INGRID CAVALCANTI PASCOAL

CARACTERIZAÇÃO HISTOPATOLÓGICA E ANÁLISE DOS FATORES DE RISCO ASSOCIADOS AS NEOPLASIAS MAMÁRIAS EM CADELAS NA REGIÃO METROPOLITANA DO RECIFE - PERNAMBUCO

RECIFE/PE

2017

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO

PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA VETERINÁRIA

INGRID CAVALCANTI PASCOAL

CARACTERIZAÇÃO HISTOPATOLÓGICA E ANÁLISE DOS FATORES DE RISCO ASSOCIADOS AS NEOPLASIAS MAMÁRIAS EM CADELAS NA REGIÃO METROPOLITANA DO RECIFE - PERNAMBUCO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Veterinária da Universidade Federal Rural de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciência Veterinária.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Leandro dos Santos

Coorientador: Prof. Dr. José Wilton Pinheiro Junior

RECIFE/PE

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema Integrado de Bibliotecas da UFRPE
Biblioteca Central, Recife-PE, Brasil

P281c Pascoal, Ingrid Cavalcanti
Caracterização histopatológica e análise dos fatores de risco associados as neoplasias mamárias em cadelas na região metropolitana do Recife - Pernambuco / Ingrid Cavalcanti Pascoal. - 2017.
78 f. : il.

Orientador: Fernando Leandro dos Santos.
Coorientador: José Wilton Pinheiro Junior.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal Rural de Pernambuco, Programa de Pós-Graduação em Ciência Veterinária, Recife, BR-PE, 2017.
Inclui referências, anexo(s) e apêndice(s).

1. Cães 2. Epidemiologia 3. Histopatologia 4. Diagnóstico 5. Câncer de mama I. Santos, Fernando Leandro dos, orient. II. Pinheiro Junior, José Wilton, coorient. III. Título

CDD 636.089

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO

PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA VETERINÁRIA

CARACTERIZAÇÃO HISTOPATOLÓGICA E ANÁLISE DOS FATORES DE RISCO ASSOCIADOS AS NEOPLASIAS MAMÁRIAS EM CADELAS NA REGIÃO METROPOLITANA DO RECIFE – PERNAMBUCO

Dissertação elaborada por

INGRID CAVALCANTI PASCOAL

Aprovada em 10 de fevereiro de 2017.

BANCA EXAMINADORA

Prof. José Wilton Pinheiro Junior

Coorientador – Departamento de Medicina Veterinária da UFRPE

Prof[a]. Andréa Alice da Fonseca Oliveira

Departamento de Medicina Veterinária da UFRPE

Prof[a]. Márcia de Figueiredo Pereira

Departamento de Medicina Veterinária

Dedico essa dissertação aos mestres que me orientaram, à minha família, e amigos que me apoiaram, ao meu melhor amigo e namorado, Vinícius, por fim, dedico a todos os tutores e animais que me permitiram participar de sua trajetória.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, afinal, ele me concedeu a oportunidade de existir e estar encarnada, para dessa maneira buscar trilhar o caminho da evolução sempre amparada pela sua misericórdia e amor.

Agradeço também a minha família – tanto a consanguínea como a de coração, por acreditar e apoiar minhas escolhas, em especial a profissional. Obrigado pelo amor, carinho, dedicação e confiança! E em especial a minha irmã Juliana pela presença constante nos momentos de cansaço, abuso e sono, sempre regrados a um café forte.

Ao meu orientador – professor Fernando Leandro dos Santos, e coorientador professor José Wilton Pinheiro Júnior, meus queridos "pais acadêmicos", registro o meu muito obrigado por confiarem em meu potencial e pela responsabilidade da qual me fizeram portadora. E a todos os professores da Área de Patologia da UFRPE, em especial à professora Márcia de Figueiredo Pereira, dedico meu carinho e um agradecimento enorme, sem o suporte diário de todos vocês, os trabalhos na patologia seriam incrivelmente mais complexos, e não só pelo âmbito acadêmico, afinal, formamos uma "grande família patológica muito unida e também muito ouriçada". E à professora Andréa Alice da Fonseca Oliveira, minha querida "mãe acadêmica", deixo um enorme abraço e toda minha admiração, tanto pela profissional que ela é, como pela pessoa ética e responsável que esteve sempre ao meu lado em todos os aperreios surgidos ao longo dessa trajetória.

À Área de Patologia agradeço por ser o melhor local de toda uma instituição para se trabalhar, graças à equipe que a compõe! Patológicos ("galerosos") vocês estarão sempre no meu coração, nas minhas risadas e nos melhores memes já criados no mundo! Obrigado por tornarem a rotina de trabalho tão leve e prazerosa. Melina Barreto, Sandra Maria, Amanda de Deus, Mariana Lumack, Mariana Albuquerque, Amanda Castro, Saulo Félix, Órion Pedro, Pedro Paulo, Renan Barbosa, Thiago Barcellos, Vívian França, Isabel Greco, Emanuela Mesquita, Grasiene Menezes, Jéssica Bandeira, Renato, Raíssa e Natália, levarei vocês sempre no coração. E também meu querido "irmão acadêmico", Júnior Mário Baltazar, por preencher o laboratório com sua alegria que é estatisticamente imensurável e risadas inconfundíveis!

À UFRPE, obrigado pela acolhida, obrigado pelos desafios, pelos perrengues, pelo aprendizado, pela formação profissional e pessoal. Guardarei os anos aí passados com bastante felicidade em minha memória.

Meu agradecimento também se estende aos funcionários da UFRPE (Campus Dois Irmãos), em especial à Lana Bezerra, Vera Pereira e Cleide – obrigado pelo apoio técnico e humano.

A todas as instituições particulares que me cederam a oportunidade de realizar minha pesquisa, obrigada pela recepção, compreensão, incentivo e acolhida.

Ao CNPq pela bolsa que subsidiou o desenvolvimento deste estudo.

Aos meus amigos preciso dedicar um imenso obrigado, por permanecerem ao meu lado, nos momentos bons e naqueles em que fui insuportável... vocês sobreviveram!! Naiara Nascimento (minha querida irmã mais provida de melanina), Gabriela Moura, Priscila Germany, Brena Pessoa, Aguinaldo Santos, que vocês que estiveram próximos nessa fase, possam permanecer por muito tempo ao meu lado. Aos amigos da Casa dos Humildes, obrigado por todo o aprendizado, amor e oportunidade de servir, que tal amizade possa perdurar por toda nossa existência. Ao meu teimoso, querido, paciente e inigualável namorado, Vinícius Miranda César, obrigado por estar ao meu lado, pelo incentivo, apoio e até pelos puxões de orelha, enfim, obrigado por ser uma marmota e tornar essa vida mais engraçada e divertida.

Agradeço imensamente a todos os tutores que concordaram em compartilhar parte de sua história e a de seus companheiros animais com minha pesquisa, em um momento tão delicado, sem essa colaboração tal estudo não teria sido possível.

A todos os animais que me deram a honra de sua convivência e amor, muito obrigado por me mostrarem o valor de uma amizade desinteressada e o exemplo do amor acima de interesses, graças a vocês posso afirmar que estou me tornando um ser humano melhor.

Por fim, quero agradecer a todos que direta ou indiretamente colaboraram para realização desse trabalho, sem cada um de vocês não teria obtido êxito.

A verdadeira liberdade, em suma, é intelectual; reside no poder do pensamento exercitado, na capacidade de virar as coisas ao avesso, de examiná-las deliberadamente, de julgar se o volume e espécie de provas em mãos são suficientes para uma conclusão e, em caso negativo, de saber onde e como encontrar tais evidências. [...] Cultivar a atividade exterior irreflexiva e sem peias é favorecer a escravidão, pois a pessoa assim educada fica à mercê de seus apetites, de seus sentidos e das influências exteriores.

John Dewey

Jamais considere seus estudos como uma obrigação, mas como uma oportunidade invejável para aprender a conhecer a influência libertadora da beleza do reino do espírito, para seu próprio prazer pessoal e para proveito da comunidade à qual seu futuro trabalho pertencer.

Albert Einstein

RESUMO

Objetivou-se com este estudo realizar análise histopatológica de lesões tumorais mamárias, bem como identificar os fatores de risco associados com a gênese dessas lesões em cadelas na Região Metropolitana do Recife, Pernambuco. Para isso, realizou-se estudo epidemiológico tipo caso-controle não pareado monocaudal. Foram avaliados 56 casos e 112 controles procedentes do Hospital Veterinário (HOVET), no Departamento de Medicina Veterinária (DMV) do *campus* da Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE), e clínicas particulares localizadas na Região Metropolitana do Recife. Para a observação dos fatores de risco associados aos tumores mamários, realizou-se análise univariada e, posteriormente, uma análise de regressão logística, considerando como variável dependente o resultado histopatológico. Foram confirmados 52 casos de neoplasias, sendo 96,2% malignas. Os tipos histológicos mais frequentes foram o carcinoma em tumor de mama misto (21,2%) e os carcinoma sólido e carcinoma tubular (17,3%). Os fatores de risco identificados associados tumores mamários foram: variações no ambiente – moradia na cidade (*OR* 30,6); variações na dieta (*OR* 11,2); tintas e solventes (*OR* 8,7); ausência de uso de medicamentos para controle de ectoparasitas (*OR* 5,4); variações no estilo de vida (acesso ao entorno da residência) (*OR* 4,2). Pode-se concluir, que é necessário haver um acompanhamento diferenciado as cadelas idosas, tanto no que concerne à alimentação, como nas consultas médico veterinárias, que deverão ser periódicas. Tornando-se necessário uma maior atenção com as cadelas jovens, para se estabelecerem medidas que visem a prevenção à exposição aos fatores de risco para surgimento dos tumores mamários na senilidade das cadelas.

Palavras-chave: cães, epidemiologia, histopatologia, diagnóstico, câncer de mama.

ABSTRACT

The present research aimed to perform a histopathological study of mammary tumors, and identify the risk factors that can be associated with the genesis of this neoformations, in the female dogs from the Metropolitan Region of Recife, Pernambuco. The performed epidemiological study belongs to control-case type unpaired monocaudal. 56 cases and 112 controls evaluated, came from Veterinary Hospital (HOVET) of the Veterinary Medicine Department (DMV) from the campus of the Federal Rural University of Pernambuco (UFRPE) and private veterinary clinics from the studied region. A univariate analysis performed to the analysis of the risk factors associated with mammary tumors, and subsequently, a logistic regression who considered as a dependent variable the results from the histopathology. Of the 52 confirmed cases of mammary tumors, 96.2% were malignant. Among the most prevalent histological types identified are carcinoma in a mixed tumor (21.2%), the solid carcinoma and tubular carcinoma (17.3%). The risk factors that had outstanding position were environment variations — to live in the city (OR 30.6); variations in the diet (OR 11.2); paints and solvents (OR 8.7); drug's lack of use to control ectoparasites (OR 5.4); variations in the lifestyle (environment accessibility near of the house) (OR 4.2). Thus, older female dogs need veterinary medical follow-up regularly, and is important prevent exposure the young female dogs to risk factors associated with emergence of mammary tumors.

Keywords: Breast cancer, diagnostic, dogs, epidemiology, histopathology.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Frequência dos tipos histológicos nos tumores mamários em cadelas na Região Metropolitana do Recife, 2016 46

Tabela 2. Análise dos fatores de risco para tumores mamários em cadelas relacionados a faixa etária, porte e alimentação, na Região Metropolitana do Recife, 2016 47

Tabela 3. Análise dos fatores de risco para tumores mamários em cadelas relacionados aos aspectos reprodutivos, na Região Metropolitana do Recife, 2016 48

Tabela 4. Análise dos fatores de risco para tumores mamários em cadelas relacionados ao contato com cigarro e poluição ambiental na Região Metropolitana do Recife, 2016..... 49

Tabela 5. Análise dos fatores de risco para tumores mamários em cadelas relacionados à exposição a agentes químicos e a radiação X, na Região Metropolitana do Recife, 2016..... 51

LISTA DE ANEXOS

ANEXO I – Normas da Revista Veterinary and Comparative Oncology 67
ANEXO II – Licença do Cômite de Ética no Uso de Animais (CEUA)..... 73

LISTA DE APÊNDICES

APÊNDICE I – Questionário para avaliação dos fatores de risco associados aos tumores mamários 74

APÊNDICE II – Termo de consentimento e autorização aplicado aos tutores 78

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 14

2 OBJETIVOS 16

2.1 Objetivo geral 16

2.2 Objetivo específico 16

3 REVISÃO DE LITERATURA 17

3.1 Tumores 17

3.1.2 Etiopatogenia dos tumores..... 20

3.2 Tumores mamários 21

3.2.1 Epidemiologia dos tumores mamários 23

3.2.2 Diagnóstico dos tumores mamários..... 28

4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 30

5 ARTIGO CIENTÍFICO..... 36

5.1 Perfil Epidemiológico dos Tumores Mamários Caninos na Região Metropolitana de Recife –PE 37

6 ANEXO 67

7 APÊNDICE 74

1 INTRODUÇÃO

Na medicina veterinária, as neoplasias mamárias caninas ou tumores mamários caninos (TMC) possuem importância clínica e epidemiológica, por isso são objetos de investigação, tanto pela elevada prevalência, sobretudo dos tumores malignos, por exercerem influência no tratamento e prognóstico das pacientes, como por servirem de modelo para o estudo dos mesmos em mulheres (SILVA; SERAKIDES; CASSALI 2004; CAVALCANTI; CASSALI 2006; ANDRADE et al. 2010; ESTRELA-LIMA et al. 2010; MARTINS; FERREIRA 2003).

Nas fêmeas da espécie humana, as neoplasias mamárias, também denominadas tumores mamários (TM) causam grande impacto para a saúde pública. Esse fato é constatado pelos estudos existentes sobre prevenção e diagnóstico precoce, tendo em vista uma diminuição da morbidade e mortalidade relacionadas a esse tumor (HUMPHREY et al. 2002).

Como os TM em cadelas e mulheres possuem similaridades genéticas, biológicas, clínicas e epidemiológicas, torna-se possível também a utilização de modelos de estudos aplicados as mulheres às cadelas, bem como as pesquisas nas cadelas podem ser utilizadas como padrão comparativo experimental (SCHNEIDER; DORN; TAYLOR 1969; PELETEIRO 1994; CASSALI 2000; MISDORP 2002; RIVERA; VON EULER 2011).

O diagnóstico das neoplasias deve ser subsidiado por uma avaliação física pormenorizada, associada a anamnese direcionada, acompanhada de exames complementares, possibilitando o correto estadiamento do paciente oncológico (FERREIRA 2014).

Para escolha do tratamento, devem ser levados em consideração o tipo histológico tumoral, o comportamento biológico e o estadiamento clínico do paciente, para que assim seja possível estabelecer um prognóstico e um plano de tratamento – o qual poderá ser uni ou multimodal; ou seja, por combinação ou não de diferentes tratamentos (NELSON; COUTO 2006).

Como a etiologia das neoplasias é multifatorial, envolve a participação de componentes genéticos, hormonais, nutricionais e ambientais, é necessário estudo aprofundado a respeito daqueles fatores envolvidos, de modo que se adotem medidas preventivas à exposição a eles (HENDERSON; FEILGELSON 2000; SILVA; SERAKIDES; CASSALI 2004; UVA et al. 2009; ANDRADE et al. 2010).

