

FLÁVIA DINIZ VALADARES

**O PROCESSO DIAGNÓSTICO NA ABORDAGEM DAS CADELAS COM  
TUMOR DE MAMA ATENDIDAS NO HOSPITAL VETERINÁRIO DA UFV:  
PALPAÇÃO LINFONODAL x PESQUISA DO LINFONODO SENTINELA**

Tese apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, para obtenção do título de *Doctor Scientiae*.

VIÇOSA  
MINAS GERAIS – BRASIL  
2017

Ficha catalográfica preparada pela Biblioteca Central da Universidade  
Federal de Viçosa - Câmpus Viçosa

T

V136p Valadares, Flávia Diniz, 1982-  
2017 O processo diagnóstico na abordagem das cadelas com  
tumor de mama atendidas no hospital veterinário da UFV :  
palpação linfonodal x pesquisa do linfonodo sentinela / Flávia  
Diniz Valadares. – Viçosa, MG, 2017.  
x, 53f. : il. (algumas color.) ; 29 cm.

Inclui anexos.

Orientador: Andréa Pacheco Batista Borges.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Viçosa.

Referências bibliográficas: f.44-46.

1. Câncer em animais. 2. Cão - Doenças. 3. Mamas -  
Câncer. 4. Tumores. 5. Gânglios linfáticos. I. Universidade  
Federal de Viçosa. Departamento de Veterinária. Programa de  
Pós-graduação em Medicina Veterinária. II. Título.

CDD 22 ed. 636.0896994061

FLÁVIA DINIZ VALADARES

**O PROCESSO DIAGNÓSTICO NA ABORDAGEM DAS CADELAS COM  
TUMOR DE MAMA ATENDIDAS NO HOSPITAL VETERINÁRIO DA UFV:  
PALPAÇÃO LINFONODAL X PESQUISA DO LINFONODO SENTINELA**

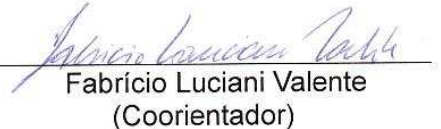
Tese apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, para obtenção do título de *Doctor Scientiae*.

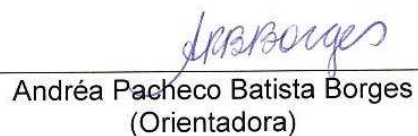
APROVADA: 01 de setembro de 2017.

  
Ângela Aparecida Barra

  
Débora Balabram

  
Catarina Maria N. de Oliveira Sediama

  
Fabrício Luciani Valente  
(Coorientador)

  
Andréa Pacheco Batista Borges  
(Orientadora)

## AGRADECIMENTOS

A Deus, pela luz e pela sombra, pelo eterno e pela impermanência, pela plenitude e pelo vazio, enfim, pelo amor que nos abraça a todos.

À minha mãe, que criou o programa de doutorado no DVT com amor para o mundo como se fosse um filho... anos depois a benção volta à filha no sentido mais literal.

Ao meu pai, pelo exemplo de trabalho metódico e incansável.

Ao meu irmão, pela amizade e pela alegria.

À professora Andréa, pelo convite, pela acolhida, pela inspiração, pela sabedoria e pela generosidade em aceitar o que foi “possível” para mim.

Aos colegas orientados pela professora Andrea, pela parceria e imensa ajuda na execução de todas as fases do projeto.

Ao Fabrício, pela coorientação, pela amizade e pela companhia gastronômica e chocólatra.

Ao Rodrigo, pela amizade e por dividir as angústias no caminho, tornando tudo mais leve. Sinto falta da sua companhia “gastrochocólatra” mais pertinho.

Aos professores do DVT, que não mediram esforços para criar disciplinas e traçar paralelos com a medicina. Sinto orgulho de participar de um fruto perene desta parceria: grupo de estudos de Dermatopatologia comparada.

Aos técnicos, funcionários e residentes do HVT, que acolheram mais um experimento na já atribulada rotina hospitalar.

À Rosi, que é um anjo e nos guarda no cumprimento de todos os prazos e regras do programa de pós-graduação do DVT.

Aos colegas e amigos do DEM, que apoiaram sem restrições a realização do doutorado, tornando as atividades mais leves nos momentos de maior demanda.

Aos colegas e amigos do Hospital São Sebastião, que souberam lidar com as lacunas que precisei deixar no trabalho assistencial.

Aos grandes amigos da vida, de perto e de longe (BH, Goiânia, Rio e SP), que estão dentro do coração e da vida, compartilhando sonhos, pesadelos, realizações e frustrações, tornando a travessia mais amorosa.

À pós-graduação e ao DVT, pela qualidade do ensino, pesquisa e extensão.

À UFV e, em especial, ao CCB, pela oportunidade de cursar um programa de excelência.

## SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS .....	v
LISTA DE FIGURAS .....	vii
RESUMO .....	viii
ABSTRACT .....	x
1. INTRODUÇÃO .....	1
1.1. Epidemiologia do câncer de mama em mulheres .....	1
1.2. Epidemiologia do câncer de mama em cadelas.....	1
1.3. Estadiamento TNM em cadelas .....	2
1.4. Pesquisa do linfonodo sentinela em humanos.....	4
1.5. Métodos para detecção do linfonodo sentinela.....	5
1.6. Drenagem linfática da mama canina e suas implicações no tratamento do câncer de mama.....	7
2. MATERIAL E MÉTODOS.....	12
2.1. Animais e critérios de inclusão.....	12
2.2. Coleta de dados.....	12
2.3. Fluxo de atendimento no Hospital Veterinário da UFV .....	12
2.4. Ato operatório .....	13
2.5. Análise histopatológica das amostras obtidas .....	18
2.6. Análise dos dados.....	19
3. RESULTADOS.....	21
4. DISCUSSÃO .....	31
5. CONCLUSÃO .....	43
REFERÊNCIAS.....	44
ANEXO 1 – Termo de autorização para uso de animais em estudo .....	47
ANEXO 2 – Ficha de avaliação oncológica.....	48
ANEXO 3 – Escore corporal canino .....	52
ANEXO 4 – Classificação de risco de mortalidade operatória pela Sociedade Americana de Anestesiologia (ASA) .....	53

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação adaptada do TNM dos tumores de mama em cadelas	3
Tabela 2 – Estadiamento clínico de tumores de mama em cadelas .....	3
Tabela 3 – Sobrevida das cadelas submetidas a mastectomia no HVT/DVT no período de 1º de junho de 2014 a 1º de dezembro de 2015 .....	21
Tabela 4 – Tipos histológicos das lesões e sobrevida das cadelas submetidas a mastectomia no HVT/DVT no período de 1º de junho de 2014 a 1º de dezembro de 2015 .....	22
Tabela 5 – Distribuição entre raças das cadelas submetidas a mastectomia no HVT/DVT no período de 1º de junho de 2014 a 1º de dezembro de 2015.....	22
Tabela 6 – Distribuição idade, peso e escore corporal entre as cadelas submetidas a mastectomia no HVT/DVT no período de 1º de junho de 2014 a 1º de dezembro de 2015 .....	23
Tabela 7 – Relação entre idade e sobrevida das cadelas submetidas a mastectomia no HVT/DVT no período de 1º de junho de 2014 a 1º de dezembro de 2015 .....	23
Tabela 8 – Distribuição entre eventos gineco-obstétricos das cadelas submetidas a mastectomia no HVT/DVT no período de 1º de junho de 2014 a 1º de dezembro de 2015 .....	24
Tabela 9 – Risco anestésico e mortalidade das cadelas submetidas a mastectomia no HVT/DVT no período de 1º de junho de 2014 a 1º de dezembro de 2015 .....	24
Tabela 10 – Principais alterações laboratoriais pré-operatórias nas cadelas submetidas a mastectomia no HVT/DVT no período de 1º de junho de 2014 a 1º de dezembro de 2015 .....	25
Tabela 11 – Número de lesões por animal e malignidade nas cadelas submetidas a mastectomia no HVT/DVT no período de 1º de junho de 2014 a 1º de dezembro de 2015 .....	26
Tabela 12 – Estadiamento TNM das cadelas submetidas a mastectomia no HVT/DVT no período de 1º de junho de 2014 a 1º de dezembro de 2015.....	26
Tabela 13 – Linfonodos palpáveis x não palpáveis nas cadelas submetidas a mastectomia no HVT/DVT no período de 1º de junho de 2014 a 1º de dezembro de 2015 .....	28
Tabela 14 – Palpação linfonodal e sobrevida nas cadelas submetidas a mastectomia no HVT/DVT no período de 1º de junho de 2014 a 1º de dezembro de 2015 .....	28

Tabela 15 – Detecção e positividade dos linfonodos sentinela inguinal e axilar nas cadelas submetidas a mastectomia no HVT/DVT, no período de 1º de junho de 2014 a 1º de dezembro de 2015 ..... 29

Tabela 16 – Presença e ausência de metástases linfonodais inguinais e axilares nas cadelas portadoras de metástases pulmonares e submetidas a mastectomia no HVT/DVT no período de 1º de junho de 2014 a 1º de dezembro de 2015.. 30



## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – Desenho esquemático da circulação arterial (em vermelho), venosa (em azul) e drenagem linfática (em verde) da mama canina. .... 8
- Figura 2 – Fluxo linfático das glândulas torácicas cranial e caudal drenando para linfonodos axilares e das glândulas abdominal caudal e inguinal para linfonodos inguinais superficiais. .... 9
- Figura 3 – Esquema de cadela demonstrando os tipos de cirurgia mamária: lumpectomia (I); mastectomia simples (II); mastectomia regional (III); mastectomia radical (IV). .... 10
- Figura 4 – Fotografia de pesquisa de linfonodo sentinela inguinal direito em cadela pela técnica do azul patente: seta indica ponto de injeção peritumoral em tumor de mama inguinal direita. .... 14
- Figura 5 – Fotografia de pesquisa de linfonodo sentinela inguinal direito em cadela pela técnica do azul patente: seta aponta migração para rede linfática da cadeia linfonodal inguinal superficial direita. .... 15
- Figura 6 – Fotografia de pesquisa de linfonodo sentinela inguinal direito em cadela pela técnica do azul patente: seta aponta coloração azul da rede linfática inguinal direita adjacente aos vasos epigástricos inferiores. .... 15
- Figura 7 – Fotografia de pesquisa de linfonodo sentinela inguinal direito em cadela pela técnica do azul patente: seta aponta linfonodo sentinela inguinal direito corado em azul. .... 17
- Figura 8 – Pesquisa do linfonodo sentinela axilar: setas apontam migração do corante azul patente em vaso linfático axilar, que se mostra dilatado. .... 17
- Figura 9 – Pesquisa do linfonodo sentinela axilar: seta aponta linfonodo sentinela axilar corado pelo azul patente. .... 18

## RESUMO

VALADARES, Flávia Diniz, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, setembro de 2017. **O processo diagnóstico na abordagem das cadelas com tumor de mama atendidas no Hospital Veterinário da UFV: palpação linfonodal x pesquisa do linfonodo sentinela.** Orientadora: Andréa Pacheco Batista Borges. Coorientadores: Fabrício Luciani Valente e Emily Correna Carlo Reis.

O câncer de mama é a segunda neoplasia maligna mais incidente em mulheres e a primeira em cadelas, crescendo em importância no cenário mundial. Para otimizar o tratamento das cadelas, é importante acessar a condição dos linfonodos, pois a positividade dos mesmos afeta a sobrevivência. Os objetivos deste trabalho são identificar as características epidemiológicas e laboratoriais das cadelas, bem como compará-las entre as cadelas portadoras de lesões benignas e malignas; esclarecer o papel da palpação linfonodal inguinal e axilar no pré-operatório; elucidar a taxa de detecção do linfonodo sentinela, bem como sua capacidade em prever metástases linfonodais inguinais e axilares em cadelas portadoras de câncer de mama e utilizar as metástases linfonodais para prever metástases viscerais pulmonares, correlacionando todas as variáveis à mortalidade, que é o desfecho mais importante. Foram incluídas 50 cadelas portadoras de tumores de mama atendidas no Hospital Veterinário da UFV no período de 1º de junho de 2014 a 1º de dezembro de 2015. O protocolo de atendimento incluiu coleta de dados, exame físico, radiológico, hematológico e cirurgia, conforme protocolo vigente desse serviço, acrescida da pesquisa do linfonodo sentinela pela técnica do azul patente. Das cadelas analisadas, 86% apresentavam neoplasias malignas e 14% benignas. A idade, o número de nódulos e o tamanho mediano dos nódulos apresentaram associação com a mortalidade. Não houve associação de alterações laboratoriais com malignidade nem com a mortalidade. A palpação linfonodal ofereceu alta acurácia, baixa sensibilidade, alta especificidade, baixo valor preditivo positivo e alto valor preditivo negativo, sendo útil para a exclusão de metástase linfonodal tanto na cadeia inguinal quanto na cadeia axilar. A presença de linfonodos palpáveis não influenciou a mortalidade. A pesquisa do linfonodo sentinela apresentou alta taxa de detecção e baixa positividade em ambas as cadeias linfonodais. Sugere-se

sua utilização como teste “em série” com a palpação, ou mesmo sua não-utilização rotineira, a depender dos recursos do hospital.

## ABSTRACT

VALADARES, Flávia Diniz, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, September, 2017. **Diagnostic approach in dogs with breast tumor: lymph node palpation x sentinel lymph node biopsy.** Adviser: Andréa Pacheco Batista Borges. Co-advisers: Fabrício Luciani Valente and Emily Correna Carlo Reis.

Breast cancer is one of the most common cancers in both women and female dogs. The lymphnode condition is one of the most important prognostic factors in both species. The main goals of this search are to describe the female dogs characteristics as well as the laboratory findings according to the incidence of malignancy and mortality, to determine the role of inguinal and axillary palpation preoperatively, to find the sentinel node detection rate using the blue dye technique and its role in predicting metastasis and overall mortality. Fifty female dogs having mammary tumors where operated in UFV Veterinary Hospital were included in this study. The protocol included data collection, clinical examination, blood sampling and radiologic exams before surgery. Blue dye subcutaneous injection was performed just after anesthesia and ten minutes before skin incision. Mastectomy was performed according to the previously established hospital protocol. Fourteen percent of the dogs presented with benign lesions and 86% presented with malignant tumors. The dog's age, number of lesions and tumor size were associated with mortality. There was no correlation between laboratory findings and malignant lesions or overall survival. Lymph node palpation offered high accuracy, low sensitivity, high specificity, low positive predictive value and high negative predictive value for metastasis detection. The finding of a palpable lymph node had no impact on overall survival. Sentinel node detection rate was high both inguinal and axillary, although sentinel metastasis were rare in both stations. Thus, according to this study, although not mandatory in routine protocols, the sentinel node biopsy must be carefully analyzed for possible benefits in each case in Veterinary Medicine.

## **1. INTRODUÇÃO**

### **1.1. Epidemiologia do câncer de mama em mulheres**

Nas últimas décadas, o câncer ganhou dimensão maior, convertendo-se em evidente problema de saúde pública mundial. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que, no ano 2030, podem-se esperar 27 milhões de casos incidentes de câncer, 17 milhões de mortes por câncer e 75 milhões de pessoas vivas, anualmente, com câncer. O maior efeito desse aumento vai incidir em países de baixa e média rendas, onde predominam os cânceres de estômago, fígado, cavidade oral e colo do útero. Em países com grande volume de recursos financeiros, predominam os cânceres de pulmão, mama, próstata e cólon (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER – INCA, 2017).

O câncer de mama é o segundo mais comum entre as mulheres, precedido apenas pelo câncer de pele não melanoma, respondendo por 28,11% dos casos novos a cada ano. Se diagnosticado e tratado oportunamente, o prognóstico é relativamente bom. No Brasil, as taxas de mortalidade por câncer de mama continuam elevadas, provavelmente porque a doença ainda é diagnosticada em estádios avançados. Na população mundial, a sobrevivência média após cinco anos é de 61%. O câncer de mama em mulheres é relativamente raro antes dos 35 anos, entretanto, acima desta faixa etária sua incidência cresce rápida e progressivamente. Estatísticas indicam aumento de sua incidência tanto nos países desenvolvidos quanto nos em desenvolvimento. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), nas décadas de 60 e 70 registrou-se um aumento de 10 vezes nas taxas de incidência ajustadas por idade nos Registros de Câncer de Base Populacional de diversos continentes. No Brasil, a estimativa de novos casos em 2016 foi de 56,2 por 100.000 mulheres. Em Minas Gerais, a estimativa foi de 49,2 por 100.000 mulheres (INCA, 2017).

### **1.2. Epidemiologia do câncer de mama em cadelas**

O Brasil tem a segunda maior população canina do mundo, com 52,2 milhões de cães, numa média de 1,8 cães por domicílio, segundo dados do IBGE

de 2013 (CASSALI et al., 2017). O câncer de mama é a neoplasia maligna mais frequente em cadelas, sendo, no mínimo, duas vezes mais comum em cadelas do que em mulheres. Acredita-se que a incidência anual no Brasil seja semelhante à dos estudos europeus, que apontam 205 casos por 100.000 cadelas por ano, segundo Dobson et al. (2002, citado por CASSALI et al., 2017). A taxa de incidência inferior encontrada nos Estados Unidos é atribuída principalmente à prática rotineira da castração precoce dos animais.

Há uma dificuldade em padronizar critérios diagnósticos histopatológicos para classificação dos tumores de mama em cadelas, então os esforços têm sido empregados na padronização dos métodos para diagnóstico, bem como para a compreensão da genética molecular e suas correlações com a biologia e o comportamento tumoral. Tais conhecimentos levarão à otimização dos recursos terapêuticos e melhoria da sobrevida.

A presença de metástases linfonodais provoca redução importante na sobrevida, sendo inferior a dois anos em 85% dos casos. Desse modo, surge a necessidade de conhecimento sobre a rota de drenagem linfática do tumor mamário, de modo a orientar o tratamento e eventualmente possibilitar a cirurgia conservadora (DE NARDI et al., 2002).

Existe importante correspondência de modelos tumorais caninos em relação aos humanos (foram utilizadas sondas de sequências conhecidas de DNA humano no estudo de genes caninos, com sucesso). A expressão da proteína HER2 codificada pelo oncogene c-erbB2 em cadelas é 20%, refletindo a mesma porcentagem das mulheres (RIVERA et al., 2011).

### **1.3. Estadiamento TNM em cadelas**

O estadiamento do tumor de mama em cadelas, evidenciado na Tabela 1, foi modificado da Organização Mundial de Saúde (OMS) para carcinomas da glândula mamária canina por Sorenmo et al. (2013, citado por CASSALI et al., 2017).

Tabela 1 – Classificação adaptada do TNM dos tumores de mama em cadelas

<b>Tumor (T)</b>	<b>T0</b> Sem evidência de tumor primário <b>T1</b> Tumor < 3 cm <b>T2</b> Tumor entre 3 e 5 cm <b>T3</b> Tumor > 5 cm
<b>Linfonodos regionais (N)</b>	<b>N0</b> Sem metástase linfonodal inguinal ou axilar <b>N1</b> Linfonodo metastático
<b>Metástases (M)</b>	<b>M0</b> Sem metástase à distância <b>M1</b> Metástases à distância, incluindo linfonodos distantes

Fonte: Cassali et al. (2017).

As combinações possíveis entre T, N e M, por sua vez originam o estadiamento clínico que varia de I a V, conforme ilustrado na Tabela 2.

Tabela 2 – Estadiamento clínico de tumores de mama em cadelas

<b>Estadiamento</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>Estádio I</b>	T1	N0	M0
<b>Estádio II</b>	T2	N0	M0
<b>Estádio III</b>	T3	N0	M0
<b>Estádio IV</b>	Qualquer T	N1	M0
<b>Estádio V</b>	Qualquer T	Qualquer N	M1

Fonte: Cassali et al. (2017).

Ainda não existe consenso sobre a classificação histopatológica das lesões mamárias (sejam benignas ou malignas) e tal variação de critérios gera discrepância nos dados epidemiológicos e de sobrevida entre os estudos, gerando dificuldade no desenvolvimento de protocolos de tratamento do câncer de mama em medicina veterinária. A aplicação precisa de tais critérios levará à padronização e reprodutibilidade dos dados, além do uso adequado dos

recursos terapêuticos disponíveis: cirurgia, quimioterapia, hormonioterapia e radioterapia. Os protocolos de tratamento diferem, mas o princípio é tratar mais agressivamente a doença mais agressiva (CASSALI et al., 2017).

#### **1.4. Pesquisa do linfonodo sentinela em humanos**

Cabanas e colaboradores, em 1969, estudando o câncer de pênis, mostrou que havia uma progressão escalonada das neoplasias nas cadeias linfáticas e, com isso, descreveu o conceito de linfonodo sentinela como o primeiro linfonodo a receber a drenagem linfática de uma determinada região anatômica, onde se localiza o tumor de disseminação linfática (MORA et al., 2013).

Em 1998, Veronesi e colaboradores iniciaram em Milão o estudo clássico comparando a pesquisa do linfonodo sentinela axilar versus pesquisa do linfonodo sentinela seguida de dissecação axilar completa no câncer de mama. Em 2003 os resultados foram publicados: 516 pacientes foram estudadas e a taxa de falso-negativo foi de 8,8% (VERONESI et al., 2003).

A dissecação axilar pode deixar sequelas de incidência e repercussão variáveis, porém com comprometimento da qualidade de vida: seroma, linfedema, restrição dos movimentos do ombro, alteração de elevação da escápula (com conseqüente limitação à abdução do ombro), alterações sensitivas no membro superior e até indução de novos tumores malignos – angiossarcomas – tanto em mulheres como em cadelas (PINHEIRO et al., 2003; MELO et al., 2006).

Na última década, a pesquisa do linfonodo sentinela tornou-se o padrão de tratamento cirúrgico axilar nas mulheres portadoras de câncer de mama medindo até cinco centímetros (QUADROS; GEBRIM, 2007; BOUGHEY et al., 2013).

A abordagem cirúrgica axilar tem valor prognóstico e terapêutico. Prognóstico por ter correlação com agressividade tumoral e potencial de metástases à distância, constituindo critério valioso para indicação de quimioterapia em caráter adjuvante no tratamento do câncer de mama. Ademais, apresenta valor terapêutico, pois a ressecção de metástases axilares reduz a probabilidade de recorrência regional e à distância (MELO et al., 2006).



Desde 2010, tem havido discussão efervescente sobre a não realização da dissecação axilar radical em mulheres portadoras de linfonodo sentinela positivo (BOUGHEY et al., 2013).

### **1.5. Métodos para detecção do linfonodo sentinela**

Vários métodos foram descritos para a detecção do linfonodo sentinela em humanos e agora em cadelas, como a linfocintigrafia, o uso de corantes vitais ou a combinação dos dois (VERONESI et al., 1997; PINHEIRO et al., 2003; MELO et al., 2006; EL KHATIB et al., 2011).

A linfocintigrafia consiste no emprego de Tecnécio Tc99m em solução de fitato ou de dextrano injetados via subcutânea duas a quatro horas antes do procedimento cirúrgico. A leitura da radiação é feita por um aparelho detector de radiação gama denominado “gama-probe”, que traduz a intensidade da radiação em emissão sonora, permitindo a detecção do linfonodo que absorveu a maior parte da solução radioativa. As vantagens são indicação do número e localização do linfonodo sentinela, mesmo em locais não previstos pelo cirurgião, permitindo incisões mais econômicas. A desvantagem se relaciona ao maior custo em relação ao uso do azul patente e à necessidade de serviço de medicina nuclear integrado ao hospital (PINHEIRO et al., 2003; MELO et al., 2006; EL KHATIB et al., 2011).

O corante vital mais usado no Brasil e na Europa é o azul patente V sódico a 2,5%, enquanto nos Estados Unidos é o azul de isossulfan. Ambos são injetados de 5 a 10 minutos antes do procedimento cirúrgico e o tempo é fator importante, uma vez que podem ser corados outros linfonodos ou o corante pode passar por todos eles e não possibilitar a detecção. As vantagens são a alta taxa de detecção (94%), simplicidade de execução e baixo custo (preço médio da ampola hoje no Brasil é R\$ 18,00). A desvantagem se relaciona à possibilidade de reações alérgicas, como urticária, laringoespasma e choque anafilático, que são muito raras em mulheres e não foram descritas em cadelas (PINHEIRO et al., 2003; MELO et al., 2006; EL KHATIB et al., 2011).

O azul patente é um corante da família do trifenilmetano e quimicamente corresponde ao sal sódico do bis-(dietilamino-4-fenil)(hidroxi-5-dissulfo-2,4-fenil) metanol anidrido. O azul patente é uma solução aquosa de azul patente, estéril

e tamponada à concentração de 2,5%, através de fosfato monossódico. Essa solução é tornada isotônica pela adição de cloreto de sódio. A injeção subcutânea, conforme demonstrado em estudos, demarca, através de coloração característica, em poucos minutos, veias e vasos linfáticos. Qualquer que seja a via de administração, a solução a 2,5% de azul patente é eliminada de 24 a 48 horas pela bile, principalmente, e através da urina, que se colore fortemente (MELO et al., 2006).

Vários corantes podem ser utilizados na detecção do linfonodo sentinela, inclusive o azul de metileno. Melo et al. (2006) testaram o corante azul de metileno no lugar do azul patente em mulheres, devido ao menor preço e maior facilidade de obtenção do primeiro, e obtiveram taxa de detecção acima de 95%. El Khatib et al. (2011) realizaram experimento com 10 cadelas que possuíam diagnóstico de neoplasia mamária injetando pela via intradérmica peritumoral o corante azul de metileno a 2%, e obtiveram 100% de detecção do linfonodo sentinela. A taxa de metástase foi de 40% para linfonodos inguinais e 17% para os axilares.

Pinheiro et al. (2003), pioneiros no Brasil, realizaram experimento com 17 cadelas sem neoplasia mamária. A metodologia consistia na injeção de 0,8 ml de Tecnécio Tc99m diluído em solução de fitato em quatro pontos da região areolar das mamas craniais e caudais, duas horas antes da cirurgia e injeção de 0,5 ml de azul patente a 2,5% na região subpapilar em ponto único 15 minutos antes da cirurgia. Houve detecção em 90,9% pelo azul patente e em 97,9% pelo Tecnécio Tc99m.

Beserra et al. (2011) realizaram experimento semelhante ao fazerem a pesquisa do linfonodo sentinela pela técnica do azul patente combinada com a injeção do Tecnécio Tc99m em 10 cadelas sem neoplasia mamária e identificaram o linfonodo sentinela em 94,5% delas.

O método combinado (linfocintigrafia com Tecnécio Tc99m e corante azul patente) produziu acurácia de 98% na revisão realizada por Agelim et al. (2012).

Diante da evolução dos protocolos de diagnóstico, estadiamento e tratamento em mulheres, torna-se necessária evolução semelhante no câncer de mama em cadelas.

## **1.6. Drenagem linfática da mama canina e suas implicações no tratamento do câncer de mama**

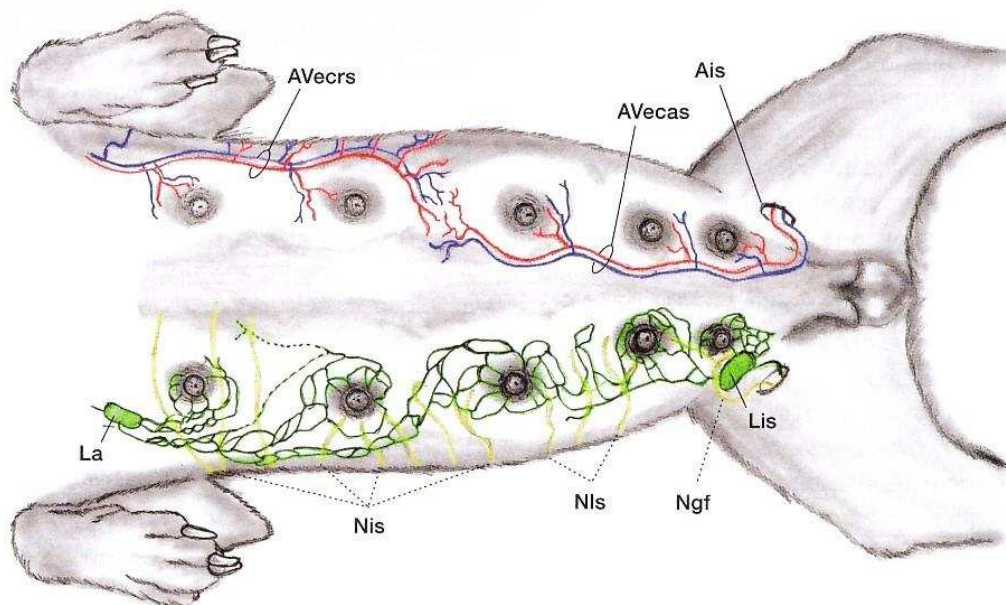
A apresentação anatômica mais comum é a cadela possuir dois pares de cinco glândulas mamárias, no sentidocranio-caudal: mama torácica cranial (M1), mama torácica caudal (M2), mama abdominal cranial (M3), mama abdominal caudal (M4) e mama inguinal (M5). Um aspecto importante é que a população glandular aumenta no sentido craniocaudal, sendo a mama inguinal a mais volumosa. A implicação deste dado anatômico se traduz em uma maior incidência de tumores mamários nas mamas inguinais e abdominais caudais (FEITOSA et al., 2016; CASSALI et al., 2017). A Figura 1 corresponde ao desenho esquemático mostrando a anatomia mamária canina, sua irrigação arterial, drenagem venosa e drenagem linfática.

As glândulas mamárias torácicas cranial (M1) e caudal (M2) drenam para os linfonodos axilares. As glândulas mamárias abdominal caudal (M4) e inguinal (M5) drenam para os linfonodos inguinais. A glândula mamária abdominal cranial (M3) pode apresentar variação: drenar para um ou dois dos sistemas linfáticos citados. A Figura 2 corresponde ao desenho esquemático da drenagem linfática de cada par de glândula mamária. No momento não são conhecidos fatores preditores de tal drenagem, havendo ampla variação individual. Não foi descrita comunicação na linha média entre os lados direito e esquerdo (PATSIKAS et al., 2006; FOSSUM et al., 2008; EL KHATIB et al., 2011).

Os três pares de mamas craniais (torácica cranial, torácica caudal e abdominal cranial) drenam preferencialmente para os linfonodos axilares, que se situam na face medial da porção distal do músculo redondo maior, anteriormente à artéria e veia toracodorsal. Geralmente o linfonodo axilar é único e varia de 0,5 a 5 cm. Os três pares de mama caudais (abdominal cranial, abdominal caudal e inguinal) drenam preferencialmente para os linfonodos inguinais, que estão situados 3 cm cranialmente ao osso púbico na face dorsolateral das glândulas mamárias. Geralmente há dois linfonodos inguinais presentes (podendo chegar a quatro), variando de 0,5 a 2 cm (PATSIKAS et al., 2006; FOSSUM et al., 2008; EL KHATIB et al., 2011; CASSALI et al., 2017).

Ao exame físico, os linfonodos possíveis de serem palpados rotineiramente na espécie canina são: mandibulares ou maxilares (costumam ser

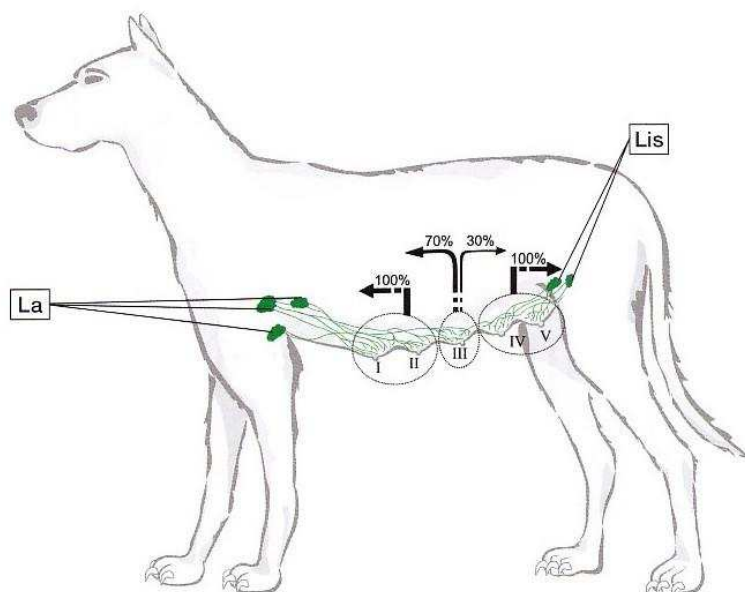
dois e estão localizados superficialmente entre as veias faciais e a pele), cervicais superficiais ou pré-escapulares (palpáveis na face lateral da porção distal do pescoço, em uma fossa formada pelos músculos trapézio, braquicefálico e omotransverso, imediatamente adiante da escápula e acima da articulação escapuloumeral), inguinais superficiais (palpáveis na região inguinal), poplíteos superficiais (posteriormente à articulação femorotibio-patelar). Os linfonodos axilares (bem como os parotídeos e os retrofaríngeos) são palpados somente quando acometidos por algum processo patológico (FEITOSA et al., 2016). Nota-se então a diferença de significado semiológico entre o achado de linfonodo inguinal palpável e linfonodo axilar palpável, no entanto, as implicações no diagnóstico, estadiamento e prognóstico das cadelas com tumores de mama não foram estudadas.



AVecrs: artéria e veia epigástricas craniais superficiais. AVecas: artéria e veia epigástricas craniais superficiais. Ais: anel inguinal superficial. La: linfonodo axilar. Nis: nervos intercostais. Nls: nervos lombares. Ngf: nervo genitofemoral. Lis: linfonodo inguinal superficial.

Fonte: Cassali et al. (2017).

Figura 1 – Desenho esquemático da circulação arterial (em vermelho), venosa (em azul) e drenagem linfática (em verde) da mama canina.



Fluxo variável das glândulas abdominais craniais, predominantemente para os linfonodos axilares e ocasionalmente para os linfonodos inguinais. Pares de glândulas mamárias: I (torácica cranial), II (torácica caudal), III (abdominal cranial), IV (abdominal caudal) e V (inguinal). La: linfonodos axilares. Lis: linfonodos inguinais superficiais.

Fonte: Cassali et al. (2017).

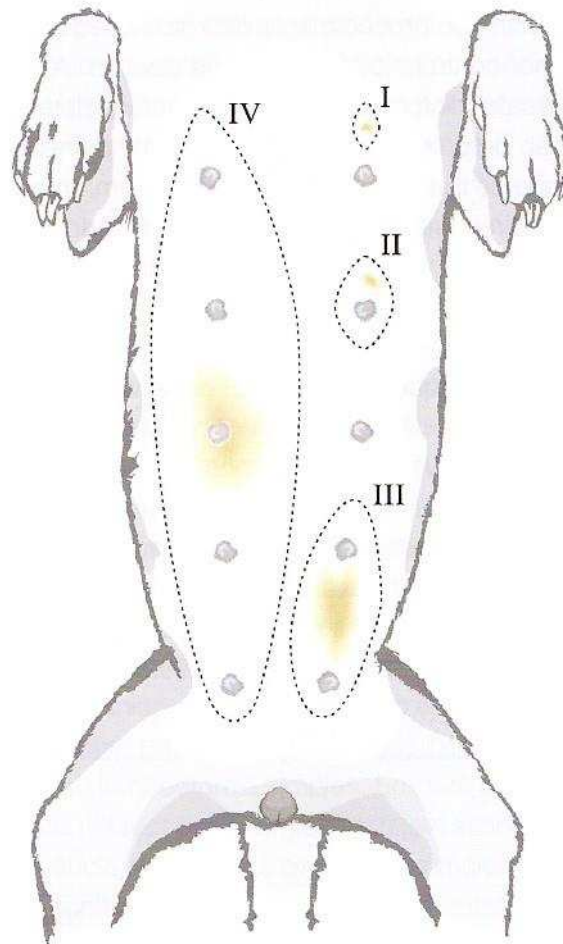
Figura 2 – Fluxo linfático das glândulas torácicas cranial e caudal drenando para linfonodos axilares e das glândulas abdominal caudal e inguinal para linfonodos inguinais superficiais.

A diferenciação entre lesões benignas e malignas é interessante no pré-operatório, no entanto o exame citológico não fornece dados acurados, uma vez que o tumor apresenta grande heterogeneidade de populações celulares, dificultando a amostragem de todos os tipos celulares necessários à conclusão diagnóstica (CASSALI et al., 2017).

Em medicina veterinária, o tratamento padrão para as neoplasias mamárias consiste nas diversas técnicas de mastectomia. A Figura 3 consiste em desenho esquemático demonstrando lumpectomia, mastectomia simples, mastectomia regional e mastectomia radical. A retirada da cadeia linfática inguinal é realizada devido à grande proximidade com a glândula mamária inguinal. A cadeia linfática axilar, ainda que seja uma possibilidade considerável de disseminação tumoral, não é abordada na rotina cirúrgica. A quimioterapia pode ser indicada em alguns casos, mas ainda é pouco disponível na maioria dos serviços. A radioterapia é ainda mais rara. Lamentavelmente faltam

protocolos testados em grande número de animais (FOSSUM et al., 2008; EL KHATIB et al., 2011).

A morbidade da linfadenectomia tanto na cadeia inguinal como na axilar é mínima, podendo se apresentar como linfedema de membros e de parede, mas com duração autolimitada e restrita a dias a semanas (FOSSUM et al., 2008).



Fonte: Cassali et al. (2017).

Figura 3 – Esquema de cadela demonstrando os tipos de cirurgia mamária: lumpectomia (I); mastectomia simples (II); mastectomia regional (III); mastectomia radical (IV).

O conhecimento da drenagem tumoral no peroperatório propicia oportunidade de estadiamento mais acurado, bem como de estudo mais aprofundado dos fatores prognósticos e preditivos. A pesquisa de linfonodo sentinela tem o intuito de proporcionar o conhecimento acurado da drenagem linfática tumoral e oferecer opção segura para o tratamento conservador das regiões axilar e inguinal, através de ressecções mais econômicas, ocasionando menor morbidade pós-operatória (ANGELIM; COELHO, 2012).

Considerando-se que o papel de pesquisa peroperatória do linfonodo sentinela axilar e inguinal em cadelas portadoras de câncer de mama pela técnica do azul patente ainda não foi elucidado. Considerando-se também a ausência de dados na literatura sobre a palpação linfonodal e sua acurácia em prever metástases, sendo que existe a suposição de que as metástases linfonodais sejam prévias às metástases viscerais.

Assim, os objetivos do presente estudo foram descrever as características epidemiológicas e laboratoriais das cadelas portadoras de tumores de mama, comparando-as quanto à incidência de malignidade e quanto à mortalidade; pesquisar a acurácia da palpação linfonodal na predição de metástases e seu impacto na mortalidade; pesquisar a taxa de detecção e a positividade do linfonodo sentinela axilar e inguinal pela técnica de injeção de azul patente em cadelas portadoras de neoplasias de mama; estabelecer o perfil de segurança da injeção intradérmica de azul patente em cadelas portadoras de tumor de mama; avaliar a palpação linfonodal na predição de metástases linfonodais tanto axilares como inguinais e investigar a probabilidade de metástase visceral na subpopulação de cadelas com metástase linfonodal.

## **2. MATERIAL E MÉTODOS**

### **2.1. Animais e critérios de inclusão**

Todas as cadelas com diagnóstico de neoplasia mamária atendidas no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Viçosa no período de 1º de junho de 2014 a 1º de dezembro de 2015, cujos proprietários consentiram livremente em participar do estudo, foram incluídas no experimento, resultando em 50 animais.

Foram seguidas rigorosamente as Normas de Conduta para o Uso de Animais no Ensino, Pesquisa e Extensão do DVT/UFV, sendo a Médica Veterinária responsável a professora Andréa Pacheco Batista Borges (CRMV 2772). O projeto foi aprovado no Comitê de Ética no Uso de Animais da UFV sob o protocolo 41/2014 e prorrogado sob o protocolo 44/2016.

### **2.2. Coleta de dados**

Informações sobre o animal como raça, idade, peso, uso de anticoncepcionais, número deaios, pseudogestações, partos, abortamentos, castração, doenças prévias, risco anestesiológico ASA, exame clínico dos linfonodos, caracterização dos nódulos mamários, estadiamento das lesões pelo sistema TNM foram coletadas da ficha de atendimento padrão e da ficha de avaliação oncológica de tumor de mama.

### **2.3. Fluxo de atendimento no Hospital Veterinário da UFV**

Ao se detectarem lesões mamárias suspeitas durante atendimento da rotina do hospital, procedeu-se ao exame físico, que incluiu exame mamário, axilar e inguinal, seguido do preenchimento da ficha de avaliação oncológica de tumor de mama.

Foram solicitados os seguintes exames complementares para avaliação pré-operatória dos animais: radiografia de tórax em incidências laterolateral e ventrodorsal para avaliação de comorbidades e para estadiamento da neoplasia mamária, juntamente com hemograma completo, avaliação bioquímica de



função renal (uréia, creatinina), avaliação bioquímica de função hepática (aspartato aminotransferase - AST, alanina aminotransferase - ALT, fosfatase alcalina, proteína total e fração globulina) e eletrocardiograma para avaliação pré-operatória.

Os exames laboratoriais foram todos realizados no Serviço de Patologia Clínica do Hospital Veterinário da UFV. Considerou-se anemia o achado de número inferior a 5,5 milhões de hemácias, hemoglobina inferior a 12 g/dL ou hematócrito abaixo de 34%. Eosinofilia foi descrita quando o número de eosinófilos foi superior a 1.300 células/mL. O valor de referência utilizado para a fosfatase alcalina foi de 35 a 288 UI/mL. Os valores de referência para proteína total, albumina e globulina foram, respectivamente, 5,3 a 7,7 g/dL, 2,3 a 3,8 g/dL e 2,4 a 4,8 g/dL, sendo a relação A/G (albumina-globulina) considerada entre 0,6 e 1,1 UI/L.

Foi agendada a cirurgia após se obter assinatura do proprietário no termo de consentimento livre e esclarecido para o experimento. Não foi realizada biópsia prévia à cirurgia, pois as lesões eram clinicamente suspeitas de neoplasias e a mastectomia havia sido indicada como tratamento. A pesquisa do linfonodo sentinela foi realizada em todos os casos no peroperatório.

#### **2.4. Ato operatório**

Na data do procedimento, o proprietário assinou o consentimento para o ato anestésico, conforme protocolo previamente estabelecido na rotina hospitalar. O procedimento de preparo pré-operatório seguiu a rotina no serviço, constando de tricotomia e canulação venosa na sala pré-cirúrgica.

Na sala cirúrgica, foi realizada monitorização eletrocardiográfica, pressão arterial não-invasiva, saturação de oxigênio, temperatura esofágica e capnografia. O protocolo anestésico seguiu inalterado: administração pré-anestésica de midazolam 0,2 mg/kg, indução anestésica com propofol 6 mg/kg, intubação orotraqueal, bloqueio epidural com bupivacaína 0,2 mg/kg associada a metadona 0,3 mg/kg, e manutenção anestésica com isoflurano via inalatória. Em caso de reação alérgica ao contraste azul patente, foi padronizada administração de dexametasona na dose de 1 mg/kg.

Os animais foram posicionados em decúbito dorsal horizontal e submetidos à limpeza com éter, seguido de antisepsia com solução alcoólica

de polivinilpirrolidona iodo (PVPI) na pele previamente tricotomizada. Logo após a colocação dos campos estéreis, foi injetada solução de azul patente a 2,5%, por via intradérmica. As doses utilizadas foram de 0,5 mL para animais até 8 kg, 1 mL para animais de 8 a 15 kg e 2 mL para animais acima de 15 kg. A solução de azul patente foi injetada na região peritumoral, conforme ilustrado na Figura 4. Em caso de tumores múltiplos, a injeção foi realizada ao redor da maior lesão. Aguardaram-se 10 minutos para a migração do contraste pela via linfática. As Figuras 4, 5, 6 e 7 ilustram a pesquisa do linfonodo sentinela em tumor de mama inguinal direita de cadela. A migração cutânea do corante azul patente após sua injeção peritumoral em tumor de mama inguinal direita de cadela foi evidenciada na Figura 4. A migração nos linfáticos subcutâneos é vista na Figura 5. A coloração azul da rede linfática adjacente aos vasos epigástricos inferiores direitos é visibilizada na Figura 6. O linfonodo sentinela inguinal direito encontra-se corado em azul na Figura 7.

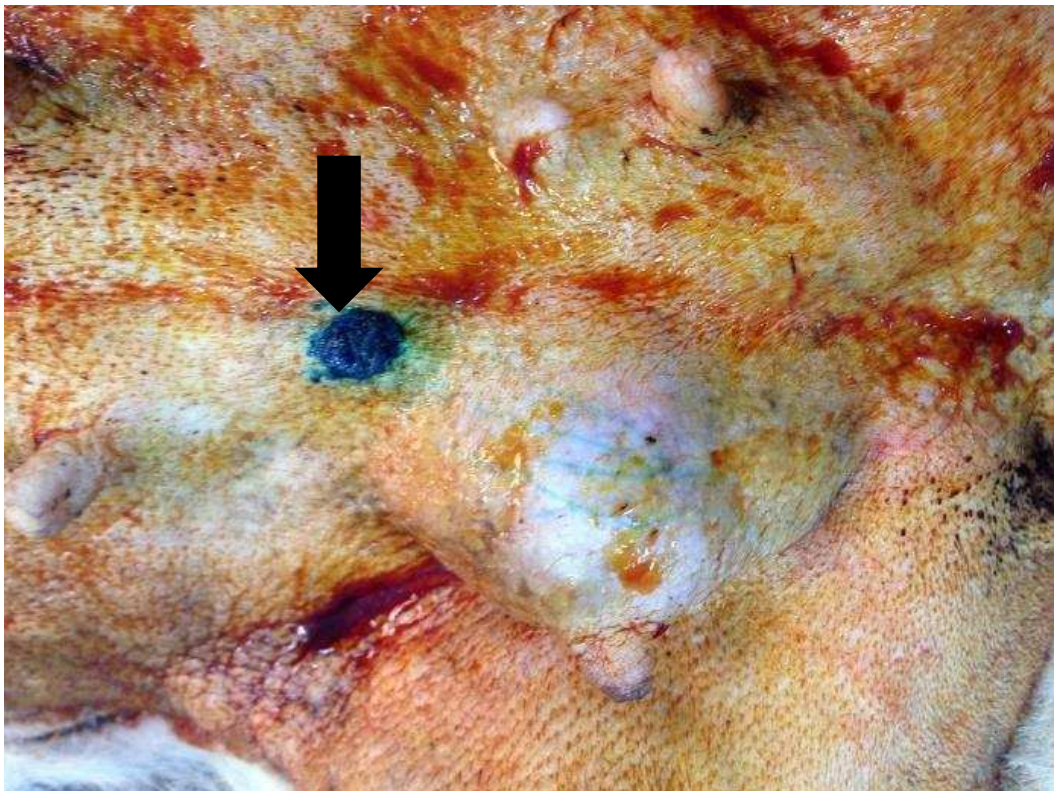


Figura 4 – Fotografia de pesquisa de linfonodo sentinela inguinal direito em cadela pela técnica do azul patente: seta indica ponto de injeção peritumoral em tumor de mama inguinal direita.



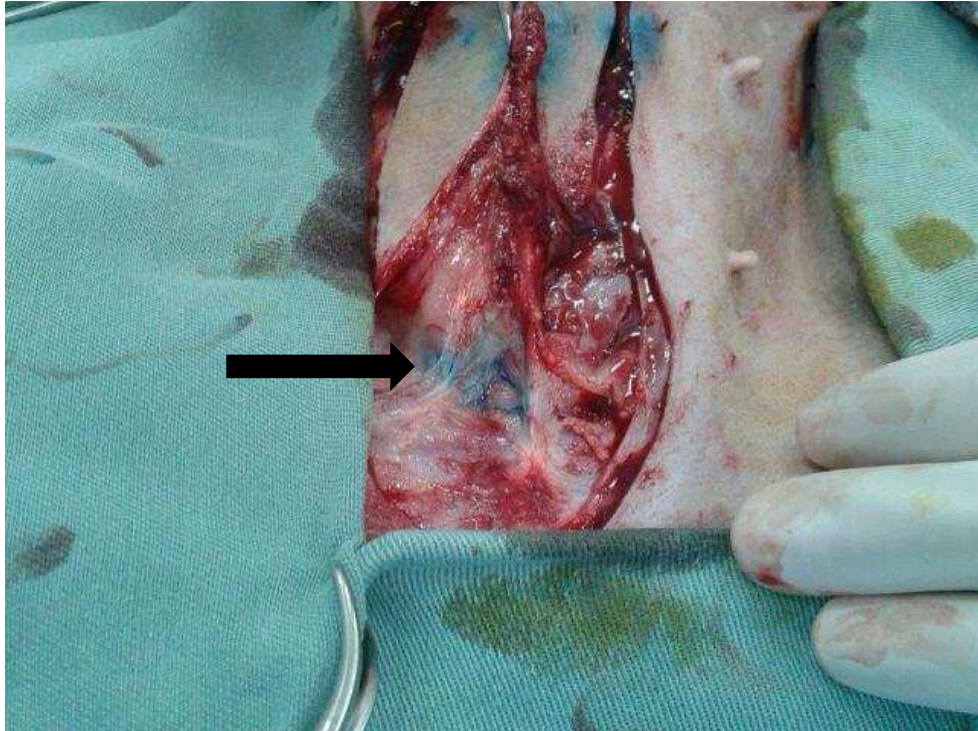


Figura 5 – Fotografia de pesquisa de linfonodo sentinela inguinal direito em cadela pela técnica do azul patente: seta aponta migração para rede linfática da cadeia linfonodal inguinal superficial direita.

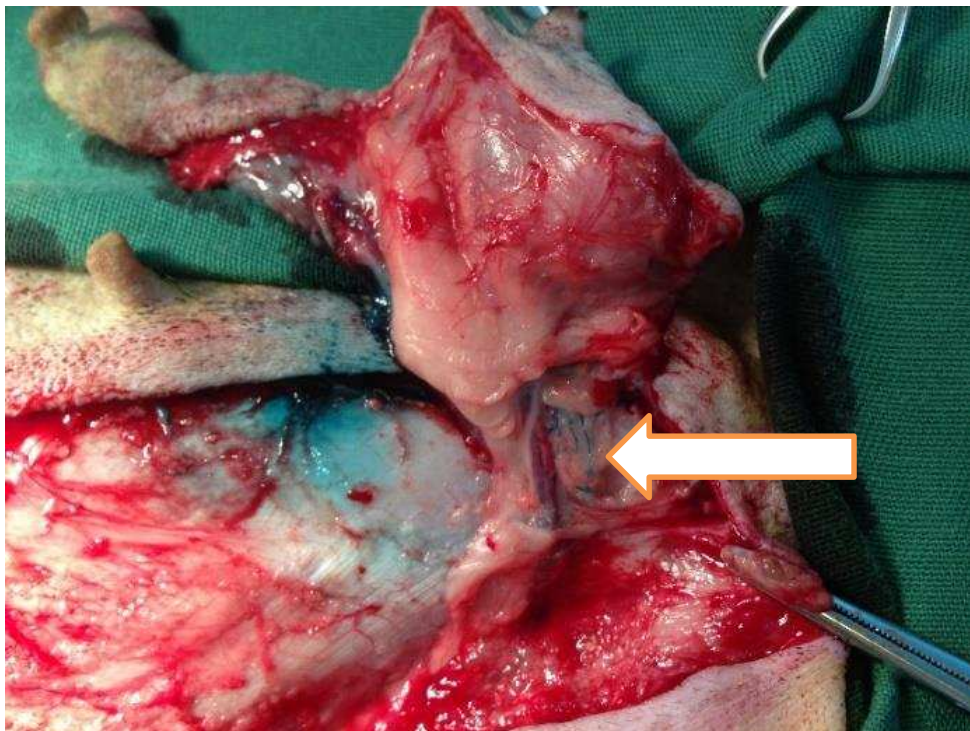


Figura 6 – Fotografia de pesquisa de linfonodo sentinela inguinal direito em cadela pela técnica do azul patente: seta aponta coloração azul da rede linfática inguinal direita adjacente aos vasos epigástricos inferiores.

Procedeu-se à mastectomia, que, conforme julgamento do caso pelo cirurgião, foi radical ou regional, segundo técnicas descritas por Fossum et al. (2008). Foram abordadas as cadeias linfonodais inguinais e axilares ipsilaterais. Em caso de lesões contralaterais, a abordagem foi programada para outro tempo cirúrgico devido a dificuldades técnicas de fechamento da pele (tensão excessiva na linha de sutura).

A cadeia linfonodal inguinal foi sempre abordada, independentemente da localização do tumor, devido a facilidade técnica e baixa morbidade do procedimento. A cadeia linfonodal axilar foi abordada nos tumores localizados nas mamas torácica cranial (M1), torácica caudal (M2), abdominal cranial (M3) e abdominal caudal (M4), não sendo pesquisada nos tumores das mamas inguinais (M5), pela baixa positividade descrita em experimento semelhante realizado por El Khatib et al. (2011).

As Figuras 8 e 9 evidenciam, respectivamente, a coloração pelo azul patente de vaso linfático axilar e de linfonodo sentinela axilar em cadelas submetidas a mastectomia.

As amostras foram dissecadas logo após terem sido retiradas do animal de modo a serem isolados os tumores de mama, os linfonodos sentinela inguinais (corados pelo azul patente), os linfonodos inguinais não corados pelo azul patente, os linfonodos sentinelas axilares (corados) e os linfonodos axilares não corados.



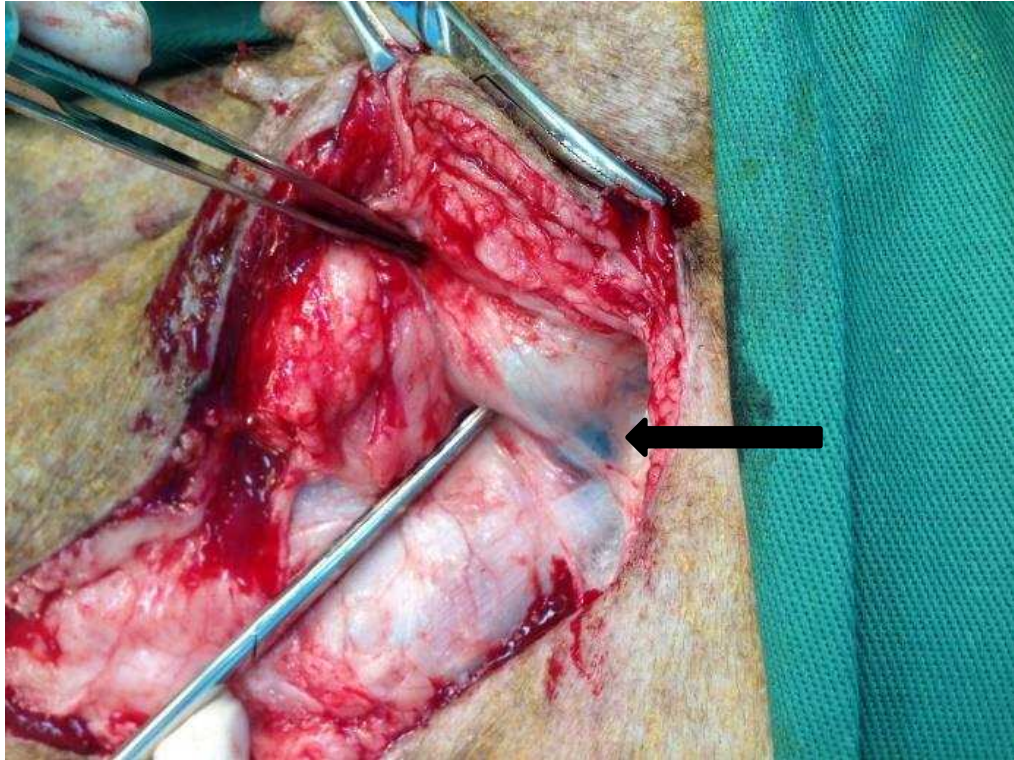


Figura 7 – Fotografia de pesquisa de linfonodo sentinela inguinal direito em cadela pela técnica do azul patente: seta aponta linfonodo sentinela inguinal direito corado em azul.

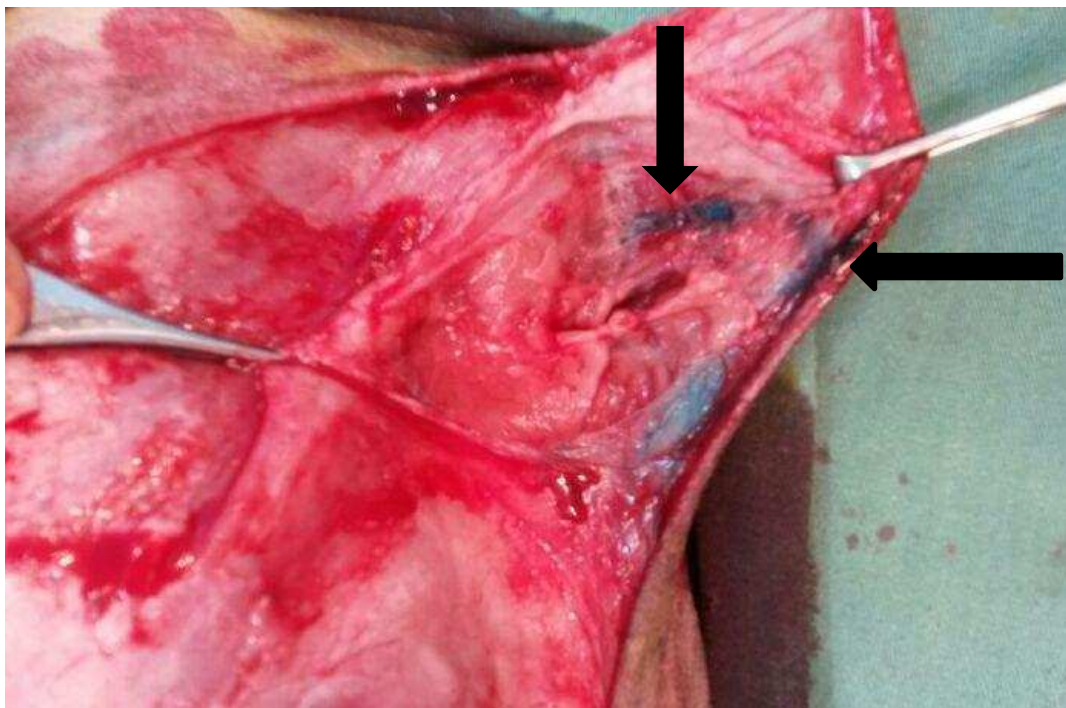


Figura 8 – Pesquisa do linfonodo sentinela axilar: setas apontam migração do corante azul patente em vaso linfático axilar, que se mostra dilatado.

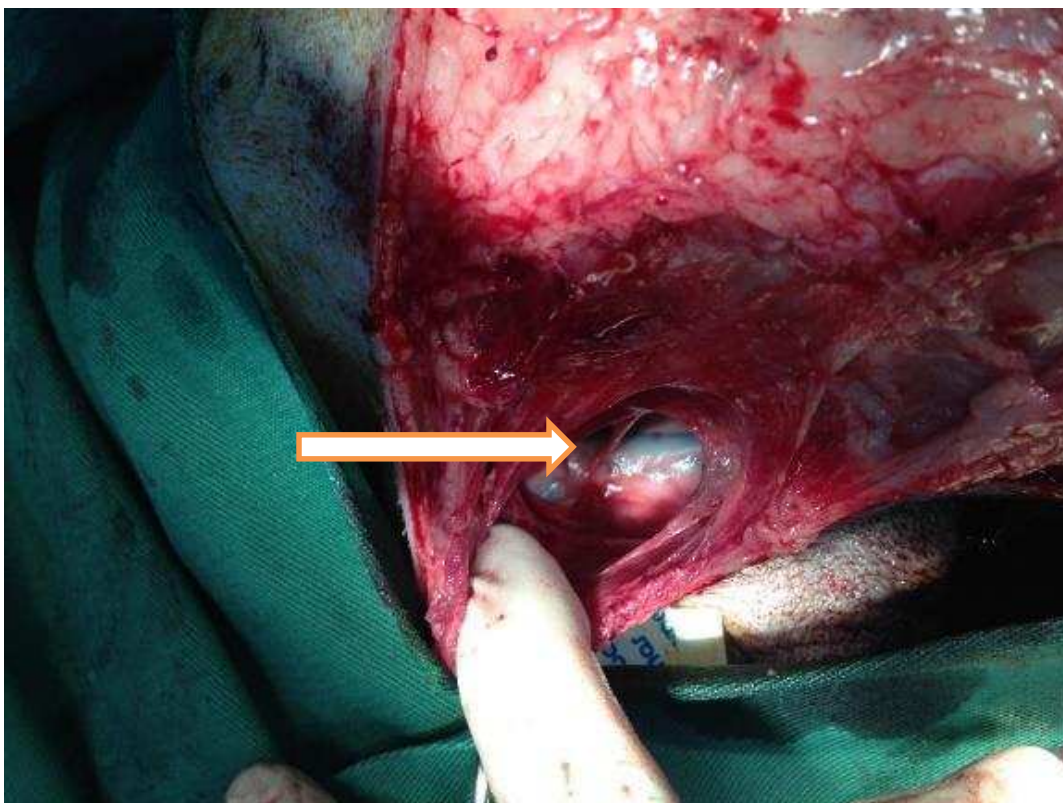


Figura 9 – Pesquisa do linfonodo sentinela axilar: seta aponta linfonodo sentinela axilar corado pelo azul patente.

## 2.5. Análise histopatológica das amostras obtidas

Imediatamente após a retirada e dissecação das peças cirúrgicas, o material foi acondicionado separadamente em frasco plástico contendo solução de formol tamponado a 10% em volume igual a dez vezes o volume da amostra.

Foram retiradas amostras de todas as lesões tumorais mamárias, do linfonodo sentinela inguinal, de eventuais linfonodos não-sentinela inguinais e do linfonodo sentinela axilar. Cada amostra foi identificada com número de registro hospitalar do animal, localização (mama torácica cranial, mama torácica caudal, mama abdominal cranial, mama abdominal caudal, mama inguinal) e lateralidade (direita ou esquerda) das lesões.

O material foi encaminhado ao Laboratório de Patologia do DVT-UFV, onde foi cortado, incluído em parafina, cortado com micrótomo, corado pela técnica de Hematoxilina-Eosina e analisado ao microscópio óptico. As análises microscópicas das lesões foram realizadas por único médico patologista (Dr. José do Carmo Lopes Moreira, CRM-MG 21014), conforme critérios propostos

por Cassali et al. (2017). As lesões não neoplásicas foram divididas em: hiperplasia, inflamação e cisto. As neoplasias benignas foram classificadas como: tumor misto benigno, adenoma, fibroadenoma e lipoma. As neoplasias malignas foram classificadas como: carcinoma em tumor misto, carcinoma papilar, carcinoma tubular, carcinoma sólido, carcinossarcoma e sarcoma.

## **2.6. Análise dos dados**

Foi realizada análise descritiva com medidas de dispersão (média e desvio padrão), calculadas pelo programa Excel. Foram consideradas as seguintes variáveis: raça, idade, peso, escore corporal, alimentação, ambiente, antecedentes de tumor de mama, doenças prévias, uso de progestágenos, ciclos regulares, paridade, pseudociques, castração prévia, alterações laboratoriais (a saber: anemia, eosinofilia, aumento de fosfatase alcalina, hiperproteïnemia às custas da fração globulina), risco anestésico ASA, número de lesões mamárias, tamanho das lesões, presença de linfonodos axilares e inguinais palpáveis, detecção do linfonodo sentinela axilar, positividade (para presença de metástase) do linfonodo sentinela axilar, detecção do linfonodo sentinela inguinal, positividade do linfonodo sentinela inguinal, positividade dos linfonodos não-sentinela inguinais, presença de metástases pulmonares, tipo de cirurgia realizada, tipo histológico da lesão e sobrevida (viva, óbito ou perda de seguimento).

As informações de sobrevida das cadelas foram obtidas através de contato telefônico realizado em julho de 2017. Cada variável foi associada ao risco de malignidade e posteriormente à mortalidade. Não foi possível a realização de curvas de Kaplan-Meyer para a sobrevida, por falta de dados das datas dos óbitos. Não foi possível o cálculo de mortalidade câncer-específica devido a lacunas de dados sobre as causas dos óbitos, mas sim a mortalidade geral.

Foi realizado teste de Qui-quadrado para a comparação de variáveis dicotômicas e o teste t de Student para comparação entre medianas de idade, peso, escore corporal e tamanho das lesões (em cm). Foram também utilizados os testes de Mann-Whitney para variáveis não paramétricas, com correção de Kruskal-Wallis.

Foram calculadas sensibilidade, especificidade e valores preditivos para a palpação linfonodal e também para a pesquisa do linfonodo sentinela. Sensibilidade de um teste foi definida como a probabilidade de o teste ser positivo na cadela que tem metástase. Especificidade de um teste foi definida como a probabilidade de o teste ser negativo na cadela que não tem metástase. Valor preditivo positivo de teste foi definido como a probabilidade de a cadela ter metástase, dado que o teste foi positivo. Valor preditivo negativo do teste foi definido como a probabilidade de a cadela não ter metástase, dado que o teste foi negativo. Acurácia foi definida como a porcentagem de acertos do teste (verdadeiros positivos + verdadeiros negativos), dividido pelo total testado. O “padrão ouro” foi o laudo histopatológico das lesões mamárias (benignas/malignas) e linfonodos (com/sem metástases).



### 3. RESULTADOS

Foram incluídas na pesquisa 50 cadelas no período de 1º de junho de 2014 a 1º de dezembro de 2015, das quais 43 (86%) eram portadoras de lesões malignas e 7 (14%) apresentaram lesões benignas. Foram recuperados contatos de 32 cadelas (tendo ocorrido perda de seguimento em 18 casos) e os dados de mortalidade estão resumidos na Tabela 3.

Tabela 3 – Sobrevida das cadelas submetidas a mastectomia no HVT/DVT no período de 1º de junho de 2014 a 1º de dezembro de 2015

<b>Sobrevida</b>	<b>Total de animais (%)</b>	<b>Casos benignos</b>	<b>Casos malignos</b>	<b>Valor de p</b>
Vivo	14 (43,75%)	5 (83,33%)	9 (34,62%)	
Óbito	18 (56,25%)	1	17 (65,38%)	
<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>6</b>	<b>26</b>	<i>0,096</i>

Teste Qui-Quadrado.

A Tabela 4 evidencia os tipos histológicos das lesões examinadas subdivididas em grupos de malignas, benignas e lesões não neoplásicas, a mortalidade em cada tipo histológico, em cada grupo e no total de cadelas.

A distribuição das cadelas por raça é mostrada na Tabela 5. Não houve relação entre raça e probabilidade de lesão maligna. Após estratificação por porte da raça (pequeno, grande e SRD), o resultado foi semelhante ( $p = 0,250$ ). O valor de  $p$  para a correlação entre raça e mortalidade foi de 0,349.

Tabela 4 – Tipos histológicos das lesões e sobrevida das cadelas submetidas a mastectomia no HVT/DVT no período de 1º de junho de 2014 a 1º de dezembro de 2015

Lesão de mama	Total de lesões	Animais vivos	Número de óbitos	Valor de p
<b>Todas as lesões</b>	<b>90</b>	<b>14</b>	<b>17</b>	<b>0,009</b>
<b>Neoplasias malignas</b>				
Carcinoma papilar	37	3	9	<b>0,051</b>
Carcinoma em tumor misto	21	2	3	
Carcinoma tubular	4	3	0	
Carcinoma sólido	4	0	3	
Sarcoma	1			
Osteossarcoma	1			
Metástase cutânea	4			
<b>Neoplasias benignas</b>				
Adenoma	6	6	0	<b>0,018</b>
Fibroadenoma	1	0	1	
Tumor misto benigno	1			
Lipoma	1			
<b>Alterações não neoplásicas</b>				
Hiperplasia	6	0	1	
Inflamação	2			
Cisto	2			

Teste Qui-Quadrado.

Tabela 5 – Distribuição entre raças das cadelas submetidas a mastectomia no HVT/DVT no período de 1º de junho de 2014 a 1º de dezembro de 2015

Raça	Total de animais (%)	Casos benignos	Casos malignos	Valor de p
Sem raça definida	14 (28,0%)	2 (28,6%)	12 (27,9%)	<b>0,656</b>
Pinscher	7 (14,9%)	0	7 (16,3%)	
Poodle	7 (14,9%)	3 (42,9%)	4 (9,3%)	
Daschund / Teckel	6 (12,8%)	2 (28,6%)	4 (9,3%)	
Rotweiler	3 (6,4%)	0	3 (7,0%)	
Yorkshire	3 (6,4%)	0	3 (7,0%)	
Labrador	2 (4,3%)	0	2 (4,7%)	
Cocker spaniel	2 (4,3%)	0	2 (4,7%)	
Buldogue francês	1 (2,1%)	0	1 (2,3%)	
Fila brasileiro	1 (2,1%)	0	1 (2,3%)	
Maltês	1 (2,1%)	0	1 (2,3%)	
Pastor alemão	1 (2,1%)	0	1 (2,3%)	
Pastor belga	1 (2,1%)	0	1 (2,3%)	
Pitbull	1 (2,1%)	0	1 (2,3%)	
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>7</b>	<b>43</b>	

Teste Qui-Quadrado.

A Tabela 6 evidencia peso, idade e escore corporal das cadelas, divididas em portadoras de lesões benignas e malignas da mama. O peso corporal foi significativamente maior no grupo com lesões malignas, com p de 0,056, obtido pelo teste t de Student.

Tabela 6 – Distribuição idade, peso e escore corporal entre as cadelas submetidas a mastectomia no HVT/DVT no período de 1º de junho de 2014 a 1º de dezembro de 2015

	Total	Casos benignos	Casos malignos	Valor de p
Idade média (anos)	9,49	7,67	10,26	0,592
Peso médio (kg)	12,30	8,59	12,96	<b>0,056</b>
Escore corporal (escala de 1 a 9)	7,00	6,84	7,20	0,144

Teste t de Student.

Todas as cadelas eram alimentadas com ração, sendo que 40% delas também ingeriam outros alimentos (destinados ao consumo humano).

Apenas duas cadelas tinham antecedentes de tumor de mama relatado na ficha clínica, uma era portadora de mastocitoma recém-diagnosticado e uma apresentou tumor venéreo transmissível (TVT) tratado quatro meses antes do diagnóstico da mama.

A Tabela 7 evidencia média de idade de  $7,692 \pm 2,594$  no grupo das sobreviventes e  $11,444 \pm 2,706$  no grupo das que morreram.

Tabela 7 – Relação entre idade e sobrevida das cadelas submetidas a mastectomia no HVT/DVT no período de 1º de junho de 2014 a 1º de dezembro de 2015

	Vivas	Óbitos	Valor de p
Idade média (anos)	$7,692 \pm 2,594$	$11,444 \pm 2,706$	<b>&lt; 0,001</b>

Teste t de Student.

A história gineco-obstétrica está evidenciada na Tabela 8, onde se pode observar o uso de progestágenos, a presença deaios regulares, a ocorrência de pseudocieses, a história pregressa de partos e a realização castração. Houve relato de aborto em duas cadelas, ambas pertencentes ao grupo de lesões malignas. Todas as cadelas castradas o foram após o segundo cio. Não houve diferença de mortalidade entre os grupos ( $p = 1,000$ ).

Tabela 8 – Distribuição entre eventos gineco-obstétricos das cadelas submetidas a mastectomia no HVT/DVT no período de 1º de junho de 2014 a 1º de dezembro de 2015

Evento	Total (%)	Casos benignos (%)	Casos malignos (%)	Valor de p
Progestágenos	20,90	14,29	22,22	0,752
Cios regulares	60,47	57,14	61,11	0,532
Pseudocieses	23,25	0	27,78	0,659
Partos	53,50	28,57	58,33	0,418
Castração	16,28	0	19,44	0,314

Teste Qui-Quadrado.

Foi realizada a avaliação pré-operatória do risco anestésico, havendo predominância de cadelas com doença sistêmica controlada (ASA II) e doença sistêmica não controlada (ASA III), perfazendo respectivamente 56,5% e 37,0% do total de animais. Na Tabela 9 é mostrada a estratificação do risco anestésico conforme a Sociedade Americana de Anestesiologia, bem como a mortalidade de cada grupo.

Tabela 9 – Risco anestésico e mortalidade das cadelas submetidas a mastectomia no HVT/DVT no período de 1º de junho de 2014 a 1º de dezembro de 2015

Classificação	Número de animais (%)	Vivos	Óbitos	Valor de p
ASA I	2 (4,3%)	0	1	0,340
ASA II	26 (56,5%)	10	9	
ASA III	17 (37,0%)	3	7	
ASA IV	1 (2,2%)	0	0	

Teste Qui-Quadrado.

Foram relatadas alterações laboratoriais pré-operatórias em 27 cadelas, ou seja, 61,36% do total de 44 cadelas (com a perda de dados laboratoriais em 6 casos), sendo 5 no grupo portador de lesões benignas e 22 no grupo portador de lesões malignas. A Tabela 10 evidencia as principais alterações laboratoriais encontradas no total e nas portadoras de lesões benignas, bem como nas portadoras de lesões malignas da mama. Foram comparadas as alterações mais frequentes: anemia, leucocitose com neutrofilia, leucocitose com eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia, hiperproteinemia à custa da fração globulina, aumento de AST e/ou de ALT, aumento de fosfatase alcalina, considerando-se os valores de referência supracitados.

Tabela 10 – Principais alterações laboratoriais pré-operatórias nas cadelas submetidas a mastectomia no HVT/DVT no período de 1º de junho de 2014 a 1º de dezembro de 2015

<b>Alteração laboratorial</b>	<b>Total de animais</b>	<b>Casos benignos</b>	<b>Casos malignos</b>	<b>Valor de p</b>
Anemia	10 (22,72%)	1 (14,28%)	9 (24,32%)	0,659
Leucocitose/neutrofilia	4 (9,09%)	0	4 (10,81%)	1,000
Leucocitose/eosinofilia	7 (15,91%)	1 (14,28%)	6 (16,22%)	1,000
Leucopenia	2 (4,55%)	1 (14,28%)	1 (2,70%)	0,205
Trombocitopenia	3 (6,82%)	0	3 (8,11%)	0,566
Hiperproteinemia/globulina	7 (15,91%)	1 (14,28%)	6 (16,22%)	1,000
Aumento de AST ou ALT	3 (6,82%)	1 (14,28%)	2 (5,41%)	1,000
Aumento de FA	9 (20,45%)	1 (14,28%)	8 (21,62%)	0,669
<b>Qualquer alteração</b>	<b>27 (61,36%)</b>	<b>5 (71,43%)</b>	<b>22 (59,46%)</b>	0,716
<b>Nenhuma alteração</b>	<b>17 (38,64%)</b>	<b>2 (28,57%)</b>	<b>15 (40,54%)</b>	0,716

Teste Qui-Quadrado.

Nenhuma alteração laboratorial isolada ou agrupada apresentou relação com a mortalidade das cadelas.

Nos exames pré-operatórios realizados com o objetivo de estadiamento, seis cadelas apresentaram metástases pulmonares diagnosticadas pela radiografia de tórax e todas elas já apresentavam tosse e/ou dispneia observadas na consulta. Houve um caso de metástase de linfoma para a mama abdominal caudal esquerda, não sendo, portanto, doença primária da mama.

A mastectomia radical unilateral foi o tratamento escolhido em 19 (38%) cadelas, enquanto a mastectomia regional unilateral foi realizada nas outras 31

(62%). Não foi realizada mastectomia radical bilateral no mesmo tempo cirúrgico em nenhum animal. A castração foi realizada no mesmo tempo operatório em 13 animais (27,7%).

Foram relatados 114 tumores de mama na ficha clínica de 50 cadelas, resultando numa média de 2,28 tumores por animal. No entanto, foram obtidos 90 resultados histopatológicos de lesões. A Tabela 11 evidencia o número de nódulos por animal e a sua respectiva incidência de malignidade. Ressalta-se a associação entre multiplicidade de nódulos e ocorrência de malignidade, com p de 0,006 obtido pelo teste Qui-quadrado.

Tabela 11 – Número de lesões por animal e malignidade nas cadelas submetidas a mastectomia no HVT/DVT no período de 1º de junho de 2014 a 1º de dezembro de 2015

Número de lesões	Total	Casos benignos	Casos malignos	Valor de p
1 nódulo	17	6	11	
2 nódulos	13	1	12	
3 nódulos	13	0	13	
4 nódulos	3	0	3	
5 nódulos	4	0	4	
<b>Nódulo único</b>	17	6	11	
<b>Nódulos múltiplos</b>		1	32	<b>0,006</b>

Teste Qui-Quadrado.

A média de lesões por animal foi 1,786 nas cadelas sobreviventes e 2,611 nas cadelas que foram a óbito. O valor de p calculado pelo teste de Mann-Whitney com correção de Krukai-Wallis foi de 0,093, evidenciando tendência à maior mortalidade das cadelas com lesões múltiplas.

O estadiamento TNM corrigido pelos dados patológicos e agrupado em estadiamento clínico de I a V encontra-se na Tabela 12. O tipo histológico não se associou ao critério T (p = 0,591) nem ao tamanho mediano considerado em cm (p = 0,246).

Tabela 12 – Estadiamento TNM das cadelas submetidas a mastectomia no HVT/DVT no período de 1º de junho de 2014 a 1º de dezembro de 2015

<b>Estádio TNM</b>	<b>Total de animais 50</b>	<b>Casos malignos 43</b>
T1	21 (42%)	16 (37,21%)
T2	10 (20%)	10 (23,26%)
T3	19 (38%)	17 (39,53%)
N0	39 (78%)	32 (74,42%)
N1	11 (22%)	11 (25,58%)
M0	42 (84%)	35 (81,40%)
M1	8 (16%)	8 (18,60%)
<b>Estádio I</b>	<b>17 (34%)</b>	<b>12 (27,91%)</b>
<b>Estádio II</b>	<b>5 (10%)</b>	<b>5 (11,63%)</b>
<b>Estádio III</b>	<b>14 (28%)</b>	<b>12 (27,91%)</b>
<b>Estádio IV</b>	<b>6 (12%)</b>	<b>6 (13,95%)</b>
<b>Estádio V</b>	<b>8 (16%)</b>	<b>8 (18,60%)</b>

Os valores de p para correlação do estadiamento T, N e M com a mortalidade foram respectivamente 0,304, 0,235 e 0,010 pelo teste Qui-Quadrado. O valor de p para estágio clínico e mortalidade foi de 0,044, também pelo teste Qui-Quadrado.

Considerando-se o tamanho do tumor como fator preponderante no risco de malignidade, foi feita uma estratificação por tamanho médio tumoral em centímetros nas cadelas portadoras de lesões benignas e malignas, obtendo-se 4,61±3,91cm para o total de cadelas, 1,96±2,26cm para o grupo com lesões benignas e 5,12±3,97cm para o grupo com lesões malignas. O valor de p para correlação tamanho e malignidade, calculado utilizando-se a mediana pelo teste de Mann-Whitney, com correção de Kruskall-Wallis, foi de 0,026.

Considerando-se o tamanho do tumor como fator preponderante na mortalidade, foi feita uma estratificação por tamanho médio tumoral em centímetros nas cadelas vivas e mortas, obtendo-se 4,61±3,91cm para o total de cadelas. O valor de p para correlação tamanho e mortalidade, calculado utilizando-se a mediana pelo teste de Mann-Whitney, com correção de Kruskall-Wallis foi de 0,093.

Um outro detalhe importante sobre o estadiamento foi a diferença entre o estadiamento feito no momento do exame clínico e sua contrapartida

patológica. A presença de linfonodos palpáveis não se correlacionou com a positividade para metástases após o exame histopatológico dos mesmos. Os dados estão sumarizados na Tabela 13.

Tabela 13 – Linfonodos palpáveis x não palpáveis nas cadelas submetidas a mastectomia no HVT/DVT no período de 1º de junho de 2014 a 1º de dezembro de 2015

<b>Linfonodos inguinais</b>	<b>Metastáticos</b>	<b>Negativos</b>	<b>Total</b>
Palpáveis	2	5	7
Não palpáveis	6	26	32
Total	8	31	39

<b>Linfonodos axilares</b>	<b>Metastáticos</b>	<b>Negativos</b>	<b>Total</b>
Palpáveis	1	3	4
Não palpáveis	3	12	15
Total	4	15	19

A palpação linfonodal foi considerada como um “teste diagnóstico”. Na cadeia inguinal, sua sensibilidade foi de 25%, sua especificidade foi de 83,87%, seu valor preditivo positivo foi de 28,57%, seu valor preditivo negativo foi de 81,25% e sua acurácia foi de 81,25%. Na cadeia axilar, sua sensibilidade foi de 25%, especificidade 80%, valor preditivo positivo 25%, valor preditivo negativo 80% e acurácia 80%.

A presença de linfonodo palpável não apresentou impacto na mortalidade nem isoladamente nem quando consideradas as duas cadeias, conforme demonstrado na Tabela 14.

Tabela 14 – Palpação linfonodal e sobrevida nas cadelas submetidas a mastectomia no HVT/DVT no período de 1º de junho de 2014 a 1º de dezembro de 2015

<b>Palpação linfonodal</b>	<b>Vivo</b>	<b>Óbito</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Não palpável</b>	12	13	0,413



<b>Palpável axilar</b>	0	2	
<b>Palpável inguinal</b>	2	2	
<b>Palpável axilar+inguinal</b>	2	4	0,426

Teste Qui-Quadrado.

Na pesquisa do linfonodo sentinela, foram observadas as taxas de detecção (corou x não corou pelo azul patente) de 92,31% na cadeia axilar e 78,95% na cadeia axilar. Considerando a coloração do linfonodo sentinela pelo azul patente como um “teste diagnóstico” para metástase linfonodal, observam-se na cadeia inguinal: sensibilidade de 100%, especificidade de 9,68%, valor preditivo positivo de 22,22%, valor preditivo negativo de 100% e acurácia de 28,21%. Na cadeia axilar a sensibilidade do teste foi de 100%, a especificidade foi de 26,67%, o valor preditivo positivo foi de 26,67%, o valor preditivo negativo foi de 100% e a acurácia foi de 42,11%. Os dados utilizados para os cálculos são evidenciados na Tabela 15.

Tabela 15 – Detecção e positividade dos linfonodos sentinela inguinal e axilar nas cadelas submetidas a mastectomia no HVT/DVT, no período de 1º de junho de 2014 a 1º de dezembro de 2015

<b>Linfonodos inguinais</b>	<b>Metastáticos</b>	<b>Negativos</b>	<b>Total</b>
Corados (detectados)	8	28	36
Não corados	0	3	3
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>31</b>	<b>39</b>

<b>Linfonodos axilares</b>	<b>Metastáticos</b>	<b>Negativos</b>	<b>Total</b>
Corados (detectados)	4	11	15
Não corados	0	4	4
<b>Total</b>	<b>4</b>	<b>15</b>	<b>19</b>

Durante a pesquisa do linfonodo sentinela pela técnica do azul patente, não houve nenhum caso de reação adversa à administração intradérmica do corante. As intercorrências observadas se deveram ao fato de o corante alterar em alguns casos a monitorização per e pós-operatória da saturação de oxigênio

e foram transitórias, variando de alguns minutos a poucas horas de duração e sem implicações na evolução pós-operatória imediata.

Nas seis cadelas com metástase pulmonar, duas apresentavam metástases linfonodais axilares, uma apresentava metástase linfonodal inguinal e uma não teve nenhum linfonodo axilar nem inguinal dissecado devido a cirurgias prévias. Os demais três casos tinham ambas as cadeias negativas. A Tabela 16 evidencia os dados relacionados às metástases pulmonares.

Tabela 16 – Presença e ausência de metástases linfonodais inguinais e axilares nas cadelas portadoras de metástases pulmonares e submetidas a mastectomia no HVT/DVT no período de 1º de junho de 2014 a 1º de dezembro de 2015

	<b>Metástase pulmonar</b>	<b>Ausência de metástase pulmonar</b>	<b>Total</b>
<b>Metástase inguinal</b>	1	7	8
<b>Ausência de metástase inguinal</b>	4	27	31
<b>Total</b>	5	34	39

	<b>Metástase pulmonar</b>	<b>Ausência de metástase pulmonar</b>	<b>Total</b>
<b>Metástase axilar</b>	2	2	4
<b>Ausência de metástase axilar</b>	3	12	15
<b>Total</b>	5	14	19

Considerando-se a presença de metástase linfonodal inguinal como um “teste diagnóstico”, sua sensibilidade foi 20%, sua especificidade foi 79,41%, seu valor preditivo positivo foi 12,5%, seu valor preditivo negativo foi 87,10% e sua acurácia foi 71,80%. Fazendo o mesmo com a presença de metástase axilar, obtiveram-se sensibilidade de 40%, especificidade de 85,71%, valor preditivo positivo de 50%, valor preditivo negativo de 80% e acurácia de 73,68%.

#### 4. DISCUSSÃO

A proporção de 86% de lesões malignas para 14% benignas encontrada neste estudo foi discordante da estimativa anterior de que no Brasil, cerca de 50% das neoplasias mamárias eram malignas, variando amplamente de 34 e 93% entre os autores nacionais (OLIVEIRA et al., 2003; ITOH et al., 2005; OLIVEIRA FILHO et al., 2010; CAMPOS et al., 2011; PEDROSO et al., 2011; RIBAS et al., 2012). Essa ampla variação pode ser explicada pela ausência de critérios histológicos uniformes para classificar as neoplasias mamárias, o que também prejudicou a análise de sobrevida. Estudos utilizando critérios uniformes de malignidade em cadelas ainda são necessários para maior confiabilidade dos dados epidemiológicos no Brasil e no mundo.

Segundo dados mais recentes divulgados por Cassali et al. (2017), a distribuição percentual de tumores malignos apresenta variação regional no Brasil, sendo 90% no Sudeste e Nordeste e 68 a 73% no Sul.

A incidência de malignidade varia também conforme a origem das amostras, sendo mais comum nos estudos que utilizaram material arquivado em laboratórios de serviços de patologia, pois as lesões menores ou menos suspeitas por vezes não são remetidas aos laboratórios pelos médicos veterinários assistentes ou pelos proprietários (OLIVEIRA FILHO et al., 2010).

Outra explicação para a alta incidência de malignidade no Brasil é o diagnóstico habitualmente ser tardio. Assim, o tempo prolongado possibilitaria a malignização de tumores benignos (p. ex. tumor misto benigno). Na prática clínica, é comum os proprietários relatarem lesões de muitos meses ou anos de evolução e que só buscaram atendimento após crescimento ou ulceração da lesão (OLIVEIRA FILHO et al., 2010; PEDROSO et al., 2011; RIBAS et al., 2012).

Salas et al. (2015), num grande estudo retrospectivo mexicano com amostras de 1917 cadelas não castradas, encontraram 47,7% de lesões benignas, 47,5% de lesões malignas e 4,7% de lesões não neoplásicas, apresentando resultados diferentes da maioria dos estudos brasileiros.

A mortalidade é o principal desfecho em estudos oncológicos e as demais variáveis constituem-se maneiras indiretas de predizer a história natural da doença e o impacto do tratamento. Todas as variáveis foram comparadas quanto ao risco de malignidade – para definição da abordagem diagnóstica e

terapêutica mais adequada. A seguir, as variáveis foram comparadas quanto à mortalidade geral. A mortalidade esperada para lesões malignas é superior à esperada para lesões benignas, no entanto, no presente estudo não foi observada significância, mas apenas tendência. As lesões malignas não foram mais letais em relação às benignas, embora isso fosse esperado do ponto de vista de biologia tumoral. As possíveis explicações para esse dado são: problemas de classificação das lesões e também a maior incidência de tumores considerados menos agressivos, como carcinoma papilar e carcinoma em tumor misto. A característica da cidade de Viçosa como centro universitário e grande fluxo de pessoas por intervalo de tempo pode ter contribuído para a perda de dados acima do esperado. Um seguimento mais longo e uma revisão de lâminas são soluções possíveis para otimização dos dados.

Os tipos histológicos malignos predominantes foram carcinoma papilar e carcinoma em tumor misto, seguidos pelo carcinoma tubular e pelo carcinoma sólido. Não tivemos nenhum caso de carcinossarcoma, mas sim um sarcoma e um osteossarcoma, no entanto houve perda do seguimento de tais casos. Segundo Cassali et al. (2017), as neoplasias de linhagem epitelial são mais frequentes que as de linhagem mesenquimal na mama canina, sendo os carcinomas em tumor misto os mais frequentes no Hospital Veterinário da UFMG, seguidos dos carcinomas sólidos, papilar e tubular. Quanto à agressividade, os carcinomas em tumor misto e os carcinomas papilares são considerados os menos agressivos. No presente estudo, apesar da predominância dos dois tipos menos agressivos, houve significância na associação entre o subtipo histológico e a mortalidade.

Outro dado foi a associação positiva entre lesões benignas (neoplásicas e não neoplásicas) com a mortalidade. Uma explicação possível para a ocorrência de mais lesões benignas nas cadelas que morreram é a concomitância de lesões benignas e malignas na mesma cadela, podendo ser as benignas consideradas “marcadoras” de distúrbio de proliferação de longa data e também de possível exposição estrogênica prolongada.

A distribuição das cadelas por raça demonstra a maior incidência em cadelas sem raça definida, seguida por raças de pequeno porte (Pinscher, Poodle e Dashund, perfazendo juntas 42,6% dos casos). Salas et al. (2015), no maior estudo epidemiológico encontrado, descrevem predomínio de Poodle e

Cocker Spaniel, perfazendo 33,3% dos casos. A incidência em animais puros foi de 80%, enquanto nos mestiços foi de 20%. A prevalência de cada raça não é conhecida em Viçosa, portanto, não se pode afirmar que haja predileção dos tumores mamários por alguma raça específica. Cassali et al. (2017) defendem que não há predisposição racial para o câncer de mama em cadelas, uma vez que encontraram prevalência de tumores coincidente com as raças mais prevalentes na sua região: Poodle, sem raça definida, Cocker Spaniel e Pinscher.

No Japão, Itoh et al. (2005), em estudo retrospectivo analisando 101 cadelas, encontraram 25% de malignidade em raças de pequeno porte e 58,5% em raças de grande porte, ao passo que os tumores eram maiores nas cadelas de grande porte. Esses achados podem ser atribuídos ao fato de que, usualmente, os animais de pequeno porte vivem dentro das residências, em contato mais próximo com os proprietários, assim, as mínimas alterações mamárias são percebidas precocemente. Por outro lado, os animais de médio e grande porte tendem a viver no quintal ou área rural, em contato menos próximo com os proprietários, que demorariam mais a encontrar alterações nas mamas.

Salas et al. (2015) usaram altura para diferenciar pequeno (< 35 cm), médio (35-50 cm) e grande (> 50 cm) portes e encontraram a seguinte distribuição de tumores mamários: 48,4% pequenos (predominância de Poodle e Cocker Spaniel), 29,1% médios e 22,3% grandes (Pastor alemão, Labrador e Rottweiler), embora não tenha separado benignos de malignos por não ter encontrado diferença estatística entre eles.

Com relação à mortalidade, no presente estudo não houve diferença entre as raças, embora sabidamente as raças de menor porte sejam mais longevas que as de maior porte. Não foram encontrados estudos entre raça e mortalidade em câncer de mama canino.

O peso médio das cadelas não foi estatisticamente diferente no grupo benigno versus maligno. Em Medicina Veterinária ocorre ampla variação fenotípica entre cães, de modo que o peso pode não ser fidedigno para descrever a situação do animal. Alguns autores, como Salas et al. (2015), optaram por estratificar raças em porte por altura. No presente estudo, optou-se pela descrição do escore corporal, que é um índice que leva em consideração características de maior ou menor acúmulo de gordura corporal, de modo a

diferenciar animais saudáveis, caquéticos e obesos. O escore corporal, embora interessante como variável a ser analisada, apresenta muita variação interobservador, sendo questionável sua padronização em serviços grandes, com grande fluxo de veterinários assistentes. Neste caso também não houve diferença significativa entre os escores corporais nas cadelas portadoras de lesões benignas e malignas. No estudo de Itoh et al. (2005) não houve diferença de incidência de lesões mamárias entre animais com diferentes pesos corporais, quando consideradas as raças dos animais conjuntamente. O peso corporal médio de 12,3 kg, bem como o escore corporal de 7,0 aproxima-se do estudo de Ribas et al. (2012), que encontraram maior incidência de neoplasia mamária nas cadelas obesas e também em cadelas que ingerem maior teor de gordura na dieta.

Quanto à idade média das cadelas, não houve diferença significativa entre cadelas portadoras de lesões benignas e malignas, embora sejam notadas tendências à maior idade relacionada a malignidade. Há um pico de incidência de neoplasia mamária entre 9 e 11 anos, conforme descrito por diversos autores nacionais e internacionais (ITOH et al., 2005; OLIVEIRA FILHO et al., 2010; CAMPOS et al., 2011; PEDROSO et al., 2011; RIBAS et al., 2012; CASSALI et al., 2017).

Isso poderia ser atribuído à biologia tumoral das lesões epiteliais, que necessitam de várias mutações somadas ao longo do tempo para que se constituam neoplasias malignas. Cadelas muito jovens não apresentam lesões mamárias. Nota-se uma queda de incidência de lesões mamárias também nas cadelas que atingem idades avançadas (acima de 12 anos). Novamente o estudo de Salas et al. (2015) corrobora os achados do presente estudo, pois, tendo dividido as cadelas em faixas etárias, encontraram predomínio no grupo de 9 a 12 anos, seguido pelo grupo de 5 a 8 anos, juntos totalizando mais de 70% dos casos. Os autores também não encontraram diferença estatística entre lesões malignas e benignas por grupos etários.

A mortalidade foi significativamente maior nas cadelas de maior idade mediana. Como não se dispõe de dados de mortalidade câncer-específica, tal mortalidade pode ser tanto devido ao câncer quanto devido às comorbidades, ou mesmo ao envelhecimento e morte natural.

Quanto à exposição estrogênica, chama a atenção o fato de não haver dados mais recentes na literatura para comparação, assim, muitos dos autores atuais (PEDROSO et al., 2011 e SALAS et al., 2015) citam estudo de Schneider et al. (1969), que revelaram incidência de tumores mamários em cadelas castradas antes do primeiro cio de 0,05%, após o primeiro cio de 8%, após o segundo cio de 26%, igualando as cadelas não castradas.

Salas et al. (2015) observam uma frequência de 16% de câncer de mama em cadelas, sendo que os tumores mamários representam 50% de todos os tumores das cadelas inteiras. Mais uma vez evidenciando a importância da exposição estrogênica, que atua como iniciador e promotor de distúrbios de proliferação que poderão culminar em câncer.

Atualmente, a incidência de tumores mamários em cadelas tem diminuído nos países desenvolvidos devido a políticas de saúde reprodutiva, que atuam castrando as cadelas em idade precoce. No entanto, ocorre aumento das lesões malignas, provavelmente atribuído à exposição dos animais a substâncias oncogênicas, dieta, massa corporal e estrogênios. A relação entre dieta, gordura corporal e câncer pode ser explicada pela conversão periférica de esteróides suprarrenais em estrogênios, contribuindo para a indução e promoção do dano ao DNA.

No presente estudo, foi observada diferença entre os grupos de cadelas com lesões benignas e malignas no que se refere ao uso de progestágenos, à ocorrência de cios regulares, aos antecedentes de partos, à ocorrência de pseudocieses e à castração prévia. Uma observação importante é que todas as cadelas deste estudo haviam sido castradas após o segundo cio, o que não conferiria proteção hormonal contra a gênese tumoral. Já se sabe que o uso de altas doses de progestágenos é fator de risco para neoplasia maligna mamária, conforme descrito por Pedroso et al. (2011). Quanto à associação de neoplasias mamárias com pseudociese, os dados são conflitantes na literatura. Estudos nacionais como de Oliveira et al. (2003) envolveram número pequeno de animais (85 cadelas), o que dificultou a correlação com lesões neoplásicas benignas ou malignas.

Não foi observada diferença significativa de mortalidade das cadelas conforme uso de progestágenos, ocorrência de cios regulares, antecedentes de partos, ocorrência de pseudocieses ou castração prévia.

A predominância de cadelas com doença sistêmica controlada (ASA II) e doença sistêmica não controlada (ASA III), totalizando 93,5% dos animais, conforme a Tabela 6, pode ser explicada pela faixa etária das cadelas, na qual se espera a maior ocorrência de comorbidades clínicas em função das maiores idades. No entanto, não foi observado aumento significativo na mortalidade conforme classificação ASA. O esperado seria que cadelas com mais comorbidades morressem primeiro, mas, como não havia distribuição homogênea dos grupos, o método estatístico pode ter sido insuficiente para detectar a provável e plausível diferença.

No tocante aos exames laboratoriais, ocorreram alterações em 61,36% do total de 44 cadelas cujos dados laboratoriais encontravam-se disponíveis. Anemia normocítica normocrômica frequentemente ocorre em doenças crônicas, podendo ocorrer no câncer. Anemia microcítica hipocrômica também pode ocorrer no câncer, se houver sangramento tumoral. No presente estudo, não houve diferença significativa da incidência de anemia entre cadelas portadoras de lesões benignas e malignas. Alterações na série branca também foram observadas: leucocitose com neutrofilia, leucocitose com eosinofilia e leucopenia, porém também sem diferença estatística entre os grupos benigno e maligno. Trombocitopenia seguiu padrão semelhante. Hiperproteinemia à custa da fração globulina pode ser atribuída a reação imunológica à neoplasia, uma vez que os anticorpos são isolados na fração gamaglobulina, no entanto, também não houve diferença estatística entre os grupos. O aumento de AST e/ou de ALT e o aumento de fosfatase alcalina também não foram significativos. A presença de qualquer alteração laboratorial (dada pela soma de todas as cadelas com pelo menos uma alteração) não apontou para benignidade ou malignidade.

A mortalidade também não foi relacionada a nenhuma das alterações laboratoriais analisadas isoladas ou em conjunto. O esperado seria que cadelas com mais alterações laboratoriais tivessem mais comorbidades e/ou maior acometimento sistêmico pela neoplasia de mama e, portanto, apresentariam maior mortalidade. Por outro lado, algumas alterações laboratoriais poderiam ser protetoras, pois podem indicar reação imunológica à neoplasia.

Nos exames pré-operatórios realizados com o objetivo de estadiamento, quatro cadelas apresentaram lesões sugestivas de metástases pulmonares



visibilizadas pela radiografia de tórax e todas elas já apresentavam tosse e/ou dispneia observadas na consulta. Tal fato levanta o questionamento sobre a sensibilidade da radiografia simples de tórax na detecção de metástases pulmonares em cadelas assintomáticas. Segundo Cassali et al. (2011), lesões de 6 a 8 mm podem ser vistas à radiografia e lesões menores que 6 mm poderiam ser vistas à tomografia computadorizada. Como a radiografia simples é o único exame de imagem do tórax disponível na prática oncológica da maioria dos hospitais e clínicas veterinárias do Brasil, continuará a ser utilizado, até que a tomografia computadorizada seja acessível e adequadamente estudada para o estadiamento de tumores de mama em cadelas.

Não foi realizada nenhuma mastectomia radical bilateral no mesmo tempo cirúrgico no presente estudo, opção que pode ser atribuída ao maior porte da cirurgia, maior tempo anestésico e cirúrgico e dificuldade técnica para a realização do fechamento livre de tensão, uma vez que falta pele. Nos casos onde havia lesões bilaterais, optou-se por realizar mastectomia unilateral em dois tempos. A castração foi realizada no mesmo tempo operatório em 27,7% dos animais. Os argumentos a favor da castração no mesmo tempo operatório da mastectomia levam em consideração que o câncer de mama tem relação com a exposição estrogênica e, portanto, a suspensão do estrogênio ovariano poderia ser benéfica na evolução natural da doença e na possível prevenção de recidivas. Os argumentos contrários levam em consideração o fato de que a cadela já desenvolveu a lesão na mama, ou seja, já houve iniciação e promoção do dano ao DNA, sendo de pouca valia a supressão estrogênica nessa fase da doença. Ademais, o aumento do tempo cirúrgico pode piorar a condição clínica das cadelas, que são mais velhas e que já possuem alguma doença sistêmica (compensada ou não). O estudo clássico de Schneider et al. (1969, citado por SALAS et al., 2015) não encontrou diferença entre castração após o segundo cio e não castração, no contexto da incidência do câncer de mama em cadelas. No entanto faltam estudos sobre se a evolução natural do câncer já instalado é de algum modo alterada pela castração peroperatória.

Os 114 tumores de mama encontrados nas 50 cadelas resultaram numa média de 2,28 tumores por animal e estão de acordo com os dados de Oliveira Filho et al. (2010), que encontraram tumores em mais de uma mama em 60% das cadelas. Além disso, Oliveira et al. (2003) já haviam identificado mais de um

tipo histológico em 25,9% dos 85 casos estudados. Ribas *et al.* (2012) encontraram neoplasias isoladas em 17% dos casos e múltiplas em 83%, também corroborando os dados deste estudo.

No presente estudo, o número de lesões se associou significativamente a incidência de malignidade. Quase todos os casos benignos eram de lesões únicas, enquanto os malignos eram múltiplos em sua maioria. Assim, sugere-se um parâmetro simples e fácil de aplicação na rotina clínica: lesões múltiplas podem ser abordadas como presumivelmente malignas.

Quanto à mortalidade, a associação com o número de lesões foi apenas uma tendência ( $p = 0,093$ ). Isso pode ser atribuído ao fato de as lesões malignas não estarem significativamente associadas à mortalidade neste estudo. Mas mantém-se aqui a ideia de tratar rotineiramente as lesões múltiplas como presumivelmente malignas.

O estadiamento TNM corrigido pelos dados patológicos não apresentou associação com a mortalidade, quando foram considerados os parâmetros isoladamente. Quando agrupados nos estádios clínicos I a V, houve significância com relação à mortalidade, o que era esperado e biologicamente plausível.

Considerando-se o tamanho do tumor como fator prognóstico mais importante, foi feita uma estratificação por tamanho médio tumoral nas cadelas, na qual não foi encontrada diferença estatística no tamanho tumoral entre os grupos benigno e maligno, porém é provável que essa diferença exista e não tenha sido encontrada devido ao pequeno tamanho da amostra ( $n = 50$ ), em especial do grupo benigno (com apenas sete cadelas). A mortalidade foi significativamente maior à medida em que o tamanho tumoral aumentava, confirmando que o tamanho tumoral é o fator mais importante.

A presença de metástase linfonodal (N1) só é possível em lesões malignas e esteve presente em 22% das cadelas, de forma unilateral. Não houve casos de metástases bilaterais histologicamente confirmadas. A implicação prognóstica da metástase linfonodal justificou o uso da pesquisa do linfonodo sentinela pela técnica do azul patente em cadelas. Há uma importante diferença na sobrevida das cadelas com e sem metástases linfonodais. Angelim e Coelho (2012) encontraram tempo de sobrevida inferior a dois anos para 85,7% das cadelas com metástases para linfonodos. No entanto, Araújo *et al.* (2015)

questionam o papel do status linfonodal como fator prognóstico independente em análises multivariadas.

No presente estudo, houve importante diferença entre o estadiamento clínico e sua contrapartida patológica. A presença de linfonodos palpáveis não foi confirmada histologicamente como doença metastática.

Avaliando-se as características da palpação linfonodal como um teste para a detecção de metástase linfonodal, na cadeia inguinal, sua sensibilidade foi de 25%, ou seja, a baixa probabilidade de o teste ser positivo, dado que a cadela possui a doença (metástase comprovada pelo padrão ouro, ou seja o exame histopatológico do espécime cirúrgico). Sua especificidade foi de 83,87%, ou seja, a probabilidade de o teste ser negativo dado que a cadela não possui a doença (metástase ausente no exame histopatológico) foi alta. Para a tomada de decisão clínica, a sensibilidade e especificidade de um teste são limitadas, pois requerem o conhecimento de haver ou não doença através de um exame padrão ouro. Quando não se dispõe de antemão do conhecimento sobre a presença ou não de doença, situação comumente presente no pré-operatório, torna-se interessante a utilização dos valores preditivos positivo e negativo da palpação linfonodal.

No presente estudo, a palpação da cadeia linfonodal inguinal apresentou um valor preditivo positivo de 28,57%, ou seja, a probabilidade de a cadela ter a doença (metástase linfonodal) quando a palpação foi positiva. O valor preditivo negativo foi de 81,25%, ou seja a probabilidade de a cadela não ter a doença quando a palpação foi negativa. O valor preditivo negativo encontrado foi considerado alto, permitindo pois excluir a doença com precisão pela palpação, o que pode justificar seu emprego na rotina oncológica.

A soma de todos os acertos do teste dividido pelo total testado (verdadeiros positivos e verdadeiros negativos divididos por verdadeiros e falsos positivos somados aos verdadeiros e falsos negativos) denomina-se acurácia. A acurácia da palpação linfonodal inguinal neste estudo foi de 81,25%, o que demonstra que a palpação linfonodal tem um alto índice de acertos, embora frequentemente subestimada na prática oncológica.

Na cadeia axilar, a palpação obteve sensibilidade de 25%, especificidade de 80%, valor preditivo positivo de 25%, valor preditivo negativo

de 80% e acurácia de 80%, valores bem semelhantes aos encontrados na palpação da cadeia inguinal e com as mesmas implicações.

A presença de linfonodo palpável não mostrou impacto na mortalidade dos animais no presente estudo. Observou-se que a maior utilidade da palpação é para excluir metástase e não para afirmá-la.

Devido à importância prognóstica do estadiamento linfonodal e da complexidade da drenagem das dez mamas nas cadelas, justificou-se a pesquisa do linfonodo sentinela inguinal e axilar pela técnica do azul patente.

As altas taxas de detecção tanto na cadeia inguinal (92,31%) como na axilar (78,95%) mostram que a técnica é exequível e confiável na prática clínica. O principal determinante da taxa de detecção é a experiência do cirurgião, conforme descrito por Quadros e Gebrim (2007), que descreveram uma taxa de detecção de 94% em mulheres nas mãos de cirurgiões com mais de 20 casos operados.

Em mulheres, as reações adversas ao corante azul patente são raras, tendo sido descritas em cerca de 1% dos casos, e caracterizadas predominantemente por reações urticariformes (QUADROS; GEBRIM, 2007). Em cadelas, as reações adversas ao corante azul patente ainda não foram descritas, uma vez que a técnica não é utilizada na rotina da maior parte dos veterinários. Não houve nenhum caso de reação adversa no presente estudo.

Quanto à pesquisa do linfonodo sentinela, não houve nenhum linfonodo não corado pelo azul que fosse metastático na cadeia inguinal nem na cadeia axilar, embora seja descrito falso negativo na literatura humana devido a possibilidade de obstrução de rede linfática do linfonodo por êmbolos tumorais. Metástases para linfonodos foram observadas por Oliveira Filho et al. (2010) em necropsia de 29,5% das cadelas com tumor maligno, tendo sido um único linfonodo acometido em 33,3% dos casos e mais de um linfonodo acometido 66,7% dos casos.

Após o resultado encorajador da elevada acurácia da palpação linfonodal, foram propostos os cálculos da sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativo também para a pesquisa do linfonodo sentinela com a hipótese de que a palpação, um método simples, barato, não invasivo e isenta de complicações, seria mais precisa do que a pesquisa do linfonodo sentinela na predição de metástases linfonodais na prática oncológica.

Considerando a coloração do linfonodo sentinela pelo azul patente como um teste diagnóstico para metástase linfonodal, obteve-se na cadeia inguinal sensibilidade de 100%, especificidade de 9,68%, valor preditivo positivo de 22,22%, valor preditivo negativo de 100%. A acurácia do método foi de 28,21%, pois os falsos positivos foram frequentes, uma vez que a pesquisa do linfonodo sentinela foi concebida para se detectar o primeiro linfonodo de drenagem e não para afirmar se o linfonodo encontrado tem ou não metástase pelo fato de ter corado pelo corante vital.

Na cadeia axilar a sensibilidade do teste foi de 100%, a especificidade foi de 26,67%, o valor preditivo positivo foi de 26,67%, o valor preditivo negativo foi de 100% e a acurácia foi de 42,11%, um pouco mais alta que na cadeia inguinal e com as mesmas implicações.

A positividade da coloração (como originalmente concebida) precisa de confirmação histológica da presença de metástase. Em mulheres, o objetivo da pesquisa do linfonodo sentinela era realizar o estadiamento axilarmais acurado com a menor morbidade possível, uma vez que há vários linfonodos na axila. Na cadela, como há um (ou no máximo dois) linfonodo inguinal de cada lado e um linfonodo axilar de cada lado, é provável que essa tentativa de economizar na retirada dos linfonodos não tenha utilidade prática para redução de morbidade cirúrgica.

No início deste estudo, acreditava-se que a pesquisa do linfonodo sentinela poderia fornecer dados prognósticos e preditivos na cadeia axilar, que não é abordada de rotina nas mastectomias. No entanto, é possível que a palpação faça esse papel preditivo com maior simplicidade e acurácia, evitando assim os custos e riscos do procedimento da injeção do corante e abordagem adicional da cadeia axilar, uma vez que a cadeia inguinal é abordada rotineiramente por situar-se contígua à mama inguinal.

As únicas metástases viscerais observadas neste estudo foram pulmonares, totalizando 13,95% das cadelas com lesões malignas. Ribas et al. (2012) encontraram incidência de 8% de metástases pulmonares, porém Oliveira Filho et al. (2010) apontam 41% de incidência de metástase em um único órgão e 59% em múltiplos órgãos. Nas seis cadelas com metástase pulmonar, duas apresentavam metástases linfonodais axilares, uma apresentava metástase linfonodal inguinal e uma não teve nenhum linfonodo axilar nem inguinal

dissecado devido a cirurgias prévias. Os demais três casos tinham ambas as cadeias negativas. Há relação entre a incidência de metástases linfonodais e a incidência de metástases viscerais pulmonares?

A presença de metástase pulmonar foi analisada conforme presença ou ausência de metástase linfonodal. Na cadeia inguinal foi obtida sensibilidade de 20%, ou seja, a probabilidade de haver metástase linfonodal inguinal (teste positivo) nas cadelas que tinham metástase pulmonar (doença) foi baixa. A especificidade foi de 79,41%, ou seja, houve alta probabilidade de não haver metástase linfonodal inguinal (teste negativo) nas cadelas sem metástase pulmonar (sem doença). O valor preditivo positivo da metástase inguinal foi de 12,5%, ou seja, houve baixa probabilidade de as cadelas apresentarem metástase pulmonar (doença) dado que foram encontradas metástases linfonodais inguinais (teste positivo). O valor preditivo negativo foi 87,10%, ou seja, houve alta probabilidade de as cadelas não apresentarem metástases pulmonares (sem doença) dado que elas não apresentaram metástases linfonodais inguinais (teste negativo). A acurácia do teste (presença de metástase linfonodal inguinal) foi 71,80%.

Na cadeia axilar, foram obtidos sensibilidade de 40%, especificidade de 85,71%, valor preditivo positivo de 50%, valor preditivo negativo de 80% e acurácia de 73,68%, dados semelhantes, embora um pouco mais precisos que na cadeia inguinal.

A busca por critérios clínicos que possibilitem a diferenciação das lesões malignas e benignas antes da cirurgia continua. Uma perspectiva promissora neste sentido foi dada pelo estudo de Tagawa et al. (2016) sobre o uso do exame ultrassonográfico no diagnóstico diferencial entre lesões benignas e malignas de mama em cadelas. Foram examinadas 86 massas em 34 cadelas e a sensibilidade foi de 56,3% e a especificidade foi de 92,9% para uma relação profundidade/largura maior ou igual a 0,7.

Importantíssimo lembrar também que os principais objetivos na prática oncológica são predizer história natural da doença, resposta ao tratamento, a mortalidade e, sobretudo, o tempo sobrevivida final dos animais, que é o desfecho mais importante.

## 5. CONCLUSÃO

Não foram encontradas diferenças significativas nas características epidemiológicas das cadelas portadoras de lesões benignas versus malignas, não tendo sido possível propor um algoritmo de conduta pré-operatória para estratificação de risco de malignidade. Tanto tumores benignos quanto malignos predominaram em cadelas idosas, com escore corporal alto, raças de pequeno porte e não castradas.

A idade, o número de nódulos e o tamanho mediano dos nódulos apresentaram associação com a malignidade e com a mortalidade. Sugere-se abordar lesões múltiplas e grandes como presumivelmente malignas.

As principais alterações laboratoriais encontradas foram anemia, eosinofilia, aumento de fosfatase alcalina e hiperproteinemia às custas da fração globulina, no entanto tampouco houve diferença estatística entre as cadelas portadoras de lesões benignas versus malignas. Não houve associação de alterações laboratoriais com a mortalidade.

A palpação linfonodal ofereceu alta acurácia, baixa sensibilidade, alta especificidade, baixo valor preditivo positivo e alto valor preditivo negativo, sendo útil para a exclusão de metástase linfonodal tanto na cadeia inguinal quanto na cadeia axilar. A presença de linfonodos palpáveis não influenciou a mortalidade.

O uso do corante azul patente mostrou-se seguro, uma vez que não houve reações adversas em nenhum caso.

A pesquisa do linfonodo sentinela apresentou alta taxa de detecção e baixa positividade em ambas as cadeias linfonodais. Sugere-se sua utilização em série com a palpação, ou mesmo sua não-utilização rotineira, a depender do contexto do hospital.

A positividade linfonodal inguinal e axilar não se associam à incidência de metástase visceral pulmonar, no entanto, a ausência de metástase linfonodal em ambas as cadeias praticamente exclui a possibilidade de metástase pulmonar, o que pode propiciar economia de tempo e recursos durante o estadiamento das cadelas.

## REFERÊNCIAS

ANGELIM, J.L.; COELHO, M.C.O.C. Linfonodo sentinela: perspectivas no diagnóstico de metástase no câncer de mama em cadelas: revisão. **Med. Vet.**, v. 6, n.1, p.24-32, 2012.

ARAÚJO, M.M.; CAMPOS, L.C.; FERREIRA, E.; CASSALI, G.D. Quantitation of the regional lymph node metastatic burden and prognosis in malignant tumors of dogs. **J. Vet. Intern. Med.**, v. 29, n. 1, p. 1360-1367, 2015.

BESERRA, H.E.O.; CAVALCANTE, R.V.; PESSOA, A.W.P.; PINHEIRO, L.G.P. Técnica de detecção do linfonodo sentinela da glândula mamária de cadelas utilizando azul patente e Tecnécio. **Vet. Zootec.**, v. 18, n. 2, p. 57-59, 2011.

BOUGHEY, J.C.; SUMAN, V.J.; MITTENDORF, E.A.; AHRENDT, G.M.; WILKE, L.G.; TABACK, B.; LEITCH, M.; KUERER, H.M.; BOWLING, M.; FLIPPO-MORTON, T.S.; BYRD, D.R.; OLLILA, D.W.; JULIAN, T.B.; McLAUGHLIN, S.A.; McCALL, L.; SYMMANS, F.; LE-PETROSS, H.T.; HAFFTY, B.G.; BUCHHOLZ, T.A.; NELSON, H.; HUNT, K.K. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer. The ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. **JAMA**, v. 310, n. 14, p. 1455-1461, 2013.

CAMPOS, C.B.; HORTA, R.S.; COBUCCI, G.C.; BOTELHO, F.P.R.; LAVALLE, G.E.; CASSALI, G.D. Abordagem cirúrgica das neoplasias mamárias em pequenos animais: perfil do paciente, comportamento e epidemiologia tumoral. **Vet. Zootec.**, v. 18, n. 2, p. 7-12, 2011.

CASSALI, G.D.; LAVALLE, G.E.; DE NARDI, A.B.; FERREIRA, E. BERTAGNOLLI, A.C.; ESTRELA-LIMA, 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. et al. Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors. **Braz. J. Vet. Pathol.**, v. 4, n. 2, p. 153-180, 2011.

CASSALI, G.D.; FERREIRA, E.; CAMPOS, C.B. **Patologia mamária canina: do diagnóstico ao tratamento.** São Paulo, SP: Medvet, 2017. 209 p.

DE NARDI, A.B.; RODASKI, S.; SOUSA, R.S.; COSTA, T.A.; MACEDO, T.R.; RODIGHERI, S.M.; RIOS, A.; PIEKARZ, C.H. Prevalência de neoplasias e modalidades de tratamento em cães atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná. **Arc. Vet. Sci.**, v. 7, n. 2, p. 15-26, 2002.

EL KHATIB, E.M.; PIRES, P.F.T.A.; LIMA, A.F.K.T.; REPETTI, C.S.F.; FRANCO, R.P.; HATAKA, A. Uso do azul de metileno na identificação do linfonodo sentinela em cadelas com neoplasias mamárias. **Vet. Zootec.**, v. 18, n. 2, p. 60-65, 2011.



FEITOSA, F.L. **Semiologia veterinária**: a arte do diagnóstico. 3.ed. São Paulo, SP: Roca, 2016. 627 p.

FOSSUM, T.W.; HEDLUND, C.S.; JOHNSON, A.L.; SCHULZ, K.S.; SEIM, H.B.; WILLARD, M.D.; BAHR, A. CARROLL, G.L. **Cirurgia de pequenos animais**. Rio de Janeiro, RJ: Elsevier, 2008.1.606 p.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER – INCA. **Estatística nacional do câncer**. Disponível em: <<http://www1.inca.gov.br/vigilancia>>. Acesso em: 09 jul. 2017.

ITOH, T.; UCHIDA, K.; ISHIKAWA, K.; KUSHIMA, K.; KUSHIMA, E.; TAMADA, H.; MORITAKE, T.; NAKAO, H.; SHII, H. Clinicopathological survey of 101 canine mammary tumors: differences between small-breed dogs and others. **J. Vet. Med. Sci.**, v. 63, n. 3, p. 345-347, 2005.

MELO, A.F.B.; FREITAS JUNIOR, R.; PAULINELLI, R.R.; RAHAL, R.M.S.; LUCATO, M.T.; MOREIRA, M.M.R.; VILELA, M.H.T. Estudo prospectivo randomizado comparando o azul patente e o azul de metileno na identificação do linfonodo sentinela em pacientes com câncer de mama. In: CONGRESSO DE PESQUISA, ENSINO E EXTENSÃO DA UFG - CONPEEX, 2006, Goiânia, GO. **CD-ROM...** Goiânia, GO: UFG, 2006. n.p.

MORA, L.D. História do tratamento cirúrgico do cancro de mama – empirismo e ciência. **Revista Portuguesa de Cirurgia**, v. 27, n. 2, p. 41-58, 2013.

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

OLIVEIRA FILHO, J.C.; KOMMERS, G.D.; ASUDA, E.K.; MARQUES, B.M.F.P.P.; FIGHERA, R.A.; IRIGOYEN, L.F.; BARROS, C.S.L. Estudo retrospectivo de 1647 tumores mamários em cães. **Pesq. Vet. Bras.**, v. 30, n. 2, p. 177-185, 2010.

PATSIKAS, M.N.; KARAYANNOPOULOU, M.; KALDRYMIDOY, E.; PAPAZOGLU, P.L.; 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**, v. 35, n. 4, p. 228-234, 2006.

PEDROSO, T.C.; FACCO, G.G.; KUIBIDA, K.V.; RODRIGUES, F.; MARCHI, B.M.C.V. Neoplasias mamárias diagnosticadas em pequenos animais no serviço de histopatologia do laboratório veterinário diagnovet entre 2005 e 2010: estudo retrospectivo. In: ENCONTRO NACIONAL DE PATOLOGIA VETERINÁRIA, 15 e CONGRESSO BRASILEIRO DE PATOLOGIA VETERINÁRIA, 1, 2011, Goiânia, GO. **Anais...** Goiânia, GO: UFG, 2011. n.p.

PINHEIRO, L.G.P.; MORAES, M.O.; SOARES, A.H.; LOPES, A.J.T.; NAGUERE, M.A.S.P.; GONDIM, F.A.L.; BRANDÃO, C.B.; NASCIMENTO, D.C.H.N.; SOARES, J.P.H.; SILVA, J.M.M. Estudo experimental de linfonodo sentinela na mama da cadela com azul patente e Tecnécio Tc99m. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 18, n. 6, p. 514-517, 2003.

QUADROS, L.G.A.; GEBRIM, L.H. A pesquisa do linfonodo sentinela para o câncer de mama na prática clínica do ginecologista brasileiro. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v. 29, n. 3, p. 158-164, 2007.

RIBAS, C.R.; DORNBUSCH, P.T.; FARIA, M.R.; WOUK, A.F.P.F.; CIRIO, S.M. Alterações clínicas relevantes em cadelas com neoplasias mamárias estadiadas. **Arc. Vet. Sci.**, v. 17, n. 1, p. 60-68, 2012.

RIVERA, P.; VON EULER, H. Molecular biological aspects on canine and human mammary tumors. **Vet. Pathol.**, v. 48, n. 132, p. 132-146, 2011.

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**, v. 10, n. 5, p. 1-15, 2015.

TAGAWA, M.; KANAI, E.; SHIMBO, G.; KANO, M.; KAYANUMA, H. Ultrasonographic evaluation of depth-width ratio (D/W) of benign and malignant mammary tumors in dogs. **J. Vet. Med. Sci.**, v. 78, n. 3, p. 521-524, 2016.

VERONESI, U.; PAGANELLI, G.; GALIMBERTI, V.; VIALE, G.; ZURRIDA, S.; BEDONI, M.; COSTA, A.; CICCIO, C.; GERAGHTY, J.G.; LUINI, A.; SACCHINI, V.; VERONESI, P. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. **The Lancet**, v. 349, p. 1864-1867, 1997.

VERONESI, U.; PAGANELLI, G.; VIALE, G.; LUINI, A.; ZURRIDA, S.; GALIMBERTI, V.; INTRA, M.; VERONESI, P.; MAISONNEUVE, P.; GATTI, G.; MAZZAROL, G. DE CICCIO, C.; MANFREDI, G.; FERNANDEZ, J.R. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. **N. Engl. J. Med.**, v. 349, n. 6, p. 546-553, 2003.

## ANEXO 1 – Termo de autorização para uso de animais em estudo

Eu, \_\_\_\_\_,  
portador do documento de identidade \_\_\_\_\_ autorizo a  
participação do animal de minha propriedade \_\_\_\_\_,  
canino, fêmea, \_\_\_\_\_ de idade, no estudo “*Pesquisa de linfonodo  
sentinela em cadelas portadoras de tumores de mama*” em cadelas submetidas  
à mastectomia regional a ser realizado no Hospital Veterinário da Universidade  
Federal de Viçosa.

Estou ciente de que:

- Será utilizado o protocolo anestésico pré-estabelecido no estudo.
- O meu animal não sofrerá, em hipótese alguma, maus tratos.

Todas as minhas dúvidas a respeito da participação do meu animal no  
referido estudo foram esclarecidas e concordo com os termos acima.

\_\_\_\_\_  
Proprietário

\_\_\_\_\_  
Médico Veterinário

Viçosa, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

## ANEXO 2 – Ficha de avaliação oncológica

### TUMOR DE MAMA

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Ficha n.º: \_\_\_\_\_ Nome do animal: \_\_\_\_\_

Escore corporal: \_\_\_\_\_ Alimentação:  Ração  Caseira

Ambiente: \_\_\_\_\_

Antecedentes genéticos: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Doenças anteriores e atuais: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Medicamentos: (N) (S). Qual/Tempo: \_\_\_\_\_

Anticoncepcional: (N) (S). Quanto/Qual: \_\_\_\_\_

Última data: \_\_\_\_\_

Cio Regular (N) (S). Último: \_\_\_\_\_

Castração: (N) (S). Quando: \_\_\_\_\_

Pseudogestações:  Regulares  Intermitentes  Nunca

Obs.: \_\_\_\_\_

Partos: (N) (S). Quantos: \_\_\_\_\_ Último: \_\_\_\_\_

Obs.: \_\_\_\_\_

Abortamentos: (N) (S). Quantos: \_\_\_\_\_ Último: \_\_\_\_\_

Obs.: \_\_\_\_\_

Já cruzou e não emprenhou: (N) (S). Secreção vaginal: (N) (S)

Quando/Intensidade: \_\_\_\_\_

### Linfonodos (tamanho, forma e consistência)

Axilar direito: \_\_\_\_\_

Axilar esquerdo: \_\_\_\_\_

Inguinal superficial direito: \_\_\_\_\_

Inguinal superficial esquerdo: \_\_\_\_\_

Exame complementar: \_\_\_\_\_

Outros linfonodos: \_\_\_\_\_

Edema de membros: (N) (S)



Metástases distantes:  M0: Não detectadas  M1: Presentes

Estadiamento: \_\_\_\_\_

<b>Estádio</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>I</b>	T1	N0	M0
<b>II</b>	T2	N0	M0
<b>III</b>	T3	N0	M0
<b>IV</b>	Qualquer T	N1	M0
<b>V</b>	Qualquer T	Qualquer N	M1

Diagnóstico histopatológico: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Indicações terapêuticas: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## ANEXO 3 – Escore corporal canino

ECC	Cão
 <p><b>1</b> <b>Emaciado</b></p>	Ausência de gordura corporal perceptível. Costelas e proeminências ósseas facilmente visíveis e palpáveis. Cintura e reentrância abdominais acentuadas.
 <p><b>2</b> <b>Muito Magro</b></p>	Ausência de gordura corporal palpável. Costelas e proeminências ósseas visíveis e facilmente palpáveis. Cintura e reentrância abdominais marcadas.
 <p><b>3</b> <b>Magro</b></p>	Ausência de gordura corporal palpável. Costelas e proeminências ósseas podem estar visíveis, facilmente palpáveis. Cintura e reentrância abdominais evidentes.
 <p><b>4</b> <b>Magro</b></p>	Gordura corporal mínima. Costelas não visíveis, mas palpáveis. Cintura e reentrância abdominais aparentes.
 <p><b>5</b> <b>Ideal</b></p>	Gordura corporal presente, mas não excessiva: 17 a 20%. Costelas não visíveis, mas palpáveis. Cintura e reentrância abdominais presentes.
 <p><b>6</b> <b>Sobrepeso</b> <i>Até 15% acima do peso ideal</i></p>	Gordura corporal moderada: 22 a 26%. Costelas palpáveis com alguma pressão. Cintura visível, mas não acentuada. Reentrância abdominal aparente.
 <p><b>7</b> <b>Obesidade</b> <i>+16 - 30% acima do peso ideal</i></p>	Gordura corporal importante: 26 a 31%. Depósito de gordura evidente sobre costelas, região lombar e base da cauda. Costelas palpáveis com dificuldade. Cintura e reentrância abdominais pouco perceptíveis ou ausentes.
<p><b>8</b> <b>Obesidade Grave</b> <i>+ 31 - 45% cima do peso ideal</i></p>	Gordura corporal acentuada: 31 a 37%. Densos depósitos de gordura sobre costelas, região lombar e a base da cauda. Costelas palpáveis somente com pressão acentuada. Cintura e reentrância abdominais ausentes, podendo existir distensão abdominal.
<p><b>9</b> <b>Obesidade Mórbida</b> <i>A partir de 46 % acima do peso ideal</i></p>	Gordura corporal extremamente acentuada: $\geq 35$ a 43%. Depósitos de gordura maciços sobre costelas, proeminências ósseas (não palpáveis), pescoço e membros. Cintura e reentrância abdominais ausentes. Distensão abdominal acentuada.

ADAPTADO DE: Laflamme, D. P., 1997; Laflamme, D. P., 2006.



**ANEXO 4 – Classificação de risco de mortalidade operatória pela  
Sociedade Americana de Anestesiologia (ASA)**

<b>Categoria</b>	<b>Descrição</b>
<b>ASA 1</b>	Sem distúrbios fisiológicos ou bioquímicos.
<b>ASA 2</b>	Leve a moderado distúrbio fisiológico, controlado. Sem comprometimento da atividade normal. A condição pode afetar a cirurgia ou anestesia.
<b>ASA 3</b>	Distúrbio sistêmico importante, de difícil controle, com comprometimento da atividade normal e com impacto sobre a anestesia e cirurgia.
<b>ASA 4</b>	Desordem sistêmica grave, potencialmente letal, com grande impacto sobre a anestesia e cirurgia.
<b>ASA 5</b>	Moribundo, poucas chances de sobreviver à cirurgia.