

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

SHEILA SANTANA DE MELLO

Estudo epidemiológico e tempo de sobrevivência de cadelas com tumores mamários
de acordo com tratamento cirúrgico

UBERLÂNDIA

2024

SHEILA SANTANA DE MELLO

Estudo epidemiológico e tempo de sobrevivência de cadelas com tumores mamários de acordo com tratamento cirúrgico

Dissertação apresentada ao programa de Pós-graduação da Faculdade De Medicina Veterinária da Universidade Federal de Uberlândia - UFU como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Ciências Veterinárias.

Área de concentração: Investigação etiológica

Orientador: Profa. Dra. Alessandra
Aparecida Medeiros-Ronchi

UBERLÂNDIA

2024

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

M527e Mello, Sheila Santana de, 1998-
2024 Estudo epidemiológico e tempo de sobrevivência de cadelas com tumores mamários de acordo com tratamento cirúrgico [recurso eletrônico] / Sheila Santana de Mello. - 2024.

Orientadora: Alessandra Aparecida Medeiros-Ronchi.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,
Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias.

Modo de acesso: Internet.

Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.di.2024.5198>

Inclui bibliografia.

Inclui ilustrações.

1. Veterinária. I. Medeiros-Ronchi, Alessandra Aparecida, 1971-, (Orient.). II. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias. III. Título.

CDU: 619



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
Secretaria da Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências
Veterinárias

BR 050, Km 78, Campus Glória, Uberlândia-MG, CEP 38400-902
Telefone: (34) 2512-6811 - www.ppgcv.famev.ufu.br - mesvet@ufu.br



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Ciências Veterinárias				
Defesa de:	Dissertação de Mestrado Acadêmico PPGCVET Nº 010/2024				
Data:	31 de Julho de 2024	Hora de início:	14:00	Hora de encerramento:	16:33
Matrícula do Discente:	12212MEV012				
Nome do Discente:	Sheila Santana de Mello				
Título do Trabalho:	Estudo epidemiológico e tempo de sobrevivência de cadelas com tumores mamários de acordo com tratamento cirúrgico				
Área de concentração:	Saúde Animal				
Linha de pesquisa:	Investigação Etiológica				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Patologia Oncológica e epidemiologia das neoplasias dos animais domésticos				

Reuniu-se por vídeoconferência na Universidade Federal de Uberlândia, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias, assim composta: Professores Doutores: Aracelle Alves de Ávila Fagundes - (FAMEV/UFU); Geórgia Modé Magalhães - (INSTITUTO FEDERAL SUL DE MINAS GERAIS/MUZAMBINHO); Alessandra Aparecida Medeiros-Ronchi - (FAMEV/UFU), orientador(a) do(a) candidato(a).

Iniciando os trabalhos a presidente da mesa, Dra. Alessandra Aparecida Medeiros-Ronchi, apresentou a Comissão Examinadora e a candidata, agradeceu a presença do público, e concedeu à Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhora presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, às examinadoras, que passaram a arguir a candidata. Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando a candidata:

Aprovada.

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 **Alessandra Aparecida Medeiros Ronchi, Professor(a) do Magistério Superior**, em 31/07/2024, às 16:36, 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 **Arcelle Alves de Avila Fagundes, Professor(a) do Magistério Superior**, em 31/07/2024, às 16:39, 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 **Georgia Modé Magalhães, Usuário Externo**, em 31/07/2024, às 17:52, 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, informando o código verificador **5546571** e o código CRC **8B62224D**.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha sincera gratidão à minha orientadora, Prof. Dra. Alessandra, por sua orientação, apoio, ensinamentos e disponibilidade ao longo desta jornada. Agradeço também aos membros da banca, pela disponibilidade e por suas valiosas contribuições.

Agradeço ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela bolsa concedida durante os anos do curso, o que foi fundamental para a realização deste estudo. Sou grata ao programa de pós-graduação em Ciências Veterinárias-UFU por proporcionar um ambiente acadêmico enriquecedor.

Agradeço à minha família e amigos pelo suporte constante e encorajamento incondicional. Agradeço também aos tutores que aceitaram participar do estudo e foram essenciais para a sua realização.

RESUMO

O tumor mamário (TM) é a neoplasia mais frequente em cadelas. O tratamento padrão é a excisão dos tumores, e diversas técnicas cirúrgicas estão disponíveis. Não existe consenso acerca de qual técnica é mais eficaz na remoção da neoplasia com menores chances de recorrência e maior sobrevida. Estudos anteriores não identificaram associação entre a técnica de mastectomia utilizada e o tempo de sobrevida. No primeiro capítulo foi realizada uma revisão sobre o assunto. No segundo capítulo, objetivou-se realizar análise epidemiológica de TM caninos, descrever e associar as características clínico-patológicas de cadelas com TM. Foi feito um estudo retrospectivo utilizando prontuários de cães com TM atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia entre 2012-2022). Utilizou-se os testes T, Wilcoxon e Qui-quadrado para comparação de médias, medianas e associações de variáveis. O Odds ratio foi calculado nas análises de Qui-quadrado significativas. Foram incluídas 724 cadelas e 1638 TM. Cadelas idosas, intactas, com sobrepeso e de raça pura foram mais acometidas. Tumores malignos foram mais frequentes e eram maiores que os benignos (3,4cm e 2,3cm, IC=95%, $p=0,00005$). O comportamento tumoral estava associado à idade, tempo de crescimento, quantidade de tumores, tamanho e ulceração do tumor. O tamanho do tumor estava associado ao tempo de crescimento, ulceração, aderência, metástases regionais e grau histológico, sendo este último também associado ao escore de condição corporal. O tempo de crescimento ainda estava associado à quantidade de tumores e ao estadiamento clínico. Cadelas com múltiplos tumores e as idosas tiveram, respectivamente, 2,6 e 2,1 vezes mais chances de possuir diagnósticos malignos. As idosas tiveram 1,9 mais chances de possuírem múltiplos TM. E tumores malignos tinham 3,8 vezes mais chances de serem ulcerados. No terceiro capítulo, objetivou-se verificar a influência do tipo de procedimento cirúrgico adotado para tratamento de tumores de mama sobre a sobrevida das cadelas. Foram selecionadas 351 cadelas e 862 lesões mamárias. A idade variou de 1 a 17 anos (média $9,5 \pm 7,8$ anos), 169 (48,1%) cadelas eram mestiças. Poodle foi a raça mais comum. A maioria (59,5%) das cadelas apresentou mais de uma lesão mamária, e 28,2% apresentavam tumores em ambas as cadeias mamárias. Quanto ao comportamento 88,2% dos tumores foram classificados como malignos e carcinoma em tumor misto foi a neoplasia maligna mais frequente (31,4%). Mastectomia unilateral foi a técnica mais realizada (60,3%), seguida pela associação de procedimentos envolvendo as duas cadeias mamárias (23,6%). Não houve

associação entre o tipo de mastectomia e o tipo de carcinoma mamário ($p= 0,198$), entre o estadio do paciente e a técnica cirúrgica ($p= 0,149$) e entre estadio e idade do paciente ($p= 0,084$). Também não houve diferença da idade das cadelas entre os grupos de cada tipo de mastectomia ($p= 0,55$). A menor média de sobrevida foi de cadelas submetidas à lumpectomia (179 dias) e a maior foi mastectomia regional (1654 dias), seguida pela mastectomia unilateral (1639 dias).

Palavras-chave: cão; glândula mamária; neoplasia mamária; mastectomia; sobrevida.

ABSTRACT

Mammary tumor (MT) is the most common neoplasm in female dogs. The standard treatment is tumor excision, and several surgical techniques are available. There is no consensus on which technique is most effective in removing the neoplasm with lower chances of recurrence and longer survival. Previous studies have not identified an association between the mastectomy technique and survival time. The first chapter was a review on the subject. The second chapter aimed to perform an epidemiological analysis of canine MT, describe and associate the clinical-pathological characteristics of female dogs and MT. A retrospective study was carried out using medical records of dogs with MT treated at the Veterinary Hospital of the Federal University of Uberlandia between 2012-2022. The t-test, Wilcoxon and Chi-square tests were used to compare means, medians and associations of variables. The odds ratio was calculated in the significant Chi-square analyses. A total of 724 female dogs and 1638 MT were included. Older, intact, overweight, and purebred bitches were more affected. Malignant tumors were more frequent and were larger than benign ones (3.4 cm and 2.3 cm, CI=95%, $p=0.00005$). Tumor behavior was associated with age, growth time, tumor quantity, size, and ulceration. Tumor size was associated with growth time, ulceration, adhesion, regional metastases, distant metastases, and histological grade, the latter also being associated with the body condition score. Growth time was also associated with the number of tumors and clinical staging. Bitches with multiple tumors and older bitches were, respectively, 2.6 and 2.1 times more likely to have malignant diagnoses. Older bitches and bitches with distant metastases were, respectively, 1.9 and 1.6 times more likely to have multiple TM. Older female dogs also had a 1.5-fold increased risk of distant metastases. Malignant tumors were 0.3 times more likely to be ulcerated. The third chapter aimed to verify the influence of the type of surgical procedure adopted for the treatment of breast tumors on the survival of female dogs. A total of 351 female dogs and 862 mammary lesions were selected. Age ranged from 1 to 17 years (mean 9.5 ± 7.8 years), and 169 (48.1%) dogs were mixed-breed dogs. Poodles were the most common breed. The majority (59.5%) of the dogs had more than one mammary lesion, and 28.2% had tumors in both mammary chains. Regarding behavior, 88.2% of the tumors were classified as malignant, and carcinoma in mixed tumors was the most frequent malignant neoplasm (31.4%). Unilateral mastectomy was the most frequently performed technique (60.3%), followed by a combination of procedures involving both mammary chains (23.6%). There was no association

between the type of mastectomy and the type of mammary carcinoma ($p=0.198$), between the patient's stage and the surgical technique ($p=0.149$) and between the patient's stage and age ($p=0.084$). There was also no difference in the age of the bitches between the groups of each type of mastectomy ($p=0.55$). The lowest mean survival was for dogs undergoing lumpectomy (179 days) and the highest was regional mastectomy (1654 days), followed by unilateral mastectomy (1639 days).

Keywords: dog; mammary gland; mammary neoplasm; mastectomy; survival.

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO II

- Figura 1- Canino, fêmea com nódulos mamários neoplásicos (A). Fotomicrografia de nódulo mamário com carcinoma tubulopapilar (B). 68

CAPÍTULO III

- Figura 1- Curva de sobrevida para cadelas portadoras de carcinomas mamários em função do tipo de mastectomia. A média de sobrevida global das cadelas submetidas à lumpectomia foi de 179 dias, mastectomia simples foi de 1343 dias, mastectomia regional de 1654, mastectomia unilateral de 1639, mastectomia bilateral de 1464 e associação de técnicas de 999 dias ($p= 0,006$). 104

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO I

Tabela 1 -	Drenagem linfática de glândulas mamárias neoplásicas	15
Tabela 2 -	Classificação Histológica das Neoplasias Mamárias Caninas	26
Tabela 3 -	Graduação histológica do tumor com base nos escores	29
Tabela 4-	Estadiamento clínico dos TMC de acordo com o sistema TNM	31
Tabela 5-	Diretrizes para determinação da técnica cirúrgica e extensão para TMC únicos, dependendo da localização, conforme definido no Consenso 2019	34

CAPÍTULO II

Tabela 1-	Perfil clínico e epidemiológico de cadelas com tumores mamários benignos e malignos atendidas no período de 2012 a 2022 no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia-MG.	80
Tabela 2-	Características clínico-patológicas de tumores mamários benignos e malignos de cadelas atendidas no período de 2012 a 2022 no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia-MG.	81
Tabela 3-	Subtipos histológicos de tumores mamários benignos e malignos de cadelas atendidas no período de 2012 a 2022 na Universidade Federal de Uberlândia-MG.	82
Tabela 4-	Análises de associação entre variáveis relacionadas ao tumor mamário canino por meio do teste Qui-quadrado.	83

CAPÍTULO III

Tabela 1-	Raças e idade de cadelas com tumores mamários submetidas a mastectomia no período de 2012 a 2022, no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia-MG.	102
-----------	---	-----

Tabela 2-	Tipos de mastectomia utilizadas para tratamento cirúrgico de cadelas com tumores mamários, no período de 2012 a 2022, no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia-MG.	103
Tabela 3-	Número de cadelas que desenvolveram novos tumores após a mastectomia, de acordo com a técnica cirúrgica e média do tempo para desenvolvimento da recidiva após tratamento cirúrgico, no período de 2012 a 2022, no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia-MG.	103

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CNPq Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

ECC Escore de condição corporal

TM Tumor de mama

TMC Tumor mamário canino

UFU Universidade Federal de Uberlândia

SUMÁRIO

CAPÍTULO I	12
1 INTRODUÇÃO	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.2
2 REVISÃO DE LITERATURA	14
2.1 Cadelas como modelo de estudo para o câncer de mama em mulheres	14
2.2 Morfologia e drenagem linfática das glândulas mamárias	14
2.3 Fatores de risco	16
2.3.1 <i>Sexo</i>	16
2.3.2 <i>Idade</i>	17
2.3.3 <i>Raça</i>	17
2.3.4 <i>Peso</i>	19
2.3.5 <i>Alimentação</i>	19
2.3.6 <i>Exposição hormonal</i>	20
2.4 Prevenção	22
2.5 Apresentação clínica	23
2.6 Diagnóstico	24
2.6.1 <i>Citologia</i>	24
2.6.2 <i>Histopatologia</i>	25
2.6.3 <i>Graduação histológica</i>	29
2.7 Estadiamento	30
2.8 Imunoistoquímica	32
2.9 Tratamento	33
2.9.1 <i>Tratamento cirúrgico</i>	33
2.9.2 <i>Ovariohisterectomia</i>	39
2.10 Acompanhamento pós-tratamento	40
REFERÊNCIAS	41
CAPÍTULO II	59
Perfil epidemiológico de cadelas com tumores mamários: análise de 724 casos no período de 2012 a 2022	59
Resumo	59
Introdução	59
Materiais e métodos	60

Resultados.....	62
Discussão.....	68
Conflito de interesse.....	74
Referências.....	74
CAPÍTULO III.....	89
Influência do tipo de procedimento cirúrgico na sobrevida de cadelas com neoplasias mamárias.....	89
Resumo.....	90
Introdução.....	90
Material e métodos.....	91
Resultados.....	94
Discussão.....	96
Referências.....	99

CAPÍTULO I

1 INTRODUÇÃO

O tumor mamário (TM) é a neoplasia mais frequente em cadelas (Lellbach et al., 2022) e mulheres (Instituto Nacional Do Câncer, 2022). Ele corresponde a 21,9% das neoplasias que acometem a espécie canina, com frequência ainda maior em fêmeas, variando de 49 a 62% (Lellbach et al., 2022; Rodriguez et al., 2022). A incidência de tumores mamários caninos (TMC) aumentou consideravelmente nos últimos anos em várias regiões do mundo (Salas et al., 2015; Zheng et al., 2022; Vascellari et al., 2016) devido ao aumento da longevidade, o que resulta em maior exposição aos agentes carcinogênicos (Nardi; Ferreira; Assunção, 2016; Zuchi; Lopatini; Faria, 2020), além da idade avançada que é um fator de risco para o TMC (Cassali et al., 2011; Daleck et al., 1998; Nunes et al., 2018).

A incidência de TMC varia de 145 a 1.340,7/100.000 por ano, sendo influenciada pelo período e local do estudo (Varney et al., 2023; Vascellari et al., 2016; Vasquez et al., 2023). Em comparação, a incidência relatada em mulheres no Brasil é de 41,89/100.000 (Instituto Nacional Do Câncer, 2022), pelo menos três vezes menor.

Mais de 50% dos casos são malignos (Daleck et al., 1998; Horta et al., 2014; Nardi et al., 2002; Rodriguez et al., 2022; Vascellari et al., 2016). Além disso, o tempo de sobrevida após o tratamento, em alguns casos, é curto (Marconato et al., 2009; Rasotto et al., 2017; Seung et al., 2021; Soares et al., 2023).

O tratamento padrão ouro é a excisão cirúrgica dos tumores, e as técnicas disponíveis são lumpectomia, mastectomia simples, mastectomia regional, mastectomia unilateral e mastectomia bilateral (Chang et al., 2005; Mcphail; Fossum, 2019). As vantagens e desvantagens de cada técnica são discutidas na literatura, apesar disso, não existe consenso acerca de qual delas é capaz de oferecer um melhor equilíbrio entre a remoção completa do tecido neoplásico e a redução do risco de complicações pós-cirúrgicas e recorrências (Cassali et al., 2020; Macphail; Fossum, 2021; Sorenmo; Worley; Zappulli, 2020).

Tradicionalmente a escolha do procedimento se baseava unicamente na drenagem linfática das glândulas mamárias (Stratmann et al., 2008). Entretanto, a segurança dessa abordagem tem sido questionada, tendo em vista que a drenagem linfática pode ser alterada na presença de TM (Hörnfeldt; Mortensen, 2023; Papazoglou et al., 2014; Patsikas et al., 2006). Papazoglou et al. (2014), Mcphail e

Fossum (2019) e Sorenmo, Worley e Zapulli (2020) propuseram recomendações de técnicas de mastectomia com base no tamanho e localização dos tumores, enquanto Cassali et al. (2020) se basearam no estadiamento clínico, considerando a localização do TM e drenagem linfática para mastectomias regionais.

Estudos identificaram que quanto maior o grau de invasividade da técnica de mastectomia, maiores as chances de complicações pós-cirúrgicas (Evans et al., 2021; Horta et al., 2015; Spare et al., 2021). Adicionalmente, o trauma cirúrgico decorrente de mastectomia mais invasiva em cadelas demonstrou maior impacto na supressão do sistema imunológico em comparação com técnicas menos invasivas (Karayannopoulou et al., 2022).

A mastectomia bilateral, por exemplo, possui resultados mais eficazes na remoção completa do tecido neoplásico, bem como, mais rápidos comparados com a realização de duas ou mais mastectomias menos invasivas intervaladas (Hörnfeldt; Mortensen, 2023; Horta et al., 2014; Kenneth et al., 1978). No entanto, ela está associada à maior duração cirúrgica, aumento do estímulo nociceptivo, maior estresse cirúrgico e risco aumentado de complicações pós-operatórias (Horta et al., 2015; Karayannopoulou et al., 2022; Macphail; Fossum, 2021; Spare et al., 2021). Portanto, alguns autores defendem que essa técnica deve ser evitada, principalmente em cadelas com pele insuficiente para a síntese (Cassali et al., 2020; Evans et al., 2021; Kenneth et al., 1978).

Nenhum estudo anterior encontrou associação entre a técnica cirúrgica e a sobrevida global e intervalo livre de doença (Chang et al., 2005; Dias et al., 2016; Horta et al., 2014; Itoh et al., 2005; Misdorp; Hart, 1976; Soares et al., 2023). Entretanto, eles apresentaram algumas fragilidades, como baixo número de cadelas, informações ausentes (quantidade e tamanho dos tumores e critérios para a escolha da técnica cirúrgica) e não incluíram fatores prognósticos conhecidos na análise multivariada, o que é importante para descobrir se algum método cirúrgico é um fator prognóstico independente (Hörnfeldt; Mortensen, 2023).

Sendo assim, apesar da elevada frequência de TMC, há escassez de ensaios clínicos retrospectivos robustos o suficiente para estabelecer a melhor abordagem para a excisão cirúrgica (Cassali et al., 2020; Sorenmo; Worley; Zappulli, 2020). Portanto, objetivou-se avaliar se o tipo de técnica cirúrgica influencia no tempo de sobrevida de cadelas acometidas por TM, além de um estudo epidemiológico com avaliação da associação entre variáveis relacionadas ao TM nesses animais.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Cadelas como modelo de estudo para o câncer de mama em mulheres

As cadelas são um importante modelo de estudo para o câncer de mama em humanos, devido ao alto grau de semelhança clínica e molecular do TM nessas espécies (Nguyen et al., 2018). Alguns dos fatores em comum são o desenvolvimento espontâneo, etiologia, incidência, idade de início, alterações hormonais, diâmetro do tumor, invasão linfática, padrão metastático, características histológicas, moleculares e genéticas e resposta aos protocolos terapêuticos disponíveis (Owen, 1979; Queiroga et al., 2011; Vilhena et al., 2019). Além disso, os cadelas possuem um menor tempo de vida útil, o que favorece a realização de pesquisas que forneçam informações essenciais em relação à epidemiologia, patogênese, prognóstico e tratamento da doença (Valdivia et al., 2021).

2.2 Morfologia e drenagem linfática das glândulas mamárias

A presença de glândula mamária é uma característica exclusiva dos mamíferos (Sorenmo et al., 2011). Os cães, com poucas exceções, apresentam cinco pares de glândulas mamárias dispostas em duas cadeias (direita e esquerda) divididas por uma linha média. Os dois primeiros pares são torácicos, os dois seguintes são abdominais e o último par é inguinal (Dyce; Sack; Wesink, 2019).

As principais vias de suprimento sanguíneo para a glândula mamária são as artérias torácicas lateral e interna e as artérias pudendas externas. As artérias e veias locais formam anastomoses, compostas de plexos arteriais e venosos que possuem capacidade de atravessar a linha média (Dyce; Sack; Wesink, 2019). Ademais, a linfa pode ser transferida de uma glândula para outra por meio de seus linfonodos regionais em comum, através de fluxo retrógrado e existe uma conexão entre os linfonodos inguinais superficiais direitos e esquerdos (Patsikas; Dessiris, 1996a).

A glândula torácica cranial drena a linfa para os linfonodos axilares e raramente para o linfonodo cervical superficial e axilar simultaneamente. A glândula torácica caudal drena para os linfonodos axilares. A glândula abdominal caudal drena para os linfonodos inguinais e raramente para os ilíacos mediais e a glândula inguinal drena para os linfonodos inguinais (Patsikas; Dessiris, 1996a). A glândula abdominal

cranial drena para os linfonodos axilares e inguinais superficiais simultaneamente. Em casos raros, ela pode drenar somente cranialmente para os linfonodos axilares ou caudalmente para os inguinais (Patsikas; Dessiris, 1996b).

Patsikas et al. (2006) notaram diferenças no sistema de drenagem de glândulas mamárias neoplásicas em relação ao descrito anteriormente (Tabela 01). Nesses casos, um vaso aferente único pode drenar para um único linfonodo, assim como diversos vasos linfáticos são capazes de drenar para um único linfonodo e vasos linfáticos aferentes únicos, divergentes ou múltiplos podem drenar para múltiplos linfonodos simultaneamente (Thompson et al., 1999).

Tabela 1: Drenagem linfática de glândulas mamárias neoplásicas.

Glândula mamária neoplásica	Principal via de drenagem linfática	Outras vias de drenagem linfática
M1	Linfonodos axilares ipsilaterais	Linfonodos esternais ipsilaterais
M2	Linfonodos axilares ipsilaterais	Linfonodos esternais ipsilaterais
M3	Linfonodos axilares ipsilaterais Linfonodos inguinais superficiais	Linfonodos ilíacos mediais
M4	Linfonodos inguinais superficiais ipsilaterais	Linfonodos axilares ipsilaterais
M5	Linfonodos inguinais superficiais ipsilaterais	Linfonodo poplíteo ipsilateral Plexo linfático na face medial da coxa ipsilateral

Fonte: Patsikas et al. (2006).

O sistema linfático é a principal via para disseminação de metástases de TMC, seguido pela via hematogena (Mandara et al., 2007; Soultani et al., 2017). A drenagem linfática em glândulas mamárias saudáveis comumente ocorre para o linfonodo regional ipsilateral, sendo que o primeiro linfonodo a receber o fluxo linfático de uma determinada área do corpo (saudável ou neoplásica) é denominado linfonodo sentinela (Liptak; Boston, 2019). Logo, o processo de formação de metástases ocorre de forma sequencial dentro do sistema linfático, com células tumorais sendo drenadas para um linfonodo específico (sentinela) antes de serem drenadas para os demais. Por isso, o linfonodo sentinela atua como filtro e barreira para a disseminação tumoral (Collivignarelli et al., 2021).

Entretanto, como a drenagem linfática pode ser alterada para outros linfonodos não convencionais na presença de neoplasias mamárias, o linfonodo regional pode não ser, necessariamente, o linfonodo sentinela (Liptak; Boston, 2019; Patsikas et al., 2006). Sendo assim, o conhecimento da drenagem linfática das glândulas mamárias neoplásicas é de grande importância para o cirurgião (Collivignarelli et al., 2021). Algumas técnicas auxiliam na identificação do linfonodo sentinela, como a aplicação de corantes e exames de imagem com o uso de contrastes (Collivignarelli et al., 2021; Souza et al., 2023).

2.3 Fatores de risco

As neoplasias mamárias são as mais frequentes na espécie canina e algumas variáveis são estudadas como fatores de risco para seu desenvolvimento, dentre elas se destacam sexo, raça, idade, peso, alimentação e exposição hormonal (Goldschmidt; Peña; Zappulli, 2017; Santos et al., 2020; Sorenmo et al., 2011).

2.3.1 Sexo

Os TM em cães machos são considerados raros (Bearss; Schulman; Carter, 2012; Saba et al., 2007). Geralmente eles representam menos de 3% dos casos (Nunes et al., 2018; Zheng et al., 2022). Estima-se que as cadelas possuem a probabilidade de desenvolver TM aumentada em 62 vezes em relação aos cães machos (Saba et al., 2007). Além disso, a frequência de TM benignos nos machos é alta. Bearss; Schulman e Carter (2012) e Saba et al. (2007) relataram que 87,5% e

100% dos cães machos de seus estudos, respectivamente, obtiveram diagnóstico de TM benignos.

2.3.2 *Idade*

O câncer em geral é mais frequente em cães idosos. Ele é a primeira causa de morte em cães com mais de 10 anos de idade, com 50% deles sendo acometidos por esta doença e um em cada quatro morrendo em decorrência do câncer (Davis; Ostrander, 2014). Em TM animais de meia idade a idosos também são mais predispostos e a idade média de surgimento das neoplasias mamárias em cães é de 10 a 11 anos (Cassali et al., 2011; Daleck et al., 1998; Nunes et al., 2018). Alguns autores relataram ainda que a média de idade foi maior em cadelas com diagnósticos malignos (Burrai et al., 2020; Nunes et al., 2018; Sorenmo et al., 2009). Além disso, os riscos de desenvolver TM e de malignidade aumentam em 1,6 vezes (Santos et al., 2020) e 1,19 vezes (Gedon et al., 2020), respectivamente, a cada ano adicional de vida.

A idade é considerada um fator prognóstico independente para o tempo de sobrevida e intervalo livre de doença em cadelas com TM (Seung et al., 2021; Soares et al., 2023). A cada ano adicional de vida o risco de morte associada ao TM aumenta em 0,794 vezes e a cada ano mais jovem as chances de sobrevivência são aumentadas em 1,259 vezes (Soares et al., 2023). Portanto, o tempo de sobrevida é menor em cadelas idosas (Canadas et al., 2019; Dias et al., 2016; Seung et al., 2021; Soares et al., 2023).

TM são raros em animais jovens, correspondendo a cerca de 30% dos casos (Salas et al., 2015). Apesar disso, eles também podem ser acometidos, principalmente quando submetidos ao uso de hormônios exógenos contraceptivos (Goldschmidt; Peña; Zappulli, 2017). Segundo Kim et al. (2016), quando um animal jovem é acometido as chances de o TM ser benigno são maiores.

2.3.3 *Raça*

Qualquer raça canina pode ser acometida por TM (Nosalova et al., 2024). Ariyarathna et al. (2022) ao compararem as frequências de lesões mamárias neoplásicas e não neoplásicas, observaram que cães de raça pura apresentaram maior frequência de neoplasias em comparação aos mestiços. No estudo de Santos

et al. (2020), por outro lado, não houve diferença entre o desenvolvimento de TM em cadelas de raça pura e mestiças.

Em alguns estudos os cães de raças puras foram mais acometidos por TM, sendo que Banchi et al. (2021) e Zheng et al. (2022) relataram maior frequência na raça Poodle, Gedon et al. (2020) e Varma; Teja e Lavanya (2021) na raça Dachshund e Itoh et al. (2005) na raça Maltês. Em levantamentos de dados sobre TM em cães machos, os cães de raça pura também foram mais acometidos, com maior frequência em Cocker Spaniels (Bearss et al., 2012; Saba et al., 2007). Além disso, cães de raça pura apresentaram maior probabilidade de desenvolver TM malignos em comparação com os mestiços, principalmente em cães com menos de sete anos (Vascellari et al., 2016).

Oliveira et al. (2022), em contrapartida, realizaram um estudo utilizando dados de cães com TMC, no qual a maior parte dos animais era sem raça definida, seguidos das raças Poodle, Pinscher, Yorkshire Terrier, Dashshund, Cocker spaniel inglês, Pit bull, Labrador, Maltês, Boxer, Pastor alemão, Rottweiler, Husky siberiano, Shi tzu, Golden retriever, Dobermann, Akita, Weimaraner e Basset hound.

Alguns autores defendem que não há predisposição racial para o TM e que os resultados variam de acordo com as raças mais frequentes na região, bem como, o período em que cada estudo foi realizado (Daleck et al., 1998; Oliveira et al., 2022; Sorenmo et al., 2011). Silva, Santos e Silva (2023), por outro lado, acreditam que devido à menor diversidade genética dentro de cada raça, uma raça pode acumular alelos de risco ao longo do tempo, se tornando mais susceptível. Schafer et al. (1998), por exemplo, reforça essa teoria com seu estudo envolvendo cinco gerações de fêmeas da raça Beagle, em que duas famílias maternas distintas mostraram possuir fenótipos diferentes, sendo uma susceptível e outra resistente aos TMC. Em humanos também foi relatado o histórico de hereditariedade do TM em determinadas famílias e comunidades (Palmero et al., 2009).

Rivera et al. (2009) identificaram predisposição racial na raça Springer Spaniel inglês na Suécia. Um estudo brasileiro identificou maior risco de TM nas raças Poodle e Yorkshire (Silva; Santos; Silva, 2023). A alta frequência nessas raças é consistente com observações anteriores (Gedon et al., 2020; Oliveira et al., 2022; Soares et al., 2023). Outros autores investigaram também a predisposição genética de raças específicas para subtipos de TM. Salas et al. (2015), afirmaram que as raças caninas Poodle e Schnauzer estavam associadas ao diagnóstico de carcinoma complexo e

carcinoma tubular, o Cocker Spaniel com carcinossarcoma e tumores de origem mesenquimal, Maltês com tumores de origem epitelial e o grupo de cães de médio porte (por exemplo, mestiços, Beagle e Boxer) com tumores de origem mista.

Alguns estudos relataram que raças de grande porte apresentam tumores maiores, além de maiores índices de TMC malignos e pior prognóstico (Itoh et al., 2005; Silva; Santos; Silva, 2023). Segundo Silva, Santos e Silva (2023) isso se deve à menor expectativa de vida em cães de porte grande, o que resulta em envelhecimento acelerado, que leva ao aumento da replicação celular, aumentando o risco de patologias associadas à replicação.

2.3.4 *Peso*

Quanto ao peso, estudos recentes têm demonstrado que distúrbios inflamatórios, endócrinos e metabólicos desencadeados pela obesidade estão relacionados com a predisposição a diversos tipos de câncer e suas complicações em cadelas, incluindo TMC (Marchi et al., 2022). Essa associação é importante, tendo em vista que a incidência de ambas as comorbidades aumentou nos últimos anos (Porsani et al., 2020; Vilhena et al., 2019). A obesidade está relacionada com a inflamação do tecido adiposo e a ativação de macrófagos que produzem mediadores inflamatórios, que podem causar aumento da proliferação celular, inibição do apoptose e indução da angiogênese (Lim et al., 2015).

O tecido adiposo e o colesterol, que são elevados em cadelas obesas, são considerados fontes importantes de hormônios esteróides (estrogênios, progesterona e andrógenos). A aromatização periférica de andrógenos em estrogênios pode causar a exposição prolongada do tecido mamário aos estrogênios, podendo predispor o desenvolvimento de TM (Simpson; Zhao, 1996).