Por meio desta pesquisa, objetivou-se realizar estudo histopatológico das lesões tumorais mamárias, assim como identificar os fatores de risco relacionados com os tumores mamários em cadelas na Região Metropolitana de Recife, Pernambuco.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Caracterizar os tumores mamários histopatologicamente e avaliar os fatores de risco associados aos tumores mamários em fêmeas da espécie canina.

2.2 Objetivos Específicos

- Estabelecer os aspectos histopatológicos dos tumores mamários de cadelas, no que diz respeito à histogênese e ao comportamento biológico;
- Determinar, microscopicamente, as principais características estromais dos tumores da glândula mamária canina;
- Analisar quais fatores de risco estão associados aos tumores mamários em cadelas no município de Recife, Pernambuco.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Tumores

Tumor (do latim *tumore* = inchaço), que possui como sinônimo, neoplasia (do grego *neos* = novo e *plasis* = forma), ou neoplasma (do grego *neos* e *plasma* = obra), pode ser definido como um grupamento de células que escaparam do controle dos mecanismos homeostáticos do organismo, caracterizando-se por uma proliferação descontrolada e contínua, independentemente de estímulo (BOSTOK; OWEN 1975; SANTOS 1978; JONES; HUNT; KING 2000).

Os tumores se enquadram nas afecções mais comuns e de graves conotações para os seres humanos. Os animais de companhia também são susceptíveis e, por apresentarem uma maior longevidade, desenvolvem processos neoplásicos mais frequentemente (WITHROW; VAIL 2007).

A carcinogênese se inicia a partir de uma célula ou grupo de células que ao passarem por mutações genéticas – que serão transmitidas – tornam-se não responsivas aos mecanismos que regulam o crescimento, diferenciação e morte celular. Destaca-se que, em sua grande maioria, os genes comprometidos são os proto-oncogenes ou genes supressores tumorais (THOMSON 1983; ETTINGER; FELDMAN 2004; MCGAVIN; ZACHARY 2009).

O crescimento celular e a diferenciação são processos vitais para todos os seres vivos. Esse crescimento é o responsável pela formação e renovação dos tecidos que compõem os organismos, pois, a maioria dos tecidos e órgãos se encontra em constante divisão celular para renovação das células que sofreram envelhecimento; ou seja, a replicação celular é um processo vital para as atividades do organismo vivo. Contudo, essa atividade deve seguir um controle rígido para que não surjam proliferações celulares anormais, já que uma das principais características das neoplasias é a proliferação celular constitutiva (manifestando-se continuamente e sem regulação) (BRASILEIRO FILHO 2006).

A diferença entre as células normais e as neoplásicas de mesma origem, relaciona-se à ausência de diferenciação terminal, uma vez que possuem características biológicas semelhantes (NELSON; COUTO 2006). As células neoplásicas multiplicam-se indefinidamente, sem que exista necessidade para essa proliferação, tanto do ponto de vista morfológico, como funcional (SANTOS 1978). Com relação à velocidade de

crescimento, esta varia consideravelmente entre diferentes tipos de tumores (THOMSON 1983).

O desenvolvimento de um tumor resulta de uma série complexa de eventos em nível genômico, todavia, as células neoplásicas diferem das normais nos seguintes aspectos: habilidade de crescimento autossuficiente; insensibilidade aos sinais naturais que impedem o crescimento; capacidade de escapar da apoptose; potencial de replicação sem limites; promoção de angiogênese aumentada; capacidade de invasão a tecidos adjacentes; e desenvolvimento de metástases (FOALE; DEMETRIOU 2011).

O ciclo celular é constituído das fases: G_1 – síntese do RNA e proteínas; S – é a fase de síntese do DNA; G_2 – compreende o segundo período de síntese do RNA e proteínas; e M – mitose. As células quiescentes encontram-se no G_0, no tecido adulto, a maioria das células nesse estado de repouso é incapaz de participar do ciclo celular, somente o fazendo quando estimuladas por fatores extrínsecos (MCGAVIN; ZACHARY 2009; FOALE; DEMETRIOU 2011).

O conhecimento do ciclo celular também é importante para a escolha do melhor tratamento a ser adotado. Isto porque alguns medicamentos quimioterápicos, por exemplo, podem atuar danificando o DNA, prevenindo, então, a replicação celular e induzindo a apoptose, ou podem interferir em uma fase específica do ciclo, visto que as células em divisão ativa são mais sensíveis a danos no DNA (FOALE; DEMETRIOU 2011).

Nos tecidos adultos, o tamanho da população celular é determinado pela taxa relativa da proliferação, diferenciação e morte celular. A população celular é controlada por sinais que podem tanto estimular como inibir a proliferação. Essa proliferação pode ser estimulada em condições fisiológicas ou patológicas, por exemplo: a proliferação que ocorre no epitélio mamário durante a lactação é fisiológica; no âmbito patológico, uma hiperplasia pode levar à proliferação do tecido mamário. A diferenciação celular também influi no tamanho da população celular e no seu potencial proliferativo. Quanto à apoptose – morte celular, a mesma pode ser classificada como um processo fisiológico necessário à regulação da homeostase tecidual (MCGAVIN; ZACHARY 2009).

São os proto-oncogenes os genes responsáveis pela regulação dos sinais externos que estimulam o crescimento e a diferenciação celular (ETTINGER; FELDMAN 2004; MCGAVIN; ZACHARY 2009). Os proto-oncogenes são responsáveis pela codificação

de produtos envolvidos em diversas vias e incluem moléculas, como os fatores de crescimento e seus receptores, reguladores do ciclo celular, proteínas de ligação ao DNA, fatores de transcrição, proteínas quinases e outras (MCGAVIN; ZACHARY 2009). Em células normais, a expressão desses genes é bem regulada, possibilitando, assim, o controle coordenado das funções celulares, incluindo-se a expressão gênica, a síntese de DNA e o metabolismo celular. Contudo, ao sofrerem mutações, eles se tornam oncogenes, podendo ser anormalmente ativados e induzir um crescimento neoplásico (ETTINGER; FELDMAN 2004; MCGAVIN; ZACHARY 2009).

Em relação ao comportamento biológico, os tumores benignos não invadem o tecido vizinho e, em geral, não produzem metástase para outras localizações anatômicas (MCGAVIN; ZACHARY 2009). Estes tumores possuem a morfologia típica do tecido de origem, crescimento circunscrito – devido à presença de uma cápsula limitando-os perifericamente; crescimento expansivo e, em geral, lento; no que diz respeito às metástases, encontram-se ausentes; a recidiva é rara; a população celular é bem diferenciada; o estroma é habitualmente abundante. Podendo traduzir graves transtornos clínicos devido à localização, ou por produção excessiva de hormônios (BOSTOK; OWEN 1975; JONES; HUNT; KING 2000).

Enquanto os tumores malignos usualmente são pleomórficos, de diferenciação imperfeita com inúmeras figuras de mitoses, modo de crescimento é rápido, infiltrativo e também expansivo, sendo a invasão de vasos comum. As metástases, em geral, ocorrem; o estroma, geralmente, é escasso, e a recidiva é frequente. São de consequências clínicas graves como devido ao crescimento infiltrativo e produção de metástases (BOSTOK; OWEN 1975; JONES; HUNT; KING 2000; MCGAVIN; ZACHARY 2009).

De modo geral, os tumores comprometem as funções dos tecidos e órgãos onde se situam, bem como de órgãos adjacentes por possuírem a capacidade de se expandirem além dos limites anatômicos normais. Afinal, essa proliferação descontrolada pode exercer compressão sobre estruturas próximas e, embora essas células ainda possuam, mesmo que em grau variável, uma semelhança morfológica e funcional com as células hígidas, elas irão substituir o tecido funcional normal ao se infiltrarem nele, impedindo os órgãos de desempenharem seu papel corretamente (THOMSON 1983; JONES, HUNT; KING 2000; MCGAVIN; ZACHARY 2009).

A metástase é um processo complexo, que requer a invasão da matriz extracelular, a entrada em vasos linfáticos e sanguíneos, o extravasamento das células tumorais e a

colonização do sítio metastático, sendo o problema mais temível para o prognóstico do paciente (ETTINGER; FELDMAN 2004; MCGAVIN; ZACHARY 2009). Caracteriza-se por um mecanismo de várias etapas, que envolve inúmeras interações entre células tumorais malignas e os componentes dos tecidos hígidos dos portadores. Deve haver o destacamento destas células do tumor primário, invasão de vasos linfáticos e sanguíneos, sobrevivência das células na circulação, adesão ao endotélio vascular no órgão onde irão se instalar, saída dos vasos nesse órgão, proliferação no órgão invadido e indução da angiogênese para a nova colônia tumoral e desenvolvimento de tumores secundários. Existe a formação de uma nova lesão tumoral a partir da primeira, contudo, não há continuidade entre essas lesões, nem comunicação direta com o local primário (MOULTON 1961; MOULTON 1978; THOMSON 1983; BRASILEIRO FILHO 2006).

Uma vez que se estabeleça a suspeita da presença de processo tumoral por meio do exame clínico, é imprescindível que se busque identificar o tecido de origem, bem como se conhecer o comportamento biológico do tumor, isto é, se é benigno ou maligno, com o auxílio de métodos de diagnóstico complementares. A partir do comportamento biológico, o clínico estabelecerá o prognóstico do paciente (MOULTON 1961; THOMSON 1983).

3.1.1 Etiopatogenia

Assim como nos seres humanos, a etiopatogenia dos tumores em cães frequentemente envolve fatores genéticos e os fatores de risco (FR) ambientais (MOORE 2007). As alterações que determinam o surgimento dos tumores têm origem genética, incluindo tanto alterações transmitidas nas sequências da linhagem germinativa presentes em todas as células do organismo como alterações somáticas que podem se acumular nas células individuais e nos tecidos do corpo (WITHROW; VAIL 2007; MCGAVIN; ZACHARY 2009).

Além de fatores genéticos, já se comprovou que fatores ambientais, exposição a agentes físicos e substâncias químicas variadas e também agentes biológicos – como alguns vírus – possuem papel decisivo no aparecimento dos tumores em seres humanos (BRASILEIRO FILHO 2006) e nos animais (WITHROW; VAIL 2007). Nos seres humanos, a etiologia dos TM engloba uma interação entre diversos FR, o que gera uma dificuldade de estudo e cálculo da contribuição de cada um desses fatores, já que o

isolamento dessas variáveis é bastante complexo (GOMES et al. 1996; MAGUIRE; KALLACHE 1996).

O modelo utilizado para definir as bases genéticas tumorais é o Modelo de Iniciação, Promoção e Progressão (IPP), que permite a compreensão do caráter progressivo e sequencial das mutações que dão origem ao tumor (WITHROW; VAIL 2007).

Na iniciação, uma mutação genética irá dotar uma célula somática com um potencial replicativo, de crescimento e de sobrevivência ilimitado. Essa única alteração não é suficiente para dar origem a um tumor, pois a célula irá permanecer limitada pelos fatores ambientais. Ocorre, então, a promoção, que é uma segunda mutação, ou uma série de mutações, que dotará a célula com capacidade de competir com as células vizinhas. Há o crescimento dessa célula e resposta a um estímulo seletivo, os quais podem ser denominados de agentes promotores, que levaram à proliferação celular. A terceira série de mutações irá reforçar o potencial de invasão, destruição dos tecidos e metástase, culminando com a doença clínica – progressão (WITHROW; VAIL 2007; MACGAVIN; ZACHARY 2009).

Brasileiro Filho (2006) e Withrow e Vail (2007), com base em seus estudos, destacam a importância do modelo IPP para a compreensão genética da evolução do processo tumoral. Contudo, ressaltam que nenhum gene em especial é universalmente responsável por essa transformação celular; ao invés disso, muitos genes contribuem para a sua origem e progressão, explicando, assim, sucintamente a carcinogênese.

3.2 Tumores mamários

As glândulas mamárias são glândulas cutâneas modificadas, que estão funcionalmente relacionadas aos órgãos genitais, sendo consideradas como associadas aos mesmos. A pele que reveste essas glândulas é delgada, pigmentada, quase desprovida de pelos e contém numerosas glândulas sebáceas e sudoríparas (SISSON; GROSSMAN 1972).

Os tumores mamários caninos (TMC), ou neoplasias mamárias caninas se apresentam comumente na forma de nódulos circunscritos de tamanho e consistência variáveis; à palpação, apresentam mobilidade. Podem ser associadas à ulceração da pele e reações inflamatórias locais. Vários nódulos podem ser observados em uma mesma

glândula mamária ou podem envolver múltiplas glândulas mamárias, e ser de diferentes tipos histológicos (KURZMAN; GILBERTSON 1986; MISDORP et al. 1999).

Os TM se caracterizam como um grupo diverso, sendo composto, principalmente, pelos tumores epiteliais e mioepiteliais. Já os nódulos no estroma, tais quais o fibrossarcoma e o osteossarcoma, são menos comuns, embora mais agressivos e metastáticos (MCGAVIN; ZACHARY 2009).

Na embriologia da glândula mamária, existe uma associação entre o epitélio e o mesênquima. Em geral, as neoplasias são combinações de estroma e epitélio, sendo denominadas adenomas complexos, por apresentarem componentes epiteliais e mioepiteliais, havendo ainda as neoplasias mistas mamárias, que além desses elementos apresentam também em sua constituição cartilagem e osso (MCGAVIN; ZACHARY 2009).

O estudo e a adoção de parâmetros como conhecimento do comportamento biológico, a evolução, a avaliação dos fatores preditivos, tais como a morfologia e as alterações genéticas, permitirão o sucesso das terapias que promovam a redução da recorrência tumoral e um aumento na sobrevida global (CASSALI 2013).

Nos cães, com relação à classificação histológica, o tumor mais frequente é o tumor mamário misto, geralmente, benigno. Os carcinomas também são relativamente comuns, embora adenomas, sarcomas e carcinossarcomas sejam diagnosticados com menos frequência. Histologicamente, os tumores malignos em cães representam cerca de 50% do número total. Contudo, as metástases não ocorrem em todos esses casos. Os TMC aparecem com mais frequência nas duas glândulas mamárias abdominais quando comparadas às glândulas torácicas (BOSTOCK; OWEN 1975).

Com relação à etiologia dos TMC, existe o envolvimento de vários fatores, como os de origem genética, hormonal e ambiental (FELICIANO et al. 2012). Dentre os diversos fatores associados ao surgimento de TM em animais domésticos, podem ser citados a nutrição, a ovariossalpingohisterectomia (OSH), os fatores genéticos e os agentes carcinógenos ambientais, sendo chamados de FR. Todavia, é necessário saber que a exposição a um ou mais FR não é determinante para o desenvolvimento de um TM, do mesmo modo que a exposição ao FR pode não ser responsável pelo desencadeamento da carcinogênese (MOORE 2007).

3.2.1 Epidemiologia dos tumores mamários

Em mulheres, já se estabeleceu que o principal FR para a ocorrência dos TM é a idade avançada. Contudo, outros fatores também participam da etiologia dos TM, tais como os fatores hormonais endógenos e exógenos, a hereditariedade, os fatores dietéticos e sociodemográficos (PAIVA et al. 2002).

