

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS  
Pós-Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas

**Estudo retrospectivo dos fatores associados ao desenvolvimento de  
câncer em cães na região de Uberlândia, Minas Gerais, Brasil (2015-2020)**

Uberlândia - MG

2021

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS  
Pós-Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas

**Estudo retrospectivo dos fatores associados ao desenvolvimento de  
câncer em cães na região de Uberlândia, Minas Gerais, Brasil (2015-2020)**

Dissertação apresentada ao Colegiado do  
Programa de Pós-Graduação em  
Imunologia e Parasitologia Aplicadas  
como requisito parcial a obtenção do título  
de Mestre.

**ELIS MARESSA GONÇALVES DA SILVA**

Orientador: Prof. Dr. Marcelo José Barbosa Silva

Uberlândia – MG  
2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

---

S586e  
2021 Silva, Elis Maressa Gonçalves da, 1990-  
Estudo retrospectivo dos fatores associados ao desenvolvimento de  
câncer em cães na região de Uberlândia, Minas Gerais, Brasil (2015-2020)  
[recurso eletrônico] / Elis Maressa Gonçalves da Silva. - 2021.

Orientador: Marcelo José Barbosa Silva.  
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia.  
Programa de Pós-Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas.  
Modo de acesso: Internet.  
Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.di.2022.5303>  
Inclui bibliografia.

1. Imunologia. I. Silva, Marcelo José Barbosa, 1976-, (Orient.). II.  
Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em  
Imunologia e Parasitologia Aplicadas. III. Título.

---

CDU: 612.017

Glória Aparecida  
Bibliotecária - CRB-6/2047



### ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Imunologia e Parasitologia Aplicadas				
Defesa de:	Dissertação de Mestrado nº 270 do PPIPA				
Data:	treze de dezembro de dois mil e vinte um	Hora de início:	08h30min	Hora de encerramento:	11h15min
Matrícula do Discente:	11912IPA007				
Nome do Discente:	Elis Maressa Gonçalves da Silva				
Título do Trabalho:	Estudo retrospectivo dos fatores intrínsecos e extrínsecos no desenvolvimento de câncer em cães na região de Uberlândia, Minas Gerais, Brasil, durante seis anos (2015-2020)				
Área de concentração:	Imunologia e Parasitologia Aplicadas				
Linha de pesquisa:	Imunobiologia dos processos alérgicos, autoimunes e tumorais				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Investigação do perfil de promotores relacionados à cancerização das células epiteliais de mama.				

Reuniu-se, por vídeo conferência web, a Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas, assim composta pelos Titulares: Prof. Dra. Jacqueline Ribeiro de Castro - Clínica de Pequenos Animais - UNITRI; Matias Pablo Juan Szabó - FAMEV/PPIPA- UFU; Prof. Dr. Marcelo José Barbosa Silva - ICBIM/UFU - (Presidente) orientador da candidata.

Iniciando os trabalhos o presidente da mesa, Prof. Dr. Marcelo José Barbosa Silva, apresentou a Comissão Examinadora e o candidato, agradeceu a presença do público, e concedeu ao discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do discente, o tempo de arguição, e o tempo de resposta, foram conforme as normas do programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

#### APROVADO(A).

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Jacqueline Ribeiro de Castro, Usuário Externo**, em 13/12/2021, às 22:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Matias Pablo Juan Szabo, Professor(a) do Magistério Superior**, em 14/12/2021, às 10:19, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://www.sei.ufu.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **3253254** e o código CRC **4A6BBE83**.

*O segredo de progredir é começar. O segredo de começar é dividir suas tarefas complexas e árduas em pequenas tarefas fáceis de executar e começar pela primeira.*  
Mark Twain

## AGRADECIMENTOS

São muitas as pessoas que deveriam estar aqui, então agradeço a todos que direta ou indiretamente fizeram parte dessa caminhada e conquista comigo.

Agradeço a Deus por guiar meus passos e me permitir evoluir cada dia mais.

Agradeço imensamente ao meu orientador prof. Marcelo que mesmo sem saber foi o elo entre mim e a vida acadêmica. Professor você não tem ideia do quanto sua atitude me impactou positivamente, e sem isso eu não estaria aqui. Não é qualquer professor que aceita uma aluna já no meio do curso, com filho pequeno, e grávida, mas você não olhou nada disso, como outros fizeram, pra você o que importava era a minha vontade de fazer algo, e sempre serei grata pela oportunidade. Obrigada pela orientação, pela paciência e por estar sempre disposto a ajudar.

Agradeço especialmente ao meu marido Cláudio que sempre foi fonte de apoio inesgotável, que soube ter paciência e compreensão na minha ausência e principalmente por acreditar em mim.

Agradeço aos meus filhos que são minha inspiração pra tudo.

A minha amada mãe, meus agradecimentos, pois sem ela, nada disso teria acontecido, obrigada mãezinha por cuidar tão bem de nós, por ser mãe e avó ao mesmo tempo. Te amo muito.

Ao meu paizinho meus agradecimentos por sempre me incentivar a ir além, do seu jeito, mas sempre me mostrando o quanto o estudo é importante.

Agradeço a Universidade Federal de Uberlândia, minha casa, aos meus colegas de curso, durante todos esses anos, agradeço ao Professor Matias que foi meu início no mundo acadêmico.

Agradeço ao Hospital Veterinário da UFU e ao Professor Fernando Ferreira pela possibilidade de desenvolver esse trabalho

Agradeço ao meu irmão Luiz Felipe que me ajudou tanto, mesmo sem saber, fez questão de aprender e me ajudar, te amo muito.

Ao meu irmão Daniel queria muito que estivesse aqui, mas de onde estiver sei que está muito orgulhoso.

A médica veterinária Dra. Thaísa meu agradecimento por abrir as portas e ensinar o caminho, por estar sempre disposta a ajudar, seu entusiasmo é contagiante.

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

CID-O-3: Classificação Internacional de Doenças para Oncologia

UFU: Universidade Federal de Uberlândia

HV-UFU: Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia

SECCON: Serviço de Clínica e Cirurgia Oncológica

TMC: tumor mamário canino

MT: mastocitoma

OR: odds ratio

OSH: ovariosalpingohisterectomia

DCV: doença cardiovascular

RX: raio-x

US: ultrassonografia

OMS: Organização Mundial da Saúde

## LISTA DE FIGURAS

### CAPÍTULO 1

**Figura 1.** Esquema da criação dos bancos de dados utilizados para o estudo. Banco de dados 1: cada cão corresponde a um registro, não sendo inserido mais de uma vez no sistema. Banco de dados 2: cada diagnóstico é inserido no sistema e considerado um único registro ..... 22

**Figura 2.** Distribuição de exames de imagem (raio-x, ultrassonografia e ecocardiograma) realizados pelos cães diagnosticados com tumor, entre janeiro de 2015 e dezembro de 2020 no HV-UFU. Linha pontilhada vertical representa a abertura do SECCON em 2018. .... 26

**Figura 3.** Valores absolutos de diagnósticos agrupados de acordo com o CID-O-3. Um total de 2152 tumores diagnosticados em cães atendidos durante janeiro de 2015 a dezembro de 2020 no HV-UFU, Uberlândia, Minas Gerais ..... 29

**Figura 4.** Distribuição absoluta de localização dos tumores de acordo com o CID-O-3. Um total de 2152 tumores diagnosticados em cães atendidos durante janeiro de 2015 a dezembro de 2020 no HV-UFU, Uberlândia, Minas Gerais..... 30

**Figura 5.** Distribuição absoluta (n) de tumores entre 2015 e 2020: tumores mamários (A). mastocitoma e tumor venéreo transmissível (B)..... 30

**Figura 6.** Protocolos de quimioterapia convencional utilizados em 236 de um total de 1461 cães com tumores, durante janeiro de 2015 a dezembro de 2020 no HV-UFU, Uberlândia, Minas Gerais. .... 32

### CAPÍTULO 2

**Figura 1.** Esquema das características intrínsecas e ambientais, extraídas dos prontuários de 1461 cães com tumores atendidos no HV-UFU entre janeiro de 2015 a dezembro de 2020..... 45

**Figura 2.** Distribuição (n) absoluta de tumores mamários. Nesta Figura estão inclusos tumores de glândula mamária, código C50, de acordo com o CID-O-3. Um total de 869 tumores histologicamente diferentes, foram diagnosticados em 471 cadelas atendidas no HV-UFU entre janeiro de 2015 a dezembro de 2020..... 47

**Figura 3.** Odds ratios (ORs) e intervalo de confiança de 95% para as raças mais comuns de desenvolverem tumor de mama em comparação com os cães mestiços (OR=1).....50

**Figura 4.** Odds ratios (ORs) e intervalo de confiança de 95% para as raças mais comuns de desenvolverem mastocitoma em comparação com os cães mestiços (OR=1).....54

## LISTA DE TABELAS

### CAPÍTULO 1

<b>Tabela 1.</b> Classificação das neoplasias pela morfologia de acordo com CID-O-3....	23
<b>Tabela 2.</b> Classificação das neoplasias por localização de acordo com o CID-O-3..	23
<b>Tabela 3.</b> Três grupos de classificação baseados no CID-O-3, que demonstram como os tumores foram agrupados neste estudo .....	24
<b>Tabela 4.</b> Classificação por porte de 1461 cães diagnosticados com tumores no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2020.....	27
<b>Tabela 5.</b> Frequência das 12 raças mais comuns de um total de 38 raças diferentes no banco de dados .....	27
<b>Tabela 6 -</b> Classificação das idades em faixa etária de 1311 cães com tumores que continham a idade informada em prontuário analisado durante o período de janeiro de 2015 a dezembro de 2020.....	28
<b>Tabela 7.</b> Distribuição da condição corporal por estado reprodutivo.....	28
<b>Tabela 8.</b> Valor absoluto (n) e porcentagem (%) de tumores benignos e malignos diagnosticados entre janeiro de 2015 a dezembro de 2020, em cães atendidos no HV-UFU em Uberlândia – MG.....	29
<b>Tabela 9.</b> Distribuição absoluta e relativa (%) dos principais tumores diagnosticados. Os tumores localizados em glândula mamária foram considerados um grupo único, tumor mamário. E aqueles com baixa ocorrência foram agrupados em outros tumores. ....	31

### CAPÍTULO 2

<b>Tabela 1.</b> Análise descritiva e de associação de casos (cães com tumor mamário) e controles (cães com outros tumores), de um total de 822 fêmeas com diagnósticos por exame histopatológico.....	47
<b>Tabela 2.</b> Análise do modelo de regressão logística comparando o grupo casos e o grupo controle para um tumor mamário. ORs, intervalos de confiança e valores de p gerados nesta análise. ....	49
<b>Tabela 3.</b> Condição de escore corporal versus estado reprodutivo para os animais do grupo caso (com mastocitoma).....	50
<b>Tabela 4.</b> Análise descritiva e de associação de casos (cães com mastocitoma) e controles (cães com outros tumores). ....	52

<b>Tabela 5.</b> Análise do modelo de regressão logística comparando o grupo casos e o grupo controle para mastocitoma. ORs, intervalos de confiança e valores de p gerados nesta análise.....	53
--	----

## SUMÁRIO

### CAPÍTULO 1

<b>1 Introdução</b> .....	17
1.2 O câncer como um evento raro .....	18
1.3 Epidemiologia do câncer canino .....	19
<b>2 Objetivos</b> .....	21
2.1 Objetivo geral .....	21
2.2 Objetivos específicos .....	21
<b>3 Materiais e Métodos</b> .....	21
3.1 População .....	21
3.2 Organização dos dados .....	22
3.3 Análise estatística: estatística descritiva e análise univariada .....	25
<b>4 Resultados</b> .....	25
4.1 População .....	25
4.2 O paciente com tumor .....	26
4.2.1 Raça e porte .....	26
4.2.2 Idade .....	27
4.2.3 Condição de escore corporal, peso e estado reprodutivo .....	28
4.3 Distribuição de diagnósticos .....	28
4.4 Tratamento .....	31
<b>5 Discussão</b> .....	32
<b>6 Conclusão</b> .....	35
<b>7 Referências</b> .....	36

### CAPÍTULO 2

<b>1 Introdução</b> .....	41
1.1 Tumor de mama .....	41
1.1.1 Fatores de risco .....	41

1.1.1.1 Idade.....	42
1.1.1.2 Raça e susceptibilidade genética.....	42
1.1.1.3 Exposição hormonal.....	43
1.2 Mastocitoma.....	43
<b>2 Objetivos.....</b>	<b>44</b>
2.1 Objetivo geral.....	44
2.2 Objetivos específicos .....	44
<b>3 Materiais e Métodos .....</b>	<b>44</b>
3.1 Design de estudo .....	44
3.2 Análise estatística.....	45
<b>4 Resultados .....</b>	<b>46</b>
4.1 Tumor de mama .....	46
4.1.1 Análise univariada .....	47
4.1.2 Análise multivariada.....	48
4.2 Mastocitoma.....	50
4.2.1 Análise univariada .....	51
4.1.2 Análise multivariada.....	53
<b>5 Discussão .....</b>	<b>51</b>
5.1 Tumor de mama.....	54
5.2 Mastocitoma .....	56
<b>6 Conclusão .....</b>	<b>58</b>
<b>7 Referências .....</b>	<b>59</b>

# **CAPÍTULO 1**

## **Resumo**

O câncer é uma das principais causas de morte em cães no mundo. Cada vez se torna mais necessário entender os fatores envolvidos no seu desenvolvimento. A redução da ocorrência de câncer depende da identificação de fatores de risco modificáveis. Os registros de câncer em animais são essenciais para o desenvolvimento de estudos epidemiológicos para identificar, compreender e contornar esses fatores. O objetivo deste estudo foi determinar a ocorrência de câncer e suas características de desenvolvimento em cães atendidos em um dos primeiros departamentos de oncologia veterinária do país. Os tumores foram classificados de acordo com as diretrizes da Classificação Internacional de Oncologia para Humanos, com base na morfologia e localização. A frequência de tumores em cães foi descrita ao longo de seis anos, e um total de 2.152 tumores foram diagnosticados, os mais comuns foram os tumores mamários, a localização mais frequente foi a mama, e o sexo feminino foi o mais prevalente, os cães de pequeno porte foram em maior número e a média de idade foi de 9,59 anos.

### **Palavras-chave**

Registro câncer. Cães. Epidemiologia; Incidência de tumores.

# **CAPÍTULO 1**

## **Abstract**

Cancer is one of the leading causes of death in dogs worldwide. It is increasingly needed to understand the factors involved in its development. The reduction in the occurrence of cancer depends on the identification of modifiable risk factors. Animal cancer registries are essential to developing epidemiological studies to identify, understand and circumvent these factors. This study aimed to determine the occurrence of cancer and its developmental characteristics in dogs treated in one of the first veterinary oncology departments in the country. Tumors were classified under the International Classification of Oncology for Humans guidelines based on morphology and location. The frequency of tumors in dogs was described over six years. A total of 2,152 tumors were diagnosed, the most common were mammary tumors, the most frequent location was breast, and females were the most prevalent, small dogs size were more prevalent, and the average age was 9.59 years.

## **Keywords**

Cancer registry; Dog; Epidemiology; Incidence of tumors.

## CAPÍTULO 2

### Resumo

O câncer de mama e o mastocitoma são as duas neoplasias mais frequentemente diagnosticadas em cães, sendo responsáveis por alta taxa de morbidade e mortalidade nesta espécie. Foi realizado um estudo caso-controle retrospectivo para essas duas categorias de tumores. As variáveis analisadas foram: peso, idade, sexo, raça, estado reprodutivo, escore corporal, hábito nutricional, moradia e acesso a rua. Os fatores de risco potenciais foram selecionados por uma análise univariada ( $p < 0,25$ ) em seguida uma análise multivariada por regressão logística binária do tipo forward identificou idade, estado reprodutivo e tipo de raça como fatores de risco para tumores mamários. As fêmeas apresentaram maior risco de desenvolvimento de tumor mamário com o aumento da idade. As fêmeas não castradas e as raças Yorkshire e Poodle tiveram um maior risco de desenvolver tumores mamários. Além disso identificamos, sobrepeso, estado reprodutivo e tipo de raça como possíveis fatores de risco para o desenvolvimento do mastocitoma. Cães castrados possuem um maior risco de desenvolver o mastocitoma se comparado aos não castrados, encontramos também esse maior risco associado a cães em sobrepeso e cães da raça Boxer.

### Palavras-chave

Tumor de mama canino; Mastocitoma canino; raça; idade; estado reprodutivo e obesidade.

## **CAPÍTULO 2**

### **Abstract**

Breast cancer and mast cell tumors are the two most frequently diagnosed neoplasms in dogs, being responsible for a high rate of morbidity and mortality in this species. A retrospective case-control study was conducted for these two categories of tumors. The variables analyzed were: weight, age, sex, breed, height, body condition, reproductive status, body score, nutritional habits, housing, and street access. The potential risk factors were selected by univariate analysis ( $p < 0.25$ ) before the multivariate forward binary logistic. Logistic regression identified age, reproductive status, and breed type as risk factors for mammary tumors. Female dogs presented a higher risk of mammary tumor development with the increasing age. Unspayed females and Yorkshire and Poodle breeds had a higher chance of developing mammary tumors. In addition, we identified overweight, reproductive status and breed as possible risk factors for the development of mast cell tumors. Spayed dogs have a higher risk of developing mast cell tumors compared to unspayed dogs, we also found this higher risk associated with overweight dogs and Boxer breed dogs.

