	53,1
Mama 4 à direita	75	51,7
Mama 5 à direita	71	49,0
Mama 4 à esquerda	68	46,9
Mama 3 à direita	52	35,9

Mama 3 à esquerda	42	29,0
Mama 2 à direita	32	22,1
Mama 2 à esquerda	28	19,3
Mama 1 à esquerda	24	16,6
Mama 1 à direita	23	15,9
Ulceração no tumor		
Sim	38	26,2
Não	107	73,8
Linfonodomegalia		
Sim	43	25,9
Não	102	61,4
Linfonodos acometidos**		
Mandibular	23	15,9
Poplíteo	21	12,7
Inguinal	14	8,4
Pré-escapular	5	3,4
Axilar	0	0,0
Metástase		
Sim	17	20,5
Não	66	79,5
Local da metástase#		
Abdominal	7	8,2
Torácica	10	9,8

*Considerando todos os tumores no total dos animais

** Considerando apenas os casos com linfonodo reativo

Considerando apenas os casos com metástase presente

Dados faltantes: tumor múltiplo (n=21, 12,7%), para cada item do local do tumor foram (n=21, 12,7%), ulceração (n=21, 12,7%), para cada item do local do linfonodo reativo (n=21, 12,7%), metástase (n=83, 50,0%), metástase abdominal (n=81, 48,8%), metástase torácica (n=64, 38,6%).

A maioria dos casos (99/ 165) foi classificada como adenocarcinoma (Tabela 4). De acordo com os tipos histológicos encontrados, o grupo 1 teve 109 casos e o grupo 2 teve 56 casos.

Tabela 4 – Distribuição do total de casos de neoplasia mamária, segundo o diagnóstico histopatológico (N=166).

Histopatológico	n	%
Adenocarcinoma mamário	99	58,9
Tumor misto maligno	56	33,3
Carcinoma inflamatório	4	2,4
Carcinoma sem tipificação	4	2,4
Carcinoma <i>in situ</i>	2	1,2
Total	166	100

Fatores como a castração, o uso de anticoncepcional, os valores de exames bioquímicos, o número de nódulos, presença de ulceração tumoral, linfonodomegalia e presença de metástases não apresentaram valores significativos perante a análise estatística (Tabela 5).

Tabela 5 – Comparação dos tumores de mama com a castração e contraceptivos (n=165)ⁿ.

Variáveis	Tipo histológico		p		
	Carcinomas (n=109)			Tumor misto maligno (n=56)	
	média (DP)	mediana		média (DP)	mediana
Idade em anos	9,8 (2,9)	10,0	9,3 (2,9)	9,0	0,293 [#]
	n (%)		n (%)		
Castração					0,691
Sim	15 (14,0)		9 (16,4)		
Não	92 (86,0)		46 (83,6)		
Uso de anticoncepcional					0,325*
Sim	4 (3,7)		4 (7,1)		
Não	105 (96,3)		52 (92,9)		
Hematócrito em %					0,394*
≤ 37	23 (21,3)		15 (27,3)		
> 37	85 (78,7)		40 (72,7)		
Leucócitos/mm³					0,935*
≤ 17.000	70 (64,8)		36 (65,5)		
> 17.000	38 (35,2)		19 (34,5)		
Tumor único					0,261*
Sim	74 (77,9)		42 (85,7)		
Não	21 (22,1)		7 (14,3)		
Ulceração no tumor					0,441*
Sim	27 (28,4)		11 (22,4)		
Não	68 (71,6)		38 (77,6)		
Linfonodomegalia					0,312*
Sim	31 (32,6)		12 (24,5)		
Não	64 (67,4)		37 (75,5)		
Metástase**					0,988*
Sim	12 (20,7)		5 (20,8)		
Não	46 (79,3)		19 (79,2)		
Metástase abdominal**					0,943*
Sim	5 (8,5)		2 (8,0)		
Não	54 (91,5)		23 (92,0)		
Metástase Torácica**					0,983*
Sim	7 (9,9)		3 (10,0)		
Não	64 (90,1)		27 (90,0)		

ⁿUm caso excluído por tratar-se de adenocarcinoma e tumor misto maligno mamário.

DP=desvio-padrão.

[#]Teste de Mann Whitney.

*Teste Qui-quadrado.

** Considerando apenas os casos com metástase presente.

Dados faltantes: castração (n=3; 1,8%), hematócrito (n=2; 1,2%), leucócitos (n=2; 1,2%), tumor múltiplo (n=21; 12,7%), ulceração no tumor (n=21; 12,7%), linfonodo reativo (n=21; 12,7%).

O linfonodo mais acometido no grupo 1 foi o mandibular (16,8%) e no grupo 2 foi o poplíteo (16,3%). Observou-se que houve maior acometimento dos quarto e quinto pares de mamas em ambos os grupos avaliados. Houve uma distribuição mais homogênea de tumores nas mamas dos animais do grupo 2 (tumor misto maligno), quando comparado ao grupo 1 (adenocarcinoma/carcinoma) (Tabela 6).

Tabela 6 – Distribuição dos tumores de mama com diagnóstico histológico de adenocarcinoma/carcinoma e tumor misto maligno, segundo variáveis local do tumor e local do linfonodo reativo (n=165)[†].

Variáveis	Tipo histológico	
	G1 (N=109)	G2 (N=56)
	n (%)	n (%)
Local do tumor *		
Mama 5 à esquerda	47 (43,1)	30 (61,2)
Mama 4 à direita	47 (49,5)	28 (57,1)
Mama 5 à direita	46 (48,4)	25 (51,0)
Mama 4 à esquerda	39 (41,1)	28 (57,1)
Mama 3 à direita	34 (35,8)	18 (36,7)
Mama 3 à esquerda	23 (24,2)	19 (38,8)
Mama 2 à direita	20 (21,1)	11 (22,4)
Mama 2 à esquerda	17 (17,9)	11 (22,4)
Mama 1 à esquerda	14 (14,7)	10 (20,4)
Mama 1 à direita	12 (12,6)	11 (22,4)
Linfonodo acometido**		
Mandibular	16 (16,8)	7 (14,3)
Poplíteo	13 (13,7)	8 (16,3)
Inguinal	12 (12,6)	2 (4,1)
Pré-escapular	5 (5,3)	0 (0,0)
Axilar	0 (0,0)	0 (0,0)

[†]Um caso excluído por tratar-se de adenocarcinoma e tumor misto maligno mamário.

*Considerando todos os tumores no total dos animais.

** Considerando apenas os casos com linfonodo reativo.

Dados faltantes: para adenocarcinoma/carcinoma (cada item do local do tumor e do local do linfonodo reativo: n=21, 12,7%). Para carcinoma misto maligno (cada item do local do tumor e do local do linfonodo reativo: n=7, 12,5%).

Com relação aos resultados de hemograma dos animais avaliados, os fatores anemia (hematócrito menor que 37%) e leucocitose (valor de leucócitos maior que 17.000 células/mm³ de sangue) tiveram correlação significativa nos dois grupos

avaliados (Tabela 7 e 8). Os animais com anemia tinham maior tendência a também apresentar leucocitose em ambos os grupos de tumores mamários estudados.

Tabela 7 – Correlações entre peso, idade, leucócitos/mm³ e hematócrito (%) para os casos de adenocarcinoma/carcinoma mamário (n=106).

	leucócitos/mm ³		hematócrito(%)	
	r	p	R	p
Peso	0,11	0,27	-0,15	0,13
Idade	0,16	0,09	-0,01	0,93
leucócitos/mm³	-	-	-0,45	<0,001

Correlação de Spearman

Dados faltantes: peso (n=10; 9,4%), idade (n=1; 0,9%), leucócitos (n=1; 0,9%), hematócrito (n=1; 0,9%).

Tabela 8 – Correlações entre peso, idade, leucócitos/mm³ e hematócrito (%) para os casos de tumor misto maligno (n=56).

	leucócitos/mm ³		hematócrito(%)	
	r	P	r	p
Peso	0,19	0,19	-0,26	0,07
Idade	0,00	0,99	-0,21	0,13
leucócitos/mm³	-	-	-0,44	0,001

Correlação de Spearman

Dados faltantes: peso (n=6; 5,7%), idade (n=4; 3,8%), leucócitos (n=1; 0,9%), hematócrito (n=1, 0,9%).

3.5 DISCUSSÃO

Na casuística de neoplasia mamária em cães na região estudada, municípios de Curitiba e São José dos Pinhais, houve apenas dois casos benignos. Inicialmente foram coletados dados de 303 prontuários com suspeita de neoplasia mamária, porém somente 166 tinham laudo com diagnóstico histopatológico para neoplasia maligna.

Os tumores mamários em cães ocorrem principalmente em fêmeas, embora a incidência em machos seja de 0 a 2,7% (Perez-Alenza et al., 2000). No presente estudo houve a ocorrência de tumor de mama em um cão macho, que apresentou diagnóstico sugestivo de carcinoma inflamatório. Um dos fatores de risco para o desenvolvimento de tumor mamário é o fato de ser fêmea, devido às alterações hormonais que ocorrem no organismo feminino.

A frequência de neoplasias mamárias em cães vem aumentando consideravelmente, e este aumento está ligado a diversos fatores, como o aumento da longevidade que estes animais vêm apresentando com o decorrer dos anos (De Nardi et al., 2002), e com o fato de as pessoas estarem cada vez mais levando os animais de companhia para dentro de casa e tratando-os como seres humanos.

Animais de meia idade a idosos são mais acometidos pelas neoplasias mamárias. Um estudo retrospectivo identificou prevalência de ocorrência de tumores de mama em animais na faixa etária de nove a 11 anos (Nunes, 2015). Outro estudo envolvendo 1.647 casos de neoplasias mamárias identificou uma média de idade de 11 anos entre os animais acometidos, com variação de quatro a 18 anos (Oliveira Filho et al, 2010). Os dados obtidos no presente trabalho são compatíveis com informações disponíveis na literatura, quando se refere a idade no momento do diagnóstico.

Feliciano (2012) enfatiza que o fator hormonal contribui para o desenvolvimento de neoplasias, sendo que a progesterona apresenta ação carcinogênica quando os seus níveis estão alterados por períodos prolongados, o estrógeno e a prolactina são necessários para o crescimento da enfermidade e os esteróides têm papel importante na etiologia do tumor. O fato de ocorrer em cães idosos é justificado pelo desequilíbrio hormonal que acometem esses cães. Existe uma importante relação comprovada entre a ação de hormônios reprodutivos na cadela e a ocorrências de tumores mamários (Pérez-Alenza et al., 2001).

Dados relacionados à predisposição racial para esta doença variam muito conforme o local de realização do estudo. Na revisão dos casos no presente trabalho foi observado prevalência de animais mestiços, seguidos de Poodles e Rottweillers. Um estudo retrospectivo obteve resultados semelhantes, com maior prevalência de tumores de mama em mestiços e Poodles (De Nardi et al., 2002). Contudo, o padrão de distribuição racial pode variar, como exposto por Nunes (2015), em que 79% dos cães acometidos eram de raça específica, e deste percentual 33% eram Poodles, 21% da raça Cocker Spaniel e apenas 21% dos cães eram SRD. Por questão de modismo, a maioria dos Poodles e Rottweillers são idosos, atualmente são raças não muito procuradas para serem animais de companhia.

No presente estudo, a maioria absoluta dos animais avaliados não eram castrados (85,3%). O risco de desenvolver tumores mamários em cães é

significativamente diminuído pela OSH em uma idade precoce, conforme Sorenmo et al. (2000), que avaliou o efeito da castração e do tempo de sobrevivência após castração em cães com carcinoma na glândula mamária. Segundo Aguirre et al. (2014), existe a maior possibilidade de desenvolvimento de neoplasia mamária em fêmeas não castradas ou que foram submetidas à castração tardiamente, em especial após os seis anos de idade. Acredita-se que a influência do estado reprodutivo no desenvolvimento das neoplasias mamárias ocorra por meio da estimulação da proliferação celular mediada por hormônios. Hormônios como estrógeno, prolactina e progesterona estimulariam a proliferação celular promovendo possivelmente a ocorrência de alterações genéticas que originariam as células neoplásicas. Animais íntegros ou castrados tardiamente (após o segundo ou terceiro estro), apresentam maiores concentrações circulantes de hormônios reprodutivos e maior predisposição ao desenvolvimento deste tipo de neoplasia (Bocardo et al., 2008). Animais submetidos à cirurgia de ovariectomia antes do primeiro ciclo estral apresentaram risco de desenvolverem neoplasias mamárias reduzido a 0,5% (Lima, 2011).

Foram atendidos 72 canídeos mestiços, sendo que metade dessa população pesava acima de 15kg, contudo não pode-se afirmar que animais mais pesados são mais propensos a ter neoplasia mamária, pois os cães sem raça definida não seguem padrão de tamanho, porte e peso.

Os exames de citologia e histopatologia ainda são a principal forma de diagnóstico (De Nardi et al., 2002). A análise citológica mamária depende de fatores relacionados a forma de coleta do material, a contaminação excessiva com sangue, pêlos e material liquefeito deve ser evitada, pois isso pode comprometer a qualidade da amostra e prejudicar a análise citológica (Cassali et al., 2014). Esses fatores podem justificar os achados inconclusivos em 37 laudos citológicos encontrados neste estudo.

Do total de animais avaliados, 117 (80,7%) apresentaram mais de um tumor mamário, resultado que reflete os achados na literatura. Tipos histológicos múltiplos podem ocorrer em uma ou mais glândulas mamárias de forma simultânea, e 60% das cadelas têm tumores em mais de uma mama (Oliveira Filho et al., 2010).

A observação de metástases à distância está associada a um prognóstico desfavorável (Cassali et al., 2014), como foi observado em 20,5% dos casos estudados.

Os pares de mamas caudais são mais acometidos do que as torácicas, provavelmente por possuírem maior quantidade de tecido mamário (Aguirre et al., 2014; Cassali et al., 2014), o que foi observado neste estudo. A frequência de nódulos nas mamas torácicas e abdominais reduziu progressivamente, quanto mais cranial a mama, em ambos os grupos.

Cerca de 50% das neoplasias mamárias em cães são descritas como malignas (Im et al., 2014). No presente estudo, houve predominância de neoplasias de caráter maligno, como adenocarcinoma mamário e o carcinoma em tumor misto. Resultados similares foram observados por Nunes (2015) e De Nardi (2012), em que as neoplasias malignas representaram mais de 70% dos tumores mamários.

A incidência de malignidade das neoplasias mamárias varia entre os relatos, estando em torno de 34 a 93%. Como causa desta grande variedade de incidência, a falta de critérios histológicos uniformes para avaliar a malignidade tem sido apontada, porque isso também influencia os dados prognósticos sobre esses tumores malignos.

No presente estudo observou-se poucos casos de tumores benignos, não podendo concluir-se se a causa disso foi pelos tumores terem progredido muito rapidamente, ou se foi demora dos proprietários em perceber alguma alteração nas mamas de seu cão e somente levarem o animal ao atendimento médico veterinário quando a neoplasia já estava em estágio avançado.

3.6 CONCLUSÃO

Com este estudo conclui-se que:

- o tipo histopatológico mais encontrado foi o adenocarcinoma;
- prevaleceram os tumores mamários múltiplos, ocupando as mamas caudais;
- há aumento de prevalência de neoplasias mamárias conforme aumenta a idade dos cães;
- há maior prevalência de neoplasia mamária em cadelas íntegras;

REFERÊNCIAS

Aguirre CS, Minto BW, Faria EG, Horr M, Filgueira FGF, Nardi AB. Anestesia convencional e técnica de tumescência em cadelas submetidas à mastectomia. Avaliação da dor pós-operatória. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. 2014; 66: 1073-1079.

Alenza MDP, Peña L, Del Castillo N, Nieto AI. Factors influencing the incidence and prognosis of canine mammary tumours. *Journal of Small Animal Practice*. 2000; 41: 287-291.

Andrade FHE, Figueiroa FC, Bersano PRO, Bissacot DZ, Rocha NS. Malignant mammary tumor in female dogs: environmental contaminants. *Diagnostic Pathology*. 2010; 45: 1-5.

Benjamin SA, Lee AC, Saunders WJ. Classification and behavior of canine mammary epithelial neoplasms based on life-span observations in beagles. *Veterinary Pathology*. 1999; 36: 423-36.

Bocardo M, Dabus DMM, Tentrin TC, Lima GS, Bariani MH. Influência hormonal na carcinogênese mamária em cadelas. *Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária – FAMED*. 2006; 11: 1-6.

Cassali GD, Lavallo GE, Ferreira E, Estrela-Lima A, De Nardi AB, Ghever C, Sobral RA, Amorim RL, Oliveira LO, Sueiro FAR, Beserra HEO, Bertagnolli AC, Gamba CO, Damasceno KA, Campos CB, Araujo MR, Campos LC, Monteiro LN, Nunes FC, Horta RS, Reis DC, Luvizotto MCR, Magalhães GM, Raposo JB, Ferreira AMR, Tanaka NM, Grandi F, Ubukata R, Batschinski K, Terra EM, Salvador RCL, Jark PC, Delecrodi JER, Nascimento NA, Silva DN, Silva LP, Ferreira KCRS, Frehse MS, Di Santis GW, Silva EO, Guim TN, Kerr B, Cintra PP, Silva FBF, Leite JS, Mello MFV, Ferreira MLG, Fukumasu H, Salgado BS, Torres R. Consensus for the Diagnosis, Prognosis and

Treatment of Canine Mammary Tumors. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*. 2014; 7: 38-69.

De Nardi AB, Rodaski S, Sousa RS, Costa TA, Macedo TR, Rodigheri SM, Rios A, Piekarz CH. Prevalência de neoplasias e modalidades de tratamentos em cães, atendidos no hospital veterinário da Universidade Federal do Paraná. *Archives of Veterinary Science*. 2002; 7: 15-26.

Feliciano MAR, João CF, Cardilli DJ, Crivelaro RM, Vicente WRR. Neoplasia mamária em cadelas – revisão de literatura. *Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária*. 2012.

Forrest LJ. Diagnostic imaging in oncology. In: Withrow SJ, Macewen EG. *Small Animal Clinical Oncology*. 4 ed. Saint Louis: W. B. Saunders Company, 2007. p. 97- 111.

Lana SE, Rutteman GR, Withrow SJ. Tumors of the mammary gland. In: Withrow SJ, Macewen EG. *Small Animal Clinical Oncology*. 4 ed. Saint Louis: W. B. Saunders Company, 2007. p. 619- 636.

Marconato L, Romanelli G, Stefanello D, Giacoboni C, Bonfanti U, Bettini G, Finotello R, Verganti S, Valenti P, Ciaramella L, Zini E. 2009. Prognostic factors for dogs with mammary inflammatory carcinoma: 43 cases (2003-2008). *Journal of American Veterinary Medical Association*. 2009: 235:967- 972.

Misdorp W. Tumors of the mammary gland. In: Meuten DJ. *Tumors in domestic animals*. 4 ed. Ames: Iowa State Press, 2002. p. 575-606.

Meuten DJ. *Tumors in domestic animals*. 4 ed. Ames: Iowa State, 2002. p. 588- 619.

Nunes FC. Diagnóstico, prognóstico e tratamento dos carcinomas de glândulas mamárias de cadelas atendidas no hospital veterinário da UFMG – Estudo

Retrospectivo. (Dissertação de mestrado). Belo Horizonte- MG: Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais; 2015.

Oliveira Filho JC, Kommers GD, Masuda EK, Marques BMFPP, Figuera RA, Irigoyen LF, Barros CSL. Estudo retrospectivo de 1.647 tumores mamários em cães. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 2010; 30: 177-185.

Peña L, Pérez-Alenza MD, Rodrigues- Bertos A, Nieto A. Canine inflammatory mammary carcinoma: histopathology, immunohistochemistry and clinical implications of 21 cases. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2003; 78: 141-148.

Perez-Alenza MD, Peña L, Del Castillo, Nieto AI. Factors influencing the incidence and prognosis of canine mammary tumors. *Journal of Small Animal Practice*. 2000; 41: 287-291.

Rasotto R, Zappulli V, Castagnaro M, Goldschmidt, MH. A retrospective study of those histopathologic parameters predictive of invasion of the lymphatic system by canine mammary carcinomas. *Veterinary Pathology*. 2012; 49: 330-340.

Ribeiro LGR, Damasceno KA, Costa Neto JM, D'Assis MJMH, Costa AT, Silva NS, Aguiar PHP, Cassali GD, Estrela-Lima A. Expressão da Cox-2 nos carcinomas mamários de cadelas. *Veterinária em Foco*. 2009; 6: 134-139.

Ribeiro LGR. Carcinoma inflamatório de mama em cadela: caracterização da resposta inflamatória, achados clínicos e anatomohistopatológicos. (Dissertação de mestrado). Salvador, BA: Universidade Federal da Bahia; 2012.

Rutteman GR, Kirpensteijn J. Tumours of the mammary glands. In: Dobson JM & Lascelles BD. *BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology*. 2ed. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association. 2003. p. 234-242.

Silva CG, Huppes RR, De Nardi AB, Uscategui RAR, Sampaio RL, Souza FW, Faria JLM. Evaluación clínica, epidemiológica y terapéutica en 14 casos de carcinoma inflamatorio mamario canino. *Revista de Medicina Veterinária*. 2014; 27: 89-97.

Silva AE, Serakides R, Cassali GD. Carcinogênese Hormonal e neoplasias hormônio-dependentes. *Revista Ciência Rural*. 2004; 34: 625-633.

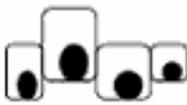
Sorenmo K. Canine mammary gland tumors. *Veterinary Clinical Small Animal*. 2003; 33: 573–596.

Zuccari DAPC, Santana AE, Rocha NS. Correlação entre a citologia aspirativa por agulha fina e a histologia no diagnóstico de tumores mamários de cadelas. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*. 2001; 38: 38-41.

Zuccari DAPC, Berton CR, Terzian ACB, Ruiz CM. Fatores prognósticos e preditivos nas neoplasias mamárias—importância dos marcadores imunohistoquímicos nas espécies humana e canina – estudo comparativo. *Arquivos de Ciências da Saúde*. 2008; 15: 189-98.

Anexo 1 - Diferenciação microscópica de lesões

malignas e benignas da glândula mamária.

	Hyperplasia / Benign Neoplasia	Malignant Neoplasia
General		
Cellular	Low to Moderate 	High 
Location	Normal to tissue location	Potentially abnormal to tissue location
Pleomorphism	None to minimal 	Potentially moderate to marked 
Nuclear		
Size	Uniform 	Variable (Anisocytosis) 
Nuclear to Cytoplasmic Ratio	Uniform 	Variable 
Nucleoli	Generally small and round and few in number 	Large, multiple, prominent and irregular in shape 
Nuclear Chromatin	Uniform (coarse when actively dividing) 	abnormally clumped (around nucleoli, along nuclear envelopes, etc.) 
Mitosis	Few and normal	Potentially high in number and abnormal
Nuclear Shape	Uniform and round to oval	Potentially irregular, deeply indented, possible support for abnormal division
Nuclei Number	Generally one or even number of nuclei	Potentially multiple with odd or even number of nuclei and variably sized nuclei in individual cell
Cytoplasmic		
Basophilia	Minimal unless actively producing proteins	Potentially marked
Vacuolization	Normal in phagocytic or secretory or degenerating cells	Potential large and abnormal "signet ring" morphology
Cannibalism	None	Potentially present

Fonte: DeNicola DB. Cytology of neoplasia. In: North American Veterinary Conference: Small Animal and Exotics Section, Orlando, Florida, USA. 2007.