

Paula Regina Silva Gomide

Neoplasia mamária em cadelas: Aspectos clínico-cirúrgicos

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado
à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, SP,
para obtenção do grau de médico veterinário

Preceptor: Professora Adjunto Cláudia Valéria Seullner Brandão

Botucatu – 2011

Paula Regina Silva Gomide

Neoplasia mamária em cadelas: Aspectos clínico-cirúrgicos

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado
à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, SP,
para obtenção do grau de médico veterinário

Área de Clínica Cirúrgica de Pequenos Animais

Preceptor: Professora Adjunto Cláudia Valéria Seullner Brandão

Coordenadora: Professora Titular Jane Megid

Botucatu – 2011

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: *ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE*

Gomide, Paula Regina Silva.

Neoplasia mamária em cadelas : aspectos clínico-cirúrgicos / Paula Regina
Silva Gomide. – Botucatu : [s.n.], 2011

Trabalho de Conclusão de Curso – Universidade Estadual Paulista,
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

Orientador: Cláudia Valéria Seullner Brandão

Capes: 50500007

1. Cão. 2. Mamas - Câncer. 3. Mastectomia.

Palavras-chave: Cadelas; Mama; Mastectomia; Quimioterapia; Tumor.

GOMIDE, P. R. S. Neoplasia Mamária em Cadelas: Aspectos Clínico-Cirúrgicos. Botucatu, 2011. 20p. Trabalho de conclusão de curso de graduação (Medicina Veterinária, Área de Concentração: Clínica Cirúrgica de Pequenos Animais) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

RESUMO

A oncologia vem apresentando papel de destaque como especialidade na rotina clínica nos últimos anos em Medicina Veterinária. Os tumores das glândulas mamárias são detectados principalmente em cadelas velhas e de meia idade, sejam elas inteiras ou castradas, e os pares de mamas abdominal caudal e inguinal são os mais acometidos apresentando uma porcentagem de até 75% de malignidade. A maioria dos animais com neoplasia mamária é clinicamente saudável no momento do diagnóstico e os tumores podem ser identificados pelos proprietários ou pelo profissional. O exame citológico pode ser realizado, pois é um procedimento fácil e de baixo custo e alguns critérios que podem indicar malignidade são avaliados, porém para se obter o diagnóstico definitivo, é realizada a histopatologia do tecido excisado ou proveniente de biópsia. Os linfonodos regionais são os primeiros a receber a drenagem linfática do tumor. Eles fazem parte do maior risco de metástase regional, enquanto que o pulmão é o mais acometido pela metástase à distância. Determinar o estágio clínico do tumor mamário permite a definição da extensão do tumor. Como consequência, isso permite estabelecer um prognóstico e planejar o tratamento. O tipo de terapia a ser escolhida gera controvérsias visto que há inúmeras opções terapêuticas descritas, mas a intervenção cirúrgica é o tratamento de escolha. Entretanto, nem sempre a remoção cirúrgica é eficaz para tumores malignos, podendo ocorrer recidivas e, para isso, são usados tratamentos auxiliares. O prognóstico dos animais que apresentam neoplasias mamárias depende de diversos fatores, dos quais se destacam: estadiamento, tipo de células neoplásicas e comportamento clínico do tumor, idade e condição clínica do animal, e presença de metástases. Em razão disto, observa-se uma necessidade grande de estudos mais minuciosos com a finalidade de promover maiores informações a respeito dos fatores de risco, prevalência, opções de tratamento e acompanhamento pós tratamento das neoplasias mamárias em cadelas. O objetivo deste estudo foi abordar os aspectos clínicos e cirúrgicos das neoplasias mamárias para um melhor entendimento dessa enfermidade que afeta tão frequentemente as cadelas velhas e de meia idade.

Palavras chave: cadelas, tumor, mama, mastectomia, quimioterapia

GOMIDE, P. R. S. Mammary Neoplasms in Bitches: Clinical and Surgical Aspects. Botucatu, 2011. 20p. Trabalho de conclusão de curso de graduação (Medicina Veterinária, Área de Concentração: Clínica Cirúrgica de Pequenos Animais) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

ABSTRACT

Oncology is presenting an important role in clinical practice as a speciality in recent years in Veterinary Medicine. Mammary gland tumors are detected mainly in old and middle-aged bitches that are sexually intact or spayed and the caudal abdominal and inguinal mammary glands are the most affected and they present a percentage up to 75% of malignancy. The majority of dogs with mammary neoplasms are clinically healthy at the time of diagnosis and the tumors can be identified by the owner or a professional during a routine physical examination. Cytological examination of fine needle aspirates can be performed. This procedure is easy and low cost and some criteria that may indicate malignancy are evaluated, however to obtain a definitive diagnosis is performed histopathology of the excised tissue or from biopsy. Regional lymph nodes are the first lymph node to receive lymphatic drainage from the neoplasm. They are at the highest risk of regional metastasis, while the lung is the most common site for distant metastasis. Determining the clinical stage enables the definition of the extension of the tumor. As a consequence, this allows a prognosis to be established and treatment to be planned. The type of therapy to be chosen incites controversy since there are numerous treatment options described, but the surgery is the chosen treatment. However, surgery is not always effective for malignant tumors, and recurrences may occur and in these cases, auxiliary chemotherapy treatments are used. The prognosis for animals that have mammary tumors depends on several factors, such as: size, stage, type of tumor cells and clinical behavior of the tumor, age and medical condition of the animal, and presence of metastasis. Because of this, more detailed studies are needed based on epidemiological surveys in order to provide more informations about risk factors, prevalence and follow-up after treatment of mammary tumors in female dogs. The aim of this study was to define clinical and surgical aspects of mammary tumor to a better understanding of this disease that affects so often old and middle age bitches.

