

Sue Kaneko Lindoso

Tumores da mama em cadelas: Estudo dos níveis séricos de estradiol E-2 e progesterona associados à histopatologia

Recife/PE

2012

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
DEPARTAMENTO DE MEDICINA VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA VETERINÁRIA

Sue Kaneko Lindoso

Tumores da mama em cadelas: Estudo dos níveis séricos de estradiol E-2 e
progesterona associados à histopatologia

Dissertação apresentada ao programa de
Pós-Graduação em ciência Veterinária do
Departamento de Medicina Veterinária
da Universidade Federal Rural de
Pernambuco, Como requisito parcial para
obtenção do grau de Mestre em Ciência
Veterinária.

Orientador:
Professor Dr. Edvaldo Lopes de Almeida

Recife/PE

2012

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
DEPARTAMENTO DE MEDICINA VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA VETERINÁRIA

Tumores da mama em cadelas: Estudo dos níveis séricos de estradiol E-2 e
progesterona associados à histopatologia

Dissertação de Mestrado Elaborada por

SUE KANEKO LINDOSO

Aprovada em 23/02/2012

BANCA EXAMINADORA

Prof Dr. EDVALDO LOPES DE ALMEIDA

Orientador Departamento de Medicina Veterinária da UFRPE

Prof Dr. Fernando Leandro dos Santos

Professor do Departamento de Medicina Veterinária da UFRPE

Prof Dr. Mário Martins Menezes

Professor do Departamento de Medicina Veterinária da UFRPE

Prof Dra. Evilda Rodrigues de Lima

Professor do Departamento de Medicina Veterinária da UFRPE

Prof Dra. Silvana Sueli Assis Rabelo

Professor do Departamento de Medicina Veterinária da UFRPE

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me fortalecer, pela saúde e coragem concedidas a mim permitindo superar as dificuldades nessa jornada.

Agradeço especialmente aos meus pais João Lindoso e Taeko Kaneko pelo amor, carinho e incentivo dedicados, pois acreditaram sempre em meus ideais, creram em minhas possibilidades e deram condições para que esse sonho fosse concluído.

A todos meus familiares, em especial meus irmãos Suemi e Masao e aos meus lindos sobrinhos, Ricardo, Yasmim e Mayumi por fazerem meus dias mais felizes.

Agradeço aos meus amigos, que permaneceram comigo durante esta caminhada, compartilhando todos esses momentos cheios de companheirismo e amizade. Em especial aos meus grandes amigos Andreza , Anne , Ayanny, Laura, Fernanda, Michelle, e tantos outros que ajudaram para que meus dias se tornassem agradáveis. Vocês sempre terão um lugar especial em minha vida!

Aos meus professores que muito me ensinaram nesses anos, pela doação de seus conhecimentos e experiências.

A todos os funcionários do Hospital Veterinário, em especial a Vera que sempre disposta a ajudar e contribuir com meu aprendizado.

A meu orientador Edvaldo pela oportunidade de ingressar no mestrado.

Enfim, agradeço a todos que acreditaram e que, de alguma forma, me ajudaram na realização deste sonho.

RESUMO

Os tumores da mama constituem aproximadamente 50% dos tumores diagnosticados em cadelas. Apesar dos hormônios sexuais femininos desempenharem papel fundamental no desenvolvimento desses tumores em mamíferos, o valor da supressão hormonal pela ovariário-histerectomia como auxiliar no tratamento do tumor de mama em caninos permanece controverso. O objetivo desta pesquisa é discutir alguns aspectos relacionados à influência hormonal na etiologia de tumores mamárias em cadelas, assim como o valor terapêutico da castração, quando realizada no momento da mastectomia.

Palavra chave: Tumor, hormônios , mastectomia,

ABSTRACT

The mammary neoplasms comprises aproximatel 50% ofthe diagnosed tumors in the bitch. Although female sexual honnonnes play a fundamental role in the development of these tumors in mammals, the value of the suppression hormonal (ovariohysterectomy) as an adjuvam treatment remains controversial. The objective ofthis review is to discuss some aspects related to the hormonal influence in the pathogenesis of the canine tumor, as well as the therapeutic value ofspaying. when accomplished in the moment ofthe mastectomy

Key words:Neoplasia, hormone, mastectomy

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 – Cadeia mamária canina e sua respectiva drenagem linfática adaptado de QUEIROGA & LOPES (2002b).....	13
FIGURA 2 - Localização do tumor na glândula mamária.....	28

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Valores séricos de referência para estrógeno e progesterona adaptado de Benetti et al (2004).....	32
TABELA 2 – Classificação Histológica dos tumores mamários caninos adaptado de MISDORP et al. (1999).....	25

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 Faixa etária dos cães acometidos.....	26
GRÁFICO 2 Porte dos cães acometidos.....	27
GRÁFICO 3 Raças dos cães acometidos.....	27
GRÁFICO 4 Dosagens de estradiol E-2 e progesterona acima do normal.....	29
GRÁFICO 5 Tipos histológicos com características de malignidade.....	30

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REVISÃO DE LITERATURA	12
3 OBJETIVOS	20
3.1 GERAL	20
3.2 ESPECÍFICO	20
4 MATERIAL E MÉTODOS	21
4.1 ANIMAIS	21
4.2 EXPERIMENTOS	21
4.2.1 EXAME CLÍNICO	21
4.2.2 EXAMES COMPLEMENTARES	22
4.2.2.1 AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE ESTRADIOL E-2 E PROGESTERONA	22
4.2.3 PROCEDIMENTO CIRÚRGICO	23
4.2.3.1 PRÉ OPERATÓRIO	23
4.2.3.2 INSTRUMENTOS	23
4.2.3.3 PROCEDIMENTO OPERATÓRIO	23
4.2.3.4 PÓS OPERATÓRIO	24
4.2.3.5 EXAME HISTOPATOLÓGICO	24
5 RESULTADOS	26
6 DISCUSSÕES	31
7 CONCLUSÕES	34
8 REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA	35

1 INTRODUÇÃO

O crescimento e o desenvolvimento da prática médico-veterinária no setor de animais de companhia têm refletido um incremento na importância dos cães na sociedade. 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.