Podem ser citados como exemplos de FR já considerados em estudos envolvendo seres humanos a dieta, a exposição à radiação ionizante, o consumo moderado de álcool e a exposição a inseticidas organoclorados (WESSELING et al. 1999; BRADY-WEST; GRAHAM 2000; DUELL et al. 2000; HEGG 2000; MCPHERSON; STEEL; DIXON 2000). Nos fatores dietéticos já estudados, observou-se que dietas ricas em proteínas diminuem a suscetibilidade às neoplasias (MCGAVIN; ZACHARY 2009).

A identificação dos FR associados ao surgimento dos TM encontra-se ainda em desenvolvimento na epidemiologia veterinária e oncologia (MOORE 2007). Logo, a aplicação da epidemiologia e histopatologia consolida informações que auxiliam a definição do prognóstico das pacientes e também o estabelecimento de fatores de risco. Por exemplo, isso acontece ao mostrar a elevada frequência de tumores malignos em animais idosos (GUNNES; BORGE; LINGAAS 2015), subsidiando a conclusão de diagnósticos e também o desenvolvimento de planos de tratamento (ROCHA; CARVALHO; CORREIA 2016).

Os TM estão entre os mais comuns nos cães – sendo a espécie doméstica com uma incidência anual estimada em 198/100.000 (SANTOS; ALESSI 2010) –, superadas apenas pelas neoplasias cutâneas (JONES; HUNT; KING 2000; MCGAVIN; ZACHARY 2009). Estudos realizados indicam uma taxa de incidência anual de 198 por 100.000, onde os TMC representam de 25 a 50% de todas os tumores nas cadelas (JONES; HUNT; KING 2000; ARGYLE; BREARLEY; TUREK 2008).

Nos animais, em geral, há um acometimento maior dos idosos. A média de surgimento dos TM nos cães é de 10 a 11 anos, sendo raros em cães com menos de 5 anos e, quando presentes, em sua maioria, são benignos (KURZMAN; GILBERTSON 1986; ARGYLE; BREARLEY; TUREK 2008). Alguns FR já foram considerados, como a castração de animais jovens, verificando-se que fêmeas não castradas ou fêmeas submetidas a OSH tardia apresentam uma maior prevalência de tumores mamários (JONES; HUNT; KING 2000; MCGAVIN; ZACHARY 2009).

Algumas neoplasias necessitam do suporte endócrino (KUMAR; ABBAS; ASTER 2008) para que haja a promoção das células tumorais – as quais, nesses casos, são hormônios dependentes (FONSECA; DALECK 2000). Como os hormônios – sejam endógenos ou exógenos – participam estimulando a proliferação celular, no caso de escaparem ao controle do organismo, levam à predisposição das alterações genéticas (HENDERSON; FEIGELSON 2000).

Os TMC são mais comumente diagnosticados em fêmeas da espécie canina não castradas (WITHROW; VAIL 2007) – 2/1000 cadelas estão em risco (ARGYLE; BREARLEY; TUREK 2008). Como os hormônios endógenos agem estimulando a proliferação celular a cada ciclo estral, estudos que observaram a relação entre a castração e a incidência de TMC evidenciaram que nas áreas em que a OSH não faz parte da prática médico-veterinária essa incidência é mais alta a medida que os animais envelhecem (PEREZ et al. 2000). Assim, a incidência de tumores malignos e benignos tem relação com o aumento da expectativa de vida e com o uso contínuo de progestágenos, sendo diminuída pela realização da OSH em animais jovens (WITHROW; VAIL 2007).

Estudos experimentais já comprovaram que os progestágenos são relacionados ao desenvolvimento de neoplasias mamárias nos cães (STOVRING; MOE; GLATTRE 1997). Quanto aos progestágenos exógenos – ou seja, sintéticos, utilizados para controle do estro –, pertencem à classe dos hormônios esteroides. Nos cães e gatos, levam ao estímulo da produção local do hormônio de crescimento. Sendo assim, são de suma importância para o desenvolvimento da glândula mamária e de sua involução – acontecimentos relacionados às fases do ciclo estral. Frente a um elevado índice de proliferação celular, há a potencialização de que ocorram falhas, elevando-se, assim, o risco de neoformações malignas e a promoção do crescimento tumoral, acontecimentos associados à inibição da apoptose (MOL et al. 1997).

De acordo com Silva et al. (2004), a progesterona, apesar de não atuar diretamente na carcinogênese mamária, aumenta o número de receptores de estrógeno nas células; fato que demonstra a participação dos hormônios sexuais na iniciação ou promoção da carcinogênese na glândula mamária (TORÍBIO et al. 2012).

O uso do acetato de medroxiprogesterona aumenta a suscetibilidade a uma neoplasia (MCGAVIN; ZACHARY 2009). Os progestágenos empregados para supressão do estro são conhecidos por determinarem alterações hiperplásicas e também neoplásicas nas glândulas mamárias dos pequenos animais. Em geral, são diagnosticadas neoplasias

mamárias benignas em cerca de 70% de cadelas com tratamento prolongado com esses fármacos (NELSON; COUTO 2006).

O tempo de prenhez, a idade da primeira cria e o número de filhotes nascidos, não possuem estudos relacionando-os como FR para o desenvolvimento dos TM, nem com o comportamento tumoral destes (SCHNEIDER; DORN; TAYLOR 1969; ELSE; HANNANT 1979). Ribas et al. (2012) observaram em seu estudo que cios irregulares e pseudociese faziam parte do histórico das cadelas diagnosticadas com TM.

Em relação às raças, os Poodles foram reportados com a maior incidência de neoplasias mamárias (BRODEY; GOLDSCHMIDT; ROSZEL 1983), seguidos pelos Fox Terriers, Boston Terriers e Cocker Spaniels (MITCHELL et al. 1974); os Chihuahuas e Boxers têm um risco diminuído, bem como os cães mestiços (COHEN et al. 1974). Desse modo, observa-se que a incidência das neoplasias mamárias varia entre algumas raças (BRODEY; GOLDSCHIMIDT; ROSZEL 1983), já tendo sido destacado que condição de raça pura aumentaria a predisposição a essas neoplasias (MCGAVIN; ZACHARY 2009). Estudos de prevalência de TM na espécie canina observaram que os animais sem raça definida (SRD) totalizaram 52,2% dos acometidos; seguidos pela raça Poodle com 13%; Dachshund e Boxer com 7,3%; Fila Brasileiro e Pinscher, 4,3%; Rottweiler com 2,9%; Pastor Belga, Labrador, Cocker e Pit Bull todos com 1,4% (BOSCO; BRANCALIONE; ZILIOTTO 2010).

Como ainda existe a necessidade de estudos aprofundados sobre a predisposição genética relacionada às raças, Toríbio et. al. (2012) concluíram, em seu estudo, que na área avaliada houve uma frequência elevada de neoplasias diagnosticadas em animais da raça Poodle e SRD, devido a tais animais serem os mais encontrados nessa dada área geográfica.

Estudos sobre as neoplasias nos animais domésticos corroboram a ideia de que os FR hereditários são relevantes no desenvolvimento dessa patologia. Algumas raças, tais como Golden Retriever, Boxer e Bernese Mountain Dog, são mais propensas ao aparecimento de neoplasias – levando-se em consideração a área estudada (os Estados Unidos da América) – em detrimento de outras raças, suscitando a discussão de que certas características genéticas, como a combinação de genes, ou mesmo um único gene, presente em tais raças, contribuiriam para uma ocorrência significativa de neoplasias dentre tais animais. Assim, abre-se a oportunidade de desenvolvimento de pesquisas

aprofundadas sobre as características moleculares para a compreensão de quais fatores genéticos estão envolvidos nas mutações (MERCK VETERINARY MANUAL 2016).

Contudo, é importante considerar que os eventos que antecedem o surgimento das neoplasias nem sempre são determinados por mutações genéticas, podendo, ao invés disso, ser causados por mudanças epigenéticas; ou seja, aquelas que ocorrem no fenótipo, sem necessariamente afetar o genótipo (WITHROW; VAIL 2007). Nas neoplasias, há um acúmulo de erros genéticos e epigenéticos, que promovem a mutação de uma célula normal – responsiva aos mecanismos de homeostase do organismo – em células que ganham autonomia frente a tais mecanismos, tornando-se não responsivas aos mesmos, culminando com células capazes de metastatizar para outros sítios (RODENHISER; MANN 2006).

A regulação epigenética do gene controla modificações que também contribuem para o desenvolvimento das neoplasias. Ao se compreender como essas alterações ocorrem, tanto no silenciamento como na ativação de genes, se torna possível a criação de modelos para o tratamento dessas neoplasias (MULLER; PRADO 2008).

Na medicina humana, embora existam fatores genéticos catalogados, os estudos continuam a ser ampliados, sendo a epigenética um dos segmentos que poderá complementar as informações para o estabelecimento não só de tratamentos, mas também da medicina preventiva às neoplasias (PRAY 2004). Os fatores ambientais têm relação com o aparecimento de certos tipos específicos de neoplasias, tais como a exposição ao tabaco, que comprovadamente se relaciona com o surgimento de neoplasias do sistema respiratório (NATIONAL CANCER INSTITUTE; NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH; NATIONAL INSTITUTE OF ENVIRONMENTAL HEALTH SCIENCES 2003).

Desde a domesticação dos animais, estes passaram a ser expostos aos mesmos contaminantes ambientais que seus tutores. Agrega-se a isso o fato de que muitos animais passam a maior parte de suas vidas confinados ao ambiente doméstico, sendo necessária a busca da eliminação da exposição desses a carcinógenos ambientais conhecidos, tais como pesticidas, carvão, aquecedores de querosene (levando-se em consideração a área onde residam), herbicidas, amianto e radiação (MOORE 2007).

Já se evidenciou, por meio de estudos experimentais com animais, que fatores dietéticos estão implicados na etiologia das neoplasias em humanos – *verbi gratia*, a

ingestão de gordura em excesso, pode promover a carcinogênese. Contudo, apenas alguns tipos neoplásicos serão afetados por esses fatores extrínsecos, a exemplo dos TM, que são neoplasias hormônio-dependentes. Além disso, variações na dieta, como quantidade de proteínas, vitaminas e também minerais, acima dos níveis recomendados para uma nutrição adequada, influenciam na gênese e crescimento neoplásicos (CAROLL 1975).

Do mesmo modo que a dieta poderia colaborar para o surgimento de uma neoplasia, a mesma pode atuar auxiliando na prevenção, por exemplo, por meio da ingestão de frutas e vegetais. É possível adotar um estilo de vida alimentar menos danoso ao organismo (NATIONAL CANCER INSTITUTE; NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH; NATIONAL INSTITUTE OF ENVIRONMENTAL HEALTH SCIENCES 2003).

Em um estudo de caso-controle, no qual foi realizado o controle da alimentação de cães da raça Labrador Retriever, tendo sido realizado o acompanhamento ao longo da vida desses animais, observou-se que o grupo com uma alimentação restrita apresentou uma estimativa de vida mais longa. Além disso, mesmo havendo uma prevalência semelhante de neoplasias, a idade média de surgimento foi de dois anos mais tarde no grupo de alimentação controlada (MOORE 2007).

Ainda sobre a alimentação, já se evidenciou que fêmeas caninas acima do peso que desenvolveram TM recebiam, além da ração, um complemento da alimentação de seus tutores, devido à classe socioeconômica destes ser mais baixa e eles não poderem ofertar uma alimentação estável a esses animais, alternando entre a oferta de ração e de comida caseira (TORÍBIO et al. 2012).

Fatores ambientais e os agentes biológicos que podem estar presentes no ambiente, como os vírus, luz solar e produtos químicos, ao interagirem com as células ao longo do tempo, irão determinar alterações, sendo a maioria delas não permanentes. Todavia, caso o tempo de exposição se prolongue, mutações genéticas que podem predispor a carcinogênese podem ocorrer. Considera-se que mesmo com o avanço de estudos na espécie humana, ainda não se sabe determinar quais FR ou que tipo de interação entre eles podem culminar em uma neoplasia (NATIONAL CANCER INSTITUTE; NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH; NATIONAL INSTITUTE OF ENVIRONMENTAL HEALTH SCIENCES 2003).

Há também fatores de proteção já estudados em mulheres, como a alta paridade (LAMB et al. 1996; ROBERTSON et al. 1997) e a lactação (BERNIER et al. 2000; LIPWORTH; BAILEY; TRICHOPOULOS 2000).

3.2.2 Diagnóstico dos tumores mamários

A incidência dos TMC é alta, por isso, dentre os diagnósticos diferenciais, devem sempre estar inclusos os tumores, tanto aqueles cuja origem seja o tecido mamário quanto a de outros tecidos associados, podendo-se citar como exemplo os linfossarcomas, os lipomas e os mastocitomas (ZUCCARI; SANTANA; ROCHA 2001).

Os tumores mamários são identificados inicialmente pelo exame clínico e histórico fornecido pelo tutor das cadelas. Tanto que neoformações não associadas com pseudociese, lactação ou mastite levantam a suspeita de um possível tumor (ZUCCARI; SANTANA; ROCHA 2001).

Quanto aos exames complementares direcionados para confirmação de uma neoformação de origem neoplásica, a Citologia Aspirativa por Agulha Fina (CAAF) auxilia na exclusão dos possíveis diagnósticos diferenciais, bem como pode sugerir sobre a malignidade do processo avaliado. Desse modo, a citologia, apesar de ser um teste pouco sensível, possui uma boa especificidade (ZUCCARI; SANTANA; ROCHA 2001). Por isso é importante o emprego da CAAF como procedimento de exame inicial para obtenção de um diagnóstico preliminar (ABELE et al. 1983; GRIFFITHS, LUMSDEN; VALLI 1984). Destaca-se, entretanto, que a histopatologia é a ferramenta diagnóstica para classificação definitiva de uma neoplasia como benigna ou maligna (SCHMIDT 2015).

Tendo-se em vista que os TM caninos podem ter apresentações diferentes tanto em diferentes nódulos como em um mesmo nódulo, há um desafio no momento da classificação citológica, levando às disparidades entre os resultados citológico e histopatológico, reforçando, então, a necessidade da aplicação de mais de um teste diagnóstico (ZUCCARI; SANTANA; ROCHA 2001).

Desse modo, para a correta conclusão do diagnóstico é necessário que se obtenha um histórico clínico detalhado. O exame clínico deve conter a descrição macroscópica da neoformação, bem como uma avaliação microscópica minuciosa do fragmento analisado (BERGMAN 2004).

A anamnese, os exames físicos e complementares são fundamentais para que, ao final do fechamento do diagnóstico, se faça o estadiamento e a classificação histopatológica da neoplasia, o que auxiliará na instituição da melhor terapia (MORRISON 1998). Por isso, a classificação dos TM permite o entendimento acerca do comportamento biológico, fator vital para escolha do tratamento a ser adotado (BOSTOCK 1986).

Quanto à classificação histopatológica, avaliam-se os aspectos morfológicos microscópicos das neoplasias, tais como o grau de diferenciação; e a organização das células neoplásicas em relação ao estroma, que varia de acordo com o tecido de origem das neoplasias. Avaliam-se também as modificações das células neoplásicas, tais como o pleomorfismo; anisocariose; aumento da relação núcleo-citoplasma; heterocromasia; mitoses atípicas; variações no número, tamanho e forma dos nucléolos; o que permite que se identifiquem as alterações no ciclo celular – ao se levar em consideração o índice mitótico. Os aspectos arquiteturais das neoplasias, por sua vez, também são analisados e dizem respeito ao comportamento biológico. São avaliados pelo modo de crescimento, pelos limites, pela presença de estroma e vascularização (PIRES; TRAVASSOS; GÄRTNER 2004).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABELE, J. S.; MILLER, T. R.; GOODSON, W. H.; HUNT, T. K.; HOHN, D. C. Fine-needle aspiration of palpable breast masses. **Archives of Surgery**, v. 118, n. 7, p. 859-863, 1983.