Key words: bitches, tumor, mamma, mastectomy, chemotherapy

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	1
REVISÃO DE LITERATURA	2
1. Anatomia da glândula mamária	2
2. Etiopatogenia da neoplasia mamária	3
3. Diagnóstico	4
4. Profilaxia	8
5. Tratamento	8
5.1 Cirurgia	9
5.2 Quimioterapia	10
5.3 Inibidores Cox-2	11
5.4 Hormonioterapia	11
5.5 Radioterapia	11
5.6 Tratamento sintomático e controle da dor	11
5.7 Outras Abordagens Terapêuticas	12
6. Prognóstico	12
CONCLUSÃO	13
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	14

INTRODUÇÃO

A oncologia vem apresentando papel de destaque como especialidade na rotina clínica nos últimos anos em Medicina Veterinária e as neoplasias mais comumente encontradas em cadelas são as neoplasias mamárias. Semelhante aos seres humanos, os animais de companhia apresentam maior longevidade atualmente, o que implica em um aumento na probabilidade de desenvolvimento de neoplasias (BRIONES et al., 2002).

Os tumores das glândulas mamárias são detectados principalmente em cadelas velhas e de meia idade, sejam elas inteiras ou castradas (CASSALI et al., 2011).

Segundo Lana et al. (2007), os pares de mamas abdominal caudal e inguinal são os mais acometidos por neoplasias cuja porcentagem de malignidade corresponde a até 75% (HEDLUND, 2008).

O sistema linfático apresenta grande relação com as neoplasias mamárias, pois a disseminação tumoral é determinada, em grande parte, pelas características anatômicas das veias e dos vasos linfáticos que drenam os locais onde se situam os tumores primários. As metástases à distância de tumores mamários acometem preferencialmente o pulmão. Isto ocorre devido ao imenso fluxo de sangue que passa por este órgão e à grande quantidade de capilares, que servem como filtro para os agregados de células tumorais (RUBIN e FARBER, 2002).

O tipo de terapia a ser escolhida gera controvérsias visto que há inúmeras opções terapêuticas descritas (DALECK et al., 1998), mas a intervenção cirúrgica, conhecida como mastectomia, é o tratamento de escolha nos animais portadores de neoplasias mamárias (MISDORP, 2002).

Segundo White (2007), o tipo de cirurgia não influencia no tempo de sobrevida do animal e no tempo de sobrevida livre da neoplasia, entretanto são recomendadas mastectomias amplas com margens efetivas de segurança, alcançadas por meio da remoção de uma ou ambas cadeias mamárias por inteiro, que são as conhecidas como mastectomias radicais (LANA et al., 2007).

Devido à falta de sucesso obtida nas mastectomias em casos de carcinomas inflamatórios, o procedimento cirúrgico deixou de ser indicado nesses casos, sendo substituído por tratamento medicamentoso que apresenta diversos protocolos, incluindo antiinflamatórios não esteroidais, quimioterápicos e antibióticos, com intuito de diminuir os

sinais clínicos presentes e proporcionar alívio da dor (STONE, 2003). O mesmo deve ser feito em casos de animais que são portadores de doença metastática grave (MISDORP, 2002).

Apesar da cirurgia ser o tratamento de eleição, essa nem sempre é eficaz para tumores malignos, podendo ocorrer recidivas, o que é determinado por alguns fatores tais como presença de metástase, tamanho do tumor, tipo histológico e, principalmente, o seu grau de malignidade (DALECK et al., 1998). Para isso são usados tratamentos auxiliares como quimioterapias, utilização de inibidores Cox-2, hormonioterapia, radioterapia e terapia direcionada a alvos moleculares. Cirillo (2008) afirmou que o tratamento quimioterápico auxilia na recuperação aumentando a sobrevida do paciente. A droga a ser utilizada varia de acordo com a classificação histopatológica do tumor, presença de metástases, estado geral do animal e efeitos adversos decorrentes da aplicação do fármaco.

Uma em cada quatro cadelas com neoplasia mamária está sujeita a desenvolver novos nódulos em outras mamas, já que todos os fatores predisponentes do câncer de mama permanecem (CIRILLO, 2008).

Por tratar-se de uma doença quase sempre de comportamento maligno, a importância de um diagnóstico precoce e tratamento adequado faz-se necessária e para isso o estudo de suas características é importante. Em razão disto, observa-se uma necessidade grande de estudos mais minuciosos com a finalidade de promover maiores informações a respeito dos fatores de risco, prevalência, opções terapêuticas e acompanhamento pós tratamento das neoplasias mamárias em cadelas.

O objetivo deste estudo foi abordar os aspectos clínicos e cirúrgicos das neoplasias mamárias para um melhor entendimento dessa enfermidade que afeta tão frequentemente as cadelas velhas e de meia idade.