A etiologia dos tumores da mama parece ser variada, mas é dependente, em grande parte de hormônios. Sendo assim, existe a necessidade da pesquisa de dosagens dos hormônios ovarianos, tais como estradiol E-2 e progesterona, bem como o estudo histopatológico que fornece além do diagnóstico, informações adicionais para definir o prognóstico e o melhor plano terapêutico a ser instituído ao paciente.

O exame físico do animal é importante para avaliar a presença de metástase, que ocorre geralmente para os linfonodos regionais e pulmões.

A remoção cirúrgica completa de neoplasias, ainda é o procedimento terapêutico que confere maior probabilidade de cura dos tumores mamários, respeitando sempre os princípios da cirurgia oncológica. A excisão da neoplasia mamária permite a realização do exame histopatológico, aumenta o tempo de sobrevivência e a qualidade de vida do animal e ainda pode ser curativa.

O diagnóstico desta enfermidade é confirmado por biópsia excisional e exame histopatológico. Atualmente, a imunohistoquímica pode ser utilizada também para o diagnóstico de algumas neoplasias, incluindo as neoplasias mamárias (ROBBINS S.L, et al, 1996; WITHROW SJ & MaC EWEN E.G, 2001).

2. REVISÃO DE LITERATURA

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

As glândulas mamárias correspondem ao produto de glândulas sudoríparas modificadas. 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 (Figura 1). Estruturalmente, as glândulas mamárias são formadas por lóbulos, cujos ductos drenam para canais excretores mais calibrosos, estes abrem-se no teto, em número variável (ZUCCARI et al., 2001b).

A glândula mamária é irrigada por artérias epigástricas superficiais, vasos ilíacos segmentares e circunflexos, artérias perineal e perivulvar, artérias torácicas internas, sendo que o fluxo sanguíneo venoso se encontra paralelamente ao arterial em quase todo sistema. Os linfonodos inguinais e axilares são os responsáveis pela drenagem linfática de toda glândula mamária (TYLER, 2000).

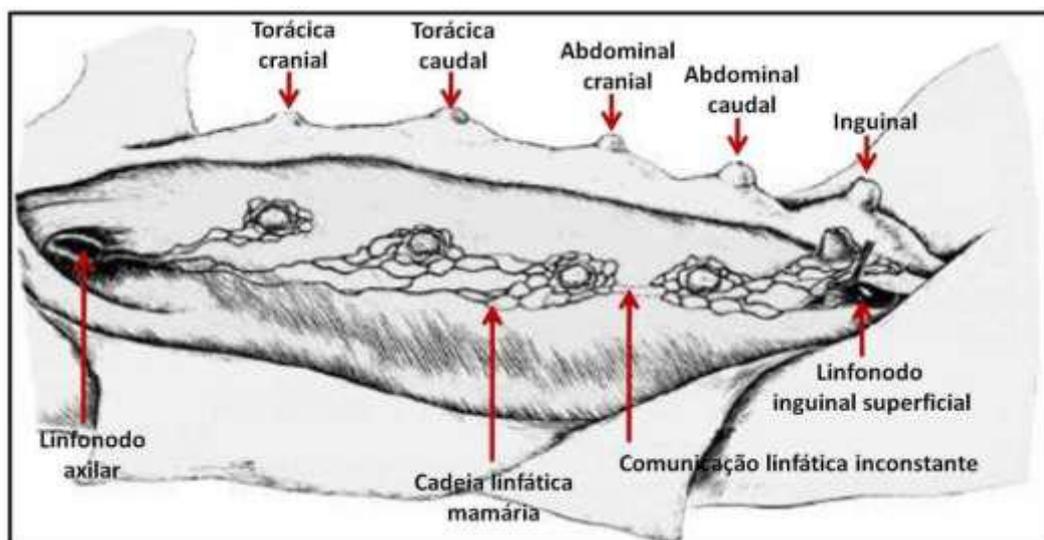


FIGURA 1 - Cadeia mamária canina e sua respectiva drenagem linfática.
Fonte: adaptado de QUEIROGA & LOPES (2002b).

O estradiol é o estrógeno biologicamente ativo produzido pelo ovário apresentando controle, através do hipotálamo, sobre a liberação dos hormônios folículo-estimulante (FSH) e luteinizante (LH) (HAFEZ, 1995).

Segundo Concannon et al. (1989), a presença de estrógeno durante a gestação, em condições fisiológicas normais, pode contribuir para a síntese ou disponibilidade de receptores intracelulares para progesterona.

A concentração média basal do estradiol na gestação encontra-se entre 5 e 15pg /ml, elevando-se gradativamente até o início do parto, podendo chegar a 50pg /ml, sendo este aumento gradativo concomitante com a redução da produção de progesterona pelo corpo lúteo (FELDMAN & NELSON, 1996).

Cupps (1991) descreve, ainda, concentrações séricas de 40-110pg /ml no final do próestro e 40-80pg /ml no início do estro; ao término do estro e durante todo o diestro relata valores de 10- 30pg /ml, com flutuações verificadas no anestro (5- 30pg /ml). Concannon et al. (1989) descrevem que os valores de estradiol encontrados durante a

segunda metade da gestação não diferem daqueles mensurados durante a fase lútea de um ciclo não-gestacional.

A progesterona apresenta concentração basal na ordem de 1ng /ml, precedente ao pico préovulatório de LH. Este valor quase que triplica já no primeiro dia após a ovulação, elevando-se para cerca de 10ng /ml durante o estro e permanecendo em torno de 22ng /ml durante o diestro, voltando para os valores basais em 61-65 dias na fêmea prenhe e 51-82 dias naquelas não prenhes (BURKE, 1991).

Johnston et al (2001) observaram concentrações plasmáticas deste hormônio inferiores a 2ng /ml, 36 a 48 horas antes do parto, relatam que os valores progesterônicos podem chegar a 15-90ng /ml aos 15-30 dias após o pico pré-ovulatório de LH e que, posteriormente, são similares para fêmeas prenhes e não-prenhes e para cadelas ovariohisterectomizadas.

Justamente pela similaridade no comportamento hormonal progesterônico também na pseudoprenhez, não se poderia pensar em usá-lo como auxílio diagnóstico (BURKE, 1991).

