

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 01/09/2022.

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – UNESP
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**SOBREVIDA DE CADELAS COM CARCINOMA MAMÁRIO
SUBMETIDAS À MASTECTOMIA ACOMPANHADA OU NÃO
DA ADMINISTRAÇÃO DE CARPROFENO**

Bruna Fernanda Firmo
Médica Veterinária

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – UNESP
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**SOBREVIDA DE CADELAS COM CARCINOMA MAMÁRIO
SUBMETIDAS À MASTECTOMIA ACOMPANHADA OU NÃO
DA ADMINISTRAÇÃO DE CARPROFENO**

Bruna Fernanda Firmo

Orientador: Prof. Dr. Andriago Barboza De Nardi

Coorientador: Prof. Dr. Geovanni Dantas Cassali

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp, Câmpus de Jaboticabal, como parte das exigências para a obtenção do título de Doutora em Cirurgia Veterinária.

2020

FICHA CATALOGRÁFICA

F525s	Firmo, Bruna Fernanda Sobrevida de cadelas com carcinoma mamário submetidas à mastectomia acompanhada ou não da administração de carprofeno / Bruna Fernanda Firmo. -- Jaboticabal, 2020 70 p. : fotos Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal Orientador: Andriago Barboza De Nardi Coorientador: Geovanni Dantas Cassali 1. Câncer. 2. Oncologia. 3. Agentes antiinflamatórios não esteróides. 4. Agentes anti-inflamatórios. 5. Mamas Câncer. I. Título.
-------	--

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Jaboticabal



CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: SOBREVIDA DE CADELAS COM CARCINOMAS MAMÁRIO SUBMETIDAS À MASTECTOMIA ACOMPANHADA OU NÃO DA ADMINISTRAÇÃO DE CARPROFENO

AUTORA: BRUNA FERNANDA FIRMO

ORIENTADOR: ANDRIGO BARBOZA DE NARDI

COORIENTADOR: GEOVANNI DANTAS CASSALI

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em CIRURGIA VETERINÁRIA, pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. ANDRIGO BARBOZA DE NARDI

Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV / UNESP - Jaboticabal

Andrigo Barboza de Nardi

Prof. Dr. RAFAEL RICARDO HUPPES

Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / UNICESUMAR - Maringá/PR

(VIDEOCONFERÊNCIA)

Andrigo Barboza de Nardi

Prof. Dr. BRUNO WATANABE MINTO

Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV / UNESP - Jaboticabal

(VIDEOCONFERÊNCIA)

Andrigo Barboza de Nardi

Profa. Dra. GIOVANNA ROSSI VARALLO

Centro Universitário do Centro Norte-UNORP / São José do Rio Preto/SP

(VIDEOCONFERÊNCIA)

Andrigo Barboza de Nardi

Profa. Dra. LIZANDRA AMOROSO

Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal / FCAV / UNESP - Jaboticabal

(VIDEOCONFERÊNCIA)

Andrigo Barboza de Nardi

Jaboticabal, 01 de setembro de 2020

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

BRUNA FERNANDA FIRMO – nascida no dia 19 de outubro de 1989, natural de Jundiaí – SP. Graduada no curso de Medicina Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - UNESP – Botucatu (2008-2012). Durante a graduação, desenvolveu: dois projetos de iniciação científica, sob orientação do Prof. José Ricardo de Carvalho, na área de anatomia, e da Profa. Noeme Sousa Rocha, na área de patologia veterinária; Desenvolveu projeto de extensão sob orientação do Prof. Stelio Pacca Loureiro Luna; foi representante discente do conselho do Departamento de Cirurgia Veterinária da FMVZ – UNESP – Câmpus de Botucatu; membro da diretoria, vice-presidente e presidente do Grupo de Estudos em Pequenos Animais (GEPA); um dos cursos organizados durante a graduação recebeu prêmio de melhor curso, durante a XXV Semana de Estudos Agropecuários e Florestais de Botucatu (SEAB); embaixadora do Projeto Universidades PremierPet (2009-2011), recebeu prêmio de embaixadora suprema (2011). Especialização em Oncologia Veterinária pelo Instituto Bioethicus (2012-2014), recebeu título de melhor aluna (2014). Residente em Cirurgia de Pequenos Animais da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - UNESP - Botucatu (2013-2015), sendo representante discente da congregação da FMVZ – UNESP – Câmpus de Botucatu. Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Veterinária – FCAV – UNESP de Jaboticabal (2015 – 2016), sob orientação do Prof. Dr. Andrigo Barboza De Nardi. Em um dos trabalhos apresentados durante o período, recebeu prêmio de 2º melhor trabalho científico no III Curso e I Simpósio Internacional de Cirurgia Reconstructiva em Cães e Gatos (2015). Aprovada pelo Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Veterinária – FCAV/UNESP de Jaboticabal (2016), para o doutorado, sob orientação do Prof. Dr. Andrigo Barboza De Nardi. Palestras e aulas foram ministradas, durante o período de residência, mestrado, e doutorado, abordando temas relacionados às áreas de Cirurgia de Pequenos Animais e de Oncologia Veterinária. Participou do atendimento no Serviço de Oncologia Veterinária do Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel” da FCAV/UNESP de Jaboticabal, sob a orientação do Prof. Dr. Andrigo Barboza De Nardi. Foi “Visiting Scholar” na University of North Carolina em Chapel Hill (Carolina do Norte - Estados Unidos) financiada pelo Programa de Doutorado Sanduíche (PDSE/CAPES), orientada pelo Prof. Stephen D. Hursting.