Em mulheres no período pós-menopausa, por exemplo, a obesidade é considerada um fator de risco para o TM, por possuírem níveis aumentados de estrogênio livre circulante e aumento da produção local do mesmo por aromatases (Hankinson et al., 1998). Segundo Sorenmo et al. (2011), em cadelas o mecanismo pode ser semelhante, mas com maior probabilidade de ocorrência nos primeiros anos de vida, quando os efeitos hormonais nas glândulas mamárias são mais exorbitantes. O estudo de Alenza et al. (1998) mostrou que a obesidade com um ano de idade influencia significativamente o desenvolvimento de TMC. Os autores sugeriram que a

obesidade em idades mais jovens pode antecipar a maturidade sexual em cadelas, o que poderia favorecer a carcinogênese mamária.

No estudo de Santos et al. (2020), o fator excesso de peso aumentou em 2,3 vezes o risco de desenvolvimento de TMC. A idade média do aparecimento das neoplasias mamárias é menor em animais com sobrepeso, além disso, nesses animais metástases regionais são mais frequentes, a frequência de carcinomas mamários grau II e III é maior (Lim et al., 2015), e a sobrevida é mais curta (Tesi et al., 2020).

2.3.5 Alimentação

A dieta é considerada uma importante fonte de exposição a carcinógenos em humanos. Estima-se que mais de 30% dos tumores em adultos podem ser prevenidos através da dieta, associada à atividade física e peso corporal saudável (Mosby et al., 2012). Estudos em camundongos indicaram que alimentos ricos em açúcares e gorduras, por exemplo, aumentaram a incidência de TM (Lambertz et al., 2017; Solanas et al., 2002).

Segundo Alenza et al. (1998) animais alimentados com dieta caseira são mais acometidos em oposição aos alimentados com ração comercial, e o alto consumo de carne vermelha (bovina e suína) e baixo consumo de carne de frango são considerados fatores de risco significantes. Santos et al., 2020, por outro lado, não encontraram associação entre o tipo de alimentação e a ocorrência de TM.

2.3.6 Exposição hormonal

A exposição hormonal (de forma endógena e exógena) é estudada como fator predisponente para TMC (Misdorp, 2002). Os principais hormônios envolvidos no desenvolvimento de TMC são estrógeno, progesterona, prolactina e GH (Misdorp, 2002; Queiroga et al., 2005; Sousa et al., 2019). O estrógeno e a progesterona participam naturalmente do desenvolvimento mamário durante a puberdade e a gestação, estimulando a proliferação epitelial e o desenvolvimento ductal e lobular das glândulas mamárias (Misdorp, 2002; Nardi; Ferreira; Assunção, 2016). Entretanto, o esse efeito proliferativo também pode transformar o ambiente em um local ideal para a proliferação neoplásica (Vazquez et al., 2023).

O estrógeno, quando se liga em seus receptores mamários, atua no crescimento e proliferação celular estimulando a liberação de fatores de crescimento, além de possuir capacidade de genotoxicidade, podendo provocar mutações celulares e a carcinogênese (Misdorp, 2002; Salas et al., 2015; Sorenmo; Worley; Zappulli, 2020). A progesterona atua estimulando a secreção de GH que, quando se liga aos seus receptores na glândula mamária, libera IGF-I e, conseqüentemente, provoca crescimento tecidual acentuado (Sorenmo; Worley; Zappulli, 2020).

A prolactina também é associada ao desenvolvimento de TMC (Misdorp, 2002; Queiroga et al., 2005). Entretanto, a associação entre a prolactina e o TM ainda não é bem estabelecida (Michel et al., 2012; Queiroga et al., 2005, 2014). No estudo de Queiroga et al. (2005), as concentrações séricas de prolactina foram maiores em cães com TM benignos e malignos em comparação com um grupo controle sem TM. Segundo Queiroga et al. (2014) os níveis elevados de prolactina tecidual estão associados com a recidiva tumoral e metástase à distância e os carcinomas inflamatórios apresentam níveis de prolactina tecidual elevados. Além disso, a glândula mamária neoplásica apresenta uma redução na expressão dos receptores de prolactina, que é ainda mais acentuada em tumores malignos (Michel et al., 2012).

A exposição hormonal também pode acontecer por via exógena, sendo que a forma mais comum é a administração de contraceptivos. Eles são compostos por hormônios sintéticos e são muito utilizados no Brasil por representarem uma opção mais econômica e de fácil aquisição para controle de natalidade em comparação à ovariectomia (Prado et al., 2020).

Entretanto, seu uso pode acarretar diversas alterações indesejadas, localizadas principalmente no útero e glândula mamária. Essas alterações são, em sua maioria, reversíveis, e ocorrem com maior frequência quando os contraceptivos são utilizados sem a prescrição de um médico veterinário, em doses e período de aplicação inadequados (Romagnoli, 2002).

Alguns estudos demonstraram associação entre o uso de contraceptivos e o desenvolvimento de TM (Concannon et al., 1980; Misdorp, 1988; Stovring; Moe; Glattre, 1997). Stovring, Moe e Glattre (1997), por exemplo, relataram que 39% das cadelas que foram submetidas ao uso prévio de acetato de medroxiprogesterona apresentaram neoplasias mamárias, enquanto no grupo controle sem TM somente 21% utilizaram, sendo que as cadelas que utilizaram contraceptivos apresentaram risco aumentado em 2,32 vezes de desenvolver TM. Além disso, 91% das cadelas que

utilizaram contraceptivos e apresentaram TM tiveram diagnósticos malignos. Santos et al. (2020), por outro lado, não encontraram associação entre o uso de contraceptivos e o TM.

Outro fator predisponente é o estado reprodutivo do animal, tendo em vista que a ovariectomia atua reduzindo os estímulos hormonais ocasionados pelo ciclo estral, evitando assim o desenvolvimento de doenças hormônio-dependentes (Cassali et al., 2020). Cadelas castradas antes do primeiro ciclo estral possuem um risco de aproximadamente 0,5% de desenvolverem TMC. Essa incidência aumenta para 8% quando castradas entre o primeiro e o segundo ciclo e para 26% após o segundo. A proteção conferida pela castração desaparece após os dois anos e meio de idade, quando nenhum efeito é obtido (Schneider; Dorn; Taylor, 1969).

As cadelas intactas são predominantes nos estudos epidemiológicos de TMC, correspondendo a mais de 60% dos casos, o que reforça o efeito protetor da ovariectomia (Burrai et al., 2020; Dias et al., 2016; Rasotto et al., 2017; Soares et al., 2023; Zheng et al., 2022). Segundo Santos et al. (2020), cadelas intactas possuem o risco de desenvolvimento de TMC aumentado em 9,3 vezes. No estudo de Gedon et al. (2020) cadelas intactas tiveram múltiplos tumores, tumores malignos e subtipos mais agressivos com maior frequência em comparação com as castradas.

No estudo de Daleck et al. (1998), mais de 78% das cadelas com TM reproduziram pelo menos uma vez na vida, sendo que metade delas reproduziram mais de uma vez. Com base nessa observação, os autores sugeriram que o histórico de gestações também pode possuir relação com a predisposição ao TM em decorrência dos efeitos hormonais da fase folicular longa no ciclo estral. Outros estudos não encontraram essa associação (Dias et al., 2016; Schneider; Dorn; Taylor, 1969; Sorenmo et al., 2009; Oliveira et al., 2022). Schneider, Dorn e Taylor (1969) afirmam que o número de ninhadas, tamanho da ninhada e número total de descendência por fêmea também não influenciaram no risco de desenvolvimento de câncer.

O histórico de pseudogestação também já foi associado como fator predisponente ao TM devido ao aumento da prolactina provocado por essa condição (Soares et al., 2023; Varney et al., 2023). Entretanto, os autores relatam que essa associação deve ser interpretada com cautela em decorrência do baixo número de animais no estudo. Outros autores não encontraram essa associação (Santos et al., 2020; Schneider; Dorn; Taylor, 1969; Oliveira et al., 2022).

2.4 Prevenção

O principal método de prevenção de TM é a esterilização do animal. Inclusive, a frequência de TM difere de acordo com a localização geográfica, sendo maior em países onde a ovariectomia é pouco frequente (Sorenmo; Worley; Zapulli, 2020). Por muito tempo, a esterilização antes do primeiro ciclo estral foi defendida por ser o método mais eficaz para prevenção dos TMC (Cassali et al., 2020). Entretanto, a realização de ovariectomia neste período pode desencadear efeitos colaterais como incontinência urinária (Stocklin-Gautschi et al., 2001), maior predisposição a neoplasias como osteossarcoma, linfoma, mastocitoma (Riva et al., 2013) e distúrbios musculoesqueléticos, como displasia coxofemoral e ruptura ligamentar (Cooley et al., 2002; Riva et al., 2013).

Cooley et al. (2002), por exemplo, utilizaram dados obtidos de questionários feitos com proprietários de 683 cães da raça Rottweiler e investigaram a possível relação entre hormônios sexuais endógenos e o risco de desenvolvimento de sarcoma ósseo. Os resultados mostraram que cães machos e fêmeas esterilizados antes de um ano de idade apresentaram incidência quatro vezes maior em relação aos cães sexualmente intactos.

Atualmente recomenda-se que a esterilização antes do primeiro ciclo estral seja evitada e que seja realizada entre o primeiro e segundo estro, objetivando reduzir os riscos de TM e evitar os efeitos colaterais da castração precoce. Entretanto, particularidades predisponentes de cada animal para os efeitos colaterais devem ser consideradas, como espécie, sexo e raça (Cassali et al., 2020). Além disso, visando prevenir a ocorrência desses tumores também é importante evitar o uso de drogas contraceptivas em cadelas (Cassali et al., 2020).

2.5 Apresentação clínica

A maioria dos animais afetados não apresenta manifestações clínicas no momento do diagnóstico, além da presença dos nódulos (Cassali et al., 2011). Os TM podem ser únicos ou múltiplos, de tamanho e consistência variáveis, aderidos ou não e facilmente palpáveis (Cassali et al., 2014, 2020). Tumores maiores e aspectos como aderência à pele e/ou tecidos adjacentes, aumento da temperatura local e ulceração podem ser indicativos de comportamento maligno (Fowler; Wilson; Koestner, 1974;

Moon et al., 2022). Entretanto, a ausência destes sinais não exclui a possibilidade de que o tumor seja maligno (Cassali et al., 2020).

A adesão também foi associada à redução do tempo de desenvolvimento de metástases e menor sobrevida (Alenza et al., 1998; Simon et al., 2006). A presença de ulceração reduz a sobrevida específica ao câncer em cerca de 50%, além de reduzir o intervalo livre de doença, e ocorre com maior frequência em tumores maiores que 5 cm e em cadelas com estadios clínicos avançados (Soares et al., 2023).

As frequências de TM crescem progressivamente da glândula mais cranial até a mais caudal da cadeia mamária (Oliveira et al., 2022). Sendo assim, as glândulas mais afetadas são as abdominais caudais e inguinais, correspondendo a cerca de 65-70% dos casos (Ariyaratna et al., 2022; Cassali et al., 2020; Zheng et al., 2022). De acordo com Misdorp (2002), isso provavelmente ocorre por elas possuírem maior quantidade de parênquima, o que pode aumentar a probabilidade de desenvolvimento de alterações proliferativas. Quanto aos antímeros, não há diferença no acometimento das cadeias mamárias direita e esquerda (Oliveira et al., 2022). Comumente as duas cadeias mamárias estão acometidas simultaneamente (Horta et al., 2014).

É mais comum que o animal possua múltiplos nódulos, correspondendo a cerca de 54 a 84% dos casos (Gedon et al., 2020; Gunnes; Borge; Lingaas, 2017; Horta et al., 2014; Schneider; Dorn; Taylor, 1969; Soares et al., 2023). Nestes casos pode haver diferentes subtipos histológicos presentes, no entanto, o tumor de pior prognóstico será o norteador da evolução clínica do paciente (Cassali et al., 2011). Por esse motivo, é importante que cada lesão seja avaliada individualmente (Cassali et al., 2020). Cães com múltiplos tumores apresentam menor tempo de sobrevida (Pecile et al., 2021).

Sorenmo et al. (2009) ao notarem que tumores malignos eram significativamente maiores que os benignos, e que os animais com tumores malignos geralmente possuíam mais de um tumor, ao contrário dos demais, estabeleceram o termo “continuum histológico”. O termo sugere que os TMC passam por um processo de evolução de benignos para malignos, e que os tumores malignos são o resultado do continuum histológico, semelhante à carcinogênese do TM em mulheres. Outros estudos corroboram essa associação entre tamanho do tumor e o comportamento maligno (Ariyaratna et al., 2022; Burrai et al., 2020; Gedon et al., 2020; Moon et al., 2022; Zheng et al., 2022). A cada 10mm de aumento no tamanho do tumor o risco de

diagnóstico maligno aumenta em 1.487 vezes e TM maiores que 30mm possuem alta probabilidade de serem malignos (Moon et al., 2022).

2.6 Diagnóstico

As duas cadeias mamárias devem ser exploradas cuidadosamente no exame físico. Através da palpação são observados dados como simetria das glândulas mamárias, localização, formato, consistência, contorno, aderência e presença de processo inflamatório ou ulcerativo (Cassali et al., 2020; Sorenmo et al., 2011).

2.6.1 Citologia

O exame citológico é uma técnica diagnóstica para triagem, de fácil execução, seguro, rápido, minimamente invasivo e de baixo custo (Choi et al., 2004; Eisenberg et al., 1986). Ele auxilia na identificação do tipo celular presente, na diferenciação de lesões benignas e malignas, obtenção do diagnóstico inicial e exclusão de diagnósticos diferenciais (como pseudogestação, lactação, mastite e tumores que tenham outras origens além do tecido mamário) e direciona o tratamento (Cassali et al., 2007; Sontas et al., 2012).

Estudos vêm demonstrando altos níveis de concordância entre os resultados da citologia e histopatologia (Cassali et al., 2007; Emanuelli et al., 2020; Simon et al., 2009). Os resultados de Sontas et al. (2012), por exemplo, mostram que a precisão diagnóstica, sensibilidade e especificidade da citologia para o diagnóstico de malignidade em TM, em comparação ao histopatológico são de aproximadamente 96,5%, 96,2% e 100%, respectivamente.

A citologia deve ser realizada durante a avaliação clínica, antes do procedimento cirúrgico, para o diagnóstico diferencial da lesão. Contudo, ressalta-se que ela é considerada uma avaliação preliminar e não deve ser utilizada para o diagnóstico final, por não permitir avaliar o pleomorfismo, grau de diferenciação, índice mitótico e presença ou ausência de necrose (Simon et al., 2009; Sontas et al., 2012). Logo, o exame histopatológico deve ser utilizado para o diagnóstico definitivo (Daleck et al., 1998).

TMC malignos possuem alto potencial de fazer metástase (Cassali et al., 2011; Fidler; Brodey, 1967). Os linfonodos regionais devem ser palpados e aspectos

como aumento de volume, fixação e inflamação são indicativos da presença de metástases (Matos et al., 2006). Deve ser realizado exame citológico dos linfonodos regionais, principalmente se eles estiverem alterados à palpação (Daleck et al., 1998). Otoni et al. (2010) relataram 80,95% de concordância entre os resultados da citologia e histopatologia dos linfonodos. Apesar disso, a citologia também pode proporcionar resultados falsos negativos, sobretudo, em casos de micrometástases iniciais. Portanto, a linfadenectomia para avaliação histopatológica é recomendada (Cassali et al., 2014).

2.6.2 Histopatologia

É importante que todo o tecido excisado com os respectivos nódulos (independentemente do tamanho), seja submetido ao exame histopatológico, tendo em vista a possibilidade da presença de vários subtipos histológicos em um único animal, ou até mesmo em uma única glândula mamária (Cassali et al., 2020; Papazoglou et al., 2014).

Por meio deste exame, é realizada a classificação histológica do tumor. Ainda não há um consenso a respeito do método a ser utilizado para a classificação histológica dos TM (Cassali et al., 2014). Atualmente, as classificações mais utilizadas são as propostas por Cassali et al. (2020) e Goldschmidt (2011) (Tabela 02).

Tabela 2: Classificação Histológica das Neoplasias Mamárias Caninas.

1- Neoplasias epiteliais malignas
Carcinoma in situ
Carcinoma simples
a) Tubular
b) Tubulopapilar
c) Cístico-papilar
d) Cribriforme
Carcinoma micropapilar invasivo
Carcinoma sólido
Comedocarcinoma
Carcinoma anaplásico

Carcinoma que surge de um adenoma complexo/ tumor misto - A contraparte benigna ainda é detectável na secção.

Carcinoma complexo

Carcinoma e mioepitelioma maligno - Os componentes epiteliais e mioepiteliais são malignos

Carcinoma tipo misto - O componente epitelial é maligno; o componente mioepitelial mesenquimal é benigno; e o componente mesenquimal é cartilagem ou osso.

Carcinoma ductal – contrapartida maligna do adenoma ductal

Carcinoma papilar intraductal – contrapartida maligna do adenoma papilar intraductal

2- Neoplasias epiteliais malignas – Tipos especiais

Carcinoma de células escamosas

Carcinoma adenoescamoso

Carcinoma mucinoso

Carcinoma rico em lipídios (secretor)

Carcinomas de células fusiformes

Mioepitelioma maligno

Variante de carcinoma de células escamosas-células fusiformes

Variante carcinoma-células fusiformes

Carcinoma inflamatório

3- Neoplasias mesenquimais malignas- Sarcomas

Osteossarcoma

Condrossarcoma

Fibrossarcoma

Hemangiossarcoma

Outros sarcomas

4- Carcinossarcoma- Tumor mamário misto maligno

5- Neoplasias benignas

Adenoma – simples

Adenoma papilar intraductal (papiloma ductal)

Adenoma ductal (adenoma basalóide)

Com diferenciação escamosa (grânulos de ceratohialina)

Fibroadenoma
 Mioepitelioma
 Adenoma complexo (adenomioepitelioma)
 Tumor misto benigno

6- Hiperplasia/Displasia

Ectasia ductal
 Hiperplasia lobular (adenose)
 Regular
 Com atividade secretora (lactacional)
 Com fibrose – tecido conjuntivo fibroso interlobular
 Com atipia
 Epiteliose
 Papilomatose
 Alteração fibroadenomatosa
 Ginecomastia

7- Neoplasias do Mamilo

Adenoma
 Carcinoma
 Carcinoma com infiltração epidérmica (doença de Paget)

8- Hiperplasia/Displasia do Mamilo

Melanose da pele do mamilo

Fonte: Goldschmidt et al. (2011)

A classificação histológica é um indicador prognóstico independente (Rasotto et al., 2017; Santos et al., 2013; Seung et al., 2021). No estudo de Rasotto et al. (2017) tumores benignos e carcinomas decorrentes de tumores mistos benignos possuíram melhor prognóstico. Os subtipos histológicos de pior sobrevida foram carcinoma adenoescamoso, comedocarcinoma, carcinoma sólido, carcinoma anaplásico e carcinosarcoma, com tempo médio de sobrevida de 18, 14, 8, 3 e 3 meses, respectivamente. O carcinoma anaplásico e carcinosarcoma também estavam associados à maior frequência de metástase (89% e 100%) e o carcinoma adenoescamoso maior frequência de recorrência local (50%). Outros autores também associaram o carcinoma em tumor misto com o melhor prognóstico, apresentando maior tempo de sobrevida e maior intervalo livre de doença (Nunes et al., 2018; Soares

et al., 2023). Este subtipo histológico é predominante nos estudos retrospectivos (Horta et al., 2014; Nunes et al., 2018; Soares et al., 2023).

2.6.3 Graduação histológica

Outro fator importante no diagnóstico é a graduação histológica do tumor. O sistema descrito por Elston e Ellis (1991) para mulheres é utilizado na medicina veterinária com modificações (Peña et al., 2013). Nele, os carcinomas são classificados em grau I, II ou III com base nas seguintes características microscópicas: Formação de túbulos (mais de 75%: 1 ponto, entre 10% e 75%: 2 pontos, 10% ou menos: 3 pontos); pleomorfismo nuclear (núcleos pequenos uniformes regulares e nucléolos ocasionais: 1 ponto; grau moderado de variação no tamanho e forma nuclear, núcleo hipercromático, presença de nucléolos: 2 pontos; Variação acentuada no tamanho nuclear, núcleo hipercromático, frequentemente com ≥ 1 nucléolo proeminente: 3 pontos; e índice mitótico (0-9 mitoses: 1 ponto, 10-19 mitoses: 2 pontos e mais de 20 mitoses: 3 pontos). Finalmente, é feita a soma dos pontos para a classificação do tumor conforme a tabela 3 (Peña et al., 2013).

Tabela 3: Graduação histológica do tumor com base nos escores.

Escore	Grau
De 3 a 5 pontos	Grau I (baixo, bem diferenciado)
De 6 a 7 pontos	Grau II (intermediário, moderadamente diferenciado)
De 8 a 9 pontos	Grau III (alto, pouco diferenciado)

Fonte: (Peña et al., 2013).

Graus histológicos mais elevados estão diretamente relacionados com piores índices, como por exemplo, redução do intervalo livre de doença, da sobrevida global e sobrevida específica (Cerovsek et al., 2015; Nunes et al., 2018; Chocteau et al., 2019; Rasotto et al., 2017; Santos et al., 2013; Soares et al., 2023). Kim et al. (2016), mostraram que o grau I foi o mais comum em seu estudo (65,2%), seguido pelo grau II (28,7%) e o grau III (6,1%). Além disso, eles notaram que o grau III foi encontrado com maior frequência em animais mais velhos (<10 anos), correspondendo a 90,9% dos casos. No estudo de Rasotto et al. (2017) cadelas com tumores de grau III tiveram

um risco 7,1 vezes maior de morte em comparação com as que tinham somente TM de grau I.

Estudos epidemiológicos mostram que os TM malignos são mais frequentes. As frequências de TM malignos nos estudos de Daleck et al. (1998), Horta et al. (2014), Nardi et al. (2002), Rodriguez et al. (2022) e Vascellari et al. (2016) em TMC foram de 50%, 56%, 68,4%, 89,2%, 70%, respectivamente. A alta frequência de malignidade pode ser justificada pelo grande número de fêmeas intactas, castração tardia, exposição aos agentes carcinogênicos e o longo período de espera entre a observação do nódulo e a procura pelo atendimento (Andrade et al., 2010; Horta et al., 2014). Moon et al (2022) relataram 90,2% de sobrevivência em TM benignos e apenas 67,3% em malignos em dois anos após a cirurgia.

2.7 Estadiamento

O estadiamento clínico deve anteceder o planejamento do protocolo terapêutico. Ele é determinado com base no Sistema TNM (Tumor/linfonodo/metástase), que foi desenvolvido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para tumores malignos em humanos e reformulado por Owen (1980) para TMC e, posteriormente, por Rutteman, Withrow e Macewen (2001).

Segundo Owen (1980), a classificação dos tumores em estadios surgiu com a constatação de que pessoas que apresentavam a doença localizada possuíam tempo de sobrevida maior que aquelas em que a neoplasia havia se espalhado para além do órgão de origem e se tornou uma ferramenta de grande utilidade.

O estadiamento tem como objetivos auxiliar no planejamento do tratamento; indicar o prognóstico da doença; avaliar os resultados do tratamento; propiciar o intercâmbio de informações entre os centros de tratamento; contribuir para a investigação contínua do câncer animal e colaborar com informações comparativas da doença em humanos e animais (Owen, 1980). No sistema TNM são avaliados os aspectos: tamanho da lesão primária (T), disseminação para linfonodos regionais (N) e a presença ou ausência de metástases à distância (M) (Tabela 04) (Owen, 1980; Rutteman; Withrow; Macewen, 2001).

Os casos são classificados em 5 estadios clínicos que refletem a progressão tumoral do paciente (Tabela 4). O estadio IV é caracterizado pela presença de metástases regionais e o V por metástases à distância, ambos sugerem prognóstico

ruim (Cassali et al., 2020; Owen, 1980; Pecile et al., 2021; Soares et al., 2023). Segundo Nunes et al. (2018), o tempo médio de sobrevivência de cadelas nos estádios clínicos IV e V é de 331 e 236 dias, respectivamente. Em contrapartida, em cadelas no estágio I o tempo médio é de 1149 dias. No estudo de Moon et al. (2022) o risco de morte em dois anos para cadelas no estágio IV ou V foi de 8,667 vezes. Além disso, cadelas em estádios clínicos avançados também estão associadas ao menor intervalo livre de doença em relação aos estádios iniciais (Soares et al., 2023).

O tamanho do tumor é de fácil obtenção no momento do exame físico. Animais com tumores maiores estão associados à menor sobrevivência, intervalo livre de doença mais curtos e são mais propensos ao desenvolvimento de metástases (Chang et al., 2005; Dias et al., 2016; Ferreira et al., 2009; Gedon et al., 2020; Nunes et al., 2018; Rasotto et al., 2017; Santos et al., 2013). Segundo Moon et al. (2022) o tamanho do TM é o fator prognóstico mais importante e a cada 10 milímetros de aumento no tamanho do tumor em seu estudo, o risco de morte em dois anos após o procedimento cirúrgico aumentou em 1.213 vezes.

A avaliação dos linfonodos regionais também é relevante para determinar a sobrevivência de cadelas com TM. Estudos mostraram que animais com metástases regionais possuem sobrevivência significativamente menor em relação aos demais, e que existe correlação direta entre o número de linfonodos afetados e o pior prognóstico (Araújo et al., 2015; Coletto et al., 2018; Rasotto et al., 2017; Santos et al., 2013). No estudo de Araújo et al. (2015) a média de sobrevivência foi de $253,9 \pm 244,2$ dias para animais com metástase regional e de $530,6 \pm 286,8$ dias para os demais. Segundo Rasotto et al. (2017) a sobrevivência em um ano após o tratamento foi de 19% em cadelas com metástases regionais e de 84% para as demais. Além disso, a recorrência local ocorreu em 31% das cadelas com metástases regionais e somente em 13% das demais.

Recomenda-se a realização de radiografia torácica (nas incidências lateral direita, lateral esquerda e ventrodorsal) e ultrassonografia abdominal para pesquisa de metástases à distância em animais com TM (Cassali et al., 2020). A tomografia computadorizada é ainda mais eficaz para a detecção de metástases (Otoni et al., 2010). Os pulmões são os órgãos mais afetados, mas, outras regiões também devem ser investigadas, como a sublombar, esternal e linfonodos pré-escapulares, fígado, cérebro e ossos (Cassali et al., 2020; Kristiansen et al., 2015b).

Tabela 4: Estadiamento clínico dos TMC de acordo com o sistema TNM.

T Tumor primário	
T₁	< 3 cm
T₂	3– 5 cm
T₃	> 5 cm
N Linfonodos regionais	
N₀	Sem metástase (histopatologia ou citologia)
N₁	Metástase presente (histopatologia ou citologia)
M Metástase à distância	
M₀	Nenhuma metástase à distância detectada
M₁	Metástase à distância detectada
Estádios	
I	T ₁ N ₀ M ₀
II	T ₂ N ₀ M ₀
III	T ₃ N ₀ M ₀
IV	Qualquer T N ₁ M ₀
V	Qualquer T Qualquer N M ₁

Fonte: Owen (1980) adaptado por Rutteman, Withrow e MacEwen (2001).

2.8 Imunoistoquímica

Ainda que o estadiamento clínico seja considerado um método eficaz para determinar o prognóstico, ele não deve ser o único recurso utilizado para este fim. O comportamento biológico tumoral pode ser determinado precocemente por grau e subtipo histológico, entretanto, a expressão molecular também é importante. O conjunto das características obtidas direcionam o protocolo terapêutico e o prognóstico do paciente (Cassali et al., 2020; Sorenmo; Worley; Zappulli, 2020).

A imunohistoquímica é uma técnica que objetiva identificar no tecido a expressão de marcadores moleculares que determinam fatores prognósticos e preditivos para neoplasias, muito utilizada na medicina veterinária em pacientes com TM (Ramos-Vara et al., 2008). O painel imunohistoquímico para cadelas com TM deve possuir receptor de estrogênio, receptor de progesterona, Ki-67 e expressão de COX-2 (Cassali et al., 2020).

A glândula mamária saudável e a maioria dos TM (principalmente benignos) expressa receptores de estrógeno e/ou de progesterona. Tumores negativos para ambos os receptores são associados aos piores indicadores prognósticos (Kim et al., 2014). O Ki-67 reflete a proliferação e apoptose tumoral, sendo que a alta expressão de Ki-67, pode indicar um comportamento mais agressivo do tumor (Juríková et al., 2016; Kaszak et al., 2018). A COX-2 é uma enzima utilizada como um marcador prognóstico, associada a reações inflamatórias, fatores de crescimento, promotores tumorais e oncogenes (Kaszak et al., 2018). O aumento da expressão de COX-2 é relacionado ao pior prognóstico e menor sobrevida (Lavalle et al., 2009). Medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais atuam como inibidores dessa enzima e são utilizados no tratamento de alguns subtipos de TM (Lavalle et al., 2009).

2.9 Tratamento

O protocolo terapêutico e o prognóstico do paciente são estabelecidos conforme características físicas, localização, classificação histológica e molecular do TM (Vazquez et al., 2023). Existem diversos protocolos terapêuticos disponíveis para animais com neoplasias mamárias (Sorenmo; Worley; Zappulli, 2020). As terapias mais utilizadas são a excisão cirúrgica, quimioterapia, terapia hormonal, inibidores de COX-2 ou uma combinação destas (Cassali et al., 2020; Nosalova et al., 2024).

Além disso, novos agentes terapêuticos vêm sendo estudados nos últimos anos em linhagens de células de carcinomas mamários caninos e xenoinxertos de camundongos com carcinomas mamários caninos. Os estudos, apesar de promissores, foram feitos *in vitro* e ainda não foram testados em cães (Valdivia et al., 2021). Devido a heterogeneidade do câncer em geral, e a dificuldade para a sua replicação em modelos pré-clínicos, o desenvolvimento de drogas antineoplásicas com resultados eficazes é desafiador. Por esses motivos, associados à falta de adequação e confiabilidade nos modelos pré-clínicos atuais, aproximadamente 96%

dos fármacos desenvolvidos até o momento apresentaram falhas desde a descoberta até a etapa final do ensaio clínico (Romero et al., 2023).

2.9.1 Tratamento cirúrgico

Atualmente o tratamento padrão ouro é cirúrgico, salvo em casos de carcinomas metastáticos avançados (estadio V) e carcinomas inflamatórios (Cassali et al., 2020; Clemente et al., 2009). Em cães com metástase à distância a mastectomia não aumenta o tempo de sobrevida, apesar disso, pode proporcionar melhor qualidade de vida em casos de ulcerações e lesões dolorosas (Cassali et al., 2020). Em casos de carcinoma inflamatório a cirurgia é contraindicada em decorrência do extenso envolvimento do tecido cutâneo e possíveis coagulopatias concomitantes que dificultam a cicatrização pós-operatória. O prognóstico nesses casos é desfavorável e o tempo médio de sobrevida é de trinta dias, independentemente da terapia utilizada (Marconato et al., 2009).

Objetiva-se remover todas as áreas neoplásicas com margens histológicas limpas utilizando o procedimento menos invasivo possível (Sorenmo; Worley; Zapulli, 2020). As técnicas cirúrgicas disponíveis são a lumpectomia ou nodulectomia, mastectomia simples, mastectomia regional, mastectomia unilateral e mastectomia bilateral (Chang et al., 2005; Mcphail; Fossum, 2019). As mais utilizadas são as unilaterais e bilaterais (Hörnfeld; Mortensen, 2023; Horta et al., 2014; Soares et al., 2023).

A lumpectomia consiste na remoção do TM com manutenção da glândula mamária (Chang et al., 2005; Mcphail; Fossum, 2019). É realizada por meio da incisão da pele que recobre o nódulo, que é isolado sem corte do parênquima circundante com o uso de pinças hemostáticas ou tesoura (Papazoglou et al., 2014). No estudo de Horta et al. (2014) cerca de 40% dos casos submetidos a essa técnica apresentaram recidivas na mesma glândula mamária.