Dentre as neoplasias mais freqüentes na espécie canina, destacam-se as neoplasias mamárias, as quais representam um total de 25 a 50% de todas as neoplasias nas cadelas. As neoplasias relacionadas com o aparelho reprodutor feminino da cadela, aquelas que afetam as glândulas mamárias correspondem a 82% (DONNAY et al., 1989). Ocorrem quase que exclusivamente nas fêmeas, mas cães machos com hiperestrogenismo decorrente do sertolioma também podem apresentá-la (MEUTEN, 2002).

As neoplasias mamárias são originadas de um crescimento descontrolado de uma linhagem celular dos tecidos que compõem a mama. Os tumores podem ser

solitários ou múltiplos e classificados como benignos ou malignos (FRASER, 1991; JOHNSON, 2006; KEFF, 1997; MIALOT, 1988).

Sua frequência aumenta após os seis anos de idade e o pico de incidência ocorre por volta dos dez a onze anos (JOHNSTON, 1998). Possuem localização preferencial nas glândulas abdominais caudais e inguinais (HEDLUND, 2005; JHONSTON, 1998; KEFF, 1997; MIALOT, 1988; STONE, 1998).

Apesar de não haver predisposição por raças é observada maior frequência em raças puras (DALECK et al, 1998), dentre as mais acometidas encontramos o Cocker Spaniel, Poodle, Boston Terrier, Fox Terrier, Teckel, Labrador e Pointer (HEDLUND, 2005; JHONSTON, 1998; STONE, 1998).

Daleck et al. (2008) relata que as neoplasias mamárias acometem de forma semelhante os cães de porte diferentes.

Tem-se verificado crescente evidência da etiologia hormonal para o tumor de mama em cadelas, sendo que o índice de risco varia entre cadelas castradas e não castradas e depende ainda da fase em que a intervenção cirúrgica é efetuada. A ovariectomia (OH) realizada antes do primeiro estro reduz o risco de desenvolvimento da neoplasia mamaria para 0,5%; este risco aumenta significativamente nas fêmeas esterilizadas após o primeiro ciclo estral (8,0%) e o segundo (26%). A proteção conferida pela castração desaparece após os dois anos e meio de idade, quando nenhum efeito é obtido (FANTON & WITHROW, 1981; WITHROW & SUSANECK, 1986; JOHNSTON, 1998; MacEWEN & WITHROW, 1996).

Para alguns autores, a OH reduz o risco de tumores benignos, mas provavelmente não diminui o risco de tumores malignos (RUTTEMAN e MISDORP, 1993).

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).

Entretanto, Ferri (2003) relata que 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.

Bittner et al. (1948) foi o primeiro a relatar a hipótese de que alguns hormônios aumentam a incidência das neoplasias. Mas, ainda há controvérsias sobre a gênese das neoplasias hormônio-dependentes. Postula-se que os hormônios induzem proliferação celular com conseqüentes mutações genéticas que darão origem à célula neoplásica na carcinogênese hormonal, diferente daquela induzida por vírus ou agentes químicos, a proliferação celular não necessita de um agente iniciador específico (MEUTEN, 2002).

Em estudo clínico e experimental, Giles et al. (1978) demonstraram que 66% dos cães Beagle que receberam contraceptivos orais contendo compostos à base de progesterona e estrógenos, durante cinco a sete anos, desenvolveram nódulos mamários, dos quais 95% eram benignos. Demonstraram ainda, em outro estudo realizado em cadelas submetidas a elevadas doses de progesterona, por 75 semanas, ocorrência de hiperplasia mamaria com atividade secretória, resultando no aparecimento de nódulos displásicos, histologicamente semelhantes a estágios iniciais de tumores mistos benignos.

Miallot et al. (1988), observou baixa prevalência de neoplasias mamárias entre animais que receberam injeções de progestágenos com o objetivo de prevenir o aparecimento do estro. Para que o tumor de mama se desenvolva é necessária administração prolongada ou doses muito elevada de progestágenos (MIALLOT et al., 1988; MORRISSON, 1998).

Lespagnard et al. (1987) demonstraram que em tumores mamários de cães, a proliferação celular é significativamente exacerbada pelo estrógeno e, em menor grau, pela progesterona.

As alterações cíclicas que ocorrem nos níveis sanguíneos de estrógeno e progesterona, em fêmeas, e as interrelações entre estes hormônios na regulação do desenvolvimento de tecidos alvo, justificam o estudo da progesterona no tumor de mama. Apesar da progesterona não ser considerada carcinogênica, ela pode atuar como potente agente co-carcinogênico estimulando o crescimento de tumores de mama causados por vírus e agentes químicos (McGUIRE et al., 1971).

O risco de desenvolvimento do câncer de mama é essencialmente determinado pela intensidade e duração da exposição do epitélio mamário à ação conjunta da prolactina e do estrógeno (KOJIMA et al., 1996).

Aparentemente a prolactina facilita a ação mitótica do estrógeno, aumentando o número de seus receptores. Mas a possibilidade da prolactina estimular a atividade mitótica das células do epitélio mamário não pode ser afastada (MULDOON, 1981).

O estrógeno promove o crescimento celular por estimular a liberação do fator de crescimento tumoral α e do fator de crescimento semelhante à insulina e por inibir o fator de crescimento tumoral β (NORMAN & LITWACK, 1997).

Os hormônios estão dentre os vários fatores indutores ou promotores da carcinogênese. Sejam endógenos ou exógenos, eles estimulam a proliferação celular predispondo às alterações genéticas (HENDERSON & FEIGELSON, 2000).

Receptores de estrógeno (ER) e de progesterona (PR) têm sido identificados, em cadelas, em tecido mamário normal, em neoplasias benignas e em carcinomas (MOULTON, 1990)

Estrógeno e progesterona atravessam a membrana celular por processo passivo e ligam-se a receptores proteicos específicos no citoplasma da célula alvo do tumor. Subsequentemente, o complexo esteróide-receptor se move em direção ao núcleo, onde se liga à cromatina, promovendo aumento na síntese de RNA mensageiro, de RNA ribossômico e síntese proteica, que irá alterar a função celular. Outras atividades sintéticas induzidas incluem a produção de receptores citoplasmáticos adicionais, e possivelmente a indução de PR (BRENNAN, 1975; JOHNSTON, 1998).