### **Keywords**

Breast tumor canine, mast cell tumor canine, breed, age, reproductive status and obesity.

# **Capítulo 1**

Título: Análise epidemiológica dos registros de câncer em cães atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia (2015 a 2020)

## 1 INTRODUÇÃO

O cão (*Canis lupus familiaris*) foi a primeira espécie a ser domesticada, há mais de 30 mil anos. Atualmente é o grande mamífero mais comum depois do homem com uma população mundial estimada em 800 milhões de indivíduos (WANG et al., 2016). Em algumas sociedades são considerados membros da família, compartilham com os humanos a mesma casa, os mesmos hábitos e contribuem para a saúde física, emocional e cognitiva, sobretudo em crianças e idosos (FRIEDMAN; KRAUSE-PARELLO, 2018; HUGHES et al., 2020; KIKUSUI et al., 2019; WELLS, 2007; WYNNE, 2021).

Paralelamente ocorre um aprimoramento dos cuidados de saúde que garantam aos cães uma vida mais longa e saudável (PANG; ARGYLE, 2009). O aumento na expectativa de vida dos cães é resultado dessa melhoria na qualidade de vida e dos avanços na medicina veterinária. Fato que leva ao surgimento de doenças que são mais comuns à idosos, como o câncer, uma causa frequente de morbidade e mortalidade em pacientes humanos e veterinários de todo o mundo (RADITIC; BARTGES, 2014; VAIL; THAMM; LIPTAK, 2020).

Em 12 países da Europa Ocidental e em grande parte dos EUA o câncer ultrapassou doenças cardiovasculares (DCV), como a principal causa de morte em humanos (CURTIN, 2019; HARDING et al., 2018; TOWNSEND et al., 2016).

Em cães, a mortalidade por DCV é menos significativa, logo os tumores representam a principal causa de morte ou eutanásia em países desenvolvidos e no Brasil ocupa o segundo lugar, perdendo apenas para doenças infectocontagiosas. Estima-se que 40 a 50% dos cães com 10 anos ou mais morrem em decorrência da doença (BENTUBO et al., 2007; FIGHERA et al., 2008; HANSEN; KHANNA, 2004; RADITIC; BARTGES, 2014; WELLER, 2001).

O câncer nos cães compartilha semelhanças com o humano, em termos da sua natureza multifatorial, que envolve tanto fatores genéticos como ambientais, a manifestação clínica, características histopatológicas e moleculares, além do seu potencial metastático e instabilidade genômica (GARDEN et al., 2018).

Somado ao fato de compartilharem o mesmo ambiente e fatores de riscos ambientais, com o ciclo de vida mais curto em comparação com os humanos, os tornam modelos únicos para o estudo de alguns tumores humanos. Como exemplo, o osteossarcoma que histologicamente é indistinguível entre as duas espécies e o tumor mamário que compartilha semelhanças com o humano, fornecendo a oportunidade de ampliar os conhecimentos da patogênese e identificar tratamentos que beneficiem ambas as espécies (FENGER; LONDON; KIM et al., 2020; KISSEBERTH, 2014; MACEWEN, 1990; MORELLO; MARTANO; BURACCO, 2011; RADITIC; BARTGES, 2014; SCHNEIDER, 1970; VAIL; MACEWEN, 2000; VALDIVIA et al., 2021).

### 1.1 O câncer como um evento raro

O câncer pode ser classificado como uma doença genética, embora nem sempre hereditária, que surge do acúmulo de mutações que levam uma célula somática a perder as restrições de proliferação e integridade genética, se tornando imortal e com capacidade de modificar o ambiente para a sua sobrevivência e expansão (VAIL; THAMM; LIPTAK, 2020).

As mutações que levam ao câncer possuem três origens, podem ser herdadas (risco hereditário), induzidas por fatores ambientais (risco ambiental) ou resultar de erros de replicação do DNA (risco replicativo). O risco hereditário ocorre quando as mutações são na linha germinativa e podem ser transmitidas aos descendentes (TOMASETTI; VOGELSTEIN, 2015; TOMASETTI; LI; VOGELSTEIN, 2017).

O risco ambiental inclui a exposição crônica a agentes genotóxicos, como radiação ultravioleta, fumaça do tabaco e exposição a agentes químicos que levam a inflamação crônica e ativação de processos de reparação tecidual contínua. Essa exposição ambiental é responsável por uma pequena fração de câncer nos cães, mas os efeitos podem ser agravados pelo aumento da expectativa de vida (TOMASETTI; VOGELSTEIN, 2015; VAIL; THAMM; LIPTAK, 2020).

Dentro do organismo animal as células estão sujeitas à desgastes, e a replicação celular é necessária para manutenção da estrutura e função de um determinado tecido. O risco replicativo é um mutagênico inerente a taxa de erro das enzimas de replicação do DNA, que introduz 1 em 1 milhão a 1 em 10 milhões de mutações para cada vez que uma base é replicada durante a divisão celular. Se considerarmos que o genoma dos mamíferos possui entre 2 a 3 bilhões de pares de base, cada vez que uma célula divide, a célula filha terá de centenas a milhares de mutações. Entretanto, a grande maioria das mutações são silenciosas e não alteram a funcionalidade da célula (TOMASETTI; VOGELSTEIN, 2015; TOMASETTI; LI; VOGELSTEIN, 2017).

Apesar do câncer ser uma doença comum, a nível celular sua formação é um evento muito raro, que pode levar um longo período para se desenvolver, pois as células possuem mecanismos de proteção à danos acumulados, mantendo a homeostase do organismo. O risco replicativo é maior em cães do que em humanos e está sempre presente aumentando com o avançar da idade (ARGYLE; KHANNA; GIANCRISTOFARO, 2020; VAIL; THAMM; LIPTAK, 2020).

## 1.2 Epidemiologia do câncer canino

Apesar das diferentes metodologias em estudos de ocorrência do câncer, que dificultam a comparação, percebe-se que no geral o câncer em cães tem aumentado nos últimos anos, tanto pela maior capacidade de diagnóstico como pelo aumento da expectativa de vida (EGENVALL et al., 2005; FIGHERA et al., 2008; FLEMING; CREEVY; PROMISLOW, 2011; GRÜNTZIG et al., 2015; MERLO et al., 2008; RUPLE; BONNETT; PAGE, 2020).

Atualmente os avanços na medicina veterinária permitem que os diagnósticos sejam feitos mais precocemente, que tenham maior precisão e, conseqüentemente, um tratamento mais eficaz. Apesar do grande avanço nas últimas décadas, a oncologia veterinária possui lacunas consideráveis, já que muitas intervenções foram adotadas da medicina humana sem evidências quanto à sua eficácia em animais. (PINHO et al., 2012; RUPLE; BONNETT; PAGE, 2020)

Nesse ponto estudos epidemiológicos são importantes ferramentas para rastrear, prever e prevenir o câncer em cães (DAVIS; OSTRANDER, 2014; RADITIC; BARTGES, 2014). Esses dados gerados são a base da medicina baseada em evidência (MBE), uma prática bem aceita na medicina humana e veterinária, que tem como objetivo integrar as evidências de pesquisas disponíveis com a experiência clínica (RUPLE; BONNETT; PAGE, 2020).

Para reduzir a incidência do câncer canino é preciso entender e contornar os vários fatores envolvidos no seu desenvolvimento, o primeiro passo é a identificação de fatores de riscos modificáveis. Para isso, dados do paciente, como diagnóstico e condições de vida precisam estar disponíveis, isso demonstra a importância de registros de câncer em animais de companhia (GRÜNTZIG et al., 2016; RUPLE; BONNETT; PAGE, 2020).

Buscando melhorar a viabilidade de estudos epidemiológicos, a padronização de terminologia e coleta de dados entre humanos e animais é cada dia mais necessária (BODDY; HARRISON; ABEGGLEN, 2020). Em muitos países um registro oficial de tumores caninos já é realidade como, Suíça (GRÜNTZIG et al., 2015), Dinamarca (BRØNDEN; ERIKSEN; KRISTENSEN, 2010), Itália (CARNIO et al., 2020; MANUALI et al., 2019; MERLO et al., 2008), EUA e Canada (MACVEAN et al., 1978; VMDB, 2021).

Buscando uniformizar os diagnósticos e reunir informações que facilitem estudos da etiopatogenia do câncer a Classificação Internacional de Doenças para Oncologia humana (CID-O) tem sido utilizada como padrão para classificar tumores veterinários em muitos dos registros oficiais e pesquisas atuais do câncer em cães (BAIONI et al., 2017; CARNIO et al., 2020; GRÜNTZIG et al., 2015; MANUALI et al., 2019).

A CID-O foi publicada pela OMS em 1976, e atualmente está em sua terceira edição, foi projetada para categorizar os tumores, sendo usada principalmente em registros de câncer, classificando quanto a topografia e histologia das neoplasias. A CID-O-3 é produto de uma colaboração internacional e está em consonância com a publicação de referência da Agência Internacional de Pesquisa em Câncer *Blue Book series* Classificação de Tumores da OMS (ÜSTÜN, 2017).

O Serviço de Clínica e Cirurgia Oncológica Veterinária (SECCON) do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia (HV/UFU) é o primeiro Serviço de Oncologia Veterinária no Estado de Minas Gerais e pioneiro nas universidades do Brasil a estar de acordo com as normas de biossegurança para manipulação de quimioterápicos exigidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (SANTOS, 2018).

O SECCON foi inaugurado em março de 2018, e desde então faz atendimento de cães e gatos na cidade de Uberlândia-MG. A abordagem do paciente é feita através de ficha clínica específica, que contempla dados dos tutores, pacientes, anamnese, exame físico geral e específico, exames complementares e proposta terapêutica. Pacientes com neoplasia mamária e aqueles com linfoma possuem ficha específica de anamnese, característica clínica da nodulação e acompanhamento e resposta ao tratamento quimioterápico, quando recomendado (SANTOS, 2018).

Todos esses pacientes formam um banco de dados que será fonte de informações epidemiológicas de câncer em animais de companhia, contribuindo para estudos que busquem encontrar a prevalência de câncer em cães, bem como, compreender fatores envolvidos na biologia do câncer e prevenção.

No Brasil, há poucos estudos relacionados à epidemiologia do câncer em animais de companhia, sobretudo em Minas Gerais, que sofre com uma escassez de dados epidemiológicos sobre o câncer em cães. Embora esses estudos reflitam a ocorrência do câncer como causa morte, eles não se aprofundam em aspectos epidemiológicos da doença. Dessa forma, podemos inferir que não existe no Estado estudos epidemiológico mais amplo de câncer em cães (ANDRADE et al., 2012; BENTUBO et al., 2007; DE NARDI et al., 2002; FIGHERA et al., 2008; TRAPP et al., 2010;).

## **2 Objetivos**

### **2.1 Objetivo Geral**

O objetivo desse estudo é relatar a ocorrência de tumores e as características da população de cães atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia, em Uberlândia, Minas Gerais, Brasil.

### **2.2 Objetivos específicos**

- a) Determinar a incidência de tumores em cães;
- b) Determinar distribuição dos principais diagnósticos;
- c) Determinar as principais localizações dos tumores;
- d) Determinar fatores individuais como: peso, raça, idade, sexo, e estado reprodutivo dos pacientes;
- e) Identificar os principais exames de triagem e tratamentos utilizados pelos animais com câncer.

## **3 Materiais e Métodos**

Este trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética na Utilização de Animais (CEUA) da Universidade Federal de Uberlândia sob nº A009/21 com dispensa de avaliação devido à natureza retrospectiva do estudo.

### **3.1 População**

A pesquisa foi realizada no hospital veterinário da Universidade Federal de Uberlândia, estado de Minas Gerais, que inaugurou em maio de 2018 o Serviço de Clínica e Cirurgia Oncológica Veterinária (SECCON). O registro utilizado compreendeu cães atendidos em um período de 6 anos. Todas as fichas clínicas atendidas durante janeiro de 2015 a dezembro de 2020 foram revisadas, e delas extraídos os casos.

Os critérios de inclusão para levantamento dos dados foram: cães com diagnóstico de neoplasia, maligna ou benigna, com disponibilidade do laudo. Foram considerados diagnósticos obtidos por exame citopatológico, histopatológico ou ambos.

Todos os registros utilizados nesse estudo eram manuscritos e foram digitalizados em uma planilha do Excel. Do prontuário médico disponível foram extraídas informações referentes ao animal como, idade, raça, sexo, peso, escore corporal, moradia, hábito nutricional, estado reprodutivo e acesso à rua. E dados referente ao tumor (tamanho, descrição microscópica, localização, acometimento de linfonodos e metástase a distância) e quando disponíveis informações do tratamento, tais como, cirurgia e quimioterapia. Os cães que não

continham a informação correspondente a variável analisada foram excluídos da análise correspondente.

### 3.2 Organização dos dados

Foram criados dois bancos de dados: o primeiro incluiu-se o paciente apenas uma vez no sistema, com opção de diagnósticos subsequentes. O segundo incluiu-se tumores histologicamente diferentes originados do mesmo cão, resultando em um número maior de tumores do que cães (Figura 1). Para a análise estatística, foram utilizadas as duas bases de dados, dependendo da característica analisada.

**Figura 1** - Esquema da criação dos bancos de dados utilizados para o estudo. Banco de dados 1: cada cão corresponde a um registro, não sendo inserido mais de uma vez no sistema. Banco de dados 2: cada diagnóstico é inserido no sistema e considerado um único registro.



Fonte: Elaborado pelo autor (2021)

A idade foi contabilizada em anos, idades descritas em meses foram convertidas em anos e aquelas expressas em anos e meses, foram considerados apenas o ano. Quanto a raça os cães foram classificados em com raça definida (raça pura) ou sem raça definida (mestiços).

Declarações contendo duas raças (cruzas de raças conhecidas) ou ausente, foram categorizados como mestiços.

Os cães foram classificados quanto ao porte baseado na raça, os mestiços, sem raça definida, foram classificados se baseando no peso e alocados nas mesmas categorias que os de raça pura, da seguinte maneira: cães menores que 10 kg, porte pequeno; cães entre 10 e 25 kg, porte médio; cães entre 26 a 45 kg, porte grande (ROYAL CANIN, 2005).

Os diagnósticos foram classificados e organizados de acordo com as chaves topográficas e morfológicas do CID-O-3 (FRITZ et al., 2013) (Tabela 1 e Tabela 2). Todos os diagnósticos foram analisados para se ajustar ao máximo no CID-O, mantendo o mesmo padrão de classificação (Tabela 3). No entanto, o tumor venéreo transmissível (TVT) não está no CID-O, pois não acomete humanos, para não alterar a codificação, fizemos o agrupamento de categorias já existente no CID-O como tumores de células redondas, incluindo o TVT (Tabela 3).

**Tabela 1** - Classificação das neoplasias pela morfologia de acordo com CID-O-3.

<b>Diagnóstico</b>	<b>Código no CID-O-3</b>
Tumores epiteliais	CID-O M-8010-858, CID-O M-9050-9055
Tumores de células germinativas	CID-O M-9060-9085
Tumores mesenquimais	CID-O M-8800-9044; CID-O M-9120-9150; CID-O M-9755
Tumores esqueléticas	CID-O M-9180-9243
Tumor Neural	CID-O M-9540-9560
Tumores gonodais	CID-O M-8590-8650
Tumores odontogênicas	CID-O M-9270-9330
Tumores de células redondas	CID-O M-9731-9742
Melanoma	CID-O M-8720-8790
Linfoma	CID-O M-9590-9729
Tumores não especificados	CID-O M-8000/3

**Fonte:** Adaptado de Fritz et al. (2013).

**Tabela 2** - Classificação das neoplasias por localização de acordo com o CID-O-3

<b>Localização</b>	<b>Código no CID-O-3</b>
Neoplasias da cavidade oral e faringe	CID-O C00-14
Neoplasias dos órgãos digestivos	CID-O C15-26
Neoplasias do aparelho respiratório e órgãos intratorácicos	CID-O C30-39
Neoplasias de ossos, articulações e cartilagens articulares	CID-O C40-41
Neoplasias do sistema hematopoiético e reticulo endotelial	CID-O C42
Neoplasias da pele	CID-O C44
Tecido conjuntivo, subcutâneo e outros tecidos moles	CID-O C49

Glândula mamária	CID-O C50
Órgãos sexuais feminino	CID-O C51-58
Órgãos sexuais masculino	CID-O C60-63
Trato urinário	CID-O C64-68
Olhos, cérebro e outras partes do sistema nervoso central	CID-O C69-72
Linfonodos	CID-O C77
Retroperitônio e Peritônio	CID-O C48
Outras localizações e localizações mal definidas	CID-O C76

**Fonte:** Adaptado de Fritz et al. (2013).

**Tabela 3** - Três grupos de classificação baseados no CID-O-3, que demonstram como os tumores foram agrupados neste estudo

Grupo geral de diagnóstico	Diagnóstico único	Número	Porcentagem %
<b>Tumores Epiteliais</b> CID-O 8010-8587, CID-O 9050-9055	Tumores epiteliais mamários	969	79.55
	Carcinoma de células escamosas	80	6.57
	Adenoma sebáceo	27	2.22
	Adenoma hepatóide	14	1.15
	Carcinoma sebáceo	14	1.15
	Carcinoma de células basais	13	1.07
	Adenocarcinoma	11	0.90
	Papiloma	10	0.82
	Carcinoma anaplásico	10	0.82
	Epitelioma sebáceo	8	0.66
	Carcinoma hepatoide	7	0.57
	Carcinoma apócrino	5	0.50
	Carcinoma basoescamoso	5	0.41
	Tricoepitelioma	5	0.41
	Tricoblastoma	5	0.41
Outros tumores epiteliais*	35	2.85	
	<b>Total de tumores epiteliais</b>	<b>1218</b>	<b>100.00</b>
<b>Tumores de células redondas</b> CID-O 9731-9742	Mastocitoma	212	60.2
	Tumor venéreo transmissível	128	36.4
	Plasmocitoma	12	3.4
	<b>Total de tumores de células redondas</b>	<b>352</b>	<b>100.0</b>
<b>Tumores ósseos e condromatosos</b> CID-O 9180-8243	Osteossarcoma mamário	12	29.3
	Osteossarcoma, soe	7	17.1
	Condrossarcoma mamário	7	17.1
	Osteossarcoma condroblastico	5	12.2
	Osteossarcoma fibroblastico	4	9.8
	Osteoma mamário	2	4.9
	Osteossarcoma osteoblástico	1	2.4
	Osteoma	1	2.4
	Osteocondrossarcoma mamário	1	2.4
	Condroma	1	2.4
	<b>Total de tumores ósseos e condromatosos</b>	<b>41</b>	<b>100.0</b>

**Fonte:** Adaptado de Fritz et al. (2013).

\* tumores epiteliais com ocorrência inferior a 5 casos; SOE: Sem outras especificações.