ANDRADE, F. H. E.; FIGUEIRO, A. F. C.; BERSANO, P. R. O.; BISSACOT, D. Z.; ROCHA, N. S. Malignant mammary tumor in female dogs: environmental contaminants. **Diagnostic Pathology**, v. 45, p. 1-5, 2010.

ARGYLE, D. J.; BREARLEY, M. J.; TUREK, M. M. **Decision making in small animal oncology.** 1 ed. USA – Iowa: Wiley-Blackwell Publishing, 403 p., 2008.

BERGMAN, P. J. Mammary gland tumours. Anything new? In: Small Animal Proceedings American College of Veterinary Surgeons Symposium. **Proceedings**, p. 441-444, 2004.

BERNIER, M. O.; PLU-BUREAU, G.; BOSSARD, N.; AYZAC, L.; THALABARD, J. C. Breastfeeding and risk of breast cancer: a metaanalysis of published studies. **Human Reproduction Update**, v. 6, n. 4, p. 374-386, 2000.

BOSCO, A. M.; BRANCALIONE, T.; ZILIOTTO, L. Tumor venéreo transmissível em cadela – relato de caso. **Anais do XIX Encontro Anual de Iniciação Científica** – Guarapuava – PR, 2010.

BOSTOCK, D. E. Canine and feline mammary neoplasias. **Brazilian Veterinary Journal**, v. 142, p. 506-515, 1986.

BOSTOK, D. E.; OWEN, L. N. **Neoplasia in the cat, dog and horse.** London: Wolfe Medical Publications Ltd., 144 p., 1975.

BRADY-WEST, D. C.; GRAHAM, S. A.; Prevalence of risk factors in breast cancer patients at the university hospital of the West Indies. **West Indian Medical Journal**, v. 49, n. 2, p. 161-163, 2000.

BRASILEIRO FILHO, G. **Bogliolo, patologia.** 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1556 p., 2006.

BRODEY, R. S.; GOLDSCHMIDT, M. H.; ROSZEL, J. R. Canine mammary gland neoplasms. **Journal of American Animal Hospital Association**, v. 19, p. 61-90, 1983.

CAROLL, K. K. Experimental evidence of dietary factors and hormone-dependent cancers. **Cancer Research**, v. 35, p. 3374-3383, 1975.

CASSALI, G. D. Comparative mammary oncology: canine model. **BioMed Central Proceedings**, v. 7, n. 2, K6. 2013.

CASSALI, G. D. **Estudo morfológico, imunohistoquímico e citométrico de tumores mamários da cadela – aspectos comparativos com neoplasias da mama humana**. Tese de Doutorado. Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte. 80 p. 2000.

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.

COHEN, D.; REIF, J. S.; BRODEY, R. S.; KEISER, H. Epidemiological analysis of the most prevalent sites and types of canine neoplasia observed in a veterinary hospital. **Cancer Research**, v. 34, p. 2859 – 2868, 1974.

DE NARDI, A.B.; RODASKI, S.; ROCHA, N.S.; et al. Capítulo 25: Neoplasias Mamárias. IN: DALECK, C.R.; DE NARDI, A.B.; RODASKI, S. **Oncologia em cães e gatos**, São Paulo, ROCA, 1 ed., p.372-383, 2009.

DUELL, E. J.; MILIKAN, R. C.; SAVITZ, D. A.; NEWMAN, B.; SMITH, J. C.; SCHELL, M. J.; SANDLER, D. A population-based case-control study of farming and breast cancer in North Carolina. **Epidemiology**, v. 11, n. 5, p. 523-531, 2000.

ELSE, R. W.; HANNANT, D. Some epidemiological aspects of mammary neoplasia in the bitch. **Veterinary Record**, v. 104, p. 296 – 304, 1979.

ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de medicina interna veterinária – doenças do cão e do gato.** 5 ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S. A., 2004. 506 p. – 574 p.

ESTRELA-LIMA, A.; ARAÚJO, M. S. S.; COSTA-NETO J. M.; TEIXEIRA-CARVALHO, A.; BARROUIN--MELO, S. M.; CARDOSO, S. V.; MARTINS-FILHO, A. O.; SERAKIDES, R.; CASSALI, G. D. Immunophenotypic features of tumor infiltrating lymphocytes from mammary carcinomas in female dogs associated with prognostic factors and survival rates. **BioMed Central Cancer**, v.10, p. 256-270, 2010.

FELICIANO, M. A. R.; JOÃO, C. F.; CARDILLI, D. J.; CRIVELARO, R. M.; VICENTE, W.
R. R. Neoplasia mamária em cadelas – revisão de literatura. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, Ano IX, n. 18, p. 1-12, 2012.

FERREIRA, F. O. **O que é estadiamento e qual é sua importância?** Julho, 2014. Disponível em: <http://www.cco.med.br/index2.php?option=com_content&do_pdf=1&id=22>. Acesso em: 30 maio 2015.

FOALE, R.; DEMETRIOU, J. **Oncologia em pequenos animais.** São Paulo: Elsevier, 312 p., 2011.

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

GOMES, A. L. R. R.; GUIMARÃES, M. D. C., GOMES, C. C.; CAMARGOS, A. F. Risk factors for breast cancer in Brazil. **International Journal of Epidemiology**, v. 25, n. 2, p. 456-457, 1996.

GRIFFITHS, G. L.; LUMSDEN, J. H.; VALLI, V. E. O. Fine needle aspiration cytology and histologic correlation in canine tumors. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 13, n. 1, p. 13-17, 1984.

GUNNES, G.; BORGE, K. S.; LINGAAS, F. A statistical assessment of the biological relationship between simultaneous canine mammary tumours. **Veterinary and Comparative Oncology**, doi: 10.1111/vco.12170, p. 1-11, 2015.

HEGG, R. Câncer de mama. **Revista Brasileira de Mastologia**, v. 57, n. 5, p. 463-474, 2000.

HENDERSON, B. E.; FEILGELSON, H. S. Hormonal carcinogenesis. **Carcinogenesis**, v. 21, p. 427-433, 2000.

HUMPHREY, L. L.; HELFAND, M.; CHAN, B. K. S.; WOOLF, S. H. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. preventive services task force**. Annals of Internal Medicine**, v. 137, p. 347-360, 2002.

JONES, T. C.; HUNT, R. D.; KING, N. W. **Patologia veterinária.** 6 ed. São Paulo: Editora Manole Ltda. 1424 p., 2000.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. **Neoplasias**. Robbins & Cotran Patologia – Bases Patológicas das Doenças. 8 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 1440 p., 2008.

KURZMAN, I. D.; GILBERTSON, S. R. Prognostic factors in canine mammary tumors. **Seminars in Veterinary Medical Surgery (Small Animal)**, v. 1, p. 25-32, 1986.

LAMB, M.; HSIEH, C. C.; CHAN, H. W.; EKBOM, A.; TRICHOPOULOS, D., ADAMI, H. O. Parity, age at first and last birth, and risk of breast cancer: a population – based study in Sweden. **Breast Cancer Research Treatment** v. 38, n. 3, p. 305-311, 1996.

LIPWORTH, L.; BAILEY, L. R.; TRICHOPOULOS, D. History of breast-feeding in relation to breast cancer risk: a review of the epidemiologic literature. **Journal of the National Cancer Institute**. v. 92, n. 4, p. 302-312, 2000.

MAGUIRE, A.; KALLACHE, A. Risk factors for breast cancer in Brazil [letter]. **International Journal of Epidemiology.** v. 25, n. 2, p. 455-456, 1996.

MARTINS, D. C.; FERREIRA, A. M. R. Marcadores prognósticos como um auxílio à conduta clínico-cirúrgica em uma cadela apresentando múltiplos nódulos mamários. **Acta Scientiae Veterinariae,** v. 31, p. 189-191, 2003.

MCGAVIN, M. D.; ZACHARY, J. F. **Bases da patologia em veterinária.** Rio de Janeiro: Elsevier, 1496 p., 2009.

MCPHERSON, K.; STEEL, C. M.; DIXON, J. M. Breast cancer: epidemiology, risk factors, and genetics. **Brazilian Medical Journal**. v. 321, p. 624-628, 2000.

MERCK VETERINARY MANUAL. **Causes of cancer**. Merck Veterinary Manual. Kenilworth – New Jersey, USA, 2016. Disponível em: <http://www.merckvetmanual.com/special-pet-topics/cancer-and-tumors/causes-of-cancer>. Acesso em: 12 dez. 2016.

MISDORP, W. Tumors of the mammary gland. In: MEUTEN, D. J. **Tumors in Domestic Animals**. 4 ed. Iowa State Press, Ames, p. 575-606, 2002.

MISDORP, W.; ELSE, R.W.; HELLMÉN, E.; LIPSCOMB, E. Histological classification of mammary tumors of the dog and the cat. In: World Health Organization International Histological Classification of Tumors of Domestic Animals, 2 ed. Washington, DC: **Armed Forces Institute of Pathology,** v. 7, p. 1-59. 1999.

MITCHELL, L.; DE LA IGLESIA, F. A.; WENKOFF, M. S.; VAN DREUMEL, A. A.; LUM, G. Survey of clinical and pathological characteristics **The Canadian Veterinary Journal**. v. 15, p. 131 – 138, 1974.

MOL, J. A.; SELMAM, P. J.; SPRANG, E. P.; VAN NECK, J. W.; OOSTERLAKEN-DJIKSTERHUIS, M. A. The role of progestins, insulin-like growth fator (IGF) and IGF-binding proteins in the normal and neoplastic mammary gland of the bitch: a review. **Journal of Reproduction and Fertility Supplement**, v. 51, p. 339-344, 1997.

MOORE, A. **Environmental causes of cancer in pets**. Proceedings of the World Small Animal Veterinary Association, Sydney, Australia. Sydney, Australia: World Small Animal Veterinary Association, 2007. Disponível em: <http://landofpuregold.com/cancer/the-pdfs/envirocause.pdf>. Acesso em: 11 dez. 2016.

MORRISON, W. B. **Cancers in dogs and cats. Medical andsurgical management.** Philadelphia: Willians & Wilkins, 785 p., 1998.

MOULTON, J. E. **Tumors in domestic animals.** University of California Press: Berkley and Los Angeles, 1961.

MOULTON, J. E. **Tumors in domestic animals.** 3 ed. Rev. and exp. University of California Press: Berkley and Los Angeles, California. 1978.

MULLER, H. R.; PRADO, K. B. Epigenética: um novo campo da genética. **Revista UNICENP de Biologia & Saúde**. Curitiba. v. 1, n. 3, p. 61-69, 2008.

NATIONAL CANCER INSTITUTE; NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH; NATIONAL INSTITUTE OF ENVIRONMENTAL HEALTH SCIENCES. Cancer and the enviromental. What you need to know. What you can do. **Nacional Institute of Health**, publication n. 03 – 2039, 2003.

NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. 3 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 1128 p., 2006.

PAIVA, C. E.; RIBEIRO, B. S.; GODINHO, A. A.; MEIRELLES, R. S. P.; SILVA, E. V. G.; MARQUES, G. D.; JÚNIOR, O. R. Fatores de risco para câncer de mama em Juiz de Fora (MG): um estudo de caso-controle. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 48, n. 2, p. 231-237, 2002.

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

PEREZ, M. D. A.; PEÑA, L.; CASTILLO, N.; NIETO, A. I. Factors influencing the incidence and prognosis of canine mammary tumors. **Journal of Small Animal Practice**, v. 41, p. 287-291, 2000.

PIRES, M. A.; TRAVASSOS, F. S.; GËRTNER, F. **Atlas de Patologia Veterinária**. 1 ed. Lisboa: Lidel, 212 p., 2004.

PRAY, L. A. Epigenetics: Genome Meet your environment. **The Scientist**. v. 5, p. 14-20, 2004.

RIBAS, C. R.; DORNBUSCH, P. T.; FARIA, M. R.; WOUK, A. F. P. F.; CIRIO, S. M. Alterações clínicas relevantes em cadelas com neoplasias mamárias estadiadas. **Archives of Veterinary Science**. v. 17, p. 60-68, 2012.

RIVERA, P.; VON EULER, H. Molecular biological aspects on canine and human mammary tumors. **Veterinary Pathology**. v. 48, p. 132- 146, 2011.

ROBERTSON, C.; PRIMIC-ZAKELJ, M.; BOYKE, P.; HSIEH, C. C. Effect of parity and age at delivery on breast cancer risk in Slovenian women aged 25-54 years. **International Journal of Cancer**. v. 73, n. 1, p. 1-9, 1997.

ROCHA, H. A. L.; CARVALHO, E. R. C.; CORREIA, L. L. **Conceitos Básicos em Epidemiologia e Bioestatística**, 2016. Disponível em: <www.epidemio.ufc.br/files/ConceitosBasicosemEpidemiologiaeBioestatistica.pdf.>. Acesso em: 09 dez. 2016.

RODENHISER, D.; MANN, M. Epigenetics and human disease: translating basic biology into clinical applications. **Canadian Medical Association Journal**. v. 3, n. 174, p. 341-348, 2006.

SANTOS, J. A. **Patologia geral dos animais domésticos.** 2 ed. Rio de Janeiro: Editora Interamericana Ltda., 410 p., 1978.

SANTOS, R. L.; ALESSI, A. C. **Patologia Veterinária**. 1 ed. São Paulo: Roca, 856 p., 2010.

SCHMIDT, J. M. **Canine mammary tumours**. Anais da 14th Chulalongkorn University Veterinary Conference. April 20-22, p. 49-50, 2015.

SCHNEIDER, R.; DORN, C. R.; TAYLOR, D. O. N. Factors influencing canine mamary cancer development and postsurgical survival. **Journal of the National Cancer Institute.** v. 43, p. 1249 – 1261, 1969.

SILVA, A. E.; SERAKIDES, R.; CASSALI, G. D. Carcinogênese Hormonal e neoplasias hormônio-dependentes. **Revista Ciência Rural**, v. 34, p. 625-633, 2004.

SISSON, S.; GROSSMAN, J. D. **Anatomia de los animales domesticos.** 4 ed. Barcelona – Madrid: Salvat, 1972.

STOVRING, M.; MOE, L.; GLATTRE, E. A population-based case-control study of canine mammary tumours and clinical ude of medroxyprogesterone acetate. **APMIS**, v. 105, p. 590-596, 1997.

THOMSON, R. G. **Patologia geral veterinária.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1983.

TORÍBIO, J. M. M. L.; ESTRELA LIMA, A.; MARTINS FILHO, E. F. M.; RIBEIRO, L. G. R.; D'ASSIS, M. J. M. H.; TEIXEIRA, R. G.; DAMASCENO, K. A.; CASSALI, G. D.; COSTA NETO, J. M. Caracterização clínica, diagnóstico histopatológico e distribuição geográfica das neoplasias mamárias em cadelas de Salvador, Bahia. **Revista Ceres**, Viçosa, v. 59, n. 4, p. 427-433, 2012.