Para se realizar um diagnóstico, exames histopatológicos são fundamentais na detecção e classificação de tumores. Quando os mesmos são analisados, as características de maior importância são: a área tumoral, o grau de crescimento e os tipos de lesões encontradas (TANAKA, 2003). Mesmo os tumores benignos apresentam risco de desenvolver malignidade (HEDLUND, 2005; STONE, 1998).

As neoplasias malignas compreendem o carcinoma *in situ*, carcinoma complexo, carcinoma simples com os subtipos tubulopapilar, sólido e anaplásico; tipos especiais de carcinoma, que agrupam o carcinoma de células fusiformes, o de células escamosas, o mucinoso e o rico em lipídio; sarcomas com o fibrossarcoma, osteossarcoma e outros sarcomas (MISDORP et al., 1999).

Nos tumores benignos estão agrupados os adenomas simples, complexo e basalóide, os fibroadenomas de baixa e alta celularidade, o tumor misto benigno e o papiloma ductal. As hiperplasias/displasias mamárias na cadela são classificadas como hiperplasia ductal, hiperplasia lobular podendo ser epitelial ou adenose, cistos, ectasia ductal, fibrose local e ginecomastia (MISDORP et al., 1999).

Outra forma de apresentação histológica dos tumores mamários malignos é aquela em que o neoplasma é denominado de carcinoma inflamatório, que tem como característica, extrema rapidez de crescimento e de invasão (MacEWEN & WITHROW, 1996).

Na ausência de metástase, a cirurgia é o tratamento de escolha. Um dos procedimentos utilizado, é a nodulectomia ou a 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 uma mastectomia total 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, 2002b).

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

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Dosagem de Estradiol E-2 e Progesterona e Exame Histopatológico do tumor da mama. em cadelas.

3.2 Objetivos Específico

- Análise dos níveis hormonais em cadelas portadoras de tumor da mama;
- Avaliar a evolução dos animais mastectomizados;
- Classificação histopatológicos do tumor da mama de cadelas.

4. MATERIAL E MÉTODO

4.1 ANIMAIS

O material desta pesquisa constituiu-se de 28 cadelas, de raças diversas, com idade de cinco a 18 anos, com peso compreendido entre 1,8 e 27,5 quilogramas. Todos os animais passaram pelo exame clínico, foram considerados portadores de tumor da mama. Atendidos na clínica e cirúrgica do Hospital Veterinário da UFRPE, no período de setembro de 2011 a dezembro 2011.

4.2 EXPERIMENTO

Os animais foram cadastrados em fichas individuais, avaliados através dos dados clínicos, sendo considerados os seguintes quesitos: raça, sexo, porte, idade e localização da lesão da mama. Foram realizados anamnese, exame clínico geral e específico da mama. Houve consciência dos proprietários em autorizar a participação dos animais nesta pesquisa.

Na anamnese, os proprietários foram questionados sobre vários aspectos como: ocorrência de prenhez, pseudociese, uso de anticoncepcional, tumores mamários anteriores e evolução do tumor.

4.2.1 EXAME CLÍNICO

Ao exame clínico, avaliou-se o estado geral do animal e no específico da mama a identificação individual de cada tumor, tamanho, fixação, se apresenta infiltração ou não, consistência, presença de inflamações e úlceras. Visando assim, melhor análise e interpretação clínica para determinar o procedimento cirúrgico.

4.2.2 EXAMES COMPLEMENTARES

4.2.2.1 AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE ESTRADIOL E-2 E PROGESTERONA

Realizou-se antissepsia com álcool iodado a 5% da região da veia jugular, acoplou-se agulha para coleta 21G x 1' ao vacutimer e puncionou-se a veia coletando-se 4 ml em tubo ependorf sem EDTA.

Centrifugou-se a amostra e congelou-se o soro em Freezer à temperatura de – 20° C.

As quantidades de Estradiol e Progesterona foram mensuradas pelo método do radioensaio (RIA), utilizando-se conjunto de reagentes comerciais Coat-a-cont da DPC de acordo com England & Verstegen (1996). A avaliação quantitativa dos hormônios foi realizada sem qualquer tipo de extração química ou processo de purificação, valendo-se do I¹²³ como elemento radioativo traçador. Todas as amostras armazenadas foram encaminhadas para o laboratório de patologia humana – Maxiclíni.

Tabela 1- Valores séricos de referência para estrógeno e progesterona

Fases	Valores de Referência	
	Estradiol E-2	Progesterona
Proestro	40-110pg /ml	Menor 1ng /ml
Estro	40-80pg ml	1-10ng /ml
Diestro	10- 30pg /ml	1-22ng /ml
Anestro	5- 30pg /ml	Menor 1ng /ml

Adaptado de Benetti et al (2004).

4.2.3 PROCEDIMENTO CIRÚRGICO

4.2.3.1 PRÉ-OPERATÓRIO

Animais em jejum alimentar de 12 horas e hídrico de 6 horas. Puncionou-se a veia cefálica com catéter endovenoso nº 22, colocou-se e venoclise com solução de ringer com lactato. Sedação com sulfato de atropina a 0,044mg/kg e acepromazina a 0,2 mg/kg associados por via endovenosa. Para controle da dor utilizou-se tramadol 1 mg/kg por via endovenosa.

Realizada tricotomia ampla da região abdominal ventral.

Induzido com propofol 4mg/kg por via endovenosa, entubação com sonda orotraqueal, mantendo com isoflurano em 100% de oxigênio com respiração espontânea.

4.2.3.2 INSTRUMENTO

Para o ato cirúrgico utilizou-se material básico de cirurgia geral para diérese, hemostasia e síntese.

4.2.3.3 PROCEDIMENTO OPERATÓRIO

Os animais foram posicionados em decúbito dorsal, com seus membros em extensão contidos na calha. Higienização da área operatória com digluconato de clorexidina 2%, removido com solução fisiológica 0,9% e antisepsia com povidine tópica a 2%. Colocou-se campos cirúrgicos limitando a área operatória.

Na mastectomia procedeu-se incisão longitudinal em elipse, com margem de segurança de 1cm de tecido sadio, expondo-se o tecido glandular. Os vasos sanguíneos foram pinçados, seccionados e ligados com catégute cromado nº 1. O leito cirúrgico

lavado com solução fisiológica a 0,9% em temperatura ambiente e o excesso retirado com compressas cirúrgicas.

Margens cirúrgicas da pele suturadas com pontos isolados simples, com fio mononylon nº 2-0 e uso de curativo compressivo.

4.2.3.4 PÓS-OPERATÓRIO

Administrou-se cefalexina 30mg/kg, a cada 12 horas, durante 10 dias. E para controle da dor tramadol 1mg/kg.

Aos proprietários a orientação foi acompanhar a evolução dos animais, deixando sempre o curativo limpo e seco e retorno aos 10 dias para serem reavaliados e os pontos de pele retirados.

4.2.3.5 EXAME HISTOPATOLÓGICO

Os fragmentos de tecido da mama foram encaminhados ao setor de Patologia Veterinária do Departamento de Medicina Veterinária da Universidade Federal Rural de Pernambuco imediatamente após sua retirada cirúrgica em recipientes identificados individualmente em solução de formol neutra a 10% tamponada. A rotina histopatológica seguirá a técnica padrão. Blocos de parafina, contendo fragmentos dos nódulos mamários, obtidos através de procedimento de biopsia, serão seccionados com micrótomo com espessura de 5 micra, corados com hematoxilina-eosina (HE) e montados entre a lâmina e lamínula de acordo com a técnica preconizada por LUNA (1968) e PROPHET (1992) . As lâminas montadas serão analisadas ao microscópio óptico, para que sejam classificadas histopatologicamente.

A classificação dos tumores da mama teve como base a proposta de Misdorp et al. Conforme tabela abaixo:

Tabela 2- Classificação Histológica dos tumores mamários caninos

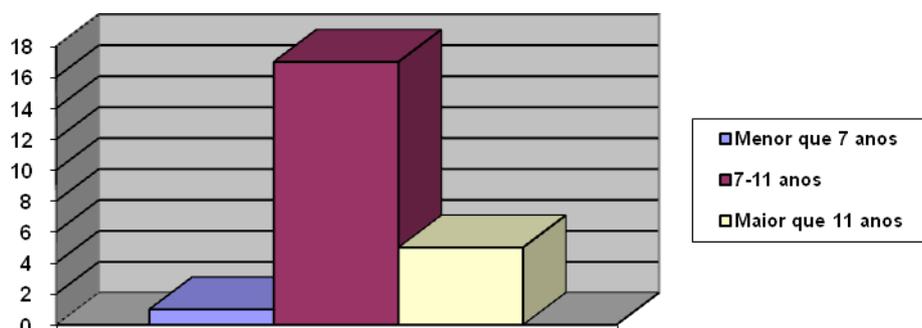
COMPORTAMENTO BIOLÓGICO	CLASSIFICAÇÃO
Tumores benignos	Adenoma
	Adenoma simples
	Adenoma complexo
	Adenoma basaloide
	Fibroadenoma
	Fibroadenoma de baixa celularidade
	Fibroadenoma de alta celularidade
Tumores malignos	Tumor misto benigno
	Papiloma ductal
	Carcinoma não infiltrativo (<i>In situ</i>)
	Carcinoma complexo
	Carcinoma simples
	Carcinoma tubulopapilar
	Carcinoma sólido
	Carcinoma anaplásico
	Tipos especiais de carcinomas
	Carcinoma de células espinhosas
	Carcinoma de células escamosas
	Carcinoma mucinoso
	Carcinoma rico em lipídio
Sarcoma	
Fibrossarcoma	
Osteossarcoma	
Outros sarcomas	
Carcinossarcoma	
Carcinoma ou sarcoma em tumor benigno	

Fonte: adaptado de MISDORP et al. (1999).

5. RESULTADOS

Neste estudo foram utilizados 23 animais, com idade entre 5 e 18 anos, 1 (4,3%) abaixo de 7 anos, 17 (73,9%) na faixa de 7 a 11 anos e 5 (21,8%) acima dos 11 anos de idade.

Gráfico 1- Faixa etária dos cães acometidos



Os animais até 10 kg foram classificados de pequeno porte, entre de 10 kg e 20 kg de médio porte e acima de 20 Kg de grande porte. Sendo encontrados 9 (39,2%) de pequeno porte, 7 (30,4%) médio porte e 7 (30,4%) de grande porte.

Dentre as raças 12 (42,7%) sem raça definida (SRD), 7 (25%) poodles, 3 (10,7%) Miniatura Pincher, 2 (7,2%) Pastor Alemão, 1 (3,6%) Cocker Spainel, 1 (3,6%) Dachshund, 1 (3,6%) Yorkshire e 1 (3,6%) Rottweiler.

Segue adiantes dois gráficos contendo dados analisados, onde o primeiro relata o porte dos animais e o segundo as raças acometidas (Gráfico 2 e 3).

Gráfico 2- Porte dos cães acometidos

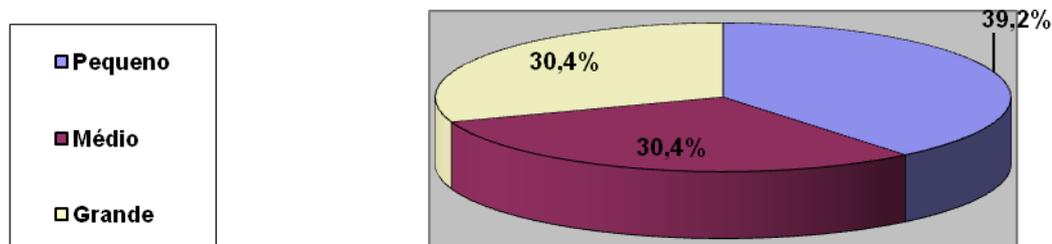
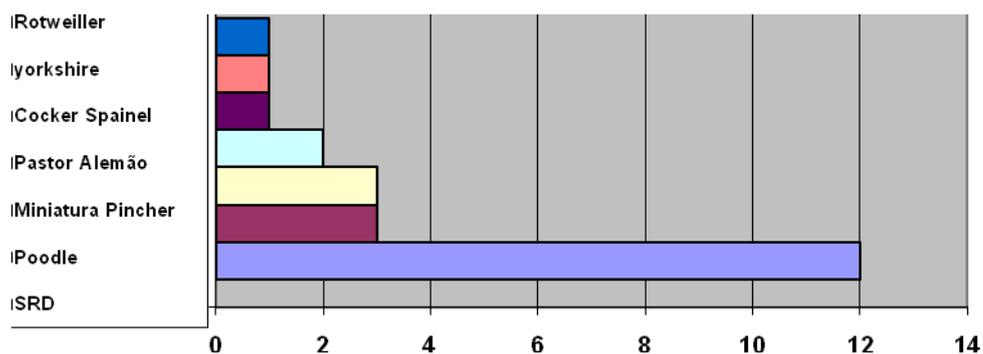


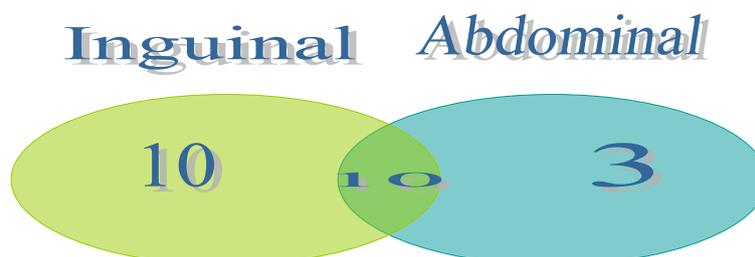
Gráfico 3 – Raças dos cães acometidos



Das cadelas estudadas 7 (30,5%) eram pluríparas, 14 (60,8%) nulíparas e 2 (8,7%) não souberam informar. Pseudogestação foi relatado em 4 (17,4%) dos animais, 11 (47,8%) negaram pseudogestação e 8 (34,8%) não souberam informar.

Entre as mamas acometidas 20 (86,9%) apresentavam lesão na mama inguinal, 13 (56,5%) na abdominal sendo que destas 10 (43,5%) apresentavam concomitantemente nas mamas inguinal e abdominal. Conforme diagrama abaixo.

Figura 2 – localização do tumor na glândula mamária

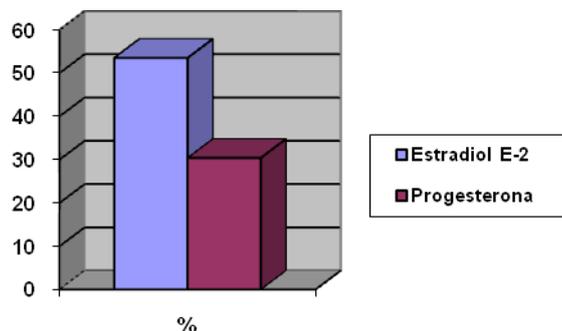


A avaliação clínico-cirúrgica dos animais mastectomizados foi semelhante. Aos 10 dias pós-cirúrgico todos animais apresentavam aspecto de cicatrização por primeira intenção, com padrão normal, sem edema ou seroma. Os pontos de sutura da pele foram retirados sem sinais de deiscência.

O uso de anticoncepcional foi observado em 10/23 (43,5%), 13 (56,5%) negaram o seu uso.

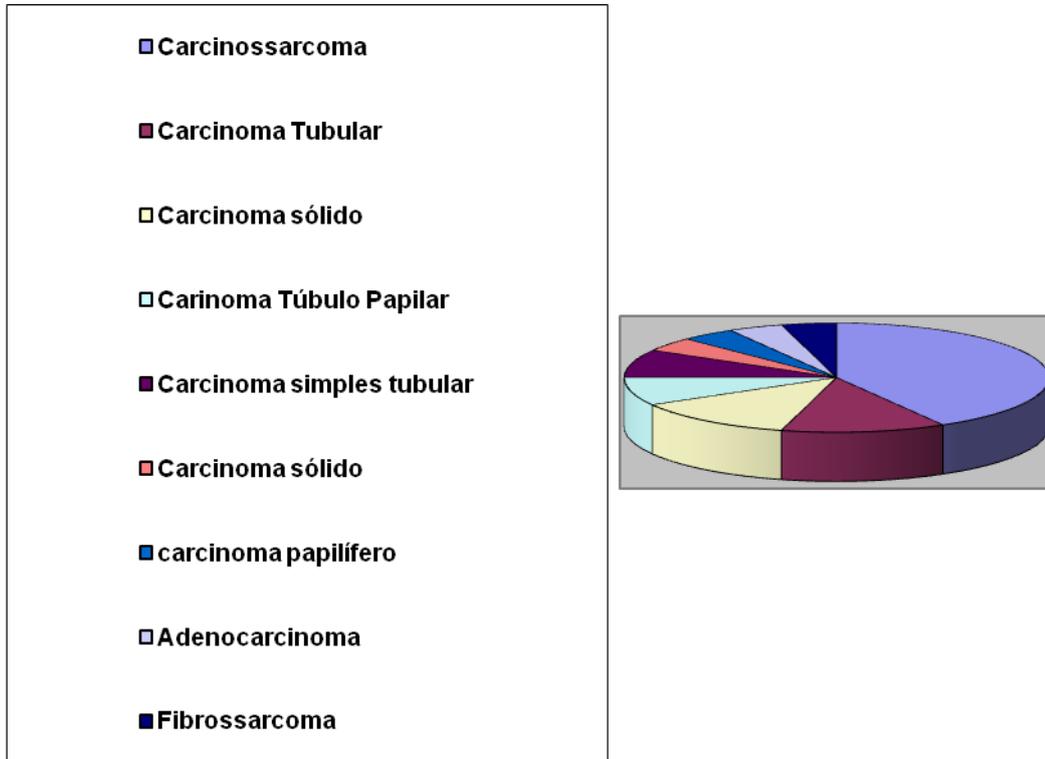
A dosagem do Estradiol E-2, estavam elevados em 13 (56,5%) das cadelas. A dosagem da Progesterona encontrou-se acima da normalidade em 7 (30,4%) dos casos.

Gráfico 4 – Dosagens de Estradiol E-2 e progesterona acima do normal



Dos animais, 22/23 (95,7%) apresentaram características de malignidade ao exame histopatológico, apenas 1 (4,3%) com características benignas. Na classificação histológica dos tumores 10 (43,5%) carcinossarcoma, 3 (13,1%) carcinoma tubular 3 (13,1%), carcinoma túbulo papilar 2 (8,7%), carcinoma simples tubular 2 (8,7%), carcinoma sólido, 1 (4,3%) carcinoma papilífero, 1 (4,3%) adenocarcinoma, fibrossarcoma e 1 (4,3%) osteocondroma.

Gráfico 5 – Tipos Histológicos com características de malignidade



6. DISCUSSÃO

No nosso estudo encontramos 73,9% dos animais acometidos com tumor da mama em idade variando entre sete e 11 anos, resultados semelhantes encontrado por Johnston (1998) que relata que a frequência da incidência aumenta após os seis anos de idade e o pico de incidência ocorre por volta dos 10 a 11 anos.

Dentre as raças que apresentaram tumor da mama no nosso estudo, resultados equivalentes encontraram Helunde (2005); Jhonston (1998); Stone (1998) onde observaram dentre as raças mais acometidas o Cocker Spaniel, Poodle, Boston Terrier, Fox Terrier, Dachshund, Labrador e Pointer. Porém encontramos, a maioria dos casos em, animais sem raça definida acometidos por tumor da mama. Acreditamos que esse resultado é devido aos proprietários que frequentam o Hospital Veterinário da UFRPE, em sua grande maioria, são de renda econômica baixa.

Em relação ao porte dos animais, não obsevou-se no presente estudo diferença entre os portes acometido. Concordando com Daleck et al. (2008) que afirmou que as neoplasias mamárias acometem de forma semelhante os cães de porte diferentes.

Encontramos pseudogestação 4 (17,4%) dos animais. Zuccari (2001) afirma que a pseudogestação pode está ligada com neoplasias mamárias. E que cadelas com pseudogestação recorrente, os níveis de prolactina estão altos, predispondo à formação de tumores de mama.

No nosso estudo as mamas mais acometidas foram as inguinais. Resultados similares relataram Helund (2005), Jhonston (1998), Keef (1997), Mialot (1988) e Stone (1998), sobre a localização preferencial nas glândulas abdominais caudais e inguinais.

Encontramos nódulos acometendo uma única glândula ou múltiplas glândulas. Corroborando com Fraser (1991), Johnson (2006), Keef (1997) e Mialot (1998) que classificaram os tumores como solitários ou múltiplos e benignos ou malignos.

Não apresentaram sinais de pseudogestação 11 (47,8%) dos animais estudados, Concordando com Ferri (2003) relata que 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.

O uso de contraceptivos foi informado em 10 (43,5%). Todos apresentavam neoplasmas maligno. A administração de progestinas combinadas a estrógenos, ou altas doses de progesterona estão associadas particularmente a ocorrência de neoplasmas maligno.

As dosagens hormonais de estrógeno e progesterona, em alguns animais do estudo, encontravam-se alterados. Henderson e Feigelson, (2000) afirmaram que os hormônios estão dentre os vários fatores indutores ou promotores da carcinogênese. Sejam endógenos ou exógenos, eles estimulam a proliferação celular predispondo às alterações genéticas.

A dosagem do Estradiol E-2 13/23 (56,5%) das cadelas apresentavam valores acima do nível da normalidade. Os estudos clínicos e experimental de Giles et al. (1978) demonstraram que 66% dos cães Beagle que receberam contraceptivos orais contendo compostos à base de progesterona e estrógenos, durante cinco a sete anos, desenvolveram nódulos mamários.

A progesterona, somente 25 % apresentava-se acima da normalidade. De acordo com Lespagnard et al. (1987) demonstraram que em tumores mamários de cães, a

proliferação celular é significativamente exacerbada pelo estrógeno e, em menor grau, pela progesterona.

Neste estudo 92,3% dos tumores da mama evidenciaram características de malignidade, enquanto apenas 7,7% de característica benigna. Resultados diferentes encontrados por Hedlund (2005); Keef (1997) que encontraram cerca de metade dos tumores em cadelas com características benignas.

Na classificação histológica dos tumores 10 (38,5%) carcinossarcoma, 3 (11,55%) carcinoma simples tubular 2 (7,7%) carcinoma tubular e carcinoma sólido e 1 (3,85%) carcinoma túbulo papilar, carcinoma papilífero, adenocarcinoma, fibrossarcoma e osteocondroma.

8. CONCLUSÃO

De acordo com os resultados achados obtidos deste trabalho podemos concluir que:

- A formação do tumor da mama em cadelas estudadas, não depende da existência e dos níveis dos hormônios estradiol E-2 e progesterona ovarianos.
- A Classificação Histológica dos tumores analisados foram: carcinossarcoma, carcinoma simples tubular, carcinoma tubular, carcinoma sólido, carcinoma túbulo papilar, carcinoma papilífero, adenocarcinoma, fibrossarcoma e osteocondroma.
- A evolução clínico-cirúrgica aos 10 dias pós operatório das cadelas mastectomizadas, apresentavam sinais fisiológicos normais

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BENETTI, H.A; TONIOLLO G.H; OLIVEIRA J. A. Concentrações séricas de Progesterona, estradiol e cortisol durante o final do proestro, estro e diestro gestacional em cadelas. **Ciência Rural**, v.34, p.471-478, 2004.

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

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

BURKE, T.J. Small animal reproduction and fertility. In: IX CONGRESSO BRASILEIRO DE REPRODUÇÃO ANIMAL, 1991, Belo Horizonte. **Anais...Colégio Brasileiro de Reprodução Animal**. v.2, p.108-110.

CONCANNON, P.W.; McCANN, J.P; TEMPLE, M. Biology and endocrinology of ovulation, pregnancy and parturition in the dog. **J Reprod Fertil**, Suppl.39, p.3-25, 1989.

CUPPS, P.T. **Reproduction in domestic animals**. 4.ed. San Diego : Academic, 1991. Cap.16, p.522-525.

DALECK, C.R.; FRANCESCHINI, P. H.; ALESSI, A. C.; SANTANA, A. E.; MARTINS, Maria Isabel Mello. Aspectos clínicos e Cirúrgicos do tumor mamário canino. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.28, nº 1, p.95-100. 1998. ISSN 0103-8478.

DALECK, C.R.; NARDI, A.B & KODASKI, S. **Oncologia dos cães e gatos**, ed. Roca, p.371, 2008.

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

FANTON, J.W., WITHROW, S.J. Canine mammary neoplasia: an overview. **California Veterinarian**, v. 7, p. 12-16, 1981.

FELDMAN, Edward C. Tratado de medicina interna veterinária. 4ª edição. Editora: Manole LTDA, v. 2, cap. 131, p. 2348- 2350. 1997.

FELDMAN, E.D.; NELSON, R.W. **Canine and feline endocrinology and reproduction**. Philadelphia : Saunders, 1996. Cap.18, p.547-571.

FRASER, Clarence M. **Manual Merck de veterinária**. Editora: Roca. P.724-725. 1991.

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.

GILES, A.A., KWAPIEN, R.P., GEIL, R.G., et al. Mammary nodules in beagle dogs administered investigational oral contraceptive steroids. *Journal of the National Cancer Institute*, v. 60, n. 6, p. 1351, 1978.

HAFEZ, E.S.E. **Reprodução animal**. 6.ed. São Paulo : Manole, 1995. Cap.4, p.95-125.

HEDLUND, Cheryl S. “Cirurgia dos sistemas reprodutivo e genital”. In: Fossum, Theresa Welch. **Cirurgia de pequenos animais**. 2ª edição. Editora: Roca. Cap.28, p. 631-637. 2005.

HENDERSON, B.E.; FEIGELSON, H.S. Hormonal carcinogenesis. *Carcinogenesis*, v 21, n 3, p 427-443, 2000.

JHONSON, Chei A. “Distúrbios da glândula mamária”. In: NELSON, Richard, W.; COUTO, C. Guillermo. **Medicina interna de pequenos animais**. 3ª edição. Editora: Mosby Elsevier. Cap. 58, p.847-848. 2006.

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. **Canine and feline theriogenology**. Philadelphia : Saunders, 2001. p.19-104.

KEEF, O A. Deborah. “Tumores do sistema genital e glândulas mamárias”. In: ETTINGER, Stephen J.; FELDMAN, Edward C. **Tratado de medicina interna veterinária**. 4ª edição. Editora: Manole LTDA. v. 2, cap. 131, p. 2348- 2350. 1997.

KOJIMA, H. et al. Apoptosis of pregnancy-dependent mammary tumor and transplantable pregnancy-dependent mammary tumor in mice. **Cancer Lett**, v.110, p.113-121, 1996.

LESPAGNARD, L., KISS, R., DANGUY, A., et al.. In vitro studies of canine mammary tumors: influence of 17 beta estradiol and progesterone on cell kinetics parameters. *Oncology*, v. 44, p. 292-301, 1987.

LUNA L.G. **Manual of histologic staining methods of the Armed Forces Institute of Pathology**. New York: McGraw Hill; 1968.

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

McGUIRE, W.L., JULIAN, J.A., CHAMNESS, G.C. A role for progesterone in breast cancer. **Annals New York Academy of Sciences**, v. 89,p. 90-100, 1971.

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

MIALOT, Jean-Paul. Patologia da reprodução dos carnívoros domésticos. Editora: **A Hora Veterinária**. Cap.11, p. 131-137. 1988.

MORRISSON, W.B. Canine and feline mammary tumors. In: MORRISSON, W.B. Cancer in dogs and cats. **Medical and surgical treatment**. Baltimore : Willians & Wilkins, 1998. Cap.39. p. 591-598.

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

MULDOON, T.G. Interplay between estradiol and prolactin in the regulation of steroid hormone receptor levels, nature, and functionality in normal mouse mammary Tissue. **Endocrinol**, v.109, n.5, p.1339-1346, 1981.

NORMAN, A.W.; LITWACK, G. **Hormones**. 2.ed. San Diego : Academic, 1997. 558p.

PROPHET, E. B., MILLS, B. & ARRINGTON, J. B. Laboratory Methods in histotechnology. Washington: Armed Forces Institute of Pathologys. American Registry of Pathology, 279p., 1992.

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.

ROBBINS, S.L.; COTRAN, R.S.; KUMAR, V.; SCHOEN, F.J.; Neoplasias. In: ROBBINS, S.L.; COTRAN, R.S.; KUMAR, V.; SCHOEN, F.J. **Patologia estrutural e funcional**. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996. p.214-26.

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

SOARES M.P. Fisiologia da glândula mamária: Aspectos comparativos. **A Hora Veterinária** – Ano 22, n° 131, Janeiro/Fevereiro 2003, p 11 – 14.

STONE, Elizabeth Arnold. “Neoplasias da glândula mamária”. In: BIRCHARD, Stephen J.; SHERDING, Robert G. Manual Saunders: **Clínica de pequenos animais**. Editora: Roca. Cap. 8, p. 234-237. 1998.

TANAKA, N. **Tumor de mama: Qual a melhor conduta?** . Boletim Informativo. - Ano VII - Nº29 - Jan/Mar 2003 - Pág.6-7.

TYLER, J. Exame clínico das glândulas mamárias. In: OTTOM, R; MAYHEW, I.G.J; HOUSTON, D.M. **Exame Clínico e Diagnóstico em Veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogans S.A, 2000. p. 575-577.

WITHROW, S.J., SUSANECK, S.J. Tumors of the canine female reproductive tract. In: MORROW, D.A. **Current therapy in theriogenology**. Philadelphia : Saunders, 1986. p. 521-523.

WITHROW, S.J, MaCEWEN, E.G. Tumors of the mammary gland. *In*: Withrow SJ, MacEwen EG, editors. Small animal clinical oncology. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2001. p. 356-72.

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.