### 3.3 Análise estatística: estatística descritiva e análise univariada

Inicialmente foi realizado a estatística descritiva para todos os tumores encontrados. As frequências absoluta e relativa foram calculadas para tumores benignos e malignos, a taxa de incidência foi calculada dividindo o número de casos novos de tumores pelo número total de cães em risco, multiplicado pelo tempo expostos ao risco, foi considerado uma média de metade do ano (seis meses) para o risco, já que os cães desenvolveram tumores ao longo de todo o ano.

O cálculo da taxa de incidência ao final dos seis anos foi feito dividindo o número total de casos pelo número de cães em risco, vezes o tempo em risco, retirando desse número o tempo que não estiveram em risco.

A taxa de incidência bem como os intervalos de confiança foram calculados no R (R Development Core Team) dentro da plataforma RStudio (versão 2021.09.1). A análise estatística dos dados foi realizada por meio do Statistical Package for the Social Sciences, versão 26.0 (SPSS, Chicago, EUA). O teste T de Student foi utilizado para realizar a análise estatística das variáveis contínuas. Teste de Shapiro Wilk foi utilizado para testar a normalidade quando necessário. Teste U de Mann-Whitney foi utilizado como teste não paramétrico e o teste do qui-quadrado ( $X^2$ ) para as variáveis categóricas, resultados foram considerados significativos quando  $p \leq 0,05$ .

A idade foi utilizada como uma variável contínua (anos) ou categorizada em 4 classes (0-4 anos; 5-8 anos; 9-12 anos e > 13 anos).

## 4 Resultados

### 4.1 População

Durante os seis anos do estudo 26131 cães foram atendidos no hospital veterinário da UFU, as fêmeas representaram 57,8 % ( $n=15125$ ) e os machos 42,1 % ( $n=11006$ ) dessa população. Um total de 1461 cães tiveram um ou mais diagnósticos de tumor, totalizando 2152 tumores diagnosticados neste período. A incidência de tumores ao final dos seis anos foi de 142 casos para cada 10.000 cães (IC 95%: 136 a 148).

O número de casos diferiu no decorrer dos anos estudados ( $X^2(5) = 149,5; p=0,00$ ). A maior taxa de incidência foi de 130 casos para cada 1.000 cães atendidos no ano de 2019 (IC 95%: 119 a 141), e a menor em 2016, 59 casos para cada 1.000 cães atendidos neste ano (IC 95%: 44 a 60).

## 4.2 O paciente com tumor

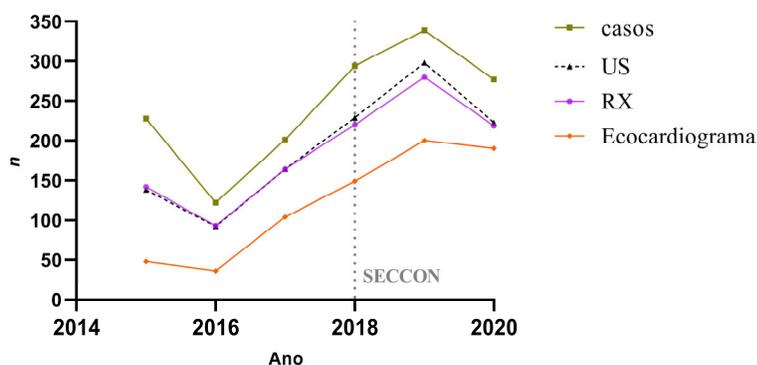
Dos 1461 cães diagnosticados com tumor, 26,6 % ( $n=389$ ) possuíam mais de um tipo histológico de tumor e 73,4 % ( $n=1072$ ) possuíam apenas um tipo histológico de tumor. Ao todo 1718 tumores foram diagnosticados por exame citopatológico e histopatológico, e 434 foram diagnosticados apenas por exame citopatológico.

As fêmeas representaram 77,9 % ( $n=1138$ ) dos animais e os machos, 22,1 % ( $n=323$ ). Vale ressaltar que nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada entre machos e fêmeas com o período estudado ( $X^2(5) = 10.89; p = 0,053$ ).

No presente estudo, 73,7% ( $n=1077$ ) dos cães com tumores foram submetidos a algum procedimento cirúrgico, sendo que a mastectomia correspondeu a 49,7 % ( $n=549$ ) das cirurgias.

Os exames de imagens realizados pelos cães com tumores foram raio-x (RX), ultrassonografia (US) e ecocardiograma (Figura 2). Quarenta e três vírgula dois por cento ( $n=632$ ) dos pacientes fizeram os três exames de imagem, 69,4% ( $n=1014$ ) realizaram apenas RX e US e 12,5% ( $n=184$ ) não fizeram nenhum exame de imagem.

**Figura 2** – Distribuição de exames de imagem (raio-x, ultrassonografia e ecocardiograma) realizados pelos cães diagnosticados com tumor, entre janeiro de 2015 e dezembro de 2020 no HV-UFU. Linha pontilhada vertical representa a abertura do SECCON em 2018.



Fonte: Elaborado pelo autor (2021)

### 4.2.1 Raça e porte

Cinquenta e dois por cento dos tumores ( $n=759$ ) foram observados em cães sem raça definida, enquanto os outros 48 % ( $n=702$ ) foram observados em cães com raça definida. Cães de pequeno porte foram os mais representativos (Tabela 4), sendo o Poodle a raça mais frequente, seguido do Pinscher (Tabela 5).

**Tabela 4**– Classificação por porte de 1461 cães diagnosticados com tumores no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2020.

<b>Porte (peso corporal em kg)</b>	<b>Frequência</b>	<b>%</b>
Pequeno (menos de 10 kg)	665	45.5
Médio (entre 10-25 kg)	545	97.3
Grande (entre 26-45 kg)	251	17.2
<b>Total</b>	<b>1461</b>	<b>100</b>

Fonte: **Elaborado pelo autor (2021)**

**Tabela 5** - Frequência das 12 raças mais comuns de um total de 38 raças diferentes no banco de dados.

<b>Raça</b>	<b>Frequência</b>	<b>%</b>
Mestiço (SRD)	759	52
Poodle	121	8.3
Pinscher	83	5.7
Dachshund	82	5.6
Shihtzu	71	4.9
American pitbull terrier	60	4.1
Labrador retriever	44	3
Yorkshire terrier	32	2.2
Cocker spaniel	26	1.8
Boxer	24	1.6
Lhasa apso	23	1.6
Maltês	19	1.3
Rottweiler	16	1.1
Outras raças	101	6.8
<b>Total</b>	<b>1461</b>	<b>100</b>

Fonte: **Elaborado pelo autor (2021)**

#### 4.2.2 Idade

A idade dos cães no momento do diagnóstico variou de 0 a 20 anos, a média de idade em que o tumor foi diagnosticado foi de  $9,60 \pm 3,48$  (média  $\pm$  DP) nas fêmeas e de  $9,52 \pm 3,61$  (média  $\pm$  DP) nos machos, não havendo diferença significativa na idade média de machos e fêmeas (teste T = -0,338,  $p=0,735$ ).

A média de idade de cães com neoplasias malignas ( $n: 1801$ ; média: 12,13; DP: 7.56) não diferiu da média de idade dos cães com neoplasias benignas ( $n: 351$ ; média: 11.40; DP: 6.28) (teste T = -1,920,  $p=0,055$ ).

A população com neoplasia foi dividida em quatro faixas etárias (0-4 anos; 5-8 anos; 9-12 anos; 13 ou mais anos de idade). Dez vírgula dois por cento ( $n=150$ ) dos animais não tiveram a idade informada no prontuário e foram excluídos desta análise. Quarenta vírgula sete por

cento dos tumores foram observados em cães entre 9-12 anos de idade no momento diagnóstico (Tabela 6).

**Tabela 6** – Classificação das idades em faixa etária de 1311 cães com tumores que continham a idade informada em prontuário analisado durante o período de janeiro de 2015 a dezembro de 2020.

<b>Faixa etária</b>	<b>Frequência</b>	<b>%</b>
0-4 anos de idade	114	8.7
5-8 anos de idade	378	28.8
9-12 anos de idade	534	40.7
13 ou mais anos de idade	285	21.7
<b>Total</b>	<b>1311</b>	<b>100</b>

Fonte: **Elaborado pelo autor (2021)**

#### 4.2.3 Condição de escore corporal, peso e estado reprodutivo

O peso médio dos cães no momento do diagnóstico de tumor foi significativamente diferente entre machos e fêmeas (teste T = 5,1,  $p = 0,000$ ). O peso médio das fêmeas foi de  $13,32 \pm 9,89$  (média  $\pm$  DP) e dos machos de  $17,41 \pm 11,56$  (média  $\pm$  DP).

Um total de 75 % ( $n=1096$ ) dos cães continham o escore corporal no prontuário, o qual variou de 1 a 9, e foi classificado da seguinte maneira: cães em subpeso (escores 1, 2 e 3/9), peso ideal (escores 4 e 5/9) e sobrepeso (escores 6,7,8 e 9/9) (FREEMAN et al., 2011).

Neste estudo 66,3 % (1368/2061) dos tumores foram diagnosticados em cães não castrados, sendo 84,7 % (1159/1368) malignos e 15,2 % (209/1368) benignos ( $X^2(1) = 4,734$ ;  $p = 0,030$ ). Interessantemente uma maior prevalência de sobrepeso foi encontrada em cães castrados (249/396; 62 %) se comparado aos não castrados (317/665; 47 %) ( $X^2(2) = 23,375$ ;  $p = 0,000$ ) (Tabela 7).

**Tabela 7** - Distribuição da condição corporal por estado reprodutivo.

		<b>Condição corporal</b>			<b>Total</b>
		<b>Sobrepeso</b>	<b>Subpeso</b>	<b>Ideal</b>	
<b>Castrado</b>	<b>SIM</b>	249	21	126	396
	<b>NÃO</b>	317	43	305	665
<b>Total</b>		<b>566</b>	<b>64</b>	<b>431</b>	<b>1061</b>

Fonte: **Elaborado pelo autor (2021)**

#### 4.3 Distribuição de diagnósticos

Os tumores malignos representaram 83,7 % ( $n=1801$ ) e os benignos 16,3% ( $n=351$ ) de um total de 2152 tumores. Foi encontrada associação significativa entre a classificação de

tumores em benignos e malignos com os seis anos estudados ( $X^2(5) = 18.9; p = 0,002$ ) (Tabela 8).

**Tabela 8.** Valor absoluto (n) e porcentagem (%) de tumores benignos e malignos diagnosticados entre janeiro de 2015 a dezembro de 2020, em cães atendidos no HV-UFU em Uberlândia – MG.

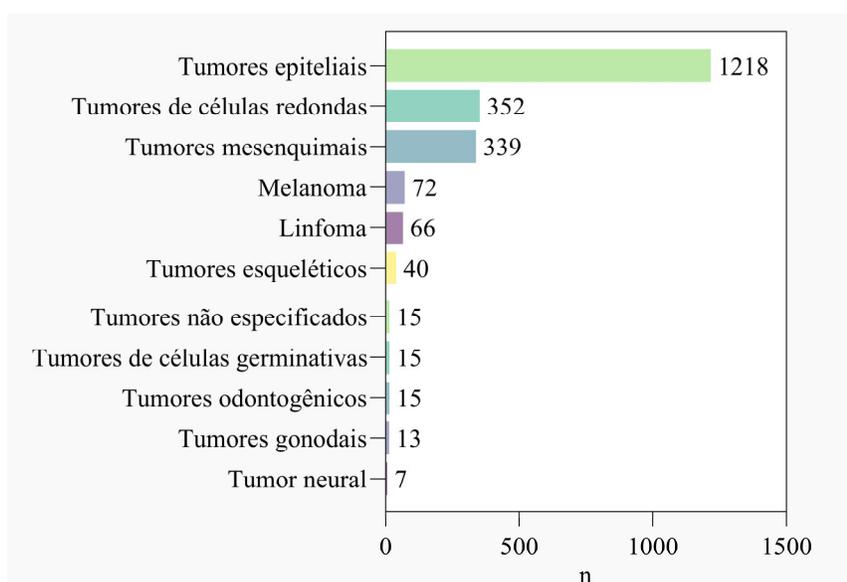
Tumor		2015		2016		2017		2018		2019		2020	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Tumor	Benigno	57	18.7	28	16.7	17	7.1	72	16.2	92	16.8	85	19.1
	Maligno	248	81.3	140	83.3	224	92.9	372	83.8	456	83.2	361	80.9
Total		305	100	168	100	241	100	444	100	548	100	446	100

Fonte: **Elaborado pelo autor (2021)**

O tumor benigno mais frequente foi o lipoma (66/351; 18,8%), seguido do hemangioma (42/351; 11,9%), enquanto as lesões malignas mais frequentes foram o mastocitoma (212/1801; 11,7%) e o carcinoma mamário em tumor misto (205/1801; 11,3%).

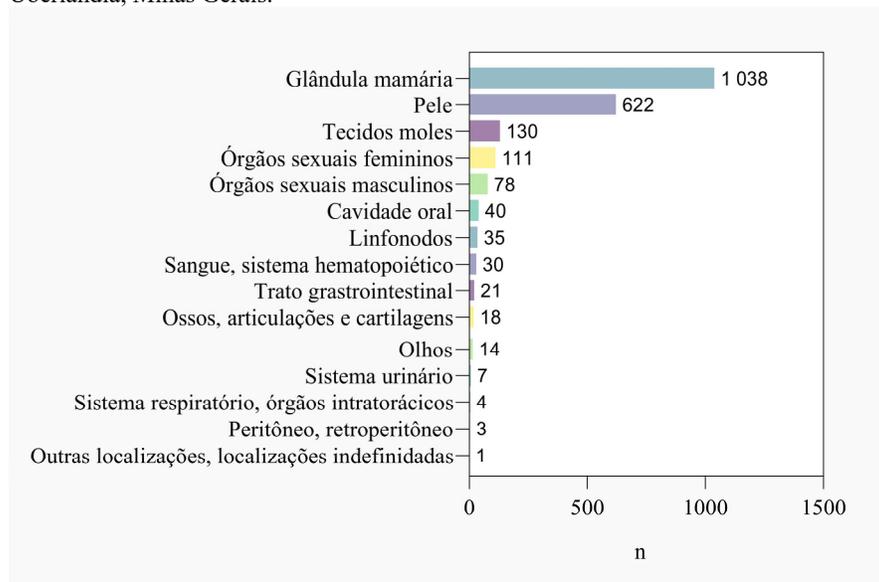
De acordo com os grupos de classificação geral, 56,5% (n=1218) dos tumores eram epiteliais, 16,3 % (n=352) tumores de células redondas e 15,7 % (n=339) dos tumores eram mesenquimais (Figura 3). A localização mais frequente foi mama (1038/2152; 48,2 %) seguida de pele (622/2152; 28,9%) (Figura 4).

**Figura 3** - Valores absolutos de diagnósticos agrupados de acordo com o CID-O-3. Um total de 2152 tumores diagnosticados em cães atendidos durante janeiro de 2015 a dezembro de 2020 no HV-UFU, Uberlândia, Minas Gerais.



Fonte: **Elaborado pelo autor (2021)**

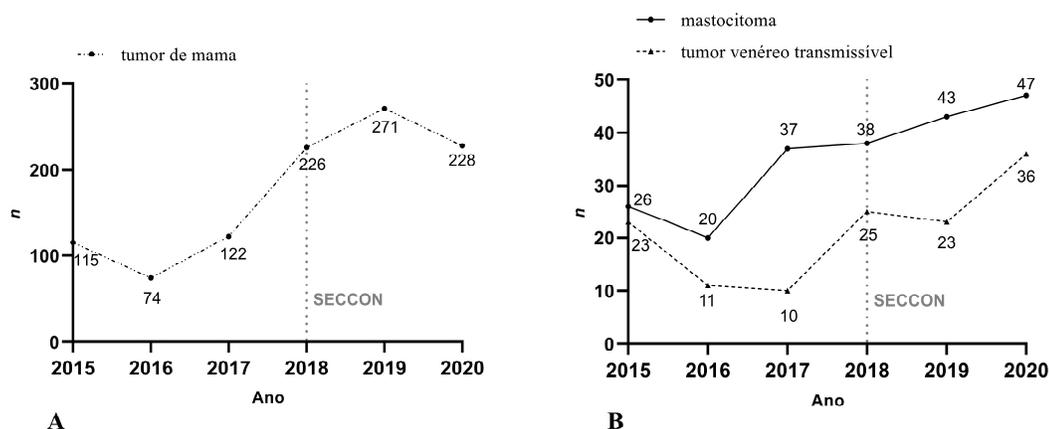
**Figura 4** - Distribuição absoluta de localização dos tumores de acordo com o CID-O-3. Um total de 2152 tumores diagnosticados em cães atendidos durante janeiro de 2015 a dezembro de 2020 no HV-UFU, Uberlândia, Minas Gerais.



Fonte: **Elaborado pelo autor (2021)**

Metástase a distância estava presente em 156 animais, sendo que 56,8 % ( $n=89$ ) eram de tumores primários localizados na mama. Considerando os diagnósticos únicos, o tumor mais frequente foi o mastocitoma, que representou 9,9% ( $n=212$ ) dos casos, seguido do carcinoma mamário em tumor misto ( $n=205$ ) e carcinoma complexo ( $n=142$ ). Já se consideramos todos os tumores mamários como um único grupo, esse foi o mais frequente, seguido do mastocitoma e tumor venéreo transmissível (Figura 5) (Tabela9).

**Figura 5** - Distribuição absoluta (n) de tumores entre 2015 e 2020: tumores mamários (A). mastocitoma e tumor venéreo transmissível (B)



Fonte: **Elaborado pelo autor (2021)**

**Tabela 9** – Distribuição absoluta e relativa (%) dos principais tumores diagnosticados. Os tumores localizados em glândula mamária foram considerados um grupo único, tumor mamário. E aqueles com baixa ocorrência foram agrupados em outros tumores.

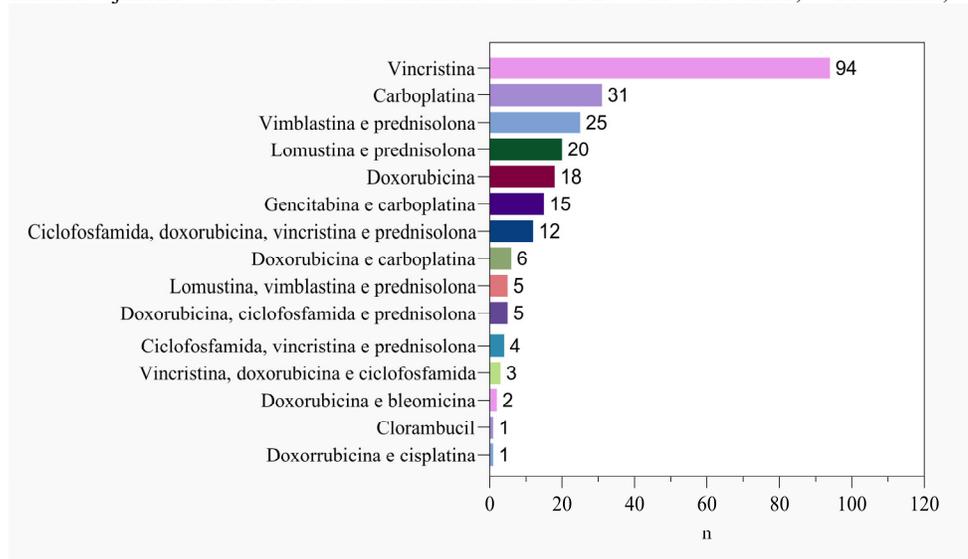
Diagnóstico	Frequência	%
Tumor mamário*	1038	48.45
Mastocitoma	212	9.90
Tumor venéreo transmissível	128	5.98
Hemangiossarcoma	102	4.76
Carcinoma de células escamosas	79	3.69
Melanoma	64	2.99
Lipoma	60	2.80
Hemangioma	32	1.49
Linfoma, SOE	31	1.45
Fibrossarcoma	24	1.12
Adenoma sebáceo	23	1.07
Linfoma cutâneo	16	0.75
Seminoma intratubular	14	0.65
Adenoma hepatoide	14	0.65
Carcinoma de células basais	13	0.61
Outros tumores	292	13.63
<b>Total</b>	<b>2142</b>	<b>100</b>

\*Agrupamento de todos os diagnósticos em mama; SOE: sem outras especificações.  
Fonte: **Elaborado pelo autor (2021)**.

#### 4.4 Tratamento

Dezenove por cento dos animais ( $n=287$ ) fizeram uma ou mais sessões de quimioterapia. A quimioterapia convencional foi a mais frequente ( $n=236$ ) seguida da metronômica ( $n=31$ ), e apenas 16 animais fizeram a associação da quimioterapia convencional e metronômica. O protocolo de quimioterapia convencional mais utilizado foi a Vincristina (Figura 6).

**Figura 6** - Protocolos de quimioterapia convencional utilizados em 236 de um total de 1461 cães com tumores, durante janeiro de 2015 a dezembro de 2020 no HV-UFU, Uberlândia, Minas Gerais.



Fonte: Elaborado pelo autor (2021)

## 5 Discussão

A abertura do setor de oncologia foi um marco no tratamento do câncer na região do estudo. Apesar de estar em funcionamento há apenas três anos, a mudança já é visível, e novos caminhos começam a ser seguidos. A implantação de um setor dessa magnitude demanda tempo e colaboração de todos os envolvidos. O hospital do estudo possui uma gama diversificada de tutores que procuram atendimento, oferece oportunidades de tratamento para muitos animais e tem permitido que a oncologia amplie seus horizontes e se torne mais acessível.

A taxa de incidência anual de tumores aumentou a cada ano, com exceção do ano de 2020 que sofreu uma leve queda, essa diminuição observada se deve principalmente ao impacto da pandemia de COVID-19 que afetou o setor diretamente, o HV-UFU reduziu o atendimento apenas para casos de urgência e emergência durante os primeiros meses de 2020, sendo que cirurgias consideradas eletivas foram adiadas.

A comparação de índices em estudos de tumores em cães é dificultada pela existência de diferentes métodos de amostragem, mas no geral o índice de malignidade encontrado no presente estudo de 83% é bem superior ao que tem sido relatado na literatura, como de 51 % de malignidade relatado por Vascellari et al. (2009), de 38 % por Bronden et al. (2010) e 47% foi encontrado por Gruntzig et al. (2016) em um estudo de registro de câncer em cães na Suíça.

A distribuição de casos em nosso registro está de acordo com a literatura. As neoplasias malignas mais prevalentes foram tumores mamários e mastocitoma. As localizações mais frequentes foram glândula mamária, pele e tecidos moles, conforme observado em estudos anteriores (BAIONI et al., 2017; BRØNDEN et al., 2010).

As fêmeas foram a maioria neste trabalho, um estudo semelhante encontrou uma incidência de tumores em fêmeas três vezes maior do que nos machos (MERLO et al., 2008).

O risco de desenvolver câncer em geral aumenta com a idade, e a maioria dos cães estão entre 9 e 11 anos de idade no momento do diagnóstico (RUPLE; BONNETT; PAGE, 2019; SMITH, 2014). Neste estudo, a média de idade foi de 9,59 anos, semelhante aos resultados de outros estudos (CARNIO et al., 2020; GRÜNTZIG et al., 2015; SCHNEIDER, 1970). A idade avançada como fator de risco para alguns tumores pode ser explicada pela seleção crônica de células que acumulam mutações estocasticamente durante a replicação celular normal, levando à transformação maligna ao longo do tempo (ARGYLE; KHANNA; GIANCRISTOFARO, 2020). Ou seja, o risco replicativo demonstra a forte associação entre câncer e idade avançada em cães, conforme encontrado em nosso estudo.

Os dados deste estudo mostram que os cães de pequeno porte (menores de 10kg) são mais afetados por tumores. Esses resultados estão de acordo com estudos anteriores, que demonstram maior mortalidade por câncer em cães de raças menores (FLEMING; CREEVY; PROMISLOW, 2011; GRÜNTZIG et al., 2016). É provável que cães menores vivem mais do que os maiores, tornando-os mais suscetíveis ao câncer. Consequentemente, quanto mais longa a vida do cão, maiores são as chances de desenvolver um tumor, visto que a velhice é um importante fator de risco para muitas neoplasias (GALIS et al., 2007; GREER; CANTERBERRY; MURPHY, 2007; LI et al., 1996).

O diagnóstico de câncer normalmente inclui a avaliação por citopatologia, histopatologia ou ambas. A identificação da metástase também é necessária para o estadiamento do tumor e prognóstico. Exames de imagem, especialmente raio-x e ultrassom, são essenciais durante a pesquisa de metástases (BRØNDEN et al., 2010b; LONDON; THAMM, 2020; RUPLE; BONNETT; PAGE, 2019).

No período do estudo houve um aumento substancial desses exames. A realização de ultrassom aumentou 62% e de raio-x 54%, entre 2015 e 2020, contra apenas 21% de aumento no número de casos de tumores no mesmo período. Esse aumento ocorreu principalmente a partir da abertura de um centro especializado em tratamento oncológico animal, o SECCON, demonstrando que os casos de câncer passaram a ser tratados de forma mais especializada.

Mesmo com o aumento dos exames de triagem, eles ainda são inferiores ao número de neoplasias malignas. Uma casuísta ideal seria que todos os casos de câncer realizassem pesquisas de metástases para o correto estadiamento e planejamento do tratamento. Vários fatores estão envolvidos na ausência de um planejamento adequado. Durante o manuseio dos prontuários os principais observados foram: recusa do tutor em fazer exames de imagem, incapacidade financeira, não comparecimento nos retornos agendados e alguns casos em que o veterinário não solicitou os exames.

Outra informação crucial para o estadiamento e graduação da doença foi o envolvimento dos linfonodos regionais (GRAY et al., 2020; VAIL; THAMM; LIPTAK, 2020). Neste estudo, 90,6% dos animais não possuíam informações linfonodos regionais no prontuário médico, isso pode ter ocorrido por não envio do linfonodo com a amostra ou a não análise pelo laboratório de histopatologia, ou ainda a não solicitação pelo médico veterinário responsável.

A quimioterapia metronômica oral envolve a administração de um agente quimioterápico na menor dose biologicamente eficaz e em intervalos regulares e mais frequentes. Essa modalidade produz resultados satisfatórios, preservando a imunidade antitumoral, diminuindo a indução de resistência terapêutica, e não produz a mesma toxicidade observada na terapia convencional (KAREVA; WAXMAN; LAKKA KLEMENT, 2015).

A quimioterapia metronômica esteve presente em baixa frequência em nosso estudo e não podemos explicar esses resultados. Porém, criamos um alerta para que esses dados sejam estudados com maior profundidade e possibilitem fazer recomendações mais adequadas para cada caso.

Estudos epidemiológicos de câncer em animais são difíceis de serem realizados devido à ausência de um registro internacional dessa doença e falta de diretrizes para coleta de dados e métodos de análises, o que leva a diferenças nos resultados (BRØNDEN; FLAGSTAD; KRISTENSEN, 2007).

As principais limitações deste estudo estão ligadas à natureza retrospectiva dos dados e heterogeneidade dos diagnósticos quanto à classificação dos tumores. Ao longo dos cinco anos, vários patologistas fizeram as avaliações, às vezes não seguindo o mesmo padrão de classificação, tornando difícil comparar intimamente os diagnósticos em suas graduações e fatores prognósticos. Para superar essa limitação, foi utilizado o CID-O, mantendo um diagnóstico mais geral. E com isso, conseguiu-se classificar os tumores e analisar a incidência de cada um na população estudada.

## **6 Conclusão**

Os achados deste trabalho apoiam a conclusão de que, em cães, o câncer é um grande problema de saúde e está aumentando, tornando essenciais novas pesquisas em oncologia. Os dados aqui obtidos criam uma oportunidade única para se elucidar os principais fatores envolvidos no desenvolvimento de câncer em cães e permitir um diagnóstico precoce bem como estratégias de prevenção.

## 7 Referências

- ANDRADE, R. L. F. S. et al. Tumores de cães e gatos diagnosticados no semiárido da Paraíba. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 32, n. 10, p. 1037–1040, out. 2012. <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2012001000016>
- ARGYLE, D. J.; KHANNA, C.; GIANCRISTOFARO, N. Tumor Biology and Metastasis. In: VAIL, D. M. **Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology**. Sixth edition ed. Edinburgh ; New York: Elsevier, 2020. p. 36–60. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-59496-7.00002-5>
- BAIONI, E. et al. Estimating canine cancer incidence: findings from a population-based tumour registry in northwestern Italy. **BMC Veterinary Research**, v. 13, n. 1, p. 203, dez. 2017. <https://doi.org/10.1186/s12917-017-1126-0>
- BENTUBO, H. D. L. et al. Expectativa de vida e causas de morte em cães na área metropolitana de São Paulo (Brasil). **Ciência Rural**, v. 37, n. 4, p. 1021–1026, ago. 2007. <https://doi.org/10.1590/S0103-84782007000400016>
- BODDY, A. M.; HARRISON, T. M.; ABEGGLEN, L. M. Comparative Oncology: New Insights into an Ancient Disease. **iScience**, v. 23, n. 8, p. 101373, ago. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101373>
- BRØNDEN, L. B. et al. Data from the Danish veterinary cancer registry on the occurrence and distribution of neoplasms in dogs in Denmark. **The Veterinary Record**, v. 166, n. 19, p. 586–590, 8 maio 2010. <https://doi.org/10.1136/vr.b4808>
- BRØNDEN, L. B.; FLAGSTAD, A.; KRISTENSEN, A. T. Veterinary cancer registries in companion animal cancer: a review. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 5, n. 3, p. 133–144, set. 2007. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2007.00126.x>
- CARNIO, A. et al. Evaluation of intrinsic and extrinsic risk factors for dog visceral hemangiosarcoma: A retrospective case-control study register-based in Lazio region, Italy. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 181, p. 105074, ago. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2020.105074>
- CURTIN, S. C. Trends in Cancer and Heart Disease Death Rates Among Adults Aged 45–64: United States, 1999–2017. **Trends in Cancer and Heart Disease Death Rates Among Adults Aged 45–64: United States, 1999–2017**, v. 68, n. 5, p. 9, 2019.
- DAVIS, B. W.; OSTRANDER, E. A. Domestic Dogs and Cancer Research: A Breed-Based Genomics Approach. **ILAR Journal**, v. 55, n. 1, p. 59–68, 1 jan. 2014. <https://doi.org/10.1093/ilar/ilu017>
- DE NARDI, A. B. et al. Prevalência de neoplasias e modalidades de tratamentos em cães, atendidos no hospital veterinário da universidade federal do paran . **Archives of Veterinary Science**, v. 7, n. 2, 31 dez. 2002. <https://doi.org/10.5380/avs.v7i2.3977>
- EGENVALL, A. et al. Incidence of and survival after mammary tumors in a population of over 80,000 insured female dogs in Sweden from 1995 to 2002. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 69, n. 1–2, p. 109–127, jun. 2005. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2005.01.014>

FENGER, J. M.; LONDON, C. A.; KISSEBERTH, W. C. Canine Osteosarcoma: A Naturally Occurring Disease to Inform Pediatric Oncology. **ILAR Journal**, v. 55, n. 1, p. 69–85, 1 jan. 2014. <https://doi.org/10.1093/ilar/ilu009>

FIGHERA, R. A. et al. Causas de morte e razões para eutanásia de cães da Mesorregião do Centro Ocidental Rio-Grandense (1965-2004). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 28, n. 4, p. 223–230, abr. 2008a. <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2008000400005>

FLEMING, J. M.; CREEVY, K. E.; PROMISLOW, D. E. L. Mortality in North American Dogs from 1984 to 2004: An Investigation into Age-, Size-, and Breed-Related Causes of Death: Mortality of Dogs in North America. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 25, n. 2, p. 187–198, mar. 2011. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.0695.x>

FRIEDMAN, E.; KRAUSE-PARELLO, C. A. Companion animals and human health: benefits, challenges, and the road ahead for human–animal interaction: -EN- -FR- Les animaux de compagnie et la santé humaine : effets bénéfiques, difficultés et perspectives d’avenir de l’interaction humains–animaux -ES- Animales de compañía y salud humana: beneficios, problemas y rumbo futuro de la relación entre humanos y animales. **Revue Scientifique et Technique de l’OIE**, v. 37, n. 1, p. 71–82, 1 abr. 2018. <https://doi.org/10.20506/rst.37.1.2741>

FRITZ, A. et al. **International classification of diseases for oncology (CID-O) – 3rd edition, 1st revision**. 3. ed. Geneva: World Health Organization, 2013.

GALIS, F. et al. Do large dogs die young? **Journal of Experimental Zoology Part B: Molecular and Developmental Evolution**, v. 308B, n. 2, p. 119–126, 15 mar. 2007. <https://doi.org/10.1002/jez.b.21116>

GARDEN, O. A. et al. Companion animals in comparative oncology: One Medicine in action. **The Veterinary Journal**, v. 240, p. 6–13, out. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.08.008>

GRAY, M. et al. Naturally-Occurring Canine Mammary Tumors as a Translational Model for Human Breast Cancer. **Frontiers in Oncology**, v. 10, p. 617, 28 abr. 2020. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00617>

GRÜNTZIG, K. et al. The Swiss Canine Cancer Registry: A Retrospective Study on the Occurrence of Tumours in Dogs in Switzerland from 1955 to 2008. **Journal of Comparative Pathology**, v. 152, n. 2–3, p. 161–171, fev. 2015. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2015.02.005>

GRÜNTZIG, K. et al. Swiss Canine Cancer Registry 1955–2008: Occurrence of the Most Common Tumour Diagnoses and Influence of Age, Breed, Body Size, Sex and Neutering Status on Tumour Development. **Journal of Comparative Pathology**, v. 155, n. 2–3, p. 156–170, ago. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2016.05.011>

HANSEN, K.; KHANNA, C. Spontaneous and genetically engineered animal models. **European Journal of Cancer**, v. 40, n. 6, p. 858–880, abr. 2004. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2003.11.031>

HARDING, M. C. et al. Transitions From Heart Disease to Cancer as the Leading Cause of Death in US States, 1999–2016. **Preventing Chronic Disease**, v. 15, p. 180151, 13 dez. 2018. <https://doi.org/10.5888/pcd15.180151>

- HUGHES, M. J. et al. Companion Animals and Health in Older Populations: A Systematic Review. **Clinical Gerontologist**, v. 43, n. 4, p. 365–377, 3 jul. 2020. <https://doi.org/10.1080/07317115.2019.1650863>
- KAREVA, I.; WAXMAN, D. J.; LAKKA KLEMENT, G. Metronomic chemotherapy: An attractive alternative to maximum tolerated dose therapy that can activate anti-tumor immunity and minimize therapeutic resistance. **Cancer Letters**, v. 358, n. 2, p. 100–106, mar. 2015. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2014.12.039>
- KIKUSUI, T. et al. Endocrine Regulations in Human–Dog Coexistence through Domestication. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 30, n. 11, p. 793–806, nov. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.09.002>
- KIM, T.-M. et al. Cross-species oncogenic signatures of breast cancer in canine mammary tumors. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, p. 3616, dez. 2020. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17458-0>
- LI, Y. et al. Cellular Proliferative Capacity and Life Span in Small and Large Dogs. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 51A, n. 6, p. B403–B408, 1 nov. 1996. <https://doi.org/10.1093/gerona/51A.6.B403>
- LONDON, C. A.; THAMM, D. H. Mast Cell Tumors. In: VAIL, D. M. **Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology**. Sixth edition ed. Edinburgh ; New York: Elsevier, 2020. p. 382–403. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-59496-7.00021-9>
- MACEWEN, E. G. Spontaneous tumors in dogs and cats: Models for the study of cancer biology and treatment. **CANCER AND METASTASIS REVIEW**, v. 9, n. 2, p. 125–136, set. 1990. <https://doi.org/10.1007/BF00046339>
- MACVEAN, D. W. et al. Frequency of Canine and Feline Tumors in a Defined Population. **Veterinary Pathology**, v. 15, n. 6, p. 700–715, nov. 1978. <https://doi.org/10.1177/030098587801500602>
- MANUALI, E. et al. A web-based tumor registration system for a regional Canine Cancer Registry in Umbria, central Italy. **Annali dell'Istituto Superiore Di Sanita**, v. 55, n. 4, p. 357–362, dez. 2019. [https://doi.org/10.4415/ANN\\_19\\_04\\_09](https://doi.org/10.4415/ANN_19_04_09)
- MERLO, D. F. et al. Cancer Incidence in Pet Dogs: Findings of the Animal Tumor Registry of Genoa, Italy. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, n. 4, p. 976–984, jul. 2008. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0133.x>
- MORELLO, E.; MARTANO, M.; BURACCO, P. Biology, diagnosis and treatment of canine appendicular osteosarcoma: Similarities and differences with human osteosarcoma. **The Veterinary Journal**, v. 189, n. 3, p. 268–277, set. 2011. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2010.08.014>
- PANG, L. Y.; ARGYLE, D. J. Using naturally occurring tumours in dogs and cats to study telomerase and cancer stem cell biology. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease**, v. 1792, n. 4, p. 380–391, abr. 2009. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2009.02.010>
- PINHO, S. S. et al. Canine tumors: a spontaneous animal model of human carcinogenesis. **Translational Research**, v. 159, n. 3, p. 165–172, mar. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2011.11.005>

RADITIC, D. M.; BARTGES, J. W. Evidence-based Integrative Medicine in Clinical Veterinary Oncology. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 44, n. 5, p. 831–853, set. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2014.06.002>

ROYAL CANIN. **The dog encyclopedia**. Paris: Aniwa Publishing, 2005.

RUPLE, A.; BONNETT, B. N.; PAGE, R. L. Epidemiology and the Evidence-Based Medicine Approach. In: VAIL, D. M. **Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology**. Sixth edition ed. Edinburgh ; New York: Elsevier, 2020. p. 81–97. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-59496-7.00004-9>

SANTOS, T. R. DOS. **Implantação do serviço de oncologia veterinária no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia**. Doutorado em Ciências Veterinárias—Uberlândia: Universidade Federal de Uberlândia, 18 maio 2018.

SCHNEIDER, R. Comparison of age, sex, and incidence rates in human and canine breast cancer. **Cancer**, v. 26, n. 2, p. 419–426, ago. 1970. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197008\)26:2<419::AID-CNCR2820260225>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197008)26:2<419::AID-CNCR2820260225>3.0.CO;2-U)

SMITH, A. N. The Role of Neutering in Cancer Development. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 44, n. 5, p. 965–975, set. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2014.06.003>

TOMASETTI, C.; VOGELSTEIN, B. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions. **Science**, v. 347, n. 6217, p. 78–81, 2 jan. 2015. <https://doi.org/10.1126/science.1260825>

TOWNSEND, N. et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. **European Heart Journal**, v. 37, n. 42, p. 3232–3245, 7 nov. 2016. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw334>

TRAPP, S. M. et al. Causas de óbito e razões para eutanásia em uma população hospitalar de cães e gatos. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 47, n. 5, p. 395, 1 out. 2010. <https://doi.org/10.11606/issn.1678-4456.bjvras.2010.26821>

ÜSTÜN, T. B. International Classification Systems for Health. In: **International Encyclopedia of Public Health**. Geneva, Switzerland. Elsevier, 2017. p. 304–311. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803678-5.00237-X>

VAIL, D. M.; MACEWEN, E. G. Spontaneously Occurring Tumors of Companion Animals as Models for Human Cancer. **Cancer Investigation**, v. 18, n. 8, p. 781–792, jan. 2000. <https://doi.org/10.3109/07357900009012210>

VAIL, D. M.; THAMM, D. H.; LIPTAK, J. M. The Etiology of Cancer. In: VAIL, D. M. **Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology**. Sixth edition ed. Edinburgh ; New York: Elsevier, 2020. p. 1–35. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-59496-7.00001-3>

VALDIVIA, G. et al. From Conventional to Precision Therapy in Canine Mammary Cancer: A Comprehensive Review. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 8, p. 623800, 17 fev. 2021. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.623800>

VMDB. The Veterinary Medical Databases. Disponível em: <https://vmdb.org/>. Acesso em: 01/11/2021.

WANG, G.-D. et al. Out of southern East Asia: the natural history of domestic dogs across the world. **Cell Research**, v. 26, n. 1, p. 21–33, jan. 2016. <https://doi.org/10.1038/cr.2015.147>

WELLER, R. EPIDEMIOLOGY, ETIOLOGY, AND PUBLIC HEALTH. In: **Veterinary Oncology Secrets**. Philadelphia Elsevier, 2001. p. 1–3. <https://doi.org/10.1016/B978-1-56053-416-7.50005-1>

WELLS, D. L. Domestic dogs and human health: An overview. **British Journal of Health Psychology**, v. 12, n. 1, p. 145–156, fev. 2007. <https://doi.org/10.1348/135910706X103284>

WYNNE, C. D. L. The Indispensable Dog. **Frontiers in Psychology**, v. 12, p. 656529, 26 jul. 2021. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.656529>

# Capítulo 2

Título 2: Avaliação de fatores de risco para o câncer de mama e o mastocitoma em cães: um estudo caso controle retrospectivo em Uberlândia, Minas Gerais, Brasil.

## **1 Introdução**

O aumento na incidência de câncer em cães representa uma preocupação crescente na medicina veterinária. Concomitantemente cresce a demanda por uma compreensão dos mecanismos envolvidos no desenvolvimento do câncer nesses animais.

Esforços têm sido dirigidos para prevenção e diagnóstico precoce da doença. Nesse sentido fizemos uma grande análise estatística retrospectiva para identificar fatores de risco para o desenvolvimento do mastocitoma e do tumor mamário em cães.

### **1.1 Tumor de mama**

O câncer é uma das principais causas de morte em cães, e o tumor de glândula mamária, o mais comum em cadelas não castradas, representa de 50 a 70 % dos diagnósticos (BRØNDEN et al., 2010; CANADAS et al., 2019; EGENVALL et al., 2005; MERLO et al., 2008; SALAS et al., 2015). A incidência de tumores de mama em cães varia de acordo com o lugar e características da população, sendo menor em países que adotam a prática de OSH precoce (SORENMO; WORLEY; ZAPPULLI, 2020). Com uma incidência anual aproximada de 200 casos para cada 100 mil cães e um índice de malignidade superior a 50 %, o câncer de mama canino, assim como o humano representa uma importante questão de saúde mundial (GRÜNTZIG et al., 2015; MERLO et al., 2008; SALAS et al., 2015; VASCELLARI et al., 2016).

As semelhanças existentes entre o câncer de mama canino e humano, fazem dos cães um excelente modelo para o estudo do câncer de mama humano. O Comportamento clínico, características histopatológicas e moleculares são semelhantes entre as duas espécies, conseqüentemente têm ocorrido um aumento no número de estudos com o modelo canino, que possam beneficiar ambas as espécies (AMIRKHANI NAMAGERDI et al., 2020; LIU et al., 2014; MARKKANEN, 2019; OWEN, 1980; SORENMO; WORLEY; ZAPPULLI, 2020).

#### **1.1.1 Fatores de risco**

A etiologia do câncer de mama é multifatorial e fatores epidemiológicos são considerados importantes fatores de risco para o câncer de mama canino. Idade, estado reprodutivo e raça são consistentemente associados com um maior risco para o câncer de mama em cães, enquanto alimentação e obesidade são associadas em menor grau (SORENMO; WORLEY; ZAPPULLI, 2020).

### **1.1.1.1 Idade**

A idade é um dos fatores de riscos mais importantes para o desenvolvimento do câncer de mama, cães de meia-idade e idosos são os mais afetados. O risco aumenta com o avançar da idade e torna-se significativo após oito anos de idade (DORN et al., 1968; SCHNEIDER, 1970; SORENMO et al., 2011; TAYLOR; WILLIAMS; MAYS, 1976). Esse pico de incidência pode ser diferente entre as várias raças, visto que, raças maiores possuem uma expectativa de vida menor e tendem a ser mais jovens no momento do diagnóstico (EGENVALL et al., 2005; GREER; CANTERBERRY; MURPHY, 2007).

Apesar da variação na expectativa de vida das diferentes raças, o pico de ocorrência do tumor de mama está entre 7 e 11 anos de idade, sendo que a idade média de cães com tumores malignos é maior do que a de cães com tumores benignos (DORN et al., 1968; SCHNEIDER, 1970; SORENMO et al., 2009). O risco replicativo está presente e aumenta com a idade, gerando uma forte correlação entre idade avançada e câncer, demonstrando que o risco replicativo é responsável por uma grande parcela de câncer em cães (SORENMO; WORLEY; ZAPPULLI, 2020).

### **1.1.1.2 Raça e susceptibilidade genética**

A seleção natural, presente na evolução das espécies, foi substituída pela seleção artificial em cães de raça pura, visando a forma e não a função, dando pouca chance de adaptação para o restante do genoma animal, resultando em centenas de raças únicas (LARSON et al., 2012). Apesar da variedade de raças, a diversidade genética dentro de qualquer raça é menor do que a espécie como um todo, estima-se que a formação da raça resultou em uma perda de 35% da diversidade de nucleotídeos. (CADIEU; OSTRANDER, 2007; PARKER; SHEARIN; OSTRANDER, 2010).

Os padrões exigidos dentro de cada raça, associado ao uso comum de reprodutores e práticas de endogamia, fazem com que cada raça seja uma população fechada em termos de fluxo gênico. Essa pouca diversidade genética aumenta o risco de várias doenças, incluindo o câncer, já que alelos de risco vão sendo acumulados em determinadas raças ao longo dos anos (MOCHIZUKI et al., 2017; OSTRANDER; DREGER; EVANS, 2019).

Em mulheres vários genes associados a predisposição ao câncer de mama já foram identificados, como os genes BRCA1 e BRCA2. Esses mesmos genes foram também identificados em cães, sendo associados ao maior risco de câncer de mama canino, assim como o humano (RIVERA et al., 2009).

O câncer de mama pode acometer cães com raça bem como os mestiços. Entretanto é mais comumente relatado em cães de raça pura e de menor porte (DORN et al., 1968; GRÜNTZIG et al., 2016; SORENMO et al., 2011). Existe uma discrepância na literatura quanto as raças mais acometidas, a depender do local e população analisada, mas no geral a raça costuma ser um fator de risco para o câncer de mama e algumas raças como Yorkshire terrier, Maltês e Shih Tzu são mais frequentemente associadas com um maior risco para tumores mamários (BURRAI et al., 2020; SORENMO; WORLEY; ZAPPULLI, 2020).

### **1.1.1.3 Exposição hormonal**

A etiologia hormonal já está bem definida para o tumor de mama em cães. Um estudo epidemiológico de tumores de mama mostrou que cadelas castradas antes do primeiro ciclo estral possuem 0,5% de risco de desenvolver câncer de mama ao longo da vida, as castradas antes do segundo ciclo possuem um risco de 8% e aquelas castradas após 2 ou mais ciclos, possuem um risco de 26%, após esse período o risco é similar ao de cadelas não castradas, sendo a idade de castração limite para se obter o benefício por volta dos 2,5 anos de idade (SCHNEIDER, 1969).

A exposição a hormônios sexuais desempenha um papel importante no desenvolvimento do epitélio mamário. A glândula mamária canina normal e neoplásica apresenta receptores hormonais, tanto de estrógeno (RE) quanto progesterona (PR). Os estrógenos atuam através de receptores na proliferação do epitélio mamário, além disso, possuem efeito genotóxico direto pelo aumento das taxas de mutação, e indução de aneuploidia, desempenhando um papel importante na carcinogênese (OKOH; DEORAJ; ROY, 2011; REHM; STANISLAUS; WILLIAMS, 2007; RUPLE; BONNETT; PAGE, 2020; RUSSO; RUSSO, 2006; SALAS et al., 2015; YU, 2002).

Sabe-se que o sistema imune dos animais também expressa receptores para os esteroides sexuais e que eles são importantes na manutenção da saúde como um todo, e cadelas castradas possuem um risco significativamente maior de desenvolver algumas doenças, como: dermatite atópica, hipotireoidismo, doença inflamatória intestinal, hiperadrenocorticismo e lúpus (SUNDBURG et al., 2016).

## **1.2 Mastocitoma**

Mastocitoma é uma proliferação neoplásica maligna de mastócitos e representa o tumor de pele mais comum em cães (BLACKWOOD et al., 2012; HAUCK; OBLAK, 2020; LONDON; THAMM, 2020; TAMLIN et al., 2020). Pode ser de origem cutânea ou visceral. A

forma visceral, também denominada de mastocitose sistêmica, é rara e de prognóstico grave, normalmente precedida por uma lesão primária agressiva (BLACKWOOD et al., 2012; MOIRANO et al., 2018).

Cães mais velhos são mais afetados, mas ocasionalmente tem sido relatado em cães jovens. Não há predileção aparente por sexo. As suscetibilidades genéticas e raciais são descritas na literatura como fatores de riscos importantes para o mastocitoma. Cães mestiços são frequentemente acometidos, entretanto algumas raças puras são associadas ao maior risco de mastocitoma, como Boxer, Pugs, Pit bull e Retrievers (BLACKWOOD et al., 2012; LONDON; THAMM, 2020; MOIRANO et al., 2018; RIGAS et al., 2020).

O mastocitoma visualmente pode se parecer com qualquer outra lesão de pele, e qualquer lesão irá se beneficiar de uma citologia. O mastocitoma pode ser diagnosticado inicialmente por citologia de aspiração por agulha fina e uma coloração rápida, que pode ser feito na maioria dos consultórios, achando um resultado preciso em 96% dos casos (BAKER-GABB; HUNT; FRANCE, 2003; BLACKWOOD et al., 2012; BRØNDEN; ERIKSEN; KRISTENSEN, 2010; LONDON; THAMM, 2019).

## **2 Objetivos**

### **2.1 Objetivo Geral**

Realizar uma análise estatística retrospectiva para identificar possíveis fatores de risco para o câncer de mama e o mastocitoma canino.

### **2.2 Objetivos específicos**

- a) Analisar fatores epidemiológicos como: peso, idade, raça, estado reprodutivo, escore corporal, alimentação, moradia e acesso a rua;
- b) Construir um modelo de regressão para predição do câncer de mama em cães;
- c) Construir um modelo de regressão capaz de prever risco do mastocitoma canino.

## **3 Materiais e métodos**

### **3.1 Design de estudo**

Foi realizado um estudo caso controle retrospectivo baseado em registro. A amostragem populacional foi feita a partir dos dados obtidos no Capítulo 1 deste trabalho. Utilizando o banco de dados por animal, aquele em que cada animal é inserido apenas uma vez no sistema, criamos uma variável binária para tumor de mama (sim/não) e uma variável binária para mastocitoma (sim/não). Para análise dos fatores de risco para o tumor de mama, foram incluídos somente resultados confirmados por histopatológico.

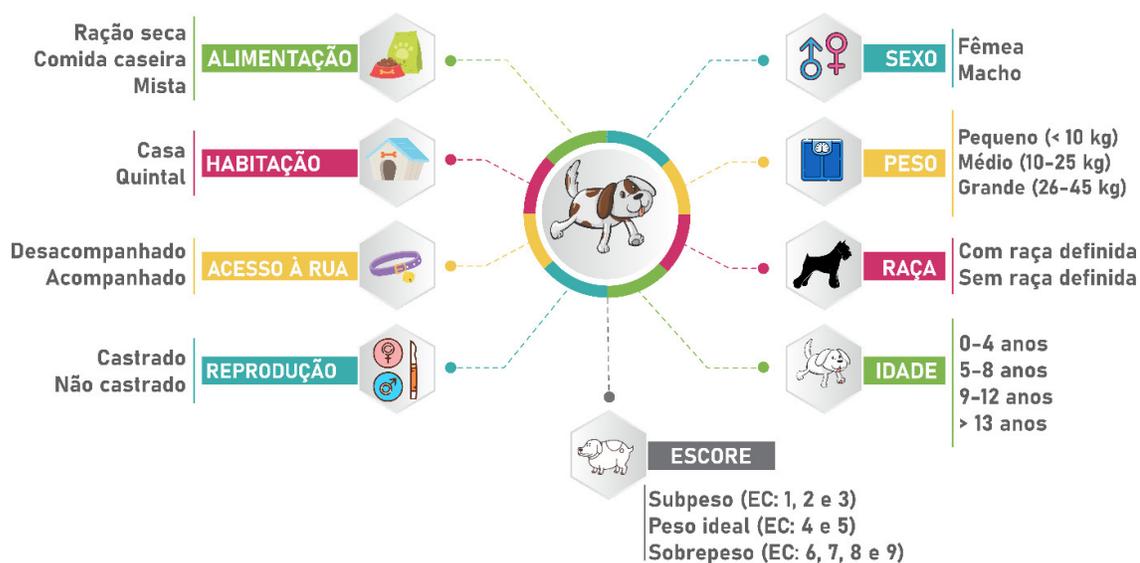
### 3.2 Análise estatística

A análise estatística dos dados foi realizada através do software Statistical Package for the Social Sciences, versão 26.0 (SPSS, Chicago, EUA). O teste T de Student foi utilizado para realizar a análise das variáveis contínuas. Teste de Shapiro Wilk foi utilizado para testar a normalidade quando necessário. Teste U de Mann-Whitney foi utilizado como teste não paramétrico e o teste do qui-quadrado ( $X^2$ ) ou Fisher para as variáveis categóricas.

Dez variáveis foram analisadas como possíveis fatores de risco (Figura 1): peso e idade, como variáveis contínuas e um conjunto de variáveis categóricas: sexo, raça, porte (pequeno, médio e grande), estado reprodutivo (castrado e não castrado), escore corporal (subpeso, peso ideal, sobrepeso) hábito nutricional (apenas ração seca; ração e comida caseira; apenas comida caseira), habitação (dentro de casa, quando a maior parte do tempo era no interior da casa; quintal quando a maior parte do tempo o animal passava fora de casa) e acesso a rua (sim para quando tem acesso a rua desacompanhado).

Para fins estatísticos, a variável idade foi categorizada em classes (0-4 anos; 5-8 anos; 9-12 anos e > 13 anos) e a variável escore corporal (1 a 9) foi classificada em três categorias, subpeso (escores 1, 2 e 3), peso ideal (escores 4 e 5) e sobrepeso (escores 6, 7, 8 e 9) (FREEMAN et al., 2011).

**Figura 1** - Esquema das características intrínsecas e ambientais, extraídas dos prontuários de 1461 cães com tumores atendidos no HV-UFU entre janeiro de 2015 a dezembro de 2020.



Fonte: Elaborado pelo autor (2021)

Inicialmente os resultados foram descritos utilizando média e desvio padrão para as variáveis contínuas e tabela de frequência para as categóricas.

Para analisar os fatores de risco para um tipo específico de tumor, foi feita uma análise univariada por teste de t/Mann-Whitney ou teste de qui-quadrado/Fisher's. Os resultados significativos foram inseridos em um modelo de regressão logística binária *forward* para avaliar a força de associação da ocorrência do tumor e cada fator de risco potencial. Resultados com ORs diferentes de 1,00 e  $p < 0,25$  foram considerados como significativos na construção do modelo de predição (HOSMER; LEMESHON, 1989).

## **4 Resultados**

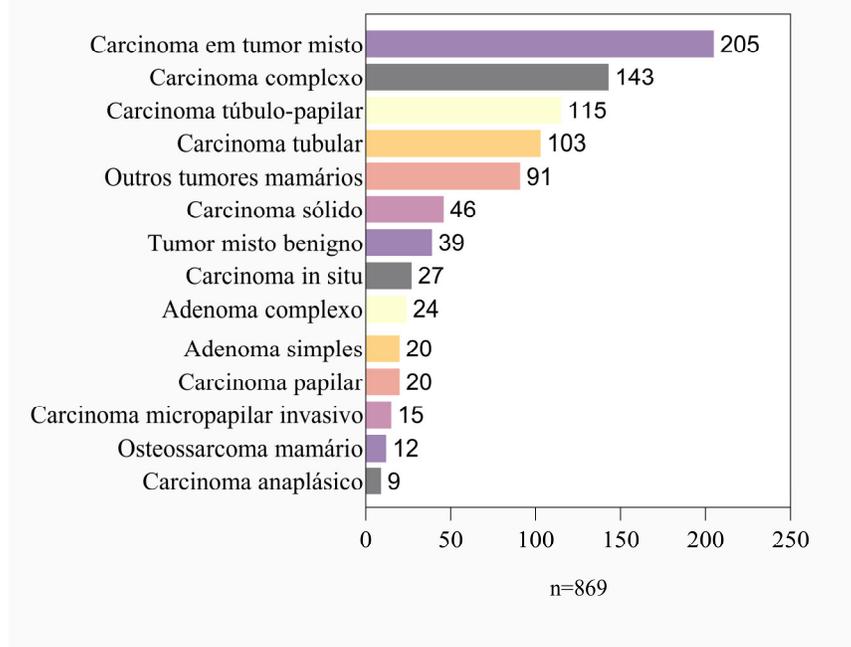
### **4.1 Tumor de mama**

Ao todo foram 869 tumores histologicamente diferentes diagnosticados em 471 cadelas ao longo dos seis anos. Os tumores com menos de 1% de ocorrência foram agrupados em outros tumores mamários (Figura 2), não houve nenhum macho diagnosticado com tumor mamário no período. Quarenta e cinco vírgula dois por cento ( $n=213$ ) das fêmeas possuíam apenas um diagnóstico, enquanto 54,8% ( $n=258$ ) tinham 2 ou mais tipos de tumores histologicamente diferentes. Vinte e dois animais tiveram o diagnóstico de carcinomatose linfática e 88% ( $n=415$ ) das fêmeas com tumores mamários fizeram mastectomia parcial ou total.

De todos os casos, apenas 16,7% ( $n=79$ ) das fêmeas tinham a informação no laudo histopatológico do linfonodo regional. Sendo que em 12,5% ( $n=59$ ) dos animais o linfonodo regional estava comprometido, e em 4,2% ( $n=20$ ) o linfonodo estava livre.

Quanto ao estado reprodutivo, 71,1% ( $n=335$ ) das fêmeas com tumor de mama estavam sexualmente intactas no momento do diagnóstico.

**Figura 2** - Distribuição (n) absoluta de tumores mamários. Nesta Figura estão inclusos tumores de glândula mamária, código C50, de acordo com o CID-O-3. Um total de 869 tumores histologicamente diferentes, foram diagnosticados em 471 cadelas atendidas no HV-UFU entre janeiro de 2015 a dezembro de 2020.



Fonte: Elaborado pelo autor (2021)

#### 4.1.1 Análise univariada

Um total de 822 fêmeas preencheram os critérios de inclusão e foram incluídas no estudo, 471 para o grupo caso (fêmeas com tumor de mama) e 351 para o grupo controle (fêmeas com outros tumores). A variável dependente dicotômica foi tumor de mama (sim ou não) que foi analisada com as variáveis independentes do estudo.

A análise univariada inicial das variáveis independentes mostrou que idade, peso, raça, porte e estado reprodutivo foram associados de forma significativa com o resultado histopatológico para tumor mamário. A tabela 1 mostra as estatísticas resumidas de cada grupo.

**Tabela 1** - Análise descritiva e de associação de casos (cães com tumor mamário) e controles (cães com outros tumores), de um total de 822 fêmeas com diagnósticos por exame histopatológico.

Fator	Casos (n = 471)	Controles (n = 351)	p-valor
<b>Idade (anos):</b>			<b>0.0001</b>
Média± Dsv pad	10.31 ± 3.02	8.94 ± 3.696	
<b>Peso (Kg):</b>			<b>0.0001</b>
Média ± Dsv pad	11.79 ± 9.28	16.01 ± 10.59	
<b>Sexo, estado reprodutivo:</b>			<b>0</b>
Fêmea - sexualmente intacta	335	166	
Fêmea – castrada	121	172	

Não reportado	15	13	
<b>Porte:</b>			<b>0</b>
Pequeno	278	130	
Médio	137	147	
Grande	56	74	
<b>Condição corporal</b>			0.323
Subpeso	19	13	
Peso ideal	155	103	
Sobrepeso	186	158	
Não reportado	111	77	
<b>Raça:</b>			0.864
Raça mista	235	173	
Raça pura	236	178	
<b>Tipo de raça</b>			<b>0</b>
Mestiços	235	173	
Poodle	65	18	
Pinscher	32	24	
Dachshund	28	19	
Shihtzu	22	9	
Labrador Retriever	10	19	
American Pitbull terrier	6	22	
Yorkshire terrier	23	4	
Cocker spaniel	10	6	
Boxer	5	9	
Lhasa apso	6	5	
Maltês	10	4	
Rottweiler	3	3	
Outras raças	16	36	
<b>Hábito nutricional</b>			0.083
Comida caseira	17	5	
Ração seca	185	162	
Comida caseira e ração seca	244	166	
Não reportado	25	52	
<b>Habitação:</b>			0.183
Dentro de casa	333	243	
Fora de casa	95	87	
Não reportado	43	21	
<b>Acesso à rua</b>			0.316
Sim	44	41	
Não	360	266	

Dsv Pad: desvio padrão; p-valor calculado com teste t (idade e peso) e teste qui quadrado (outras variáveis)

Fonte: **Elaborado pelo autor (2021)**

#### 4.1.2 Análise multivariada

Em seguida foi realizada a análise multivariada para verificar se as variáveis escolhidas na triagem inicial são previsoras do desenvolvimento do tumor de mama. Fatores que

apresentaram  $p < 0,25$  na análise univariada foram candidatos a comporem o modelo multivariado (HOSMER E LEMESHOW, 1989). Tipo de raça, categoria de idade, porte, estado reprodutivo, hábito nutricional e moradia foram inseridos em um modelo de regressão logística binária do tipo forward.

Raça, faixa etária e estado reprodutivo foram confirmados como fatores de risco. O aumento de idade foi associado a um risco aumentado de tumor de mama, fêmeas entre 9-12 anos e com 13 ou mais anos de idade possuem um risco maior do que as fêmeas mais jovens (OR=8.74, IC95%: 3.70-20.66,  $p=0.000$ ; OR=10.16, IC95%: 4.08-25.27,  $p=0.000$ ).

Porte, moradia e hábito nutricional não foram confirmados como significativos, e o ajuste de modelo ficou com melhor predição sem a adição dessas variáveis. O modelo contendo raça, faixa etária e estado reprodutivo foi significativo [ $\chi^2 (17) = 139.885$ ;  $p=0.000$ ]. O teste de Hosmer-Lemeshow com  $\chi^2$  de 7.053 e sete graus de liberdade ( $p= 0.423$ ), indicou boa capacidade preditiva do modelo.

As fêmeas não castradas apresentam um maior risco do que as castradas (OR=3.45, IC95%: 2.39-4.97,  $p= 0,000$ ). As raças Yorkshire (OR=4.99, IC95%: 1.61-15.47,  $p=0.005$ ) e Poodle (OR = 2,57, IC 95%: 1.38-4.79,  $p=0.003$ ) foram fortemente associadas ao tumor de mama (Figura 3). Nenhuma outra variável teve associação significativa com o desfecho.

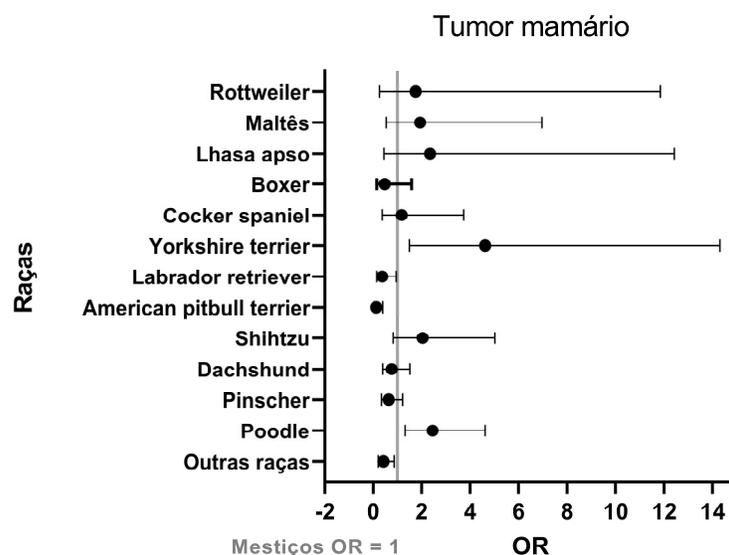
**Tabela 2** - Análise do modelo de regressão logística comparando o grupo casos e o grupo controle para um tumor mamário. Ors, intervalos de confiança e valores de p gerados nesta análise.

Fator	Odds Ratio (OR)	IC 95 %	Valor-p
<b>Faixa etária</b>			
≤ 4 anos de idade (Ref)			
5-8 anos de idade	<b>4.87</b>	2.03-11.68	0.000
9-12 anos de idade	<b>8.74</b>	3.70-20.66	0.000
≥ 13 anos de idade	<b>10.16</b>	4.08-25.27	0.000
<b>Estado reprodutivo</b>			
Fêmea - castrada (Ref)			
Fêmea – sexualmente intacta	<b>3.6</b>	2.50-5.20	0,000
<b>Tipo de raça</b>			
Mestiços (Ref)			
Poodle	<b>2.57</b>	1.38-4.53	<b>0,003</b>
American Pitbull Terrier	<b>0.14</b>	0.04-0.44	<b>0,001</b>
Labrador retriever	<b>0.37</b>	0.15-0.93	<b>0,035</b>
Yorkkshire Terrier	<b>4.99</b>	1.61-15.48	<b>0,005</b>
Outras raças	<b>0.42</b>	0.22-0.91	<b>0,026</b>

**Ref: categoria de referência.**

Fonte: **Elaborado pelo autor (2021)**

**Figura 3** - Odds ratios (ORs) e intervalo de confiança de 95% para as raças mais comuns de desenvolverem tumor de mama em comparação com os cães mestiços (OR=1).



Fonte: Elaborado pelo autor (2021)

## 4.2 Mastocitoma

Ao todo 191 cães foram diagnosticados com mastocitoma (grupo caso) e 1270 animais com outros tumores compuseram o grupo controle. Dos 191 animais com diagnóstico de mastocitoma, 64,9% ( $n=124$ ) tinham apenas um tipo de tumor, 35,1% ( $n=67$ ) tinham mais de um tipo de tumor e 14,6% ( $n=28$ ) dos cães tiveram um diagnóstico simultâneo de mastocitoma e tumor mamário.

Dos cães com mastocitoma, 143 tinham a informação do escore corporal no prontuário desses, 64,3 % ( $n= 92$ ) estavam em sobrepeso (Tabela 3). O sobrepeso foi associado de forma significativa a presença do mastocitoma (OR: 1,74; IC95%: 1,21-2,49;  $p=003$ )

**Tabela 3** - Condição de escore corporal versus estado reprodutivo para os animais do grupo caso (com mastocitoma).

		Castrado		Total
		SIM	NÃO	
Condição corporal	Sobrepeso	59	33	92
	Baixo Peso	1	4	5
	Ideal	17	29	46
<b>Total</b>		<b>77</b>	<b>66</b>	<b>143</b>

Fonte: Elaborado pelo autor (2021)

No momento do diagnóstico 16,8% ( $n=32$ ) dos casos apresentavam metástase a distância e 15,2% ( $n=29$ ), comprometimento do linfonodo regional. A citologia foi usada como meio de diagnóstico em 28,8% ( $n=55$ ) dos casos, somente a histopatologia em 24,6% ( $n=47$ ) e 46,6% ( $n=89$ ) dos animais fizeram ambos os exames.

Grande parte dos animais fizeram exames de imagens, 79,6 %( $n=152$ ) fizeram RX e 83,2 % ( $n=159$ ) US. Em relação ao ecocardiograma, 49,7 % ( $n=95$ ) dos animais realizaram este exame. Tivemos entre os casos apenas três exames de imuno-histoquímica, o que corresponde a 1,6% dos animais.

A cirurgia esteve no tratamento de 79,1% ( $n=151$ ) dos animais, e foi o único tratamento para 71,5 % ( $n=108$ ) dos cães, sendo que apenas 16,8% ( $n=32$ ) traziam informação sobre o linfonodo regional. Para 28 % ( $n=43$ ) dos cães, a quimioterapia foi associada ao procedimento cirúrgico, 42 animais fizeram quimioterapia convencional, quatro animais fizeram apenas quimioterapia metronômica e dois a associação de quimioterapia convencional com metronômica.

De todos os casos, a quimioterapia foi o único tratamento para 11 animais. E 15,1% ( $n=29$ ) dos cães diagnosticados com mastocitoma não fizeram nenhum tipo de tratamento.

O protocolo de quimioterapia convencional mais frequente ( $n=23$ ) foi a vimblastina com prednisolona. Apenas um paciente fez eletroquimioterapia, um usou Masivet® e outro usou Palladia®.

#### **4.2.1 Análise univariada**

A análise univariada inicial demonstrou que peso, sexo, estado reprodutivo, porte, condição corporal e raça foram associados de forma significativa com o resultado para mastocitoma. A Tabela 4 mostra as estatísticas resumidas de cada grupo.

**Tabela 4** - Análise descritiva e de associação de casos (cães com mastocitoma) e controles (cães com outros tumores)

<b>Fator</b>	<b>Casos (n=191)</b>	<b>Controles (n = 1270)</b>	<b>Valor-p</b>
<b>Idade (anos):</b>			0,748
Média ± Dsv pad	9.57 ± 3.1	9.59 ± 3.58	
<b>Peso (Kg):</b>			<b>0,000</b>
Média ± Dsv pad	19.12 ± 12.60	13.62 ± 9.7	
<b>Sexo</b>			<b>0,003</b>
Fêmeas	133	1005	
Machos	58	265	
<b>Sexo, estado reprodutivo:</b>			<b>0,000</b>
Fêmeas – sexualmente intactas	56	648	
Fêmeas – castradas	74	321	
Machos – sexualmente intactos	37	160	
Machos – castrados	19	75	
Não informado*	5	66	
<b>Porte:</b>			<b>0,000</b>
Pequeno	58	607	
Médio	68	477	
Grande	65	186	
<b>Sobrepeso</b>			<b>0,002</b>
Sim	94	484	
não	52	466	
Não informado*	45	320	
<b>Raça:</b>			<b>0,040</b>
Raça mista	86	673	
Raça pura	105	597	
<b>Tipo de raça</b>			<b>0,000</b>
Mestiço	86	673	
American pitbull terrier	18	42	
Pinscher	15	68	
Labrador retriever	14	30	
Dachshund	10	72	
Boxer	10	14	
Cocker spaniel	5	21	
Poodle	4	117	
Rottweiler	4	12	
Maltês	3	16	
Yorkshire terrier	2	30	
Outras raças	18	83	
<b>Hábito nutricional:</b>			0,149
Comida caseira	4	39	
Ração seca	97	534	
Comida caseira e ração seca	81	626	
Não informado*	9	71	
<b>Habitação:</b>			0,099
Dentro de casa	134	854	
Fora de casa	49	305	
Não informado*	8	111	
<b>Acesso a rua</b>			0,419
Sim	20	161	
Não	152	955	
Não informado*	19	154	

Fonte: **Elaborado pelo autor (2021)**

Dsv pad: desvio padrão; Valor-p calculado com teste Mann-Whitney (idade e peso) e Qui-quadrado ou teste Fisher's (para outras variáveis). \*valores ausente desconsiderados da análise.

#### 4.2.2 Análise multivariada

As variáveis que apresentaram  $p < 0,25$  na análise univariada ingressaram no modelo de regressão logística (HOSMER; LEMESHON, 1989) para confirmar se são previsoras do mastocitoma. As variáveis inseridas no modelo de regressão logística binária do tipo forward foram sexo, sobrepeso, tipo de raça, estado reprodutivo, habitação e nutrição.

As variáveis habitação, hábito nutricional e sexo não foram significantes. A variável porte esteve associada de forma significativa, entretanto não acrescentou valor a predição do modelo, excluindo essas variáveis, o modelo teve um melhor ajuste. Enquanto sobrepeso, tipo de raça e o estado reprodutivo foram significativos na construção do modelo [ $\chi^2(15) = 86,464$ ;  $p = 0,000$ ]. O teste de Hosmer-Lemeshow com  $\chi^2$  de 6.17 e oito graus de liberdade ( $p = 0,627$ ), indicou boa capacidade preditiva do modelo. Os Ors, intervalo de confiança e valores de  $p$  considerados na construção do modelo são demonstrados na Tabela 5.

Os cães em sobrepeso apresentaram maior risco (OR=1.78, IC 95%: 1.21-2.63,  $p = 0,004$ ). A castração foi um predictor significativo, animais castrados possuem maior chance de desenvolver o mastocitoma se comparado aos não castrados (OR=2,45, IC95%: 1.74-3.45). A raça Boxer (OR=7.84, IC95%: 2.71-22.65;  $p = 0,000$ ) foi fortemente associada a presença do mastocitoma, mas também outras raças tiveram significância (Figura 4).

Nenhuma outra variável teve associação significativa com o desfecho.

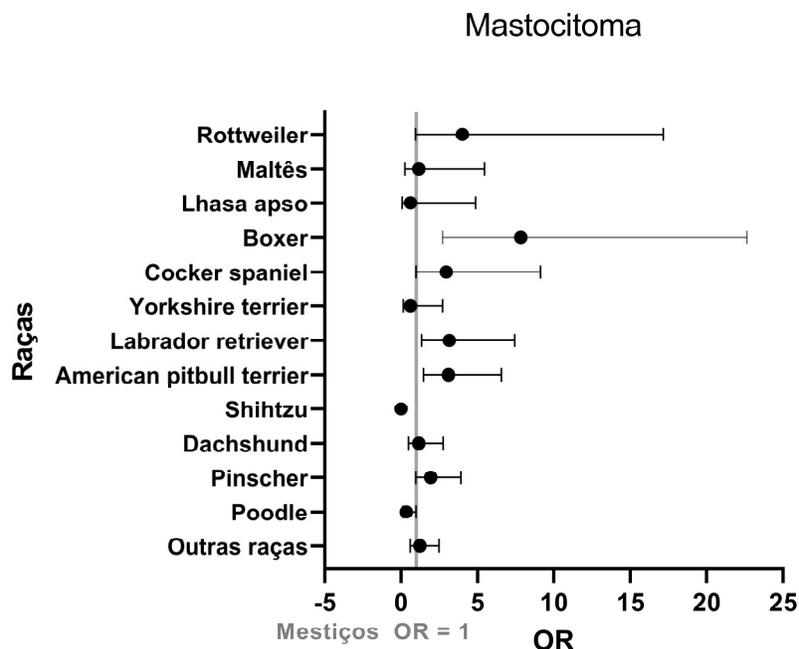
**Tabela 5** - Análise do modelo de regressão logística comparando o grupo casos e o grupo controle para mastocitoma. Ors, intervalos de confiança e valores de  $p$  gerados nesta análise

Factor	Odds Ratio (OR)	95 % Cis	p-value
<b>Sobrepeso</b>			
Não está em sobrepeso (Ref)			
Está em sobrepeso	1.64	1.09-2.45	<b>0.017</b>
<b>Estado reprodutivo</b>			
Sexualmente intactos (Ref)			
Castrados	2.31	1.57-3.41	<b>0.000</b>
<b>Tipo de raça</b>			
Mestiços (Ref)			
Poodle	<b>0.34</b>	0.12-0.98	<b>0.046</b>
American Pitbull Terrier	<b>3.11</b>	1.47-6.56	<b>0.003</b>
Boxer	<b>7.84</b>	2.71-22.65	<b>0.000</b>
Labrador retriever	<b>3.16</b>	1.34-7.43	<b>0.008</b>
Outras raças	1.23	0.61-2.49	0.567

Fonte: **Elaborado pelo autor (2021)**

Ref: categoria de referência.

**Figura 4** - Odds ratios (Ors) e intervalo de confiança de 95% para as raças mais comuns de desenvolverem mastocitoma em comparação com os cães mestiços (OR=1).



Fonte: Elaborado pelo autor (2021)

## 5 Discussão

### 5.1 Tumor de mama

Neste estudo três fatores de risco foram identificados para o tumor de mama: idade, estado reprodutivo e raça. Não encontramos influência de outros fatores estudados, como hábito nutricional e habitação. A idade média do grupo caso foi de 10,3 anos, consistente com outros estudos para tumor mamário que demonstram maior incidência do câncer de mama em cães entre 9 -11 anos de idade (BURRAI et al., 2015; EGENVALL et al., 2005; GRÜNTZIG et al., 2015; VASCELLARI et al., 2016).

O estudo atual assim como os anteriores apontam um maior risco para tumor de mama em cadelas não castradas. Nossos resultados confirmam que a castração possui um efeito protetor significativo no desenvolvimento do tumor de mama, provavelmente pela inibição da exposição a esteroides sexuais. Por muito tempo a recomendação de castração precoce, antes do primeiro ciclo estral, foi feita rotineiramente pensando na prevenção do câncer de mama em

cães, já que várias evidências associam o estrógeno à carcinogênese mamária (SCHNEIDER, 1970; ZINK et al., 2014).

Atualmente pesquisadores têm questionado essa recomendação, pois os estrógenos também são essenciais para o funcionamento de vários órgãos (SUNDBURG et al., 2016). Alguns efeitos prejudiciais têm sido associados à castração precoce, como, incontinência urinária, distúrbios músculos esqueléticos, envelhecimento cerebral e alguns tumores (COOLEY et al., 2002; HART et al., 2020; RU; TERRACINI; GLICKMAN, 1998; RZETCHORZEK et al., 2019; SMITH, 2014; TORRES DE LA RIVA et al., 2013; ZINK et al., 2014).

É bem provável que o efeito protetor da castração no tumor de mama seja menor ao que vem sendo relatado e que a base científica para essa observação seja fraca (ARLT; WEHREND; REICHLER, 2017; BEAUVAIS; CARDWELL; BRODBELT, 2012). Nesse sentido tem crescido estudos que buscam a idade ideal para se recomendar a castração. Torna-se essencial identificar animais que estão em maior risco para o câncer de mama, principalmente os mais agressivos e que apesar dos efeitos colaterais a longo prazo, poderiam se beneficiar da castração precoce (CANADAS-SOUSA et al., 2019).

E também a identificação de animais em que as consequências dessa intervenção se sobrepõem ao efeito protetor. Em nosso trabalho não tínhamos a informação de quando a castração foi realizada, o que não permitiu quantificar os efeitos indesejáveis e protetores da castração. Mais estudos devem ser conduzidos para analisar de forma mais ampla a exposição à fatores de riscos para o tumor mamário.

No presente estudo um grande número de animais (40,9%) fizeram a castração associada a mastectomia. Cadelas que são castradas no momento da retirada do tumor não apresentam efeito significativo na sobrevida, entretanto ocorre uma diminuição significativa do risco de desenvolvimento de novos tumores (KRISTIANSEN et al., 2013, 2016), o que é encorajador para se manter a associação da castração com a retirada do tumor de mama.

Embora a influência dos anticoncepcionais no desenvolvimento de tumores de mama já seja evidente na literatura (GEIL; LAMAR, 1977; STØOVRING; MOE; GLATTRE, 1997), não encontramos nenhuma associação, provavelmente devido ao baixo número de animais com essa informação.

Nossos dados indicam que raças de pequeno porte possuem maior suscetibilidade para o tumor de mama. As raças mais comumente diagnosticadas com tumor de mama em nosso estudo foram Poodle, Pinscher, Dachshund, Yorkshire e Shih tzu. Encontramos o maior risco associado as raças Yorkshire e Poodle.

Estudos de incidência de tumor de mama, diferem nas raças com alto risco dependendo do tipo de estudo e da localização geográfica, mas frequentemente confirmam nosso achado de que o Poodle e Yorkshire estão entre as raças de maior risco. Essas diferenças podem ser devido a composição racial da população canina de diferentes regiões. Sugerindo um componente genético no desenvolvimento do tumor de mama (NAM et al., 2020; RIVERA et al., 2009).

Os tumores mamários têm um alto risco de desenvolver metástases, o que ocorre em cerca de 50% dos casos, sendo o envolvimento dos linfonodos associado ao desenvolvimento de metástases à distância na maioria dos casos (GRAY et al., 2020; SORENMO; WORLEY; ZAPPULLI, 2020). Em nossa pesquisa, apenas 16,7% das fêmeas tinham essa informação em seus prontuários. Não sabemos o motivo da falta dessas informações. Duas possibilidades são plausíveis: a não remoção do linfonodo no momento da cirurgia ou não avaliação pelo laboratório de histopatologia.

A alta incidência de tumor de mama em nosso estudo demonstra que esse ainda é um problema de saúde importante na veterinária, e mais estudos devem ser conduzidos para analisar de forma mais ampla a exposição à fatores de riscos para o tumor de mama em cães na região estudada.

## **5.2 Mastocitoma**

No estudo atual, o mastocitoma foi o segundo tumor mais diagnosticado e o mais representativo entre os tumores cutâneos, representando 31% de todas as neoplasias de pele, semelhante ao encontrado na literatura (BLACKWOOD et al., 2012; HAUCK; OBLAK, 2020; TAMLIN et al., 2019).

Neste estudo, um grande número de pacientes com câncer foi utilizado para analisar a associação entre os tumores de mastócitos e algumas características individuais. Procuramos identificar os fatores associados ao desenvolvimento de tumores de mastócitos em cães. Encontramos estado reprodutivo, sobrepeso e raça como fatores de risco.

Em relação à variável sexo, os resultados do presente estudo não encontraram diferença significativa entre sexo e a ocorrência do mastocitoma, similar à estudos anteriores (BAKER-GABB; HUNT; FRANCE, 2003; BLACKWOOD et al., 2012; HAUCK; OBLAK, 2020; LONDON; THAMM, 2019; RIGAS et al., 2020; TAMLIN et al., 2019).

A esterilização precoce oferece um grau de proteção contra alguns tumores, como o mamário (SORENMO; WORLEY; ZAPPULLI, 2020; VASCELLARI et al., 2016). Por outro lado, foi demonstrado que os hormônios sexuais desempenham um papel importante na manutenção da saúde como um todo, e animais esterilizados precocemente apresentam maior

risco de desenvolver algumas doenças, incluindo câncer, como osteossarcoma, linfoma, tumores cardíacos, hemangiossarcoma e o mastocitoma (RU; TERRACINI; GLICKMAN, 1998; SMITH, 2014; TORRES DE LA RIVA et al., 2013; ZINK et al., 2014).

No presente estudo animais castrados apresentaram risco significativamente maior de desenvolver mastocitoma, semelhante ao descrito na literatura (ZINK et al., 2014). Uma explicação alternativa para o maior risco em animais castrados é que os tutores que castram o animal são os mesmos que procuram atendimento em caso de doença. Outra interpretação seria que a esterilização é um marcador de outro fator de risco conhecido, como a obesidade.

A castração foi previamente estabelecida como fator de risco para obesidade. Por sua vez, foi relatado que a obesidade é um fator de risco para certos tumores, como o mastocitoma (GERMAN, 2006; WEETH et al., 2007). Em nossos dados, os animais do grupo caso estavam em sua maioria em sobrepeso.

Algumas raças de cães são predispostas a desenvolver o mastocitoma. Boxer, bull terrier, bulldog, bullmastiffs e Boston terriers têm um risco conhecido de desenvolver mastócitos. Em consonância com a literatura, as raças Boxer, Labrador e Pitbull foram associadas a um risco aumentado para a ocorrência de mastocitoma. Essas raças são filogeneticamente próximas, o que sugere fatores genéticos para uma predisposição ao mastocitoma (BLACKWOOD et al., 2012; BOSTOCK, 1973; COHEN, 2002; GRÜNTZIG et al., 2016; KIUPEL et al., 2005; MOCHIZUKI et al., 2017; PIERINI et al., 2019; RUPLE; BONNETT; PAGE, 2020; VONHOLDT et al., 2010; WHITE et al., 2011).

A citologia foi amplamente utilizada para o diagnóstico de mastocitoma em nosso estudo, isso demonstra que a citologia é uma importante ferramenta de fácil acesso que pode ser usada rotineiramente na triagem de casos suspeitos, mas a histopatologia ainda é o padrão ouro para classificação e determinação de fatores prognósticos do mastocitoma (SLEDGE; WEBSTER; KIUPEL, 2016).

A natureza retrospectiva de nosso estudo dificulta a generalização dos resultados, dados como idade de castração, sobrevida e seguimento do tratamento são informações importantes que não estiveram presentes no estudo. Pesquisas prospectivas seriam interessantes para confirmar os fatores de risco encontrados neste trabalho e elucidar algumas questões que permaneceram em aberto.

## **6 Conclusão**

O melhor conhecimento dos fatores de riscos para algumas neoplasias pode melhorar a probabilidade de diagnóstico precoce, fornecendo evidências que possam priorizar os protocolos de atendimento do paciente oncológico.