REVISÃO DA LITERATURA

1. Anatomia da glândula mamária

As glândulas mamárias da cadela são glândulas sudoríparas modificadas de localização subcutânea, que se estendem desde a região axilar até a inguinal e se apresentam dispostas em duas cadeias paralelas, constituídas normalmente por cinco pares de mamas (PEREIRA, 2000).

As mamas na cadela são divididas em torácicas, abdominais e inguinais, sendo que as duas primeiras são subdivididas em craniais e caudais. A drenagem das mamas torácicas

craniais e caudais é realizada pelos linfonodos axilares; das mamas abdominais craniais é realizada pelos linfonodos inguinais, axilares ou podem ser drenadas por ambos, enquanto que as mamas abdominais caudais e as mamas inguinais são drenadas somente pelos linfonodos inguinais (PEREIRA, 2000).

A drenagem de glândulas mamárias neoplásicas pode apresentar alterações que possibilitam a ocorrência da disseminação de células tumorais para outros órgãos (PEREIRA, 2000).

Diferentes artérias suprem a glândula mamária. As glândulas torácicas cranial e caudal recebem suprimento sanguíneo da artéria epigástrica superficial cranial e de ramos das artérias intercostal e torácica lateral. A glândula cranial abdominal é suprida pela artéria epigástrica superficial cranial que se anastomosa com a artéria epigástrica superficial caudal. A glândula abdominal caudal e as glândulas inguinais são supridas pela artéria epigástrica superficial caudal. Essas glândulas também recebem suprimento sanguíneo de pequenos ramos de outras artérias, como a artéria pudenda externa e ramos cutâneos da artéria frênica abdominal. Ramos da artéria pudenda externa e ramos cutâneos da artéria ilíaca circunflexa profunda vão irrigar a glândula inguinal (SLEECKX et al., 2011).

2. Etiopatogenia da Neoplasia Mamária

A estrutura histológica dos tumores mamários possui grande variação em seu tecido. As neoplasias podem ocorrer em células do epitélio dos ductos ou dos alvéolos, células mioepiteliais ou de tecido conjuntivo intersticial (SORENMO, 2009).

A causa exata do câncer mamário ainda permanece desconhecida, mas estudos sugerem uma interação complexa de susceptibilidade genética e fatores circundantes (MISDORP, 2002).

Do ponto de vista genético, as neoplasias mamárias em seres humanos manifestam-se como esporádicas, familiares ou hereditárias. A neoplasia esporádica resulta de mutação cromossômica em indivíduos até então sem pré-disposição à doença. Na forma familiar a doença está presente em dois ou mais indivíduos parentes em primeiro ou segundo grau. Por fim, a forma hereditária é caracterizada por padrão autossômico dominante de transmissão, o que determina alto risco e precocidade etária no diagnóstico (GURGEL et al., 1997).

O componente etiológico hormonal apresenta papel de destaque, e sua influência é observada nos primeiros anos de vida das cadelas (OLIVEIRA e TELLÓ, 2004).

O efeito dos esteróides ovarianos nas cadelas é mediado principalmente por receptores expressos no tecido mamário. Receptores de progesterona e estrógeno estão presentes tanto no tecido normal como no neoplásico, porém a diminuição da expressão dos receptores de estrógeno e progesterona parece ser inversamente correlacionada com um pior prognóstico (CHANG et al., 2009). Entretanto, nem todos os estudos mostram resultados similares, Millanta et al. (2005) não encontraram correlação estatística significativa entre uma menor expressão de receptores de estrógenos e progesterona e um pior prognóstico.

Além das diferenças dos receptores de hormônios esteróides nos tecidos mamários normais e neoplásicos, níveis séricos de hormônios esteróides em cadelas com tumores malignos foram significativamente mais elevados, comparados com cães saudáveis ou cadelas com tumores benignos (QUEIROGA, 2010).

O efeito da pseudociese sobre o desenvolvimento dos tumores mamários caninos ainda é discutido, embora, muito provavelmente, não tenha relação (MORRIS e ROGERS, 1998).

A administração exógena de derivados de progesterona, que são usados para prevenção do cio em cadelas, pode aumentar a incidência de tumores mamários em cadelas, pois induzem o mesmo efeito da progesterona endógena sobre as glândulas mamárias (SORENMO, 2003).

O estado nutricional do animal também é importante na susceptibilidade à neoplasia (MORRIS e ROGERS, 2000). Muitos estudos têm indicado a correlação de lipídios e lipoproteínas com o risco do câncer de mama em mulheres, entretanto essa correlação não foi estabelecida em cadelas (SORENMO, 2003).

Em mulheres obesas, um aumento dos níveis de estrógeno livres circulantes e da produção local de estrógeno pela aromatase pode ser encontrado. Além disso, a leptina pode desempenhar um papel na proliferação das células de câncer de mama (CLEARY, GROSSMANN, 2009). É possível que a obesidade em cães tenha um efeito similar (SLEECKX et al., 2011).

3. Diagnóstico

As neoplasias mamárias caninas apresentam-se normalmente como nódulos circunscritos de tamanhos variados. Podem também estar associadas a ulcerações e reações inflamatórias locais. Aproximadamente 90% destas lesões são detectadas pelo exame clínico (MISDORP et al., 1999).

A maioria dos animais com neoplasia mamária é clinicamente saudável quando o diagnóstico é realizado e os tumores podem ser identificados pelos proprietários ou pelo profissional, no momento do exame clínico de rotina (CASSALI et al., 2011).

