



**Universidade Estadual do Ceará**  
**Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa**  
**Faculdade de Veterinária**  
**Programa de Pós Graduação em Ciências Veterinárias**  
**Kilder Dantas Filgueira**

**Características anatomopatológicas de neoplasias mamárias em  
cadelas criadas no município de Fortaleza-CE**

**Fortaleza, Ceará**

**Dezembro de 2003**

**Universidade Estadual do Ceará**  
**Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa**  
**Faculdade de Veterinária**  
**Programa de Pós Graduação em Ciências Veterinárias**  
**Kilder Dantas Filgueira**

**Características anatomopatológicas de neoplasias mamárias em  
cadelas criadas no município de Fortaleza-CE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Faculdade de Veterinária da Universidade Estadual do Ceará, como requisito parcial para a obtenção do grau de mestre em Ciências Veterinárias.

**Área de concentração:** Reprodução e Sanidade de Carnívoros, Onívoros e Aves

**Orientadora:** Profa. Dra. Lúcia Daniel Machado da Silva

**Fortaleza, Ceará**

**Dezembro de 2003**

F478c Filgueira, Kilder Dantas

Características anatomopatológicas de neoplasias mamárias em cadelas criadas no município de Fortaleza- Ce/ Kilder Dantas Filgueira. -2003.

83p.; il.;

Dissertação (mestrado em Ciências Veterinárias)- Universidade Estadual do Ceará, Faculdade de Veterinária).

1. Neoplasia. 2. Cão. 3. Mama. 4. Fortaleza- Ceará. I.Universidade Estadual do Ceará, Faculdade de Veterinária.

CDD: 636.0890918131

**Universidade Estadual do Ceará**  
**Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa**  
**Faculdade de Veterinária**  
**Programa de Pós Graduação em Ciências Veterinárias**

**Título do Trabalho:** Características anatomopatológicas de neoplasias mamárias em cadelas criadas no município de Fortaleza-CE

**Autor:** Kilder Dantas Filgueira

**Aprovada em** 15/12/2003

**Banca Examinadora:**

---

Profª. Dra. Lúcia Daniel Machado da Silva

**Orientadora**

---

Prof. Dr. Roberto Wagner Bezerra de Araújo

**Co-orientador/Examinador**

---

Profª. Dra. Maria Fátima da Silva Teixeira

**Examinadora**

---

Prof. Dr. Benito Soto Blanco

**Examinador**

“Sonhar, apesar das desilusões. Caminhar apesar dos obstáculos. Acreditar acima de tudo.”

“Se não houver frutos, valeu o perfume das flores. Se não houver flores, valeu a sombra das folhas. Se não houver folhas, valeu a intenção das sementes.” (Henfil)

## AGRADECIMENTOS

Ao Deus pai, por iluminar os meus passos a todo o momento e guiar-me sempre pelo caminho do bem.

Aos meus pais, Raimundo Fernandes Filgueira e Maria da Conceição Dantas Filgueira, pelo apoio, compreensão e carinho durante todas as etapas da minha vida. É claro que nessa nova fase não poderia ser diferente.

A todos os meus familiares, que sempre estiveram torcendo, embora às vezes à distância, pelo meu sucesso profissional. Em especial, à minha irmã Márcia Dantas Filgueira, pelo apoio nos momentos mais difíceis.

À Isadora Dantas, minha sobrinha do coração. A sua existência já foi um presente divino. E o fato de ter voltado ao convívio diário com você, “Dorinha” (...) não tenho palavras!!!

Aos meus cães, Rabito (*in memorian*) e Piqashu, pela demonstração de carinho em todas as horas.

À minha querida orientadora, a Professora Dra. Lúcia Daniel Machado da Silva, por acreditar em meu potencial e sempre demonstrar força e vontade de vencer em todos os momentos. Com certeza valeu à pena ser orientado pela senhora. Muito obrigado!!!

A todos os membros da equipe do Laboratório de Reprodução de Carnívoros do Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Estadual do Ceará.

Em especial, dedico este agradecimento à Ticiano Franco Pereira da Silva, Alline Brasil e Daniel Couto Uchôa. Vocês foram mais do que amigos e sim verdadeiros irmãos. A distância física que agora nos separa jamais apagará nossa amizade.

Às colegas de mestrado: Marta Caetano e Lucilma Gurgel. Vocês já moram do lado esquerdo do meu peito.

Ao Professor Roberto Wagner Bezerra de Araújo. Não o considero um co-orientador e sim um segundo orientador, por sempre demonstrar interesse, atenção e dedicação ao longo de todo o experimento. Com certeza professor, os seus ensinamentos ficarão marcados na minha memória ao longo da jornada da Oncologia Veterinária, pela qual pretendo seguir.

Ao Professor Dr. Airton Alencar de Araújo e à Professora Maria Fátima da Silva Teixeira. Considero-os verdadeiros mestres. Deixo aqui minha profunda gratidão por vocês.

Às secretárias do Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Estadual do Ceará, Adriana Albuquerque e Alzenira Andrade Ferreira, pelo apoio em todos os instantes. Espero, ao longo da minha vida, sempre me deparar com pessoas como vocês.

Ao Departamento de Patologia e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, pela disponibilidade de sua estrutura para realização desta pesquisa.

Ao CNPq e à CAPES, pela suporte financeiro ao longo de boa parte do mestrado.

Agora, venho falar de um local que considero o meu segundo lar e onde tenho a minha segunda família: a Escola Superior de Agricultura de Mossoró (ESAM). Foi com muito orgulho que retornei para ESAM, agora como docente. Fui recebido de braços abertos e pude reencontrar e também conhecer verdadeiras amizades.

E como já dizia a canção da América: “Amigo é coisa pra se guardar debaixo de sete chaves, dentro do coração (...) Amigo é coisa pra se guardar, no lado esquerdo do peito, mesmo

que o tempo e a distância digam não”. Isto é o mínimo que dedico para vocês: Nilza Dutra, Danielly Avelino, Êlika Sousa, Maria de Fátima Costa, Cyntia Pequeno, Katyanne Almeida e Suzana Araújo.

## RESUMO

Devido à elevada frequência de neoplasias mamárias em cadelas e pela semelhança com os tumores mamários humanos, torna-se necessário investigar os aspectos anatomo-patológicos dessas neoplasias. Desta forma, teve-se como objetivo verificar o perfil das características anátomo-histopatológicas das neoplasias mamárias de cadelas, na cidade de Fortaleza – CE. As amostras analisadas foram coletadas em clínicas veterinárias. O material fixado foi avaliado macroscopicamente e, em seguida, submetido ao processamento histológico clássico. As preparações histológicas foram observadas sob microscopia óptica. Os dados obtidos foram organizados na forma de estatística descritiva e submetidos ao teste de Mann-Whitney, a 5% de probabilidade. As dimensões macroscópicas das neoplasias malignas, demonstraram, superioridade em relação às benignas ( $p < 0,05$ ), para os valores medianos da largura e espessura. Microscopicamente encontrou-se 77,14% de neoplasias malignas, seguido de 14,29% para as neoplasias benignas e 8,57% para as hiperplasias atípicas. Os tipos histológicos benignos mais frequentes foram o papiloma intraductal (40%) e cistadenoma filóides (40%). Para os malignos, a maior ocorrência correspondeu ao adenocarcinoma (70,37%). As neoplasias malignas apresentaram uma acentuada variedade de componentes estromais. Tais componentes corresponderam ao tecido cartilaginoso (44,44%), tecido ósseo (40,70%), áreas de necrose (59,20%), infiltrado inflamatório (48,10%), desmoplasia (40,70%), invasão vascular (29,70%) e angiogênese (22,22%). Houve uma superioridade dos valores biométricos para a largura e a espessura das neoplasias malignas em comparação as benignas. Com relação ao comportamento biológico, os tumores malignos foram os mais frequentes. As neoplasias de origem epitelial predominaram, fossem estas benignas ou malignas. A necrose equivaleu à característica estromal mais observada nas neoplasias malignas mamárias.

## ABSTRACT

In despite of the high frequency of mammary neoplasms in bitches and their similarities with mammary tumors in women, it is necessary to investigate the pathologic aspects of these neoplasms. The aim of this study was to describe the pathologic characteristics of mammary neoplasms in bitches raised on city of Fortaleza - Ceara. The samples were collected in veterinary clinics. After fixation, the material was evaluated macroscopic and submitted to histology classic process. The slides microscopic were estimated under optical microscopic. The results were organized in descriptive statistics and submitted to the Mann-Whitney test ( $p < 0.05$ ). The medians of macroscopic of the malignant neoplasms showed superiority for values of the breadth and density. In microscopy, it was found 77.14% of malignant neoplasms; 14.29% for benign tumors and 8.57% for atypical hyperplasia. The benign hystological types with high frequency were the intraductal papilloma (40%) and filoides cystadenoma (40%). In malignant neoplasms, the high occurrence was the adenocarcinoma (70.37%). The malignant tumors showed diversity of stroma components when comparable with benign neoplasms. These components were the tissue cartilaginous (44.44%), tissue bone (40.70%), areas of necrosis (59.20%), infiltrate of inflammatory cells (48.10%), desmoplasia (40.70%), vascular invasion (29.70%) and angiogenesis (22.22%). Thus, there was superiority of biometrics values of the malignant neoplasms when comparable with benign tumors. In term of biological behavior, the malignant neoplasms were of high frequency. The tumors of source epithelial were predominance. The areas of necrosis was the stroma characteristic more occurrence malignant neoplasms of the mammary gland in bitches.

## SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURA E SÍMBOLOS.....	12
LISTA DE FIGURAS.....	13
LISTA DE QUADROS.....	14
LISTA DE TABELAS.....	15
INTRODUÇÃO.....	16
REVISÃO DE LITERATURA.....	18
1) Anatomia e fisiologia da glândula mamária canina.....	18
2) Conceito de neoplasia.....	21
3) Neoplasias mamárias em cadelas.....	21
3.1) Incidência.....	21
3.2) Etiologia.....	22
3.3) Nomenclatura e classificação.....	25
3.4) Características clínico-patológicas.....	28
3.5) Receptores hormonais <i>versus</i> neoplasias de mama.....	32
3.6) Diagnóstico.....	33
3.7) Tratamento.....	35
3.8) Prognóstico.....	38
3.9) Relação entre as neoplasias mamárias caninas e humanas.....	39
JUSTIFICATIVA.....	40
OBJETIVOS.....	41
1) Objetivo geral.....	41
2) Objetivos específicos.....	41
MATERIAL E MÉTODOS.....	42
1) Contato com as clínicas veterinárias.....	42
2) Coleta das amostras.....	42
3) Exame macroscópico.....	42
4) Processamento histológico.....	43
5) Análise microscópica.....	43
6) Análise estatística.....	44

RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	45
CONCLUSÕES.....	63
PERSPECTIVAS.....	64
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	65
ANEXO.....	72

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

%:	Por cento
DNA:	Ácido desoxirribonucléico
cm:	Centímetro
mg/m <sup>2</sup> :	Miligrama por metro quadrado
mg:	Miligrama
PO:	Via Oral
BID:	Duas vezes ao dia
CE	Ceará
°C:	Graus Celsius
×	Vezes
>:	Maior
<:	Menor
α:	Alfa
β:	Beta
HE:	Hematoxilina e eosina

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 01.</b> Cadeia mamária canina e respectiva drenagem linfática.....	20
<b>Figura 02.</b> Representação esquemática do padrão da glândula mamária.....	20
<b>Figura 03.</b> Distribuição percentual das neoplasias mamárias em cadelas de acordo com o comportamento biológico.....	47
<b>Figura 04.</b> Distribuição dos tipos histológicos benignos em neoplasias da glândula mamária canina.....	48
<b>Figura 05.</b> Distribuição dos tipos histológicos malignos de tumores mamários de cadelas.....	50
<b>Figura 06.</b> Distribuição dos tipos histológicos dos adenocarcinomas da glândula mamária canina.....	52
<b>Figura 07.</b> Distribuição percentual das características do estroma de neoplasias mamárias malignas de cadelas.....	54
<b>Figura 08.</b> Infiltrado de células inflamatórias no estroma de neoplasias mamárias malignas caninas.....	55
<b>Figura 09.</b> Tecido cartilaginoso associado ao estroma de tumores malignos da glândula mamária de cadelas.....	56
<b>Figura 10.</b> Metaplasia óssea presente no tecido estromal de neoplasias mamárias malignas caninas.....	57
<b>Figura 11.</b> Reação desmoplásica em tumores mamários malignos de cadelas.....	58
<b>Figura 12.</b> Invasão de vaso sanguíneo por células neoplásicas malignas da glândula mamária canina.....	60
<b>Figura 13.</b> Proliferação de vasos sanguíneos no estroma de tumores mamários malignos de cadelas.....	61

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 01.</b> Comparação entre neoplasia benigna e maligna.....	27
<b>Quadro 02.</b> Principais tipos de neoplasias mamárias em cadelas.....	28
<b>Quadro 03.</b> Abordagem cirúrgica em cadelas com neoplasias mamárias.....	36
<b>Quadro 04.</b> Características clínicas relacionadas com o prognóstico em tumores mamários caninos.....	38

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 01.</b> Média e erro padrão das variáveis biométricas para as neoplasias benignas e malignas da glândula mamária de cadelas.....	45
<b>Tabela 02.</b> Mediana do comprimento, largura e espessura dos tumores mamários benignos e malignos.....	46
<b>Tabela 03.</b> Características histológicas observadas na arquitetura tecidual das diferentes neoplasias mamárias benignas de cadelas encontradas nesse estudo.....	49
<b>Tabela 04.</b> Principais aspectos microscópicos verificados nos diversos tipos histológicos das neoplasias mamárias malignas da espécie canina encontrados nesse estudo.....	51

## INTRODUÇÃO

O crescimento e o desenvolvimento da prática médico-veterinária no setor de animais de companhia, nos últimos trinta anos, tem refletido um incremento na importância dos cães na sociedade (RICHARDS *et al.*, 2001). Dessa forma, tem-se observado um aumento na longevidade dos pacientes, podendo esse fato ser explicado por melhorias na qualidade de vida dos animais. Por outro lado, observa-se uma elevação na incidência de doenças crônicas, como é o caso das neoplasias. As neoplasias, em cães, correspondem a um dos processos que possuem uma maior interferência na saúde e no bem estar dos animais (RICHARDS *et al.*, 2001).

Dentre as neoplasias mais frequentes na espécie canina, destacam-se as neoplasias mamárias, as quais representam um total de 25 a 50% de todas as neoplasias nas cadelas. No que diz respeito às neoplasias relacionadas com o aparelho reprodutor feminino da cadela, aquelas que afetam as glândulas mamárias correspondem a 82% (DONNAY *et al.*, 1989).

Quando comparado com os felinos, as tumorações mamárias caninas são relativamente mais comuns e demonstram uma grande variedade de tipos morfológicos. Aproximadamente 50% dos tumores mamários em cadelas são malignos. Os tumores da mama, em particular na cadela, constituem um desafio para clínicos, cirurgiões e patologistas, por apresentarem muitas diversidades em relação à sua patogênese e padrões histológicos (FERRI, 2003).

O estudo dos tumores de mama que afetam as fêmeas caninas tem ganhado importância, por um lado devido às semelhanças em alguns aspectos com as neoplasias mamárias que acometem a mulher, sendo importantes aliados na compreensão dos mesmos, e por outro lado, pela frequência com que surgem na clínica (FERRI, 2003). Trabalhos experimentais, *in vitro* e *in vivo*, de neoplasias mamárias caninas demonstram semelhanças com tumores mamários humanos no que se refere ao comportamento biológico, resposta a agentes citotóxicos, bem como características histológicas. Desta forma, as neoplasias mamárias em cadelas são úteis na pesquisa do câncer mamário humano, no que se refere a diagnósticos mais precisos, buscando

assim um prognóstico mais exato, além da obtenção de procedimentos terapêuticos mais eficientes (MARTINS *et al.*, 2002b)

# REVISÃO DE LITERATURA

## 1. Anatomia e fisiologia da glândula mamária canina:

As glândulas mamárias correspondem ao produto de glândulas sudoríparas modificadas. Enquanto todas as secreções sejam internas (que lançam seus produtos diretamente no sangue), sejam externas (que as rejeitam para fora de suas estruturas), têm um sentido marcadamente egoístico (ou seja, servem ao corpo), as secreções mamárias são responsáveis pela única secreção altruística, ou seja, servem a outros corpos que não o seu. Elas representam o mais evoluído dos mecanismos da preservação das espécies, encerrando todos os princípios necessários ao seu primeiro desenvolvimento, até que eles possam perdurar por conta própria (SOARES, 2003).

A cadela possui cinco pares de glândulas mamárias, denominadas torácicas craniais, torácicas caudais, abdominais craniais, abdominais caudais e inguinais, embora que, excepcionalmente, possa apresentar apenas quatro pares (ZUCCARI *et al.*, 2001b).

Estruturalmente, as glândulas mamárias são formadas por lóbulos (separados por septos conjuntivos), cujos ductos drenam para canais excretores mais calibrosos (ductos lactíferos). Estes abrem-se no teto, em número variável. O epitélio de revestimento dos ductos é duplo, onde as células podem ser cúbicas ou cilíndricas baixas. Os alvéolos das glândulas mamárias também são compostos por epitélios luminal e basal. As células epiteliais luminiais sintetizam e excretam proteínas lácteas e lipídeos durante a lactação, e as células basais ou mioepiteliais contraem-se, sob a influência da ocitocina, expelindo assim o leite. Além do tecido epitelial, ainda há a presença de fibroblastos e células adiposas que compõem e fazem a sustentação do tecido mamário. Essa formação é de extrema importância no estudo dos tumores mamários, pois existe uma relação direta entre seus componentes e o prognóstico da lesão (ZUCCARI *et al.*, 2001b). Além disso, as células mioepiteliais são utilizadas como importante ferramenta no estudo do desenvolvimento normal da mama durante a lactação e na sua involução, assim como na formação tumoral maligna e metastática (ZUCCARI *et al.*, 2002).

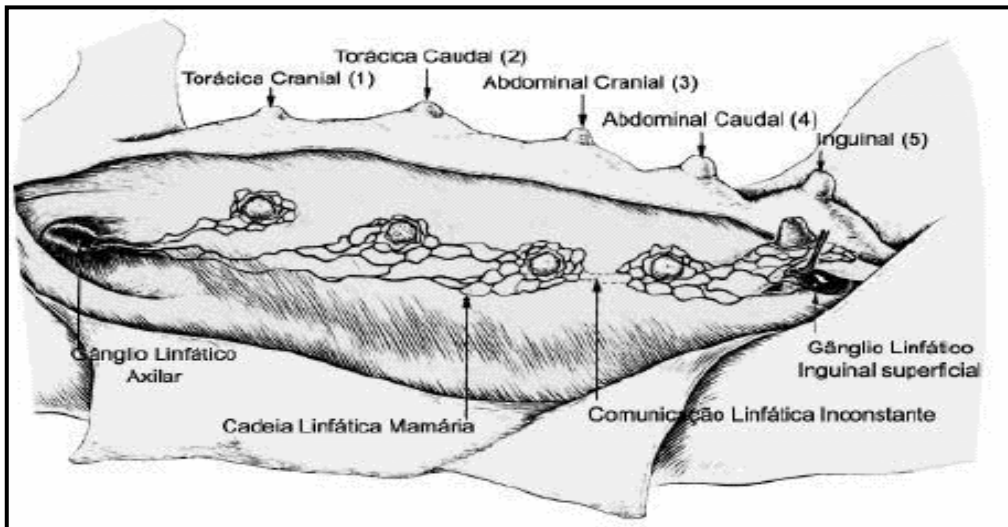
A circulação linfática promove o contato de glândulas homolaterais, mas não existe contato direto entre as cadeias direita e esquerda. Todas as glândulas têm drenagem independente para o linfonodo mais próximo. No entanto, as glândulas abdominais craniais são as únicas que drenam simultaneamente para o linfonodo axilar acessório e para os linfonodos inguinais superficiais (ZUCCARI *et al.*, 2001b). Desta forma, as comunicações mais comuns são entre as glândulas torácica cranial e torácica caudal, ambas drenadas pelo gânglio linfático axilar e, entre as glândulas abdominal caudal e inguinal, drenadas pelo gânglio linfático inguinal superficial. A glândula mamária abdominal cranial é drenada pelo gânglio linfático axilar, mas é freqüentemente drenada, em simultâneo, pelo gânglio linfático inguinal superficial (QUEIROGA e LOPES, 2002a).