Nossos resultados estão de acordo com o que já foi descrito e os dados obtidos nesta pesquisa nos permitiram detalhar a ocorrência do câncer na região, bem como a influência de algumas variáveis na presença do tumor. Confirmamos que a raça Boxer, cães machos, animais castrados ou em sobrepeso estão em maior risco de desenvolver mastocitoma. E que as fêmeas mais velhas, não castradas ou da raça Yorkshire têm o maior risco de desenvolver câncer de mama.

## 7 Referências

- AMIRKHANI NAMAGERDI, A. et al. Triple-Negative Breast Cancer Comparison with Canine Mammary Tumors From Light Microscopy to Molecular Pathology. **Frontiers in Oncology**, v. 10, p. 563779, 12 nov. 2020. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.563779>
- ARLT, S.; WEHREND, A.; REICHLER, I. M. Kastration der Hündin – neue und alte Erkenntnisse zu Vor- und Nachteilen. **Tierärztliche Praxis Ausgabe K: Kleintiere / Heimtiere**, v. 45, n. 04, p. 253–263, 2017. <https://doi.org/10.15654/TPK-170322>
- BAIONI, E. et al. Estimating canine cancer incidence: findings from a population-based tumour registry in northwestern Italy. **BMC Veterinary Research**, v. 13, n. 1, p. 203, dez. 2017. <https://doi.org/10.1186/s12917-017-1126-0>
- BAKER-GABB, M.; HUNT, G.; FRANCE, M. Soft tissue sarcomas and mast cell tumours in dogs; clinical behaviour and response to surgery. **Australian Veterinary Journal**, v. 81, n. 12, p. 732–738, dez. 2003. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.2003.tb14601.x>
- BEAUVAIS, W.; CARDWELL, J. M.; BRODBELT, D. C. The effect of neutering on the risk of mammary tumours in dogs - a systematic review. **Journal of Small Animal Practice**, v. 53, n. 6, p. 314–322, jun. 2012. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2011.01220.x>
- BLACKWOOD, L. et al. European consensus document on mast cell tumours in dogs and cats: European consensus document on mast cell tumours. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 10, n. 3, p. e1–e29, set. 2012. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2012.00341.x>
- BOSTOCK, D. E. The prognosis following surgical removal of mastocytomas in dogs. **Journal of Small Animal Practice**, v. 14, n. 1, p. 27–40, jan. 1973. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1973.tb06891.x>
- BRØNDEN, L. B. et al. Data from the Danish veterinary cancer registry on the occurrence and distribution of neoplasms in dogs in Denmark. **The Veterinary Record**, v. 166, n. 19, p. 586–590, 8 maio 2010a. <https://doi.org/10.1136/vr.b4808>
- BRØNDEN, L. B.; ERIKSEN, T.; KRISTENSEN, A. T. Mast cell tumours and other skin neoplasia in Danish dogs--data from the Danish Veterinary Cancer Registry. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 52, p. 6, 22 jan. 2010b. <https://doi.org/10.1186/1751-0147-52-6>
- BRØNDEN, L. B.; FLAGSTAD, A.; KRISTENSEN, A. T. Veterinary cancer registries in companion animal cancer: a review. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 5, n. 3, p. 133–144, set. 2007. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2007.00126.x>
- CADIEU, E.; OSTRANDER, E. A. Canine Genetics Offers New Mechanisms for the Study of Human Cancer. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v. 16, n. 11, p. 2181–2183, 1 nov. 2007. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-07-2667>
- CANADAS, A. et al. Canine Mammary Tumors: Comparison of Classification and Grading Methods in a Survival Study. **Veterinary Pathology**, v. 56, n. 2, p. 208–219, mar. 2019. <https://doi.org/10.1177/0300985818806968>
- CANADAS-SOUSA, A. et al. Estrogen receptors genotypes and canine mammary neoplasia. **BMC Veterinary Research**, v. 15, n. 1, p. 325, dez. 2019. <https://doi.org/10.1186/s12917-019-2062-y>
- COHEN, S. P. Can Pets Function as Family Members? **Western Journal of Nursing Research**, v. 24, n. 6, p. 621–638, out. 2002. <https://doi.org/10.1177/019394502320555386>

- COOLEY, D. M. et al. Endogenous gonadal hormone exposure and bone sarcoma risk. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology**, v. 11, n. 11, p. 1434–1440, nov. 2002. PMID: 12433723.
- DORN, C. R. et al. Survey of animal neoplasms in Alameda and Contra Costa Counties, California. II. Cancer morbidity in dogs and cats from Alameda County. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 40, n. 2, p. 307–318, fev. 1968. <https://doi.org/10.1093/jnci/40.2.307>
- EGENVALL, A. et al. Incidence of and survival after mammary tumors in a population of over 80,000 insured female dogs in Sweden from 1995 to 2002. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 69, n. 1–2, p. 109–127, jun. 2005. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2005.01.014>
- FREEMAN, L. et al. WSAVA Nutritional Assessment Guidelines. **The Journal of Small Animal Practice**, v. 52, n. 7, p. 385–396, jul. 2011. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2011.01079.x>
- GEIL, R. G.; LAMAR, J. K. FDA studies of estrogen, progestogens, and estrogen/progestogen combinations in the dog and monkey. **Journal of Toxicology and Environmental Health**, v. 3, n. 1–2, p. 179–193, set. 1977. <https://doi.org/10.1080/15287397709529557>
- GERMAN, A. J. The Growing Problem of Obesity in Dogs and Cats. **The Journal of Nutrition**, v. 136, n. 7, p. 1940S–1946S, 1 jul. 2006. <https://doi.org/10.1093/jn/136.7.1940S>
- GREER, K. A.; CANTERBERRY, S. C.; MURPHY, K. E. Statistical analysis regarding the effects of height and weight on life span of the domestic dog. **Research in Veterinary Science**, v. 82, n. 2, p. 208–214, abr. 2007. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2006.06.005>
- GRÜNTZIG, K. et al. The Swiss Canine Cancer Registry: A Retrospective Study on the Occurrence of Tumours in Dogs in Switzerland from 1955 to 2008. **Journal of Comparative Pathology**, v. 152, n. 2–3, p. 161–171, fev. 2015. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2015.02.005>
- GRÜNTZIG, K. et al. Swiss Canine Cancer Registry 1955–2008: Occurrence of the Most Common Tumour Diagnoses and Influence of Age, Breed, Body Size, Sex and Neutering Status on Tumour Development. **Journal of Comparative Pathology**, v. 155, n. 2–3, p. 156–170, ago. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2016.05.011>
- HART, B. L. et al. Assisting Decision-Making on Age of Neutering for Mixed Breed Dogs of Five Weight Categories: Associated Joint Disorders and Cancers. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 7, p. 472, 31 jul. 2020. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00472>
- HAUCK, M. L.; OBLAK, M. L. Tumors of the Skin and Subcutaneous Tissues. In: VAIL, D. M. **Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology**. Sixth edition ed. Edinburgh ; New York: Elsevier, 2020. p. 352–366. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-59496-7.00019-0>
- HOSMER, D.W., LEMESHOW, S., 1989. **Applied logistic regression**, 2nd ed. New York.
- KIUPEL, M. et al. Impact of Tumour Depth, Tumour Location and Multiple Synchronous Masses on the Prognosis of Canine Cutaneous Mast Cell Tumours. **Journal of Veterinary Medicine Series A**, v. 52, n. 6, p. 280–286, ago. 2005. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0442.2005.00726.x>

- KRISTIANSEN, V. M. et al. Effect of Ovariohysterectomy at the Time of Tumor Removal in Dogs with Benign Mammary Tumors and Hyperplastic Lesions: A Randomized Controlled Clinical Trial. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, n. 4, p. 935–942, jul. 2013. <https://doi.org/10.1111/jvim.12110>
- KRISTIANSEN, V. M. et al. Effect of Ovariohysterectomy at the Time of Tumor Removal in Dogs with Mammary Carcinomas: A Randomized Controlled Trial. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 30, n. 1, p. 230–241, jan. 2016. <https://doi.org/10.1111/jvim.13812>
- LARSON, G. et al. Rethinking dog domestication by integrating genetics, archeology, and biogeography. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 109, n. 23, p. 8878–8883, 5 jun. 2012. <https://doi.org/10.1073/pnas.1203005109>
- LIU, D. et al. Molecular Homology and Difference between Spontaneous Canine Mammary Cancer and Human Breast Cancer. **Cancer Research**, v. 74, n. 18, p. 5045–5056, 15 set. 2014. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-0392>
- LONDON, C. A.; THAMM, D. H. Mast Cell Tumors. In: VAIL, D. M. **Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology**. Sixth edition ed. Edinburgh; New York: Elsevier, 2020. p. 382–403. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-59496-7.00021-9>
- MARKKANEN, E. Know Thy Model: Charting Molecular Homology in Stromal Reprogramming Between Canine and Human Mammary Tumors. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 7, p. 348, 17 dez. 2019. <https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00348>
- MERLO, D. F. et al. Cancer Incidence in Pet Dogs: Findings of the Animal Tumor Registry of Genoa, Italy. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, n. 4, p. 976–984, jul. 2008. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0133.x>
- MOCHIZUKI, H. et al. Association of breed and histopathological grade in canine mast cell tumours: Breed and Histopathological Grade in Canine MCT. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 15, n. 3, p. 829–839, set. 2017. <https://doi.org/10.1111/vco.12225>
- MOIRANO, S. J. et al. Association of prognostic features and treatment on survival time of dogs with systemic mastocytosis: A retrospective analysis of 40 dogs. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 16, n. 1, p. E194–E201, mar. 2018. <https://doi.org/10.1111/vco.12373>
- NAM, A.-R. et al. Alternative methylation of intron motifs is associated with cancer-related gene expression in both canine mammary tumor and human breast cancer. **Clinical Epigenetics**, v. 12, n. 1, p. 110, dez. 2020. <https://doi.org/10.1186/s13148-020-00888-4>
- OKOH, V.; DEORAJ, A.; ROY, D. Estrogen-induced reactive oxygen species-mediated signalings contribute to breast cancer. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer**, v. 1815, n. 1, p. 115–133, jan. 2011. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2010.10.005>
- OSTRANDER, E. A.; DREGER, D. L.; EVANS, J. M. Canine Cancer Genomics: Lessons for Canine and Human Health. **Annual Review of Animal Biosciences**, v. 7, n. 1, p. 449–472, 15 fev. 2019. <https://doi.org/10.1146/annurev-animal-030117-014523>
- OWEN, L. N. TNM: Classification of tumours in domestic animals. **World Health Organization**, n. 1, p. 53, 1980.
- PIERINI, A. et al. Epidemiology of Breed-Related Mast Cell Tumour Occurrence and Prognostic Significance of Clinical Features in a Defined Population of Dogs in West-Central

Italy. **Veterinary Sciences**, v. 6, n. 2, p. 53, 6 jun. 2019.  
<https://doi.org/10.3390/vetsci6020053>

REHM, S.; STANISLAUS, D. J.; WILLIAMS, A. M. Estrous cycle-dependent histology and review of sex steroid receptor expression in dog reproductive tissues and mammary gland and associated hormone levels. **Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology**, v. 80, n. 3, p. 233–245, jun. 2007.  
<https://doi.org/10.1002/bdrb.20121>

RIGAS, K. et al. Mast cell tumours in dogs less than 12 months of age: a multi-institutional retrospective study. **Journal of Small Animal Practice**, v. 61, n. 7, p. 449–457, jul. 2020.  
<https://doi.org/10.1111/jsap.13181>

RIVERA, P. et al. Mammary Tumor Development in Dogs Is Associated with BRCA1 and BRCA2. **Cancer Research**, v. 69, n. 22, p. 8770–8774, 15 nov. 2009.  
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-1725>

RSTUDIO Team (2020). RStudio: Integrated Development for R. RStudio, PBC, Boston, MA  
 URL <http://www.rstudio.com/>.

RU, G.; TERRACINI, B.; GLICKMAN, L. T. Host related risk factors for canine osteosarcoma. **The Veterinary Journal**, v. 156, n. 1, p. 31–39, jul. 1998.  
[https://doi.org/10.1016/S1090-0233\(98\)80059-2](https://doi.org/10.1016/S1090-0233(98)80059-2)

RUPLE, A.; BONNETT, B. N.; PAGE, R. L. Epidemiology and the Evidence-Based Medicine Approach. In: VAIL, D. M. **Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology**. Sixth edition ed. Edinburgh ; New York: Elsevier, 2020 p. 81–97.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-59496-7.00004-9>

RUSSO, J.; RUSSO, I. H. THE ROLE OF ESTROGEN IN THE INITIATION OF BREST CANCER. p. 18, 2007. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2006.09.004>

SALAS, Y. et al. Epidemiological Study of Mammary Tumors in Female Dogs Diagnosed during the Period 2002-2012: A Growing Animal Health Problem. **PLOS ONE**, v. 10, n. 5, p. e0127381, 18 maio 2015. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127381>

SCHNEIDER, R. Comparison of age, sex, and incidence rates in human and canine breast cancer. **Cancer**, v. 26, n. 2, p. 419–426, ago. 1970. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197008\)26:2<419::AID-CNCR2820260225>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197008)26:2<419::AID-CNCR2820260225>3.0.CO;2-U)

SCHNEIDER, R.; DORN, C.R.; TAYLOR, D.O. Factors Influencing Canine Mammary Cancer Development and Postsurgical Survival. **J. Natl. Cancer. Inst.**, v. 43, p. 1249–1261, 1969. <https://doi.org/10.1093/jnci/43.6.1249>.

SLEDGE, D. G.; WEBSTER, J.; KIUPEL, M. Canine cutaneous mast cell tumors: A combined clinical and pathologic approach to diagnosis, prognosis, and treatment selection. **The Veterinary Journal**, v. 215, p. 43–54, set. 2016.  
<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2016.06.003>

SMITH, A. N. The Role of Neutering in Cancer Development. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 44, n. 5, p. 965–975, set. 2014.  
<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2014.06.003>

SORENMO, K. U. et al. Canine mammary gland tumours; a histological continuum from benign to malignant; clinical and histopathological evidence. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 7, n. 3, p. 162–172, set. 2009. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2009.00184.x>

SORENMO, K. U. et al. Development, Anatomy, Histology, Lymphatic Drainage, Clinical Features, and Cell Differentiation Markers of Canine Mammary Gland Neoplasms.

**Veterinary Pathology**, v. 48, n. 1, p. 85–97, jan. 2011.

<https://doi.org/10.1177/0300985810389480>

SORENMO, K. U.; WORLEY, D. R.; ZAPPULLI, V. Tumors of the Mammary Gland. In: VAIL, D. M. **Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology**. Sixth edition ed.

Edinburgh ; New York: Elsevier, 2020. p. 604–625. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-59496-7.00028-1>

STØVRING, M.; MOE, L.; GLATTRE, E. A population-based case-control study of canine mammary tumours and clinical use of medroxyprogesterone acetate. **APMIS**, v. 105, n. 7–12, p. 590–596, jul. 1997. <https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1997.tb05057.x>

SUNDBURG, C. R. et al. Gonadectomy effects on the risk of immune disorders in the dog: a retrospective study. **BMC Veterinary Research**, v. 12, n. 1, p. 278, dez. 2016.

<https://doi.org/10.1186/s12917-016-0911-5>

TAMLIN, V. S. et al. DNA purification increases PCR-amplifiable DNA extracted from formalin-fixed, paraffin-embedded canine mast cell tumors for routine *KIT* mutation detection. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 31, n. 5, p. 756–760, set. 2019. <https://doi.org/10.1177/1040638719867743>

TAYLOR, N.; WILLIAMS, J.; MAYS, W. Mammary Neoplasia in a Closed Beagle Colony. v. 36, p. 5, 1976. PMID: 1277183

TORRES DE LA RIVA, G. et al. Neutering Dogs: Effects on Joint Disorders and Cancers in Golden Retrievers. **PLoS ONE**, v. 8, n. 2, p. e55937, 13 fev. 2013.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055937>

VASCELLARI, M. et al. Incidence of mammary tumors in the canine population living in the Veneto region (Northeastern Italy): Risk factors and similarities to human breast cancer.

**Preventive Veterinary Medicine**, v. 126, p. 183–189, abr. 2016.

<https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2016.02.008>

VONHOLDT, B. M. et al. Genome-wide SNP and haplotype analyses reveal a rich history underlying dog domestication. **Nature**, v. 464, n. 7290, p. 898–902, abr. 2010.

<https://doi.org/10.1038/nature08837>

WEETH, L. P. et al. Prevalence of obese dogs in a population of dogs with cancer. **American Journal of Veterinary Research**, v. 68, n. 4, p. 389–398, abr. 2007.

<https://doi.org/10.2460/ajvr.68.4.389>

WHITE, C. R. et al. Cutaneous MCTs: Associations with Spay/Neuter Status, Breed, Body Size, and Phylogenetic Cluster. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 47, n. 3, p. 210–216, 1 maio 2011. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-5621>

YU, F.-L. 17 $\beta$ -Estradiol epoxidation as the molecular basis for breast cancer initiation and prevention: F-L Yu. **Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition**, v. 11, p. S460–S466, out. 2002. <https://doi.org/10.1046/j.1440-6047.11.s.7.4.x>

ZINK, M. C. et al. Evaluation of the risk and age of onset of cancer and behavioral disorders in gonadectomized Vizslas. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 244, n. 3, p. 309–319, fev. 2014. <https://doi.org/10.2460/javma.244.3.309>