Durante a anamnese o profissional deve coletar informações a respeito do histórico médico do animal, ciclo reprodutivo (regularidade de cio, número de partos, castração, uso de hormônioterapia, abortos e histórico de pseudociese), a data aproximada do conhecimento das lesões pelo proprietário e lesões tumorais prévias (CASSALI et al., 2011).

A palpação e a inspeção constituem as duas etapas do exame físico e devem ser observadas a simetria glandular, localização, contorno do tumor, inflamações ou ulcerações, condições corpóreas e dos linfonodos regionais (BARCELOS, 1984).

Segundo Cassali et al. (2011), os animais também podem apresentar sinais não específicos, tais como fadiga, letargia, perda de peso, dispnéia, tosse, linfedema e claudicação, principalmente se a doença metastática estiver presente.

O exame citológico por aspiração com agulha fina pode ser realizado. Este é um procedimento fácil e de baixo custo e alguns critérios que podem indicar malignidade são avaliados (SLEECKX et al., 2011).

O diagnóstico citológico é realizado pela aspiração do tecido tumoral e auxilia na distinção de massas inflamatórias, benignas e malignas. Pode-se fazer também a aspiração de linfonodos para que assim se determine o estágio da doença. Para se obter o diagnóstico definitivo, é realizada a histopatologia do tecido excisado ou proveniente de biópsia (HEDLUND, 2008). Muitas vezes, este exame não se apresenta muito preciso na detecção do tipo histológico dos tumores, pois eles são dificultados pela presença de células não tumorais ou não representativas, devido ao processo inflamatório gerado por algumas neoplasias (CASSALI et al., 2011). Isso é mais comum na citologia. Na histopatologia é muito difícil, especialmente quando realizada a partir da peça cirúrgica. Quando a histopatologia é feita de fragmentos de biópsia, isso pode ocorrer devido a erros na coleta.

Mais recentemente, estudos demonstraram uma melhora na acuracidade do exame citológico. Assim sendo, a citologia pode ser muito útil para diferenciar outras causas do edema da região mamária de neoplasias e diferenciar o tumor mamário canino de tumores não mamários como o mastocitoma. Entretanto, se um tumor é suspeito, a ressecção e o exame histopatológico do tumor são fortemente recomendados (SLEECKX et al., 2011).

Para diagnósticos confiáveis é necessário profundo conhecimento histológico e clínico, pois existe uma grande diversidade de tumores e não existe um comportamento tumoral padrão, sendo assim, o crescimento é, muitas vezes, imprevisível. Cada tipo

histológico identificado tem um comportamento diferente. O prognóstico é definido por meio do estudo clinicopatológico e o mesmo é importantíssimo para a realização de um tratamento correto. Também é útil para investigar novos parâmetros relacionados à sobrevida livre da doença e à sobrevida total (QUEIROGA, 2010).

Estudos imuno-histoquímicos vêm sendo utilizados com sucesso no auxílio do diagnóstico e prognóstico das neoplasias em geral, pois baseiam-se em um método de análise molecular dos tecidos que permite definir o tipo histológico tumoral, principalmente em neoplasias pouco diferenciadas (ZUCCARI et al., 2008).

Os tumores mamários podem ser de diferentes tipos histológicos. A classificação histopatológica do tumor de mama tem como objetivo avaliar a arquitetura e as variações morfológicas do núcleo, enquanto que o grau histológico apresenta uma correlação significativa com a agressividade do tumor (CASSALI et al., 2011).

Os métodos de classificação dos tumores mamários caninos variam consideravelmente. Pode haver discordância sobre os tumores mais comuns, tais como tumores mistos e carcinomas em tumores mistos. Diversas classificações foram propostas, mas o mais amplamente adotado é o de Misdorp et al. (1999), publicado pela AFIP (Instituto de Patologia das Forças Armadas), que abrange cinco grandes grupos. São eles: lesão epitelial não neoplásica, tumores benignos, tumores malignos, sarcomas e outros sarcomas (CASSALI et al., 2011).

Quanto à pesquisa de metástases, os linfonodos regionais são os primeiros a receber a drenagem linfática do tumor, portanto eles fazem parte do maior risco de metástase regional. A biópsia destes linfonodos se tornou padrão nos atendimentos de casos humanos (SLEECKX et al., 2011) e deve ser também realizada em Medicina Veterinária, principalmente quando houver alterações de tamanho, consistência, formato e presença de sensibilidade dolorosa à palpação.

A radiografia de tórax deve ser realizada nas posições ventrodorsal, decúbito lateral esquerdo e lateral direito em todos os animais que apresentam neoplasias mamárias, para poder descartar possíveis metástases em pulmão e linfonodos mediastinais (MISDORP, 2002; LANA et al., 2007). A metástase torácica ocorre em 25% a 50% dos cães com tumores mamários malignos (HEDLUND, 2008).

Atualmente, a tomografia computadorizada é mais utilizada na pesquisa de metástases, pois detecta lesões de aproximadamente um milímetro, enquanto que o exame radiográfico detecta lesões a partir de 5 – 7 milímetros (SLEECKX et al., 2011).

Determinar o estágio clínico do tumor mamário permite a definição da extensão da neoplasia. Como consequência, isso permite estabelecer um prognóstico e planejar o tratamento adequado (CASSALI et al., 2011).