A mastectomia simples se trata da remoção de uma glândula mamária completa (Chang et al., 2005; Mcphail; Fossum, 2019). Uma incisão elíptica é feita na pele com dois centímetros de margem de tecido normal ao redor da glândula mamária (Papazoglou et al., 2014). A remoção da glândula pode ser mais fácil que a lumpectomia e reduz complicações associadas ao extravasamento de leite e linfa

(Mcphail; Fossum, 2019). Segundo Cassali et al. (2020) a lumpectomia e a mastectomia simples devem ser evitadas.

A mastectomia regional, por sua vez, é a remoção da glândula mamária afetada juntamente com as glândulas mamárias adjacentes (Chang et al., 2005; Macphail; Fossum, 2021). Tecnicamente é mais fácil remover as glândulas mamárias abdominais caudais e inguinais confluentes com a técnica regional do que remover apenas uma delas com mastectomia simples (Macphail; Fossum, 2021). Cassali et al. (2020) elaboraram recomendações para o uso da mastectomia regional em cadelas com TM únicos com base na localização do tumor (Tabela 05).

Tabela 5: Diretrizes para determinação da técnica cirúrgica e extensão para tumores mamários caninos únicos, dependendo da localização, conforme definido no Consenso sobre o diagnóstico, prognóstico e tratamento de Tumores Mamários Caninos e Felinos 2019.

Localização de TM	Tamanho do tumor	Técnica cirúrgica
único		
M1*	< 3 cm (T1)	Mastectomia regional (M1- M2 + linfonodo axilar)
	>3cm (T2 ou T3)	Mastectomia unilateral
M2*	< 3 cm (T1)	Mastectomia regional (M1, M2, M3 + linfonodo axilar)
	>3cm (T2 ou T3)	Mastectomia unilateral
M3*	Qualquer tamanho (T1, T2 ou T3)	Mastectomia unilateral
M4*	< 3 cm (T1)	Mastectomia regional (M3, M4, M5 + linfonodo inguinal)
	>3cm (T2 ou T3)	Mastectomia unilateral
M5*	< 3 cm (T1)	Mastectomia regional (M4, M5 + linfonodo inguinal)

>3cm (T2 ou T3)

Mastectomia unilateral

*Tumores associados a outros fatores de prognóstico negativos devem ser submetidos à mastectomia unilateral.

Fonte: Cassali et al. (2020).

Um estudo mostrou que 58% dos cães submetidos a mastectomia regional para retirada de um tumor único desenvolveram um novo tumor nas glândulas mamárias remanescentes da cadeia mamária ipsilateral, destes, 67% desenvolveram novos tumores imediatamente adjacentes à glândula removida (Stratmann et al., 2008). Portanto, segundo os autores, independentemente do tamanho e número de lesões, a mastectomia unilateral é preferível em relação à regional, por ser uma técnica pouco mais invasiva e reduzir as chances de desenvolvimento de novos TM e, conseqüentemente, outros procedimentos cirúrgicos (Stratmann et al., 2008). Por outro lado, a mastectomia unilateral é associada à maior duração cirúrgica, maior estímulo nociceptivo e estresse cirúrgico e maior incidência de complicações pós-operatórias quando comparada à mastectomia regional (Evans et al., 2021; Horta et al., 2015).

A mastectomia unilateral é a técnica caracterizada pela exérese de todas as glândulas de uma cadeia mamária (Cassali et al., 2020). Essa técnica pode ser mais rápida e menos traumática comparada a várias lumpectomias ou mastectomias simples em conjunto (Macphail; Fossum, 2021). Em casos de tumores nas duas cadeias, podem ser realizadas duas mastectomias unilaterais, com intervalo de 4 a 6 semanas entre si (Cassali et al., 2020). Entretanto, Stratmann et al. (2008) não recomendam a mastectomia da cadeia contralateral em cadelas com tumores únicos, tendo em vista que em seu estudo apenas 3,03% das cadelas com TM únicos submetidas à mastectomia regional desenvolveram novos tumores na cadeia contralateral.

A mastectomia bilateral consiste na remoção das duas cadeias mamárias simultaneamente (Papazoglou et al., 2020). Essa técnica é vantajosa por remover todas as glândulas mamárias do animal, impedindo novos TM, além disso, o animal é submetido a apenas uma anestesia e um procedimento cirúrgico (Kenneth et al., 1978). Entretanto, ela é considerada agressiva e invasiva, associada à maior duração cirúrgica, aumento do estímulo nociceptivo, maior estresse cirúrgico e risco aumentado de complicações pós-operatórias, devendo ser utilizada com cautela,

apenas em cães com pele suficiente para a síntese (Horta et al., 2015; Kenneth et al., 1978; Macphail; Fossum, 2021). Em cães com tórax profundo ou com sobrepeso, por exemplo, são necessárias técnicas de cirurgia reconstrutiva para facilitar a síntese cirúrgica (Cassali et al., 2020; Evans et al., 2021; Kenneth et al., 1978). Nestes casos, a realização de dois procedimentos de mastectomia unilateral é preferível (Macphail; Fossum, 2021).

No estudo de Evans et al. (2021), 16,9% das cadelas submetidas à mastectomia desenvolveram complicações pós-cirúrgicas, como seroma, abscesso, deiscência e infecção. Quanto mais invasiva a técnica cirúrgica maiores foram os índices de complicações pós-cirúrgicas. A frequência de complicações nas técnicas unilateral, regional, simples e lumpectomia foram, respectivamente, 40,4%, 16%, 10,53% e 3,03%. Além da técnica cirúrgica, o envolvimento bilateral, a administração de antimicrobianos no pós-operatório, uso de drenos cirúrgicos, localização do TM em mama abdominal caudal e inguinal e presença de mais de cinco tumores também influenciaram o desenvolvimento de complicações.

Spare et al. (2021) também relataram frequências de complicações pós-cirúrgicas crescentes conforme o aumento da extensão da mastectomia. Em seu estudo, infecções do sítio cirúrgico foram observadas em 1,7%, 14% e 16,7% e complicações não relacionadas à infecção ocorreram em 10,2%, 24,5%, e 20% dos cães submetidos à excisão de uma glândula, duas a três glândulas e quatro a cinco glândulas, respectivamente. Esses resultados foram atribuídos ao aumento da possibilidade de espaço morto e da tensão na linha de sutura em cirurgias mais extensas.

Os procedimentos cirúrgicos em geral têm um impacto notável no sistema imunológico do paciente durante o período pós-operatório, sendo que o efeito após cirurgias mais invasivas é ainda mais proeminente. As causas dessa relação não são bem estabelecidas. As evidências sugerem a ocorrência de uma reação metabólica ao trauma cirúrgico tecidual, cujo objetivo é reestabelecer a homeostase (Rodigheri et al., 2023; Tang et al., 2020).

O estudo de Rodigheri et al. (2023), investigou a resposta metabólica em cadelas submetidas à mastectomia unilateral, comparando dois grupos, um composto por cadelas esterilizadas no mesmo dia da mastectomia e outro por cadelas que continuaram intactas. Os resultados indicaram que procedimentos cirúrgicos mais invasivos intensificam a reação orgânica ao trauma. No grupo que foi submetido à

mastectomia associada à ovariectomia, observou-se uma redução nas concentrações séricas de albumina e interleucina-2, além de um aumento nos níveis sanguíneos de glicose, interleucina-6 e cortisol no pós-operatório.

Karayannopoulou et al. (2022) avaliaram a resposta imunológica após diferentes técnicas de mastectomia em TMC malignos. Comparando mastectomia mais invasiva (unilateral total e regional bilateral) com mastectomia menos invasiva (unilateral parcial), eles observaram que ambas as cirurgias afetaram a imunidade celular de maneira semelhante, entretanto, a mastectomia menos invasiva mostrou maior preservação da imunidade inata. Essa imunossupressão é de importância significativa, pois pode aumentar o risco de infecções pós-operatórias e facilitar a proliferação de células tumorais, contribuindo para recorrências rápidas ou crescimento de micrometástases pré-existentes (Tang et al., 2020).

A margem também é um fator prognóstico importante, pois margens limpas estão associadas a melhores resultados e menores índices de recidivas (Rasotto et al., 2017; Tran; Moore; Frimberger, 2016). Para TMC, considera-se segura uma margem cirúrgica de pelo menos 1-2 cm de tecido saudável, podendo envolver a musculatura adjacente no plano profundo (peitoral, músculos abdominais oblíquos ou retos abdominais) em casos de aderência tumoral (Cassali et al., 2020; Papazoglou et al., 2014).

Papazoglou et al. (2014) recomendam, para tumores únicos e menores que 1 cm a lumpectomia ou mastectomia simples. Para múltiplos tumores menores que 1 cm ou múltiplos tumores grandes em uma ou ambas as cadeias: mastectomia unilateral, regional ou bilateral (sequenciais ou simultâneas). Para tumores únicos, grandes, em uma só glândula mamária: mastectomia regional ou unilateral. Para tumores únicos, grandes, localizados no centro da glândula mamária: mastectomia simples, regional ou unilateral. Para tumores malignos aderidos aos tecidos adjacentes: mastectomia regional ou unilateral incorporando músculo e fáscia. Para tumores em glândulas adjacentes ou entre glândulas: mastectomia unilateral ou regional. Tumores localizados dentro ou entre os três primeiros ou três últimos pares de glândulas: mastectomia regional das três mamas ou unilateral.

Sorenmo, Worley e Zapulli (2020) recomendam, se o tumor for único e pequeno (<1 cm), a lumpectomia. A mastectomia simples quando o tumor é maior e localizado no centro da glândula mamária. Quando vários tumores estão presentes em glândulas consecutivas, ou um único tumor é encontrado entre duas glândulas

mamárias, eles indicam a mastectomia regional. Finalmente, recomendam a mastectomia bilateral (ou duas mastectomias unilaterais intervaladas) quando múltiplos tumores são distribuídos por toda a cadeia mamária, independentemente do tamanho.

Mcphail e Fossum (2019) recomendam a lumpectomia em neoplasias pequenas (<5 mm), encapsuladas, não invasivas e localizadas na periferia da glândula mamária; a mastectomia simples quando o tumor está localizado no centro da glândula mamária sem acometer os tecidos adjacentes; a regional em casos de múltiplos tumores próximos ou neoplasias localizadas entre duas glândulas mamárias e a unilateral ou bilateral quando múltiplos tumores estão disseminados por toda a cadeia mamária.

Segundo Cassali et al. (2020) a escolha deve ser baseada no estadió clínico e fatores como a raça do animal, tamanho, peso, idade ou tempo de desenvolvimento tumoral não influenciam na recomendação da técnica cirúrgica. Em cães com estadios de II a V eles recomendam mastectomia unilateral ou bilateral, e com o estadió I, a mastectomia regional, com base na localização da lesão e a drenagem linfática local. Eles recomendam a mastectomia regional em casos de neoplasias com características associadas à menor agressividade tumoral, como diâmetro máximo de 3,0 cm, sem aderências, ulcerações e processos inflamatórios.

Estudos anteriores apontaram características clínico-patológicas como influentes na sobrevida dos animais afetados, sendo que algumas são relacionadas ao tumor (quantidade, tempo de crescimento, tamanho, grau, subtipo histológico, presença de metástases) e outras ao animal (idade e peso) (Dias et al., 2016; Lim et al., 2015; Pecile et al., 2021; Rasotto et al., 2017; Tesi et al., 2020). Entretanto, até o momento nenhum estudo encontrou associação entre a técnica cirúrgica e a sobrevida global e intervalo livre de doença (Chang et al., 2005; Dias et al., 2016; Horta et al., 2014; Itoh et al., 2005; Misdorp; Hart, 1976; Soares et al., 2023).

Outro fator importante no protocolo terapêutico é o intervalo entre o diagnóstico e o tratamento, sendo que tumores maiores que 5 cm de diâmetro que foram identificados pelo tutor a mais de seis meses antes da cirurgia apresentam maior frequência de metástases regionais (Chang et al., 2005). A intervenção cirúrgica em estágios iniciais da doença aumenta em 8.667 vezes as chances de sobrevida dentro de dois anos após a cirurgia (Moon et al., 2022).

2.9.2 Ovariohisterectomia

Sorenmo, Shofer e Goldschmidt (2000) observaram uma correlação entre o tempo de sobrevivência e o momento da castração. Cães esterilizados menos de dois anos antes da mastectomia apresentaram sobrevivência maior em comparação com cães esterilizados mais de dois anos antes da cirurgia e cães intactos. Embora os receptores de estrogênio não tenham sido avaliados diretamente, os autores sugeriram que cães castrados há mais de dois anos possuíam maior probabilidade de apresentar TM negativos para receptores de estrogênios, enquanto os intactos e castrados a menos de dois anos tinham mais chances de apresentar TM positivos para receptores de estrogênio e por isso apresentaram melhor prognóstico.

Os estudos de Banchi et al. (2021), com cadelas com tumores benignos e malignos, e Kristiansen et al. (2013a), com cadelas com tumores benignos, mostraram que pacientes submetidas a ovariectomia no momento da excisão do TM possuem intervalo livre de doença maior em comparação com as que permaneceram intactas e as já castradas. De acordo com Kristiansen et al. (2013a), a ovariohisterectomia associada a mastectomia reduz o risco de recidivas de TM benignos em cerca de 50%, entretanto, não houve associação com a sobrevivência.

Por outro lado, Kristiansen et al. (2013b), relataram em seu estudo que a mastectomia associada à castração não interferiu na recorrência em cadelas com carcinomas mamários no geral, exceto aquelas com carcinomas grau II, positivas para receptores de estrogênio ou com concentração sérica de estrogênio pericirúrgica aumentada.

2.10 Acompanhamento pós-tratamento

Após a finalização do tratamento, independentemente do protocolo utilizado, recomenda-se a implementação de um cronograma de reavaliações para o diagnóstico precoce de possível recidiva, preferencialmente a cada dois meses após o diagnóstico nos seis primeiros meses e a cada três meses entre o 6º e o 24º mês. Para tanto, devem ser realizados exames hematológicos (hemograma completo e bioquímicos), com o objetivo de avaliar o estado geral do paciente e presença ou ausência de síndrome paraneoplásica; e de imagem para pesquisa de metástases (Cassali et al., 2020).

REFERÊNCIAS

- ALENZA, P. D.; RUTTEMAN, G. R.; PEÑA, L.; BEYNEN, A. C.; CUESTA, P. Relation between habitual diet and canine mammary tumors in a case-control study. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Filadélfia, v.12, n. 3, p.132-139, maio/jun. 1998. doi: 10.1111/j.1939-1676.1998.tb02108.x. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9595373/>> Acesso em: 10 out. 2023.
- ANDRADE, F. H.; FIGUEIROA, F. C.; BERSANO, P. R.; BISSACOT, D. Z.; ROCHA, N. S. Malignant mammary tumor in female dogs: environmental contaminants. **Diagnostic Pathology**, Londres, v.5, n.45, p. 1-5, jun. 2010. doi: 10.1186/1746-1596-5-45. Disponível em: <<https://diagnosticpathology.biomedcentral.com/articles/10.1186/1746-1596-5-45#citeas>> Acesso em: 10 out. 2023.
- ARAÚJO, M. R. D.; CAMPOS, L. C.; FERREIRA, E.; CASSALI, G. D. Quantitation of the Regional Lymph Node Metastatic Burden and Prognosis in Malignant Mammary Tumors of Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Filadélfia, v. 29, n.5, p. 1360-1367, set./out. 2015. doi: 10.1111/jvim.13576. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26130166/>> Acesso em: 10 out. 2023.
- ARIYARATHNA, H.; ABERDEIN, D.; THOMSON, N.; GIBSON, I.; MUNDAY, J. S. Canine mammary gland disease in New Zealand: a review of samples from 797 dogs. **New Zealand veterinary journal**, Wellington, v.70, n.2, p. 95–100, maio 2022. doi: <https://doi.org/10.1080/00480169.2021.2004953> Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34756151/>> Acesso em: 10 jan. 2024.
- BANCHI, P.; MORELLO, E. M.; BERTERO, A.; RICCI, A.; ROTA, A. A retrospective study and survival analysis on bitches with mammary tumours spayed at the same time of mastectomy. **Veterinary and comparative oncology**, Oxford, v. 20, n.1, p. 172-178, mar. 2021. doi: <https://doi.org/10.1111/vco.12759> Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34351034/>> Acesso em: 12 out. 2023.
- BEARSS, J. J.; SCHULMAN, F. Y.; CARTER, D. Histologic, immunohistochemical, and clinical features of 27 mammary tumors in 18 male dogs. **Veterinary Pathology**, Nova York, v. 49, n. 4, p.602-607, jul, 2012. doi: 10.1177/0300985811402843. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21441113/>> Acesso em: 23 out. 2023.
- BURRAI, G. P.; GABRIELI, A.; MOCCIA, V.; ZAPPULLI, V.; PORCELLATO, I.; BRACHELENTE, C.; PIRINO, S.; POLINAS, M.; ANTUOFERMO, E. A Statistical Analysis of Risk Factors and Biological Behavior in Canine Mammary Tumors: A Multicenter Study. **Animals (Basel)**, Basiléia, v. 10, n. 9, p. 1-12, set. 2020. doi: 10.3390/ani10091687. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32961915/>> Acesso em: 20 out. 2023.
- CANADAS, A.; FRANÇA, M.; PEREIRA, C.; VILAÇA, R.; VILHENA, H.; TINOCO, F.; SILVA, M. J.; RIBEIRO, J.; MEDEIROS, R.; OLIVEIRA, P.; DIAS-PEREIRA, P.; SANTOS, M. Canine mammary tumors: Comparison of classification and grading methods in a survival study. **Veterinary Pathology**, Nova York, v. 56, n. 2, p. 208–

219, out. 2019. doi: 10.1177/0300985818806968. Disponível em:
<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30381007/>> Acesso em: 20 out. 2023.

CASSALI, G. D.; CAMPOS, C. B.; ANGÉLICA, C. B.; ALESSANDRA, E. A.; GLEIDICE, E. L.; KARINE, A. D.; ANDRIGO, B. D.; BRUNO, C.; FERNANDA, V. A. C.; RENATA, S.; GIOVANA, W. D.; CRISTINA, G. F.; ENIO, F.; BRENO, S. S.; CARLOS, H. C.; DANIELLE, N. S.; EMANOEL, F. M.; STÉFANE, V. T.; FERNANDA, C. N.; KAREN, Y. R. N. Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of feline mammary tumors. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v. 55, n.2, p. 1-17, 2018. Disponível em:
<<https://www.revistas.usp.br/bjvras/article/view/135084>> Acesso em 20 out. 2023.

CASSALI, G. D.; GOBBI, H.; MALM, C.; SCHMITT, F. C. Evaluation of accuracy of fine needle aspiration cytology for diagnosis of canine mammary tumours: comparative features with human tumours. **Cytopathology**, Oxford, v. 18, n. 3, p.191-196, jun. 2007. doi: 10.1111/j.1365-2303.2007.00412.x. Disponível em:
<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17573766/>> Acesso em: 10 out. 2023.

CASSALI, G. D.; JARK, P. C.; GAMBA, C.; DAMASCENO, K. A.; LIMA, A. E.; NARDI, A. B. D.; FERREIRA, E.; HORTA, R. S.; FIRMO, B. F.; SUEIRO, F. A. R.; RODRIGUES, L. C. S.; NAKAGAKI, K. Y. R. Consensus Regarding the Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine and Feline Mammary Tumors –Belo horizonte: **Brazilian Journal Veterinary Pathology**, São Paulo, v.13, n. 3, p. 555 – 574, out. 2020. doi: 10.24070/bjvp.1983-0246.v13i3p555-574 Disponível em:
<<https://bjvp.org.br/wp-content/uploads/2020/11/v13-n3-1.pdf>> Acesso em: 23 out. 2023.

CASSALI, G. D.; LAVALLE, G. E.; FERREIRA, E.; ESTRELA-LIMA, A.; NARDI, A. B. D.; GHEVER, C.; SOBRAL, R. A.; AMORIM, R. L.; OLIVEIRA, L. O.; SUEIRO, F. A. R.; BESERRA, H. E. O.; BERTAGNOLLI, A. C.; GAMBA, C. O.; DAMASCENO, K. A.; CAMPOS, C. B.; ARAUJO, M. R.; CAMPOS, L. C.; MONTEIRO, L. N.; NUNES, F. C.; HORTA, R. S.; REIS, D. C.; LUVIZOTTO, M. C. R.; MAGALHÃES, G. M.; RAPOSO, J. B.; FERREIRA, A. M. R.; TANAKA, N. M.; GRANDI, F.; UBUKATA, R.; BATSCINSKI, K.; TERRA, E. M.; SALVADOR, R. C. L.; JARK, P. C.; DELECORDI, J. E. R.; NASCIMENTO, N. A.; SILVA, D. N.; SILVA, L. P.; FERREIRA, K. C. R. S.; FREHSE, M. S.; SANTIS, G. W.; SILVA, E. O.; GUIM, T. N.; KERR, B.; CINTRA, P. P.; SILVA, F. B. F.; LEITE, J. S.; MELLO, M. F. V.; FERREIRA, M. L. G.; FUKUMASU, H.; SALGADO, B. S.; TORRES, R. Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors - 2013. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, São Paulo, v. 7, n. 2, p. 38-69, 2014. Disponível em:
<https://bjvp.org.br/wp-content/uploads/2015/07/DOWNLOAD-FULL-ARTICLE-29-20881_2011_7_11_14_42.pdf> Acesso em: 10 out. 2023.

CASSALI, G. D.; LAVALLE, G. E.; NARDI, A. B. D.; FERREIRA, E.; BERTAGNOLLI A. C.; ESTRELA, L. A.; ALESSI, A. C.; DALECK, C. R.; SALGADO, B. S.; FERNANDES, C. G.; SOBRAL, R. A.; AMORIM, R. L.; GAMBA, C. O.; DAMASCENO, K. A.; AULER, P. A.; MAGALHÃES, G. M.; SILVA, J. O.; RAPOSO, J. B.; FERREIRA, A. M. R.; OLIVEIRA, L. O.; MALM, C.; ZUCCARI, D. A. P.; TANAKA, N. M.; RIBEIRO, L. R.; CAMPOS, L. C.; SOUZA, C. M.; LEITE, J. S.; SOARES, J. M. C.; CAVALCANTI, M. F.; FONTENELES, Z. G. C.; SCHUCH, I. D.;

PANIAGO, J.; OLIVEIRA, T. S.; TERRA, E. M.; CASTANHEIRA, T. L. L.; FELIX, A. O. C.; CARVALHO, G. D.; GUIM, T. N.; GUIM, T. N.; GARRIDO, E.; FERNANDES, S. C.; MAIA, F. C. L.; DAGLI, M. L. Z.; ROCHA, N. S.; FUKUMASU, H.; GRANDI, F.; MACHADO, J. P.; SILVA, S. M. M. S.; BEZERRIL, J. E.; FREHSE, M. S.; ALMEIDA, E. C. P.; CAMPOS, C. B. Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors. Belo horizonte: **Brazilian Journal Veterinary Pathology**, São Paulo, v. 4, n.2, p.153-80, 2011. Disponível em: <https://bjvp.org.br/wp-content/uploads/2015/07/DOWNLOAD-FULL-ARTICLE-29-20881_2011_7_11_14_42.pdf> Acesso em: 10 out. 2023.

CEROVSEK, M.; PLAVEC, T.; ZRIMSEK, P.; POGACNIK, M.; ZABAVNIK, J. Clinicopathological survey of 56 canine malignant mammary tumours in Slovenia - prognostic value of clinical stage and histological grade. **Slovenian Veterinary Research**, v.50, n.3, p. 93-102, jan. 2013. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/287318945_Clinicopathological_survey_of_56_canine_malignant_mammary_tumours_in_slovenia-prognostic_value_of_clinical_stage_and_histological_grade> Acesso em: 23 out. 2023.

CHANG, S. C.; CHANG, C. C.; CHANG, T. J.; WONG, M. L. Prognostic factors associated with survival two years after surgery in dogs with malignant mammary tumors: 79 cases (1998-2002). **Journal American Veterinary Medical Association**. v. 227, n. 10, p. 1625-1629, nov. 2005. doi: 10.2460/javma.2005.227.1625. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16313041/>> Acesso em: 10 out. 2023.

CHOCTEAU, F.; BOULAY, M. M.; BESNARD, F.; VALEAU, G.; LOUSSOUARN, D.; NGUYEN, F. Proposal for a Histological Staging System of Mammary Carcinomas in Dogs and Cats. Part 2: Feline Mammary Carcinomas. **Frontiers Veterinary Science**, Lausana, v. 6, n. 387, nov. 2019. doi: 10.3389/fvets.2019.00387. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31788484/>> Acesso em: 12 out. 2023.

CHOI, Y. D.; CHOI, Y. H.; LEE, J. H.; NAN, J. H.; JUHNG, S. W.; CHOI, C. Analysis of fine needle aspiration cytology of the breast: a review of 1,297 cases and correlation with histologic diagnoses. **Acta Cytologica**, Chicago, v. 48, n. 6, p.801–806, nov/dez. 2004. doi: <https://doi.org/10.1159/000326449> Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15581165/>> Acesso em: 13 out. 2023.

CLEMENTE, M.; DE ANDRÉS, P. J.; PEÑA, L.; PÉREZ-ALENZA, M. D. Survival time of dogs with inflammatory mammary cancer treated with palliative therapy alone or palliative therapy plus chemotherapy. **Veterinary Record**, Londres, v. 165, n. 3, p. 78-81, jul. 2009. doi: <https://doi.org/10.1136/vetrec.165.3.78> Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19617612/>> Acesso em: 12 out. 2023.

COLETO, A. F.; WILSON, T. M.; SOARES, N. P.; GUNDIM, L. F.; CASTRO, I. P.; GUIMARÃES, E. C.; BANDARRA, M. B.; MEDEIROS-RONCHI, A. A. Prognostic Value of Occult Isolated Tumour Cells within Regional Lymph Nodes of Dogs with Malignant Mammary Tumours. **Journal of Comparative Pathology**, Londres, v. 158,

p. 32-38, jan. 2018. doi: 10.1016/j.jcpc.2017.11.001. Disponível em:
<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29422313/>> Acesso em: 10 out. 2023.

COLLIVIGNARELLI, F.; TAMBURRO, R.; ASTE, G.; FALERNO., I.; DEL SIGNORE, F.; SIMEONI, F.; PATSIKAS, M.; GIANFELICI, J.; TERRAGNI, R.; ATTORRI, V.; CARLUCCIO, A.; VIGNOLI, M. Lymphatic Drainage Mapping with Indirect Lymphography for Canine Mammary Tumors. **Animals (Basel)**, Basiléia, v.11, n.4, p.1115, abr. 2021. doi: 10.3390/ani11041115. Disponível em:
<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33924625/>> Acesso em: 22 out. 2023.

CONCANNON, P.; ALTSZULER, N.; HAMPSHIRE, J.; BUTLER, W. R.; HANSEL, W. Growth hormone, prolactin, and cortisol in dogs developing mammary nodules and an acromegaly-like appearance during treatment with medroxyprogesterone acetate. **Endocrinology**, Los Angeles, v. 106, n. 4, p. 1173-1177, abr. 1980. doi: 10.1210/endo-106-4-1173. Disponível em:
<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6444575/>> Acesso em: 13 out. 2023.

COOLEY, D. M.; BERANEK, B. C.; SCHLITTLER, D.L; GLICKMAN, N. W.; GLICKMAN, L. T.; WATERS, D. J. Endogenous gonadal hormone exposure and bone sarcoma risk. **Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention**, Filadélfia, v. 11, n. 11, p. 1434-1440, nov. 2002. Disponível em:
<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12433723/>> Acesso em: 10 out. 2023.

DALECK, C. R.; FRANCESCHINI, P. H.; ALESSI, A. C.; SANTANA, A. E.; MARTINS, I. Z. M. M. Aspectos clínico e cirúrgico do tumor mamário canino. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 28, n.1, p. 731–735, mar. 1998. doi: <https://doi.org/10.1590/S0103-84781998000100016> Disponível em:
<<https://www.scielo.br/j/cr/a/T5RyFq55CTr6bJDKVZxptGL/abstract/?lang=pt>> Acesso em: 13 out. 2023.

DAVIS, B.W.; OSTRANDER, E.A. Domestic Dogs and Cancer Research: A Breed-Based Genomics Approach. **ILAR Journal**, Reino Unido, v.55, n.1, p. 59–68, abr. 2014. Doi: <https://doi.org/10.1093/ilar/ilu017> Disponível em:
<<https://academic.oup.com/ilarjournal/article/55/1/59/846793>> Acesso em: 22 Jul. 2024.

DIAS, M. L. M.; ANDRADE, J. M. L.; CASTRO, M. B.; GALERA, P. D. Survival analysis of female dogs with mammary tumors after mastectomy: epidemiological, clinical and morphological aspects. **Small animal diseases**, Boise, v. 36, n. 6, mar. 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/pvb/a/XqmZS6ywdfZQr9vSKty54kh/#> Acesso em 10 jan. 2024.

DYCE, K. M.; SACK, W. O.; WENSING, C. J. G. In: DYCE, K.M. **Tratado de Anatomia Veterinária**. 5º ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019, 834p. EDMUNDS, G.; BECK, S.; KALE, K. U.; SPASIC, I.; O'NEILL, D.; BRODBELT, D.; SMALLEY, M. J. Associations Between Dog Breed and Clinical Features of Mammary Epithelial Neoplasia in Bitches: an Epidemiological Study of Submissions to a Single Diagnostic Pathology Centre Between 2008-2021. **Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia**, Nova York, v. 28, n. 1, p. 1-18, mar. 2023. doi:

10.1007/s10911-023-09531-3. Disponível em:
<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36961631/>> Acesso em: 10 dez. 2023.

EISENBERG, A. J.; HAJDU, S. I.; WILHELMUS, J.; MELAMED, M. R.; KINNE, D. Preoperative aspiration cytology of breast tumors. **Acta Cytologica**, Chicago, v.30, n.2, p.135–46, mar-abr. 1986. Disponível em:
<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3008470/>> Acesso em: 14 out. 2023.

ELSTON, C. W.; ELLIS, I. O. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow up. **Histopathology**, Oxford, v. 19, n. 5, p. 403-410, nov. 1991. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.1991.tb00229.x> Disponível em:
<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1757079/>> Acesso em: 10 out. 2023.

EMANUELLI, M.P.; KOMMERS, G.D.; ANTONIAZZI, A.Q.; BERNARDES, F.C.S.; LOPES, S.T.A.; FIGHERA, R.A. Myoepithelial cells and extracellular matrix in the cytologic differentiation of canine mammary tumors. **Veterinary Clinical Pathology**, Colombia, v. 49, n.3, p. 451-458, set. 2020. doi: 10.1111/vcp.12894. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32966632/>> Acesso em: 20 out. 2023.

EVANS, B. J.; HOLT, D. E.; STEFANOVSKI, D.; SORENMO, K. U. Factors influencing complications following mastectomy procedures in dogs with mammary gland tumors: 140 cases (2009–2015). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Ithaca, v. 258, n.3, p. 295-302, fev. 2021. doi: <https://doi.org/10.2460/javma.258.3.295> Disponível em:
<<https://avmajournals.avma.org/view/journals/javma/258/3/javma.258.3.295.xml>> Acesso em: 10 jan 2024.

FERREIRA, E.; BERTAGNOLLI, A. C.; CAVALCANTI, M. F.; SCHMITT, F. C.; CASSALI, G. D. The relationship between tumor size and expression of prognostic markers in benign and malignant canine mammary tumors. **Veterinary and Comparative Oncology**, Oxford, v. 7, n.4, p. 230-235, dez. 2009. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2009.00193.x> Disponível em:
<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19891693/>> Acesso em: 14 out. 2023.

FIDLER, I. J.; BRODEY, R. S. A necropsy study of canine malignant mammary neoplasms. **Journal American Veterinary Medical Association**, Ithaca, v.151, n.6, p.710-715, set. 1967. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5233810/>> Acesso em: 10 out. 2023.

FOWLER, E. H.; WILSON, G. P.; KOESTNER, A. Biologic Behavior of Canine Mammary Neoplasms Based on a Histogenetic Classification. **Veterinary Pathology**, Nova York, v.11, n.3, p.212-229, 1974. doi:10.1177/030098587401100303 Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4377052/>> Acesso em: 13 out. 2023.

GEDON, J.; WEHREND, A.; FAILING, K.; KESSLER, M. Canine mammary tumours: Size matters—a progression from low to highly malignant subtypes. **Veterinary Comparative Oncology**, Oxford, v. 19, n. 4, p. 707-713, dez. 2020. doi:

<https://doi.org/10.1111/vco.12649> Disponível em:
<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32945086/>> Acesso em: 15 out. 2023.

GOLDSCHMIDT, M. H.; PEÑA, L.; ZAPPULLI, V. Tumors of the Mammary Gland. In: MEUTEN, D. J. **Tumors in domestic animals**. Wiley Blackwell, p.723-765, 2017.
GOLDSCHMIDT, M.; PEÑA, L.; RASOTTO, R.; ZAPPULLI, V. Classification and grading of canine mammary tumors. **Veterinary Pathology**, Nova York, v. 48, n. 1, p. 117-131, jan. 2011. doi: 10.1177/0300985810393258. Disponível em:
<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21266722/>> Acesso em: 12 out. 2023.

GUNNES, G.; BORGE, K. S.; LINGAAS, F. A statistical assessment of the biological relationship between simultaneous canine mammary tumours. **Veterinary and Comparative Oncology**, Oxford, v. 15, n. 2, p. 355-65, out. 2017. doi: 10.1111/vco.12170 Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26452754/>> Acesso em: 13 out. 2023.

HANKINSON, S. E.; WILLETT, W. C.; MANSON, J. E.; COLDITZ, G. A.; HUNTER, D. J.; SPIEGELMAN, D.; BARBIERI, R. L.; SPEIZER, F. E. Plasma sex steroid hormone levels and risk of breast cancer in postmenopausal women. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 90, n. 17, p. 1292–1299, set. 1998. doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/90.17.1292> Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9731736/>> Acesso em: 23 out. 2023.

HÖRNFELDT, M. B.; MORTENSEN, J. K. Surgical dose and the clinical outcome in the treatment of mammary gland tumours in female dogs: a literature review. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 65, n. 1, p. 1-12, mar. 2023. doi: 10.1186/s13028-023-00674-1 Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10008593/>> Acesso em: 20 out. 2023.

HORTA, R. D. S.; LAVALLE, G. E.; CUNHA, R. M. D. C.; MOURA, L. L. D.; ARAÚJO, R. B. D.; CASSALI, G. D. Influence of Surgical Technique on Overall Survival, Disease Free Interval and New Lesion Development Interval in Dogs with Mammary Tumors. **Advances in Breast Cancer Research**, v. 3, n.2, p. 38-46, abr. 2014. doi: <http://dx.doi.org/10.4236/abcr.2014.32006> Disponível em: <<https://www.scirp.org/journal/paperinformation?paperid=44909>> Acesso em: 10 jan. 2024.

HORTA, R. S.; FIGUEIREDO, M. S.; LAVALLE, G. E.; COSTA, M. P.; CUNHA, R. M.; ARAÚJO, R. B. Surgical stress and postoperative complications related to regional and radical mastectomy in dogs. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v.57, n.1, p.1-34, jan. 2015. doi: 10.1186/s13028-015-0121-3. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26104069/>> Acesso em: 13 out. 2023.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Dados e números sobre câncer de mama: Relatório anual 2022. Ministério da saúde, 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/dados_e_numeros_site_cancer_mama_setembro2022.pdf> Acesso em: 10 jan. 2024.

ITOH, T.; UCHIDA, K.; ISHIKAWA, K.; KUSHIMA, K.; KUSHIMA, E.; TAMADA, H.; MORITAKE, T.; NAKAO, H.; SHII, H. Clinicopathological survey of 101 canine

mammary gland tumors: differences between small-breed dogs and others. **The Journal of veterinary medical science**, Tóquio, v. 67, n. 3, p. 345–347, mar. 2005. doi: <https://doi.org/10.1292/jvms.67.345> Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15805744/> Acesso em: 23 out. 2023.

JURÍKOVÁ, M.; DANIHEL, L.; POLÁK, Š.; VARGA, I. Ki67, PCNA, and MCM proteins: Markers of proliferation in the diagnosis of breast cancer. **Acta histochemica**, Alemanha, v.118, n.5, p. 544–552, maio 2016. doi: <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2016.05.002> Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27246286/> Acesso em: 10 jan. 2024.

KARAYANNOPOULOU, M.; ANAGNOSTOU, T.; MARGARITI, A.; KRITSEPI-KONSTANTINO, M.; PSALLA, D.; THOMAS, A. L.; SAVVAS, I. Effect of major versus minor mastectomy on host immunity in canine mammary cancer. **Veterinary immunology and immunopathology**, Amsterdã, v. 246, n. 110403, fev. 2022. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2022.110403> Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35276483/> Acesso em: 10 jan. 2024.

KASZAK, I.; RUSZCZAK, A.; KANAFKA, S.; KACPRZAK, K.; KRÓL, M.; JURKA, P. Current biomarkers of canine mammary tumors. **Acta veterinaria Scandinavica**, Londres, v. 60, n.66, p. 1-13, out. 2018. doi: <https://doi.org/10.1186/s13028-018-0417-1> Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6206704/> Acesso em: 10 jan. 2024.

KENNETH, E.; BARTELS, D. V. M.; FERGUSON, D. V. M.; EDWARD, L.; GILLETE, D. V. M.; HARRY, L.; FERGUSON, M. D. H. Simultaneous Bilateral Mastectomy in the Dog. **Veterinary surgery**, Filadélfia, v. 7, n. 4, p. 97-102, out. 1978. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.1978.tb00591.x> Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1532-950X.1978.tb00591.x> Acesso em: 12 out. 2023.

KIM, H. W.; LIM, H. Y.; SHIN, J. I.; SEUNG, B. J.; JU, J. H.; SUR, J. H. Breed- and age-related differences in canine mammary tumors. **Canadian Journal Veterinary Research**, Ottawa, v. 80, n. 2, p. 146-155, abr. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4836041/> Acesso em: 14 out. 2023.

KIM, N. H.; LIM, H. Y.; IM, K. S.; SHIN, J. I.; KIM, H. W.; SUR, J. H. Evaluation of clinicopathological characteristics and oestrogen receptor gene expression in oestrogen receptor-negative, progesterone receptor-positive canine mammary carcinomas. **Journal of comparative pathology**, Londres, v. 151, n.1, p. 42–50, jul. 2014. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2014.04.001> Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24913515/> Acesso em: 10 jan. 2024.

KRISTIANSEN, V. M.; NØDTVEDT, A.; BREEN, A. M.; LANGELAND, M.; TEIGE, J.; GOLDSCHMIDT, M.; JONASDOTTIR, T. J.; GROTMOL, T.; SØRENMO, K. Effect of ovariohysterectomy at the time of tumor removal in dogs with benign mammary tumors and hyperplastic lesions: a randomized controlled clinical trial. **Journal Veterinary Internal Medicine**, Filadélfia, v. 27, n. 4, p. 935-942, jul./ago. 2013a. doi: [10.1111/jvim.12110](https://doi.org/10.1111/jvim.12110). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23701181/> Acesso em: 20 out. 2023.

KRISTIANSEN, V. M.; PEÑA, L.; DÍEZ CÓRDOVA, L.; ILLERA, J. C.; SKJERVE, E.; BREEN, A. M.; COFONE, M. A.; LANGELAND, M.; TEIGE, J.; GOLDSCHMIDT, M.; SØRENMO, K. U. Effect of Ovariohysterectomy at the Time of Tumor Removal in Dogs with Mammary Carcinomas: A Randomized Controlled Trial. **Journal of veterinary internal medicine**, Filadélfia, v. 30, n.1, p. 230–241, jul./ago. 2013b. doi: <https://doi.org/10.1111/jvim.12110> Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23701181/> Acesso em: 20 out. 2023.

LAMBERTZ, I. U.; LUO, L.; BERTON, T. R.; SCHWARTZ, S. L.; HURSTING, S. D.; CONTI, C. J.; FUCHS-YOUNG, R. Early Exposure to a High Fat/High Sugar Diet Increases the Mammary Stem Cell Compartment and Mammary Tumor Risk in Female Mice. **Cancer prevention research**, Filadélfia, v.10, n.10, p. 553–562, out. 2017. doi: <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-17-0131> Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28904060/> Acesso em: 10 dez. 2024.

LAVALLE, G. E.; BERTAGNOLLI, A. C.; TAVARES, W. L.; CASSALI, G. D. Cox-2 expression in canine mammary carcinomas: correlation with angiogenesis and overall survival. **Veterinary pathology**, Estados Unidos, v. 46, n.6, p. 1275–1280, 2009. Doi: <https://doi.org/10.1354/vp.08-VP-0226-C-FL> Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19605908/> Acesso em: 10 jan. 2024.

LELLBACH, H. A.; GRASSINGER, J. M.; FLOREN, A.; TÖRNER, K.; BEITZINGER, C.; LOESENBECK, G.; MÜLLER, T. Tumour Incidence in Dogs in Germany: a Retrospective Analysis of 109,616 Histopathological Diagnoses (2014-2019). **Journal of comparative pathology**, Londres, v. 198, p. 33–55, out. 2022. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2022.07.009> Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0021997522000937?via%3Dihub> Acesso em: 10 jan. 2024.

LIM, H. Y.; IM, K. S.; KIM, N. H.; KIM, H. W.; SHIN, J. I.; YHEE, J. Y.; SUR, J. H. Effects of Obesity and Obesity-Related Molecules on Canine Mammary Gland Tumors. **Veterinary Pathology**, Nova York, v. 52, n. 6, p. 1045-1051, nov. 2015. doi: 10.1177/0300985815579994. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25883120/> Acesso em: 20 out. 2023.

LIPTAK J. M.; BOSTON, S. E. Nonselective lymph node dissection and sentinel lymph node mapping and biopsy. **The veterinary Clinics of North American Small Animal Practice**, Filadélfia, v. 49, n.5, p.793–807, set. 2019. doi: 10.1016/j.cvsm.2019.04.003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31147188/> Acesso em: 20 out. 2023.

MACPHAIL, C.; FOSSUM, T. W. **Cirurgia dos sistemas reprodutor e genital**. In: CHO, J.; DEWEY, C. W.; HAYASHI, K.; HUNTINGFORD, J. L.; MACPHAIL, C. M.; QUANDT, J. E.; RADLINSKY, M. G.; SCHULZ, K. S.; WILLARD, M. D.; YU-SPEIGHT, A. Cirurgia de pequenos animais. 5º ed. Rio de Janeiro: GEN, 2021. cap. 26, p. 720-789.

MANDARA, M. T.; ROSSI, F.; LEPRI, E.; ANGELI, G. Cerebellar leptomenigeal carcinomatosis in a dog. **The Journal of small animal practice**, Oxford, v. 48, n.9,

p. 504–507, set. 2007. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2007.00339.x>
Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17608659/>> Acesso em 10 jan. 2024.

MARCHI, P. H.; VENDRAMINI, T. H. A.; PERINI, M. P.; ZAFALON, R. V. A.; AMARAL, A. R.; OCHAMOTTO, V. A.; DA SILVEIRA, J. C.; DAGLI, M. L. Z.; BRUNETTO, M. A. Obesity, inflammation, and cancer in dogs: Review and perspectives. **Frontiers in Veterinary Science**, Lausana, v. 9, n. 1004122, p. 1-16, out. 2022. doi: 10.3389/fvets.2022.1004122 Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36262532/>> Acesso em: 20 out. 2022.

MARCONATO, L.; ROMANELLI, G.; STEFANELLO, D.; GIACOBONI, C.; BONFANTI, U.; BETTINI, G.; FINOTELLO, R.; VERGANTI, S.; VALENTI, P.; CIARAMELLA, L.; ZINI, E. Prognostic factors for dogs with mammary inflammatory carcinoma: 43 cases (2003-2008). **Journal American Veterinary Medical Association**, Ithaca, v. 235, n.8, p.967-72, out. 2009. doi: 10.2460/javma.235.8.967. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19827983/>> Acesso em: 15 out. 2023.

MICHEL, E.; FELDMANN, S. K.; KOWALEWSKI, M. P.; BLEY, C. R.; BOOS, A.; GUSCETTI, F.; REICHLER, I. M. Expression of prolactin receptors in normal canine mammary tissue, canine mammary adenomas and mammary adenocarcinomas. **BMC veterinary research**, Londres, v. 8, n. 72, p.1-8, maio 2012. doi: <https://doi.org/10.1186/1746-6148-8-72> Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22647582/>> Acesso em: 10 jan. 2024.

MISDORP, W. Canine mammary tumours: protective effect of late ovariectomy and stimulating effect of progestins. **The veterinary quarterly**, Inglaterra, v. 10, n.1, p. 26–33, 1988. Doi: <https://doi.org/10.1080/01652176.1988.9694142> Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3376408/> Acesso em: 10. jan. 2024.

MISDORP, W. Tumors in Domestic Animals. 4ed. Meuten DJ, editor. Ames: 2002. Tumors of the mammary gland. p. 575–606.
MISDORP, W.; HART, A. A. Prognostic factors in canine mammary cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, Washington, v. 56, n.4, p. 779–786, abr. 1976. doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/56.4.779> Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1255797/>> Acesso em: 10 jan. 2024.

MOON, C.; KIM, D.; YUN, S.; LEE, H.; JEONG, S. Assessment of prognostic factors in dogs with mammary gland tumors: 60 cases (2014-2020). **Korean Journal of Veterinary Research**, Coreia, v. 62, n.1, p.1-6, jan. 2022. doi: 10.14405/kjvr.20210046. Disponível em: <<https://www.kjvr.org/upload/pdf/kjvr-20210046.pdf>> Acesso em: 10 fev. 2024.

MOSBY, T. T.; COSGROVE, M.; SARKARDEI, S.; PLATT, K. L.; KAINA, B. Nutrition in adult and childhood cancer: role of carcinogens and anti-carcinogens. **Anticancer research**, v. 32, n.10, p. 4171–4192, out. 2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23060538/>> Acesso em: 10 jan. 2024.

NARDI, A. B. D.; FERREIRA, T. M. M. R.; ASSUNÇÃO, K. A. Neoplasias mamárias. In: DALECK, C. R.; NARDI, A. B. D. **Oncologia em cães e gatos**. 2 ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016. p. 498-516.

NARDI, A. B. D.; RODASKI, S.; SOUZA, R. S.; COSTA, T. A.; MACEDO, T. R.; RODIGHIERI, S. M.; RIOS, A.; PIEKARZ, C. H. Prevalência de Neoplasias e Modalidades de Tratamentos em Cães Atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná. **Archives of Veterinary Science**, Curitiba, v. 7, n. 2, p. 15-26, 2002. doi: <https://doi.org/10.5380/AVS.V7I2.3977> Disponível em: <https://www.semanticscholar.org/paper/PREVAL%C3%8ANCIA-DE-NEOPLASIAS-E-MODALIDADES-DE-EM-C%C3%83ES%2C-Nardi-Rodaski/905b63099067569b27a718c563a8fe18bf4e0603?p2df> Acesso em: 9 out. 2023.

NGUYEN, F.; PEÑA, L.; IBISCH, C.; LOUSSOUARN, D.; GAMA, A.; RIEDER, N.; BELOUSOV, A.; CAMPONE, M.; ABADIE, J. Canine invasive mammary carcinomas as models of human breast cancer. Part 1: natural history and prognostic factors. **Breast cancer research and treatment**, Boston, v. 167, n.3, p.635–648, fev. 2018. doi: <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4548-2> Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29086231/> Acesso em: 20 out. 2023.

NOSALOVA, N.; HUNIADI, M.; HORŇÁKOVÁ, L.; VALENČÁKOVÁ, A.; HORŇÁK, S.; NAGOOS, K.; VOZAR, J.; CIZKOVA, D. Canine Mammary Tumors: Classification, Biomarkers, Traditional and Personalized Therapies. **International Journal of Molecular Sciences**, Basiléia, v. 25, n. 2891, p. 1-26, mar. 2024. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms25052891> Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/5/2891> Acesso em: 05 mar. 2024.

NUNES, F. C.; CAMPOS, C. B.; TEIXEIRA, S. V.; BERTAGNOLLI, A. C.; LAVALLE, G. E.; CASSALI, G. D. Epidemiological, clinical and pathological evaluation of overall survival in canines with mammary neoplasms. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 70, n. 6, p. 1714-1722, nov-dez. 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abmvz/a/PXzGKWrfbsB9Fp64cDyfvMC/?format=pdf&lang=en> Acesso em: 10 jan. 2024.

OLIVEIRA, L. C.; FERNANDES, M. E. D. S. L.; PEIXOTO, A.J.R.; BARROS, F. F. P. D. C.; COELHO, C. M. M.; NOGUEIRA, V. A.; CALDAS, S. A. Clinical, epidemiological, and histopathological aspects of breast cancer in female dogs at Federal Rural University of Rio de Janeiro Veterinary Hospital. **Brazilian Journal of Veterinary Medicine**, Filadélfia, v. 16, n. 44, p. 1-8, set. 2022. doi: 10.29374/2527-2179.bjvm000722 disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36134124/> Acesso em: 13 out. 2023.

OTONI, C. C.; RAHAL, S. C.; VULCANO, L. C.; RIBEIRO, S. M.; HETTE, K.; GIORDANO, T.; DOICHE, D. P.; AMORIM, R. L. Survey radiography and computerized tomography imaging of the thorax in female dogs with mammary tumors. **Acta veterinaria Scandinavica**, v. 52, n.1, p.1-10, mar. 2010. doi: <https://doi.org/10.1186/1751-0147-52-20> disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20214816/> acesso em: 13 Out. 2023.

OWEN, L. N. A comparative study of canine and human breast cancer. **Investigative Cell Pathology**, Chichester, v. 2, n.4, p.257–275, out. 1979. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/396282/>> Acesso em: 14 out. 2023.

OWEN, L. N. TNM Classification of tumors in domestic animals. **World Health Organization**, Geneva, 1980. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/who-68618>> Acesso em: 12 out. 2023.

PALMERO, E. I.; CALEFFI, M.; SCHÜLER-FACCINI, L.; ROTH, F. L.; KALAKUN, L.; NETTO, C. B.; SKONIESKI, G.; GIACOMAZZI, J.; WEBER, B.; GIUGLIANI, R.; CAMEY, S. A.; ASHTON-PROLLA, P. Population prevalence of hereditary breast cancer phenotypes and implementation of a genetic cancer risk assessment program in southern Brazil. **Genetics and molecular biology**, Ribeirão preto, v.32, n.3, p. 447–455, 2009. Doi: <https://doi.org/10.1590/S1415-47572009005000058> Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21637504/> Acesso em: 13 jul. 2024.

PAPAZOGLU, L. G.; BASDANI, E.; RABIDI, S.; PATSIKAS, M. N.; KARAYIANNOPOULOU, M. Current Surgical Options for Mammary Tumor Removal in Dogs. **Journal of Veterinary Science & Medicine**, Ellicott City, v. 2, n.1, p. 1-6, jan. 2014. doi: <http://dx.doi.org/10.13188/2325-4645.1000007> Disponível em: <<https://www.researchgate.net/publication/273807537>> Current Surgical Options for Mammary Tumor Removal in Dogs> Acesso em: 10 jan. 2024.

PATSIKAS, M. N.; DESSIRIS, A. The lymph drainage of the mammary glands in the bitch: a lymphographic study, part II: the 3rd mammary gland. **Anatomia, Histologia, Embryologia**, Berlin, v. 25, n.2, p. 139-143, jun. 1996b. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8766409>> Acesso em: 09 maio 2023.

PATSIKAS, M. N.; KARAYANNOPOULOU, M.; KALDRYMIDOY, E.; PAPAZOGLU, L. G.; PAPADOPOULOU, P. L.; TZEGAS, S. I.; TZIRIS N. E.; KAITZIS, D. G.; DIMITRIADIS, A. S.; DESSIRIS, A. K. The lymph drainage of the neoplastic mammary glands in the bitch: a lymphographic study. **Anatomia, Histologia, Embryologia**, Berlin, v. 35, n. 4, p. 228-234, ago. 2006. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1439-0264.2005.00664.x> Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16836586/>> Acesso em: 09 maio 2023.

PATSIKAS, M.N.; DESSIRIS, A. The Lymph Drainage of the Mammary Glands in the Bitch: a Lymphographic Study. Part I: The 1st, 2nd, 4th and 5th Mammary Glands. **Anatomia, Histologia, Embryologia**, Berlin, v. 25, n.2, p. 131-138, jun. 1996a. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1439-0264.1996.tb00071.x> Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1439-0264.1996.tb00071.x>> Acesso em: 09 maio 2023.

PECILE, A. D.; GROPPETTI, R.; FERRARI, V.; GRIECO, C.; GIUDICE, C.; SPEDIACCIA, D.; STEFANELLOA, P.; BORACHI, A. Solitary and multiple simultaneous malignant epithelial mammary tumours in dogs: An explorative retrospective study. **Research in Veterinary Science**, Oxford, v. 135, n. 34, p. 153–

161, mar. 2021. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2021.01.014> Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33524825/>> Acesso em: 09 maio 2023.

PEÑA, L.; ANDRÉS, P. J. D.; CLEMENTE, M.; CUESTA, P.; PÉREZ-ALENZA, M. D. Prognostic Value of Histological Grading in Noninflammatory Canine Mammary Carcinomas in a Prospective Study With Two-Year Follow-Up: Relationship With Clinical and Histological Characteristics. **Veterinary Pathology**, Nova York, v. 50, n.1, p.94-105, jan. 2013. doi: 10.1177/0300985812447830 Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22688585/>> Acesso em: 10 jan. 2024.

PORSANI, M. Y. H.; TEIXEIRA, F. A.; OLIVEIRA, V. V.; PEDRINELLI, V.; DIAS, R. A.; GERMAN, A. J.; BRUNETTO, M. A. Prevalence of canine obesity in the city of São Paulo, Brazil. **Scientific Reports**, Londres, v. 10, n. 14082, p. 1–15, ago. 2020. doi: 10.1038/s41598-020-70937-8 Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41598-020-70937-8>> Acesso em: 09 maio 2023.

PRADO, M. E.; APEL, T. L.; AUGUSTO, A. F.; MANIERI, C. P.; FRACÁCIO, C. P.; BARROS, F. S.; JARK, P. C. Levantamento do uso e riscos terapêuticos de anticoncepcionais em cadelas e gatas. **ARS veterinária**, Jaboticabal, v.36, n.1, p.52-58, mar. 2020. Disponível em: <<https://arsveterinaria.org.br/index.php/ars/article/view/1251>> Acesso em: 20 out. 2023.

QUEIROGA, F. L., ALENZA, P. M. D., GONZÁLEZ GIL, A., SILVAN, G., PEÑA, L., ILLERA, J. C. Clinical and prognostic implications of serum and tissue prolactin levels in canine mammary tumours. **The Veterinary record**, Londres, v.175, n.16, p.403-403, 2014. doi: <https://doi.org/10.1136/vr.102263> Disponível em: <https://bvajournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1136/vr.102263> Acesso em: 10 jan. 2024.

QUEIROGA, F. L.; ALENZA, M. D. P.; SILVAN, G.; PEÑA, L.; LOPES, C.; ILLERA, J. C. Role of steroid hormones and prolactin in canine mammary câncer. **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology**, v. 94, n. 1-3, p. 181-187, fev. 2005. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2004.12.014> Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15862964/>> Acesso em: 20 out 2023.

QUEIROGA, F. L.; RAPOSO, T.; CARVALHO, M. I.; PRADA, J.; PIRES, I. Canine mammary tumours as a model to study human breast cancer: Most recent findings. **In vivo**, Athenas, v.25, n.3, p.455–465, 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21576423/>> Acesso em: 21 out. 2023.

RAMOS-VARA, J. A.; KIUPEL, M.; BASZLER, T.; BLIVEN, L.; BRODERSEN, B.; CHELACK, B.; STEFANIE, K. W.; DEL PIERO, F. C.; DIAL, S.; EHRHART, E. J.; GRAHAM, T.; MANNING, L.; PAULSEND, D.; VALLI, V. E. Suggested guidelines for immunohistochemical techniques in veterinary diagnostic laboratories. **Journal of veterinary diagnostic investigation**, Estados Unidos, v. 20, n. 4, p. 393-413, jul. 2008. doi: <https://doi.org/10.1177/104063870802000401> Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18599844/>> Acesso em: 14 out. 2023.

RASOTTO, R.; BERLATO, D.; GOLDSCHMIDT, M. H.; ZAPPULLI, V. Prognostic Significance of Canine Mammary Tumor Histologic Subtypes: An Observational Cohort Study of 229 Cases. **Veterinary Pathology**, Nova York, v. 54, n. 4, p. 571-578, jul. 2017. doi: 10.1177/0300985817698208. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28355108/>> Acesso em: 23 out. 2023.

RIVA, G. T. D. L.; HART, B. L.; FARVER, T. B.; OBERBAUER, A. M.; LOCKSLEUER, L. M. C. V.; WILLITIS, N.; HART, L. A. Neutering Dogs: Effects on Joint Disorders and Cancers in Golden Retrievers. **Plos one**, Califórnia, v. 8, n.2, p. 1-7, fev. 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0055937 Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0055937>> Acesso em: 10 out. 2023.

RIVERA, P.; MELIN, M.; BIAGI, T.; FALL, T.; HÄGGSTRÖM, J.; LINDBLAD-TOH, K.; VON EULER, H. Mammary tumor development in dogs is associated with BRCA1 and BRCA2. **Cancer research**, v.69, n.22, p.8770–8774, 2009. Doi: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-1725> Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19887619/> Acesso em: 25 jul. 2024

RODIGHERI, S.M.; PAIVA, F.N.D.; FIRMO, B.F.; FUCHS, T.; MANI, C.B.; NARDI, A.B.D. Parameters of Metabolic Response to Surgical Trauma Induced via Unilateral Total Mastectomy Associated or Not to Ovariohysterectomy in Dogs. **Animals**, Basileia, v.13, n. 5, p. 926, mar. 2023. Doi: <https://doi.org/10.3390/ani13050926> Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2076-2615/13/5/926>> Acesso em: 10 jan. 2024.

RODRÍGUEZ, J.; SANTANA, Á.; HERRÁEZ, P.; KILLICK, D. R.; DE LOS MONTEROS, A. E. Epidemiology of canine mammary tumours on the Canary Archipelago in Spain. **BMC veterinary research**, v. 18, n.1, p. 1-14, jul. 2022. doi: <https://doi.org/10.1186/s12917-022-03363-9> Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35821034/> Acesso em: 10 dez. 2023.

ROMAGNOLI, S. Clinical Use of Hormones in the Control of Reproduction in Bitches and Queens. **WSAVA 2002 Congress**, Itália, 2002. Disponível em: <<https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?pld=11147&catId=29505&id=3846298>> Acesso em: 23 out. 2023.

ROMERO, R. A.; ABOULOUARD, S.; BOUCHAERT, E.; RYBICKA, A.; TIERNY, D.; HAJJAJI, N.; FOURNIER, I.; SALZET, M.; DUHAMEL, M. Establishment and characterization of canine mammary tumoroids for translational research. **BMC Biology**, França, v. 21, n. 1, p 1-23, fev. 2023. doi: 10.1186/s12915-023-01516-2 Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9898911/>> Acesso em: 23 out. 2023.

RUTTEMAN, G. R.; WITHROW, S. J.; MACEWEN, E. G. Tumors of the mammary gland. In: WITHROW, S. J.; MACEWEN, E. G. **Small animal clinical oncology**. 2. ed. Filadélfia, Sanders, 2001. p. 455-477.
SABA, C.F.; ROGERS, K.S.; NEWMAN, S.J.; MAULDIN, G.E.; VAIL, D.M. Mammary gland tumors in male dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Filadélfia, v.21, n.5, p.1056-1059, set./out. 2007. doi: 10.1892/0891-

6640(2007)21[1056:mgtimd]2.0.co;2. Disponível em:
<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17939564/>> Acesso em: 20 out. 2023.

SALAS, Y.; MÁRQUEZ, A.; DIAZ, D.; ROMERO, L. Epidemiological study of mammary tumors in female dogs diagnosed during the period 2002-2012: a growing animal health problem. **PLoS ONE, São Francisco**, v. 10, n. 5, p. 1-15, maio 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0127381 Disponível em:
<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25992997/>> Acesso em: 20 out. 2023.

SANTOS, A. A.; LOPES, C. C.; RIBEIRO, J. R.; MARTINS, L. R.; SANTOS, J. C.; AMORIM, I. F.; GÄRTNER, F.; MATOS, A. J. Identification of prognostic factors in canine mammary malignant tumours: a multivariable survival study. **BMC veterinary research**, Londres, v. 9, n. 1., jan. 2013. doi: <https://doi.org/10.1186/1746-6148-9-1> Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23289974/>> Acesso em: 10 jan 2024.

SANTOS, T.R.; CASTRO, J.R.; ANDRADE, J.C.; SILVA, A.C.R.; FERREIRA, F.A.; HEADLEY, S.A.; SAUT, J.P.E. Risk factors associated with mammary tumors in female dogs. **Small Animal Diseases**, Pesquisa veterinária brasileira, Uberlândia, v.40, n.6, Jun. 2020. doi: <https://doi.org/10.1590/1678-5150-PVB-6360> Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/pvb/a/9LsY3dsLWJ6hRCtZhBcj53b/#>> Acesso em: 20 out. 2023.

SCHAFFER, K. A.; KELLY, G.; SCHRADER, R.; GRIFFITH, W. C.; MUGGENBURG, B. A.; TIERNEY, L. A.; LECHNER, J. F.; JANOVITZ, E. B.; HAHN, F. F. A canine model of familial mammary gland neoplasia. **Veterinary Pathology**, Nova York, v. 35, n. 3, p.168-77, maio 1998. doi: 10.1177/030098589803500302. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9598580/>> Acesso em: 23 out. 2023.

SCHNEIDER, R.; DORN, C. R.; TAYLOR, D. O. Factors influencing canine mammary cancer development and postsurgical survival. **Journal of the National Cancer Institute**, Oxford, v. 43, n. 6, p. 1249-1261, dez. 1969. doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/43.6.1249> Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4319248/>> Acesso em: 20 out. 2023.

SEUNG, B. J.; CHO, S. H.; KIM, S. H.; BAE, M. K.; LIM, H. Y.; KWAK, S. W., SUR, J. H. Impact of Histological Subtype on Survival in Canine Mammary Carcinomas: a Retrospective Analysis of 155 Cases. **Journal of comparative pathology**, Londres, v. 186, p. 23–30, jul. 2021. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2021.05.002> Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34340801/>> Acesso em: 10 jan 2024.

SILVA, E. M. G.; DOS SANTOS, T. R.; SILVA, M. J. B. Identifying the Risk Factors for Malignant Mammary Tumors in Dogs: A Retrospective Study. **Veterinary sciences**, v.10, n.10, p. 607, 2023. Doi: <https://doi.org/10.3390/vetsci10100607> Disponível em: Acesso em: 10 jan. 2024.

SIMON, D.; SCHOENROCK, D.; BAUMGÄRTNER, W.; NOLTE, I. Postoperative adjuvant treatment of invasive malignant mammary gland tumors in dogs with doxorubicin and docetaxel. **Journal of veterinary internal medicine**, Filadélfia, v.20, n.5, p.1184–1190, set-out. 2006. doi: <https://doi.org/10.1892/0891->

6640(2006)20[1184:patimm]2.0.co;2 Disponível em:
<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17063714/>> Acesso em: 10 jan. 2024.

SIMON, D.; SCHOENROCK, D.; NOLTE, I.; BAUMGÄRTNER, W.; BARRON, R.; MISCHKE, R. Cytologic examination of fine-needle aspirates from mammary gland tumors in the dog: diagnostic accuracy with comparison to histopathology and association with postoperative outcome. **Veterinary Clinical Pathology**. v. 38, n. 4, p. 521-528, abr. 2009. doi: 10.1111/j.1939-165X.2009.00150.x. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19392751/>> Acesso em: 10 out. 2023.

SIMPSON, E. R.; ZHAO, Y. Estrogen biosynthesis in adipose. Significance in breast cancer development. **Annals of the New York Academy of Sciences**, Nova York, v.30, n.784, p.18–26, 1996. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1996.tb16224.x> Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8651568/>> Acesso em: 13 jul. 2024.

SOARES, E. D. S.; VALENTE, F. L.; ROCHA, C. C.; REAL PEREIRA, C. E.; SARANDY, T. B.; DE OLIVEIRA, F. L. D.; DE MORAIS CALADO, S. L.; BORGES, A. P. B. Prognostic Factors for Cancer-Specific Survival and Disease-Free Interval of Dogs with Mammary Carcinomas. **Veterinary medicine international**, Estados Unidos, ago. 2023, v.4, n.6890707, 2023. Doi: <https://doi.org/10.1155/2023/6890707> Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37577730/>> Acesso em: 10 jul. 2024.

SOLANAS, M.; HURTADO, A.; COSTA, I.; MORAL, R.; MENÉNDEZ, J. A.; COLOMER, R.; ESCRICH, E. Effects of a high olive oil diet on the clinical behavior and histopathological features of rat DMBA-induced mammary tumors compared with a high corn oil diet. **International journal of oncology**, Atenas, v. 21, n.4, p. 745–753, out. 2002. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12239612/>> Acesso em: 10 jan. 2024.

SONTAS, B. H.; YÜZBAŞIOĞLU, Ö. G.; TOYDEMİR, T. F. S.; ARUN, S. S.; EKICI, H. Fine-needle aspiration biopsy of canine mammary gland tumours: a comparison between cytology and histopathology. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 47, n. 1, p.125-130, fev. 2012. doi: 10.1111/j.1439-0531.2011.01810.x. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21615802/>> Acesso em: 10 out. 2023.

SORENMO, K. U.; KRISTIANSSEN, V. M.; COFONE, M. A.; SHOFER, F. S.; BREEN, A. M.; LANGELAND, M.; MONGIL, C. M.; GRONDAHL, A. M.; TEIGE, J.; GOLDSCHMIDT, M. H. Canine mammary gland tumours; a histological continuum from benign to malignant; clinical and histopathological evidence. **Veterinary and Comparative Oncology**, Oxford, v. 7, n. 3, p. 162-172, set. 2009. doi: 10.1111/j.1476-5829.2009.00184.x. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19691645/>> Acesso em: 12 out. 2023.

SORENMO, K. U.; RASOTTO, R.; ZAPULLI, V.; GOLDSCHMIDT, M. H. Development, Anatomy, Histology, Lymphatic Drainage, Clinical Features, and Cell Differentiation Markers of Canine Mammary Gland Neoplasms. **Veterinary Pathology**, Nova York, v. 48, n. 1, p. 85-97, dez. 2011. doi: <https://doi.org/10.1177/0300985810389480> Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21147765/> Acesso em: 13 out. 2023.

SORENMO, K. U.; SHOFER, F. S.; GOLDSCHMIDT, M. H. Effect of spaying and timing of spaying on survival of dogs with mammary carcinoma. **Journal of veterinary internal medicine**, Filadélfia, v. 14, n. 3, p. 266–270, maio-jun. 2000. doi: [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2000\)014<0266:eosato>2.3.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2000)014<0266:eosato>2.3.co;2) Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10830539/> Acesso em: 10 jan. 2024.

SORENMO, K. U.; WORLEY, D. R.; ZAPPULLI, V. Tumors of the mammary gland. In: Withrow, S. J.; Vail, D.M.; Thamm, D.H.; LIPTAK, J.M, WITHROW & MACEWEN'S. **Small Animal Clinical Oncology**. 6a ed., St. Louis: Saunders Elsevier. 2020.

SOULTANI, C.; PATSIKAS, M. N.; KARAYANNOPOULOU, M.; JAKOVLJEVIC, S.; CHRYSOGONIDIS, I.; PAPAZOGLU, L.; PAPAIOANNOU, N.; PAPADOPOULOU, P.; PAVLIDOU, K.; ILIA, G. M.; KAITZIS, D. G.; ILIA, T. M. Assessment of sentinel lymph node metastasis in canine mammary gland tumors using computed tomographic indirect lymphography, **Veterinary radiology & ultrasound**, Oxford, v.58, n.2, p. 186–196, mar. 2017. doi: <https://doi.org/10.1111/vru.12460> Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28009075/> Acesso em: 10 jan. 2024.

SOUSA, A. C.; SANTOS, M.; LEAL, B.; MEDEIROS, R.; PEREIRA, P. D. Estrogen receptors genotypes and canine mammary neoplasia. **BMC Veterinary Research**, Londres, v. 15, n. 1, p. 1-10, set. 2019. doi: 10.1186/s12917-019-2062-y. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6734279/> Acesso em: 13 out. 2023.

SOUZA, M. C. C.D.; FLECHER, M. C.; ARRAIS, F. M.; DE SENA, B. V.; GIULIANO, A.; HORTA, R. D. S. Comparison of surgical resection of Axillary Lymph Nodes in Dogs with Mammary Gland Tumors with or without sentinel lymph node visualization with patent blue dye. **Frontiers in veterinary science**, Lausana, v.10, p. 1-8, maio 2023. doi: <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1149315> Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10213635/> Acesso em: 10 jan. 2024.

SPARE, P., LJUNGVALL, I., LJUNGVALL, K. BERGSTRÖM, A. Evaluation of post-operative complications after mastectomy performed without perioperative antimicrobial prophylaxis in dogs. **Acta Veterinária Scandinavica**, Scandinavia, v. 63, n. 35, p.1-6, ago. 2021. doi: <https://doi.org/10.1186/s13028-021-00600-3> Disponível em: <https://actavetscand.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13028-021-00600-3#citeas> Acesso em: 5 fev 2024.

STOCKLIN-GAUTSCHI NM, HÄSSIG M, REICHLER IM, HUBLER M, ARNOLD S. The relationship of urinary incontinence to early spaying in bitches. **Journal of**

reproduction and fertility Supplement, v.57, p. 233-236, 2001. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11787155/>> Acesso em: 12 out. 2023.

STOVRING, M.; MOE, L., & GLATTRE, E. A population-based case-control study of canine mammary tumours and clinical use of medroxyprogesterone acetate. **Acta Pathologica, Microbiologica, Et Immunologica Scandinavica**, v. 105, n.8, p. 590–596, ago. 1997. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1997.tb05057.x> Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9298095/>> Acesso em: 14 out. 2023.

STRATMANN, N.; FAILING, K.; RICHTER, A.; WEHREND, A. Mammary tumor recurrence in bitches after regional mastectomy. **Veterinary surgery**, Filadélfia, v. 37, n.1, p. 82–86, jan. 2008. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2007.00351.x> Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18199060/>> Acesso em: 12 dez. 2023.

TANG, F.; TIE, Y.; TU, C.; WEI, X. Surgical trauma-induced immunosuppression in cancer: Recent advances and the potential therapies. **Clinical and translational medicine**, Heidelberg, v. 10, n.1, p. 199–223, jan. 2020. doi: <https://doi.org/10.1002/ctm2.24> Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32508035/>> Acesso em: 10 jan. 2024.

TESI, M.; MILLANTA, F.; POLI, A.; MAZZETTI, G.; PASQUINI, A.; PANZANI, D.; ROTA, A.; VANNOZZI, I. Role of body condition score and adiponectin expression in the progression of canine mammary carcinomas. **Veterinary Medicine Science**, Inglaterra, v. 6, n. 3, p. 265-271, ago. 2020. doi: 10.1002/vms3.238 Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32202386/>> Acesso: 20 out. 2023.

THOMPSON J. F.; UREN R. F.; SHAW H. M.; MCCARTHY W. H.; QUINN M. J.; O'BRIEN C. J.; HOWMAN-GILES R. B. Location of Sentinel Lymph Nodes in Patients with Cutaneous Melanoma: New Insights into Lymphatic Anatomy. **Journal of the American College of Surgeons**, Chicago, v.189, n.2, p.195–204, ago. 1999. doi: 10.1016/S1072-7515(99)00108-8. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10437842/>> Acesso em: 20 out. 2023.

TRAN, C. M.; MOORE, A. S.; FRIMBERGER, A. E. Surgical treatment of mammary carcinomas in dogs with or without postoperative chemotherapy. **Veterinary Comparative Oncology**, Oxford, v. 14, n. 3, p. 252-262, set. 2016. doi: 10.1111/vco.12092. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24735412/>> Acesso em: 20 out. 2023.

VALDIVIA, G.; DIEZ, Á. A.; ALENZA, P., D.; PEÑA, L. From Conventional to Precision Therapy in Canine Mammary Cancer: A Comprehensive Review. Madrid: **Frontiers in Veterinary Science**, Lausana, v.8, n.623800, p. 1-33, fev. 2021. doi: <https://doi.org/10.3389%2Ffvets.2021.623800> Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33681329/>> Acesso em: 20 out. 2023.

VARMA, C. G.; TEJA, A.; LAVANYA, K. Assessment of risk factors for incidence of canine mammary tumors. Andhra Pradesh: **The Pharma Innovation Journal**, India, v.10, n. 5, p. 554-556, abr. 2021. Disponível em:

<https://www.researchgate.net/publication/351955622_Assessment_of_risk_factors_for_incidence_of_canine_mammary_tumors> Acesso em: 20 out. 2023.

VARNEY, D.; O'NEILL, D.; O'NEILL, M.; CHURCH, D.; STELL, A.; BECK, S.; SMALLEY, M. J.; BRODBELT, D. Epidemiology of mammary tumours in bitches under veterinary care in the UK in 2016. **The Veterinary record**, Londres, v. 193, n.5, p.179-220, maio 2023. doi: <https://doi.org/10.1002/vetr.3054> Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37231594/>> Acesso em: 20 out. 2023.

VASCELLARI, M.; CAPELLO, K.; CARMINATO, A.; ZANARDELLO, C.; BAIONI, E. Incidence of mammary tumors in the canine population living in the Veneto region (Northeastern Italy): Risk factors and similarities to human breast. **Preventive Veterinary Medicine**, Amsterdã, v. 126, n. 1, p. 183-189, abr. 2016. doi: <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2016.02.008> Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26948297/>> Acesso em: 12 out. 2023.

VASQUEZ, E.; LIPOVKA, Y.; CERVANTES-ARIAS, A.; GARIBAY-ESCOBAR, A.; HABY, M.M.; QUEIROGA, F.L.; VELAZQUEZ, C. Canine Mammary Cancer: State of the Art and Future Perspectives. **Animals**, Basileia, v.13, n. 3147, p. 1-25, out. 2023. doi: <https://doi.org/10.3390/ani13193147> Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2076-2615/13/19/3147>> Acesso em 10 jan. 2024.

VILHENA, H.; FIGUEIRA, A. C.; SCHMITT, F.; CANADAS, A.; CHAVES, R.; GAMA, A.; PEREIRA, P. D. Canine and Feline Spontaneous Mammary Tumours as Models of Human Breast Cancer. p.173, *In*: PASTORINHO, M. R., & SOUSA, A. C. A. **Pets as Sentinels, Forecasters and Promoters of Human Health**. Portugal: Springer, 2019, 371p. doi:10.1007/978-3-030-30734-9 Disponível em: <https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-30734-9_9> Acesso em: 10 out. 2023.

ZHENG, H. H.; DU, C. T.; YU, C.; ZHANG, Y. Z.; HUANG, R. L.; TANG, X. Y.; XIE, G. H. Epidemiological Investigation of Canine Mammary Tumors in Mainland China Between 2017 and 2021. **Frontiers in veterinary science**, Lausana, v. 9, n. 843390, p. 1-10, jun. 2022. doi: <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.843390> Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35812867/>> Acesso em: 10 jan. 2024.

ZUCHI, T. L. V.; LOPATINI, C. L.; FARIA, J. L. M. Veterinary approaches to canine mammary tumors and knowledge of the consensus statement in Brazil. Santa Catarina: **Brazilian Journal Veterinary Pathology**, São Paulo, v. 14, n.1, p. 24 – 28, nov. 2021. doi: 10.24070/bjvp.1983-0246.v14i1p24-28. Disponível em: <<https://bjvp.org.br/wp-content/uploads/2021/03/v14-n1-4.pdf>> Acesso em: 10 out. 2023.

CAPÍTULO II

Perfil epidemiológico de cadelas com tumores mamários: análise de 724 casos no período de 2012 a 2022

Sheila Santana de Mello¹; Alessandra Aparecida Medeiros Ronchi¹

¹ Faculty of Veterinary Science, Uberlandia Federal University, Uberlandia, Minas Gerais, Brazil

“A ser submetido no Australian Veterinary Journal”

Resumo

Os tumores mamários (TM) são os mais frequentes em cadelas e a frequência de TM malignos ultrapassa 50% dos casos. Objetivou-se realizar análise epidemiológica de TM caninos, descrever e associar as características clínico-patológicas de cadelas e dos TM. Foi feito um estudo retrospectivo utilizando prontuários de cadelas com TM atendidas no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia entre 2012-2022. Utilizou-se os testes T, Wilcoxon e Qui-quadrado para comparação de médias, medianas e associações de variáveis. O Odds ratio foi calculado nas análises de Qui-quadrado significativas. Foram incluídas 724 cadelas e 1638 TM. Cadelas idosas, intactas, com sobrepeso e de raça pura foram mais acometidas. Tumores malignos foram mais frequentes (84,6%) e eram maiores que os benignos (3,4cm e 2,3cm, IC=95%, p=0,00005). O comportamento tumoral estava associado à idade, tempo de crescimento, quantidade, tamanho e ulceração do tumor. O tamanho do tumor estava associado ao tempo de crescimento, ulceração, aderência, metástases regionais e grau histológico, sendo este último também associado ao escore de condição corporal. O tempo de crescimento ainda estava associado à quantidade de tumores e ao estadiamento clínico. Cadelas com múltiplos tumores e as idosas tiveram, respectivamente, 2,6 e 2,1 vezes mais chances de possuírem diagnósticos malignos. As idosas tiveram 1,9 vezes mais chances de possuírem múltiplos TM. E tumores malignos tinham 3,8 vezes mais chances de serem ulcerados. Esses resultados contribuem para a compreensão da epidemiologia dos TM caninos e destacam a importância das características clínico-patológicas na abordagem do TM.

Palavras-chave cão; epidemiologia; glândula mamária; neoplasia mamária

Introdução

Os tumores mamários (TM) se destacam no cenário oncológico canino, representando entre 48,9% e 62,7% dos tumores em cadelas ⁽¹⁾. O número de casos de TM tem aumentado nos últimos anos, em várias regiões do mundo ^(2,3, 4) e sua

relevância ainda é maior pelo grande número de tumores malignos, que ultrapassa 50% dos casos ^(2,5,6,7). No Brasil, a frequência de TM malignos é maior, variando de 85% a 96,5% ^(8,9,10,11), muitas vezes associados a prognóstico desfavorável e baixa sobrevida ^(7,8).

Além da alta frequência de TM em cadelas e desta doença ter prognóstico reservado o cão é excelente modelo para estudo de TM humanos, tanto por compartilhar ambientes e estilos de vida ⁽²⁾ quanto pelas semelhanças clínicas e moleculares entre TM canino e humano ^(9,12).

Diversos fatores afetam a incidência, patogênese e a progressão dos TM em cadelas. Em suma, as fêmeas, não castradas, idosas e obesas são mais acometidas ^(8,9,13,14,15). Cadelas alimentadas com dieta caseira, especialmente com alto teor de carne vermelha ⁽¹⁶⁾, bem como aquelas com histórico de gestações ⁽¹⁷⁾, pseudogestações ^(18,19) e uso de contraceptivos ^(19,20) e de determinadas raças, como Poodle e Yorkshire ⁽⁸⁾ também foram consideradas mais predispostas.

Além disso, aspectos clínicos e patológicos dos tumores, como o tempo de crescimento, localização, tamanho, ulceração, aderência, subtipo e grau histológico influenciam diretamente na abordagem diagnóstica e terapêutica das pacientes ⁽²¹⁾. Estudos epidemiológicos são fundamentais para a análise da dinâmica das enfermidades, e, conseqüentemente, para a identificação de elementos de risco ⁽⁴⁾. No caso de doenças neoplásicas, a busca por tratamentos cada vez mais eficazes e específicos para cada tipo de câncer em animais, associado à crescente preocupação dos tutores pelo bem-estar de seus cães ⁽²²⁾ torna os estudos de prevalência, epidemiologia e patogênese do câncer cada dia mais importantes.

Portanto, objetivou-se realizar análise epidemiológica de TM de cadelas atendidas no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia, no período de 2012 a 2022. Além disso, avaliou-se a associação de fatores de risco (raça, idade, escore de condição corporal- ECC, histórico reprodutivo, tamanho do tumor, número de nódulos neoplásicos e localização) e diagnóstico histológico de TM caninos.

Materiais e Métodos

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética na Utilização de Animais da Universidade Federal de Uberlândia sob protocolo 104/2022. Avaliou-se

retrospectivamente prontuários de cadelas diagnosticadas com TM, castradas ou não, que foram encaminhadas voluntariamente para atendimento no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia, no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2022. Cada prontuário continha um formulário de consentimento e autorização para estudos futuros, assinado pelo responsável pelo animal.

Os critérios de inclusão foram: cadelas avaliadas clinicamente e submetidas a exame radiográfico de tórax e ultrassonográfico de cavidade abdominal, que foram submetidas a mastectomia, com diagnóstico histopatológico de TM (de comportamento benigno ou maligno).

Foram coletados dados dos prontuários das cadelas sobre raça, idade, ECC, estado reprodutivo, histórico de uso de contraceptivos, momento da castração, tipo de alimentação, histórico reprodutivo e de pseudogestação, tempo de crescimento do tumor, localização, tamanho, presença de ulceração e aderência, tipo e grau histológico dos TM e presença ou não de metástases regionais e alterações ultrassonográficas sugestivas de metástases em órgãos distantes.

Quanto à idade os animais foram agrupados em filhotes (<1 ano), adultos (1 a 8 anos) e idosos (>8 anos) ⁽²³⁾. Na determinação do ECC utilizou-se escala 1 a 9 (1 a 3 - muito magros, 4 ou 5 – peso ideal, 6 – acima do peso, 7 – sobrepeso, 8 e 9 – obeso ⁽²⁴⁾). Para as análises estatísticas, as cadelas foram divididas em dois grupos: ECC ideal (muito magras e ideal) e sobrepeso (acima do peso a obeso). O tempo de crescimento informado pelos tutores foi dividido em quatro grupos: <1 mês, 1 a 6 meses, 7 a 24 meses, >24 meses.

O diagnóstico histopatológico foi realizado através da verificação de lesões em lâminas coradas em hematoxilina e eosina, em amostras de TM fixados em formol tamponado 10%. O processamento das amostras foi realizado segundo Tolosa et al. (2003) ⁽²⁵⁾. O diagnóstico foi realizado em estudo duplo cego, por dois patologistas treinados, utilizando como referência a classificação de Goldschmidt et al. (2011) ⁽²⁶⁾. Os TM foram divididos em benignos e malignos e foram graduados histologicamente em I, II e III conforme Nottingham modificado por Elston e Ellis (1991) ⁽²⁷⁾. Cadelas com tumores malignos foram estadiadas através do sistema TNM ⁽²¹⁾.

Para verificar a relação de associação entre duas variáveis, foi utilizado o teste de Qui-quadrado. Verificou-se a existência ou não de associação entre as seguintes variáveis por meio do teste Qui-quadrado: quantidade de tumores (tempo de crescimento, comportamento tumoral, idade); idade (comportamento tumoral, grau

histológico, metástases regionais, estadiamento); ECC (grau histológico, metástases regionais, estadiamento e comportamento tumoral); localização (antímero, comportamento tumoral); tamanho do tumor (tempo de crescimento, metástases regionais, alterações ultrassonográficas sugestivas de metástases à distância, grau histológico, ulceração, aderência e comportamento tumoral); tempo de crescimento (comportamento tumoral, metástases regionais, alterações ultrassonográficas sugestivas de metástases à distância, grau histológico e estadiamento); tipo de alimentação (comportamento tumoral); uso de contraceptivos (comportamento tumoral); estado reprodutivo (comportamento tumoral); ulceração (comportamento tumoral); aderência (comportamento tumoral).

Os resíduos do Qui-quadrado foram avaliados em tabelas de contingência com mais de duas linhas ou colunas, a fim de identificar as variáveis associadas. O Odds ratio foi calculado para quantificar a associação entre as variáveis nas análises de Qui-quadrado significativas envolvendo tabelas de duas linhas e duas colunas.

Utilizou-se o Teste T de Student para amostras independentes na comparação entre a idade de cadelas com tumores benignos e malignos e do tamanho dos tumores benignos e malignos. O Teste de Wilcoxon foi utilizado para as comparações da idade de cadelas com sobrepeso e peso ideal devido à não normalidade dos dados.

O processamento das análises se deu através da ferramenta Action (2015) que utiliza o programa R ^(28,29). Considerou-se significância de 5% para todas as análises estatísticas. Para cada análise, foram utilizadas apenas as cadelas que possuíam informações completas nas variáveis avaliadas.

Resultados

O conjunto de dados contou com 724 prontuários de fêmeas (Tabela 1) e 1.638 TM (Tabela 2), sendo 1.385 (84,6%) malignos e 253 (15,4%) benignos (Tabela 3). Tumores únicos foram observados em 321 (44,3%) cadelas, enquanto 160 (22,1%) apresentaram 2 nódulos, 103 (14,2%) apresentaram 3 nódulos, 71 (9,8%) apresentaram 4 nódulos e 69 (9,5%) apresentaram 5 ou mais nódulos. A média de TM por cadela foi 2,3 (DP= 1,9, GL= 723, IC=95%).

A frequência de TM múltiplos em cadelas com <1 mês de crescimento tumoral foi de 37,1% (13/35), entre 1 e 6 meses foi de 55,6% (139/250), entre 7 e 24 meses foi de 62,1% (108/174) e com >24 meses foi de 68,8% (44/64). Verificou-se que a

presença de tumores únicos estava associada a menor tempo de crescimento tumoral (<1 mês) ($p=0,01$) (Tabela 4).

O comportamento tumoral também estava associado à quantidade de tumores, sendo que cadelas com tumores múltiplos apresentaram maior frequência de TM malignos (57,8%-380/657) comparadas àquelas com TM benignos (34,3%-23/67) ($p=0,0003$). Cadelas com tumores múltiplos tiveram 2,6 vezes mais chances de possuir TM malignos.

Quanto à idade, 61,9% (270/436) das cadelas idosas e 46,4% (129/278) das adultas apresentaram múltiplos tumores e houve associação entre quantidade de tumores e idade ($p=0,00006$), e cadelas idosas tiveram 1,9 vezes mais chances de desenvolverem TM múltiplos.

Quanto ao subtipo histológico (Figura 1), 9,3% (67/724) cadelas apresentaram somente tumores benignos, sendo 9% (6/67) com subtipos histológicos diferentes e 91% (61/67) com mesmos subtipos histológicos. Além disso, 75,4% (546/724) cadelas apresentaram somente malignos, sendo 36,7% (266/546) com subtipos histológicos diferentes e 71,6% (391/546) com mesmos subtipos histológicos e 15,3% (111/724) apresentaram benignos e malignos simultaneamente. Desconsiderando os subtipos histológicos que se repetiam em cada animal foram identificados 1.155 TM na amostra total. Os tipos histológicos malignos mais frequentes foram os de origem epitelial, que representaram 78,39% ($n=1284$) de todos os TM.

Com relação à localização dos TM, 50,7% (785/1548) estavam no antímero direito e 49,3% (763/1548) no esquerdo. As frequências de TM de acordo com o par de mamas foram: 6,2% (96/1556) nas mamas torácicas craniais, 13,9% (216/1556) nas mamas torácicas caudais, 18,4% (286/1556) nas mamas abdominais craniais, 27,1% (421/1556) nas mamas abdominais caudais e 34,6% (537/1556) nas mamas inguinais. Não houve diferença na ocorrência de TM entre os antímeros (direito e esquerdo) ($p=0,1$), tampouco entre a mama afetada e o comportamento tumoral ($p=1$).

O comportamento tumoral estava associado ao tempo de crescimento do tumor, sendo que 523 tumores foram incluídos na análise. A frequência de TM malignos foi de 82,9% no caso de tumores com <1 mês de crescimento (29/35), 87,2% entre 1 e 6 meses (218/250), 94,3% entre 7 e 24 meses (164/174) e 95,3% entre os tumores com mais de 24 meses de crescimento (61/64). Tumores de comportamento benigno estavam associados ao período entre 1 e 6 meses de crescimento, enquanto

aqueles de comportamento maligno estavam associados ao período entre 7 e 24 meses de crescimento ($p=0,02$).

O estadiamento clínico também estava associado ao tempo de crescimento do tumor ($p=0,04$). Foram incluídas 69 cadelas com estadiamento I, destas, 17,4% tinham <1 mês de crescimento do tumor, 50,7% tinham entre 1 e 6 meses, 27,5% entre 7 e 24 meses e 4,3% >24 meses de crescimento. Dentre as cadelas no estadio II ($n=49$), 4,1% tinham <1 mês de crescimento tumoral, 44,9% entre 1 e 6 meses de crescimento, 36,7% entre 7 e 24 meses e 14,3% tinham >24 meses de crescimento tumoral. Dentre as cadelas no estadio III ($n=41$), 4,9% tinham <1 mês de crescimento do tumor, 36,6% entre 1 e 6 meses de crescimento, 41,5% entre 7 e 24 meses e 17,1% tinham >24 meses. As frequências de cadelas no estadio IV ($n=65$) foram, 4,6% para tumores com <1 mês de crescimento, 52,3% entre 1 e 6 meses de crescimento, 32,3% entre 7 e 24 meses de crescimento e 10,8% >24 meses de crescimento. E dentre as cadelas no estadiamento V ($n=46$), 2,2% tinham <1 mês de crescimento tumoral, 45,7% entre 1 e 6 meses, 43,5% entre 7 e 24 meses e 8,7% tinham >24 meses. Cadelas com <1 mês de crescimento tumoral estavam associadas ao estadio I. O tempo de crescimento não foi associado às variáveis: metástases à distância ($p=0,9$), metástases regionais ($p=0,4$) e grau histológico ($p=0,3$).

O tamanho médio dos tumores foi 3,3cm (DP=3,6, GL=1.419) variando de 0,1cm a 25cm. A média de tamanho dos tumores malignos ($\bar{x}=3,4$ cm) foi maior em comparação à dos benignos ($\bar{x}=2,3$ cm, GL=1.418, IC=95%, $p=0,00005$).

Na associação do tamanho com comportamento tumoral, a amostra era composta por 839 tumores menores que 3 cm (T1) e, destes, 82% (688/839) eram TM malignos. TM entre 3 e 5 cm (T2) perfaziam um total de 337 tumores e 86,4% (291/337) eram malignos; já tumores maiores que 5 cm (T3) totalizaram 244 amostras e 92,6% (226/244) eram malignos. O tamanho dos TM estava associado ao comportamento tumoral ($p=0,0002$) sendo que comportamento benigno estava associado a T1, enquanto comportamento maligno estava associado ao T3.

Foi avaliada a associação entre o tamanho (T1, T2 e T3) e o tempo de crescimento em 503 tumores. Dentre os TM com <1 mês de crescimento ($n=35$), 62,9% eram T1, 22,9% T2 e 14,3% T3. Entre 1 e 6 meses de crescimento ($n=236$) 46,2% eram T1, 26,3% T2 e 27,5% T3. Com 7 a 24 meses de crescimento ($n=170$), 32,4% eram T1, 34,7% eram T2 e 32,9% T3. E acima de 24 meses ($n=62$), 25,8% eram T1, 38,7% T2 e 35,5% T3. Os tumores com <1 mês e entre 1 e 6 meses de

crescimento estavam associados ao tamanho T1 ($p=0,001$), enquanto os demais estavam negativamente associados ao tamanho T1. Além disso, os tumores com <1 mês de crescimento estavam negativamente associados ao tamanho T3.

Ao avaliar a associação entre o tamanho tumoral e a presença de metástases regionais, 361 cadelas foram incluídas. Metástases regionais foram observadas em 21,9% (35/160) cadelas com tumores T1, 30,9% (34/110) cadelas com tumores T2 e 38,5% (35/91) cadelas com tumores T3, sendo que tumores T3 estavam associados à presença de metástases regionais ($p=0,02$).

Foram avaliados 827 tumores quanto ao tamanho e o grau histológico. Dos 513 T1, 55,4% possuíam grau I, 38,4% grau II e 6,2% grau III. Entre os 189 tumores T2, 51,3% possuíam grau I, 42,9% grau II e 5,8% grau III. Dos 125 tumores T3, 38,4% eram grau I, 50,4% grau II e 11,2% grau III. Tumores de grau I estavam associados aos tumores menores que 3 cm, enquanto os tumores de grau III estavam associados aos tumores maiores que 5 cm ($p=0,01$).

O tamanho do tumor também foi associado à ulceração, sendo que 1.073 TM foram incluídos. Dentre os tumores T1 6% (37/622) estavam ulcerados, 23,2% (60/259) dos T2 e 39,1% (75/192) dos T3 estavam ulcerados. Tumores T1 estavam associados à ausência de ulceração, enquanto os tumores T2 e T3 estavam associados à presença de ulceração ($p < 0,01$).

Para a análise de associação entre o tamanho tumoral e a aderência, 975 tumores foram incluídos. As frequências de TM aderidos com tamanhos T1 foi de 7,5% (42/563), de T2 17,4% (41/236) e de T3 foram 27,3% (48/176). Tumores T1 estavam associados à ausência de aderência, enquanto os tumores T2 e T3 estavam associados à aderência ($p<0,01$).

Apenas 16,7% (190/1139) dos TM estavam ulcerados. Houve associação entre o comportamento tumoral e ulceração, sendo que 94,7% (180/963) dos TM ulcerados eram malignos e 5,3% (10/176) benignos ($p=0,00003$). Tumores malignos tinham 0,3 vezes mais chances de serem ulcerados. A aderência foi observada em 13,5% (140/1035) dos TM, entretanto, não houve associação entre aderência e comportamento tumoral ($p=0,4$).

Foram detectadas alterações ultrassonográficas sugestivas de metástases distantes em 17% (115/724) dos animais, destes, 11,3% (13/115) apresentaram alterações em mais de um órgão concomitantemente. Um total de 120 órgãos foram afetados, a saber: baço (47,5% - 57/120), pulmão (26,6% - 32/120), fígado (14,2% -

17/120), útero (3,3% - 4/120), vesícula urinária (1,7% - 2/120), intestino (1,7% - 2/120), linfonodo (1,7% - 2/120), ovário (0,8% - 1/120), subcutâneo (0,8% - 1/120), vesícula biliar (0,8% - 1/120) e vagina (0,8% - 1/120). Os linfonodos regionais foram avaliados em 311 cadelas com diagnóstico maligno, e em 33,4% (104/311) dos casos eles apresentavam metástases.

Cadelas de raça pura (52,7%) foram mais frequentemente afetadas, e as raças mais comuns foram Poodle (26,5%), Pinscher (12,5%), Shih Tzu (9%), Pitbull (8%), Basset Hound (7,4%), Cocker Spaniel inglês (4,8%), Yorkshire (4,8%), Dachshund (3,2%), Labrador (3,2%) e Boxer (2,9%).

A idade variou de 1 a 20 anos (\bar{x} =9,5; DP= 3,1; GL=713; IC=95%). Nenhuma cadela menor de 1 ano foi acometida, portanto, para as análises estatísticas as cadelas foram reagrupadas em adultas e idosas. A idade estava associada ao comportamento tumoral ($p=0,009$), sendo que 62,7 % (406/648) dos diagnósticos malignos ocorreu em idosas. As cadelas idosas apresentaram 2,1 vezes mais chances de desenvolverem TM malignos. Cadelas com tumores malignos apresentaram idade média superior (\bar{x} =9,7 anos, DP=3,1) àquelas com benignos (\bar{x} =8,2 anos, DP=3) (IC=95%, GL=712, $p=0,0002$).

A idade não estava associada à presença de metástases regionais ($p=0,6$), grau histológico ($p=0,2$), nem ao estadiamento ($p=0,8$).

O ECC foi obtido de 600 animais, sendo que 2,8% eram muito magras, 27% tinham ECC ideal, 33,2% estavam acima do peso, 14,5% tinham sobrepeso e 22,5% eram obesas. Não houve diferença na mediana de idade entre cadelas com sobrepeso (mediana 10) e cadelas com peso normal (mediana 9) (IC=95%, $p=0,09$).

Na avaliação da associação entre o ECC e o grau histológico, 335 cadelas foram incluídas. Cadelas com peso ideal apresentaram maior frequência de TM grau I (59,1% - 68/115) e menor frequência de TM grau II (37/115 - 32,2%) comparadas às cadelas com sobrepeso (Grau I: 45,9% - 101/220; Grau II: 45,5% - 100/220) ($p=0,05$). A frequência de TM grau III foi semelhante nos dois grupos. O grau I estava associado ao peso ideal e o grau II estava associado ao sobrepeso. Não houve associação entre o ECC e o comportamento tumoral ($p=0,3$), estadiamento ($p=0,3$) e metástases regionais ($p=0,1$).

Em relação ao histórico reprodutivo, 43,7% (183/419) tiveram uma ou mais gestações e 36,9% (89/241) tiveram pseudogestação. Apenas 23,2% (125/656) eram castradas, sendo que nenhuma foi castrada antes do 1º estro e 119 foram castradas

após o 1º estro. Dentre as cadelas intactas, 56,5% (285/504) foram castradas após a mastectomia. Não houve associação entre o estado reprodutivo e o comportamento tumoral ($p=0,8$). Além disso, 22% (54/246) das cadelas receberam contraceptivos. Não houve associação entre o uso de contraceptivos e o comportamento tumoral ($p=0,5$).

Quanto à alimentação, a maioria das cadelas (51,1%) recebeu alimentação mista, 44,9% apenas ração e somente 4% receberam unicamente alimentação caseira. Não houve associação entre o tipo de alimentação e o comportamento tumoral ($p=0,2$).

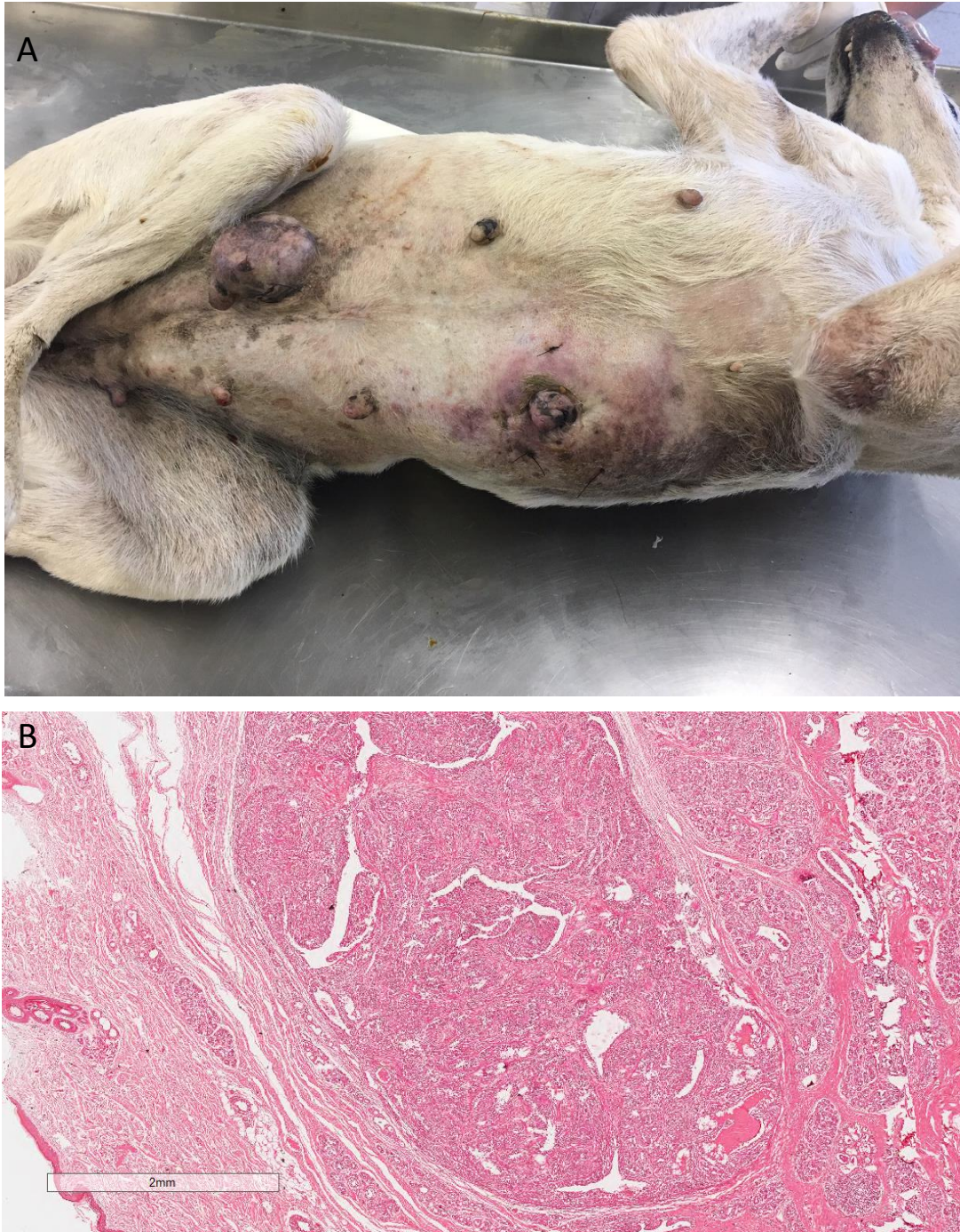


Figura 1. Imagem de um canino, fêmea com nódulos mamários neoplásicos (A). Fotomicrografia de nódulo mamário com carcinoma tubulopapilar (B).

Discussão

A determinação do prognóstico dos TM caninos representa uma difícil tarefa para os clínicos veterinários. O estadiamento e a classificação pelo sistema TNM

referem-se a um único tumor, o que limita a aplicação destes sistemas no caso da presença de TM múltiplos, uma vez que se torna arbitrário determinar qual tumor é representativo para o prognóstico do paciente. No caso de tumores múltiplos, considera-se o maior tumor para determinação do estadiamento. Tumores malignos e múltiplos foram mais frequentes, conforme indicado em estudos anteriores ^(11,30). Uma causa provável para esta alta frequência é o diagnóstico tardio, considerando que o tempo prolongado de espera até o tratamento permite a progressão de tumores benignos para malignos ⁽³⁰⁾. Neste estudo, por exemplo, apenas 6,7% das cadelas receberam o diagnóstico no primeiro mês de crescimento do tumor.

Cadelas com maior tempo de crescimento até o diagnóstico estavam associadas a características de prognóstico desfavorável, como comportamento maligno, à presença de tumores maiores e múltiplos. Cadelas com menor tempo de crescimento estavam associadas ao estadiamento I. Embora o crescimento rápido, invasão tecidual local e ulceração sejam características de malignidade bem estabelecidas em TM ⁽³¹⁾ estudos envolvendo tempo de crescimento de TM são escassos. Os TM caninos progridem de benignos para malignos, e os tumores malignos podem ser o estágio final de um continuum histológico com semelhanças clínicas e histopatológicas com a carcinogênese mamária humana ⁽³⁰⁾.

A maioria das cadelas apresenta múltiplos nódulos, com frequência de 70% ⁽³⁰⁾ a 82% ⁽³²⁾. Essas associações sugerem a necessidade da conscientização dos tutores sobre a palpação frequente das mamas para identificar tumores e possibilitar o diagnóstico e tratamento precoce.

A média de TM por animal foi 2,3 nódulos e detectou-se a presença simultânea de diferentes tipos histológicos coexistentes em cadelas com TM múltiplos. Os TM apresentam alta heterogeneidade quanto às características histológicas, evolução clínica e abordagens terapêuticas ⁽¹⁰⁾, assim, em cadelas afetadas por TM múltiplos torna-se mais difícil e importante a padronização de métodos de tratamento ⁽³²⁾.

As GM inguinais e abdominais caudais são acometidas em 65 a 70% dos casos ^(2,15,21), o que também foi observado neste estudo com 61,7% das cadelas apresentando TM nestas glândulas mamárias. A causa provável é a maior quantidade de parênquima, que pode desenvolver alterações proliferativas em resposta aos hormônios ⁽³³⁾. Além da circulação sanguínea, em decorrência da presença da artéria epigástrica caudal na região. Não houve diferença entre a mama acometida e o antímero, em consonância com outro estudo ⁽¹³⁾. Também não houve associação entre

a mama acometida e o comportamento tumoral, apesar de outro estudo indicar pior prognóstico em cadelas com tumores nas glândulas torácicas craniais ⁽¹⁵⁾.

Quanto ao tamanho do tumor, os tumores malignos eram maiores, assim como em outros estudos ^(2,5,9). Os tumores maiores (T3) estavam associados ao comportamento maligno, ao maior intervalo de crescimento, à presença de metástases regionais, ao grau histológico III e à ulceração e aderência. Essas observações em conjunto destacam a relevância clínica do tamanho do tumor como um indicador prognóstico. Inclusive, já foi relatado que tumores T3 estão associados ao menor tempo de sobrevivência ^(6,13). Eles também apresentam maiores taxas de proliferação celular e menor expressão de receptores hormonais ⁽³⁴⁾, o que pode justificar as associações encontradas neste estudo entre o tamanho e características de pior prognóstico.

Um estudo relatou 6% de ulceração e 10% de aderência em TM malignos ⁽¹⁰⁾. As frequências de ulceração e aderência aqui relatadas para esse grupo foram ainda maiores (18,7% e 13,5%, respectivamente). Os tumores ulcerados eram predominantemente malignos (94,7%) e os tumores malignos possuíam 0,3 vezes mais chances de serem ulcerados. Entretanto, apenas a ulceração estava associada ao comportamento tumoral. A ulceração é apontada como uma consequência do aumento do diâmetro tumoral ^(10,19). Em consonância, neste estudo, quanto maior o tamanho do tumor, maior a frequência de ulceração.

Com relação à presença de metástases, 17% dos animais deste estudo possuíam alterações ultrassonográficas e radiográficas sugestivas de metástases à distância. Os pulmões geralmente são os órgãos mais acometidos por metástases ⁽²¹⁾. O órgão mais afetado foi o baço, seguido pelo pulmão. A frequência de metástases distantes pode ter sido subestimada, já que todas as cadelas passaram por mastectomia, procedimento não recomendado para aquelas com metástases distantes por não prolongar o tempo de sobrevivência nestes casos ⁽²¹⁾. Provavelmente, as cadelas com metástases pulmonares foram preteridas com maior frequência para os procedimentos cirúrgicos, por limitações relacionadas à anestesia.

A frequência de metástases regionais foi 33,4%, semelhante à relatada pela literatura ^(6,35). Esta alta frequência de metástases evidencia a importância do exame histopatológico dos linfonodos em cadelas com TM ⁽²¹⁾, tendo em vista que a presença de metástase regional impacta negativamente na sobrevivência ^(6,10).

Quanto ao diagnóstico histopatológico, o grupo de TM de origem epitelial foi predominante, enquanto os grupos de TM de origem mesenquimal e epitélio mesenquimal (mistos), considerados raros em comparação aos demais, também foram minoria neste estudo ^(10,36). Os subtipos histológicos mais comuns foram carcinoma em tumor misto, carcinoma complexo, carcinoma tubular e carcinoma tubulopapilar, sendo predominantemente malignos. Outros estudos também relataram esses subtipos histológicos como mais frequentes ^(1,20), além de associá-los ao melhor prognóstico ^(6,33). Entre os benignos, se destacaram tumor misto benigno, adenoma complexo e adenoma simples, à semelhança de outros estudos ^(1,5,37).

Cadelas de raça pura predominaram, diferindo de alguns estudos ^(13,17) e corroborando outros ^(2,4,5,7,10). Os autores que relataram maior frequência de TM em cadelas mestiças atribuíram esse resultado às características da população estudada, onde predominavam os cães mestiços ^(13,17). Apesar de cães mestiços também serem predominantes no hospital em que esse estudo foi realizado ⁽³⁸⁾, as cadelas de raça pura ainda prevaleceram. Essa informação pode indicar uma predisposição genética para TM em cadelas de raça pura. Por outro lado, deve-se considerar que a identificação da raça pelos tutores, por vezes, pode ter sido equivocada, com cães mestiços sendo considerados como de raça pura.

Alguns autores defendem que não há predisposição racial para TM ⁽¹⁷⁾. Outros, por outro lado, acreditam que devido à menor diversidade genética dentro de cada raça, uma raça pode acumular alelos de risco ao longo do tempo, se tornando mais susceptível ⁽⁸⁾. Em um estudo envolvendo cinco gerações de fêmeas da raça Beagle, por exemplo, duas famílias maternas distintas possuíam fenótipos diferentes, sendo uma susceptível e outra resistente ao TM ⁽³⁹⁾. Não há consenso quanto às raças mais predispostas ao TM e os resultados variam de acordo com o local e período do estudo ⁽⁴⁰⁾. Um estudo brasileiro identificou maior risco de TM nas raças Poodle e Yorkshire ⁽⁸⁾. A raça mais acometida neste estudo foi Poodle e a Yorkshire estava entre as sete mais frequentes. A alta prevalência nessas raças é consistente com observações anteriores ^(4,7,13,19,35).

A média de idade relatada para cadelas com TM é de 10 a 11 anos e a doença é mais frequente em idosas ^(13,17,19,35) semelhante ao observado neste estudo, em que a média de idade foi 9,5 e 61,1% das cadelas eram idosas. O comportamento tumoral estava associado à faixa etária, sendo que 62,7% dos TM em cadelas idosas eram malignos e as idosas apresentaram risco aumentado de desenvolver TM malignos.

Cadelas com diagnóstico de TM maligno apresentaram média de idade maior, consistente com outros estudos ^(9,10,15,30). É relatado que o risco de TM e de malignidade aumenta em 1,6 vezes ⁽¹⁴⁾ e 1,19 vezes ⁽³⁶⁾, respectivamente, a cada ano adicional de vida.

Por estarem associadas aos índices prognósticos desfavoráveis, esperava-se que cadelas idosas apresentassem grau histológico e estadiamento elevados e maior frequência de metástases regionais, o que não foi observado neste estudo.

Quanto ao ECC, o sobrepeso é apontado como um fator de risco associado a um aumento em 2,3 vezes no risco de TM ⁽¹⁴⁾. Em consonância com essa correlação, a maior parte das cadelas foi classificada no grupo sobrepeso (70,2%).

Neste estudo, a mediana da idade das cadelas com TM não diferiu entre cadelas com sobrepeso e cadelas com peso normal. Entretanto, um estudo indicou que a idade média do aparecimento das massas é menor em animais com sobrepeso, sugerindo que a obesidade também influencia na patogênese ⁽³⁷⁾.

Cadelas com sobrepeso apresentaram associação com o grau histológico II. Embora as frequências do grau III não tenham diferido nos dois grupos avaliados, a associação entre o sobrepeso e o grau II corrobora outros estudos, nos quais os graus II e III estavam associados ao sobrepeso ^(35,37,41). Um fator que pode ter contribuído para a não associação entre ECC e grau histológico III é uma limitação do presente estudo em que é pequeno o número de tumores classificados como grau III.

Cadelas com sobrepeso geralmente apresentam menor sobrevida ⁽³⁵⁾. Assim, esperava-se que o sobrepeso estivesse associado a outras características de pior prognóstico. Entretanto, não houve associação entre ECC e metástases regionais, estadio e comportamento tumoral.

A dieta é considerada uma importante fonte de exposição a carcinógenos em humanos. Estima-se que mais de 30% dos tumores em adultos podem ser prevenidos através da dieta, associada à atividade física e peso corporal saudável ⁽⁴²⁾. Um estudo em camundongos indicou que alimentos ricos em açúcares e gorduras, por exemplo, aumentaram a incidência de TM ⁽⁴³⁾. Estudos associando o tipo de alimentação e a predisposição ao câncer são escassos. Em cães, foi observada maior incidência de TM naqueles alimentados com comida caseira em comparação com ração comercial ⁽¹⁶⁾, enquanto outro estudo não encontrou essa associação ⁽⁸⁾. Houve uma alta frequência de animais que recebiam alimentação mista (51,1%) e ração comercial (44,9%), mas a frequência de animais que receberam somente a alimentação caseira

foi baixa (4%), limitando as comparações entre os grupos. Não houve associação entre o tipo de alimentação e o comportamento tumoral.

Os hormônios progesterona, estrogênio e prolactina, cujas concentrações são alteradas durante a gestação, estão associados à proliferação celular, o que pode aumentar o risco de mutações genéticas e desenvolvimento de neoplasias ⁽³³⁾. Um estudo associou o histórico de gestações à predisposição aos TM, devido aos efeitos hormonais da fase folicular longa do ciclo estral, com mais de 78% das cadelas tendo reproduzido pelo menos uma vez ⁽¹⁷⁾. Neste estudo, contrariamente, a maioria das cadelas era nulípara (56,3%). Outros autores não encontraram essa associação ^(11,13,30,44). A análise de questões reprodutivas, como histórico de gestações e pseudogestações, é dificultada pela imprecisão das informações fornecidas pelos tutores ⁽¹³⁾.

O papel chave dos hormônios ovarianos e seus receptores no desenvolvimento de TM caninos tem sido reconhecido há muito tempo ^(44,45). Devido à inibição dos efeitos dos esteróides sexuais, cadelas castradas antes do primeiro ciclo estral, entre o primeiro e o segundo ciclo e após o segundo ciclo possuem um risco de aproximadamente 0,5%, 8% e 26%, respectivamente, de desenvolverem TM ⁽⁴⁴⁾.

A eficácia da castração em conferir proteção após esse período é controversa. Acreditava-se que ela era ineficaz após os dois anos e meio de idade ⁽⁴⁴⁾. Em um estudo recente, com cadelas com tumores benignos e malignos, aquelas que foram castradas no mesmo dia da mastectomia, independentemente da idade, apresentaram maior tempo de sobrevida livre de doença ⁽¹⁵⁾. Outro estudo mostrou que a castração associada à mastectomia reduziu o risco de novos tumores em 50% em cadelas com tumores benignos ⁽⁴⁵⁾. Em outra pesquisa, a mastectomia associada à castração só reduziu a sobrevida livre de metástases em cadelas com carcinomas grau II, positivas para receptores de estrógeno ou com concentração sérica de estradiol pericirúrgica aumentada ⁽⁴⁶⁾. Entretanto, o diagnóstico histopatológico e a graduação comumente ocorrem após o procedimento cirúrgico e a avaliação de receptores e concentração sérica de estrógeno nesses animais é pouco frequente. Sendo assim, recomenda-se a castração juntamente com a mastectomia em cadelas intactas com TM ⁽⁴⁵⁾.

As cadelas deste estudo eram predominantemente intactas (76,8%), semelhante aos outros estudos ^(7,13). Quanto ao período em que foi realizada a

castração, nenhuma foi castrada antes do primeiro ciclo estral, 29,5% foram castradas após o segundo e a maioria no mesmo dia da mastectomia (70,5%). Considerando que a população era composta por cadelas acometidas por TM, esses dados podem reforçar a importância da castração para prevenção dessa patologia, uma vez que cadelas intactas possuem o risco de desenvolvimento de TM aumentado em 9,3 vezes (14).

O estado reprodutivo não influenciou no desenvolvimento de TM malignos, consistente com observações anteriores (7,9,15). Estudos futuros devem considerar a idade específica da castração, para esclarecer se a castração em determinada idade confere proteção contra TM malignos.

O estabelecimento do uso de contraceptivos como fator de risco para o desenvolvimento de TM é controverso. Alguns estudos destacaram que o uso de contraceptivos predispõe a formação de nódulos mamários hiperplásicos com potencial transformação maligna (20,47). Porém, outros não identificaram o uso de contraceptivos como um fator de risco para o TM (11,14).

No presente estudo, 22% das cadelas utilizaram contraceptivos, frequência ligeiramente maior que as relatadas em outros estudos, que variaram de 7% a 17,6% (7,10,13,19,30). Alguns autores relataram que a maioria das cadelas que utilizaram contraceptivos obtiveram diagnósticos malignos (19,48). Apesar do histórico de uso, não houve associação entre o uso de contraceptivo e o desenvolvimento de tumores malignos. Uma limitação que pode ter influenciado a ausência de associação é o baixo número de animais que utilizaram contraceptivos.

O histórico de pseudogestação nas cadelas com TM é relatado com frequência variando entre 8,4% (18) a 32% (7). Neste estudo, a frequência foi 36,9%. Alguns autores apontam o histórico de pseudogestação como um fator de risco para o TM devido ao aumento da prolactina provocado por essa condição (18,19), enquanto outros não encontraram associação (13,14,44). A associação entre a prolactina e o TM ainda não é bem estabelecida, embora as concentrações séricas de prolactina sejam maiores em cães com TM benignos e malignos em comparação com cães sem TM (50).

As limitações deste estudo incluíram a imprecisão de informações fornecidas pelos tutores, como raça, uso de contraceptivos, tempo de crescimento do tumor, histórico de gestações e de pseudogestação. Adicionalmente, devido à natureza retrospectiva, alguns dados estavam ausentes nos prontuários dos pacientes.

Conclusão

Em suma, esses resultados confirmam a alta frequência dos TM em cadelas intactas, com sobrepeso, de idade avançada e raça pura. Fatores como idade avançada, sobrepeso e diagnóstico tardio estão associados a TM agressivos. Portanto, um estilo de vida saudável, com atividade física frequente e alimentação balanceada, associado à castração, deve ser encorajado como medida preventiva ao TM. Além disso, em qualquer suspeita de TM, o animal deve ser imediatamente levado ao veterinário. Esse estudo contribui para a compreensão da epidemiologia dos TM caninos, fornece insights para a elaboração de estratégias de prevenção e prognóstico e destaca a importância de considerar características clínicas e patológicas na abordagem do TM. A presença simultânea de tumores de diferentes tipos histológicos coexistentes em cadelas com TM múltiplos ressaltam a importância do diagnóstico individualizado de cada lesão para orientar estratégias terapêuticas personalizadas.

Conflito de interesse

Os autores declaram que não há conflito de interesse

Referências

1. Rodríguez J, Santana Á, Herráez P, Killick DR, de Los Monteros AE. Epidemiology of canine mammary tumours on the Canary Archipelago in Spain. *BMC Vet Res* 2022;18(268):1-14. 10.1186/s12917-022-03363-9.
2. Zheng HH, Du CT, Yu C, Zhang YZ, Huang RL, Tang XY, Xie GH. Epidemiological Investigation of Canine Mammary Tumors in Mainland China Between 2017 and 2021. *Front vet Sci* 2022;9(843390):1-10. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.843390>
3. Vascellari M, Capello K, Carminato A, Zanardello C, Baioni E, Mutinelli F. Incidence of mammary tumors in the canine population living in the Veneto region (Northeastern Italy): Risk factors and similarities to human breast cancer. *Prev Vet Med* 2016;1(126):183-189. 10.1016/j.prevetmed.2016.02.008.
4. Salas Y, Márquez A, Diaz D, Romero L. Epidemiological study of mammary tumors in female dogs diagnosed during the period 2002-2012: a growing animal health problem. *Plos One* 2015;10(5): 1-15. 10.1371/journal.pone.0127381

5. Ariyaratna H, Aberdein D, Thomson N, Gibson I, Munday JS. Canine mammary gland disease in New Zealand: a review of samples from 797 dogs. *N Z Vet J* 2022;70(2):95-100. [10.1080/00480169.2021.2004953](https://doi.org/10.1080/00480169.2021.2004953).
6. Rasotto R, Berlato D, Goldschmidt MH, Zappulli V. Prognostic Significance of Canine Mammary Tumor Histologic Subtypes: An Observational Cohort Study of 229 Cases. *Vet Pathol* 2017;54(4):571-578. [10.1177/0300985817698208](https://doi.org/10.1177/0300985817698208).
7. Dolka I, Czopowicz M, Stopka D, Wojtkowska A, Kaszak I, Sapieryński, R. Risk factor analysis and clinicopathological characteristics of female dogs with mammary tumours from a single-center retrospective study in Poland. *Sci Rep* 2024;14(5569):1-19. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-56194-z>
8. Silva EMGD, Santos TRD, Silva MJB. Identifying the Risk Factors for Malignant Mammary Tumors in Dogs: A Retrospective Study. *Vet Sci* 2023; 10(607):1-16. <https://doi.org/10.3390/vetsci10100607>
9. Burrai GP, Gabrieli A, Moccia V, Zappulli V, Porcellato I, Brachelente C, Pirino S, Polinas M, Antuofermo E. A Statistical Analysis of Risk Factors and Biological Behavior in Canine Mammary Tumors: A Multicenter Study. *Animals (Basel)* 2020;10(1687):1-12. [10.3390/ani10091687](https://doi.org/10.3390/ani10091687).
10. Nunes FC, Campos CB, Teixeira SV, Bertagnolli AC, Lavallo GE, Cassali GD. Epidemiological, clinical, and pathological evaluation of overall survival in canines with mammary neoplasms. *Arq Bras Med Vet Zoo* 2018;70(6):1714-1722. <https://doi.org/10.1590/1678-4162-10217>
11. Dias MLDM, Andrade JML, Castro MBD, Galera PD. Survival analysis of female dogs with mammary tumors after mastectomy: epidemiological, clinical and morphological aspects. *Pesq Vet Bras* 2016;36(3):181-186. <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2016000300006>
12. Razavirad A, Rismanchi S, Mortazavi P, Muhammadnejad A. Canine Mammary Tumors as a Potential Model for Human Breast Cancer in Comparative Oncology. *Vet Med Int* 2024;2024(9319651):1-11. [10.1155/2024/9319651](https://doi.org/10.1155/2024/9319651).
13. Oliveira LC, Fernandes MEDSL, Peixoto AJR, Barros FFPDC, Coelho CMM, Nogueira VA, Caldas SA. Clinical, epidemiological, and histopathological aspects of breast cancer in female dogs at Federal Rural University of Rio de Janeiro Veterinary Hospital. *BJVM* 2022;16(44):1-8. [10.29374/2527-2179.bjvm000722](https://doi.org/10.29374/2527-2179.bjvm000722)
14. Santos TR, Castro JR, Andrade JC, Silva ACR, Silva GMF, Ferreira FA, Headley SA, Saut JPE. Risk factors associated with mammary tumors in female dogs. *Pesq Vet Bras* 2020;40(6):466-473. [10.1590/1678-5150-PVB-6360](https://doi.org/10.1590/1678-5150-PVB-6360)
15. Banchi P, Morello EM, Bertero A, Ricci A, Rota AA. Retrospective study and survival analysis on bitches with mammary tumours spayed at the same time of mastectomy. *Vet comp oncol* 2021;20(1):172-178. <https://doi.org/10.1111/vco.12759>

16. Alenza PD, Rutteman GR, Peña L, Beynen AC, Cuesta P. Relation between habitual diet and canine mammary tumors in a case-control study. *J Vet Intern Med* 1998;12(3):132-139. 10.1111/j.1939-1676.1998.tb02108.x.
17. Daleck CR, Franceschini PH, Alessi AC, Santana AE, Martins IZMM. Aspectos clínico e cirúrgico do tumor mamário canino. *CR* 1998;28(1):731–735. <https://doi.org/10.1590/S0103-84781998000100016>
18. Varney D, O'Neill D, O'Neill M, Church D, Stell A, Beck S, Smalley MJ, Brodbelt D. Epidemiology of mammary tumours in bitches under veterinary care in the UK in 2016. *Vet Rec* 2023;193(5):179-220. 10.1002/vetr.3054.
19. Soares EDS, Valente FL, Rocha CC, Real Pereira CE, Sarandy TB, de Oliveira FLD, de Moraes Calado SL, Borges APB. Prognostic Factors for Cancer Specific Survival and Disease Free Interval of Dogs with Mammary Carcinomas. *Vet Med Int* 2023;2023(6890707):1-12. 10.1155/2023/6890707.
20. Rao NA, van Wolferen ME, Gracanin A, Bhatti SF, Krol M, Holstege FC, Mol JA. Gene expression profiles of progestin-induced canine mammary hyperplasia and spontaneous mammary tumors. *J Physiol Pharmacol.* 2009;60(1):73-84.
21. Cassali G D, Jark PC, Gamba C, Damasceno KA, Lima AE, Nardi A B Ferreira E, Horta RS, Firmo BF, Sueiro FAR; Rodrigues LCS Nakagaki, K. Y. R. Consensus Regarding the Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine and Feline Mammary Tumors –Belo horizonte. *BJV* 2020;13(3):555–574. 10.24070/bjvp.1983-0246.v13i3p555-574
22. Withrow SJ, Vail DM, Page RL. *Withrow & MacEwen's Small Animal Oncology*. 5th ed. Elsevier, St. Louis, 2013. 768p.
23. Goldston RT, Hoskins JD. 1999. *Geriatrics e gerontologia em cães e gatos*. Roca, São Paulo. 551p.
24. Laflamme DP. Development and validation of a body condition score system for dogs: a clinical tool. *Canine Pract* 1997;22(3):10-15.
25. Tolosa EMC de, Rodrigues CJ, Behmer OA, Freitas Neto AG de. *Manual de técnicas para histologia: normal e patológica*. 2003.
26. Goldschmidt M, Peña L, Rasotto R, Zappulli V. Classification and Grading of Canine Mammary Tumors. *Vet Pathol* 2011;48(1):117-131. [10.1177/0300985810393258](https://doi.org/10.1177/0300985810393258)
27. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991;19(1):403–410. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.1991.tb00229.x>
28. Action. Disponível em: <<http://www.portalaction.com.br>>.

29. Development core team. R. 2015. A language and environment for statistical computing, R Foundation for Statistical Computing.
30. Sorenmo KU, Kristiansen VM, Cofone MA, Shofer FS, Breen AM, Langeland M, Mongil CM, Grondahl AM, Teige J, Goldschmidt MH. Canine mammary gland tumours; a histological continuum from benign to malignant; clinical and histopathological evidence. *Vet Comp Oncol* 2009;7(3):162-172. [10.1111/j.1476-5829.2009.00184.x](https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2009.00184.x).
31. Baba AI, Cătoi C. *Comparative Oncology*. Bucharest (RO): The Publishing House of the Romanian Academy; 2007. Chapter 11, Mammary Gland Tumors. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9542/>
32. Pecile AD, Groppetti R, Ferrari V, Grieco C, Giudice C, Spediacci D, Stefanello P, Boracchi. Solitary and multiple simultaneous malignant epithelial mammary tumours in dogs: An explorative retrospective study. *Res Vet Sci* 2021;135:153-161. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2021.01.014>.
33. Misdorp W. In: *Tumors in Domestic Animals*. 4nd. Meuten DJ, editor. Ames: 2002. Tumors of the mammary gland. p. 575–606.
34. Ferreira E, Bertagnolli AC, Cavalcanti MF, Schmitt FC, Cassali GD. The relationship between tumour size and expression of prognostic markers in benign and malignant canine mammary tumours. *Vet comp oncol* 2009;7(4):230-235. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2009.00193.x>
35. Tesi M, Millanta F, Poli A, Mazzetti G, Pasquini A, Panzani D, Rota A, Vannozzi I. Role of body condition score and adiponectin expression in the progression of canine mammary carcinomas. *Vet Med Sci* 2020;6(3): 265-271. [10.1002/vms3.238](https://doi.org/10.1002/vms3.238)
36. Gedon J, Wehrend A, Failing K, Kessler M. Canine mammary tumours: Size matters-a progression from low to highly malignant subtypes. *Vet Comp Oncol* 2020;19(4):707-713. <https://doi.org/10.1111/vco.12649>
37. Prates KS, Oliveira PL, Bueno TS, Damasceno KA, Driemeier D, Sonne L, Bertagnolli AC. A comparative analysis of anatomopathological features and COX-2 expression of mammary neoplasms with malignant mesenchymal components in female dogs. *Pesq Vet Bras* 2023,43(07186):1-7. <https://doi.org/10.1590/1678-5150-PVB-7186>
38. Lim HY, Im KS, Kim NH, Kim HW, Shin JI, Yhee JY, Sur JH. Effects of Obesity and Obesity-Related Molecules on Canine Mammary Gland Tumors. *Vet Pathol* 2015,52(6):1045-1051. [10.1177/0300985815579994](https://doi.org/10.1177/0300985815579994).
39. Barbosa COS, Garcia JR, de Melo Nasser Fava N, Pereira DA, da Cunha MJR, Nachum-Biala Y, Cury MC, Baneth G. Babesiosis caused by *Babesia vogeli* in dogs from Uberlândia State of Minas Gerais, Brazil. *Parasitol Res* 2020;119(3):1173-1176. [10.1007/s00436-019-06515-3](https://doi.org/10.1007/s00436-019-06515-3).

40. Schafer KA, Kelly G, Schrader R, Griffith WC, Muggenburg BA, Tierney LA, Lechner JF, Janovitz EB, Hahn FF. A canine model of familial mammary gland neoplasia. *Vet Pathol* 1998;35(3):168-77. 10.1177/030098589803500302.
41. Vazquez E, Lipovka Y, Cervantes-Arias A, Garibay-Escobar A, Haby MM, Queiroga FL, Velazquez C. Canine Mammary Cancer: State of the Art and Future Perspectives. *Animals (Basel)* 2023;13(19):1-25. 10.3390/ani13193147.
42. Lim HY, Seung BJ, Cho SH, Kim SH, Bae MK, Sur JH. Canine mammary cancer in overweight or obese female dogs is associated with intratumoral microvessel density and macrophage counts. *Vet Pathol* 2022;59(1):39-45. 10.1177/03009858211040481.
43. Mosby TT, Cosgrove M, Sarkardei S, Platt KL, Kaina B. Nutrition in adult and childhood cancer: role of carcinogens and anti-carcinogens. *Anticancer Res* 2012;32(10):4171-92.
44. Solanas M, Hurtado A, Costa I, Moral R, Menéndez JA, Colomer R, Escrich E. Effects of a high olive oil diet on the clinical behavior and histopathological features of rat DMBA-induced mammary tumors compared with a high corn oil diet. *Int J Oncol* 2002;21(4):745-753.
45. Schneider R, Dorn CR, Taylor DO. Factors influencing canine mammary cancer development and postsurgical survival. *J Natl Cancer Inst* 1969; 43(6):1249-61.
46. Kristiansen VM, Nødtvedt A, Breen AM, Langeland M, Teige J, Goldschmidt M, Jonasdottir TJ, Grotmol T, Sørenmo K. Effect of ovariohysterectomy at the time of tumor removal in dogs with benign mammary tumors and hyperplastic lesions: a randomized controlled clinical trial. *J Vet Intern Med* 2013a; 27(4): 935-942. 10.1111/jvim.12110.
47. Kristiansen VM, Peña L, Díez CL, Illera JC, Skjerve E, Breen AM, Cofone MA, Langeland M, Teige J, Goldschmidt M, Sørenmo KU. Effect of Ovariohysterectomy at the Time of Tumor Removal in Dogs with Mammary Carcinomas: A Randomized Controlled Trial. *J vet intern med* 2013b; 30(1):230–241. <https://doi.org/10.1111/jvim.12110>.
48. Misdorp W. Canine mammary tumours: protective effect of late ovariectomy and stimulating effect of progestins. *Vet Q* 1988; 10(1):26-33. 10.1080/01652176.1988.9694142.
49. Stovring M, Moe L, Glatte E. A population-based case-control study of canine mammary tumours and clinical use of medroxyprogesterone acetate. *APMIS* 1997;105(8):590-596. 10.1111/j.1699-0463.1997.tb05057.x.
50. Queiroga FL, Pérez-Alenza MD, Silvan G, Peña L, Lopes C, Illera JC. Role of steroid hormones and prolactin in canine mammary cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;94(1-3):181-187. 10.1016/j.jsbmb.2004.12.014

Tabela 1: Perfil clínico e epidemiológico de cadelas com tumores mamários benignos e malignos atendidas no período de 2012 a 2022 no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia-MG.

Variável	Total	Benignos	Malignos
Raça pura ou mestiça			
Raça pura	377 (52,7%)	37 (56,9%)	340 (52,2%)
Mestiça	339 (47,3%)	28 (43,1%)	311 (47,8%)
Total	716	65	651
Raça			
Poodle	100 (26,5%)	3 (8,1%)	97 (28,5%)
Pinscher	47 (12,5%)	5 (13,5%)	42 (12,4%)
Shih tzu	34 (9%)	4 (10,8%)	30 (8,8%)
Pitbull	30 (8%)	3 (8,1%)	27 (7,9%)
Basset hound	28 (7,4%)	5 (13,5%)	23 (6,8%)
Cocker spaniel inglês	18 (4,8%)	2 (5,4%)	16 (4,7%)
Yorkshire	18 (4,8%)	2 (5,4%)	16 (4,7%)
Dachshund	12 (3,2%)	0 (0%)	12 (3,5%)
Labrador	12 (3,2%)	2 (5,4%)	10 (2,9%)
Boxer	11 (2,9%)	2 (5,4%)	9 (2,7%)
Maltês	10 (2,7%)	1 (2,7%)	9 (2,7%)
Rotweiler	9 (2,4%)	0 (0%)	9 (2,7%)
Lhasa apso	8 (2,1%)	0 (0%)	8 (2,4%)
Fila	7 (1,9%)	0 (0%)	7 (2,1%)
Dálmata	5 (1,3%)	2 (5,4%)	3 (0,9%)
Pastor alemão	3 (0,8%)	1 (2,7%)	2 (0,6%)
Fox terrier	3 (0,8%)	0 (0%)	3 (0,9%)
Beagle	3 (0,8%)	1 (2,7%)	2 (0,6%)
Chow chow	2 (0,5%)	1 (2,7%)	1 (0,3%)
Schnauzer	2 (0,5%)	0 (0%)	2 (0,6%)
Blue heeler	2 (0,5%)	0 (0%)	2 (0,6%)
Border collie	2 (0,5%)	0 (0%)	2 (0,6%)
Golden retriever	2 (0,5%)	1 (2,7%)	1 (0,3%)
Bulldog	2 (0,5%)	1 (2,7%)	1 (0,3%)
Akita	2 (0,5%)	0 (0%)	2 (0,6%)
Dobermann	1 (0,3%)	1 (2,7%)	0 (0%)
Bull terrier	1 (0,3%)	0 (0%)	1 (0,3%)
Bichon frise	1 (0,3%)	0 (0%)	1 (0,3%)
Pastor suíço	1 (0,3%)	0 (0%)	1 (0,3%)
Pastor belga	1 (0,3%)	0 (0%)	1 (0,3%)
Total	377	37	340
Idade			
Adulta	278 (38,9%)	36 (54,5%)	242 (37,3%)
Idosa	436 (61,1%)	30 (45,5%)	406 (62,7%)
Total	714	66	648
Escore de condição corporal (ECC)			
Muito magra	17 (2,8%)	0 (0%)	17 (3,1%)
Ideal	162 (27%)	12 (22,2%)	150 (27,5%)
Acima do peso	199 (33,2%)	22 (40,7%)	177 (32,4%)
Sobrepeso	87 (14,5%)	9 (16,7%)	78 (14,3%)
Obesa	135 (22,5%)	11 (20,4%)	124 (22,7%)
Total	600	54	546

Alimentação			
Caseira	27 (4%)	0 (0%)	27 (4,4%)
Ração	306 (44,9%)	26 (41,3%)	280 (45,3%)
Mista	348 (51,1%)	37 (58,7)	311 (50,3%)
Total	681	63	618
Histórico de gestação			
Sim	183 (43,7%)	18 (43,9%)	165 (43,7%)
Não	236 (56,3%)	23 (56,1%)	213 (56,3%)
Total	419	41	378
Estado reprodutivo			
Castrada	152 (23,2%)	15 (25%)	137 (23%)
Intacta	504 (76,8%)	45 (75%)	459 (77%)
Total	656	60	596
Período em que foi realizada a castração			
Antes do 1º estro	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Após o 1º estro	119 (29,5%)	12 (25,5%)	107 (30%)
No dia da mastectomia	285 (70,5%)	35 (74,5%)	250 (70%)
Total	404	47	357
Uso de contraceptivo			
Já usou	54 (22%)	4 (14,8%)	50 (22,8%)
Nunca usou	192 (78%)	23 (85,2%)	169 (77,2%)
Total	246	27	219
Histórico de pseudogestação			
Sim	89 (36,9%)	11 (33,3%)	78 (37,5%)
Não	152 (63,1%)	22 (66,7%)	130 (62,5%)
Total	241	33	208
Estadiamento TNM			
I	86 (25,4%)	-	86 (25,4%)
II	62 (18,3%)	-	62 (18,3%)
III	44 (13%)	-	44 (13%)
IV	90 (26,6%)	-	90 (26,6%)
V	56 (16,6%)	-	56 (16,6%)
Total	338	-	338

Tabela 2: Características clínico-patológicas de tumores mamários benignos e malignos de cadelas atendidas no período de 2012 a 2022 no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia-MG.

Variável	N total	Benignos	Malignos
Tempo de crescimento			
<1 mês	35 (6,7%)	6 (11,8%)	29 (6,1%)
1 a 6 meses	250 (47,8%)	32 (62,8%)	218 (46,2%)
7 a 24 meses	174 (33,3%)	10 (19,6%)	164 (34,8%)
>24 meses	64 (12,2%)	3 (5,9%)	61 (12,9%)
Total	523	51	472
Mama acometida			
Torácica cranial	96 (6,2%)	17 (6,9%)	79 (6%)
Torácica caudal	216 (13,9%)	35 (14,3%)	181 (13,8%)
Abdominal cranial	286 (18,4%)	46 (18,8%)	240 (18,3%)
Abdominal caudal	421 (27,1%)	63 (25,7%)	358 (27,3%)
Inguinal	537 (34,6%)	84 (34,3%)	453 (34,6%)
Total	1556	245	1311

Antímero			
Direito	785 (50,7%)	119 (50,4%)	666 (50,8%)
Esquerdo	763 (49,3%)	117 (49,6%)	646 (49,2%)
Total	1548	236	1312
Tamanho			
T1	839 (59,1%)	151 (70,2%%)	688 (57,1%)
T2	337 (23,7%)	46 (21,4%%)	291 (24,1%)
T3	244 (17,2%)	18 (8,4%%)	226 (18,8%)
Total	1420	215	1205
Ulceração			
Ulcerado	190 (16,7%)	10 (5,7%)	180 (18,7%)
Não ulcerado	949 (83,3%)	166 (94,3%)	783 (81,3%)
Total	1139	176	963
Aderência			
Aderido	140 (13,5%)	18 (11,1%)	122 (14%)
Não aderido	895 (86,5%)	144 (88,9%)	751 (86%)
Total	1035	162	873
Grau histológico			
1	205 (33,3%)	-	205 (33,4%)
2	300 (48,9%)	-	300 (48,9%)
3	108 (17,6%)	-	108 (17,6%)
Total	613	-	613

Tabela 3: Subtipos histológicos de tumores mamários benignos e malignos de cadelas atendidas no período de 2012 a 2022 na Universidade Federal de Uberlândia-MG.

Subtipo histológico	Frequência (n)	Percentual grupo	Percentual total de lesões
Benignos (n=253, 15,45%)			
Tumor misto benigno	91	36%	5,6%
Adenoma complexo	63	24,9%	3,9%
Adenoma simples	55	21,7%	3,4%
Fibroadenoma	15	5,9%	0,9%
Adenoma tubular	14	5,5%	0,9%
Mioepitelioma	12	4,7%	0,7%
Adenoma tubulopapilar	2	0,8%	0,1%
Adenoma papilífero	1	0,4%	0,1%
Malignos			
Origem epitelial (n=1284, 78,39%)			
Carcinoma em tumor misto	368	28,7%	22,5%
Carcinoma complexo	275	21,4%	16,8%
Carcinoma tubular	232	18,1%	14,2%
Carcinoma tubulopapilar	154	12%	9,4%
Carcinoma sólido	92	7,2%	5,6%
Carcinoma in situ	42	3,3%	2,6%
Carcinoma papilar	36	2,8%	2,2%
Carcinoma de células escamosas	31	2,4%	1,9%

Carcinoma micropapilar	16	1,3%	1%
Carcinoma anaplásico	15	1,2%	0,9%
Carcinoma ductal	7	0,6%	0,4%
Adenocarcinoma	6	0,5%	0,4%
Carcinoma mucinoso	4	0,3%	0,2%
Carcinoma inflamatório	3	0,2%	0,2%
Carcinoma fusiforme	1	0,1%	0,1%
Carcinoma lobular pleomórfico	1	0,1%	0,1%
Carcinoma lobular invasivo	1	0,1%	0,1%
Origem mesenquimal (n=85, 5,19%)			
Hemangiossarcoma	37	43,5%	2,3%
Osteossarcoma	15	17,7%	0,9%
Mioepitelioma maligno	12	14,1%	0,7%
Fibrossarcoma	10	11,8%	0,6%
Sarcoma em tumor misto	4	4,7%	0,2%
Condrossarcoma	4	4,7%	0,2%
Lipossarcoma	3	3,5%	0,2%
Origem epitelial e mesenquimal (n=16, 0,98%)			
Carcinossarcoma	16	100%	1%
Total	1638	100%	100%

Tabela 4: Análises de associação entre variáveis relacionadas ao tumor mamário canino por meio do teste Qui-quadrado.

Variável	Categoria 1	Categoria 2	Categoria 3	Categoria 4	Categoria 5	Total	P valor
Quantidade de tumores e tempo de crescimento tumoral							
Tempo de crescimento	Tumor único	Tumor múltiplo					
>1 mês	22 (62,9%)	13 (37,1%)				35	0,01**
Entre 1 e 6 meses	111 (44,4%)	139 (55,6%)				250	
Entre 7 e 24 meses	66 (37,9%)	108 (62,1%)				174	
<24 meses	20 (31,2%)	44 (68,8%)				64	
Total	219	304				523	
Quantidade de tumores e comportamento tumoral							
Comportamento tumoral	Tumor único	Tumor múltiplo					
Benigno	44 (65,7%)	23 (34,3%)				67	0,0003**
Maligno	277 (42,2%)	380 (57,8%)				657	
Total	321	403				724	
Quantidade de tumores e idade							

Idade	Tumor único	Tumor múltiplo					
Adulta	149 (53,6%)	129 (46,4%)	278	0,00006 ***			
Idosa	166 (38,1%)	270 (61,9%)	436				
Total	315	399	714				
Antímero e glândula mamária							
Glândula mamária	Direito	Esquerdo					
Torácica cranial	38 (42,2%)	52 (57,8%)	90	0,1			
Torácica caudal	98 (46,9%)	111 (53,1%)	209				
Abdominal cranial	152 (55,9%)	120 (44,1%)	272				
Abdominal caudal	207 (51,1%)	198 (48,9%)	405				
Inguinal	263 (50,7%)	256 (49,3%)	519				
Total	758	737	1495				
Glândula mamária e comportamento tumoral							
Glândula mamária	Benigno	Maligno					
Torácica cranial	17 (17,7%)	79 (82,3%)	96	1			
Torácica caudal	35 (16,2%)	181 (83,8%)	216				
Abdominal cranial	46 (16,1%)	240 (83,9%)	286				
Abdominal caudal	63 (15%)	358 (85%)	421				
Inguinal	84 (15,6%)	453 (84,4%)	537				
Total	245	1311	1556				
Tempo de crescimento e comportamento tumoral							
Tempo de crescimento tumoral	Comportamento benigno	Comportamento maligno					
>1 mês	6 (17,1%)	29 (82,9%)	35	0,02*			
Entre 1 e 6 meses	32 (12,8%)	218 (87,2%)	250				
Entre 7 e 24 meses	10 (5,7%)	164 (94,3%)	174				
<24 meses	3 (4,7%)	61 (95,3%)	64				
Total	51	472	523				
Tempo de crescimento e estadiamento clínico							
Tempo de crescimento	Estadio I	Estadio II	Estadio III	Estadio IV	Estadio V		
>1 mês	12 (17,4%)	2 (4,1%)	2 (4,9%)	3 (4,6%)	1 (2,2%)	20	0,04*
Entre 1 e 6 meses	35 (50,7%)	22 (44,9%)	15 (36,6%)	34 (52,3%)	21 (45,7%)	127	
Entre 7 e 24 meses	19 (27,5%)	18 (36,7%)	17 (41,5%)	21 (32,3%)	20 (43,5%)	95	

<24 meses	3 (4,3%)	7 (14,3%)	7 (17,1%)	7 (10,8%)	4 (8,7%)	28
Total	69	49	41	65	46	270
Tempo de crescimento e metástases regionais						
Tempo de crescimento	Metástase regional ausente	Metástase regional presente				
>1 mês	18 (85,7%)	3 (14,3%)				21 0,4
Entre 1 e 6 meses	88 (67,2%)	43 (32,8%)				131
Entre 7 e 24 meses	68 (70,8%)	28 (29,2%)				96
<24 meses	19 (67,9%)	9 (32,1%)				28
Total	193	83				276
Tempo de crescimento e grau histológico						
Tempo de crescimento	Grau I	Grau II	Grau III			
>1 mês	5 (3,7%)	7 (6,1%)	2 (7,4%)			14 0,3
Entre 1 e 6 meses	60 (44,4%)	57 (49,6%)	14 (51,9%)			131
Entre 7 e 24 meses	52 (38,5%)	33 (28,7%)	11 (40,7%)			96
<24 meses	18 (13,3%)	18 (15,7%)	0 (0%)			36
Total	135	115	27			277
Tamanho e comportamento tumoral						
Tamanho do tumor	Comportamento benigno	Comportamento maligno				
<3 cm	151 (18%)	688 (82%)				839 0,0002* **
Entre 3 e 5 cm	46 (13,6%)	291 (86,4%)				337
>5cm	18 (7,4%)	226 (92,6%)				244
Total	215	1205				142 0
Tamanho e tempo de crescimento do tumor						
Tempo de crescimento	<3 cm	Entre 3 e 5cm	>5 cm			
>1 mês	22 (62,9%)	8 (22,9%)	5 (14,3%)			35 0,001***
Entre 1 e 6 meses	109 (46,2%)	62 (26,3%)	65 (27,5%)			236
Entre 7 e 24 meses	55 (32,4%)	59 (34,7%)	56 (32,9%)			170
<24 meses	16 (25,8%)	24 (38,7%)	22 (35,5%)			62
Total	202	153	148			503
Tamanho do tumor e metástases regionais						
Tamanho do tumor	Metástase regional ausente	Metástase regional presente				

<3 cm	125 (78,1%)	35 (21,9%)		160	0,02*
Entre 3 e 5 cm	76 (69,1%)	34 (30,9%)		110	
>5cm	56 (61,5%)	35 (38,5%)		91	
Total	257	104		361	
Tamanho do tumor e grau histológico					
Tamanho do tumor	Grau I	Grau II	Grau III		
<3 cm	284 (55,4%)	197 (38,4%)	32 (6,2%)	513	0,01**
Entre 3 e 5 cm	97 (51,3%)	81 (42,9%)	11 (5,8%)	189	
>5cm	48 (38,4%)	63 (50,4%)	14 (11,2%)	125	
Total	429	341	57	827	
Tamanho do tumor e ulceração					
Tamanho do tumor	Não ulcerado	Ulcerado			
<3 cm	585 (94%)	37 (6%)		622	< 0,01**
Entre 3 e 5 cm	199 (76,8%)	60 (23,2%)		259	
>5cm	117 (60,9%)	75 (39,1%)		192	
Total	901	172		1.073	
Tamanho do tumor e aderência					
Tamanho do tumor	Não aderido	Aderido			
<3 cm	521 (92,5%)	42 (7,5%)		563	< 0,01**
Entre 3 e 5 cm	195 (82,6%)	41 (17,4%)		236	
>5cm	128 (72,7%)	48 (27,3%)		176	
Total	844	131		975	
Ulceração e comportamento tumoral					
Comportamento tumoral	Não ulcerado	Ulcerado			
benigno	166 (94,3%)	10 (5,7%)		176	0,00003***
maligno	783 (81,3%)	180 (18,7%)		963	
Total	949	190		1139	
Aderência e comportamento tumoral					
Comportamento tumoral	Não aderido	Aderido			
benigno	144 (12,9%)	18 (16,1%)		162	0,4
maligno	751 (87,1%)	122 (83,9%)		873	
Total	895	140		1035	
Idade e comportamento tumoral					
Idade	Benigno	Maligno			
Adulta	36 (54,6%)	242 (37,3%)		278	0,009**
Idosa	30 (45,5%)	406 (62,7%)		436	
Total	66	648		714	

Idade e metástases regionais				
Metástase regional	Adulta	Idosa		
ausente	100 (71,9%)	160 (69%)	260	0,6
presente	39 (28,1%)	72 (31%)	111	
Total	139	232	371	
Idade e grau histológico				
Grau histológico	Adulta	Idosa		
I	88 (56,8%)	113 (48,9%)	201	0,2
II	57 (36,8%)	93 (40,3%)	150	
III	10 (6,5%)	25 (10,8%)	35	
Total	155	231	386	
Idade e estadiamento				
Estadio	Adulta	Idosa		
I	41 (29,7%)	59 (26,2%)	100	0,8
II	26 (18,8%)	38 (16,9%)	64	
III	17 (12,3%)	30 (13,3%)	47	
IV	35 (25,4%)	56 (24,9%)	91	
V	19 (13,8%)	42 (18,7%)	61	
Total	41	59	100	
Escore de condição corporal e grau histológico				
Grau histológico	Peso ideal	Sobrepeso		
I	68 (59,1%)	101 (45,9%)	169	0,05*
II	37 (32,2%)	100 (45,5%)	137	
III	10 (8,7%)	19 (8,6%)	29	
Total	115	220	335	
Escore de condição corporal e comportamento tumoral				
Comportamento tumoral	Ideal	Sobrepeso		
benigno	12 (6,7%)	42 (10%)	54	0,3
maligno	167 (93,3%)	379 (90%)	546	
Total	179	421	600	
Escore de condição corporal e estadiamento				
Estadio	Peso normal	Sobrepeso		
I	33 (30,3%)	55 (25,6%)	88	0,3
II	19 (17,4%)	37 (17,2%)	56	
III	16 (14,7%)	28 (13%)	44	
IV	19 (17,4%)	60 (27,9%)	79	
V	22 (20,2%)	35 (16,3%)	57	
Total	109	215	324	
Escore de condição corporal e metástases regionais				
Metástase regional	Peso normal	Sobrepeso		
ausente	84 (76,4%)	149 (67,7%)	233	0,1
presente	26 (23,6%)	71 (32,3%)	97	
Total	110	220	330	
Estado reprodutivo e comportamento tumoral				
Comportamento tumoral	Castrada	Intacta		

benigno	15 (9,9%)	45 (8,9%)	60	0,8
maligno	137 (90,1%)	459 (91,1%)	596	
Total	152	504	656	

Uso de contraceptivos e comportamento tumoral

Comportamento tumoral	Não	Sim		
benigno	23 (12%)	4 (7,4%)	27	0,5
maligno	169 (88%)	50 (92,6%)	219	
Total	192	54	246	

Tipo de alimentação e comportamento tumoral

Comportamento tumoral	Caseira	Mista	Ração		
Benigno	0 (0%)	37 (10,6%)	26 (8,5%)	63	0,2
Maligno	27 (100%)	311 (89,4%)	280 (91,5%)	618	
Total	27	348	306	681	

$p < 0,05^*$, $p < 0,01^{**}$, $p < 0,001^{***}$

CAPÍTULO III - Influência do tipo de procedimento cirúrgico na sobrevida de cadelas com neoplasias mamárias

Sheila Santana de Mello¹, Aracelle Alves de Ávila Fagundes², Francisco Claudio Dantas Mota², Alessandra Aparecida Medeiros-Ronchi³

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal de Uberlândia.

² Setor de Clínica Cirúrgica em Animais de Companhia, Hospital Veterinário, Universidade Federal de Uberlândia.

³ Laboratório de Patologia Animal, Hospital Veterinário, Universidade Federal de Uberlândia.

“A ser submetido no Acta Veterinaria Brno”

Resumo

O tumor mamário é a neoplasia mais frequente em cadelas. O melhor método cirúrgico para o tratamento de neoplasias mamárias é muito discutido e não há consenso entre os cirurgiões. Alguns autores aconselham procedimentos cirúrgicos agressivos, sem qualquer vantagem clínica para os cães. Objetivou-se verificar a influência do tipo de procedimento cirúrgico adotado para tratamento de tumores de mama sobre a sobrevida das cadelas. Foram selecionadas 351 cadelas portadoras de neoplasias mamárias avaliando 724, totalizando 862 lesões mamárias. A idade variou de 1 a 17 anos (média $9,5 \pm 7,8$ anos), 169 (48,1%) cadelas eram mestiças. Poodle foi a raça mais acometida ($n = 51$; 14,5%). A maioria (59,5%) das cadelas apresentou mais de uma lesão mamária, e 28,2% apresentavam tumores em ambas as cadeias mamárias. Quanto ao comportamento 88,2% dos tumores foram classificados como malignos e carcinoma em tumor misto foi a neoplasia maligna mais frequente (31,4%). A mastectomia unilateral foi a técnica mais realizada (60,3%), seguida pela associação de procedimentos envolvendo as duas cadeias mamárias (23,6%). A menor média de sobrevida foi de cadelas submetidas à lumpectomia (179 dias) e a maior foi mastectomia regional (1654 dias), seguida pela mastectomia unilateral (1639 dias). A lumpectomia deve ser evitada como tratamento de carcinomas mamários em cadelas.

Palavras-chave: Cadelas, mastectomia, neoplasia mamária, sobrevida.

Introdução

O tumor de mama (TM) é a neoplasia mais frequente em cadelas (Lellbach et al., 2022). A incidência de TM em cães varia de 145 a 1.340,7/100.000 por ano, sendo influenciada pelo período e local do estudo (Vascellari et al., 2016; Varney et al., 2023; Vasquez et al., 2023). Em geral, o TM representa 52% de todas as afecções neoplásicas que acometem cadelas, sendo 50% destas malignas (Sorenmo, 2003; Sorenmo et al., 2013).

O tratamento cirúrgico é o tratamento padrão, sendo o mais eficaz para a maioria dos tipos de TM canino (Cassali et al., 2020). A retirada cirúrgica do tumor permite o diagnóstico histopatológico e pode ser curativa se o câncer ainda não tiver sofrido metástase (Sleekx et al., 2011). Cães com tumores benignos e aproximadamente 50% dos cães com tumores malignos podem ter completa remissão apenas com a remoção cirúrgica (Straw, 2005). Os outros 50%

dos pacientes com tumores malignos e que já possuem metástases no momento da cirurgia eventualmente vão a óbito (Misdorp, 2002).

A abordagem cirúrgica depende do tamanho do tumor, a localização e estado do paciente (Sleeckx et al., 2011). As técnicas disponíveis são lumpectomia, mastectomia simples, mastectomia regional, mastectomia unilateral e mastectomia bilateral (Mcphail; Fossum, 2021). As vantagens e desvantagens de cada técnica são discutidas na literatura, apesar disso, não existe consenso acerca de qual delas é capaz de oferecer um melhor equilíbrio entre a remoção completa do tecido neoplásico e a redução do risco de complicações pós-cirúrgicas e recorrências (Cassali et al., 2020; Macphail; Fossum, 2021).

Inicialmente, estudos relatavam que o tipo de mastectomia não influenciava no tempo de recorrência dos tumores ou sobrevivência do paciente (Misdorp; Hart, 1979; Macewen et al., 1985). Por outro lado, Stratmann et al. (2008) mostraram que o método cirúrgico influencia esses fatores, sendo a mastectomia total bilateral a mais indicada. Já um estudo realizado em 2014, mostra que ao contrário do relatado por Stratmann et al. (2008) a técnica cirúrgica não influencia na sobrevida, intervalo livre de doença e novo intervalo de desenvolvimento dos TM (Horta et al., 2014).

O Consenso Brasileiro sobre Diagnóstico, Prognóstico e Tratamento de TM Caninos e Felinos recomenda que cães com estágio clínico de II a V podem ser submetidos à mastectomia unilateral ou bilateral; e cães no estágio I podem se beneficiar de uma mastectomia regional. Sempre que razoável, a drenagem linfática da cadeia mamária deve ser considerada, e, portanto, lumpectomia e mastectomia simples geralmente não são recomendadas (Cassali et al., 2020).

Deste modo, pela escassez de estudos a respeito da influência do tipo de procedimento cirúrgico sobre a sobrevida das cadelas, e os resultados contraditórios demonstrados pelos estudos disponíveis, surge a necessidade de se avaliar tais dados uma vez que ainda é muito discutido qual procedimento deve ser adotado. Objetivou-se com este estudo verificar a influência do tipo de procedimento cirúrgico adotado para tratamento de TM em cadelas sobre a sobrevida destas pacientes.

Material e Métodos

O estudo foi aprovado pelo Comissão de Ética na Utilização de Animais (processo Nº 23117.090086/2022-66).

Foram selecionadas, em estudo retrospectivo, cadelas intactas encaminhadas voluntariamente por seus responsáveis para tratamento cirúrgico de TM, no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia (HOVET – UFU), no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2022. Cada ficha clínica continha um formulário de consentimento e autorização para inclusão do animal no estudo, assinada pelo responsável pelo animal.

Os critérios de inclusão dos animais no estudo foram: cadelas avaliadas e clinicamente aptas a submissão de tratamento cirúrgico, anteriormente submetidas a exame radiográfico de tórax e ultrassonográfico de cavidade abdominal para pesquisa de metástase pulmonar e abdominal (respectivamente). Logo foram submetidas a procedimento cirúrgico para exérese de TM, com diagnóstico histopatológico de comportamento maligno.

Foram excluídas, as pacientes que possuíam somente neoplasias benignas e/ou cadelas submetidas a terapias adjuvantes com uso de inibidores da ciclooxigenase ou quimioterápicos ou ovariectomia antes da mastectomia, assim como, as que faleceram por causas não relacionadas ao TM e as cadelas em que não foi possível registrar a data de óbito ou determinar se ainda estavam vivas.

Anteriormente ao procedimento cirúrgico, todos os animais foram submetidos a exame clínico completo, ultrassonografia abdominal e radiografias do tórax em duas incidências para pesquisa de metástase.

Quanto à idade os animais foram agrupados em filhotes (<1 ano), adultos (1 a 8 anos) e idosos (>8 anos) (Goldston; Hoskins, 1999). As cadelas foram estadiadas conforme o sistema TNM (Cassali et al., 2020).

Dada a complexidade e a variabilidade dos TM, a escolha da técnica de mastectomia foi individualizada. As indicações serviram como diretrizes gerais ajustadas às necessidades específicas de cada paciente. Portanto, a escolha foi baseada no estado de saúde da paciente, número, tamanho e localização das lesões e presença de ulceração (Cassali et al., 2020; Macphail; Fossum, 2021; Sorenmo et al., 2013).

As técnicas utilizadas foram lumpectomia, mastectomia simples, mastectomia regional, mastectomia unilateral, mastectomia bilateral e associação de técnicas. Foi priorizada a técnica unilateral, evitando a lumpectomia e a mastectomia simples, conforme recomendado por Cassali et al. (2020), com o objetivo de reduzir recidivas e novas cirurgias, já que o diagnóstico histopatológico era obtido após a mastectomia, o que impossibilitava a escolha da extensão cirúrgica baseada no prognóstico do subtipo histológico.

A técnica unilateral foi a primeira escolha em cadelas com um ou mais tumores localizados em uma única cadeia mamária, desde que houvesse pele suficiente para síntese e

a paciente estivesse em condições de suportar um procedimento anestésico e cirúrgico mais invasivo

Cadelas com tumores distantes, nas duas cadeias mamárias, sem disponibilidade de pele para a técnica bilateral, foram submetidas a dois procedimentos de mastectomia unilateral, com um intervalo de aproximadamente 30 dias entre si. Nesses casos, as cadeias que tinham tumores ulcerados ou de maior tamanho foram priorizadas para o primeiro procedimento.

A mastectomia regional foi realizada respeitando a drenagem linfática local (Stratmann et al., 2008), em cadelas com tumores próximos nas duas cadeias mamárias.

Cadelas com tumores distantes, nas duas cadeias mamárias, com limitações para procedimentos anestésicos e com disponibilidade de pele, foram submetidas a mastectomia bilateral, evitando a realização de múltiplas cirurgias no mesmo animal.

A lumpectomia e a mastectomia simples foram utilizadas em cadelas com tumores menores que um e três centímetros, respectivamente, especialmente naquelas que apresentavam lesões ulceradas, porém, com restrições para procedimentos anestésicos e cirúrgicos mais invasivos.

A margem cirúrgica foi de 1-2 cm em torno do tumor, conforme recomendado por Cassali et al. (2020). Os linfonodos inguinais foram retirados em bloco com a glândula mamária inguinal sempre que esta glândula foi removida, da mesma forma que os linfonodos axilares foram retirados em bloco com glândula mamária torácica cranial, quando apresentaram alterações em sua forma, volume ou consistência, sendo posteriormente avaliados por histopatologia (Goldschmidt; Peña; Zappulli; 2017).

O tempo de sobrevivência foi definido como o tempo (em dias) desde a primeira cirurgia até o óbito. As cadelas foram clinicamente acompanhadas com periodicidade quadrimestral, até a data do óbito ou por um período mínimo de dois anos.

Foi feito contato telefônico com os tutores para coletar dados referentes à sobrevivência dos animais, com ao menos um ano após o procedimento cirúrgico. Os dados coletados foram: estado geral da paciente, ocorrência de recidiva, desenvolvimento de novos tumores em glândulas mamárias remanescentes e em órgãos distantes, e período decorrido entre a cirurgia e a ocorrência de recidiva ou novos tumores. Foi registrada a data exata do óbito (dia, mês e ano) ou, quando não foi possível, registrou-se a data aproximada (mês e ano). Neste último caso, foi considerado o primeiro dia do mês indicado pelo tutor.

Análise estatística foi composta considerando cada animal como uma repetição. Cada técnica cirúrgica representou um grupo: lumpectomia, mastectomia simples, mastectomia regional, mastectomia unilateral, mastectomia bilateral e associação de técnicas.

Todas as análises estatísticas foram realizadas através do software comercial (IBM SPSS Statistics v. 19, IBM, Somers, NY, USA and Prism v. 5.0, GraphPad, San Diego, CA, USA).

O tempo de sobrevida global (SG) foi analisado através do método de Kaplan-Meier e emprego do teste Log-Rank para comparação das curvas de sobrevida de acordo com a técnica cirúrgica. A análise univariada pela regressão de Cox foi utilizada para comparação dos tipos de mastectomia e o tempo de SG. Os casos foram censurados para análise sempre que o acompanhamento clínico foi perdido. A significância estatística para todos os procedimentos de teste foi fixada em 5%.

Resultados

De 724 cadelas com neoplasias mamárias submetidas à mastectomia, foram selecionadas 351 que se enquadravam nos critérios de inclusão do estudo, totalizando 862 lesões mamárias. A idade das cadelas variou de 1 a 17 anos (média $9,5 \pm 7,8$ anos).

Havia 169 (48,1%) cadelas mestiças com as outras 182 cadelas representando 24 raças. Poodle foi a raça mais acometida ($n = 51$; 14,5%), seguida por Pinscher ($n = 24$; 6,8%) e Shih Tzu ($n = 22$; 6,3%) (Tabela 1).

Duzentos e nove (59,5%) das 351 cadelas apresentaram mais de uma lesão mamária, e 28,2% apresentavam tumores em ambas as cadeias mamárias. O diagnóstico histopatológico foi estabelecido para 862 lesões, sendo 760 (88,2%) classificadas como neoplasias malignas, 121 (11,8%) como neoplasias benignas.

Tumor misto benigno representou 39,2% das neoplasias benignas, seguido por adenoma simples (25,5%) e adenoma complexo (16,6%). O carcinoma em tumor misto foi a neoplasia maligna mais frequente (31,4%), seguido pelo carcinoma complexo (20,1%) e carcinoma tubular (17,9%).

O tamanho do tumor foi relatado em 287 casos e 62,4% eram menores que 3 cm (T1), 24,4% tinham entre 3 e 5 cm (T2) e somente 13,3% eram maiores que 5 cm (T3).

Na avaliação do efeito do tipo de mastectomia sobre a sobrevida das cadelas foram selecionados somente carcinomas mamários, tipo histológico mais frequente na população estudada, e de acordo com os critérios de exclusão 335 cadelas fizeram parte desta amostragem.

Quanto ao tipo de mastectomia empregada para tratamento cirúrgico de carcinomas mamários, das 335 cadelas, 3 (0,9%) foram submetidas a lumpectomia, 24 (7,2%) a

mastectomia simples, 16 (4,8%) a mastectomia regional, 202 (60,3%) a mastectomia unilateral, 11 (3,3%) a mastectomia bilateral e 79 (23,6%) a associação de procedimentos envolvendo as duas cadeias mamárias. Destas 79 cadelas, 54 (68,4%) foram submetidas a mastectomia unilateral e mastectomia regional, 7 (8,9%) a mastectomia unilateral e mastectomia simples, 16 (20,3%) a mastectomia regional e mastectomia regional, 1 (1,3%) a mastectomia regional e mastectomia simples, 1 (1,3%) a mastectomia regional e lumpectomia (Tabela 2).

Durante período pós-cirúrgico, quarenta e nove (18,8%) cadelas desenvolveram novos tumores no tecido mamário remanescente (Tabela 3) e o tempo médio de desenvolvimento de novas lesões variou de 5,5 a 84 meses. Novas lesões foram observadas em 66,6% das cadelas submetidas à lumpectomia, 16,6% das submetidas à mastectomia simples, 21,4% das submetidas à mastectomia regional, 16,9% das submetidas à mastectomia unilateral, 11,1% das submetidas à mastectomia bilateral e 10,3% das submetidas às técnicas associadas.

Foi possível acompanhar a evolução clínica de 307 cadelas, durante um período médio de 1030 dias (intervalo 1 – 4251) e 181 animais vieram a óbito. A média de SG das cadelas com carcinoma mamário foi de 1593 dias (Intervalo de confiança de 95% [IC], 1398-1787), e a mediana foi de 1346 dias (Intervalo de confiança de 95% [IC], 1000 -1691).

Na avaliação da correlação entre sobrevida e tipo de mastectomia, houve uma maior taxa de óbito no grupo de cadelas que foram tratadas com lumpectomia (3/3 - 100%), seguido pelo grupo de cadelas tratadas com mastectomia simples (20/24 – 83,3%), mastectomia bilateral (7/9 - 77,8%), mastectomia regional (9/14 – 64,3%), mastectomia unilateral (108/189 – 57,1%) e associação de técnicas (34/68 – 50%).

A média de sobrevida de cadelas submetidas à lumpectomia foi de 179 dias e a mediana de 103 dias, de cadelas tratadas com mastectomia simples foi de 1343 dias e a mediana de 1651 dias, mastectomia regional de 1654 dias e a mediana de 165 dias, mastectomia unilateral de 1639 dias e a mediana de 1654 dias, mastectomia bilateral de 1464 dias e a mediana de 1057 dias e associação de técnicas de 999 dias e a mediana de 957 dias. Teste de log Rank indicou correlação entre a sobrevida e o tipo de mastectomia utilizada ($p=0,006$) (Figura 1). Na análise univariada de regressão de Cox, cadelas submetidas à lumpectomia apresentaram 4,9 vezes mais chances de morrer se comparados com cadelas submetidas aos demais tipos de mastectomia ($p = 0,009$).

Discussão

As neoplasias mamárias foram mais frequentes em animais velhos, com média de idade de 9,5 anos, consistente com a literatura. Horta et al. (2014) relataram média de idade de 9,2 anos, variando entre três e 16 anos. Daleck et al. (1998) verificaram idade variando entre oito e 11 anos e Stratmann et al. (2008) constataram idade variando entre 4 e 13 anos com média de 8,7 anos. Estudos relatam que a idade média de cadelas com neoplasias benignas é menor do que aquelas que sofrem de doenças malignas (Nunes et al., 2018; Burrai et al., 2020).

Neste estudo a maior parte dos animais era mestiça, e este fato pode ser justificado principalmente pelo estudo ter sido conduzido em um hospital governamental, cujo público é basicamente pessoas de baixa renda, o que também foi relatado por Daleck et al. (1998) que citaram o fato destes animais representarem uma maior população quando comparados aos cães de raça definida. Zatloukal et al. (2005) avaliando 31 raças de cães observaram que cadelas Poodles, Cocker Spaniel inglês e Dachshund apresentam maior risco de desenvolverem neoplasias de mama quando comparadas com outras raças. Neste estudo a raça Poodle foi a mais frequente.

A mastectomia unilateral foi a técnica mais realizada neste estudo (60,3%), seguida pela associação de procedimentos envolvendo as duas cadeias mamárias (23,6%), assim como relatado por Horta et al. (2014), Hörnfeld e Mortensen (2023) e Soares et al. (2023). Já a técnica mais agressiva de mastectomia bilateral foi pouco utilizada.

A mastectomia bilateral é vantajosa por remover todas as glândulas mamárias do animal, impedindo novos TM, além disso, o animal é submetido a apenas uma anestesia e um procedimento cirúrgico (Kenneth et al., 1978). Entretanto, ela é considerada agressiva e invasiva, associada à maior duração cirúrgica, aumento do estímulo nociceptivo, maior estresse cirúrgico e risco aumentado de complicações pós-operatórias, devendo ser utilizada com cautela, apenas em cadelas com pele suficiente para a síntese (Kenneth et al., 1978; Macphail; Fossum, 2021). Em cães com tórax profundo ou com sobrepeso, por exemplo, são necessárias técnicas de cirurgia reconstrutiva para facilitar a síntese cirúrgica (Kenneth et al., 1978; Cassali et al., 2020; Evans et al., 2021). Nestes casos, a realização de dois procedimentos de mastectomia unilateral é preferível (Macphail; Fossum, 2021).

Embora cadelas que tinham somente tumores benignos tenham sido censuradas do estudo, a frequência de TM benignos coexistindo com os malignos foi baixa, consistente com o relatado na literatura. Sorenmo (2003) e Sorenmo et al. (2013) citam na razão de 50%

a ocorrência de tumores malignos em cadelas. Horta et al. (2014), De Nardi et al. (2002) e Filho et al. (2010) apresentaram taxa de malignidade de 56%, 68,4% e 73,3%, respectivamente. Variações nestes percentuais podem estar relacionadas às características regionais, como o uso de progestágenos (De Nardi et al., 2002) e demora na procura de assistência veterinária (Horta et al., 2014). Já Stratmann et al. (2008) encontraram uma taxa de 74% de tumores malignos e concluíram que cães com um tumor maligno inicial eram mais propensos a desenvolver um novo tumor ipsilateral do que os cães cujo tumor inicial era benigno.

Horta et al. (2014) também relataram que o carcinoma em tumor misto foi o mais frequente tumor maligno, representando (47,5%) das lesões, seguido de carcinoma “*in situ*” (23,3%). Por outro lado, Filho et al. (2010) relataram o carcinoma simples como o mais frequente, representando 40% do total de neoplasias malignas. Os tumores malignos diferem na sua agressividade de acordo com sua classificação histológica, sendo que os carcinomas simples são mais agressivos que o carcinoma complexo e carcinoma em tumor misto (Misdorp, 2002).

Quanto às recidivas, 18,8% das cadelas desenvolveram novos tumores no tecido mamário remanescente e o tempo médio de desenvolvimento de novas lesões variou de 5,5 a 84 meses. Lumpectomia foi a técnica em que as novas lesões foram mais frequentes (66,6%) e com menor tempo para desenvolvimento desta nova lesão, reforçando a recomendação de Cassali et al. (2020) de que esta técnica não deve ser utilizada. Já a mastectomia bilateral foi a técnica com menor número de recidivas e com maior tempo de desenvolvimento, por remover maior quantidade de tecido mamário.

Stratmann et al. (2008) relataram que 57,6% dos cães com carcinoma mamário desenvolveram um novo tumor no tecido mamário ipsilateral, e 77% dos cães que tinham tumor maligno na primeira cirurgia desenvolveram outro tumor maligno posteriormente. Esses autores observaram que 67% dos cães que tiveram um novo tumor ipsilateral, desenvolveram neoplasia também na glândula mamária adjacente demonstrando que cães com carcinoma mamário eram mais propensos a desenvolver tumores em glândulas adjacentes do que em não adjacentes. Baseados nestes achados, Stratmann et al. (2008) recomendaram a mastectomia unilateral total ao invés de mastectomia parcial, evitando assim a necessidade de uma segunda intervenção cirúrgica. Eles também não aconselharam a mastectomia bilateral total para os cães que têm apenas um tumor em uma cadeia mamária.

Cadelas submetidas à lumpectomia apresentaram a maior taxa de óbito e o menor tempo de sobrevivência (179 dias), além de terem 4,9 vezes mais chances de óbito em comparação

com as submetidas a outros tipos de mastectomia. Entretanto, não houve diferença significativa na sobrevida entre as demais técnicas estudadas, em concordância com os achados de Dias et al. (2016). Dessa forma, outros fatores devem ser considerados ao decidir o tipo de procedimento cirúrgico, incluindo o tipo histológico, as condições clínicas da cadela, o número de lesões mamárias e a obtenção de margens cirúrgicas adequadas. Margens limpas são um fator prognóstico relevante, estando associadas a melhores resultados e menores taxas de recidiva (Rasotto et al., 2017). No caso de TM, uma margem de segurança de pelo menos 1-2 cm de tecido saudável é recomendada, podendo envolver a musculatura adjacente no plano profundo (como peitoral e músculos abdominais oblíquos ou retos) em casos de aderência tumoral (Cassali et al., 2020).

Mcphail e Fossum (2021) recomendam a lumpectomia em neoplasias pequenas (<5 mm), encapsuladas, não invasivas e localizadas na periferia da glândula mamária; a mastectomia simples quando o tumor está localizado no centro da glândula mamária sem acometer os tecidos adjacentes; a regional em casos de múltiplos tumores próximos ou neoplasias localizadas entre duas glândulas mamárias e a unilateral ou bilateral quando múltiplos tumores estão disseminados por toda a cadeia mamária.

Segundo Cassali et al. (2020) a escolha deve ser baseada no estadió clínico e fatores como a raça do animal, tamanho, peso, idade ou tempo de desenvolvimento tumoral não influenciam na recomendação da técnica cirúrgica. Em cães com estadios de II a V eles recomendam mastectomia unilateral ou bilateral, e com o estadió I, a mastectomia regional, com base na localização da lesão e a drenagem linfática local. Eles recomendam a mastectomia regional em casos de neoplasias com características associadas à menor agressividade tumoral, como diâmetro máximo de 3cm, sem aderências, ulcerações e processos inflamatórios.

Estudos anteriores apontaram características clínico-patológicas como influentes na sobrevida dos animais afetados, sendo que algumas são relacionadas ao tumor (quantidade, tempo de crescimento, tamanho, grau, subtipo histológico, presença de metástases) e outras ao animal (idade e peso) (Dias et al., 2016; Rasotto et al., 2017; Tesi et al., 2020; Pecile et al., 2021). Entretanto, até o momento nenhum estudo encontrou associação entre a técnica cirúrgica e a sobrevida global e intervalo livre de doença (Misdorp; Hart, 1976; Horta et al., 2014; Dias et al., 2016; Soares et al., 2023).

Assim, conclui-se que a lumpectomia deve ser evitada como tratamento de carcinomas mamários em cadelas e que, apesar da mastectomia unilateral ser a técnica que tem sido mais empregada, ela não evita a ocorrência de recidivas.

Referências

- Burrai GP, Gabrieli A, Moccia V, Zappulli V, Porcellato I, Brachelente C, Pirino S, Polinas M, Antuofermo E. 2020. A statistical analysis of risk factors and biological behavior in canine mammary tumors: a multicenter study. *Animals (Basel)*. **10**:1-12. <https://doi.org/10.3390/ani10091687>
- Cassali GD, Jark PC, Gamba C, Damasceno KA, Lima AE, Nardi ABD, Ferreira E, Horta RS, Firmo BF, Sueiro FAR, Rodrigues LCS, Nakagaki KYR 2020: Consensus Regarding the Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine and Feline Mammary Tumors - 2019. *Braz J Vet Pathol*. **13**:555–574. [10.24070/bjvp.1983-0246.v13i3p555-574](https://doi.org/10.24070/bjvp.1983-0246.v13i3p555-574)
- Cassali GD, Lavallo GE, Nardi ABD, Ferreira E, Bertagnolli AC, Estrela LA, Alessi AC, Daleck CR, Salgado BS, Fernandes CG, Sobral RA, Amorim RL, Gamba CO, Damasceno K A, Auler PA, Magalhães GM, Silva JO, Raposo JB, Ferreira AMR, Oliveira LO, Malm C, Zuccari DAP, Tanaka NM, Ribeiro LR, Campos LC, Souza CM, Leite JS, Soares JMC, Cavalcanti MF, Fonteneles ZGC, Schuch ID, Paniago J, Oliveira TS, Terra EM, Castanheira TLL, Felix AOC, Carvalho GD, Guim TN, Guim TN, Garrido E, Fernandes SC, Maia FCL, Dagli MLZ, Rocha NS, Fukumasu H, Grandi F, Machado JP, Silva SMMS, Bezerril JE, Frehse MS, Almeida ECP, Campos CB 2011: Consensus regarding the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors. *Braz J Vet Pathol* **4**:153-80.
- Daleck CR, Franceschini PH, Alessi AC, Santana AE, Martins MIM 1998. Aspectos Clínico e Cirúrgicos do Tumor Mamário Canino. *Ciênc. Rural*. **28**:95-100. <https://doi.org/10.1590/S0103-84781998000100016>
- De Nardi ABD, Rodaski S, Sousa RS, Costa TA, Macedo TR, Rodigheri SM, Rios A, Piekarcz CH 2002: Prevalência de neoplasias e modalidades de tratamento em cães atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná. *Arch Vet Sci*. **7**:15-26. <https://doi.org/10.5380/avs.v7i2.3977>
- Dias MLDM, Andrade JML, Castro MBD, Galera PD. 2016. Survival analysis of female dogs with mammary tumors after mastectomy: epidemiological, clinical and morphological aspects. *Pesq Vet Bras*. **36**:181-186. <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2016000300006>
- Evans BJ, Holt DE, Stefanovski D, Sorenmo KU. 2021. Factors influencing complications following mastectomy procedures in dogs with mammary gland tumors: 140 cases (2009–2015). *J Am Vet Med Assoc*. **258**:295-302. <https://doi.org/10.2460/javma.258.3.295>
- Filho JC, Kommers GD, Masuda EK, Marques BM FPP, Figuera RA, Irigoyen LF, Barros CSL 2010: Estudo Retrospectivo de 1647 Tumores Mamários em Cães. *Pesq Vet Bras*. **30**:177-185, 2010. <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2010000200014>
- Goldschmidt MH, Pena L, Zappulli V 2017: Tumors of the Mammary Gland. In: Meuten DJ (Ed.). *Tumors in Domestic Animals*. Wiley & Sons, Inc. Ames, 723-765p.
- Goldston RT, Hoskins JD. 1999. Geriatria e gerontologia em cães e gatos. Roca, São Paulo. 551p.
- Hedlund CS. Cirurgia dos sistemas reprodutivo e genital. In: Fossum TW, Hedlund CS, Johnson

AL, Schulz KS, Seim III HB, Willard MD, Bahr A, Carrol GL, editors. *Cirurgia de pequenos animais*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008. p. 729–734.

Hörnfeldt MB, Mortensen JK 2023: Surgical dose and the clinical outcome in the treatment of mammary gland tumours in female dogs: a literature review. *Acta Veterinaria Scandinavica* **65**(1): 1-12 <https://doi.org/10.1186/s13028-023-00674-1>

Horta RDS, Lavallo GE, Cunha RMDC, Moura LI D, Araújo RBD, Cassali GD 2014: Influence of surgical technique on overall survival, disease-free interval and new lesion development interval in dogs with mammary tumors. *Adv Breast Cancer Res* **3**: 38–46 <http://dx.doi.org/10.4236/abcr.2014.32006>

IBM Corp. Released 2010. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 19.0. Armonk, NY: IBM Corp.

Kenneth E, Bartels Dvm, Ferguson Dvm, Edward L, Gillete Dvm, Harry L, Ferguson Mdh 1978: Simultaneous bilateral mastectomy in the dog. *Veterinary Surgery* **7**(4): 97-102 <https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.1978.tb00591.x>

Lellbach HA, Grassinger JM, Floren A, Törner K, Beitzinger C, Loesenbeck G, Müller T 2022: Tumour incidence in dogs in Germany: a retrospective analysis of 109,616 histopathological diagnoses (2014-2019). *J Comp Pathol* **198**: 33–55 [10.1016/j.jcpa.2022.07.009](https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2022.07.009)

MacEwen EG, Harvey HJ, Patnaik AK, Mooney S, Hayes A, Kurzman I, Hardy WD Jr. 1985. Evaluation of effects of levamisole and surgery on canine mammary cancer. *J Biol Response Mod.* **4**:418–426.

Macphail, C.; Fossum, T. W. **Cirurgia dos sistemas reprodutor e genital**. In: CHO, J.; Dewey, C. W.; Hayashi, K.; Huntingford, J. L.; Macphail, C. M.; Quandt, J. E.; Radlinsky, M. G.; Schulz, K. S.; Willard, M. D.; Yu-Speight, A. *Cirurgia de pequenos animais*. 5º ed. Rio de Janeiro: GEN, 2021. cap. 26, p. 720-789.

Misdorp W, Hart AA 1979. Canine mammary cancer. II. Therapy and causes of death. *J Small Anim Pract.* **20**:395–404.

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

Nunes FC, Campos CB, Teixeira SV, Bertagnolli AC, Lavallo GE, Cassali GD 2018: Epidemiological, clinical, and pathological evaluation of overall survival in canines with mammary neoplasms. *Arq Bras Med Vet Zoo* **70**: 1714-1722. <https://doi.org/10.1590/1678-4162-10217>

Pecile AD, Groppetti R, Ferrari V, Grieco C, Giudice C, Spediacci D, Stefanello P, Boracchi 2021: Solitary and multiple simultaneous malignant epithelial mammary tumours in dogs: An explorative retrospective study. *Res Vet Sci* **135**: 153-161 [10.1016/j.rvsc.2021.01.014](https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2021.01.014)

Rasotto R, Berlato D, Goldschmidt MH, Zappulli V 2017: Prognostic significance of canine mammary tumor histologic subtypes: An observational cohort study of 229 cases. *Vet Pathol* **54**(4): 571-578 [0.1177/0300985](https://doi.org/10.1177/0300985)

Sleeckx N, De Rooster H, Veldhuis Kroeze EJB, Van Ginneken CE, Van Brantegem L 2011: Canine mammary tumours, an overview. *Reprod Domest Anim.* **46**:1112–1131. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2011.01816.x>

Soares EDS, Valente FL, Rocha CC, Real Pereira CE, Sarandy TB, de Oliveira FLD, de Moraes Calado SL, Borges APB 2023: Prognostic factors for cancer specific survival and disease free interval of dogs with mammary carcinomas. *Vet Med Int* **2023**: 1-12 <https://doi.org/10.1155/2023/6890707>

Sorenmo K 2003: Canine mammary gland tumors. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* **33**:573–596.

Sorenmo KU, Worley DR, Goldschmidt MH 2013: Tumors of the mammary gland. In: Withrow SJ, Vail DM, Page RP, editors. *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 5th ed. Philadelphia: Saunders Company; p. 538–556

Spare P, Ljungvall I, Ljungvall K, Bergström A 2021: Evaluation of post-operative complications after mastectomy performed without perioperative antimicrobial prophylaxis in dogs. *Acta Veterinaria Scandinavica* **63**(35): 1-6. <https://doi.org/10.1186/s13028-021-00600-3>

Stratmann N, Failing K, Richter A, Wehrend A 2008: Mammary tumor recurrence in bitches after regional mastectomy. *Vet Surg.* **37**:82–86. <https://doi.org/10.1111/j.1532-950x.2007.00351.x>

Straw RC 2005: Treatment of mammary gland tumors and perianal neoplasia. In: *North American Veterinary Conference (NAVC)*. Orlando, Florida; p. 672-675

Tesi M, Millanta F, Poli A, Mazzetti G, Pasquini A, Panzani D, Rota A, Vannozzi I 2020: Role of body condition score and adiponectin expression in the progression of canine mammary carcinomas. *Vet Med Sci* **6**(3): 265-271 <https://doi.org/10.1002/vms3.238>

Varney D, O'Neill D, O'Neill M, Church D, Stell A, Beck S, Smalley MJ, Brodbelt D 2023: Epidemiology of mammary tumours in bitches under veterinary care in the UK in 2016. *Vet Rec* **193**(5): 179-220 <https://doi.org/10.1002/vetr.3054>

Vascellari M, Capello K, Carminato A, Zanardello C, Baioni E 2016: Incidence of mammary tumors in the canine population living in the Veneto region (Northeastern Italy): Risk factors and similarities to human breast. *Prev Vet Med* **126**(1): 183-189 <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2016.02.008>

Vasquez E, Lipovka Y, Cervantes-Arias A, Garibay-Escobar A, Haby MM, Queiroga FL, Velazquez C 2023: Canine mammary cancer: State of the art and future perspectives. *Animals* **13**: 1-25 <https://doi.org/10.3390/ani13193147>

Zatloukal J, Lorenzova J, Tichy F, Necas A, Kecova H, Kohout P. 2005: Breed and age risk factors for canine mammary tumours. *Acta Vet Brno.* **74**:103–109. [10.1590/1678-5150-PVB-6360](https://doi.org/10.1590/1678-5150-PVB-6360)

Tabela 1: Raças e idade de cadelas com tumores mamários submetidas a mastectomia no período de 2012 a 2022, no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia-MG.

RAÇA	FREQUÊNCIA (%)
Mestiço	169 (48,1%)
Poodle	51(14,5%)
Pinscher	24 (6,8%)
Shih Tzu	22 (6,3%)
Basset Hound	12 (3,4%)
Pitbull	9 (2,6%)
Yorkshire	9 (2,6%)
Dachshund	7 (2,0%)
Maltês	6 (1,7%)
Lhasa Apso	6 (1,7%)
Boxer	5 (1,4%)
Labrador	4 (1,1%)
Cocker Spaniel	4 (1,1%)
Fox Terrier	3 (0,8%)
Dálmata	2 (0,6%)
Beagle	2 (0,6%)
Schnauzer	2 (0,6%)
Rotweiler	1 (0,3%)
Fila	1 (0,3%)
Pastor Alemão	1 (0,3%)
Blue Heeler	1 (0,3%)
Border Collie	1 (0,3%)
Golden Retriever	1 (0,3%)
Bulldog	1 (0,3%)
Pastor Suíço	1 (0,3%)
Não informado	6 (1,7%)
Total	351(100%)
IDADE	
Jovem	1 (0,3%)

Adulta	134 (38,2%)
Idosa	209 (59,5%)
Não informado	7 (2,0%)
Total	351(100%)

Tabela 2: Tipos de mastectomia utilizadas para tratamento cirúrgico de cadelas com tumores mamários, no período de 2012 a 2022, no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia-MG.

TIPO DE MASTECTOMIA	FREQUENCIA (%)
Mastectomia unilateral	202 (60,3%)
Mastectomia simples	24 (7,2%)
Mastectomia regional	16 (4,8%)
Mastectomia bilateral	11 (3,3%)
Lumpectomia	3 (0,9%)
Associação de procedimentos	79 (23,6%)
Total	335
ASSOCIAÇÃO DE PROCEDIMENTOS	
Mastectomia unilateral e mastectomia regional	54 (68,4%)
Mastectomia regional e mastectomia regional	16 (20,3%)
Mastectomia unilateral e mastectomia simples	7 (8,9%)
Mastectomia regional e mastectomia simples	1 (1,3%)
Mastectomia regional e lumpectomia	1 (1,3%)
Total	79 (100%)

Tabela 3: Número de cadelas que desenvolveram novos tumores após a mastectomia, de acordo com a técnica cirúrgica e média do tempo para desenvolvimento da recidiva após tratamento cirúrgico, no período de 2012 a 2022, no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia-MG.

Técnica	Número de novas lesões em glândula mamária remanescente	\bar{x} (meses)
Lumpectomia	2 (4,1%)	5,5

Mastectomia simples	4 (8,2%)	13,8
Mastectomia regional	3 (6,1%)	12,7
Mastectomia unilateral	32 (65,3%)	12,8
Mastectomia bilateral	1 (2,0%)	84
Associação de técnicas	7 (14,3%)	12,7

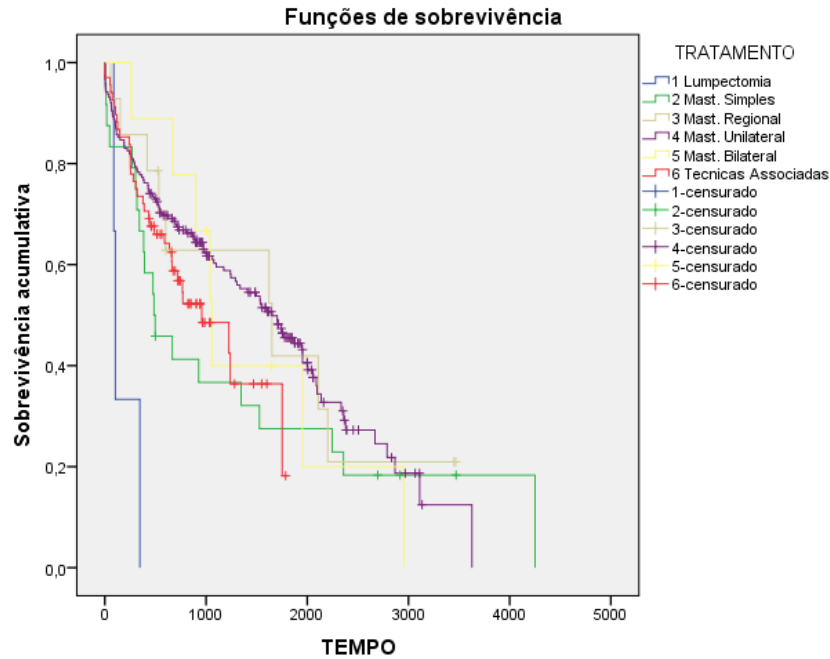


Figura 1: Curva de sobrevivência para cadelas portadoras de carcinomas mamários em função do tipo de mastectomia. A média de sobrevivência global das cadelas submetidas à lumpectomia foi de 179 dias, mastectomia simples foi de 1343 dias, mastectomia regional de 1654, mastectomia unilateral de 1639, mastectomia bilateral de 1464 e associação de técnicas de 999 dias ($p=0,006$).