UVA, P.; AURISICCHIO, L.; WATTERS, J.; LOBODA, A., KULKARNI, A.; CASTLE, J.; PALOMBO, F.; VITI, V.; MESITI, G.; ZAPPULI, V.; MARCONATO, L.; ABRAMO, F.; CILIBERTO, G.; LAHM, A.; LA MONICA, N.; DE RINALDIS, E. Comparative expression pathway analysis of human and canine mammary tumors. **BMC Genomics**, v. 135, p. 1-20, 2009.

WESSELING, C.; ANTICH, D.; HOGSTEDT, C.; RODRIGUEZ, A. C.; AHLBOM, A. Geographical differences of cancer incidence in Costa Rica in relation to environmental and occupational pesticide exposure. **International Journal of Epidemiology**. v. 28, n. 3, p. 365-374, 1999.

WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. **Wihtrow & Mac'Ewen's Small animal clinical oncology.** 4th ed. Saunders Elsevier: Canada, 864 p., 2007.

ZUCCARI, D. A. P.; SANTANA, A. R.; ROCHA, N. S. Fisiopatologia da neoplasia mamária em cadelas – revisão. **Revista Clínica Veterinária**, v. 6, n. 32, p. 50-54, 2001.

4 ARTIGO CIENTÍFICO

O material e métodos, resultados, discussão e conclusão serão apresentados na forma de artigo científico, cujo título é “Perfil epidemiológico das neoplasias mamárias caninas na Região Metropolitana do Recife – PE”, que será submetido à publicação na Revista Veterinary and Comparative Oncology, desse modo foi redigido de acordo com as normas da revista.

Perfil epidemiológico dos Tumores Mamários Caninos (TMC) na Região Metropolitana do Recife – PE

RESUMO

Objetivou-se com este estudo realizar análise histopatológica de lesões tumorais mamárias, bem como identificar os fatores de risco associados com a gênese dessas lesões em cadelas na Região Metropolitana do Recife, Pernambuco. Para isso, realizou-se estudo epidemiológico tipo caso-controle não pareado monocaudal. Foram avaliados 56 casos e 112 controles procedentes do Hospital Veterinário (HOVET), no Departamento de Medicina Veterinária (DMV) do *campus* da Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE), e clínicas particulares localizadas na Região Metropolitana do Recife. Para a observação dos fatores de risco associados aos tumores mamários, realizou-se análise univariada e, posteriormente, uma análise de regressão logística, considerando como variável dependente o resultado histopatológico. Foram confirmados 52 casos de neoplasias, sendo 96,2% malignas. Os tipos histológicos mais frequentes foram o carcinoma em tumor de mama misto (21,2%) e os carcinoma sólido e carcinoma tubular (17,3%). Os fatores de risco identificados associados tumores mamários foram: variações no ambiente – moradia na cidade (*OR* 30,6); variações na dieta (*OR* 11,2); tintas e solventes (*OR* 8,7); ausência de uso de medicamentos para controle de ectoparasitas (*OR* 5,4); variações no estilo de vida (acesso ao entorno da residência) (*OR* 4,2). Pode-se concluir, que é necessário haver um acompanhamento diferenciado as cadelas idosas, tanto no que concerne à alimentação, como nas consultas médico veterinárias, que deverão ser periódicas. Tornando-se necessário redobrar a atenção com as cadelas jovens, para se estabelecerem medidas que visem a prevenção à exposição aos fatores de risco para surgimento dos tumores mamários na senilidade das cadelas.

Palavras-chave: Cães, epidemiologia, histopatologia, diagnóstico, neoplasia mamária.

INTRODUÇÃO

Tumor, sinônimo de neoplasia, é conceituado como uma proliferação celular anormal, descontrolada e autônoma, na qual as células sofreram uma redução ou perderam a capacidade de se diferenciar, devido às alterações ocorridas nos genes que regulam crescimento, diferenciação e morte celular.[1] Os fatores genéticos desempenham papel fundamental na carcinogênese; contudo, as células também recebem influência do ambiente.[2] Dessa maneira, a ocorrência de um tumor recebe interferência de fatores ambientais; ou seja, a incidência dos tumores ocorre pela interação de fatores genéticos e ambientais.[3]

Os tumores que se desenvolvem espontaneamente nos animais, possibilitam oportunidades de estudos que vão desde sua etiologia ao tratamento.[2] Os tumores mamários têm ocorrência elevada em cães e gatos,[4] correspondendo a 52% dos tumores diagnosticados em cadelas.[5]

Devido às similaridades dos tumores mamários entre a espécie humana e canina, as cadelas servem como modelos de estudo para os tumores mamários humanos.[6] As similaridades entre as mulheres e cadelas dizem respeito à epidemiologia, à forma clínica, genética e biologia molecular.[7,8] Por isso, é possível que a cadela sirva como modelo experimental em estudos oncológicos.[9] Como os seres humanos e animais convivem em associação estreita, o estilo de vida, a dieta e os fatores ambientais, que contribuem para o desenvolvimento de tumores mamários e aos quais as mulheres estão expostas, são os mesmos aos quais as cadelas também se encontram expostas.[10]

Em medicina veterinária, alguns fatores de risco já foram associados com os tumores e também à agressividade dos mesmos, como, por exemplo, a idade, o porte do animal, o uso de anticoncepcionais, a paridade, os distúrbios reprodutivos – como a

pseudogestação –, o contato com fumantes, o histórico de doenças anteriores, o tipo de alimentação, a conformação corporal e o nível de contato com os proprietários.[11]

O estudo epidemiológico das neoplasias é de suma importância para a o avanço das pesquisas, visto que pode fornecer uma base de dados, bem como informações sobre a incidência dos tipos tumorais, quais as raças mais predispostas a certos tipos de tumor, qual faixa etária é mais acometida e o estabelecimento de informações epidemiológicas precisas sobre a qualidade de vida dos animais nas regiões estudadas.[12] Deste modo, objetivou-se realizar estudo histopatológico das lesões tumorais mamárias, assim como identificar os fatores de risco associados com tumor mamário em cadelas na Região Metropolitana do Recife, Pernambuco.

MATERIAL E MÉTODOS

Licença do Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA)

A realização desta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE) sob licença nº 106/2015. A participação de cada tutor foi condicionada à assinatura do termo de consentimento esclarecido, no qual constavam todas as etapas da pesquisa.

Amostragem

O estudo epidemiológico realizado foi do tipo caso-controle não pareado monocaudal. Para determinação do número de animais estudados, foram utilizados os seguintes parâmetros: proporção de expostos entre os casos (12,5%), considerando como referência a variável castração;[13] *Odds Ratio* = 3; número de controle por casos = 2; nível de significância = 10%; poder do teste = 80%. Esses parâmetros forneceram um “n” de

amostral de 49 casos e 99 controles. Realizou-se uma amostragem por conveniência e foram selecionados 56 casos – tanto benignos, como malignos, dos quais 52 foram confirmados como tumores mamários pela análise histopatológica e 112 controles. Para a realização da amostragem, utilizou-se o *software* EpiCalc (2000).

Aplicação do questionário

Para análise dos fatores de risco associados ao tumor mamário foi aplicado um questionário (**Apêndice I**) aos tutores das pacientes consideradas como caso e controle, para assim se realizar o estudo epidemiológico. O questionário abordou questões relativas à exposição dos animais a fatores de risco, como: idade; castração; histórico reprodutivo; porte dos animais; contato ou não com fumantes; uso ou não de anticoncepcionais; relato de distúrbios reprodutivos; exposição a poluentes ambientais; dieta; ambiente onde residem esses animais. Acentua-se que também foram avaliados o histórico clínico das pacientes bem como o de doenças anteriores, de tratamentos prévios e da evolução da neoformação mamária (nas pacientes do grupo caso), baseando-se na data em que os tutores perceberam o início da apresentação dos sinais clínicos até o momento do diagnóstico.

Local de estudo e seleção de animais

Os animais (casos e controles) foram procedentes do Hospital Veterinário (HOVET) localizado no Departamento de Medicina Veterinária (DMV) da Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE), bem como de clínicas particulares localizadas na Região Metropolitana do Recife - PE. Os animais com suspeita clínica de neoplasia mamária, após terem sido submetidos a exame clínico detalhado e realizado os exames

complementares, foram encaminhados para procedimento cirúrgico de mastectomia, tratamento de eleição inicial. Após esse procedimento, os nódulos coletados foram encaminhados ao Laboratório de Patologia da UFRPE para realização do exame histopatológico e confirmação da classificação histológica dos tumores.

Foram incluídas como casos as cadelas que apresentaram suspeita clínica de tumor mamário e cujo diagnóstico foi confirmado pelo exame histopatológico. Para o grupo controle, foram selecionadas as cadelas que não apresentavam suspeita clínica ou histórico de tumor mamário anterior.

Para classificação da idade, foram consideradas as metodologias adotadas em estudos anteriores,[14, 15] com modificações para adequação à realidade estudada. As cadelas, então, foram divididas em três grupos: fêmeas jovens (1 a 3 anos), adultas (4 a 8 anos) e idosas (9 a 18 anos). As raças foram divididas de acordo com o porte dos animais, seguindo metodologia adotada previamente,[11] com modificações para as raças dos animais que participaram desse estudo. Considerou-se pequeno porte: Buldogue Francês; Dachshund (Teckel); Chihuahua; Lhasa Apso; Maltês; Terrier Brasileiro (Fox Paulistinha); Pinscher; Pug; Shih Tzu; Schnauzer; West Highland White Terrier; Yorkshire Terrier. Médio porte, por sua vez: Cocker Spaniel; Poodle; Sem Raça Definida (SRD). E grande porte: Akita; Boxer; Dálmata; Dobermann; Dogue Alemão; Fila Brasileiro; Golden Retriever; Husky Siberiano; Labrador; Pastor Alemão; Pit Bull; Rottweiler.

No que diz respeito à alimentação, dividiu-se as rações em *standard*, *premium* e *superpremium*. Também foram levados em consideração os hábitos alimentares baseados em comida caseira fornecida pelos tutores.

Avaliação histopatológica

As pacientes com diagnóstico clínico de tumor mamário foram submetidas à mastectomia. Após a exérese cirúrgica, os fragmentos dos tumores foram acondicionados em frascos, devidamente identificados, contendo solução formalina a 10% tamponada (pH 7,4), para fixação e, então, encaminhados ao Laboratório de Patologia da UFRPE, para processamento e análise histopatológica. A coleta e avaliação dos linfonodos regionais foi realizada na dependência de sua exérese pelo cirurgião responsável. Em caso de óbito, mediante a autorização do tutor, foi realizada a necropsia para coleta dos nódulos tumorais, bem como dos sítios de metástase.

No laboratório, os fragmentos foram submetidos à clivagem e, então, processados de acordo com as técnicas de rotina para inclusão em blocos de parafina. As secções histológicas de 4μm, foram obtidas em micrótomo e coradas pelas técnicas da Hematoxilina-Eosina.[16] A classificação histopatológica foi realizada com base no Consenso para Diagnóstico, Prognóstico e Tratamento dos Tumores Mamários Caninos.[17]

A leitura do material foi realizada em microscopia óptica de luz, seguindo os critérios: 100x para avaliação da celularidade e qualidade da coloração, 200x para as características dos tipos celulares e, por fim, o aumento de 400x para análise morfológica individual das células (características nucleares e citoplasmáticas) para estabelecimento do diagnóstico definitivo.

Análise estatística

Para a análise dos fatores de risco associados aos tumores mamários, primeiramente, realizou-se uma análise univariada pelo teste de qui-quadrado de Pearson (X^2) ou Exato de Fisher, quando necessário, e, posteriormente, uma análise de regressão

logística, considerando como variável dependente o resultado obtido na histopatologia (positiva ou negativa). As variáveis independentes consideradas no modelo foram aquelas que apresentaram significância estatística inferior a 0,20. Essa probabilidade foi estipulada para que possíveis fatores de risco do evento não fossem excluídos da análise.[18] Na regressão logística confirmou-se como fatores de risco as variáveis que apresentaram significância estatística < 0,05. O EpiInfo™ 7 foi utilizado para a execução dos cálculos estatísticos e o nível de significância adotado foi de 5,0%.

RESULTADOS

Neste estudo, realizou-se o diagnóstico de 52 tumores mamários, tendo sido realizada a classificação histopatológica de acordo com o preconizado pela literatura,[17] observando-se que 96,2% dos tumores diagnosticadas foram malignos (**Tabela 1**).

As seguintes variáveis foram confirmadas pela regressão logística como fatores de risco: faixa etária; variações na dieta **(Tabela 2)**; idade da castração; uso de anticoncepcionais; distúrbios reprodutivos pregressos **(Tabela 3)**; contato com fumantes; exposição a poluentes ambientais; variações no ambiente – moradia na cidade, residência do animal **(Tabela 4)**; contato com tintas e solventes; variações no estilo de vida – animal tem contato com o ambiente externo da sua residência **(Tabela 5)**; ausência de uso de medicamentos para controle de ectoparasitas; histórico de doenças anteriores **(Tabela 5)**.

O histórico de tumores anteriores também foi considerado um fator de risco, pelo qual 53,8% (n=14) das portadoras de tumores mamários já haviam sido acometidas por neoplasias anteriormente em outros sítios anatômicos, *OR* 3,0 (p=0,010).

Destaca-se que alguns tutores não responderam a todas as perguntas do questionário uma vez que alguns animais foram adotados. Por isso, o histórico anterior

desses animais não pôde ser elucidado; bem como do animal submetido à necropsia, por também ter sido adotado.

Tabela 1. Frequência dos tipos histológicos nos tumores mamários em cadelas na Região Metropolitana do Recife, 2016.

Tipo histológico	**N**	**%**
Carcinoma em tumor de mama misto	11	21,2%
Carcinoma sólido	9	17,3%
Carcinoma tubular	9	17,3%
Carcinoma ductal	4	7,7%
Carcinossarcoma	4	7,7%
Carcinoma (simples) tubulopapilar	2	3,8%
Carcinoma micropapilífero	2	3,8%
Carcinoma papilífero	2	3,8%
Carcinoma papilíferointraductal	2	3,8%
Carcinoma tubular *in situ*	2	3,8%
Tumor de mama misto benigno	2	3,8%
Carcinoma tubular secretório	1	1,9%
Carcinoma complexo	1	1,9%
Fibrossarcoma	1	1,9%
Total	52	100,0%

N = número de diagnósticos; % = porcentagem.

Tabela 2. Análise dos fatores de risco para os tumores mamários em cadelas relacionados à faixa etária, ao porte e à alimentação, na Região Metropolitana do Recife, 2016.

Variáveis	N	T	Valor P	Regressão logística OR (I.C. 95%)	Valor P
Idade (n=163)			**<0,001(A)***	**	
Jovem	29	0 (0,0%)		-	
Adulta	68	14 (20,6%)			
Idosa	66	37 (56,0%)		**4,9 (2,2-10,5)**	**<0,001***
Porte					
Grande	24	3 (12,5%)	0,081(A)	-	
Médio	106	36 (33,9%)		**3,6 (1,0-12,8)**	**0,048***
Pequeno	34	13 (38,2%)		**4,3 (1,0-17,4)**	**0,039***
Comida de panela (n=162)					
Sim	72	42 (58,3%)	**<0,001(A)**	**11,2 (4,9-25,1)**	**<0,001**
Não	90	10 (11,1%)			
Alimento industrializado (n=157)					
Sim	65	24 (36,9%)	0,148(A)	1,6 (0,8-3,2)	0,148
Não	92	24 (26, 1%)			
Frequência da alimentação					
Uma vez ao dia	35	9 (25,7%)	**0,031(A)***	-	
Duas vezes ao dia	85	22 (25,9%)		1,0 (0,4-2,4)	0,984
Três vezes ao dia		8 (38,1%)		1,7 (0,5-5,4)	0,331
Mais de três vezes ao dia		13 (56,5%)		3,7 (1,2-11,5)	**0,020***

T – Número de casos de cadelas com tumores mamários; (A) Teste X^2; (B) Teste do Exato de Fisher; n – base de dados utilizada; N – Total de Amostras; OR – *Odds Ratio*; I.C. – Intervalo de Confiança; *Associação significativa ao nível de 5,0%; ** não foi possível calcular.