EPIÍGRAFE

“Você não consegue ligar os pontos olhando para frente; você só consegue ligá-los olhando para trás. Então você tem que confiar que os pontos se ligarão algum dia no futuro. Você tem que confiar em algo – seu instinto, destino, vida, carma, o que for. Esta abordagem nunca me desapontou, e fez toda diferença na minha vida.”

-Steve Jobs

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos que tornaram possível sua realização, apesar das dificuldades no caminho. Além disso, tornaram essa fase prazerosa e motivadora.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus pela oportunidade de evoluir e pela força conferida a mim para suportar todas as dificuldades encontradas nessa estrada da vida.

À minha família, meu namorado Thiago Henrique Cozzi e aos meus filhos de quatro patas, Sofia e Sheep.

Aos professores da faculdade e da vida, que me ensinaram o que eu sei hoje. Profissionalmente desde a graduação em Botucatu, cada professor com sua contribuição singular, e os diversos profissionais que conheci pelo Brasil durante os estágios obrigatórios e extracurriculares. Em especial ao Prof. Bruno Watanabe Minto, por me apresentar a Cirurgia Veterinária e guiar meus passos e me apresentar ao meu atual orientador. Pessoalmente, as pessoas que conheci que mudaram minha vida, vieram na forma de colegas de turma e de trabalho, estagiários, professores, entre outros, e tem um lugar cativo em meu coração.

Aos professores, colegas e amigos do Serviço de Oncologia Veterinária (SOV). Todos que me apoiaram nos momentos de dificuldades e transmitiram sem restrições seus conhecimentos durante a rotina e discussões clínicas.

Ao Serviço de Obstetrícia, aos professores, às residentes e aos funcionários, que não mediram esforços para abarcar o projeto e torná-lo possível.

À Profa. Marília Gabriele Prado Albuquerque Ferreira e ao Prof. Antonio Sergio Ferraud pelo auxílio na análise estatística do projeto.

À todos os envolvidos no Hospital Veterinário Governador Laudo Natel da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV), funcionários, técnicos, residentes, pós-graduandos e professores pela oportunidade de trabalhar em equipe e aprender diariamente.

À Universidade Estadual Paulista (UNESP), que tanto em Botucatu quanto em Jaboticabal tornaram-se um pedaço da minha casa, sendo minha segunda e terceira casa.

Aos amigos, colegas de trabalho e professores incríveis que tive a oportunidade de conhecer durante o “doutorado sanduiche” na University of North Carolina em Chapel Hill (Carolina do Norte - Estados Unidos), a qual foi minha quarta casa, sendo todos os que participaram dessa experiência paciente e acolhedor durante 6 meses do período de meu doutorado. Agradeço também todos os envolvidos pela minha experiência no exterior: Primeiramente o Dr. Lucas Campos de Sá Rodrigues, o qual foi fundamental para me encaminhar à universidade e proporcionou a equipe de projeto no qual eu fiz parte; o meu orientador no exterior, Prof. Stephen David Hursting, o qual não mediu esforços para proporcionar estrutura e material do projeto de pesquisa, além do acolhimento no departamento; a Dra. Barbara J. Davis, a qual não mediu esforços para dar suporte ao projeto de pesquisa; o Michael Francis Coleman, o qual deu todo suporte e parceria para me qualificar para executar o projeto de pesquisa; a Erika T. Rezeli, a qual deu todo suporte possível para auxiliar minhas obrigações perante ao laboratório, ao departamento e à universidade; a toda equipe de laboratório, o qual me fizeram sentir acolhida desde o primeiro dia ao último.

Ao programa de Pós-graduação em Cirurgia Veterinária da FCAV da UNESP – Câmpus de Jaboticabal, por ter me acolhido nesta etapa da minha vida profissional. Em especial aos funcionários da Seção de Pós-graduação Diego Henrique Mafra pela eficiência, auxílio e paciência durante todo o período.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001, o qual financiou minha bolsa de doutorado no país e através do Programa de Doutorado Sanduíche (PDSE/CAPES), financiou minha bolsa durante meu período no exterior durante o doutorado.

À Professora Paola Castro Moraes e a Professor André de Mattos Faro pela contribuição feita no momento do exame geral de qualificação. Assim como ao Prof. Dr. Rafael Ricardo Huppes, Profa. Dra. Giovanna Rossi Varallo, Prof. Dr. Bruno Watanabe Minto e a Profa. Ass. Dra. Lizandra Amoroso pela preciosa avaliação e contribuição realizada no momento da defesa da tese de doutorado.

Ao meu co-orientador, o Professor Geovanni Dantas Cassali, por todo auxílio dado a mim e ao projeto.

Ao meu orientador, o Professor Andriago Barboza De Nardi, pela orientação, por ter confiado e me incentivado mesmo nos momentos mais difíceis. Obrigada pela paciência, compreensão, amizade e ensinamentos.

À todos que de alguma forma contribuíram para que eu ingressasse nesta nova etapa e para que eu a concluísse.

Por fim, agradeço ao Ronald Glanzmann e Alexandre Bragard, por confiarem em mim e darem oportunidade a mim quando precisei.

SUMÁRIO

	Página
CERTIFICADO DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO ANIMAL (CEUA)	ii
FORMA DE APRESENTAÇÃO DA TESE DE DOUTORADO	iii
RESUMO	v
ABSTRACT	vi
LISTA DE QUADROS	vi
LISTA DE FIGURAS	viii
CAPITULO 1 - Considerações gerais	1
Introdução	2
Objetivo	2
Bioquímica da cicloxigenase-2 (COX-2) na atividade oncogênica	2
Revisão de literatura dos neoplasmas mamários	5
Aspectos gerais	5
Cicloxigenase-2 (COX-2)	6
Apresentação clínica	7
Fatores de risco	8
Fatores prognósticos e preditivos	11
Diagnóstico	15
Estadiamento	16
Tratamento	16
Prognóstico	21
Recomendações	21
Referências	21
CAPITULO 2 – Sobrevida de cadelas com carcinoma mamário submetidas à mastectomia acompanhada ou não da administração de carprofeno	31
Resumo	31
Introdução	32
Material e Métodos	33
Resultados	34
Discussão	39
Conclusão.....	44
Referências	44
APÊNDICE	49
Apêndice A	50
Apêndice B.....	52
Apêndice C	53

CERTIFICADO DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO ANIMAL (CEUA)



CEUA – COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

CERTIFICADO

Certificamos que o projeto intitulado “Sobrevida de cadelas com carcinomas mamário submetidas à mastectomia acompanhada ou não da administração de carprofeno”, protocolo nº 1589/17, sob a responsabilidade do Prof. Dr. Andrigo Barboza de Nardi, que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao Filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da lei nº 11.794, de 08 de outubro de 2008, no decreto 6.899, de 15 de junho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA), da FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS, UNESP - CÂMPUS DE JABOTICABAL-SP, em reunião ordinária de 02 de fevereiro de 2017.

Vigência do Projeto	01/03/2017 a 30/04/2019
Espécie / Linhagem	Canina (Cão)
Nº de animais	20
Peso / Idade	15 kg
Sexo	Fêmeas
Origem	Rotina do Hospital Veterinário "Governador Laudo Natel" – FCAV-Unesp.

Jaboticabal, 02 de fevereiro de 2016.


Prof.ª Dr.ª Lizandra Amoroso
 Coordenadora – CEUA

FORMA DE APRESENTAÇÃO DA TESE DE DOUTORADO

Seguindo as orientações das normas para elaboração de dissertação e tese dos programas de pós graduação, da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, UNESP.

De acordo com a normatização (item 1.3.2.2, página 12-15), a apresentação foi organizada na forma de capítulos.

SOBREVIDA DE CADELAS COM CARCINOMA MAMÁRIO SUBMETIDAS À MASTECTOMIA ACOMPANHADA OU NÃO DA ADMINISTRAÇÃO DE CARPROFENO.

RESUMO – Mecanismos associados à promoção tumoral, como aumento da angiogênese, inibição da apoptose, modulação da resposta imune, maior capacidade de invasão e ocorrência de metástases, têm sido propostos para explicar as consequências da super expressão de cicloxigenase-2 (COX-2) nas células neoplásicas. Em virtude da relação da COX-2 com o desenvolvimento do câncer, o objetivo deste trabalho foi avaliar a sobrevida de cadelas com carcinoma mamário, em estadiamento avançado (T3N0-1M0), submetidas à mastectomia acompanhada ou não da administração de carprofeno, bem como a tolerância ao tratamento. Para a realização deste estudo foram selecionadas 20 cadelas com carcinoma mamário, em estágio III e IV, provenientes da rotina do Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel” da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista, Campus de Jaboticabal. Em 6 meses de acompanhamento, no grupo controle foram observados dois óbitos, os quais tiveram tempo de sobrevida de 110 e 178 dias, enquanto no grupo tratado, foram observados dois óbitos, os quais tiveram tempo de sobrevida de 87 e 133 dias. Em relação ao tempo livre de doença, observou-se surgimento de nódulos em outros órgãos, no grupo controle em cinco pacientes, sendo com 60 (na pele), 150 (no fígado e nos pulmões) e 180 dias (no baço, fígado e linfonodo esternal cranial), enquanto no grupo tratado em três pacientes, sendo com 60 (na pele), 90 (no pulmão), 120 (no baço), e 180 dias (no pulmão). As pacientes apresentaram 79 nódulos mamários, entre os quais foram observados 100 diagnósticos histopatológicos (variando de 1 a 11 por paciente). A expressão geral de COX-2 foi de 70% (grupo controle = 80% e grupo tratado = 60%; estadiamento IV = 100% e estadiamento III = 50%). Pela análise de correspondência múltipla, houve associação entre pacientes que apresentaram carcinoma grau I e ausência de expressão de COX-2 ($p=1$). Pacientes que apresentaram sobrevida entre 6 e 12 meses foram associadas àquelas com a apresentação de nódulo único e com tumores de índice mitótico intermediário (entre 9 e 16 figuras de mitose em 10 CGA) ($p=1$). Pelo teste qui-quadrado, observou-se que o parâmetro índice mitótico analisado no exame histopatológico pode ser capaz de segregar grupos de sobrevida ($p=0,06$). nenhuma paciente teve efeitos colaterais graves, os quais indicassem a interrupção do tratamento. A expressão de COX-2 identificada na maioria das pacientes (70%) suporta a indicação da terapia anti-inflamatória em neoplasmas mamários caninos. A incorporação de biomarcadores na tomada de decisão clínica é cada vez mais importante na oncologia veterinária, para praticar a terapia individualizada, e assim, prever os pacientes que irão ou não responder ao tratamento. Além disso, o uso do carprofeno foi seguro para a utilização por períodos prolongados (90 dias) em cães.

Palavras-chave: câncer, cicloxigenase, oncologia, neoplasias mamárias, tratamento, sobrevida.

SURVIVAL OF BITCHES WITH MAMMARY CARCINOMA UNDERGOING MASTECTOMY WITH OR WITHOUT CARPROFEN TREATMENT

ABSTRACT – Mechanisms associated with tumor promotion such as increased angiogenesis, inhibition of apoptosis, modulation of the immune response, increased invasiveness, and metastasis have been proposed to explain consequences of the overexpression of cyclooxygenase-2 (COX-2) in neoplastic cells. Due to the relationship between COX-2 and the development of cancer, the goal of this study was to evaluate survival of bitches with mammary carcinomas in advanced stage (T3N0-1M0) submitted to mastectomy with or without carprofen administration, as well the tolerance of the treatment. For this study, 20 female dogs with stage III and IV mammary carcinoma were selected from the routine of the Veterinary Hospital "Governador Laudo Natel" of the Faculty of Agrarian and Veterinary Sciences of the Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal. In 6 months of follow-up, two deaths were observed in the control group, which had a survival time of 110 and 178 days, while in the treated group, two deaths were observed, which had a survival time of 87 and 133 days. Regarding disease-free time, nodules on organs were observed in the control group in five patients, with 60 (on the skin), 150 (in the liver and lungs), and 180 days (in the spleen, liver and cranial sternal lymph node), while in the group treated were observed in three patients, with 60 (on skin), 90 (in the lungs), 120 (in the spleen), and 180 days (in the lung). The patients had 79 nodules, among which 100 histopathological diagnoses (ranging from 1 to 11 per patient). The general expression of COX-2 was 70% (control group = 80% and treated group = 60%; stage IV = 100% and stage III = 50%). By the multiple correspondence analysis, there was an association between patients whose presented grade I carcinoma with absence of COX-2 expression ($p = 1$). Patients whose performed survival between 6 and 12 months were associated with those which presentation of a single nodule and those with tumors of intermediate mitotic index (among 9 and 16 mitosis figures in 10 CGA) ($p = 1$). By the chi-square test, it was observed that the mitotic index parameter analyzed in the histopathological exam may be able to segregate survival groups ($p = 0.06$). No patient had serious side effects, which indicated the interruption of treatment. COX-2 expression identified in most patients (70%) supports the indication of anti-inflammatory therapy in canine mammary carcinoma. The inclusion of biomarkers in clinical decision-making is increasingly important in veterinary oncology to practice individualized therapy, and thus, predict patients whose will respond to treatment or will not. In addition, the use of carprofen was safe for use for prolonged periods (90 days) in dogs.

Keywords: cancer, cyclooxygenase, oncology, breast neoplasms, treatment, survival.

LISTA DE QUADROS

	Página
Quadro 1. Dados obtidos das alterações clínicas das pacientes do grupo controle e do grupo tratado.	36
Quadro 2. Dados obtidos das alterações laboratoriais das pacientes do grupo controle e do grupo tratado.	36
Quadro 3. Dados obtidos das ultrassonográficas das pacientes do grupo controle e do grupo tratado.	37
Quadro 4. Dados obtidos das alterações radiográficas das pacientes do grupo controle e do grupo tratado.	37

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Percentual dos tipos histológicos diagnosticados na amostra avaliada em pacientes fêmeas da espécie canina. UNESP–Câmpus de Jaboticabal (2020).	38
Figura 2. Expressão de COX-2 em neoplasmas mamários em cadelas. A: Ausência de imunexpressão de COX-2 nas células neoplásicas epiteliais. B: Imunoexpressão de COX-2 nas células neoplásicas epiteliais.	38
Figura 3. Categorias avaliadas na análise de correspondência múltipla. Surgery_G = Grupo controle (cirurgia); Carprofen_G = Grupo tratado (carprofeno); S = estadiamento clínico; LW = Exames laboratoriais; CS = sinais clínicos; DI = exames de imagem; yrs = anos; SNG_tumor = tumor único; MTP_Tumor = múltiplos tumores; U_YES = tumor ulcerado; U_No = tumor não ulcerado; DHC=diferentes diagnósticos histopatológicos; SHC = único diagnóstico histopatológico;G = grau histológico; STC = tipo especial de carcinoma; COX_Neg = COX-2 negativo; COX_Pos = COX-2 positivo; C_Margins = Margens cirúrgicas livres; I_Margins = Margens cirúrgicas comprometidas; ST = tempo de sobrevida.	39

CAPITULO 1 - Considerações gerais

1. Introdução

A incidência do câncer está aumentando consideravelmente em cães e gatos, sendo atualmente, uma das principais causas de óbito dos animais de companhia (Rodaski e Piekarz, 2009). Além disso, a palavra “câncer” em animais de estimação foi associada à morte e eutanásia. Atualmente, o convívio do tutor com seus pets está cada vez mais valorizado, tornando os tutores dispostos a investir todo esforço necessário para aumentar a sobrevida e qualidade de vida do seu cão ou gato com câncer (De Nardi, 2007).

Em cadelas, o processo neoplásico mais frequente é o tumor mamário (Alenza et al., 2000; Philibert et al., 2003; Chang et al., 2005; Stratmann et al., 2008; Oliveira Filho et al., 2010; Cassali et al., 2014). Devido à elevada incidência, seu estudo vem crescendo em relação a outras afecções (De Nardi et al., 2009).

Os neoplasmas mamários podem ser prevenidos pela realização da castração precoce (antes de dois anos e meio de idade). Tumores mamários diagnosticados no Brasil representam entre 68,4% a 90,9% dos neoplasmas mamários em cadelas (De Nardi et al., 2002; Oliveira et al., 2003; Oliveira Filho et al., 2010; Priebe et al., 2011; Toríbio et al., 2012; Brito et al., 2013). A apresentação clínica é variável em seu tamanho, forma, consistência, mobilidade, presença de ulceração e tempo de evolução (De Nardi et al., 2009). Em 25 a 50% dos casos, as pacientes apresentam metástases no momento do diagnóstico, contribuindo desta forma para que o câncer de mama torne-se uma das principais causas de morte de cadelas idosas (Lana et al., 2007). A sobrevida global de dois anos foi relatada entre 25% e 40% dos casos de tumores mamários caninos, entretanto, essa porcentagem pode ter sido influenciada por vários fatores e variar dependendo do tipo histológico e do grau de diferenciação, do estágio da doença e do tratamento empregado (Sorenmo, 2003).

A realização de novos trabalhos pode contribuir para o melhor entendimento da fisiopatologia desta afecção, fornecendo subsídios para o seu tratamento, como emprego de fármacos inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (COX-2) no tratamento do câncer de mama em cadelas, visando a obtenção de um melhor prognóstico.

Além disso, os neoplasmas mamários em cadelas são modelos apropriados e válidos ao estudo da biologia do câncer de mama em mulheres, de tal forma que, permite o teste de novos agentes terapêuticos para ambas as espécies (Zuccari, 2001). Sendo assim, descobertas em Medicina Veterinária podem ser úteis no tratamento de mulheres com câncer de mama. Em humanos, esse neoplasma é o segundo mais frequente no mundo e o primeiro entre as mulheres. O número de casos novos de câncer de mama esperados para o Brasil no ano de 2020 será de 66.280 (29,7%), estimado para cada 100 mil mulheres (INCA, 2020).

CONCLUSÕES

Apesar da impossibilidade em mostrar melhora nos tempos de sobrevivência em cães com neoplasma mamário avançado, tratados com carprofeno de forma adjuvante, a expressão de COX-2 identificada na maioria das pacientes (70%) suporta a indicação da terapia anti-inflamatória. A incorporação de biomarcadores na tomada de decisão clínica é cada vez mais importante na oncologia veterinária, para praticar a terapia individualizada, e assim, predizer os pacientes que irão ou não responder ao tratamento.

Os recentes avanços alcançados no campo da oncologia veterinária com o emprego dos inibidores de COX-2 representam nova tendência na investigação do tratamento do câncer em animais de companhia, sendo o carprofeno seguro para a utilização por períodos prolongados (90 dias) em cães.

REFERÊNCIAS

- ALENZA, P.; PEÑA, L.; CASTILLO, N. et al. Factors influencing the incidence and prognosis of canine mammary tumors. **Journal of Small Animal Practice**, v. 41, p.287-291, 2000.
- ARENAS, C.; PEÑA, L.; GRANADOS-SOLER, J. L.; PÉREZ-ALENZA, M. D. Adjuvant therapy for highly malignant canine mammary tumours: Cox-2 inhibitor versus chemotherapy: a case-control prospective study. **Veterinary Record**, p. vetrec-2015-103398, 2016.
- BISHOP, B. F.; NGO, S. N. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs as Chemopreventive Agents: Evidence from Cancer Treatment in Domestic Animals. **Annual Research & Review in Biology**, p. 1-13, 2018.
- BRITO, E. S. A.; SANTOS, A. S.; SANTIN, A. P. I. et al. Avaliação retrospectiva de tumores mamários caninos encaminhados ao setor de patologia animal/EVZ-UFG no período de janeiro de 2007 até abril de 2013. **Archives of Veterinary Science**, v. 18, (supl.2) RESUMO 200, 2013.
- CARVALHO, M. I.; PIRES, I.; PRADA, J.; RAPOSO, T. P.; GREGÓRIO, H.; LOBO, L.; QUEIROGA, F. L. High COX-2 expression is associated with increased angiogenesis, proliferation and tumoural inflammatory infiltrate in canine malignant mammary tumours: a multivariate survival study. **Veterinary and comparative oncology**, v. 15, n. 2, p. 619-631, 2017.

*Citações segundo normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT NBR 10520/2002).

CAVALCANTE, L. F. H.; MARQUES, J. M. V.; GOUVÊA, A. S.; CONTESINI, E. A. Intoxicação por carprofeno em cães–artigo de revisão. *Revista da FZVA*, v. 15, n. 1, 2008.

CASSALI, G. D.; LAVALLE, G. E.; FERREIRA, E. et al. Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors - 2013. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, v. 7, n. 2, p. 38 – 69, 2014.

CHANG, S. C.; CHANG, C. C.; CHANG, T. J. et al. Prognostic factors associated with survival two years after surgery in dogs with malignant mammary tumors: 79 cases (1998-2002). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 227, n. 10, p. 1625-1629, 2005.

CHOW, L. W. C.; LOO, W. T. Y.; TOI, M. Current directions for COX-2 inhibition in breast cancer. **Biomedicine & pharmacotherapy**, v. 59, p. S281-S284, 2005.

CLEMENTE, M.; SÁNCHEZ-ARCHIDONA, A. R.; SARDÓN, D.; DÍEZ, L.; MARTÍN-RUIZ, A.; CACERES, S. et al. Different role of COX-2 and angiogenesis in canine inflammatory and non-inflammatory mammary cancer. **The Veterinary Journal**, v. 197, n. 2, p. 427-432, 2013.

CUNHA, R. M. D. C.; HORTA, R. D. S.; LAVALLE, G. E.; ARAÚJO, R. B. Cyclooxygenase-2 expression in epithelial neoplasms and its relevance as a targeted therapy in dogs. **Ciência Rural**, v. 46, n. 6, p. 1050-1052, 2016.

DE NARDI, A. B.; RODASKI, S.; SOUSA, R. S.; COSTA, T. A. et al. Prevalência de neoplasias e modalidades de tratamento em cães. **Archives of Veterinary Science**, v.7, p.15-26. 2002.

DE NARDI, A. B.; RODASKI, S.; ROCHA, N. S. et al. Neoplasias mamárias. In: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B.; RODASKI, S. **Oncologia em Cães e Gatos**, 1. ed. São Paulo: Roca, 2009. cap. 25, p. 372-383.

DE NARDI, A.B.; DALECK, C. R.; AMORIM, R. L. et al. Immunoexpression of cyclooxygenase-2 in mammary neoplasia in dogs. **Selecciones Veterinary**, v. 15, p. 9-13, 2007.

DE NARDI, A.B.; RAPOSO, T. M. M.; HUPPES, R. R. et al. COX-2 inhibitors for cancer treatment in dogs. **Pakistan Veterinary Journal**, v. 31, n. 4, p. 275-279, 2011.

DORE, M.; LANTHIER, I.; SIROIS, J. Cyclooxygenase-2 expression in canine mammary tumors. **Veterinary Pathology**, v. 40, n. 2, p. 207–212, 2003.

GUÉRIUS, S. D.; SPREA, G.; DECONTO, I. et al. Exame gastroscópico após administração oral de anti-inflamatórios não esteroidais em cães. **Archives of Veterinary Science**, Curitiba, v. 7, n. 2, p. 53-58, 2002.

HELLER, D. A.; CLIFFORD, C. A.; GOLDSCHMIDT, M. H.; HOLT, D. E.; SHOFR, F. S.; SMITH, A.; SORENMO, K. U. Cyclooxygenase-2 expression is associated with histologic tumor type in canine mammary carcinoma. **Veterinary Pathology**, v. 42, n. 6, p. 776-780, 2005.

LAVALLE, G. E.; BERTAGNOLLI, A. C.; TAVARES, W. L. et al. Cox-2 expression in canine mammary carcinomas: correlation with angiogenesis and overall survival. **Veterinary Pathology**, v. 46, n.6, p. 1275-1280, 2009.

LAVALLE, G. E.; CAMPOS, C. B.; BERTAGNOLLI, A. C. et al. Canine malignant mammary gland neoplasias with advanced clinical staging treated with carboplatin and cyclooxygenase inhibitors. **In Vivo**, v. 26, p. 375-9, 2012.

LOMAS, A. L.; GRAUER, G. F. The renal effects of NSAIDs in dogs. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 51, n. 3, p. 197-203, 2015.

OLIVEIRA FILHO, J. C.; KOMMERS, G. D.; MASUDA, E. K. et al. Estudo retrospectivo de 1.647 tumores mamários em cães. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 30, n. 2, p. 177-185, 2010.

OLIVEIRA, L. O.; OLIVEIRA, R. T.; LORETTI, A. P. et al. Aspectos epidemiológicos da neoplasia mamária canina. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 31, n. 2, p. 105-110, 2003.

OWEN, L. N. TNM classification of tumors in domestic animals. **World Health Organization**, Geneva, p. 26-32, 1980.

PRIEBE, A. P. S.; RIET-CORREA, G.; PAREDES, L. J. A. et al. Ocorrência de neoplasias em cães e gatos da mesorregião metropolitana de Belém, PA entre 2005 e 2010. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 63, n. 6, p. 1583-1586, 2011.

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**, v. 20, n. 5, p. 1184-1190, 2006.

SORENMO, K. Canine mammary gland tumours. **Veterinary Clinics of Small Animal Practice**, v. 33, p. 573-596, 2003.

SURDYK, K. K.; SLOAN, D. L.; BROWN, S. A. Evaluation of the renal effects of ibuprofen and carprofen in euvoletic and volume-depleted dogs. **International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine**, v. 9, n. 2, p. 130, 2011.

TORÍBIO, J. M. M. L.; LIMA, A. E.; FILHO, E. F. M. et al. Caracterização clínica, diagnóstico histopatológico e distribuição geográfica das neoplasias mamárias em cadelas de Salvador, Bahia. **Revista Ceres**, v. 59, n. 4, p. 427-433, 2012.

TRAN, C. M.; MOORE, A. S.; FRIMBERGER, A. E. Surgical treatment of mammary carcinomas in dogs with or without postoperative chemotherapy. **Veterinary and comparative oncology**, v. 14, n. 3, p. 252-262, 2016.

ASHOK, V.; DASH, C.; ROHAN, T. E.; SPRAFKA, J. M.; TERRY, P. D. Selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors and breast cancer risk. **Breast**, v. 20, n. 1, p. 66-70, 2011.

DE NARDI, A. B. **Correlação da cicloxigenase-2 com Ki-67, P53 e Caspase-3 nas neoplasias de mama em cadelas**. 2007. 92p. Tese (Doutorado), Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal, 2007.

DIAS PEREIRA, P.; LOPES, C. C.; MATOS, A. J.; SANTOS, M.; GÄRTNER, F.; MEDEIROS, R.; LOPES, C. COX-2 expression in canine normal and neoplastic mammary gland. **Journal of the Comparative Pathology**, v. 140, n. 4, p. 247-253, 2009.

ITURRIAGA, M. P.; PAREDES, R.; ARIAS, J. I.; TORRES, C. G. Meloxicam decreases the migration and invasion of CF41. Mg canine mammary carcinoma cells. *Oncology Letters*, v. 14, n. 2, p. 2198-2206, 2017.

JOUBERT, K. E. The effects of firocoxib (Previcox) in geriatric dogs over a period of 90 days. **Journal of the South African Veterinary Association**, v. 80, n. 3, p. 179-84, 2009.

KARAYANNOPOULOU, M.; KALDRYMIDOU, E.; CONSTANTINIDIS, T. C.; DESSIRIS, A. Adjuvant post-operative chemotherapy in bitches with mammary cancer. **Journal of Veterinary Medicine Series A**, v. 48, n. 2, p. 85-96, 2001.

KHWAJA, F. S.; QUANN, E. J.; PATTABIRAMAN, N.; WYNNE, S.; DJAKIEW, D. Carprofen induction of p75NTR-dependent apoptosis via the p38 mitogen-activated protein kinase pathway in prostate cancer cells. **Molecular cancer therapeutics**, v. 7, n. 11, p. 3539-3545, 2008.

LLORET A.; ACEÑA M. C.; PLANELLAS M., PASTOR J.; DEL CASTILLO N.; CARTAGENA J. C. et al. Resultados preliminares con el uso de firocoxibe en 60 neoplasias caninas. **Southern European Veterinary Conference (SEVC)**. 42º Congreso Nacional AVEPA. Barcelona, 2007.

LUNA, S.P., BASILIO, A.C., STEAGALL, P.V., MACHADO, L.P., MOUTINHO, F.Q., TAKAHIRA, R.K., BRANDAO, C.V. Evaluation of adverse effects of long-term oral administration of carprofen, etodolac, flunixin meglumine, ketoprofen, and meloxicam in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 68, n.3, p.258-264, 2007.

MARCONATO, L.; LORENZO, R. M.; ABRAMO, F.; RATTO, A.; ZINI, E. Adjuvant gemcitabine after surgical removal of aggressive malignant mammary tumours in dogs. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 6, n. 2, p. 90-101, 2008.

MARCONATO, L.; ROMANELLI, G.; STEFANELLO, D.; GIACOBONI, C.; BONFANTI, U.; BETTINI, G. et al. Prognostic factors for dogs with mammary inflammatory carcinoma: 43 cases (2003–2008). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 235, n. 8, p. 967-972, 2009.

MILLANTA, F.; CITI, S.; DELLA SANTA, D.; PORCIANI, M.; POLI, A. COX-2 expression in canine and feline invasive mammary carcinomas: correlation with clinicopathological features and prognostic for molecular markers. **Breast cancer research and treatment**, v. 98, n. 1, p. 115-120, 2006.

MOHAMMED, S. I.; KHAN, K. N. M.; SELLERS, R. S.; HAYEK, M. G.; DENICOLA, D. B.; WU, L. et al. Expression of cyclooxygenase-1 and 2 in naturally-occurring canine cancer. **Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids**, v. 70, n. 5, p. 479-483, 2004.

PIMPÃO, C. T.; MONTANHA, F. P.; BUDZIAK, C.; LIMA, L. Â.; CAPRIGLIONE, L. G. A.; FIGUEIREDO, M.; MIKOS, P. Avaliação do carprofeno e do meloxicam como antipiréticos em cães. **Revista Acadêmica Ciência Animal**, v. 7, n. 3, p. 331-339, 2009.

QUEIROGA, F. L.; ALVES, A.; PIRES, I.; LOPES, C. Expression of Cox-1 and Cox-2 in canine mammary tumours. **Journal of comparative pathology**, v. 136, n. 2-3, p. 177-185, 2007.

QUEIROGA, F. L.; PIRES, I.; LOBO, L.; LOPES, C. S. The role of Cox-2 expression in the prognosis of dogs with malignant mammary tumours. **Research in Veterinary Science**, v. 88, n. 3, p. 441-445, 2010.

TAMURA, D.; SAITO, T.; MURATA, K.; KAWASHIMA, M.; ASANO, R. Celecoxib exerts antitumor effects in canine mammary tumor cells via COX-2-independent mechanisms. **international journal of oncology**, v. 46, n. 3, p. 1393-1404, 2015.

REGULSKI, M.; REGULSKA, K.; PRUKAŁA, W.; PIOTROWSKA, H.; STANISZ, B.; MURIAS, M. COX-2 inhibitors: a novel strategy in the management of breast cancer. **Drug discovery today**, v. 21, n. 4, p. 598-615, 2016.

RISTIMÄKI, A.; SIVULA, A.; LUNDIN, J.; LUNDIN, M.; SALMINEN, T.; HAGLUND, C., et al. Prognostic significance of elevated cyclooxygenase-2 expression in breast cancer. **Cancer research**, v. 62, n. 3, p. 632-635, 2002.

SCHMIDT, B. R.; GLICKMAN, N. W.; DENICOLA, D. B.; GORTARI, A. E. D.; KNAPP, D. W. Evaluation of piroxicam for the treatment of oral squamous cell carcinoma in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 218, n. 11, p. 1783-1786, 2001.

SOUZA, C. H. M.; TOLEDO-PIZA, E.; AMORIM, R.; DE NARDI, A. B.; TOBIAS, K. M. Inflammatory mammary carcinoma in 12 dogs: clinical features, cyclooxygenase-2 expression, and response to piroxicam treatment. **Canadian Veterinarian Journal**, v. 50, n. 5, p. 506-510, 2009.