Antes da puberdade, a mama cresce na mesma velocidade que o indivíduo, caracterizando um crescimento isométrico. Nesta fase, a glândula mamária é composta principalmente por tecido adiposo e uma limitada rede de ductos epiteliais (DELOUIS e RICHARD, 1991; ZANGANI *et al.*, 1999). Com o início da puberdade, ocorre a ação dos hormônios esteróides sexuais, seguindo-se uma fase de crescimento dos canais mamários e do estroma ou crescimento alométrico (DELOUIS e RICHARD, 1991).

Devido ao efeito do estrógeno, o sistema tubular desenvolve-se, durante a puberdade, com discreto aumento de células adiposas. Já a progesterona, promove o desenvolvimento glandular, com proliferação das células epiteliais da porção terminal dos ductos intralobulares. Subseqüentemente, ocorre a formação dos alvéolos secretores. Como o ciclo estral da espécie canina é caracterizado por uma fase progesterônica longa, que dura de 60 a 100 dias após o início do estro, o hormônio em questão tem um papel crucial sobre as glândulas mamárias da cadela. Em animais gestantes ou não-gestantes, os lóbulos passam a substituir o tecido adiposo e o desenvolvimento lóbulo-alveolar é acompanhado por uma pequena atividade secretória. A estrutura canalicular passa a representar 90% do tecido ao final da gestação, em contraste com os 10% que representava no início da gestação (DELOUIS e RICHARD, 1991).

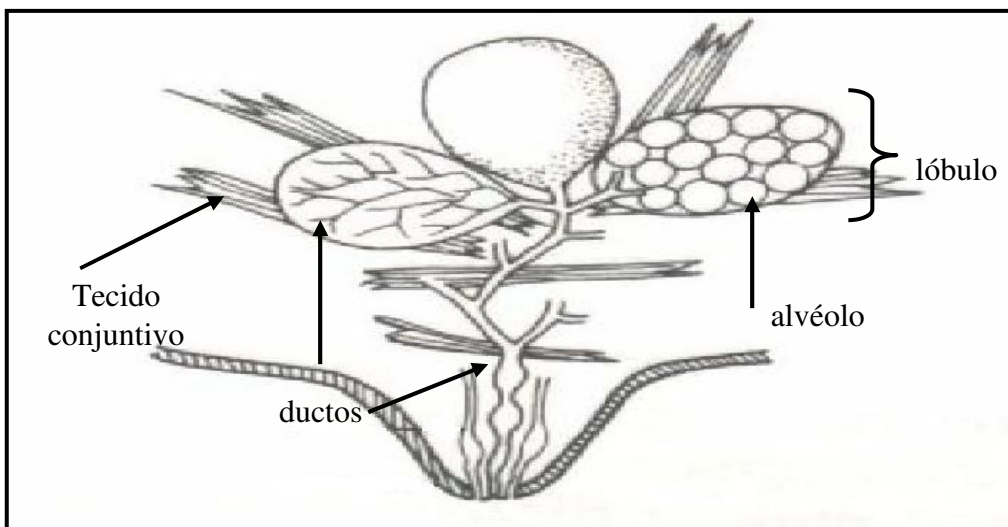
Na iminência do parto, verifica-se secreção láctea acumulada no lúmen dos alvéolos e há diminuição substancial do estroma conjuntivo. Durante a lactação, os ductos e alvéolos apresentam-se distendidos, uns mais do que os outros (ZUCCARI *et al.*, 2001b).

A involução das glândulas após a amamentação nunca é completa, uma vez que os alvéolos não desaparecem totalmente. O aspecto histológico é aquele de um colapso alveolar com desorganização celular. Dessa forma, todas as modificações organizacionais do tecido glandular mamário, apesar de fisiológicas, podem ensejar em qualquer local deste tecido, porém, mais especialmente, na região epitelial, alterações neoplásicas diversas (ZUCCARI *et al.*, 2001b). A Figura 01 evidencia a disposição anatômica da cadeia mamária da cadela. A Figura 02 corresponde à arquitetura da glândula mamária.



**Figura 01.** Cadeia mamária canina e respectiva drenagem linfática.

(Fonte: QUEIROGA e LOPES, 2002).



**Figura 02.** Representação esquemática do padrão da glândula mamária

(Fonte: DELOUIS e RICHARD, 1991).

## **2. Conceito de neoplasia:**

Neoplasia é conceituada como um novo crescimento de células que proliferam autonomamente, sem controle; assemelha-se, em grau variável, às células normais das quais se originou, tanto morfológica, como funcionalmente; não possui um padrão ordenado de crescimento; não tem qualquer função útil para o seu hospedeiro; decorre de diversas causas que alteram os eventos moleculares envolvidos no controle da proliferação e diferenciação celular normal. O termo **câncer** é comumente empregado em referência a neoplasias malignas, principalmente para aquelas de origem epitelial. O termo ainda mais geral, **tumor**, é atualmente utilizado quase que exclusivamente como sinônimo de qualquer neoplasia, seja ela benigna ou maligna (JONES *et al.*, 2000).

## **3. Neoplasias mamárias em cadelas:**

### **3.1. Incidência:**

Na cadela, os tumores de mama representam, sem dúvida, as lesões tumorais mais freqüentes, sendo de um modo geral, duas a três vezes mais freqüentes do que na mulher (FERRI, 2003). De todas as espécies de mamíferos estudadas, a cadela possui a incidência mais elevada para neoplasias de mamas (DONNAY *et al.*, 1989).

Sua freqüência aumenta após os seis anos de idade e o pico de incidência ocorre por volta dos dez a onze anos (JOHNSTON, 1998). Entretanto, foi constatado que a média de idade para a ocorrência de neoplasia mamária em cadelas, pode variar de 7,8 a 8,8 anos (MOE, 2001).

As cadelas não ooforectomizadas apresentam-se com risco entre três a sete vezes maior de ocorrência de tumores mamários, quando comparadas a cadelas submetidas ao referido procedimento cirúrgico. A ooforectomia possui efeito comprovado de prevenção de ocorrência de neoplasias mamárias em cadelas. Para alguns autores, a ooforectomia reduz o

risco de tumores benignos, mas provavelmente não diminui o risco de tumores malignos (RUTTEMAN e MISDORP, 1993).

O risco de ocorrência de tumor mamário é de aproximadamente 0,5% para cadelas ooforectomizadas antes do primeiro estro, 8% para as ooforectomizadas após o primeiro ciclo estral e 26% para as ooforectomizadas após dois ou mais ciclos (O'KEFFE, 1997). Depois dos dois anos e meio de idade, a ooforectomia possui pouco ou nenhum efeito de preservação (JOHNSTON, 1998; MIALOT, 1988). Entretanto, estima-se que uma certa proteção pode ser conferida até os sete anos de idade. Outros estudos demonstraram que o risco de ocorrência de neoplasias de mama foi reduzido, em cadelas ooforectomizadas até os treze anos de idade (DONNAY *et al.*, 1994).

Com relação à raça, as mais acometidas parecem corresponder ao Cocker Spaniel, Boston Terrier, Fox Terrier, Teckel, Labrador e Pointer. Os exemplares das raças Chihuahua e Boxer possuem um menor risco (DONNAY *et al.*, 1989). Porém, verificou-se que cadelas da raça Boxer possuíram uma incidência de 35,47% de neoplasias mamárias malignas (MOE, 2001).

### **3.2. Etiologia:**

Dentre as hipóteses relacionadas com a etiologia dos tumores mamários, pode-se citar uma possível origem viral. Embora não tenha sido confirmada com segurança nas observações até hoje efetuadas, não deve ser totalmente descartada (ZUCCARI *et al.*, 2001b).

Outra hipótese com envolvimento no desenvolvimento tumoral corresponde à dieta. A alimentação caseira, principalmente no que se refere à alta ingestão de carnes de origem bovina e suína e pobre em carne de frango, apresenta correlação positiva com o desenvolvimento de neoplasias em fêmeas caninas (ZUCCARI *et al.*, 2001b; FERRI, 2003). Já uma dieta com restrição calórica, tem sido associada a uma redução no desenvolvimento de tumores mamários em animais (WILLETT, 2000). A ingestão de uma dieta rica em gordura, principalmente as poliinsaturadas, em modelos animais, possui um efeito promotor na tumorigênese (WILLETT, 2000). Demonstrou-se que 55% e 31% das cadelas portadoras de neoplasias mamárias eram

alimentadas com comida caseira-ração e somente comida caseira, respectivamente (HATAKA *et al.*, 2002).

A hipótese do envolvimento de um componente etiológico de natureza hormonal tem sido a mais aceita. Os esteróides ovarianos são considerados como um dos fatores etiológicos dos tumores mamários em cadelas, pois quase todos os animais afetados são fêmeas, e a ooforectomia precoce diminui a incidência (FERRI, 2003). Estes hormônios provavelmente atuam como promotores do desenvolvimento de tumores mamários. O estrógeno induz a proliferação do epitélio ductal das glândulas mamárias e, dessa forma, propicia as condições necessárias para que as mutações genéticas ocorram (ZUCCARI *et al.*, 2001b). Esse hormônio é detectado, em concentrações mais elevadas, nas fases do proestro e estro do ciclo estral da cadela. A proliferação do sistema alveolar são dependentes da progesterona. Tal esteróide ovariano é predominante nas fases de metaestro e, principalmente, no diestro (DONNAY *et al.*, 1989).

Entretanto, é necessário se determinar o papel do estrógeno e da progesterona como promotores do desenvolvimento dos tumores mamários. Em contraste com a afirmação de outros autores, esses hormônios não são mutagênicos, e parece razoável assumir que eles inserem seus efeitos carcinogênicos, não causando algum dano direto ao DNA, mas aumentando ou diminuindo as taxas de proliferação, atrofia ou diferenciação de células tronco ou intermediárias (AMORIM e FERREIRA, 2001). O estrógeno e a progesterona atuam nas células alvo durante os estádios iniciais da carcinogênese mamária, mas parecem perder seus efeitos estimulatórios durante os estádios finais da doença (FERRI, 2003).

Estudos epidemiológicos e de toxicidade demonstraram que a administração de esteróides ovarianos, bem como muitos derivados sintéticos, aumentam a ocorrência de tumores mamários em cadelas (RUTTEMAN e MISDORP, 1993). O tratamento anticoncepcional, à base de progestágenos, promove em longo prazo, a formação de alguns nódulos mamários hiperplásicos, onde tais alterações podem predispor o tecido a uma transformação maligna (ZUCCARI *et al.*, 2001b). É hipotetizado que os progestágenos modulem a diferenciação e proliferação dos tumores de mama, com a produção local de hormônio do crescimento e fator de crescimento semelhante à insulina (MOL *et al.*, 1996). Assim, os progestágenos acabam promovendo um crescimento das células não diferenciadas

e/ou estimulando o crescimento de células pré - neoplásicas ou neoplásicas (DONNAY *et al.*, 1994).

Muitos pesquisadores têm documentado uma forte associação entre o uso de progestágenos sintéticos e o desenvolvimento de massas mamárias benignas e malignas. Essa informação é de grande importância clínica, pois muitos médicos veterinários ainda utilizam esses medicamentos com muita frequência em cães, como forma de controle reprodutivo, em alterações comportamentais e em certas dermatopatias. Estudos demonstram que a utilização regular dessas drogas, em fêmeas ou em machos, aumenta em três vezes o risco de aparecimento de carcinomas e tumores benignos (FERREIRA e AMORIM, 2003). A influência da administração de progestágenos no desenvolvimento de neoplasias de mama relaciona-se com tratamento prolongado e/ou doses muito elevadas (MIALOT, 1988).

Os efeitos colaterais dos progestágenos sobre a glândula mamária são mais pronunciados utilizando-se compostos a base de acetato de medroxiprogesterona e acetato de megestrol, os quais possuem grande atividade progestagênica. Tais efeitos são menos acentuados pela utilização do proligestone, um progestágeno de atividade principalmente antigonadotrópica (VALLE e MARQUES JÚNIOR, 1999).

O possível papel da glândula pituitária (hipófise) no tumor de mama canino também tem recebido atenção especial, sendo que alguns relatos conflitantes foram publicados sobre a elevação dos níveis de prolactina em cães portadores de neoplasia. Sabe-se que a prolactina é necessária para a manutenção da atividade secretória, não desempenhando papel sobre a proliferação celular da glândula mamária. Entretanto, a prolactina estimula o crescimento do tumor mamário devido à sensibilização celular aos efeitos do estrógeno, promovendo um aumento no número de receptores de estrógeno (FONSECA e DALECK, 2000).

A pseudogestação pode ter relação com neoplasias mamárias, embora alguns autores afirmem que essa condição não predispõe ao desenvolvimento tumoral. É conhecido que em cadelas com pseudogestação recorrente, os níveis de prolactina estão altos, predispondo à formação de tumores de mama; o leite retido cronicamente pode conter compostos químicos que possuam efeito carcinogênico sobre o epitélio adjacente (ZUCCARI *et al.*, 2001b). Além disso, a hipóxia celular, resultante da distensão dos ácinos, repletos de secreção láctea, leva à

formação de radicais livres, os quais possuem efeito na carcinogênese (PRIGENT, 1998). Pseudogestações recidivantes podem ser fatores predisponentes para o aparecimento de neoplasias mamárias em cadelas (DONNAY *et al.*, 1994). Entretanto, a pseudogestação assim como a idade à primeira prenhez, número de gestações, ciclos estrais irregulares são fatores contraditórios e ainda não foram determinadas às influências na carcinogênese mamária (FERRI, 2003).

Dessa forma, de acordo com o exposto, as causas de neoplasias são numerosas e diversas, mas o denominador comum que une todas essas é a indução de mutações em regiões do genoma celular que controlam a divisão mitótica e a diferenciação celular. As mutações aparecem quando os danos ao DNA excedem a capacidade dos mecanismos de reparo celular do DNA. Assim, a partir de alterações nos proto-oncogenes (genes envolvidos na divisão e na diferenciação celular normal) são originados os oncogenes (genes causadores de neoplasias), resultando em divisões celulares contínuas e desreguladas (COTRAN *et al.*, 1996; JONES *et al.*, 2000; LOEB, 2001). A amplificação ou *overexpressão* de diversos oncogenes, como o *c-erbB-2*, *c-myc*, *c-Ha-ras*, *N-ras* e *c-src*, está relacionada com o desenvolvimento do câncer de mama humano. Nos caninos, a *overexpressão* do gen *c-erbB-2* é correlacionado com a ocorrência de tumores mamários malignos (RUNGSIPIPAT *et al.*, 1999). Conforme os mesmos autores, ao analisarem tumores mamários caninos, verificaram que cerca de 50% dos casos (principalmente adenocarcinomas) demonstraram amplificação do oncogene *c-yes-1*.

### **3.3. Nomenclatura e classificação:**

Todas as neoplasias são compostas de dois elementos básicos: o **parênquima**, consistindo das células neoplásicas, de origem epitelial ou mesenquimatosa. O segundo elemento corresponde ao **estroma**, de natureza fibrovascular, que proporciona a estrutura de sustentação para o crescimento e os nutrientes necessários para a manutenção das células neoplásicas. O estroma de uma neoplasia é uma extensão do tecido normal adjacente que é estimulado a proliferar e crescer no tumor, pela ação de fatores secretados pelas células neoplásicas (JONES *et al.*, 2000).

A nomenclatura dos tumores dá-se de acordo com sua célula e tecido de origem (ex.: epitelial, mesenquimatoso), padrão de crescimento (ex.: glandular, papiliforme) e comportamento biológico (benigno ou maligno, segundo certas características morfológicas e desfecho clínico). O sufixo –OMA, quando acoplado a um prefixo que denota determinado tipo celular (ex.: adenOMA; fibrOMA), indica uma neoplasia benigna. Se, ao invés, o sufixo –OMA estiver combinado ao qualificador CARCINO- (carcinoma) ou SARC- (sarcoma), os termos significam respectivamente uma neoplasia maligna de células epiteliais ou uma neoplasia maligna de células mesenquimatosas (JONES *et al.*, 2000). Dessa forma, todas as neoplasias podem ser classificadas dentro de quatro categorias básicas:

- ◆ Neoplasias benignas de origem epitelial (ex.: adenomas, papilomas)
- ◆ Neoplasias malignas de origem epitelial (ex.: carcinomas)
- ◆ Neoplasias benignas de origem mesenquimal (ex.: fibromas, lipomas)
- ◆ Neoplasias malignas de origem mesenquimal (ex.: sarcomas)

As neoplasias mamárias podem ainda ser constituídas, ao mesmo tempo por células de origem epitelial e mesenquimal, sendo assim denominados de tumores mamários mistos. Relata-se que estes ocorrem em 50-66% das fêmeas caninas acometidas por neoplasias da glândula mamária, onde a maioria destas lesões é de caráter benigno e o principal tipo histológico envolvido corresponde ao fibroadenoma. (JOHNSTON *et al.*, 2001).

Experimentos demonstram que a espécie canina possui ao mesmo tempo, múltiplos tumores mamários diferentes histologicamente. Em torno de 37% dos animais, ocorre a presença, ao mesmo tempo, de neoplasias benignas e malignas. Além disso, a permanência de um tecido neoplásico benigno aumenta o risco em até três vezes o desenvolvimento subsequente para neoplasia maligna (JOHNSTON *et al.*, 2001). O Quadro 01 demonstra as principais diferenças entre as neoplasias benignas e malignas. O Quadro 02 evidencia os principais tipos histológicos dos tumores de mama encontrados na cadela.

**Quadro 01:** Comparação entre neoplasia benigna e maligna.

<b>CARACTERÍSTICAS</b>	<b>BENIGNA</b>	<b>MALIGNA</b>
DIFERENCIAÇÃO/ ANAPLASIA	bem diferenciado	falta de diferenciação; estrutura atípica
TAXA DE CRESCIMENTO	progressivo e lento, formas mitóticas raras	figuras mitóticas numerosas e anormais
INVASÃO LOCAL	massas bem demarcadas, sem invasão ou infiltração	invasão local; infiltração em tecidos adjacentes
METÁSTASE	ausente	freqüentemente presente
ESTROMA	abundante	Escasso
RECIDIVA	rara	Freqüente

(Fonte: adaptado de COTRAN *et al.*, 1996).