Tabela 3. Análise dos fatores de risco para os tumores mamários em cadelas relacionados aos aspectos reprodutivos, na Região Metropolitana do Recife, 2016.

Variáveis	N	T	Valor P	Regressão logística OR (I.C. 95%)	Valor P
Castração					
Sim	40	8 (20,0%)	0,068[(A)]		
Não	124	44 (35,5%)		2,2 (0,9-5,1)	0,071
Idade de Castração [(n=159)]					
Não castrado	124	44 (33,1%)	0,189[(A)]	1,0 (0,9-1,0)	0,189
Após o 1º ciclo estral	3	0 (0,0%)		**	
Após o 2º ciclo estral	7	0 (0,0%)		**	
Após o 3º ciclo estral	25	8 (32,0%)		-	
Anticoncepcional [(n=152)]					
Sim	29	15 (51,7%)	**0,009[(A)*]**	**2,9 (1,2-6,7)**	**0,011***
Não	123	33 (26,8%)			
Distúrbios reprodutivos [(n=76)]					
Sim	20	7 (35,0%)	0,081[(A)]	2,6 (0,0-7,8)	0,086
Não	76	13 (17,1%)			

T – Número de casos de cadelas com tumores mamários; [(A)] Teste X^2; [(B)] Teste do Exato de Fisher; n – base de dados utilizada; N – Total de Amostras; OR – *Odds Ratio*; I.C. – Intervalo de Confiança; *Associação significativa ao nível de 5,0%; ** não foi possível calcular.

Tabela 4. Análise dos fatores de risco para os tumores mamários em cadelas relacionados ao contato com cigarro e poluição ambiental na Região Metropolitana do Recife, 2016.

Variáveis	N	T	Valor P	Regressão logística OR (I.C. 95%)	Valor P
Contato com fumantes (n=158)					
Sim	21	12(57,1%)	**0,002**(A)*	**4,0 (1,5-10,4)**	**0,003***
Não	132	34 (24,8%)			
Poluição (n=157)					
Sim	17	8 (47,0%)	0,076(A)	2,4 (0,8-6,8)	0,082
Não	140	37 (26,4%)			
Passeio na rua					
Sim	102	43 (42,1%)	**<0,001**(A)*	**4,2 (1,9-9,6)**	**<0,001***
Não	62	9 (14,5%)			
Contato com outros animais (n=162)					
Sim	136	36 (26,4%)	**0,001**(A)		
Não	26	15 (57,7%)		**3,7 (1,5-9,0)**	**0,002***
Acesso à rua acompanhado					
Não	16	2 (12,5%)	**<0,001**(A)	1,1 (0,2-6,2)	0,818
Não passeia	61	9 (14,7%)		**6,2 (1,3-29,1)**	**0,019**
Sim	87	41 (47,1%)			*
Reside: cidade ou campo					
Cidade	121	51 (42,1%)	**<0,001**(B)	**30,6 (4,0-229,6)**	**<0,001***
Campo	43	1 (2,3%)			
Casa					
Sim	130	37 (28,4%)	0,081(A)		
Não	34	15 (44,1%)		1,9 (0,9-4,3)	0,083

Apartamento					
Sim	35	15 (42,8%)	0,111[(A)]	1,8 (0,8-4,0)	0,112
Não	129	37 (28,7%)			

T – Número de casos de cadelas com tumores mamários; [(A)] Teste X^2; [(B)] Teste do Exato de Fisher; n – base de dados utilizada; N – Total de Amostras; OR – *Odds Ratio*; I.C. – Intervalo de Confiança; *Associação significativa ao nível de 5,0%; ** não foi possível calcular.

Tabela 5. Análise dos fatores de risco para os tumores mamários em cadelas relacionados à exposição a agentes químicos e a radiação X, na Região Metropolitana do Recife, 2016.

Variáveis	N	T	Valor P	Regressão logística OR (I.C. 95%)	Valor P
Dedetização (n=156)					
Sim	66	26 (39,4%)	0,066(A)	1,8 (0,9-3,7)	0,067
Não	90	23 (25,5%)			
Tintas e solventes (n=157)					
Sim	19	1 (5,2%)	**0,014(B)**		
Não	138	45 (32,6%)		**8,7 (1,1-67,2)**	**0,038***
Controle de pulga e carrapato (n=160)					
Sim	145	39 (26,9%)	**0,002(B)**		
Não	15	10 (66,7%)		**5,4 (1,7-16,9)**	**0,003***
Tratamento de doenças anteriores (n=72)					
Sim	14	8 (57,1%)	**0,002(A)**	**6,4 (1,8-22,5)**	**0,003***
Não	58	10 (17,2%)			
Antibióticos (n=162)					
Sim	14	9 (64,3%)	**0,011(B)**	**4,6 (1,4-14,8)**	**0,008***
Não	148	41 (27,7%)			
Corticosteroides (n=162)					
Sim	3	3 (100,0%)	0,028(B)*	**	**
Não	159	47 (29,5%)			
Radiografia (n=159)					
Sim	73	39 (53,4%)	**<0,001(A)***	**7,8 (3,5-17,0)**	**<0,001***

Não	86	11 (12,8%)

T – Número de casos de cadelas com tumores mamários; [(A)] Teste X^2; [(B)] Teste do Exato de Fisher; n – base de dados utilizada; N – Total de Amostras; OR – *Odds Ratio*; I.C. – Intervalo de Confiança; *Associação significativa ao nível de 5,0%; ** não foi possível calcular.

DISCUSSÃO

Os tumores mamários caninos (TMC) mais prevalentes foram o carcinoma em tumor misto 21,2% (n=11), seguido pelo carcinoma sólido e carcinoma tubular, ambos com 17,3% (n=9), constatando-se, desse modo, que houve uma predominância do tipo histológico epitelial maligno nos tumores mamários, com apenas 3,8% (n=2) de tumores benignos diagnosticados e apenas 1,9% (n=1) representando tumor de origem mesenquimal. O carcinoma em tumor misto de também foi o tipo histológico predominante em estudo realizado anteriormente,[13] sendo também o mais descrito pela literatura.[19] O maior número de casos de malignidade pode ser reflexo do adiantamento da carcinogênese, pois os tutores relataram que, embora tivessem percebido as neoformações, em geral, esperavam um tempo superior a seis meses para conduzirem as cadelas ao médico veterinário. Dentre as justificativas apontadas para esta demora, destaca-se a questão financeira. Outras justificativas também foram indicadas, como a ausência de conhecimento sobre a possibilidade de as cadelas desenvolverem tumores mamários, bem como orientações por parte de profissionais veterinários para a espera do aumento da nodulação inicial. Os tutores devem ser aconselhados pelos médicos veterinários ou campanhas de sensibilização devem ser realizadas informando que quanto mais precoce for o diagnóstico das neoplasias – sejam benignas ou malignas – melhor será o prognóstico das pacientes,[7] uma vez que o diagnóstico precoce favorece a instituição de tratamentos que poderão oferecer uma resposta mais eficiente ao controle da evolução das mesmas.

Quando existem suspeitas clínicas, o exame histopatológico é o método de eleição para o diagnóstico definitivo dos tumores, devido a identificação da morfologia das células neoplásicas. Por meio dele, faz-se a avaliação estrutural do tecido, pela observação do grau de diferenciação das células, pleomorfismo, quantidade de mitoses, presença de

necrose e avaliação das margens cirúrgicas.[5] A classificação histológica é de fundamental importância para que se conheça o comportamento biológico dos tumores[20] e auxilia na escolha das medidas terapêuticas a serem instituídas no tratamento das portadoras destes tumores.

Ao analisar os fatores de risco, observou-se associação para a variável faixa etária, na qual se constatou que as cadelas idosas foram as mais acometidas pelos tumores mamários *OR* 4,9). A idade média das cadelas acometidas foi de 13,5 anos, sendo essas consideradas idosas. Outros estudos indicam a idade como fator de risco relacionado aos tumores.[21, 22, 11]

Com a senilidade, há uma maior predisposição ao desenvolvimento de doenças crônico-degenerativas, como os tumores, e maior susceptibilidade às falhas genéticas. A maior sobrevida dos animais de estimação,[23, 2] vem acompanhada do aumento de ocorrência de tumores. Outro fator que deve ser considerado é que as fêmeas caninas, diferente das mulheres, não apresentam menopausa; ou seja, o tecido mamário continua a receber estímulos hormonais para sua proliferação,[7] o que pode contribuir para carcinogênese. Desse modo, é importante que cadelas com idade mais avançada sejam acompanhadas periodicamente por um médico veterinário, para que o diagnóstico possa ser realizado no início do desenvolvimento dos tumores, aumentando a possibilidade de um prognóstico bom e também as opções terapêuticas. Por isso, ratifica-se a necessidade da realização de campanhas de sensibilização – como a do Outubro Pet Rosa, que visa o esclarecimento dos tutores,[24] – de modo que os mesmos busquem assistência médico-veterinária para seus animais não apenas quando estiverem doentes, mas para realização de exames periódicos, em especial, nas cadelas de idade mais avançada.

Em relação ao porte dos animais, os resultados obtidos neste estudo indicam uma maior prevalência entre as fêmeas de pequeno porte, fato já identificado em outro

estudo.[11] Desse modo, tumores mamários malignos estão mais associados a animais de pequeno porte. Em contrapartida, já foi observado que essa prevalência seria maior nos animais de grande porte, chegando a 58%.[25] Toríbio et al. (2012)[13] constataram que as neoplasias mamárias acometeram cadelas de todos os portes. Entretanto, ainda há discordância na literatura sobre a questão da predisposição racial – que estaria relacionada a fatores genéticos ainda não identificados.[7, 19] Na literatura já se relatou a existência desta predisposição racial.[4] Pelos achados desta pesquisa, concorda-se com Toríbio et al. (2012)[13] que que afirmam que a presença dos tumores mamários ocorre com maior frequência em determinado porte. Entretanto, são necessárias pesquisas mais direcionadas, com a utilização da biologia molecular, para definição da real influência do porte do animal no desenvolvimento da carcinogênese.

Em relação à castração, identificou-se que as cadelas não castradas apresentaram maior prevalência de tumores mamários diagnosticados (33,1%; n=41). Sendo possível também observar que 32% das fêmeas deste estudo, que foram ovariohisterectomizadas após o terceiro ciclo estral, eram portadoras de tumores mamários. O risco de desenvolvimento dos tumores entre cadelas castradas e não castradas já foi identificado no estudo conduzido por Peleteiro (1994),[7] bem como a associação com a fase da vida reprodutiva na qual a fêmea passa pelo procedimento de ovariosalpingohisterectomia (OSH).[26] De acordo com a literatura, quando a OSH é realizada antes do primeiro ciclo estral, o risco de a fêmea desenvolver um tumor mamário é de 0,5%, aumentando para 8% após o primeiro ciclo estral e chegando a 26% após o segundo ou demais ciclos.[26] A OSH realizada concomitante à mastectomia[23] não exerce um benefício profilático contra os tumores mamários – muito embora esse protocolo seja adotado na região estudada, uma vez que na maturidade essa supressão hormonal não interfere na carcinogênese[27] – como explicitado por Schneider et al. (1969).[26]

O uso de anticoncepcional foi identificado como fator de risco associado aos TMC neste estudo (*OR* 2,9). Assim como no estudo de Oliveira Filho et al. (2010)[15] não foi informado qual contraceptivo foi aplicado nos animais, dificultando o desenvolvimento de uma discussão sobre qual tipo de estímulo os mesmos possam ter exercido sobre a carcinogênese. Ressalta-se que Ramos (2011)[11] identificou uma associação entre o grau de malignidade dos tumores e o uso de anticoncepcional.

Constatou-se anteriormente que 48,02% (n=152) das cadelas acometidas por tumores mamários possuíam histórico de utilização de anticoncepcionais.[28] Outro estudo relata que em 120 casos foi feito uso de contraceptivos,[15] sendo 68,3% malignos e 30,8% benignos, ressaltando-se que já foi demonstrada a relação entre esse tipo de método contraceptivo e a predisposição a mutações e o desencadeamento da carcinogênese a longo prazo.[23] Essa exposição ocasiona um aumento na intensidade do estímulo hormonal, favorecendo a desorganização celular do tecido mamário após a aplicação dos anticoncepcionais.[29] Sabe-se que os receptores de estrógeno (ER) e de progesterona (PR), presentes no tecido mamário glandular hígido, são identificados nos tumores benignos e malignos[23] e são utilizados para a identificação de marcadores moleculares nesses tipos tumorais, logo, a aquisição dessa informação junto aos tutores constitui fator de suma importância para subsidiar um correto diagnóstico.