O estadiamento clínico é determinado de acordo com o sistema TNM estabelecido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para tumor mamário canino. Com base neste sistema, o tamanho da lesão primária (T), a extensão de sua disseminação para os linfonodos regionais (N) e a presença ou ausência de metástase (M), deve ser avaliada (CASSALI et al., 2011). O completo estadiamento para tumores mamários pode ser visualizado nas tabelas 1 e 2.

Tabela 1. Estadiamento clínico (TNM) do carcinoma mamário canino (Adaptado de: CASSALI et al., 2011).

Tumor Primário (T)	Linfonodos Regionais (N)
T0 Nenhuma evidência de tumor primário	N0 Sem metástases em linfonodos regionais
T1 Tumor < 3 centímetros	N1 Linfonodo ipsilateral envolvido
a: não aderido	a: não aderido
b: aderido à pele	b: aderido
c: aderido ao músculo	N2 Linfonodo bilateral envolvido
T2 Tumor de 3 a 5 centímetros	a: não aderido
a: não aderido	b: aderido
b: aderido à pele	
c: aderido ao músculo	Metástases distantes (M)
T3 Tumor > 5 centímetros	M0 Sem metástases distantes
a: não aderido	M1 Presença de metástases distantes,
b: aderido à pele	incluindo linfonodos distantes
c: aderido ao músculo	
T4 Tumor de tamanho qualquer (Carcinoma inflamatório)	

Tabela 2: Agrupamento por estágios dos tumores mamários caninos (Adaptado de: CASSALI et al., 2011).

	T	N	M
Estágio I	T1a, b ou c	N0; N1a ou N2a	M0

Estágio II	T0	N1	
	T1a, b ou c	N1	
	T2a, b ou c	N0 ou N1a	M0
Estágio III	Todo T3	Todo N	
	Todo T	Todo Nb	M0
Estágio IV	Todo T	Todo N	M1

De acordo com a classificação descrita por Misdorp et al. (1999), as lesões epiteliais não neoplásicas são subdivididas em hiperplasia epitelial, que compreende a hiperplasia ductal, a hiperplasia lobular e a adenose e lesões de células colunares, que compreendem a alteração de células colunares, a hiperplasia de células colunares e as lesões de células colunares atípicas.

Os tumores benignos são classificados como adenoma, adenoma complexo, fibroadenoma, papiloma ductal e tumor benigno misto.

Os tumores malignos são subdivididos em dois grandes grupos, que são os carcinomas e os tipos especiais de carcinomas. Dentre os carcinomas podemos ter o carcinoma *in situ* (ductal e lobular), o tumor carcinoma misto, carcinoma complexo, carcinoma sólido, carcinoma tubular e o carcinoma papilar. No tipo especial de carcinoma encontramos o carcinoma micropapilar, o carcinoma lobular invasivo, o carcinoma lobular pleomórfico, carcinoma secretório, neoplasia mamária com diferenciação sebácea e o carcinoma anaplástico.

Os sarcomas são classificados como fibrossarcoma, osteossarcoma, carcinossarcoma e sarcoma tumor misto, enquanto que os outros sarcomas são os condrossarcomas puros, lipossarcoma e o hemangiossarcoma.

4. Profilaxia

Cadelas que são esterilizadas antes do primeiro cio apresentam um risco de 0,5% de desenvolver tumores mamários em comparação com as sexualmente intactas. Aquelas que são esterilizadas antes do segundo cio apresentam um risco de 8% e as que são esterilizadas após o segundo cio e antes de dois anos e meio de idade apresentam um risco de 26% (DALECK et al., 1998).

5. Tratamento

A escolha da terapia irá depender do estado clínico do paciente e do estágio em que a doença se apresenta. Como alternativas de tratamento temos a cirurgia, radioterapia, quimioterapia e terapia hormonal (SORENMO, 2003), além de novas opções terapêuticas como a terapia direcionada a alvos moleculares.

5.1 Cirurgia

A remoção cirúrgica completa dos tumores localizados, sem envolvimento metastático, é o procedimento terapêutico com a maior probabilidade de cura. A excisão cirúrgica permite a realização do exame histopatológico, aumenta o tempo de sobrevivência e qualidade de vida do paciente.

A cirurgia representa o padrão-ouro em termos de tratamento para a maioria dos tipos de tumores mamários caninos, exceto pelos inoperáveis tais como na doença metastática ou carcinoma inflamatório (SLEECKX et al., 2011).

A escolha da técnica cirúrgica a ser utilizada irá depender do tamanho, localização e consistência do tumor, além do estado clínico do paciente (HEDLUND, 2008). Os procedimentos para a excisão cirúrgica são: nodulectomia - consiste na remoção da massa tumoral com uma margem de tecido mamário circundante; mamectomia - retirada completa de apenas uma mama; mastectomia regional - remoção da glândula afetada e das glândulas circundantes e mastectomia radical - remoção de uma ou ambas as cadeias mamárias por inteiro.

É importante garantir a excisão cirúrgica da lesão e de todo o tecido interposto entre a glândula mamária e a drenagem linfática (CASSALI et al., 2011).

Para Lana et al. (2007), a mastectomia radical é favorável pois esta técnica remove todos os tumores, inclusive os ocultos e ainda diminui o risco de novos tumores mamários por reduzir a quantidade deste tecido, portanto, é considerada mais eficiente.