**Quadro 02.** Principais tipos de neoplasias mamárias em cadelas.

<b>TIPOS HISTOLÓGICOS DE NEOPLASIAS MAMÁRIAS CANINAS</b>			
<b>BENIGNAS</b>	<b>MALIGNAS</b>		
Adenoma	ADENOCARCINOMA	SARCOMA	CARCINOSSARCOMA (tumor misto)
Papiloma	Adenocarcinoma tubular	Osteossarcoma	Fibroadenocarcinoma  ou  Adenofibrossarcoma
Fibroma	Adenocarcinoma papilar cístico	Condrossarcoma	
Lipoma	Adenocarcinoma sólido	Osteocondrossarcoma	
Fibroadenoma (tumor misto)	Adenocarcinoma das células fusiformes	Fibrossarcoma	
Mioepitelioma	Adenocarcinoma anaplásico		
	Adenocarcinoma epidermóide		
	Adenocarcinoma mucinoso		

(Fonte: adaptado de JONHNSTON, 1998).

### **3.4. Características clínico-patológicas:**

A expressão clínica e patológica dos tumores é o resultado da combinação de diversos fatores relacionadas a toda população de células neoplásicas, como o grau de proliferação, invasão, resposta inflamatória, bem como a neovascularização (MARTINS *et al.*, 2002a). A complexidade dos tumores mamários em cadelas é o resultado da presença de células epiteliais

e mesenquimatosas em estreita associação, o que coloca em questão a sua histogênese, sobretudo nas áreas tumorais de aparência fibrosa, cartilaginosa e óssea (ZUCCARI *et al.*, 2002).

Cerca de 50% dos tumores mamários em cadelas são benignos e, em sua maioria, são fibroadenomas. Quase todos os tumores malignos são adenocarcinomas, e podem ocorrer ainda os sarcomas, embora esses últimos ocorram em menor frequência (JOHNSTON, 1998; O'KEFFE, 1997). Ao serem analisadas 424 neoplasias em cadelas, 75% corresponderam aos tumores de mama e desses, o mais freqüente foi o adenocarcinoma (43,70%), seguido do tumor misto maligno (20,23%), adenoma (19,65%) e tumor misto benigno (15,54%) (ANDRADE *et al.*, 2001). Em um levantamento casuístico de cadelas e gatas com neoplasias mamárias, dos casos que foram histologicamente avaliados, 78,87% corresponderam aos adenocarcinomas; 12,67% aos mastocitomas; 4,23% aos carcinomas indiferenciados; 2,82% aos adenomas e 1,41% fibroadenocarcinomas (D'OLIVEIRA *et al.*, 2001).

Os adenocarcinomas tendem a ser localmente invasivos e possuem amplo potencial metastático. Dentre os locais comuns de metástases das neoplasias mamárias malignas, podem ser citados os linfonodos, pulmões, ovários, rins, adrenais, fígado, baço (JOHNSTON, 1998). Os sarcomas possuem uma capacidade de metástase maior do que os adenocarcinomas (FERRI, 2003). Entretanto, já foram relatados, em ordem crescente de malignidade, o adenocarcinoma *in situ*, adenocarcinoma simples e complexo (tendo o último, envolvimento mioepitelial), adenocarcinoma tubulopapilar, sólido e anaplásico (FERREIRA *et al.*, 2003).

As neoplasias mamárias podem ocorrer em qualquer dos cinco pares de glândulas mamárias, porém são mais comuns nos dois pares caudais (JOHNSTON, 1998). Este fato pode ser explicado, provavelmente, em decorrência do maior volume de tecido mamário presentes nestes últimos pares (O'KEFFE, 1997). Aproximadamente 60% dos tumores, localizam-se nas mamas inguinais (QUEIROGA e LOPES, 2002a). Os tumores ocorrem como nódulos solitários ou múltiplos no interior das glândulas mamárias e podem ou não estar associados ao teto (FILGUEIRA e BRASIL, 2002).

Em um estudo, foi verificado, com relação ao tamanho das neoplasias mamárias, que predominaram os tumores de até 2 cm, seguido daqueles que possuíam dimensões entre 2 a 5

cm e por último, aqueles maiores que 5 cm (HATAKA *et al.*, 2002). A maioria dos tumores benignos é pequena (menor do que 3 cm), bem circunscrita e firme à palpação. Os tumores malignos apresentam na maioria dos casos tamanho superior a 5 cm, aderências a planos profundos, podendo apresentar por vezes, ulceração cutânea (QUEIROGA e LOPES, 2002a). De um total de neoplasias observadas (n=17), apenas 10 apresentaram ulceração cutânea. No mesmo experimento, todos os tumores eram malignos (QUEIROGA e LOPES, 2002b).

Ao estudar os adenocarcinomas mamários em cadelas, foi verificado que os tumores apresentavam-se com os mais variados tamanhos, medindo o menor 0,3 cm de diâmetro e o maior 24 cm de comprimento por 12 cm na sua maior largura e 11 cm na sua maior espessura. As neoplasias eram arredondadas ou alongadas e a superfície externa mostrava-se irregular, a maioria exibindo nítidas ulcerações. Alguns possuíam cápsula conjuntiva pouco desenvolvida, enquanto que outros eram infiltrativos, chegando, mesmo, a comprometer extensas áreas distantes do tecido mamário. Relativamente firmes à palpação, notava-se por vezes, consistência pétrea, raramente com pontos flutuantes. Ao corte apresentavam, amiúde, pontos de resistência que precisavam ser serrados; outros provocavam ranger da faca e outros, ainda, eram seccionados com relativa facilidade. A superfície de corte era de aspecto glandular e lobulada, predominando áreas de coloração esbranquiçada; estas, às vezes, estavam bastante endurecidas e seu aspecto lembrava o de tecido cartilaginoso ou ósseo. De permeio, visualizavam-se zonas de coloração avermelhadas, decorrentes de processos hemorrágicos e outras, de coloração castanho-acinzentado que se destacavam com facilidade, constituídas por material necrótico. Não raro, viam-se cistos dos mais variados tamanhos, vazios ou contendo, em seu interior, substância gelatinosa ou filamentosa, de coloração castanho-escura, às vezes abrigando formações poliposas, que podiam, inclusive, preencher toda a cavidade (ZEZA NETO, 1997).

No que diz respeito aos achados microscópicos de tais adenocarcinomas supracitados, os preparados histológicos, quando corados pela hematoxilina-eosina, revelavam os mais diferentes e complexos quadros, sendo que as mastopatias císticas e as papilomatoses de ductos acompanhavam sempre o processo tumoral maligno. Em geral, as células tumorais tendiam a se dispor com aspecto de tecido glandular. O núcleo destas células, às vezes, variava pouco na forma e no tamanho. No entanto em outros pontos, o pleomorfismo celular era pronunciado, havendo desvio acentuado da relação núcleo-citoplasmática, com a presença de dois nucléolos,

assim como de figuras aberrantes de mitose, conferindo ao tumor aspectos de malignidade. O estroma tumoral era abundante e bem desenvolvido, predominando as fibras reticulares, demonstrados pelo método de Wilder Foot. Era pobre em fibras colágenas, como se puderam verificar nos preparados corados pelo método de Van Gieson, e, também, em fibras elásticas, o que foi verificado pelo método de resorcina-fucsina de Weigert. Em muitos preparados, verificavam-se áreas de substância amorfa, que se apresentavam róseas nos preparados corados pela hematoxilina-eosina. Nos pontos em que a substância se condensava, notavam-se células pequenas, com prolongamentos e núcleos diminutos. Estas células se agrupavam, dando origem às áreas de aspecto mixomatoso. Nesses, também eram visíveis áreas de tecido cartilaginoso e tecido ósseo, ora comprometendo extensas porções, ora apenas em focos restritos (ZEZA NETO, 1997).

Também se podem observar com frequência, agregados de macrófagos, raros linfócitos e plasmócitos no tecido conjuntivo peri ou intraneoplásico (AMORIM e FERREIRA, 2001).

Um outro dado importante a ser analisado na histopatologia, corresponde à atividade mitótica, bem como o índice de proliferação celular, sendo viáveis para determinar o grupo do tumor, baseado nas características benignas ou malignas, bem como de acordo com a graduação ou estádios histológicos (SARLI *et al.*, 1999).

Frente aos achados microscópicos, relacionados ao comportamento biológico da neoplasia, os carcinomas mamários na espécie canina podem ser classificados em quatro estágios histológicos (O'KEFFE, 1997):

Estágio 0: proliferação maligna restrita aos limites anatômicos do sistema ductal mamário (carcinoma *in situ*)

Estágio 1: proliferação maligna estendendo-se além dos limites anatômicos do sistema ductal mamário e até o estroma circujacente, ou seja, carcinoma invasivo sem invasão vascular ou linfática.

Estágio 2: carcinoma invasivo com invasão vascular ou linfática, ou metástase nos linfonodos regionais

### Estágio 3: evidência de metástase em linfonodos distantes e comprometimento extra nodal

Deve-se ainda levar em consideração que os tumores mamários em cadelas podem ocorrer com outras neoplasias do organismo do animal, como o leiomioma vaginal e o tumor das células tecais ovarianas (JOHNSTON *et al.*, 2001).

#### **3.5. Receptores hormonais versus neoplasias de mama:**

Os receptores para hormônios esteróides (ex.: estrógenos, progesterona) são proteínas solúveis, localizados no interior da célula alvo. O hormônio esteróide se difunde a partir do sangue para a célula e liga-se a seu receptor, formando o complexo hormônio-receptor. Desta forma, torna-se a entidade fisiológica ativa e desencadeia a resposta celular (CUNNINGHAM, 1992).

Dentre os adenocarcinomas mamários caninos, 50 a 53 % são ricos em receptores de estrógeno e 44% são ricos, tanto em receptores de estrógeno, como de progesterona (JOHNSTON, 1998). A concentração de receptores para progesterona pode ser aumentada em animais tratados com o progestágeno acetato de medroxiprogesterona (DONNAY *et al.*, 1993).

Para os receptores de prolactina, o número desses em neoplasias mamárias benignas não foi maior quando comparado com a quantidade dos mesmos em tecido mamário normal (GOBELLO *et al.*, 2001). Ainda de acordo com os últimos autores, somente 30% dos tumores mamários malignos possuíram receptores para a prolactina.

Em cadelas, tumores mamários benignos têm demonstrado uma alta proporção de receptores de estrógeno, progesterona e prolactina. Entretanto, em tecidos mamários malignos, pesquisas demonstram haver uma menor quantidade destes receptores. Isso pode ser explicado pelo fato que em estados avançados de câncer mamário, é possível um modelo de crescimento autônomo da neoplasia maligna (RUTTEMAN e MISDORP, 1993).

### **3.6. Diagnóstico:**

Todo aumento anormal de tecido mamário deve ser encaminhado para o exame histopatológico, para o diagnóstico de possíveis neoplasias. O diagnóstico de neoplasia mamária é baseado na idade da fêmea, histórico reprodutivo (ciclos reprodutivos; lactação; uso de progestágenos; época da ooforectomia, caso tenha sido realizada), exame físico (presença de uma ou várias massas mamárias, quais as mamas acometidas, secreções e/ou ulcerações). Geralmente, o rápido crescimento, a invasão local dos tecidos e a ulceração são características das neoplasias malignas (O'KEFFE, 1997). Além disto, a hipertrofia ganglionar loco-regional permite pensar em tumor maligno (MIALOT, 1988).

Quando associado à dispnéia, tosse, claudicação, pode corresponder a presença de metástases. Os testes diagnósticos em busca de evidência de metástases correspondem a radiografias (torácica, abdominal e dos membros) e ultra-sonografia (JOHNSTON, 1998). As radiografias torácicas devem ser obtidas antes da anestesia e cirurgia de todos os animais com tumores mamários. São recomendadas a realização de 3 projeções (laterais direita e esquerda e ventrodorsal), podendo revelar a evidência de metástase aos pulmões, pleura e linfonodos intratorácicos (CRYSTAL, 2004). Porém, é importante salientar que nódulos metastáticos pulmonares menores de 0,6 mm podem não ser observados na radiografia torácica (FILGUEIRA e BRASIL, 2002).

A citologia aspirativa por agulha fina é um método auxiliar no diagnóstico, sendo de utilização simples e imediata, proporcionando ao clínico uma conduta rápida (podendo ser executado em até trinta minutos) e objetiva com relação ao prognóstico e tratamento (ZUCCARI *et al.*, 2001a; MOTA e OLIVEIRA, 1999). Este método induz a uma injúria tecidual mínima e permite a obtenção de resultados confiáveis na maioria dos casos. Além disso, requer pequena quantidade de material para ser realizado, com custo relativamente baixo e, em média, 30% menor que o da histopatologia (MOTA e OLIVEIRA, 1999).

Enquanto em 31% dos casos o uso da citologia não resultaram em um diagnóstico definitivo, em 69% este procedimento descreveu a lesão em detalhes suficientes para facilitar a conduta clínica e cirúrgica. É um teste pouco sensível, mas de boa especificidade para o

diagnóstico das neoplasias de mama (ZUCCARI *et al.*, 2001a). Porém, devido à grande complexidade histológica destas neoplasias e à grande percentagem de tumores que apresentam proliferação de células mioepiteliais e áreas de tecido cartilaginoso e ósseo, o diagnóstico citológico pode se tornar muito difícil. No entanto, o exame citológico pode ser útil para descartar possíveis diagnósticos diferenciais, como mastites, lipomas, mastocitomas, entre outros, assim como para diagnosticar a presença de metástases ganglionares (QUEIROGA e LOPES, 2002a) e de células neoplásicas malignas em efusões pleurais (CASSALI *et al.*, 1999).

O diagnóstico definitivo baseia-se no exame histopatológico de amostra de biópsia (JOHNSTON, 1998). A histopatologia proporciona uma visão de conjunto, onde a arquitetura tecidual está completa. Possui vantagens sobre a citologia, uma vez que a abordagem definida pela última relaciona-se à descrição da neoplasia, sendo tão somente reconhecida como um carcinoma ou um sarcoma (MAGALHÃES *et al.*, 2001).

O exame histopatológico permite avaliar outros tipos de critérios de importância prognóstica como a presença de necrose tumoral ou a arquitetura tecidual, os quais são importantes para a avaliação do grau de malignidade do tumor (QUEIROGA e LOPES, 2002a). Assim, a análise histopatológica de um tumor é fundamental para se obter informações consistentes sobre os fatores prognósticos do câncer mamário, devendo ser considerado como um passo fundamental na orientação terapêutica dessas lesões (FERREIRA *et al.*, 2003a). O exame histopatológico ainda revela invasão extensa dos vasos linfáticos dérmico e subcutâneos, por grupos e cordões de células tumorais (CARDOSO *et al.*, 2002).

A pesquisa de receptores esteróides, no estudo dos tumores mamários em seres humanos, pode ser realizada em casos de tumores em animais da espécie canina, embora haja limitação de muitos laboratórios em determinar a presença destes receptores hormonais e os custos podem ser bastante elevados (JOHNSTON, 1998; QUEIROGA e LOPES, 2002a).

Na tentativa de estabelecer novos meios de diagnóstico e prognóstico, têm sido desenvolvidos estudos na área da biologia molecular. Tais procedimentos são realizados, ao calcular-se o índice de proliferação tumoral e a quantificação do grau de microvascularização dos tumores mamários caninos (QUEIROGA e LOPES, 2002b).

Recentemente, o exame do DNA através da citometria de fluxo, permitiu analisar o conteúdo do DNA tumoral e estabelecer qual o estágio em que a neoplasia se encontra, uma vez que a incidência de aneuploidia é bastante alta em tumores malignos (entre 48 a 62%), sendo bastante superior ao encontrado nos benignos. Essa porcentagem de aneuploidia está relacionada com o prognóstico reservado (FERRI, 2003). A mensuração da telomerase indica ser útil no diagnóstico de vários tumores caninos. A atividade desta enzima não é detectada na maioria das células normais. Em contraste, a maioria dos tumores possui atividade da telomerase. Assim, foi verificado que mais de 95% das neoplasias analisadas, possuíam atividade da mesma (YAZAWA *et al.*, 1999). Além disto, o cão pode ser utilizado como modelo animal para o estudo da atividade desta enzima em seres humanos (YAZAWA *et al.*, 1999).

### **3.7. Tratamento:**

Para os tumores mamários caninos, na ausência de afecção metastática, a cirurgia é o tratamento de escolha. Um dos procedimentos rotineiramente utilizados, corresponde à nodulectomia ou à mastectomia simples das glândulas afetadas, com a excisão dos linfonodos regionais. A mastectomia unilateral completa é indicada quando glândulas múltiplas contêm tumores, removendo-se todas as glândulas do mesmo lado e o tecido interposto entre as mesmas (STONE, 1998). Os tumores em glândulas contralaterais podem ser excisionados por meio de mastectomia simples bilateral, regional ou completa. (STONE, 1998).

Quando for necessário proceder a uma mastectomia total (ou completa) bilateral, esta deverá ser efetuada em dois tempos operatórios, intercalados se possível de três a quatro semanas, uma vez que a cicatrização será mais fácil e as complicações pós-cirúrgicas menores (QUEIROGA e LOPES, 2002a).

O Quadro 03 sumariza os principais métodos classicamente aceitos na abordagem cirúrgica dos tumores mamários caninos, tendo por base a drenagem linfática das cadeias mamárias.

**Quadro 03.** Abordagem cirúrgica em cadelas com neoplasias mamárias.

<b>TUMOR</b>	<b>MASTECTOMIA RADICAL MODIFICADA</b>	<b>MASTECTOMIA RADICAL</b>
Glândula 1 (torácica cranial)	Remover 1	Remover 1, 2, 3
Glândula 2 (torácica caudal)	Remover 1, 2	Remover 1, 2, 3
Glândula 3 (abdominal cranial)	Remover 1, 2, 3	Remover 1, 2, 3, 4, 5
Glândula 4 (abdominal caudal)	Remover 4, 5	Remover 3, 4, 5
Glândula 5 (inguinal)	Remover 4, 5	Remover 3, 4, 5

(Fonte: adaptado de QUEIROGA e LOPES, 2002a).

A importância da ooforossalpingohisterectomia (OSH) como terapia adjuvante para o tumor de mama ainda não está esclarecida. Inicialmente se pensava que a castração das cadelas com tumores promoveria regressão dos mesmos, pela remoção da influência estrogênica. Em um determinado estudo, as cadelas portadoras de neoplasias mamárias, submetidas à ooforectomia e mastectomia apresentaram uma maior taxa de sobrevida quando comparadas àquelas, com tumores semelhantes, que foram tratadas somente com a mastectomia. Porém estudos mais recentes têm demonstrado que a OSH realizada no momento da remoção do tumor não tem efeito protetor sobre o aparecimento de novos nódulos ou sobre a taxa de sobrevida (FONSECA e DALECK, 2000). Este fato é justificado devido ao desenvolvimento de neoplasias mamárias, em cadelas, ser um evento já programado nos primeiros anos de vida, sendo que não é influenciado pela supressão do estímulo hormonal na maturidade. Entretanto a OSH precoce, parece ser o único método de preservação das variações hormonais que ocorrem durante as fases do ciclo estral e que influenciam no desenvolvimento destes tumores (FONSECA e DALECK, 2000).

A quimioterapia pode ser utilizada (ciclofosfamida - 50 mg/m<sup>2</sup>, VO, 4 dias/ semana; doxorrubicina, - 30 mg/m<sup>2</sup>, IV, a cada 3 semanas) em casos de metástases ou no pós-operatório. Porém, faltam estudos clínicos controlados avaliando a eficiência da quimioterapia no

tratamento de tumores mamários (O'KEFFE, 1997). Na realidade, devido à extrema heterogeneidade dos tumores mamários da cadela, é muito difícil prever ou caracterizar a quimiossensibilidade dos diferentes tipos histológicos. Este quadro é ainda complicado pelo fato de nem sempre as metástases à distância terem as mesmas características do tumor primário, nem reagirem da mesma forma à quimioterapia (QUEIROGA e LOPES, 2002a). Dentre os efeitos colaterais mais comumente observados estão a anorexia, vômito, diarreia, mielosupressão mediana, perda de pêlos, alterações cardíacas e nefropatia (AMORIM e FERREIRA 2001).

A radioterapia também poderá ser utilizada, embora muitas vezes a sua implementação seja difícil em Medicina Veterinária (MIALOT, 1988). A dificuldade em se obter sucesso na radioterapia em animais está relacionada com o custo, programas de tratamento, e também à falta de técnicos e aparelhos especializados. As principais complicações relacionadas a este tipo de tratamento referem-se ao retardo da cicatrização de feridas cirúrgicas, perda de pêlos e distúrbios gastrintestinais (FERREIRA e AMORIM, 2003).

A hormonioterapia corresponde a uma alternativa de tratamento, à base de antiestrógeno, como o citrato de tamoxifeno (10-20mg/Kg, VO, a cada 12 horas). É utilizado principalmente para as neoplasias mamárias ricas em receptores de esteróides, em seguida à ooforectomia (JOHNSTON, 1998). Estudos demonstraram que as cadelas sujeitas a tratamento com tamoxifeno desenvolviam muitos efeitos secundários, como descarga vulvar, incontinência urinária, piometra e sinais de cio. Assim, enquanto não se esclarecer o valor terapêutico desta droga em cadelas, o seu uso não é recomendado (QUEIROGA e LOPES, 2002a).

A imunoterapia está associada com o aumento do tempo de sobrevida e regressão de metástases pulmonares. A administração de BCG (Bacilo Calmette-Guérin), em intervalos de uma, duas e quatro semanas e então a cada oito semanas, até completar um ano pós cirúrgico, está associada a uma sobrevida de cem semanas (FERRI, 2003).

### **3.8. Prognóstico:**

Estudos sugerem que os períodos de sobrevivência médios globais após o diagnóstico de carcinoma de glândulas mamárias nas cadelas, variam de quatro a onze meses (STONE, 1998).

O prognóstico, para cadelas portadoras de neoplasias mamárias, é influenciado pelas dimensões do tumor, tipo histológico, modo de crescimento e estágio clínico. Infiltração linfática, metástases, rápido crescimento tumoral e recidivas, levam a um prognóstico de reservado a ruim (JOHNSTON, 1998).

Alguns estudos recentes apontam novos fatores de prognóstico no âmbito da biologia molecular, nomeadamente o índice de proliferação celular e a densidade de microvasos no interior do tumor. Os animais com tumores muito proliferativos, assim como aqueles com uma maior densidade de microvasos no interior do tumor, apresentam menor sobrevida após cirurgia. Infelizmente por limitações de ordem financeira estes parâmetros não são avaliados rotineiramente (QUEIROGA e LOPES, 2002a).

O Quadro 04 refere-se as principais características clínicas que possuem relação com o prognóstico de neoplasias mamárias em cadelas.

**Quadro 04.** Características clínicas relacionadas com o prognóstico em tumores mamários caninos.

<b>TIPO DE PROGNÓSTICO</b>	
<b>BOM PROGNÓSTICO</b>	<b>MAU PROGNÓSTICO</b>
Tamanho < 3 cm	Tamanho > 3 cm
Bem circunscrito	Com aderências
Sem invasão ganglionar	Com invasão ganglionar
Sem ulceração cutânea	Com ulceração cutânea
	Carcinoma inflamatório
	Sarcoma

(Fonte: adaptado de QUEIROGA e LOPES, 2002a).

### **3.9. Relação entre as neoplasias mamárias caninas e humanas:**

A biopatologia dos tumores mamários caninos interessa à comunidade científica em geral pelo fato destes tumores terem sido propostos como modelo comparativo para o estudo do câncer de mama na mulher. Em ambas as espécies, o sexo feminino é o mais afetado, tendo-se observado no adenocarcinoma semelhanças histológicas e comportamentais notórias (QUEIROGA e LOPES, 2002b). Desta forma, nestas duas espécies, os tipos histológicos predominantemente, benigno e maligno, correspondem ao adenoma e ao adenocarcinoma, respectivamente. Outras semelhanças equivalem à evidência de risco familiar, ao efeito protetor da ooforectomia, assim como a ocorrência de câncer de mama associado ao carcinoma de ovário (AMORIM e FERREIRA 2001).

## **JUSTIFICATIVA**

Em virtude da elevada frequência de neoplasias mamárias em cadelas na clínica de animais de companhia e sua semelhança histológica com os tumores de mama na espécie humana, fez-se necessário uma investigação para conhecer os aspectos anatomopatológicos de tais neoplasias. As neoplasias em cães podem servir como modelo de estudo em oncogênese e oncologia comparada, auxiliando a uma melhor compreensão da biologia da neoplasia da mama canina e direcionando o estabelecimento de fatores prognósticos do paciente baseado no tipo histológico.

# OBJETIVOS

## 1. Objetivo geral:

- ◆ Realizar um perfil anatomo-histopatológico das neoplasias mamárias de cadelas criadas no município de Fortaleza – CE;

## 2. Objetivos específicos:

- ◆ Caracterizar macroscopicamente os tumores da glândula mamária canina, levando em consideração os valores biométricos;
- ◆ Estabelecer os aspectos histopatológicos das neoplasias mamárias de cadelas, no que diz respeito à histogênese e ao comportamento biológico;
- ◆ Verificar a distribuição percentual das neoplasias mamárias caninas;
- ◆ Determinar, microscopicamente, as principais características estromais das neoplasias da glândula mamária canina;

## MATERIAL E MÉTODOS

### **1.Contato com as clínicas veterinárias:**

Foram contactadas clínicas veterinárias localizadas na cidade de Fortaleza – CE, e para aquelas que concordaram em aceitar a colaboração com a pesquisa, distribuíram-se para as mesmas, frascos contendo solução fixadora (para a coleta das amostras teciduais provenientes de neoplasias mamárias).

### **2.Coleta das amostras:**

O material resultante da ressecção cirúrgica dos tumores mamários foi imediatamente fixado em solução de formol a 10%. A coleta abrangeu a neoplasia, bem como a pele, teto e/ou linfonodos envolvidos. Coletou-se um número de 35 (trinta e cinco) neoplasias da glândula mamária canina.

### **3.Exame macroscópico:**

Inicialmente, foi realizada a mensuração das dimensões da amostra (comprimento-largura-espessura), com o auxílio de um paquímetro. Realizada esta etapa, foi levado em consideração o aspecto geral da neoplasia. Para isto, observou-se a presença ou não de fístulas, hemorragias, ulcerações e/ou áreas de necrose. Em seguida, a peça em análise foi seccionada em seu maior eixo, para a avaliação das características relacionadas à superfície de corte. Desta, avaliou-se a coloração, bem como os aspectos já citados anteriormente. A ocorrência de calcificações e/ou cistos também foi considerada. A presença de pseudocápsula, assim como invasão e aderência à pele e/ou teto também foram registrados.

Caso, no material remetido, houvesse a presença de linfonodos associados, estes também eram avaliados, com relação as suas dimensões e características da superfície de corte.

Ao final do exame macroscópico, realizaram-se secções nos tecidos, obtendo-se fragmentos representativos com espessura variando de 0,5 a 1,0 cm, no sentido de destinar o material para o processamento histológico. Ao corte da amostra, foi envolvido o teto, pele e a neoformação mamária.

#### **4.Processamento histológico:**

Os fragmentos resultantes foram destinados inicialmente ao processo de desidratação, utilizando para isto concentrações crescentes de álcool (70 - 100%). A etapa seguinte correspondeu à diafanização em xilol. Posteriormente, os fragmentos foram impregnados e incluídos em parafina fundida (60<sup>0</sup>C). Seccionaram-se os blocos resultantes, contendo o tecido, em micrótomo, a uma espessura de corte de 5µm. Em seguida, conduziram-se os cortes obtidos ao banho-maria e após, esses foram recuperados em lâminas histológicas. Finalizada a secagem das lâminas, submeteram-se os cortes ao processo de coloração pelo método de hematoxilina e eosina, de acordo com COPETTI (1996).

#### **5.Análise microscópica:**

As preparações histológicas foram analisadas sob microscopia óptica, nos aumentos de 75, 150 e 600X. Assim, efetuou-se o diagnóstico de neoplasia (ou não), bem como a nomenclatura e classificação, de acordo com a histogênese e comportamento biológico. Para isto, avaliou-se:

- ◆ Diferenciação celular (pleomorfismo e policromasia nuclear, número de núcleos, relação núcleo-citoplasma, nucléolos múltiplos, taxa de mitose, figuras anormais de mitose, células gigantes).
- ◆ Tecido(s) acometido(s) pelas células neoplásicas (parênquima e/ou estroma).
- ◆ Arquitetura tumoral (tubular, papilar, lobular).

- ◆ Presença de tecido mixomatoso, ósseo e/ou cartilaginoso.
- ◆ Infiltração de vasos sanguíneos e/ou linfáticos e tecidos adjacentes por células neoplásicas.
- ◆ Presença/ausência de pseudocápsula.
- ◆ Infiltração por células inflamatórias.

### **6.Análise estatística:**

Os dados obtidos referentes à biometria das neoplasias benignas, assim como das malignas, foram organizados na forma de média e o seu respectivo erro padrão da estimativa. Para a comparação entre as dimensões dos tumores benignos e malignos, foi aplicado o teste de Mann-Whitney, a 5% de probabilidade.

Com relação aos diversos achados microscópicos, os resultados foram distribuídos em frequências percentuais.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os valores médios encontrados para o comprimento (cm), largura (cm) e espessura (cm), das neoplasias benignas e malignas estão expressos na Tabela 01.

**Tabela 01.** Média e erro padrão das variáveis biométricas para as neoplasias benignas e malignas da glândula mamária de cadelas.

MEDIDAS (cm)	TIPO HISTOLÓGICO	
	BENIGNO	MALIGNO
Comprimento	1,99 ± 1,10	5,01 ± 0,62
Largura	1,34 ± 0,64	3,48 ± 0,42
Espessura	0,75 ± 0,40	2,22 ± 0,26

De acordo com QUEIROGA e LOPES (2002b), a maioria dos tumores malignos mamários, em cadelas, apresentaram um tamanho compreendido entre 3 e 5 cm. A maioria dos tumores benignos analisados por estes autores, demonstraram um tamanho inferior a 3 cm. Também foi observado que algumas neoplasias malignas expressaram um tamanho superior a 5 cm. Ressalta-se que, os autores em questão, verificaram uma associação, estatisticamente significativa, entre o tamanho da neoplasia com a sobrevida total do paciente.

As dimensões observadas, para as neoplasias benignas e malignas, podem ser explicadas pela velocidade de crescimento tumoral. Em geral, as neoplasias benignas tendem a crescer lentamente ao longo de um período de meses, ou mesmo anos, como massas nodulares, bem circunscritas. Entretanto, as neoplasias malignas variam amplamente em sua velocidade de crescimento. Algumas delas têm crescimento extremamente lento, mas outras, caso não sejam tratadas, rapidamente atingem proporções gigantescas (JONES *et al.*, 2000).

Os valores medianos para os comprimentos dos tumores malignos e benignos não diferiram entre si ( $p>0,05$ ). No entanto, tais valores referentes a largura e a espessura dos tumores malignos foram significativamente maiores quando comparado aos tumores benignos ( $p<0,05$ ). (Tabela 02).

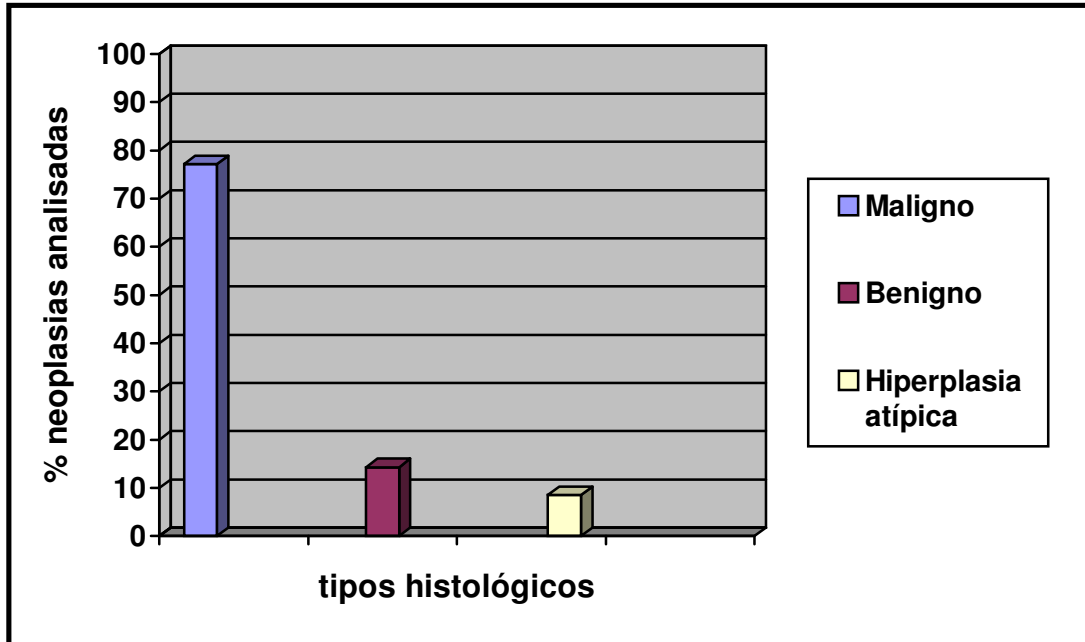
**Tabela 02.** Mediana do comprimento, largura e espessura dos tumores mamários benignos e malignos.

<b>TIPO HISTOLÓGICO</b>	<b>COMPRIMENTO</b>	<b>LARGURA</b>	<b>ESPESSURA</b>
<b>BENIGNO</b>	1,20 <sup>a</sup>	1,05 <sup>a</sup>	0,4 <sup>a</sup>
<b>MALIGNO</b>	4,53 <sup>a</sup>	3,20 <sup>b</sup>	2,1 <sup>b</sup>

Letras diferentes na mesma coluna implicam em diferença significativa ( $p<0,05$ ).

A análise microscópica constatou, no que se refere ao comportamento biológico, uma frequência de 77,14% de neoplasias malignas. As neoplasias benignas demonstraram um valor de 14,29%, seguido das hiperplasias atípicas, com 8,57% (Figura 03).

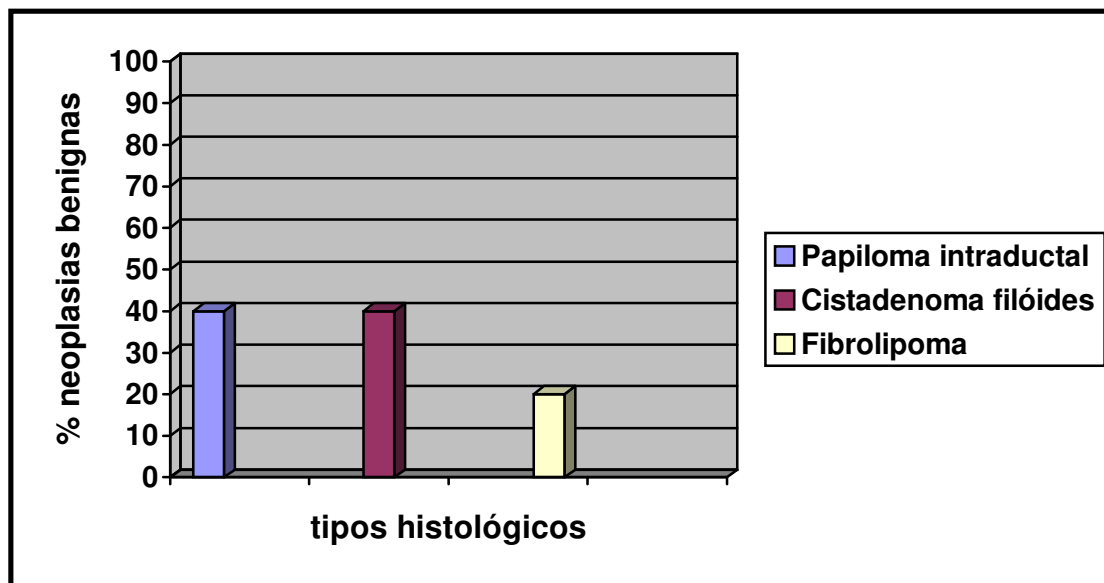
A maioria dos autores afirma que cerca de 50% dos tumores mamários em cadelas são benignas. Entretanto, tem-se observado uma superioridade na frequência das neoplasias malignas, podendo a mesma variar de 63,93% a 84,51% do total de neoplasias mamárias analisadas (ANDRADE *et al.*, 2001; D' OLIVEIRA *et al.*, 2001; JOHNSTON, 1998; O'KEFFE, 1997). Os resultados encontrados no presente trabalho estão de acordo com os dados de ZUCCARI *et al.* (2002), ao demonstrarem que os tumores mamários malignos possuíram uma frequência de 74,3% e os benignos, com um total de 16% dos casos.



**Figura 03.** Distribuição percentual das neoplasias mamárias em cadelas de acordo com o comportamento biológico.

A maior frequência de neoplasias malignas pode ser explicada pela biologia do crescimento tumoral, no que diz respeito ao progresso e heterogeneidade tumoral. Está bem estabelecido que, após certo período, muitos tumores tornam-se mais agressivos e adquirem maior potencial de malignidade. De fato, em alguns casos, há um progresso de lesões pré-neoplásicas para tumores benignos e, finalmente, para cânceres invasivos. Este fenômeno biológico está relacionado com o surgimento seqüencial de subpopulações de células que diferem com relação a vários atributos fenotípicos, tais como invasividade, velocidade de crescimento, capacidade metastática, cariótipo, resposta hormonal e susceptibilidade a drogas antineoplásicas. No campo molecular, a progressão do tumor e a heterogeneidade associada, mais provavelmente, resultam de múltiplas mutações que se acumulam independentemente, em células diferentes, gerando assim subclones com características diferentes. Alguns eventos como a *overexpressão* de oncogenes, ocorrem inicialmente no desenvolvimento da malignidade (COTRAN *et al.*, 1996; MILLIS *et al.*, 1998).

Com relação aos tipos histológicos benignos, os mais comuns equivaleram ao papiloma intraductal (40%) e ao cistoadenoma filóides (40%). Ainda foi constatado que 20% dos casos corresponderam ao fibrolipoma (Figura 04).



**Figura 04.** Distribuição dos tipos histológicos benignos em neoplasias da glândula mamária canina.

Embora seja afirmado que a maioria das neoplasias mamárias benignas em cadelas correspondam ao fibroadenoma, não foi encontrado nenhum deste tipo histológico. Os tumores mistos benignos podem alcançar uma proporção de 57,1% até 60% dos casos de neoplasias benignas (JOHNSTON, 1998; O'KEFFE, 1997; QUEIROGA e LOPES, 2002b; ZUCCARI *et al.*, 2002).

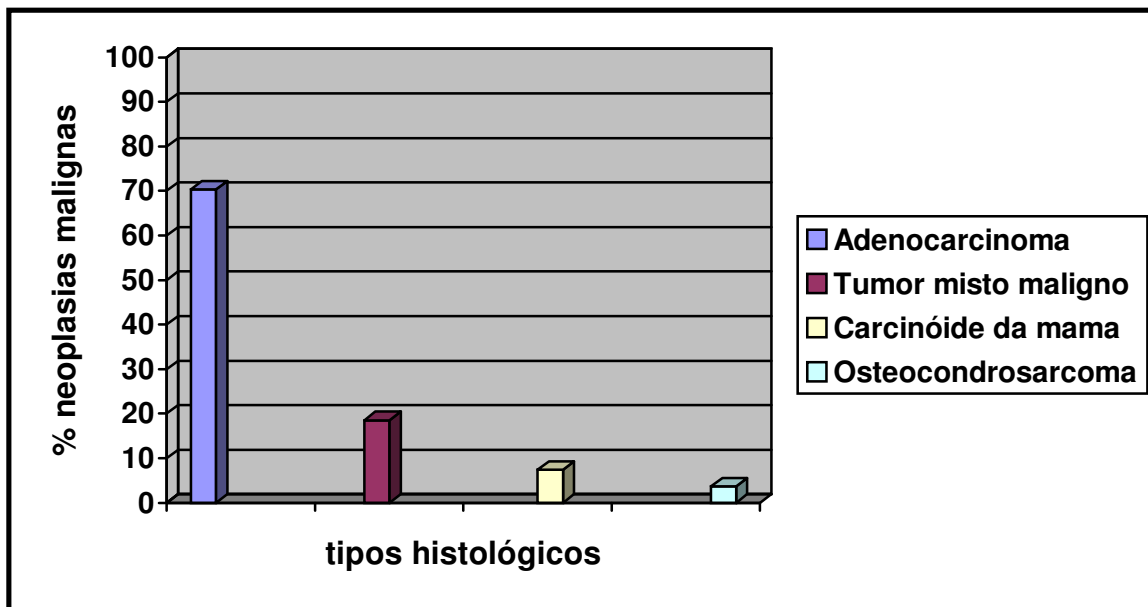
O papiloma mamário já foi observado na cadela, porém com uma frequência de 7,31%, uma vez que o adenoma foi o tipo histológico benigno mais comum, com 51,21% dos casos (MARTINS *et al.*, 2002b). O cistoadenoma também já foi detectado na glândula mamária canina, porém com uma proporção de 20% dos casos de neoplasias benignas (ZUCCARI *et al.*, 2002). Em um total de 185 tumores mamários na cadela, verificou-se a ocorrência de 3 casos (1,62%) de fibrolipoma (ZEZA NETO, 1997). Vale salientar, que as neoplasias mamárias benignas em cadelas podem ser usualmente complexas. Assim, são caracterizadas pela presença de células mioepiteliais (GARTNER *et al.*, 1999).

A Tabela 03 demonstra as principais características histológicas das neoplasias benignas.

**Tabela 03.** Características histológicas observadas nas diferentes neoplasias mamárias benignas de cadelas encontradas nesse estudo.

<b>PAPILOMA INTRADUCTAL</b>	<b>CISTADENOMA FILÓIDES</b>	<b>FIBROLIPOMA</b>
Proliferação epitelial em forma de papilas verdadeiras, com eixo central conjuntivo e vascular	Hiperplasia ductal Proliferação conjuntiva em forma de folha	Alto teor de tecido conjuntivo e tecido adiposo
Obstrução e ectasia ductal	Tecido cartilaginoso	Congestão vascular
Congestão vascular Infiltrado inflamatório		
Áreas de necrose	Tecido ósseo com formação de medula óssea	Áreas mixóides
Áreas de calcificação		

No que se refere às neoplasias malignas, os tipos mais frequentes corresponderam ao adenocarcinoma (70,37%), seguido do tumor misto maligno (18,52%), carcinóide da mama (7,41%) e o osteocondrosarcoma, com uma frequência de 3,7% (Figura 05).



**Figura 05.** Distribuição dos tipos histológicos malignos de tumores mamários de cadelas.

Os dados deste trabalho estão de acordo com os encontrados por outros autores. Assim, de acordo com os mesmos, observa-se que os tipos histológicos malignos mais comuns corresponderam ao adenocarcinoma (podendo este variar de 42 a 98,27%) seguido do tumor misto maligno. Este último possui uma frequência mínima de 20,23%, embora possa atingir até 38,9% dos casos de neoplasias mamárias malignas na fêmea canina. (ANDRADE *et al.*, 2001; MARTINS *et al.*, 2002b; QUEIROGA e LOPES, 2002b; ZUCCARI *et al.*, 2002).

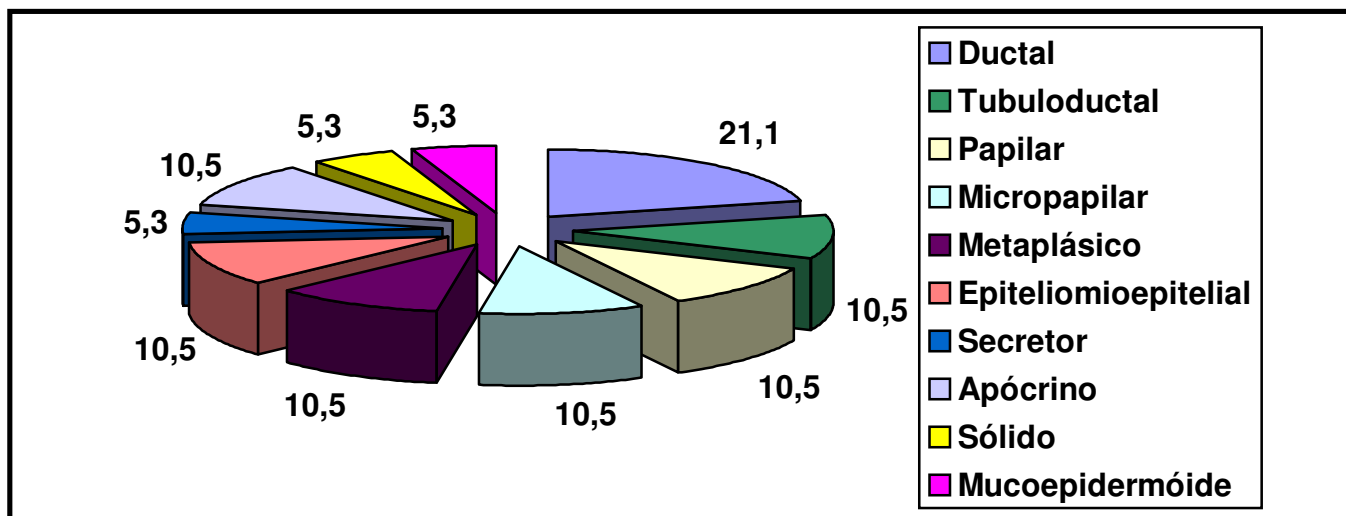
As células neoplásicas malignas demonstraram diferentes graus de atipia (ou anaplasia) celular. Esta correspondeu ao pleomorfismo e anisocitose celulares acentuados; citoplasma granuloso; células mioepiteliais; núcleo vesiculoso; condensação da cromatina; figuras de mitose; membrana nuclear espessada e nucléolo evidente. Segundo CASSALI *et al.* (2002a), as células neoplásicas de tumores mamários malignos, apresentam-se dispersas frouxamente no estroma ou arranjados em linhas, demonstrando citoplasma eosinofílico e núcleo excêntrico. Muitas células contêm vacúolos intracitoplasmáticos. O pleomorfismo nuclear está associado a uma grande variação no contorno do núcleo, demonstrando-se irregular. Há um aumento na atividade mitótica e/ou incremento no tamanho do núcleo.

A Tabela 04 evidencia os principais aspectos histológicos das neoplasias malignas encontradas.

**Tabela 04.** Principais aspectos microscópicos verificados nos diversos tipos histológicos das neoplasias mamárias malignas da espécie canina encontrados nesse estudo.

<b>ADENOCARCINOMA</b>	<b>TUMOR MISTO MALIGNO</b>	<b>CARCINÓIDE</b>	<b>OSTEOCONDROSSARCOMA</b>
Hiperplasia lobular	Hiperplasia ductal	Arranjo cordonal e/ou em ninhos de células endócrinas	Atipia celular no tecido cartilaginoso
Elevado pleomorfismo e anisocitose	Pleomorfismo celular		Extensas áreas de cartilagem
Figuras de mitose	Figuras de mitose		Corpos psamomatosos
Núcleo pálido e membrana nuclear espessada	Nucléolos evidentes e atípicos	Áreas de necrose	Ossificação
Nucléolo evidente e vesiculoso	Tecido ósseo		Áreas de necrose
Neovascularização	Áreas de necrose		Inflamação aguda
Invasão vascular por células neoplásicas	Cartilagem	Desmoplasia	
Áreas de cartilagem e ossificação	Cistos		
Áreas de necrose	Neovascularização		
Infiltrado inflamatório			
Células mioepiteliais			
Áreas de micropapilas			

Como já mencionado, o adenocarcinoma foi o tipo histológico maligno mais freqüente, no presente trabalho. Assim, nos diversos adenocarcinomas analisados, detectaram-se vários



sub-tipos histológicos (Figura 06).

**Figura 06.** Distribuição dos tipos histológicos dos adenocarcinomas da glândula mamária canina.

Em geral, ocorrem três padrões de proliferação nos adenocarcinomas mamários (acinar, tubular e papilar), mas em muitos casos, pôde-se observar mais de um padrão em diferentes regiões da mesma neoplasia. Cada tipo também pode estar acompanhado por uma proliferação concomitante de células mioepiteliais circundadas por uma matriz condromucínica (JONES *et al.*, 2000).

Em uma revisão de 20 casos de adenocarcinomas da glândula mamária canina, verificou-se que 9 (45%) corresponderam ao adenocarcinoma tubular, 6 (30%) ao adenocarcinoma micropapilar e 5 (25%) ao adenocarcinoma papilar (FERREIRA *et al.*, 2003b). Também já se constatou que em um total de 15 tumores malignos mamários da cadela, 8 (53%) eram o adenocarcinoma ductal e 7 (47%) equivaleram ao adenocarcinoma metaplásico (BREGUNCI *et al.*, 2003).

Os adenocarcinomas papilares têm origem no epitélio dos grandes ductos e ductos mamários intralobulares, e crescem durante certo tempo no interior de seus lúmens. Quando

fica evidente que a neoplasia está confinada ao lúmen, esta recebe a denominação de adenocarcinoma papilar intraductal (JONES *et al.*, 2000).

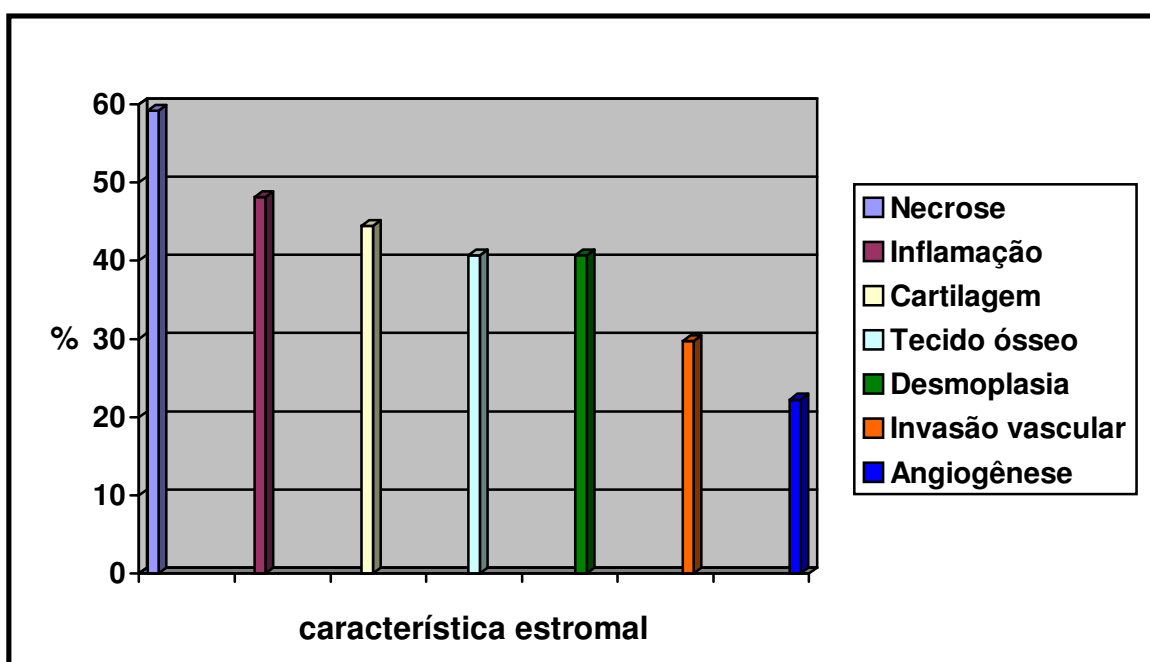
Recentemente, foi descrito, na Medicina Veterinária, um tipo de neoplasia mamária na cadela, classificada como carcinoma (ou adenocarcinoma) micropapilar invasivo (CASSALI *et al.*, 2002b). Esse tipo de tumor, histologicamente, caracteriza-se por presença de pequenos agrupamentos de células epiteliais cuboidais, dentro de espaços císticos, exibindo um padrão micropapilar (FERREIRA *et al.*, 2003b). Ainda de acordo com os últimos autores, os adenocarcinomas micropapilares apresentaram uma melhor taxa de sobrevida em relação aos adenocarcinomas papilares e tubulares da glândula mamária da cadela. Contudo, na espécie humana, o carcinoma micropapilar mostra-se mais agressivo e com maior frequência de metástases em linfonodos regionais. Porém, para a obtenção de dados mais confiáveis, com relação à taxa de sobrevivência na espécie canina, torna-se necessário um maior tempo de acompanhamento clínico dos animais, assim como o número de casos a serem revisados.

No que diz respeito aos adenocarcinomas tubulares, estes também têm origem nos ductos da glândula mamária, mas o padrão de crescimento principal é o tubular. O mesmo corresponde a um dos tipos de adenocarcinomas mais comuns no tecido mamário da cadela. Ao microscópio óptico, esses tumores consistem de túbulos de diâmetro uniforme, colapsados ou desobstruídos, revestidos por uma camada simples ou por várias camadas de células epiteliais cubóides ou colunares. Já os adenocarcinomas epidermóides, ocorrem em raras ocasiões na glândula mamária canina e são altamente invasivos e frequentemente fazem metástases (JONES *et al.*, 2000).

Para os adenocarcinomas ductais e metaplásicos, deve-se direcionar uma atenção especial, devido a uma correlação positiva entre estes tumores e a expressão de metalotioneína. A metalotioneína é uma proteína intracelular não enzimática, de baixo peso molecular e com alto conteúdo de metais pesados. Admite-se que esta proteína pode funcionar como reservatório intracelular de zinco, metal utilizado nos mecanismos de reparo, transcrição e replicação do DNA. Porém, proteínas reparadoras do DNA, como a P53, dependem do zinco que poderá estar aprisionado pelo excesso de metalotioneína. Nesse caso a metalotioneína aumentada poderia contribuir para o desenvolvimento da progressão tumoral (BREGUNCI *et al.*, 2003).

Os adenocarcinomas do tipo sólido, consistem de nódulos sólidos ou folhetos de células epiteliais neoplásicas sem qualquer evidência de padrão tubular, papilar ou acinar. Frequentemente invadem o estroma e o tecido linfático circunjacente. Pressume-se que esses carcinomas possam ter como origem o epitélio ductal ou glandular da glândula mamária, mas raramente isso pode ser determinado. Tal fato é devido a não ocorrer diferenciação entre estruturas mamárias distintas (JONES *et al.*, 2000).

Com relação aos componentes estromais, as neoplasias malignas apresentaram uma acentuada variedade quando comparado com as neoplasias benignas. Tais componentes corresponderam às áreas de necrose, infiltrado de células inflamatórias, tecido cartilaginoso, tecido ósseo, desmoplasia, invasão vascular (por células neoplásicas ) e angiogênese (Figura 07).



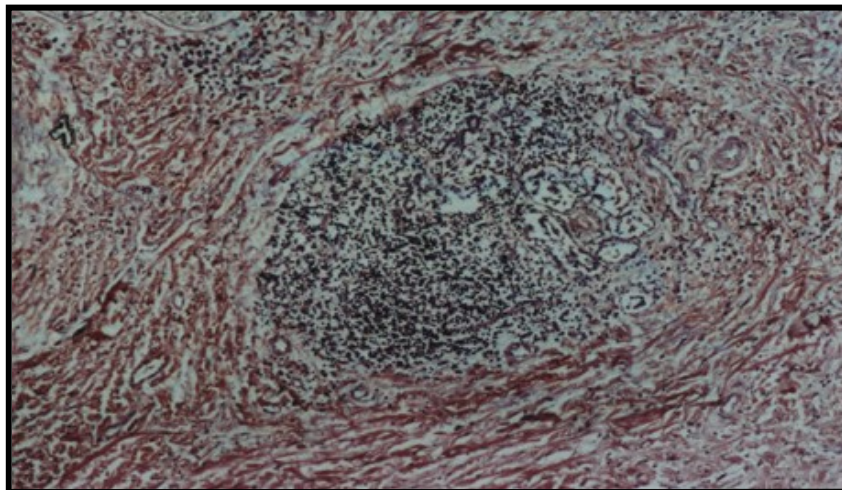
**Figura 07.** Distribuição percentual das características do estroma de neoplasias mamárias malignas de cadelas.

Áreas de necrose foram observadas em uma percentagem de 59,20% do total de neoplasias maligna.

À medida que ocorre o crescimento dos tumores malignos (os quais tendem a ser rápido e infiltrativo), estes tendem a comprimir os tecidos normais circunjacentes. Com isso, estes tecidos sofrem atrofia ou necrose (JONES *et al.*, 2000). A ocorrência dessas alterações teciduais irá depender do estado hipóxico, decorrente da isquemia provocada pelo crescimento tumoral sobre as células adjacentes e vasos sanguíneos. Além disso, a necrose também pode ser influenciada pelos mecanismos da imunidade tumoral. Os antígenos específicos para tumor (detectados apenas nas células tumorais) induzem tanto uma resposta imune humoral, como celular, mas a resposta imunocelular é mais efetiva. Assim, os macrófagos operando juntamente com os linfócitos T podem destruir células tumorais pela geração de radicais livres de oxigênio e pela secreção de citocinas, como o fator  $\alpha$  de necrose tumoral (JONES *et al.*, 2000).

Vale salientar que o termo **necrose** é utilizado para indicar a morte celular ocorrida no organismo vivo. Quando a agressão é suficiente para interromper as funções vitais, os lisossomos perdem a capacidade de conter as hidrolases no seu interior e estas saem para o citosol. Assim, estas enzimas são ativadas pelas altas concentrações de cálcio no citoplasma e iniciam o processo de autólise (BRASILEIRO FILHO *et al.*, 1998).

O infiltrado de células inflamatórias ocorreu em 48,10% dos casos (Figura 08). Áreas de inflamação eram observadas disseminadas pelo estroma, ao redor dos vasos ou em localização periductal. Foram observados os processos inflamatórios de natureza aguda (com predomínio de polimorfonucleares) e crônico, com abundante número de células mononucleares.



**Figura 08.** Infiltrado de células inflamatórias no estroma de neoplasias mamárias malignas caninas (HE, 150X).

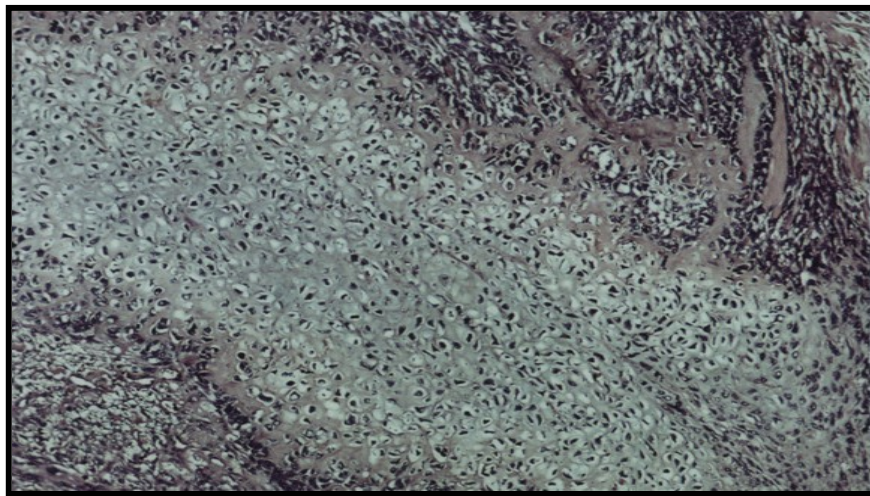
Como já discutido, o infiltrado de células inflamatórias nos tumores pode ser relacionado com a imunidade do hospedeiro frente à neoplasia. É relatado que o tempo de sobrevivência de cães com reação inflamatória nos tumores mamários é maior quando comparado a animais com reduzido processo inflamatório associado às neoplasias (RUTTEN *et al.*, 1990).

Além disto, o tecido morto permite o vazamento de mediadores químicos da inflamação, que provocam no local, a vasodilatação e ingurgitamento vascular, e que atraem células inflamatórias até a área. Assim, ocorre a infiltração de células inflamatórias, principalmente neutrófilos, na junção entre os tecidos vivo e necrótico (JONES *et al.*, 2000).

Dependendo de sua duração, as inflamações são divididas em agudas e crônicas. Assim, inflamações que duram desde de poucos minutos até poucos dias são chamados de agudos, enquanto que as que persistem por semanas e meses são chamados de crônicas. Do ponto de vista funcional e morfológico, as inflamações agudas se caracterizam pelo predomínio de fenômenos exsudativos. Estes são conseqüentes a alterações da permeabilidade vascular, permitindo o acúmulo, na região inflamada, de fibrina, leucócitos (especialmente neutrófilos) e hemácias. Nas inflamações crônicas, além destes elementos ocorrem no local, fenômenos produtivos, ou seja, proliferação de vasos, fibroblastos (com conseqüente deposição de

colágeno), como também migração e proliferação local de monócitos e linfócitos (MONTENEGRO e FECCHIO, 2003).

O tecido cartilaginoso ocorreu em 44,44% do total das neoplasias malignas (Figura 09). Este tecido foi observado como placas extensas ou pequenas ilhotas de cartilagem isoladas.

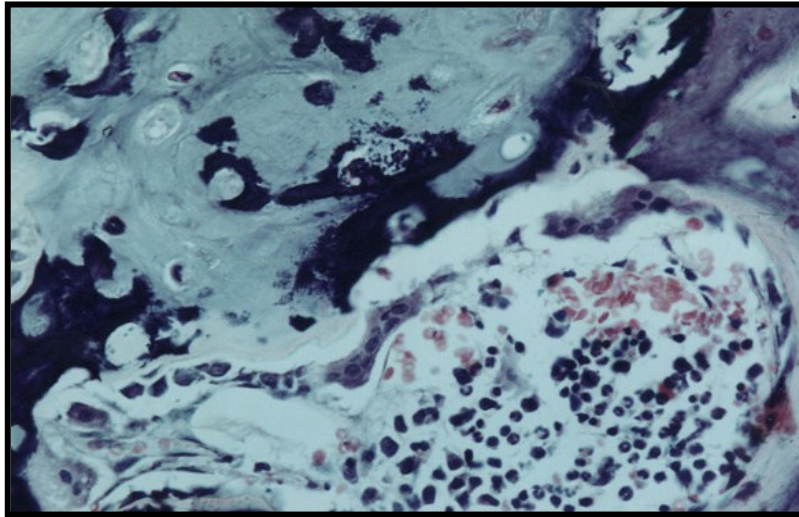


**Figura 09.** Tecido cartilaginoso associado ao estroma de tumores malignos da glândula mamária de cadelas (HE, 600X).

MARTINS *et al.* (2002b) demonstraram que o adenocarcinoma tubular foi a neoplasia com a maior frequência (57%) de metaplasia cartilaginosa. É relatado, desta forma, que tal cartilagem é derivada da metaplasia do tecido conjuntivo estromal, onde a célula de origem para a formação da cartilagem pode ser a célula mioepitelial (GARTNER *et al.*, 1999). O colágeno tipo IX é precocemente detectado somente no citoplasma de célula mioepiteliais, podendo assim possuir um importante papel nos estágios iniciais da condrometaplasia (MARTINS *et al.*, 2002b). As células mioepiteliais sob estímulo neoplásico, sofrem metaplasia, evoluindo da fase de repouso para a proliferativa, passando por uma forma intermediária na qual assumem uma forma estrelada até se transformarem em condrócitos (ZUCCARI *et al.*, 2002).

A presença de tecido ósseo foi observada em 40,70% das neoplasias malignas analisadas (Figura 10). Existiram casos de tecido ósseo maduro e funcional, evidenciando

focos de eritropoiese e a presença de megacariócitos. Também foram demonstradas áreas de reabsorção óssea, associada à ocorrência de osteoclastos.

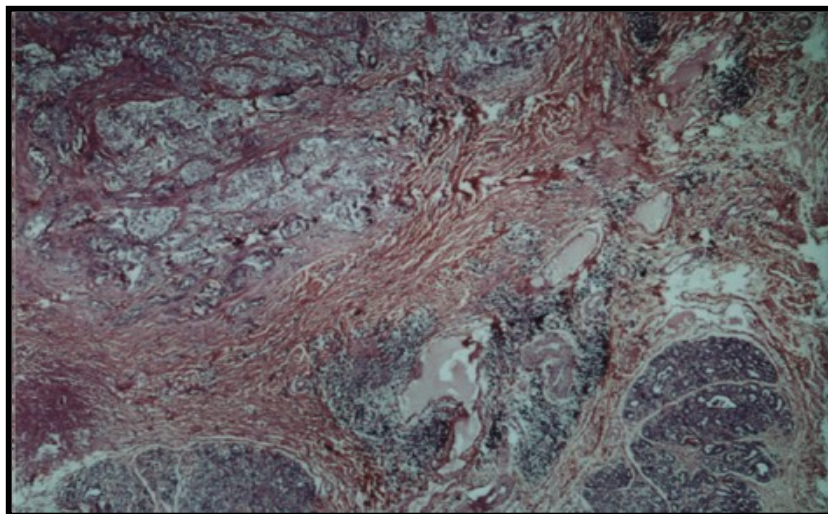


**Figura 10.** Metaplasia óssea presente no tecido estromal de neoplasias mamárias malignas caninas. Focos de eritropoiese podem ser observados (HE, 600×).

As lesões ósseas metaplásicas, em neoplasias malignas da glândula mamária canina, já atingiram um valor de 28% (MARTINS *et al.*, 2002b). A patogênese da formação de osso em tumores surge da metaplasia a partir dos fibroblastos. Assim, o osteoblasto é considerado um fibroblasto modificado. A origem do tecido ósseo metaplásico é semelhante ao desenvolvimento do osso normal.

Deve-se lembrar que além da origem direta do tecido fibroso, o osso pode-se originar secundariamente à formação da cartilagem. Em lesões neoplásicas da glândula mamária humana, a incidência de lesões ósseas é menos freqüente quando comparada a outros mamíferos, especialmente as lesões da glândula mamária canina (GAL-GOMBOS *et al.*, 2002). Assim, a alta freqüência de osteometaplasia, associada a condrometaplasia, em neoplasias mamárias de cadelas pode ser aumentada pela instabilidade genética nas células neoplásicas durante a progressão tumoral (MARTINS *et al.*, 2002b).

A proliferação de tecido conjuntivo associado às neoplasias malignas equivaleu a 40,70% dos casos analisados (Figura 11).



**Figura 11.** Reação desmoplásica em tumores mamários malignos de cadelas (HE, 75×).

Algumas neoplasias mamárias são caracterizadas pela formação de um estroma de tecido colagenoso. Esse fenômeno é conhecido como reação desmoplásica. A proliferação de tecido conjuntivo representa uma reação do hospedeiro à invasão de células neoplásicas. Parece que essa resposta é uma tentativa de isolar as células invasoras (JONES *et al.*, 2000).

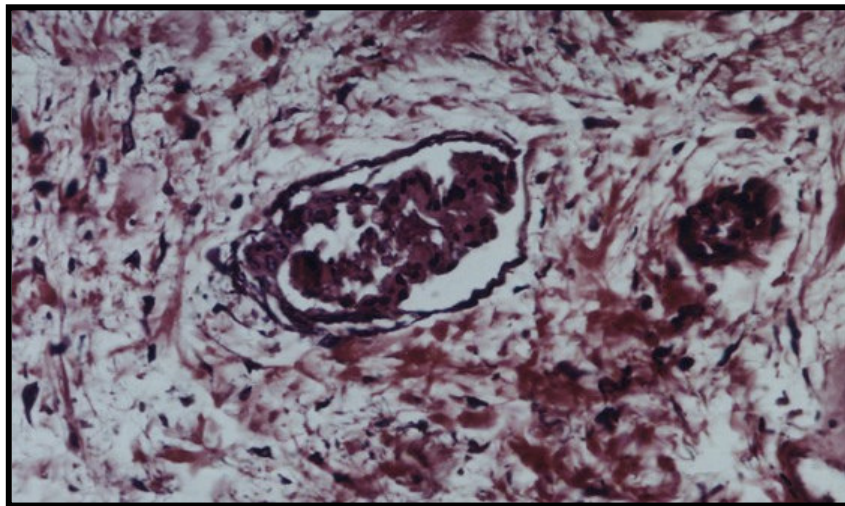
Demonstrou-se que o adenocarcinoma tubular complexo correspondeu a neoplasia com uma maior frequência (38%) para a ocorrência de desmoplasia (MARTINS *et al.*, 2002b). O processo de desmoplasia está associado a uma abundante matriz extracelular. O componente de maior importância da matriz é o colágeno, mas a elastina, proteoglicanos, glicosaminas, glicoproteínas e outras proteínas responsáveis pela proliferação, diferenciação, adesão, migração e apoptose das células, também estão ativamente presentes (MARTINS *et al.*, 2002a).

Já foi constatada a presença de colágeno dos tipos I e II nas neoplasias mamárias caninas. Os feixes de fibras colágenas (finas e paralelas) podem envolver as áreas condrometaplásicas. Rodeando essas áreas, há feixes de fibras espessadas, anastomosadas e

dispostas irregularmente. O sistema elástico predomina ao redor dos túbulos e ácinos (MARTINS *et al.*, 2002b).

A desmoplasia é incrementada em carcinomas mamários provavelmente como um resultado da secreção pelas células tumorais de fatores. Estes são conhecidos como moduladores da atividade biossintética de células mesenquimais, tais como o fator crescimento tecidual tipo  $\beta$ , fator de crescimento tecidual tipo  $\alpha$  e fator de crescimento de fibroblastos. (MARTINS *et al.*, 2002b).

A invasão vascular por células neoplásicas pode ser observada em 29,70% das neoplasias mamárias malignas (Figura 12). Este processo favorece a ocorrência de **metástases**, que corresponde à disseminação de partes de uma neoplasia maligna para locais situados fora do tumor primário, e seu crescimento no novo local (JONES *et al.*, 2000).



**Figura 12.** Invasão de vaso sanguíneo por células neoplásicas malignas da glândula mamária canina (HE, 600 $\times$ ).

A metastização nos tumores mamários caninos pode ocorrer por via linfática ou venosa. Nos adenocarcinomas mamários, a via linfática parece ser a mais importante (QUEIROGA e LOPES, 2002b). Os adenocarcinomas também podem invadir diretamente os vasos sanguíneos, disseminando-se pelo sangue. Considerando que a maior parte da linfa termina retornando à corrente sanguínea, não é incomum a disseminação hematológica secundária dos

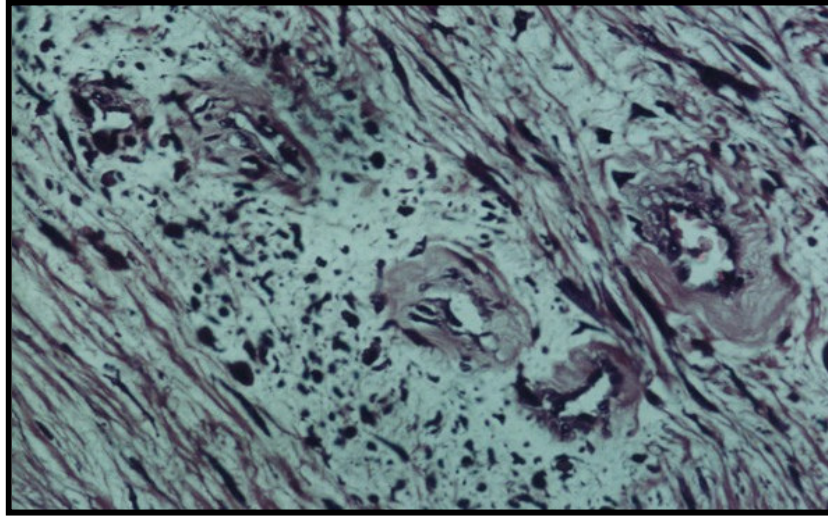
adenocarcinomas. Por outro lado, os sarcomas têm maior propensão para, inicialmente, disseminar-se através dos vasos sanguíneos, mas esses tumores também são capazes de invasão e disseminação linfática (JONES *et al.*, 2000).

Desta forma, a invasão e a metástase são marcos dos tumores malignos. Para que as células tumorais se soltem de uma massa primária e entrem nos vasos sanguíneos ou linfáticos e produzam um crescimento secundário em um local distante, elas devem passar por uma série de etapas. Estas correspondem à invasão da matriz extracelular, caracterizada pela ligação das células tumorais à membrana basal via receptores de laminina e secreção de enzimas proteolíticas, como a colagenase tipo IV e o ativador de plasminogênio. Assim, ocorre a degradação da membrana basal e há posterior migração das células tumorais pela matriz extracelular, onde essa locomoção parece ser mediada por citocinas derivadas de células tumorais, tais como o fator autócrino de motilidade. Em seguida à migração, as células neoplásicas acabam atingindo o sistema vascular e posterior nidação das células tumorais (COTRAN *et al.*, 1996).

O número de células malignas que conseguem penetrar em um vaso sanguíneo é muito maior do que o número daquelas que originam metástases. A imensa maioria (> 99%) das células cancerosa na circulação é destruída por fatores diversos, principalmente em consequência da resposta imunitária do hospedeiro e do choque mecânico que sofreu com a parede vascular. A sobrevivência das células nos vasos é um elemento muito importante no aparecimento das metástases (BRASILEIRO FILHO *et al.*, 1998).

A proliferação de vasos sanguíneos ocorreu em 22,22% das neoplasias mamárias malignas analisadas (Figura 13). O crescimento de novos vasos sanguíneos adjacentes ao tecido tumoral é necessário para o desenvolvimento da neoplasia e para a ocorrência de metástases. As moléculas da matriz extracelular têm efeito direto na formação de novos vasos sanguíneos. Dentre estes se podem citar o sulfato de condroitina, fibronectina e a laminina. Ao lado destes, existem também numerosos fatores de crescimento e citocinas implicados na angiogênese. Estes podem ser produzidos por células tumorais ou podem ser derivados de células inflamatórias que infiltram os tumores. Dentre estes fatores estão os fatores de crescimento de fibroblastos ligadores de heparina e fatores de crescimento

endotelial vascular. Essas moléculas são quimiotáticas e mitogênicas para as células endoteliais e induzem a produção de enzimas proteolíticas que permitem a penetração das células endoteliais no estroma (COTRAN *et al.*, 1996; LOCTHER e BISSELL, 1995).



**Figura 13.** Proliferação de vasos sanguíneos no estroma de tumores mamários malignos de cadelas (HE, 600X).

Atualmente têm-se desenvolvido estudos na área de biologia molecular no que diz respeito à quantificação do grau de microvascularização dos tumores mamários caninos. Para isto, pode-se utilizar o anticorpo monoclonal JC70 (anti-CD 31), como marcador das células vasculares. Este anticorpo é dirigido contra o antígeno CD 31, o qual corresponde a molécula de adesão das células endoteliais às plaquetas. Embora este anticorpo não seja específico para os canídeos, apresenta, no entanto reação cruzada com esta espécie animal (QUEIROGA e LOPES, 2002b).

## CONCLUSÕES

- ◆ Houve uma superioridade dos valores medianos, para a largura e espessura, das neoplasias malignas em relação às benignas, na glândula mamária de cadelas;
- ◆ A maior parte dos tumores da glândula mamária canina foi de comportamento maligno. O adenocarcinoma, dentre estes, correspondeu ao tipo histológico mais comum;
- ◆ Com relação à histogênese, ocorreu uma predominância de neoplasias mamárias canina de origem epitelial, seja para as benignas ou malignas;
- ◆ As áreas de necrose tecidual equivaleram à característica estromal mais comum nas neoplasias malignas na espécie canina.

## PERSPECTIVAS

- ◆ Devido à crescente detecção de neoplasias malignas na glândula mamária da cadela e o valor afetivo dos caninos como animais de companhia, é recomendável a persistência de estudos complementares. Assim, irá proporcionar uma melhor qualidade de vida para os pacientes oncológicos;
- ◆ Torna-se necessário uma investigação mais criteriosa para a análise das neoplasias mamárias na espécie canina, considerando o estadiamento clínico e graduação histológica;
- ◆ A imuno-histoquímica desponta com um valor indiscutível para o estudo dos tumores mamários caninos. A mesma proporciona condições para melhor avaliar a histogênese e o comportamento biológico das neoplasias mamárias da cadela, onde esse estudo é diretamente ligado à mesma patologia em humanos e de extrema importância na medicina atual.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMORIM, F.V.; FERREIRA, A.M.R. Adenocarcinoma mamário felino. **Prêmio de Pesquisa Waltham**, p.18-28, 2001.

ANDRADE, L.A.F.; AQUINO, S.G.; CAETANO, C.E.; COUTINHO, P.N.A.; FARIA, M.L.N.; MAIA, G.; MERIANO, L.N.; PIMENTA, A.L.R.; RAVASANI, R.L.R.; SANTOS, V.C. Tumores em caninos e felinos: retrospectiva de um ano de trabalho em animais submetidos a cirurgias no Instituto Municipal de Medicina Veterinária Jorge Waitsman. *In: XXII Congresso Brasileiro de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais*. Fortaleza, 2001. **Anais...** Fortaleza, **Ciência Animal**, v.11, supl.1, p.239, 2001.

BRASILEIRO FILHO, G.; GUIMARÃES, R.G.; BOGLIOLO, L. Distúrbios do crescimento e da diferenciação celular. *In: BRASILEIRO FILHO, G. Bogliolo: patologia geral*. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998, p.148-192.

BREGUNCI, G.C.; CALIARI, M.V.; FERREIRA, E.; CARDOSO, S.V.; CASSALI, G.D. Análise da expressão de metalotioneína em carcinomas ductais e metaplásicos da glândula mamária de cadela. *In: XXIV Congresso Brasileiro da Anclivepa*. Belo Horizonte, 2003. **Anais...** Belo Horizonte, 2003a.

CARDOSO, M.J.L.; BARBOSA, M.V.F.; FRANCO, S.R.V.S.; ROCHA, N.S.; FABRIS, V.E. Carcinoma inflamatório da mama de cadela. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, v.24, n.06, p.262-264, 2002.

CASSALI, G.D.; GARTNER, F.; SCHIMITT, F.C. Pleomorphic lobular carcinoma of the canine mammary gland: histopathologic and immunohistochemical features. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.54, n.6, 2002a.

CASSALI, G.D.; GARTNER, F.; VIEIRA DA SILVA, M.J.; SCHMITT, F.C. Cytological diagnosis of a metastatic canine mammary tumor in pleural effusion. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.51, n.4, p. 307-310, 1999.

CASSALI, G.D.; SERAKIDES, R.; GARTNER, F.; SCHMITT, F.C. Invasive micropapillary carcinoma of the dog mammary gland. A case report. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.54, n.6, 2002b.

COPETTI, N. **Métodos de colorações histológicas e citológicas**. Porto Alegre: Faculdade de Medicina da UFRGS, 1996.118p.

COTRAN, R.S.; KUMAR,V.; ROBBINS, S.L.; SCHOEN, F.J. Neoplasias. *In: Robbins: Patologia estrutural e funcional*. 5ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. p. 213-268.

CRYSTAL, M.A. Neoplasia da glândula mamária. *In: NORSWORTHY, G.D.; CRYSTAL, M.A; GRACE, S.F.; TILLEY, L.P. O paciente felino*. Barueri: Manole, 2004. p. 393-397.

CUNNINGHAM, J.G. A base molecular e celular da regulação fisiológica. *In: Tratado de fisiologia veterinária*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992. p.3-20.

DELOUIS, C.; RICHARD, P.; La lactation. *In: Thibault, C.; Levasseur, M.C. La reproduction chez les mammifères et l' homme*. Paris : Marketing, 1991.p.487-514.

D'OLIVEIRA, K.S.; IBANEZ, J.F.; COLOGNORI, J.; SHIRAISHI, L.S.; AZEVEDO, A.B. Levantamento casuístico de cadelas e gatas com neoplasia mamária atendidos no serviço de cirurgia de pequenos animais do Hospital Veterinário – UNISA, no período de agosto de 1999 a abril de 2001. *In: XXII Congresso Brasileiro de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais*. Fortaleza, 2001. **Anais...** Fortaleza, **Ciência Animal**, v.11, supl.1, p.240, 2001.

DONNAY, I.; RAUIS, J.; VERSTEGEN, J.; ECTORS, F. Épidémiologie et hormono-dépendance des tumeurs mammaires de la chienne. **Ann Méd Vét**, n.133, p.491-503, 1989.

DONNAY, I.; RAUIS, J.; BALLMAN- WOUTERS, P.; DEVLEESCHOUVER,W.; LECLERCQ, G.; VERTEGEN, J.P. Receptors for oestrogen, progesterone and epidermal growth factor in normal and tumorous canine mammary tissues. **Journal of Reproduction and Fertility**, supl. 47, p. 501-512, 1993.

DONNAY, I.; RAUIS, J.; VERSTEGEN, J. Influence des antécédentes hormonaux sur l'apparition clinique des tumeurs mammaires chez la chienne: étude épidémiologique. **Ann Méd Vét**, n.138, p.109-117, 1994.

FERREIRA, A.M.R; AMORIM, F.V. Neoplasia mamária. *In*: SOUZA, H.J.M. **Coletâneas em medicina e cirurgia felina**. Rio de Janeiro: L.F. livros de veterinária, 2003. p.327-337.

FERREIRA, E.; BREGUNCI, G.C.; SCMITT, F.C.; CASSALI, G.D. Protocolo para exame anatomopatológico de tumores mamários em cães. *In*: XXIV Congresso Brasileiro da Anclivepa. Belo Horizonte, 2003. **Anais...**Belo Horizonte, 2003a.

FERREIRA, E.; MACRI, I.; BREGUNCI, G.C.; CASSALI, G.D. Carcinoma micropapilar invasivo da glândula mamária da cadela: avaliação da taxa de sobrevida. *In*: XXIV Congresso Brasileiro da Anclivepa. Belo Horizonte, 2003. **Anais...**Belo Horizonte, 2003b.

FERRI, S.T.S. Tumores mamários em fêmeas caninas e felinas: revisão de literatura. **A Hora Veterinária**, ano 22, n. 131, p.64-67, 2003.

FILGUEIRA, K.D.; BRASIL, A.F. Neoplasias mamárias em cadelas e gatas. *In*: III Ciclo de Atualização em Ciências Veterinárias. Fortaleza, 2002. **Anais...** Fortaleza, 2002.

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

GAL-GOMBOS, E.C.; ESSERMAN, L.E.; PONIECKA, A.W.; ODZER, S.L.; WEISBERG, S.; GODINEZ, J.; POPPITI, R.J. Osseus metaplasia of the breast: diagnosis with stereotactic core biopsy. **The Breast Journal**, v.8, n.1, p.50-52, 2002.

GARTNER, F.; GERALDES, M.; CASSALI, G.; REMA, A.; SCHMITT, F. DNA measurement and immunohistochemical characterization of epithelial and mesenchymal cells in canine mixed mammary tumours: putative evidence for a common histogenesis. **The Veterinary Journal**, v.158, p.39-47, 1999.

GOBELLO, C.; SOTA, R.L.; GOYA, R.G. A review of canine pseudocystitis. **Reproduction of Domestic Animal**, v.36, p. 283-288, 2001.

HATAKA, A.; MARQUES, M.M.; ROCHA, N.S.; ABREU, E.S.; RAHAL, S.C.; PORTO, C.D.; BURINI, C.H.P. Dados epidemiológicos de cadelas portadoras de neoplasias mamárias – resultados parciais. *In*: 6<sup>a</sup> Mostra Científica da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia-UNESP. Botucatu, 2002. **Anais...Botucatu**, 2002.

JOHNSTON, S.D. Oncologia – sistemas reprodutivos. *In*: SLATTER, D. **Manual de cirurgia de pequenos animais**. São Paulo: Manole, 1998. p. 2566- 2583.

JOHNSTON, S.D.; KUSTRITZ, M.V.R.; OLSON, P.N.S. Disorders of the mammary glands of the bitch. *In*: **Canine and feline theriogenology**. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001. p. 243-256.

JONES, T.C.; HUNT, R.D.; KING, N.W. Distúrbios do crescimento: aplasia até neoplasia. *In*: **Patologia veterinária**. 6ed. São Paulo: Manole, 2000. p.87-118.

LOCHTER, A.; BISSELL, M.J. Involvement of extracellular matrix constituents in breast cancer. **Seminars in Cancer Biology**, v.06, p.165-173, 1995.

LOEB, L. Mutations and cancer. *In*: MODIANO, J.F. **Genes, dogs and cancer: emergency concepts in molecular diagnosis and therapy**. New York: International Veterinary Information Service, 2001.

MAGALHÃES, A.M.; RAMADINHA, R.R.; BARROS, C.S.L.; PEIXOTO, P.V. Estudo comparativo entre citopatologia e histopatologia no diagnóstico de neoplasias caninas. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.21, n.1, p.23-32, 2001.

MARTINS, A.M.C.R.P.F; TAMASO, E.; GUERRA, J.L. Histochemical study of fibrillar proteins of the extracellular matrix in benign and malignant mammary neoplasms in dogs. **Brazilian Journal Veterinary Research and Animal Science**, v.39, n.1, p.43-49, 2002a.

MARTINS, A.M.C.R.P.F; TAMASO, E.; GUERRA, J.L. Retrospective review and systematic study of mammary tumors in dogs and characteristics of the extracellular matrix. **Brazilian Journal Veterinary Research and Animal Science**, v.39, n.1, p.38-42, 2002b.

MIALOT, J.P. Patologia de mama. *In: Patologia da reprodução dos reprodução dos carnívoros domésticos*. Porto Alegre: A hora veterinária, 1988. p. 128-141.

MILLIS, R.R.; BARNERS, D.M.; LAMPEJO, O.T.; EGAN, M.K.; SMITH, P. Tumor grade does not change between primary and recurrent mammary carcinoma. **European Journal of Cancer**, v.34, n.4, p.548-553, 1998.

MOE, L. Population-based incidence of mammary tumors in some dog breeds. **Journal of Reproduction and Fertility**, supl. 57, p.439-443, 2001.

MOL, J.A.; GARDEREN, E.V.; RUTTEMAN, G.R.; RIJNBERK, A. New insights in the molecular mechanism of progestin- induced proliferation of mammary epithelium: induction of the local biosynthesis of growth hormone (GH) in the mammary gland of dogs, cats and humans. **Journal Steroid Biochemical and Molecular Biology**, v.57, n.1/2, p.67-71, 1996.

MONTENEGRO, M.R.; FECCHIO, D. Inflamações: conceitos gerais e inflamação aguda. *In: MONTENEGRO, M.R.; FRANCO, M. Patologia: processos gerais*. 4 ed. São Paulo: Atheneu, 2003. p.109-128.

MOTA, E.F.F.; OLIVEIRA, S.R. Diagnóstico citológico em medicina veterinária. **Cadernos Técnicos de Veterinária e Zootecnia**, n.30, p.29-47, 1999.

O'KEFFE, D.A. Tumores do sistema genital e das glândulas mamárias. *In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. Tratado de medicina interna veterinária*. 4ed. São Paulo: Manole, v.2, 1997.p.2344-2351.

PRIGENT, S. Les tumeurs mammaires de la chienne. *In: I EVSSAR Congress*. Barcelona, 1998. **Anais...**Barcelona, p.109-123, 1998.

QUEIROGA, F; LOPES, C. Tumores mamários caninos: novas perspectivas. *In: Congresso de Ciências Veterinárias*. Oeiras, 2002. **Anais...**Oeiras, p.183-190, 2002a.

QUEIROGA, F; LOPES, C. Tumores mamários caninos: pesquisa de novos fatores de prognóstico. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**, v.47, n.543, p.119-127, 2002b.

RICHARDS, H.G.; McNEIL, P.E.; THOMPSON, H.; REID, S.W.J. An epidemiological analysis of a canine-biopsies database compiled by a diagnostic histopathology service. **Preventive Veterinary Medicine**, v.51, p.125-136, 2001.

RUNGSIPAT, A.; TATEYAMA, S.; YAMAGUCHI, R.; UCHIDA, K.; MURAKAMI, Y.; MIYOSHI, N.; HAYASHI, T. Amplification of the c-*yes* oncogene in canine mammary tumors. **Journal of Veterinary Medicine Science**, v.61, n.2, p.185-189, 1999.

RUTTEMAN, G.R.; MISDORP, W. Hormonal background of canine and feline mammary tumours. **Journal of Reproduction and Fertility**, suppl. 47, p.483-487, 1993.

RUTTEN, V.P.M.G; MISDORP, W.; GAUTHIER, A.; ESTRADA, M.; MIALOT, J.P.; PARODI, A.L.; RUTTEMAN, G.R.; WEYER, K. Immunological aspects of mammary tumors in dogs and cats: a survey including own studies and pertinent literature. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v.6, p.211-225, 1990.

SARLI, G.; BENAZZI,C.; PREZIOSI, R.; DELLA SALDA, L.; BETTINI, G.; MARCATO, P.S. Evaluating mitotic activity in canine and feline solid tumors: standardizing the parameter. **Biotech Histochem**, v.7, n.2, p.64-76, 1999.

SOARES, M.P. Fisiologia da glândula mamária: aspectos comparativos. **A Hora Veterinária**, ano 22, n. 131, p.11-14, 2003.

STONE, E.A. Neoplasias da glândula mamária. *In*: BICHARD, S.J.; SHERDING, R.G. **Manual saunders- clínica de pequenos animais**. São Paulo: Roca, 1998. p. 234-237.

VALLE, G.R.; MARQUES JÚNIOR, A.P. Endocrinopatologia e terapia hormonal do ciclo estral da cadela. **Cadernos Técnicos de Veterinária e Zootecnia**, n.30, p.49-74, 1999.

WILLETT, W. Diet and Cancer. **The Oncologist**, v.5, p.393-404, 2000.

YAZAWA, M.; OKUDA, M.; SETOGUCHI, A.; NISHIMURA, R.; SASAKI, N.; HASEGAWA, A.; WATARI, T.; TSUJIMOTO, H. Measurement of telomerase activity in dogs tumors. **Journal of Veterinary Medicine Science**, v.61, n.10, p.1125-1129, 1999.

ZANGANI, D.; DARCY, K.M.; SHOEMAKER, S.; IP, M.M. Adipocyte-epithelial interactions regulate the *in vitro* development of normal mammary epithelial cells. **Experimental Cell Research**, v.247, p. 399-409, 1999.

ZEZA NETO, L. **Tumores mamários malignos na cadela**. São Paulo: Arte e Ciência, 1997.143p.

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

ZUCCARI, D.A.P.C.; SANTANA, A.E; ROCHA, N.S. Fisiopatologia da neoplasia mamária em cadelas. **Clínica Veterinária**, n.2, p.50-54, 2001b.

ZUCCARI, D.A.P.C.; SANTANA, A.E.; ROCHA, N.S. Expressão dos filamentos intermediários no diagnóstico dos tumores mamários de cadelas. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.54, n.6, 2002.

# ANEXO

**Anexo 01.** Artigo submetido à publicação

**CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS DE NEOPLASIAS MAMÁRIAS  
EM CADELAS CRIADAS NO MUNICÍPIO DE FORTALEZA-CE\***

Kilder Dantas **FILGUEIRA**<sup>1, 3</sup>; Roberto Wagner Bezerra de **ARAÚJO**<sup>2</sup>; Lúcia Daniel Machado da **SILVA**<sup>3</sup>; Airton Alencar de **ARAÚJO**<sup>3</sup>; Maria de Fátima Costa **LIMA**<sup>1</sup>.

1. Escola Superior de Agricultura de Mossoró - Departamento de Medicina Veterinária
2. Universidade Federal do Ceará - Departamento de Patologia e Medicina Legal
3. Universidade Estadual do Ceará - Programa de Pós Graduação em Ciências Veterinárias

---

**\* ARTIGO SUBMETIDO AO PERIÓDICO BRAZILIAN JOURNAL OF  
VETERINARY RESEARCH AND ANIMAL SCIENCE <sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Universidade de São Paulo  
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia  
Seção de publicação  
Av. Prof. Dr. Orlando Marques de Paiva, 87  
Cidade Universitária Armando Salles de Oliveira  
05508-000 São Paulo-SP-Brasil

**Características histopatológicas de neoplasias mamárias em cadelas criadas no município de Fortaleza-CE**

**(Histopatologic aspects of mammary neoplasms in bitches raised on city of Fortaleza-CE)**

**INTRODUÇÃO**

As neoplasias mamárias representam um total de 25 a 50% de todas as neoplasias nas cadelas<sup>4</sup>. Dentre as neoplasias relacionadas com o aparelho genital da fêmea canina, aquelas que afetam as glândulas mamárias correspondem a 82% de todas as neoplasias que acometem os órgãos do aparelho reprodutor feminino. Aproximadamente 50% dos tumores mamários em cadelas são malignos. Destes, o mais freqüente (44 – 79%) corresponde ao adenocarcinoma. O estudo dos tumores de mama que afetam as cadelas tem ganhado importância, por um lado devido às semelhanças em alguns aspectos com os tumores de mama que acometem a mulher, sendo importantes aliados na compreensão dos mesmos, e por outro lado, pela freqüência com que surgem na clínica de animais de companhia<sup>5</sup>. Em virtude da elevada freqüência de neoplasias mamárias em cadelas na clínica de animais de companhia e devido à semelhança histológica com os tumores de mama na espécie humana, torna-se necessário uma investigação a respeito dos aspectos anatomopatológicos de tais neoplasias. O estudo das neoplasias em cães pode servir como modelo em oncogênese e em oncologia comparada. Assim, irão ser esclarecidos dados que contribuirão para uma melhor compreensão da biologia da neoplasia da mama canina, além de direcionar o estabelecimento de um prognóstico do paciente baseado no tipo histológico a ser diagnosticado. Dessa forma, o presente trabalho teve como objetivo, estabelecer um perfil das características histopatológicas das neoplasias mamárias de cadelas, criadas no município de Fortaleza - CE, no que diz respeito à histogênese e ao comportamento biológico.

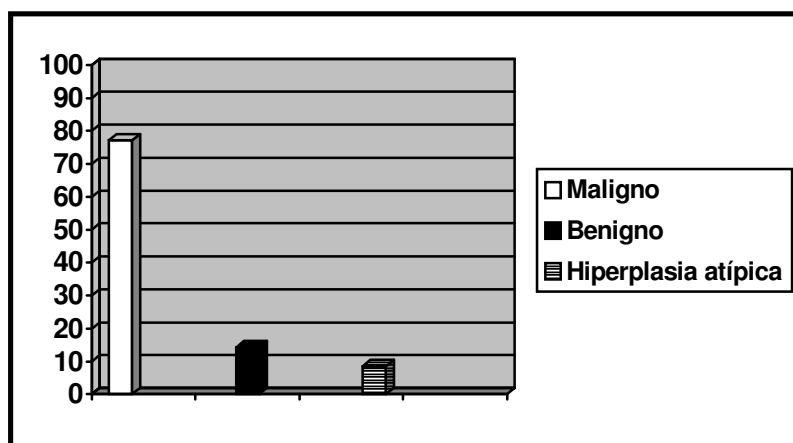
**MATERIAL E MÉTODOS**

O material coletado foi resultante da ressecção cirúrgica de tumores mamários. A ressecção foi realizada durante a rotina de clínicas veterinárias da cidade de Fortaleza-CE. A amostra era fixada em solução

de formol a 10%. A coleta envolveu a neoformação, bem como a pele e o teto. Coletou-se um número de 35 (trinta e cinco) neoformações da glândula mamária. Com relação à análise macroscópica, foi realizada a mensuração das dimensões da amostra (comprimento X largura X espessura). Realizada esta etapa, foi levado em consideração o aspecto geral da neoformação, assim como a superfície de corte. Ao final do exame macroscópico, realizaram-se secções nos tecidos, obtendo-se fragmentos a serem destinados para o processamento histológico clássico. As preparações histológicas foram analisadas sob microscopia óptica. Assim, efetuou-se o diagnóstico de neoplasia (ou não), bem como a nomenclatura e classificação de acordo com o comportamento biológico e histogênese.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise microscópica constatou, no que se refere ao comportamento biológico, uma frequência de 77,14% de neoplasias malignas. As neoplasias benignas demonstraram um valor de 14,29%, seguidas das hiperplasias atípicas, com 8,57% (figura 01).

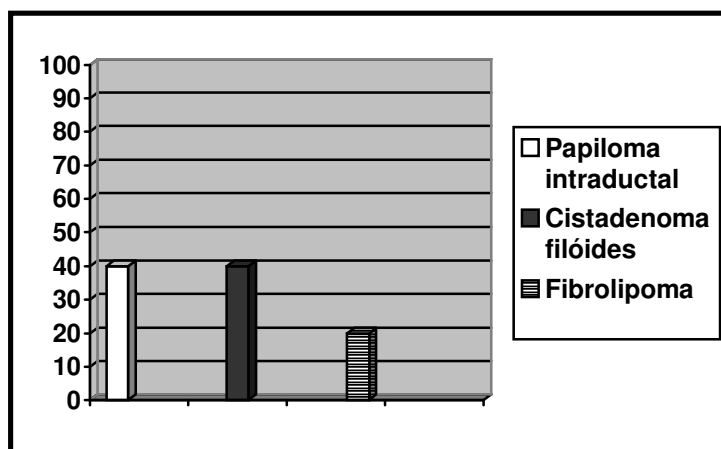


**Fig 01.** Distribuição percentual das neoplasias mamárias em cadelas de acordo com o comportamento biológico.

A maioria dos autores afirma que cerca de 50% dos tumores mamários em cadelas são benignos. Entretanto, tem-se observado uma superioridade na frequência das neoplasias malignas, podendo a mesma variar de 63,93% a 84,51% do total de neoplasias mamárias analisadas<sup>1,3,7,11</sup>. Os resultados encontrados no presente trabalho estão de acordo com os dados encontrados por outros pesquisadores, ao demonstrarem que

os tumores mamários malignos possuíram uma freqüência de 74,3% e os benignos um total de 16% dos casos<sup>14</sup>.

Com relação aos tipos histológicos benignos, os mais comuns equivaleram ao papiloma intraductal (40%) e ao cistoadenoma filóides (40%). Ainda foi constatado que 20% dos casos corresponderam ao fibrolipoma (figura 02).

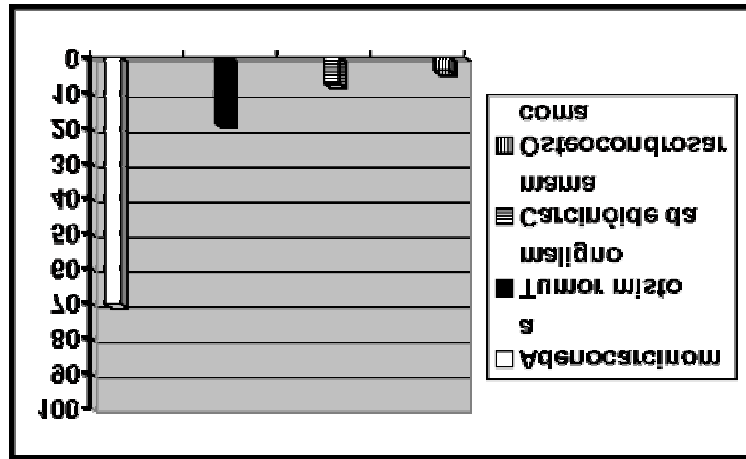


**Fig 02.** Distribuição dos tipos histológicos benignos em neoplasias da glândula mamária de cadelas.

Embora seja afirmado que a maioria das neoplasias mamárias benignas em cadelas correspondam ao fibroadenoma, não foi encontrado nenhum deste tipo histológico. Os tumores mistos benignos podem alcançar uma proporção de 57,1% até 60% dos casos de neoplasias benignas<sup>7,11,12,14</sup>.

O papiloma mamário já foi observado na cadela, porém com uma freqüência de 7,31%, uma vez que o adenoma foi o tipo histológico benigno mais comum, com 51,21% dos casos<sup>10</sup>. O cistoadenoma também já foi detectado na glândula mamária canina, porém com uma proporção de 20% dos casos de neoplasias benignas<sup>14</sup>. Em um total de 185 tumores mamários na cadela, verificou-se a ocorrência de 3 casos (1,62%) de fibrolipoma<sup>15</sup>.

No que se refere às neoplasias malignas, os tipos mais freqüentes corresponderam ao adenocarcinoma (70,37%), seguido do tumor misto maligno (18,52%), carcinóide da mama (7,41%) e o osteocondrosarcoma, com uma freqüência de 3,7% (figura 03).



**Fig 03.** Distribuição dos tipos histológicos malignos de tumores mamários caninos.

Os dados deste trabalho estão de acordo com os encontrados por outros autores. Assim, observa-se que os tipos histológicos malignos mais comuns correspondem ao adenocarcinoma (podendo este variar de 42 a 98,27%) seguido do tumor misto maligno. Este último possui uma frequência mínima de 20,23%, embora possa atingir até 38,9% dos casos de neoplasias mamárias malignas na fêmea canina<sup>1,10,12,14</sup>.

Com relação aos componentes estromais, as neoplasias malignas apresentaram uma acentuada variedade, quando comparado com as neoplasias benignas. Tais componentes corresponderam ao tecido cartilaginoso, tecido ósseo, áreas de necrose, infiltrado de células inflamatórias, desmoplasia, invasão vascular (por células neoplásicas) e angiogênese.

O tecido cartilaginoso ocorreu em 44,44% do total das neoplasias malignas. Este tecido foi observado como placas extensas ou pequenas ilhotas de cartilagem isoladas. Já foi demonstrado que o adenocarcinoma tubular correspondeu à neoplasia com a maior frequência (57%) de metaplasia cartilaginosa<sup>10</sup>. É relatado, desta forma, que tal cartilagem é derivada da metaplasia do tecido conjuntivo estromal, onde a célula de origem para a formação da cartilagem pode ser a célula mioepitelial<sup>6</sup>. O colágeno tipo IX é precocemente detectado somente no citoplasma de célula mioepiteliais, podendo assim possuir um importante papel nos estágios iniciais da condrometaplasia<sup>10</sup>. As células mioepiteliais sob estímulo neoplásico, sofrem metaplasia, evoluindo da fase de repouso para a proliferativa, passando por uma forma intermediária na qual assumem uma forma estrelada até se transformarem em condrócitos normais<sup>14</sup>.

A presença de tecido ósseo foi observada em 40,70% das neoplasias malignas observadas. Existiram casos de tecido ósseo maduro e funcional, evidenciando focos de eritropoiese e a presença de megacariócitos. Também foram demonstradas áreas de reabsorção óssea, associada à ocorrência de osteoclastos. As lesões ósseas metaplásicas, em neoplasias malignas da glândula mamária canina, já atingiram um valor de 28%<sup>14</sup>. A patogênese da formação de osso em tumores surge da metaplasia a partir dos fibroblastos. Assim, o osteoblasto é considerado um fibroblasto modificado. A origem do tecido ósseo metaplásico é semelhante ao desenvolvimento do osso normal. Deve-se lembrar que além da origem direta do tecido fibroso, o osso pode-se originar secundariamente a formação da cartilagem.

As áreas de necrose foram observadas em uma percentagem de 59,20% do total de neoplasias malignas. À medida que ocorre o crescimento dos tumores malignos (os quais tendem a ser rápido e infiltrativo), estes tendem a comprimir os tecidos normais circunjacentes. Com isto, estes tecidos sofrem atrofia ou necrose<sup>8</sup>. A ocorrência destas alterações teciduais irá depender do estado hipóxico, decorrente da isquemia provocada pelo crescimento tumoral sobre as células adjacentes e vasos sanguíneos. Além disto, a necrose também pode ser influenciada pelos mecanismos da imunidade tumoral<sup>8</sup>.

O infiltrado de células inflamatórias ocorreu em 48,10% dos casos. Áreas de inflamação eram observadas disseminadas pelo estroma, ao redor dos vasos ou em localização periductal. Foram observados os processos inflamatórios de natureza aguda (com predomínio de polimorfonucleares) e crônico, com abundante número de células mononucleares. Como já discutido, o infiltrado de células inflamatórias nos tumores pode ser relacionado com a imunidade do hospedeiro frente à neoplasia. É relatado que o tempo de sobrevivência de cães com reação inflamatória nos tumores mamários é maior quando comparado a animais com reduzido processo inflamatório associado as neoplasias<sup>13</sup>. Além disto, o tecido morto permite o vazamento de mediadores químicos da inflamação, que provocam no local, a vasodilatação e ingurgitamento vascular, e que atraem células inflamatórias até a área. Assim, ocorre a infiltração de células inflamatórias, principalmente neutrófilos, na junção entre os tecidos vivo e necrótico<sup>8</sup>.

A proliferação de tecido conjuntivo associado às neoplasias malignas equivaleu a 40,70% dos casos analisados. Algumas neoplasias mamárias são caracterizadas pela formação de um estroma de tecido colagenoso denso, provocada pelas células epiteliais neoplásicas invasoras. Esse fenômeno é conhecido como reação desmoplásica<sup>8</sup>.

Demonstrou-se que o adenocarcinoma tubular complexo correspondeu à neoplasia com uma maior frequência (38%) para a ocorrência de desmoplasia<sup>10</sup>. O processo de desmoplasia está associado a uma abundante matriz extracelular. O componente mais importante da matriz é o colágeno, mas a elastina, proteoglicanos, glicosaminas, glicoproteínas e outras proteínas responsáveis pela proliferação, diferenciação, adesão, migração e apoptose das células, também estão significativamente presentes<sup>14</sup>.

A invasão vascular por células neoplásicas pode ser observada em 29,70% das neoplasias mamárias malignas. Desta forma, a invasão e a metástase são marcos dos tumores malignos. Para que as células tumorais se soltem de uma massa primária e entrem nos vasos sanguíneos ou linfáticos e produzam um crescimento secundário em um local distante, elas devem passar por uma série de etapas. Estas correspondem à invasão da matriz extracelular, caracterizada pela ligação das células tumorais à membrana basal via receptores de laminina e secreção de enzimas proteolíticas, como a colagenase tipo IV e o ativador de plasminogênio. Assim, ocorre a degradação da membrana basal, há posterior migração das células tumorais pela matriz extracelular, onde essa locomoção parece ser mediada por citocinas derivadas de células tumorais, tais como o fator autócrino de motilidade. Em seguida à migração, as células neoplásicas acabam atingindo o sistema vascular e posterior nidação das células tumorais<sup>2</sup>.

A proliferação de vasos sanguíneos ocorreu em 22,22% das neoplasias mamárias malignas analisadas. O crescimento de novos vasos sanguíneos adjacentes ao tecido tumoral é necessário para o desenvolvimento da neoplasia e para a ocorrência de metástases. As moléculas da matriz extracelular têm efeito direto na formação de novos vasos sanguíneos. Dentre estes se podem citar o sulfato de condroitina, fibronectina e a laminina. Ao lado destes, existem também numerosos fatores de crescimento e citocinas implicados na angiogênese<sup>2,9</sup>. Assim, a maior parte dos tumores da glândula mamária canina foi de comportamento maligno. O adenocarcinoma, dentre estes, correspondeu ao tipo histológico mais comum. Com relação à histogênese, ocorreu uma predominância de neoplasias mamárias canina de origem epitelial, seja para as benignas ou malignas. As áreas de necrose tecidual equivaleram à característica estromal mais comum nas neoplasias malignas na espécie canina.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANDRADE, L.A.F.; AQUINO, S.G.; CAETANO, C.E.; COUTINHO, P.N.A.; FARIA, M.L.N.; MAIA, G.; MERIANO, L.N.; PIMENTA, A.L.R.; RAVASANI, R.L.R.; SANTOS, V.C. Tumores em caninos e felinos: retrospectiva de um ano de trabalho em animais submetidos a cirurgias no Instituto Municipal de Medicina Veterinária Jorge Waitsman. *In* : XXII Congresso Brasileiro de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais. Fortaleza, 2001. **Anais...** Fortaleza, **Ciência Animal**, v.11, supl.1, p.239, 2001.
2. COTRAN, R.S.; KUMAR, V.; ROBBINS, S.L.; SCHOEN, F.J. Neoplasias. *In*: **Robbins-Patologia estrutural e funcional**. 5ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. p. 213-268.
3. D'OLIVEIRA, K.S.; IBANEZ, J.F.; COLOGNORI, J.; SHIRAIISHI, L.S.; AZEVEDO, A.B. Levantamento casuístico de cadelas e gatas com neoplasia mamária atendidos no serviço de cirurgia de pequenos animais do Hospital Veterinário – UNISA, no período de agosto de 1999 a abril de 2001. *In* : XXII Congresso Brasileiro de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais. Fortaleza, 2001. **Anais...** Fortaleza, **Ciência Animal**, v.11, supl.1, p.240, 2001.
4. DONNAY, I.; RAUIS, J.; VERSTEGEN, J.; ECTORS, F. Épidémiologie et hormono-dépendance des tumeurs mammaires de la chienne. **Ann. Méd. Vét.**, n.133, p.491-503, 1989.
5. FERRI, S.T.S. Tumores mamários em fêmeas caninas e felinas: revisão de literatura. **A Hora Veterinária**, ano 22, n. 131, p.64-67, 2003.
6. GARTNER, F.; GERALDES, M.; CASSALI, G.; REMA, A.; SCHMITT, F. DNA measurement and immunohistochemical characterization of epithelial and mesenchymal cells in canine mixed mammary tumours: putative evidence for a common histogenesis. **The Veterinary Journal**, v.158, p.39-47, 1999.

7. JOHNSTON, S.D. Oncologia – sistemas reprodutivos. *In: SLATTER, D. Manual de cirurgia de pequenos animais.* São Paulo: Manole, 1998. p. 2566- 2583.
8. JONES, T.C.; HUNT, R.D.; KING, N.W. Distúrbios do crescimento: aplasia até neoplasia. *In: Patologia veterinária.* 6ed. São Paulo: Manole, 2000. p.87-118.
9. LOCHTER, A.; BISSELL, M.J. Involvement of extracellular matrix constituents in breast cancer. *Seminars in Cancer Biology*, v.06, p.165-173, 1995.
10. MARTINS, A.M.C.R.P.F; TAMASO, E.; GUERRA, J.L. Retrospective review and systematic study of mammary tumors in dogs and characteristics of the extracellular matrix. *Brazilian Journal Veterinary Research and Animal Science*, v.39, n.1, p.38-42, 2002.
11. O` KEFFE, D.A. **Tumores do sistema genital e das glândulas mamárias.** *In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. Tratado de medicina interna veterinária.* 4ed. São Paulo: Manole, v.2, 1997.p.2344-2351.
12. QUEIROGA, F; LOPES, C. Tumores mamários caninos: pesquisa de novos fatores de prognóstico. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*, v.47, n.543, p.119-127, 2002.
13. RUTTEN, V.P.M.G; MISDORP, W.; GAUTHIER, A.; ESTRADA, M.; MIALOT, J.P.; PARODI, A.L.; RUTTEMAN, G.R.; WEYER, K. Immunological aspects of mammary tumors in dogs and cats: a survey including own studies and pertinent literature. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, v.6, p.211-225, 1990.
14. ZUCCARI, D.A.P.C.; SANTANA, A.E.; ROCHA, N.S. Expressão dos filamentos intermediários no diagnóstico dos tumores mamários de cadelas. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v.54, n.6, 2002.

## **RESUMO**

Em virtude da elevada freqüência de neoplasias mamárias em cadelas na clínica de animais de companhia e devido à semelhança com os tumores de mama na espécie humana, torna-se necessário uma investigação a respeito dos aspectos anatomopatológicos de tais neoplasias. Desta forma teve-se como objetivo, verificar o perfil das características anátomo-histopatológicas das neoplasias mamárias de cadelas, na cidade de Fortaleza – CE, no que diz respeito à histogênese e comportamento biológico. As amostras analisadas eram coletadas em clínicas veterinárias. Após a fixação, o material foi avaliado macroscopicamente e, em seguida, submetido ao processamento histológico clássico. As preparações histológicas eram analisadas sob microscopia óptica. Encontrou-se 77,14% de neoplasias malignas, seguido de 14,29% para as neoplasias benignas e 8,57% para as hiperplasias atípicas. Os tipos histológicos benignos mais freqüentes foram o papiloma intraductal (40%) e cistadenoma filóides (40%). Para os malignos, a maior ocorrência correspondeu ao adenocarcinoma (70,37%). Com relação aos componentes estromais, as neoplasias malignas apresentaram uma acentuada variedade, quando comparado com as neoplasias benignas. Tais componentes corresponderam ao tecido cartilaginoso (44,44%), tecido ósseo (40,70%), áreas de necrose (59,20%), infiltrado de células inflamatórias (48,10%), desmoplasia (40,70%), invasão vascular (29,70%) e angiogênese (22,22%). Desta forma, os tumores malignos foram os mais freqüentes e o tipo histológico correspondente mais comum foi o adenocarcinoma. As neoplasias de origem epitelial predominaram, fossem estas benignas ou malignas. A necrose equivaleu a característica estromal mais observada nas neoplasias malignas mamárias da espécie canina.

**UNITERMOS:** Neoplasias. Glândula mamária. Histopatologia. Fortaleza. Cadela.

## SUMMARY

Because the high frequency of mammary neoplasms in bitches and their similarities with mammary tumors in women, it is necessary to investigate the pathologic aspects and anatomy of these neoplasms. The aim of this study was to describe the pathologic characteristics of mammary neoplasms in bitches raised on city of Fortaleza - Ceará, connected with the hystogenesis and biological behavior. The samples were collected in veterinary clinics. After fixation, the material was evaluated macroscopic and submitted to histology classic process. The slides microscopic were estimated under optical microscopic. The results were organized in descriptive statistics. In microscopy, it was found 77.14% of malignant neoplasms; 14.29% for benign tumors and 8.57% for atypical hyperplasia. The benign hystological types with high frequency were the intraductal papilloma (40%) and filoides cystadenoma (40%). In malignant neoplasms, the high occurrence was the adenocarcinoma (70.37%) and the histological pattern more observed was the intraductal (15.8%). The malignant tumors showed diversity of stroma components when comparable with benign neoplasms. These components were the tissue cartilaginous (44.44%), tissue bone (40.70%), areas of necrosis (59.20%), infiltrate of inflammatory cells (48.10%), desmoplasia (40.70%), vascular invasion (29.70%) and angiogenesis (22.22%). Thus, there was superiority of biometrics values of the malignant neoplasms when comparable with benign tumors. In term of biological behavior, the malignant neoplasms were of high frequency and the histological type more observed was intraductal adenocarcinoma. The tumors of source epithelial were predominance. The areas of necrosis was the stroma characteristic more occurrence malignant neoplasms of the mammary gland in bitches.

**UNITERMS:** Neoplasms. Mammary gland. Pathologic histology. Fortaleza. Bitch.