No presente estudo, 57,1% (n=12) das cadelas que tiveram contato com fumantes eram portadoras de tumores mamários malignas. Contudo, assim como no estudo de Malatesta (2015),[30] não houve uma avaliação detalhada sobre o tempo de exposição dos animais à fumaça do cigarro; dessa maneira, apesar de não ser possível afirmar que o fato de as cadelas serem fumantes passivas determinou a carcinogênese, pode-se levantar a suspeita de que essa associação deve ser investigada em estudos controlados. O tabagismo é considerado como um fator de risco no desenvolvimento de tumores mamários em

mulheres[31, 32,] por possuir agentes carcinógenos.[32] A exposição ao tabagismo poderia atuar como fator de risco para os tumores de mama devido variabilidade genética no metabolismo de aminas aromáticas e heterocíclicas, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAHs) e N-nitrosaminas.[33]

Nesta pesquisa, as cadelas dos tutores que relataram viver em áreas de poluição atmosférica intensa, 47% (n=8) (*OR* 2,4), foram diagnosticadas com tumores malignos. Também se observou que nos animais que têm acesso à rua, ao passear com seus tutores, 47,1% (n=41) apresentaram tumores mamários (*OR* 6,2), corroborando o resultado obtido em estudo anterior.[30] O cão é sentinela de doenças crônicas desencadeadas pela exposição à poluição devido seu menor tempo de vida em relação aos humanos. Além desses animais estarem expostos aos mesmos ambientes internos e externos que seus tutores, possuem as vias aéreas mais curtas e acessíveis aos poluentes e têm frequência respiratória mais rápida que a dos humanos. Por isso, se torna viável o desenvolvimento de estudos que avaliem a influência dos poluentes ambientais das grandes cidades sobre a gênese dos tumores. Dentre a classe de poluentes, os poluentes orgânicos persistentes (POPs) já foram identificados interagindo com receptores hormonais implicados nos tumores mamários em mulheres e também em cadelas, destacando-se que nas cadelas a quantidade mensurada dos POPs associada à TMC foi significativamente menor que nas mulheres, demonstrando uma maior sensibilidade desta espécie à esta exposição. Dentre estes POPs identificados associados a tumores mamários, pode-se citar como exemplo a dioxina – que se combina com a função fundamental do Receptor de Aril Hidrocarboneto (AhR) na promoção dos tumores mamários, em nível genético e molecular.[34] Malatesta (2015)[30] observou a distribuição geográfica das cadelas diagnosticadas com TMC em relação às vias de tráfego, devido à elevada exposição à poluição atmosférica, constatando uma maior agressividade em áreas de tráfego mais intenso. Além disto, já se identificou

que os POPs podem estar presentes no sangue e tecido adiposo, podendo ser transmitidos através do cordão umbilical e leite materno, oferecendo risco não só as contactantes diretas com a poluição.[34] Como o tumor mamário, para seu surgimento, precisa do envolvimento de diversos fatores etiológicos, além dos fatores genéticos, os fatores nutricionais e ambientais – tal como a poluição do ar – desempenham papel importante.[35]

Ao avaliar-se a questão comportamental, sob o âmbito da interação social das cadelas com outros animais, observou-se um *OR* 3,7, tendo-se em vista que o fato de ter contato com outros animais ajudaria no alívio do estresse. O estresse pode alterar funções imunológicas, o que pode vir a tornar os animais mais susceptíveis a infecções e tumores.[36] Já foi demonstrado em mulheres que, além do estresse, a depressão também altera a imunidade, como constatado em estudo sobre depressão,[37] no qual mulheres idosas depressivas apresentaram uma elevada incidência de tumores mamários, já que também vai haver a imunossenescência.[38] Em animais de laboratório submetidos a condições estressantes, em estudos de caso-controle em que se implantavam células neoplásicas, observou-se que os animais controles – mantidos sob condições de tranquilidade – conseguiram debelar a proliferação neoplásica em detrimento dos animais dos grupos caso.[39] Sabe-se que em humanos a exposição crônica a fatores estressantes conduz à etiologia da depressão.[36]

Com relação a exposição das cadelas a tintas e solventes, esta foi considerada como fator de risco (*OR* 8,7). Contudo, Kumar et al. (2008)[40] relataram que componentes químicos dessas substâncias, como o benzeno e os compostos de cromo, são carcinógenos e predispõem à leucemia, ao linfoma de Hodkin e a neoplasias pulmonares nos humanos. Como o tumor aqui avaliado é o mamário, esta variável deve ser melhor estudada no sentido de estabelecer se a mesma atua como agente carcinogênico para o tecido mamário.

Obteve-se *OR* 7,8 em relação à exposição à radiação X. Misdorp (2002),[4] ao realizar estudo caso-controle, com cães da raça Beagle, observou que, naqueles animais expostos à radiação, o desenvolvimento de neoplasias ocorria em idade mais jovem. A radiação é considerada agente carcinógeno em seres humanos, com propriedades oncogênicas relacionadas a sua capacidade de gerar efeitos mutagênicos – ocasionando quebra de cromossomos, translocações e mutações pontuais. As quebras de dupla fita são a forma mais importante de lesão ao DNA. Além disso, sabe-se que doses não letais podem induzir instabilidade genômica, fator predisponente à carcinogênese.[40]

Com relação à alimentação, 58,3% (n=42) dos animais com neoplasias mamárias recebiam, além da ração, comida caseira de seus tutores (*OR* 11,2), sendo relatado na literatura uma associação significativa entre o surgimento das neoplasias em cadelas e os fatores nutricionais, tendo-se em vista que as rações são balanceadas para atender as exigências nutricionais dos animais, evitando-se, assim, o excesso de gordura, de modo a evitar a obesidade. Em estudo anterior de caso-controle se investigou fatores nutricionais e dietéticos, com o objetivo de determinar a relação entre a dieta e o desenvolvimento de TMC, tendo sido possível observar que a ingestão de refeições caseiras, quando comparada à dieta com ração, estava significativamente associada com a maior incidência de tumores e displasias – visto que os alimentos comerciais, em geral, possuíam um menor teor de gordura que os alimentos caseiros; outros fatores de risco identificados foram a elevada ingestão de carne bovina e suína, bem como uma baixa ingestão de frango.[41] No presente estudo não foram avaliadas as conformações corporais das cadelas que fizeram parte desse estudo, foram avaliados apenas os dados informados no questionário, contudo, foi possível observar que as integrantes do grupo *caso* se apresentavam acima do peso, sendo inclusive algumas cirurgias consideradas de risco, devido não só à condição tumoral, mas também pelo escore corporal da cadela.

Verificou-se que as cadelas que utilizavam antibióticos foram mais susceptíveis ao desenvolvimento de tumores mamários (*OR* 4,6). Sabe-se que a carcinogenicidade de algumas substâncias químicas é aumentada pela administração repetida de substâncias que atuem como promotores[40] no Modelo de Iniciação, Promoção e Progressão (IPP) – responsável pela sequência de mutações progressivas que culminam com um tumor[2] –, podendo-se citar os hormônios, os fenóis e os fármacos, os quais não são carcinogênicos sozinhos, porém, podem contribuir para o surgimento de um efeito pleiotrópico. Desse modo, caso a célula tenha sido exposta a um agente mutagênico ou iniciador, os promotores atuariam potencializando a carcinogênese, por auxiliar na indução da proliferação celular das células iniciadas/mutantes, o que leva ao acúmulo de mutações adicionais, que podem culminar com tumor maligno.[40]

No que diz respeito à ocorrência de tumores anteriores aos tumores mamários diagnosticadas ao longo do presente estudo, obteve-se uma *OR* 3,0. Assim sendo, os animais que já haviam apresentado tumores anteriormente possuem um maior risco de desenvolverem outro, como o mamário. Tal predisposição pode ser justificada uma vez que os indivíduos em que ocorrem mutações em nível celular, caso as mesmas sejam transmitidas pelos genes envolvidos no sistema de reparo do DNA, em especial naqueles que regulam a apoptose e a senescência, possuirão risco aumentado de desenvolverem tumores.[40]

O desenvolvimento de pesquisas de levantamento de dados epidemiológicos é de suma importância para subsidiar a criação de bancos de dados, que auxiliem os médicos veterinários no diagnóstico tumores mamários, sendo relevante que se ampliem os estudos, de modo a se registrar as particularidades do modo de apresentação desses tumores.

CONCLUSÃO

Tendo em vista os dados epidemiológicos avaliados neste estudo, pode-se concluir que é necessário haver um acompanhamento diferenciado as cadelas idosas, tanto no que concerne à alimentação, como nas consultas médico veterinárias, que deverão ser periódicas. Também se torna necessário uma maior atenção com as cadelas jovens, no sentido de se estabelecerem medidas que visem a prevenção à exposição aos fatores de risco que podem vir a contribuir com o surgimento dos tumores mamários na senilidade das mesmas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasileiro Filho G. *Bogliolo patologia***.** 7th edn., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2006.
2. Withrow S. J., Vail D. M. *Wihtrow & Mac'Ewen's Small animal clinical oncology***.** 4th edn., Canada, Saunders Elsevier, 2007.
3. Perera F. P. Molecular epidemiology: insights into cancer susceptibility, risk assesment and prevention. *Journal of National Cancer Institute* 1996; **88**: 496 – 590.
4. Misdorp W. Tumors of the mammary gland. In: Meuten DJ. *Tumors in Domestic Animals*. 4th edn., Iowa State Press, Ames, 2002: 575-606. doi: 10.1093/jnci/88.8.496.
5. Queiroga F., Lopes, C. *Tumores mamários caninos: novas perspectivas*. Anais Congresso de Ciências Veterinárias SPCV, Oeiras, Portugal 2002: 183-190.
6. Neururkar V. R., Chitale, A. R., Jalnapurkar B. V., Naik S. N., Lalitha, V. S. Comparative pathology of canine mammary tumours. *Journal of Comparative Pathology* 1989; **101**: 389-397.doi: 10.1016/0021-9975(89)90022-4.

7. Peleteiro M. C. Tumores mamários na cadela e na gata. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*, 1994; **89**: 10-29.
8. Rasotto R., Goldschmidt M. H., Castagnato M., Carnier P., Caliari D., Zappulli V. The dog as a natural animal model for study of the mammary myoepithelial basal cell lineage and its role in mammary carcinogenesis. *Journal of Comparative Pathology*, 2014; **151**: 166-180.doi: 10.1016/j.jcpa.2014.04.013.
9. Sleeckx N., Brantegem L., DenEyden G., Fransen E., Casteleyn C., Cruchten, Veldhuis Kroeze E., Ginneken C. Angiogenesis in canine mammary tumours: a morphometric and prognostic study. *Journal of Comparative Pathology*, 2014; **150**: 175-183.doi: 10.1016/j.jcpa.2013.09.005.
10. Dagli M. L. Z. The search for suitable prognostic markers for canine mammary tumours: a promising outllok. *The Veterinary Journal*, 2008; **177**: 3-5. doi: 10.1016/j.tvjl.2007.10.015.
11. Ramos C. S. Associação entre fatores epidemiológicos e neoplasias mamárias em cadelas. Dissertação (Mestrado em Cirurgia Veterinária) – Jaboticabal, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, 2011.
12. Kimura K. C., Gárate A. P., Dagli M. L. Z. Retrospective study of neoplasms indomestic animals: a survey between 1993 and 2002 of the Service of Animal Pathology, Department of Pathology, School of Veterinary Medicine and Anima Science, University of São Paulo, Southeast Brazil. Brazilian Journal *of Veterinary Pathology*, 2012; **5** (2): 60 – 69.
13. Toríbio J. M. M. L., Estrela Lima A., Martins Filho E. F. M, Ribeiro L. G. R, D'Assis M. J. M. H., Teixeira R. G., *et al.* Caracterização clínica, diagnóstico histopatológico e distribuição geográfica das neoplasias mamárias em cadelas de

Salvador, Bahia. *Revista Ceres,* 2012; **59** (4): 427-433.doi.org/10.1590/S0034-737X2012000400001.

14. Fighera R. A., Souza T. M., Silva M. C., Brum J. S., Graça D. L., Kommers G. D., Irigoyen L. F., *et al.* Causas de morte e razões para eutanásia de cães da Mesorregião do Centro Ocidental Rio-Grandense (1965-2004). *Pesquisa Veterinária Brasileira,* 2008; **28**(4): 223-230.
15. Oliveira Filho J. C., Kommers G. D., Masuda E. K., Marques B. M. F. P. P., Fighera R. A., Irigoyen L. F. *et al.* Estudo retrospectivo de 1.647 tumores mamários em cães. *Pesquisa Veterinária Brasileira,* 2010; **30**(2): 177-185.doi.org/10.1590/S0100-736X2010000200014.
16. Luna L. G. *Manual of histologic staining methods of the Armed Forces Institute of Pathology*. New York, McGraw Hill, 1968.
17. Cassali G. D., Lavalle G. E., Ferreira E., Estrela-Lima A., Nardi A. B., Ghever C., *et al.* Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors – 2013. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology,* 2014, **7**(2): 38-69.
18. Hosmer D.W.; Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. 3rd edn., New York: John Wiley and Sons, 1989.
19. Cavalcanti M. F. and Cassali G. D. Fatores prognósticos no diagnóstico clínico e histopatológico dos tumores de mama em cadelas – revisão. *Revista Clínica Veterinária,* 2006; **61**: 56-63.
20. Bostock D. E. Neoplasms of the skin and subcutaneous tissues in dogs and cats**.** *The British Veterinary Journal,* 1986; **142**: 01-19. doi.org/10.1016/0007-1935(86)90002-3

21. O'keefe D. A. Tumores do Sistema Genital e Glândula Mamária. In: *Tratado de Medicina Interna Veterinário*. Ettinger SJ, Feldman E. 4th edn., São Paulo, Manole, 1997; **2**: 2348- 2350.

22. Lana S. E., Rutteman G. R., Withrow S. J. In*: Wihtrow & Mac'Ewen's Small animal clinical oncology.* Withrow S. J., Vail D. M. Canada, Saunders Elsevier, 4th edn., 2007: 630- 634.

23. Moulton J. E. Tumours of the mammary gland. In: *Tumours in Domestic Animals*. 3rd edn., Califórnia, University of California Press, 1990: 518 – 549.

24. Souza A. C. A., Silva M. B. G., Pinto C. F., Pereira M. F. Conscientização de tutores e médicos veterinários sobre a prevenção do câncer de mama em cadelas e gatas. XV Congresso de Extensão (CONEX) 2015. http://www.eventosufrpe.com.br/2015/cd/resumos/R0962-1.html. Accessed Feb 14th, 2017.

25. Itoh T., Uchida K., Ishikawa K., Kuhima K., Kushima E., Tamada H., *et al*. Clinocopathological survey of 101 canine mammary gland tumours: diferences between small-breed dog and others. *Journal of Veterinary Medicine,* 2005; **67**(3): 345-347.

26. Schneider R., Dorn C. R., Taylor D. O. N. Factors influencing canine mammary cancer development and post surgical survival. *Journal of National Cancer Institute,* 1969; **43**: 1249-1261.

27. Fonseca C. S. and Daleck C. R. Canine mammary tumours: hormonal influence and effects of ovariohiysterectomy as na adjuvante therapy. *Ciência Rural,* 2000; **30** (4): 731-735.

28. De Nardi A. B., Rodaski S., Sousa R. S., Costa T. A., Macedo T. R., Rodigheri S. M., *et al.* Prevalência de neoplasias e modalidades de tratamentos em cães

atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná. *Archives of Veterinary Science*, 2002; **7** (2): 15-26.

29. Zuccari D. A. P., Santana A. R., Rocha N. S. Fisiopatologia da neoplasia mamária em cadelas – revisão. *Revista Clínica Veterinária*, 2001; **6** (32): 50-54.
30. Malatesta F. D. S. Perfil da neoplasia mamária canina e sua relação com a poluição atmosférica. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas). São Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2015.
31. Guerra M. R., Moura Gallo C. V., Mendonça G. A. S. Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 2005; **51**: 227-34.
32. Xue F. W. W., Rosner B. A., Hankinson S. E., Michels K. B. Cigarette smoking and the incidence of breast cancer. *Archives of International Medicine Journal*, 2011; **2** (171):125-133. doi:10.1001/archinternmed.2010.503
33. Ambrosone C. B., Shields P. G. Smoking as a risk factor for breast cancer. In: *Breast cancer: molecular genetics, pathogenesis and therapeutics*. 1st ed. Springer Science + Business Media, LLC. 1999: 519-534. doi: 10.1007/978-1-59259-456-6
34. Severe S., Marchand P., Guiffard I., Morio F., Venisseau A., Veyrand B., *et al.* Pollutants in pet dogs: a model environmental links to breast cancer. *Springer Plus* 2015, **4**: 27. doi: 10.1186/s40064-015-0790-4.
35. Wei Y., Davis J., Bina W. F. Ambiente air pollution is associated with the increased incidence of breast cancer in United States. *International Journal of Enviromental Health Research*, 2012; **22** (1): 12 – 21. doi.org/10.1080/09603123.2011.588321.

36. Bauer M. E. How do the psychologic factors have influence on the arise and cancer progression? *Revista Brasileira de Oncologia Clínica,* 2004; 1 (1): 33-40.