As técnicas convencionais de mastectomia descritas baseiam-se na divulsão/dissecção romba para a total remoção do tecido mamário. Minto et al. (2006) realizaram um estudo em cadelas acometidas por neoplasia mamária, no qual comparou as técnicas de mastectomia unilateral por divulsão romba e mastectomia unilateral por tração vertical, que consiste em remover o tecido mamário através do arrancamento do mesmo. Os resultados mostraram que a remoção por tração vertical apresenta vantagem de redução no sangramento durante o procedimento cirúrgico, sem proporcionar maior incidência de dor.

A excisão cirúrgica pode ser curativa em cães com estágio 1 da doença, que apresentam tumores pequenos e carcinomas não invasivos e bem diferenciados. Cães que apresentam tumores grandes e de alto grau, com maior chance de desenvolvimento metastático podem se beneficiar de terapia adicional (CASSALI et al., 2011).

O sistema linfático é considerado a principal via para metástases de tumores malignos da glândula mamária em cães. A cirurgia para tumores mamários implica na remoção do tumor e dos linfonodos associados à drenagem linfática das glândulas acometidas. É importante que o cirurgião tenha conhecimento sobre a drenagem linfática dos tumores, para a excisão cirúrgica ser realizada de forma adequada e um prognóstico preciso seja determinado (CASSALI et al., 2011).

5.2 Quimioterapia

A quimioterapia vem sendo usada em cães com tumores malignos como uma terapia adjuvante ou neoadjuvante (DALECK et al., 1998).

Diversos protocolos são descritos em literatura, porém os mais comumente utilizados são o uso da doxorrubicina associada com ciclofosfamida ou o uso de cisplatina ou carboplatina como drogas únicas, porém mais estudos devem ser realizados para determinar um protocolo eficiente para tumores mamários caninos (CASSALI et al., 2011).

O efeito citotóxico da quimioterapia não é seletivo às células neoplásicas, atingindo também outras células do organismo, tendo como principal alvo, tecidos com alta taxa de reposição, como pele, epitélio intestinal e medula óssea (SORENMO, 2003). A toxicidade ocasionada pela quimioterapia convencional pode, a nível hematológico periférico, acarretar diminuição no número de glóbulos brancos, trombocitopenia e anemia. Na medula óssea a agressão se traduz por destruição das células dos compartimentos de multiplicação e maturação celular, bem como de células maduras funcionais podendo também, ocorrer destruição das células tronco (DALECK et al., 1998).

Karayannopoulou et al. (2001) realizou um estudo utilizando a quimioterapia como tratamento adjuvante em cadelas que foram submetidas ao procedimento cirúrgico para a retirada dos tumores. Foi observado que nos animais que não receberam o quimioterápico a taxa de óbito foi alta devido ao desenvolvimento de metástases pulmonares em um período menor que dois anos, chegando a 71,4% dos animais, enquanto que nos que realizaram a terapia adjuvante à cirurgia, nenhum caso de metástase pulmonar foi detectado no mesmo período. Esses resultados mostram que a quimioterapia adjuvante à cirurgia é positiva,

aumentando o tempo de sobrevida dos animais que realizaram a mastectomia. Outro fato observado neste estudo foi a boa tolerância dos animais aos quimioterápicos 5-fluorouracil e ciclofosfamida utilizados associadamente.

5.3 Inibidores Cox-2

O aumento da expressão de Cox-2 no tumor mamário tem sido associado com tumores mais agressivos e um pior prognóstico (CASSALI et al., 2011). Estudos demonstraram grande expressão de Cox-2 em carcinomas inflamatórios e pacientes com esse tipo de tumor foram submetidos ao tratamento com piroxicam e foi relatado uma melhora na condição clínica e um aumento da sobrevida do animal.

O uso de inibidores da Cox-2 deve ser adotado após análise imunohistoquímica e a confirmação da expressão de Cox-2 aumentada (SLEECKX et al., 2011).

5.4 Hormonioterapia

Diferentes hormonioterapias são conhecidas na medicina humana. Alguns estudos relataram uma eficiência de quase 100% na utilização da hormonioterapia para o tratamento do câncer de mama hormônio-dependente (SLEECKX et al., 2011).

A presença de receptores hormonais em tumores mamários de cadelas sugere que a terapia hormonal pode ser uma alternativa de tratamento para esta espécie, como é o caso na medicina humana. É necessário evidenciar o benefício da terapia antiestrogênica em medicina veterinária, realizando estudos utilizando metodologia adequada e acompanhamento clínico (CASSALI et al., 2011).

5.5 Radioterapia

O uso de radiação em cadelas pode ser um adjuvante pré ou pós-operatório e deve ser considerado quando não é possível realizar completa ressecção de um tumor. Entretanto, esta terapia ainda não está muito bem definida na espécie canina (WITHROW, 2007).

5.6 Tratamento sintomático e controle da dor

O câncer está associado à intensa dor em pacientes com a doença avançada. A invasão dos tecidos e conseqüente lise celular resultam em dor aguda, entretanto, a dor crônica, comumente presente, pode ser atribuída a outros fatores como lesões causadas pela própria doença ou tratamento (FUKSHANSKY et al., 2005).

Os animais acometidos por metástases são tratados de maneira sintomática, com o objetivo de proporcionar melhor qualidade de vida a este paciente, aliviando a dor e sinais de alterações respiratórias como dispnéia, tosse e efusão pleural (SORENMO, 2003).

Drogas como antiinflamatórios não esteroidais são recomendadas em pacientes que apresentam dor leve; as síndromes neuropáticas podem ser tratadas com adjuvantes, tais como anticonvulsivantes ou antidepressivos. Em pacientes com dor leve a moderada, é indicado o uso de opióides fracos, como codeína e tramadol; em dor moderada a severa, deve-se considerar o uso de opióides mais fortes como morfina, hidromorfina, e fentanil (FUKSHANSKY et al., 2005).

5.7 Outras abordagens terapêuticas

Dentre outras modalidades terapêuticas existentes tanto na medicina humana quanto em medicina veterinária, tem-se destacado a Terapia Direcionada a Alvos Moleculares. Essas drogas são desenvolvidas a partir do conhecimento de moléculas envolvidas em caminhos específicos que proporcionam o crescimento e a progressão da neoplasia (DA COSTA, CROCAMO, 2008). A terapia direcionada a alvos moleculares específicos é dividida em dois grupos. O primeiro deles é a terapia funcional, que compreende as drogas com mecanismo de ação em passagens bioquímicas específicas presentes em células neoplásicas. O segundo grupo é a terapia fenotípica, que inclui drogas direcionadas para alvos fenotípicos específicos presente em células tumorais e subdividem-se em anticorpos monoclonais, imunotoxinas e imunoconjugados (ANELLI, CUBERO, 2004).

6. Prognóstico

O prognóstico dos animais portadores de tumores de mama é dependente de inúmeros fatores, dos quais se destacam: estadiamento, tipo histológico e o seu grau de malignidade, comportamento clínico do tumor, idade e condição clínica do animal (SORENMO, 2003).

O tamanho do tumor é considerado um fator prognóstico diferente para o câncer mamário em cadelas. Tumores medindo 3 centímetros ou menos são significativamente

correlacionados com melhores prognósticos comparados com tumores maiores. Esse parâmetro pode ser facilmente obtido e deve ser considerado no momento de se decidir sobre a terapia complementar. (CASSALI et al., 2011).

A avaliação dos linfonodos regionais tem um maior impacto na sobrevida dos cães com neoplasia mamária. Animais com metástase em linfonodo regional exibem um significativo decréscimo na expectativa de sobrevida comparado com indivíduos que foram negativos para linfonodos metastáticos (CLEARY, GROSSMANN, 2009).

A presença de metástases distantes resulta em pior prognóstico quando comparado com fêmeas que apresentam disseminação para linfonodos regionais (CASSALI et al., 2011).

Quanto ao comportamento clínico do tumor é importante que se defina o grau de malignidade, pois esse está diretamente relacionado com o prognóstico do animal (SORENMO, 2009).

Um estudo recente mostrou uma diferença quanto ao diagnóstico de tumores benignos e malignos de acordo com a idade das cadelas. Animais portadores de tumores benignos apresentaram uma média de idade de 8,5 anos, enquanto que para os portadores de tumores malignos essa média foi de 9,5 anos (SORENMO et al., 2009).

CONCLUSÃO

Como os tumores mamários caninos representam cerca de 50% dos tumores encontrados na rotina clínica, eles são uma grande ameaça à saúde dos cães. Sabe-se que a prevenção mais eficaz é a realização da ovariosalpingohisterectomia eletiva em uma idade precoce e que o tratamento cirúrgico é o mais efetivo em cadelas com tumor de mama quando realizado em tempo hábil de proporcionar a cura do animal. As terapias adjuvantes devem ser instituídas quando a cura não é alcançada somente pelo tratamento cirúrgico, ou mesmo em cirurgias potencialmente curativas, porém que apresentem tumores com alto grau de malignidade. Fármacos como antiinflamatórios não esteroidais e opióides, que auxiliam no controle da dor e melhoram o bem estar do animal devem ser sempre administrados. É muito importante fazer o diagnóstico correto quanto ao tipo histológico do tumor e ter conhecimento sobre o estadiamento clínico do tumor, para se estabelecer um plano de tratamento adequado para cada caso, proporcionando uma melhora na qualidade de vida e um aumento na taxa de sobrevida do animal.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

- ANELLI, A., CUBERO, D. I. G. Terapia Antineoplásica Direcionada a Alvos Moleculares. In: Rev. Prática Hospitalar, no 34, 2004, disponível em <http://www.praticahospitalar.com.br/pratica%2034/pdfs/mat%2002.pdf>.
- BARCELLOS, J.M. Citopatologia mamária. In: MONTORO, A.F. Mastologia. São Paulo: Savier, 1984. p. 43-9.
- BRIONES, F., CALDERON, M., MUNOZ, J. et al. El Anticuerpo monoclonal Ki-67 como elemento de valor doagnóstico y prognóstico en neoplasias mamarias caninas. Rev. chil. anat. vol.20, no.2, p.165-168, 2002.
- CASSALI, G. D. et al. Consensus of the Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine Mammary Tumors. Braz. J. Vet. Pathol., 2011. p. 153-180.
- CHANG, C. C. et al. Evaluation of Hormone Receptor Expression for Use in Predicting Survival of Female Dogs With Malignant Mammary Tumors. J. Am. Vet. Med. Assoc. no 235, p. 391-396. 2009.
- CIRILLO, J. V. Tratamento Quimioterápico das Neoplasias Mamárias em Cadelas e Gatas. In: Rev. Inst. Ciênc. Saúde. 26(3). p. 325-7. 2008.
- CLEARY M. P., GROSSMANN, M. E. Minireview. Obesity and Breast Cancer: the Estrogen Connection. Endocrinology, no 150, p. 2537-2542. 2009.
- DA COSTA, M. A. D. L., CROCAMO, S. Terapia Alvo-Molecular no Câncer de Mama. In: Rev. Prática Hospitalar, no 59, 2008, disponível em <http://www.praticahospitalar.com.br/pratica%2059/pdf/09.pdf>.
- DALECK, C. R. et al. Aspectos Clínico e Cirúrgicos do Tumor Mamário Canino. Cienc. Rural vol.28 no.1 Santa Maria Jan./Mar. 1998.
- FUKSHANSKY, M. et al. The Role of Opioids in Cancer Pain. Management. Pain Practice, v.5, n.1, p. 43-54, 2005.
- GURGEL, M.S.C. et al. Influência da história familiar na evolução do câncer de mama. Rev. Bras. Mastol., v.7, p. 51-7, 1997.
- HEDLUND, C.S. Cirurgia dos Sistemas Reprodutivo e Genital. In: FOSSUM, T.W. Cirurgia de Pequenos Animais. 3 ed. Rio de Janeiro: Mosby, 2008. p. 702-774.
- KARAYANNOPOULOU, M. et al. Adjuvant Post-operative Chemotherapy in Bitches with Mammary Cancer. Journal of Veterinary Medicine Series A, v. 48, n. 2, p. 85-96, 2001.
- LANA, S.E; RUTTEMAN, G.R.; WITHROW, S.L. Tumors of the Mammary Gland. In: Small animal clinical oncology. 4th ed. Missouri: Saunders Elsevier, 2007. p. 619-636.
- MILLANTA, F. et al. Comparison of Steroid Receptor Expression in Normal, Dysplastic, and Neoplastic Canine and Feline Mammary Tissues. Rev. Vet. Sci. no 79, p. 225-322. 2005.

- MINTO, B.W. et al. Avaliação da analgesia pós-operatória entre a técnica convencional de mastectomia com a tração vertical em cadelas. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v.58, supl.2, p.4, 2006.
- MISDORP, W., ELSE, R.W., HELLMEN, E., et al. Definitions and explanatory notes. In: __. WHO histological classification of mammary tumors of the dog and cat. Washington: Armed Forces Institute of Pathology. 1999. cap. 3, p. 18-27.
- MISDORP, W. Tumors of the mammary gland. In: MEUTEN, D.J. Tumors in Domestic animals. 4th ed. Blackwell, 2002. p. 575-588.
- MORRIS, J.G., ROGERS, Q.R. Nutricion of healthy dogs and cats in various stages of adult life. In: OLIVEIRA, L.O.; TELLÓ. Tratamentos de Neoplasias. In: TELLÓ et al. O uso da corrente elétrica no tratamento do câncer. Porto Alegre: EDIPUCRS, 2004. p. 41-61.
- PEREIRA, C. P. et al. Estudo anatômico comparativo da vascularização linfática mamária em cadelas sadias e acometidas por neoplasias. *Brazilian Journal of Morphology Sciece*, v. 17, n. 490, p. 135, 2000.
- QUEIROGA, F. L. P. G. Tumores mamários da cadela: Estudo de fatores biológicos e da sua implicação clínica e prognostica, 2010. Disponível em: <http://www.gpeari.mctes.pt/archive/resumos/resumo_166616.pdf>. Acesso em: 01 de abril de 2010.
- RUBIN, E., FARBER, J.L. Neoplasia. In: __. Patologia. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2002. cap.5, p. 152-209.
- SLEECKX, N. et al. Canine Mammary Tumors, an Overview. *Reprod. Dom. Anim.* doi: 10.1111/j.1439-0531. 2011.
- SORENMO, K. Canine Mammary tumors. *The Veterinary Clinics of North America. Small animal practice*, v. 33, p. 573-596, 2003.
- SORENMO K, et al. Canine mammary gland tumours; a histological continuum from benign to malignant; clinical and histopathological evidence. *Vet. Comp.Oncol.*, v. 7, p. 162-172, 2009.
- STONE, E.A. Neoplasias da glândula mamária. In: BIRCHARD, S.J; SHERDING, R.G. Manual Saunders- Clínica de pequenos animais. 2ª ed. São Paulo: Roca, 2003. p.246-- 249.
- WITHROW, S.J. Surgical oncology. In: WITHROW, S.J.; MACEWEN, E.G. Small animal clinical oncology. 4th ed. Missouri: Saunders Elsevier, 2007. p. 157-162.
- WHITE, R.A.S. Tratamento cirúrgico de distúrbios cutâneos específicos. In: SLATER, D. Manual de cirurgia de pequenos animais. 3 ed. Barueri: Manole, 2007. p. 339-355.
- ZUCCARI, D. A. P. C. et al. Fatores prognósticos e preditivos nas neoplasias mamárias: Importância dos marcadores imuno-histoquímicos nas espécies humana e canina – estudo comparativo. *Arq. Ciênc. Saúde out/dez*; 15(4): p. 189-198. 2008.