37. Penninx B., Guralnik J., Pahor M., Ferrucci L., Cerhan J. R., Wallace R. B., *et al*. Chronically depressed mood and cancer risk in older persons. *Journal of the National Cancer Institute,* 1998; **90** (24): 1888-1893. doi: 10.1093/jnci/90.24.1888

38. Malarguarnera L., Ferlito L., Dimauro S., Imbesi R. M., Scalia G., Malaguarnera M. Immunosenescence and cancer: a review. *Archives of Gerontoly and Geriatrics,* 2001; **32** (2): 77-93. doi.org/10.1016/S0167-4943(01)00087-5

39. Riley V. Psychoneuroendocrine influences on immunocompetence and neoplasia. *Science*, 1981; **212** (4499): 1100-1109. doi: 10.1126/science.7233204

40. Kumar V., Abbas A. K., Fausto N., Mitchell, R. N. *Robbins Patologia Básica*. 8th edn. Rio de Janeiro, Elsevier, 2008.

41. Alenza M. D. P., Peña L., Beyen A. C., Cuesta P. Relation between habitual diet and canine mammary tumours in a case-control study. *Journal of Veterinary Internal Medicine,* 1998; **12**: 132-139. doi: 10.1111/j.1939-1676.1998.tb02108.x

LISTA DE ANEXOS

ANEXO I

NORMAS DA REVISTA VETERINARY AND COMPARATIVE ONCOLOGY

MANUSCRIPT FORMAT AND STRUCTURE

Format

Language: The language of publication is English. Authors for whom English is a second language must have their manuscript professionally edited by an English speaking person before submission to make sure the English is of high quality. It is preferred that manuscripts are professionally edited.

A list of independent suppliers of editing services can be found at http://authorservices.wiley.com/bauthor/english_language.asp. All services are paid for and arranged by the author, and use of one of these services does not guarantee acceptance or preference for publication.

Spacing and Margins: All manuscripts should be double-spaced with 1-inch (2.5-cm) margins throughout. A common and easy-to-read type face such as Arial, Helvetica, Georgia or Times New Roman and a font size of 11 points or larger should be utilized throughout the manuscript.

Structure

For *Editorials*, *Short Communications* and *Letters to the Editor*, the style should be of continuous prose with appropriate references, figures and tables as required. For Reviews, the structure will depend on the subject matter but the use of clear descriptive figures is strongly encouraged.

For all original research manuscripts submitted to VCO: The manuscript should include title page and abbreviated title for use as a running headline; a self-contained abstract of the paper (250 words in length); introduction; materials and methods; results; discussion; acknowledgements (if any); references; supporting information legends; tables; captions to figures (on a separate page) and figures as separate files.

Title Page: title of paper; names of the authors; address of the place at which the work was carried out (including postal and email addresses for corresponding author).

Abstract: 250 words in length and between four and six keywords. Please note that the abstract should be submitted on a separate page to the rest of the manuscript.

Optimizing Your Abstract for Search Engines: Many students and researchers looking for information online will use search engines such as Google, Yahoo or similar. By optimizing your article for search engines, you will increase the chance of someone finding it. This in turn will make it more likely to be viewed and/or cited in another work. We have compiled these guidelines to enable you to maximize the web-friendliness of the most public part of your article.

References

References should be cited in the text by superscript numbers after punctuation, in order of citation. The editor and publisher recommend that citation of online published papers and other material should be done via a DOI (digital object identifier), which all reputable online published material should have - see www.doi.org for more information. If an author cites anything which does not have a DOI they run the risk of the cited material not being traceable.

List all authors when there are 6 or fewer; when there are 7 or more authors, list only the first 6 and add "*et al*."

Do not use *ibid.* or *op cit.*

Include an "available from" note for documents that may not be readily accessible.

When citing an article or book **accepted** for publication but **not yet published**, include the title of the journal (or name of the publisher) and the year of expected publication. Include references to unpublished material in the text, not in the references (for example, papers presented orally at a meeting; unpublished work [personal communications, papers in preparation]), and submit a letter of permission from the cited persons to cite such communications. In general, avoid citations to unpublished scientific results.

Ensure that URLs used as references are active and available (the references should include the date on which the author accessed the URL).

Reference List Examples:

Journal article (1-6 authors):

1. Hu P and Reuben DB. Effects of managed care on the length of time that elderly patients spend with physicians during ambulatory visits. *Medical Care* 2002; **40**: 606–613.

Journal article with more than 6 authors:

2. Geller AC, Venna S, Prout M, *et al.* Should the skin cancer examination be taught in medical school? *Archives of Dermatology* 2002; **138**: 1201–1203.

Journal article with no named author or group name:

3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Licensure of a meningococcal conjugate vaccine (Menveo) and guidance for use--Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* 2010; **59**: 273.

Electronic Journal article:

If you have a doi (preferred):

4. Gage BF, Fihn SD and White RH. Management and dosing of warfarin therapy. *American Journal of Medicine* 2000; **109**: 481–488. doi:10.1016/S0002-9343(00)00545-3.

If you do not have a doi:

5. Aggleton JP. Understanding anterograde amnesia: disconnections and hidden lesions. *Quarterly Journal of Experimental Psychology* 2008; **61**:1441–1471. http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=pbh&AN=34168185&site=ehost-live. Accessed March 18, 2010.

Journal article published online ahead of print:

6. Chau NG and Haddad RI. Antiangiogenic agents in head and neck squamous cell carcinoma: tired of going solo [published online ahead of print September 20, 2016]. *Cancer*. doi: 10.1002/cncr.30352.

Entire Book:

6. McKenzie BC. *Medicine and the Internet: Introducing Online Resources and Terminology*. 2nd edn., New York, Oxford University Press, 1997.

Book Chapter:

7. Guyton JL and Crockarell JR. Fractures of acetabulum and pelvis. In: *Campbell's Operative Orthopaedics.* 10th edn., ST Canale Ed., Philadelphia, Mosby, Inc., 2003: 2939–2984.

Electronic Book:

8. Rudolph CD and Rudolph AM. *Rudolph's Pediatrics.* 21st end. New York, McGraw-Hill Companies, 2002. http://online.statref.com/Document/Document.aspx?DocID=1&StartDoc=1&EndDoc=1882&FxID=13&offset=7&SessionId=A3F279FQVVFXFSXQ . Accessed August 22, 2007.

Internet Document:

9. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2003. http://www.cancer.org/downloads/STT/CAFF2003PWSecured.pdf. Accessed March 3, 2003.

Dissertation:

10. SD. *Cloning and Characterization of Piccolo, a Novel Component of the Presynaptic Cytoskeletal Matrix [dissertation]*. Birmingham, University of Alabama, 2000.

Thesis:

11. Undeman C. Fully Automatic Segmentation of MRI Brain Images Using Probabilistic Diffusion and a Watershed Scale-Space Approach [master's thesis]. Stockholm, NADA, Royal Institute of Technology, 2001.

Tables, Figures and Figure Legends

Tables: Tables should be input on separate pages together with a suitable caption at the top of each table. Column headings should be kept as brief as possible, and indicate units of measure in parentheses.

Figures: Drawings and graphs should be supplied as electronic files. Label axes appropriately and clearly. Please use a selection of the following symbols: +,´,£,¡,r,¢, ˜,

p, q. Authors are asked where possible to draw diagrams to one of the following widths, including lettering: 168 mm, 354 mm. During reproduction, the diagrams can be reduced to half of their original size; please ensure, therefore, that lettering can withstand such a reduction. Authors are asked to use the minimum amount of descriptive matter on graphs and drawings but rather to refer to curves, points, etc., by symbols and place the descriptive matter in the caption. The figures should be numbered in a consecutive series of figures using Arabic numerals.

Preparation of Electronic Figures for Publication: Although low quality images are adequate for review purposes, print publication requires high quality images to prevent the final product being blurred or fuzzy. Submit EPS (line art) or TIFF (halftone/photographs) files only. Microsoft PowerPoint and Word Graphics are unsuitable for printed pictures. Do not use pixel-oriented programs. Scans (TIFF only) should have a resolution of at least 300 dpi (halftone) or 600 to 1200 dpi (line drawings) in relation to the reproduction size (see below). Please submit the data for figures in black and white or submit a Colour Work Agreement Form (see Colour Charges below). EPS files should be saved with fonts embedded (and with a TIFF preview if possible). For scanned images, the scanning resolution (at final image size) should be as follows to ensure good reproduction: line art: >600 dpi; halftones (including gel photographs): >300 dpi; figures containing both halftone and line images: >600 dpi.

Further information can be obtained at our guidelines for figures: http://authorservices.wiley.com/bauthor/illustration.asp

Check your electronic artwork before submitting it: http://authorservices.wiley.com/bauthor/eachecklist.asp

Permissions: If all or parts of previously published illustrations are used, permission must be obtained from the copyright holder concerned. It is the author's responsibility to obtain these in writing and provide copies to the Publisher.

Colour Charges: It is the policy of *VCO* for authors to pay the full cost for the reproduction of their colour artworkin print. Therefore, please note that if there are figures in colour in your manuscript when it is accepted for publication, these are assumed to be colour online-only. If you would like them to appear in colour in print, the publisher requires you to complete and return a Colour Work Agreement Form before your paper can be published. Any article received by us with colour work will not be published until

the form has been returned. If you are unable to access the internet, or are unable to download the form, please contact the Production Editor (vco@wiley.com).

Figure Legends: Legends should be provided on a separate page but grouped together.

ANEXO II

UFRPE

Universidade Federal Rural de Pernambuco
Rua Dom Manoel de Medeiros, s/n,
Dois Irmãos - CEP: 52171-900 - Recife/PE

Comissão de ética no uso de animais - CEUA

Licença para o uso de animais em experimentação e/ou ensino

O Comitê de ética no uso de animais CEUA da Universidade Federal Rural de Pernambuco, no uso de suas atribuições, autoriza a execução do projeto descriminado abaixo. O presente projeto também se encontra de acordo com as normas vigentes no Brasil, especialmente a Lei 11794/2008.

Número da licença	106/2015
Número do processo	23082.013385/2015
Data de emissão da licença	28 de setembro de 2015
Título do Projeto	Caracterização histopatológica e análise dos fatores de risco associados às neoplasias mamárias em cadelas na Região Metropolitana do Recife-Pernambuco.
Finalidade (Ensino, Pesquisa, Extensão)	Pesquisa
Responsável pela execução do projeto	José Wilton Pinheiro Júnior
Colaboradores	Fernando Leandro dos Santos; Ingrid Cavalcanti Pascoal; Márcia de Figueiredo Pereira; Andrea Alice da Fonseca Oliveira; Melina Barreto Gomes da Silva; Sandra Maria de Torres; Renata Cristina Costa Accioly Teles; Jéssica de Torres Bandeira.
Tipo de animal e quantidade total autorizada	Cão; total 417 (fêmea) animais.

Profª. Dra. Marleyne José Afonso Accioly Lins Amorim
(Coordenadora da CEUA-UFRPE)

UFRPE Profª Drª Marleyne Amorim
Coordenadora CEUA

LISTA DE APÊNDICES

APÊNDICE I

Universidade Federal Rural de Pernambuco

Programa de Pós-Graduação em Ciência Veterinária

Departamento de Medicina Veterinária

Área de Patologia Animal

Nome:	
Endereço:	
Telefone:	
E-mail:	
Nome do animal:	
Idade:	
Sexo:	
Raça:	
Animal castrado?	( ) Sim. Quando? _____ ( ) Não.
Tem histórico de atividade sexual?	( ) Sim. ( ) Não.

Já teve filhotes?	( ) Sim. Quantos? _____ ( ) Não.
Quando foi o último cio?	
Já usou “anticoncepcional”?	( ) Sim. Quantas vezes? _____ ( ) Não.
Já apresentou distúrbios reprodutivos?	( ) Sim. ( ) Não.
Tem contato com fumantes?	( ) Sim. ( ) Não.
A área perto da residência do animal é poluída?	( ) Sim. Porque? _____ ( ) Não.
Alimentação:	( ) Ração. Qual?_____ ( ) “Comida de panela”. ( ) Outros: _____
O animal tem acesso a alimentos industrializados, como biscoitos, salgadinhos, etc?	( ) Sim. ( ) Não. ( ) Não sabe.
Come quantas vezes ao dia?	( )1 ( )2 ( )3 ( ) Outros. Quantas?_____
Mora na cidade ou no campo?	( ) Cidade. ( ) Campo.
Se morar no campo, tem acesso à lavoura?	( ) Sim. ( ) Não.

Se possuir acesso à lavoura, o animal tem contato com produtos químicos presentes na propriedade utilizados na lavoura (herbicidas, fungicidas, etc)?	( ) Sim. ( ) Não. ( ) Não sabe.
Mora em casa ou apartamento?	( ) Casa. ( ) Apartamento.
Se morar em casa: Faz dedetização?	( ) Sim. Com que frequência? _____ ( ) Não.
Passeia na rua?	( ) Sim. ( ) Não.
No domicílio do animal são armazenados:	( ) Tintas ou solventes. ( ) Combustíveis ou óleos. ( ) Não sabe.
Se passeia na rua:	( ) Sozinho. ( ) Acompanhado por alguém.
Tem contato com outros animais?	( ) Sim. ( ) Não.
Faz controle de pulga e carrapato?	( ) Sim. Produto: _____ ( ) Não.
Usa produtos de limpeza na área onde o animal permanece?	( ) Sim. Quais? _____ ( ) Não.
O animal já ficou doente antes?	( ) Sim. Qual a doença? _____ Quando? _____ Tratamento?_____

	( ) Não.
Já foi submetido a algum tipo de cirurgia?	( ) Sim. ( ) Não.
Já foi submetido a algum exame de raio x?	( ) Sim. ( ) Não.
Faz uso de antibióticos com frequência?	( ) Sim. Qual? _____ ( ) Não.
Já fez tratamento prolongado com corticosteroides?	( ) Sim. Qual? _____ ( ) Não.
O animal já apresentou outros tumores?	( ) Sim. Onde e quando? _____ ( ) Não.
Se já apresentou, qual tratamento feito?	
Quando notou o aparecimento do tumor atual?	
O animal apresentou alguma mudança de comportamento (lambedura do local, tristeza, dor)?	( ) Sim. ( ) Não.
Saberia informar se os pais do animal apresentaram câncer?	( ) Sim. ( ) Não. ( ) Não sabe.

APÊNDICE II

Universidade Federal Rural de Pernambuco

Programa de Pós-Graduação em Ciência Veterinária

TERMO DE CIÊNCIA E AUTORIZAÇÃO

EU, _____, responsável pelo(s) animal(is) da espécie _____, sexo _____, ESTOU CIENTE de que os animais sob minha tutela farão parte do projeto de pesquisa intitulado "**CARACTERIZAÇÃO HISTOPATOLÓGICA E ANÁLISE DOS FATORES DE RISCO ASSOCIADOS ÀS NEOPLASIAS MAMÁRIAS EM CADELAS NO MUNICÍPIO DE RECIFE - PERNAMBUCO**", em desenvolvimento no Programa de Pós-Graduação em Ciência Veterinária, sob a responsabilidade do Professor Dr. Fernando Leandro dos Santos, o qual faz parte do desenvolvimento do Mestrado da médica veterinária Ingrid Cavalcanti Pascoal.

Salientando que não serão citados no estudo o nome dos tutores. Outrossim, declaro ter sido cientificado de forma pormenorizada sobre os procedimentos que serão aplicados nesses animais.

Por estar plenamente de acordo, firmo o presente.

_____, ____ de_____ de _____

_____

ASSINATURA

NOME:

RG nº: