

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**ESCOLA DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL NOS TRÓPICOS**

**PADRÃO DE INCIDÊNCIA E ANÁLISE ESPACIAL DE TUMOR DE  
MAMA EM CADELAS**

**SHEILA CRISTINA AMORIM SANTOS**

Salvador - BA  
2020



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**ESCOLA DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL NOS TRÓPICOS**

**PADRÃO DE INCIDÊNCIA E ANÁLISE ESPACIAL DE TUMOR DE MAMA**  
**EM CADELAS**

**SHEILA CRISTINA AMORIM SANTOS**

Médica Veterinária

**SALVADOR-BA**

**2020**

**SHEILA CRISTINA AMORIM SANTOS**

**PADRÃO DE INCIDÊNCIA E ANÁLISE ESPACIAL DE TUMOR  
DE MAMA EM CADELAS**

Defesa apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal nos Trópicos, da Universidade Federal da Bahia, como pré-requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciência Animal nos Trópicos.

Área de Concentração: Patologia, Clínica e Cirurgia.

Orientadora: Profa. Dra. Alessandra Estrela Lima

Coorientador: Dr. Emanuel Ferreira Martins Filho

**SALVADOR-BA**

**2020**

Aspectos epidemiológicos, clínico-patológicos e análise espacial do tumor de mama em cadelas

Sheila Cristina Amorim Santos

Dissertação defendida e aprovada para obtenção do grau de Mestra em Ciência Animal nos Trópicos

Salvador, 28 de fevereiro de 2020

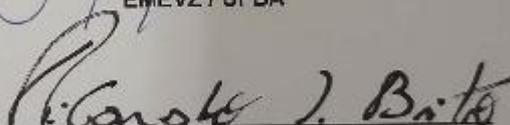
Comissão examinadora:



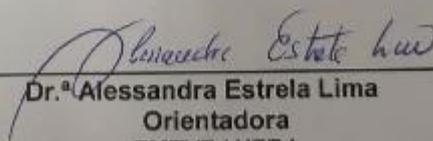
Dr.<sup>a</sup> Karine Araújo Damasceno  
FIOCRUZ/BA



Dr. João Moreira da Costa Neto  
EMEVZ / UFBA



Dr. Ricardo Lustosa Brito  
ISC / UFBA



Dr.<sup>a</sup> Alessandra Estrela Lima  
Orientadora  
EMEVZ / UFBA

## **DADOS CURRICULARES DO AUTOR**

**Sheila Cristina Amorim Santos**, filha de Carlos Roberto Pereira dos Santos e Cristina Conceição Amorim dos Santos. Possui Graduação em Medicina Veterinária pela Universidade Federal da Bahia (UFBA - 2015) e Residência em Clínica Cirúrgica de Carnívoros Domésticos (UFBA – 2018). Ingressou em 2018.1 no Programa de Pós-Graduação em Ciências Animal dos Trópicos, pela UFBA, sob orientação da Profa. Dra. Alessandra Estrela Lima e coorientação do Dr. Emanuel Ferreira Martins Filho, desenvolvendo a dissertação intitulada “Padrão de incidência e análise espacial de tumor de mama em cadelas”.

## **DEDICATÓRIA**

Dedico à minha mãe Cristina Amorim, ao meu Pai Carlos Roberto e aos meus filhinhos de quatro patas Lion, Alemão, Haruck e Juju.

## AGRADECIMENTOS

"Faltam palavras para expressar minha GRATIDÃO, por tudo que o meu Deus tem feito a mim, não há ninguém que possa enumerar as muitas bênçãos que o nosso bom Deus nos dá, e quantas vezes mesmo sem percebermos, o anjo desce e o livramento Ele nos dá. A cada instante desta vida, Ele vela por nós, nos protegendo do inimigo atroz, por isso hoje minha voz levanto a Deus em GRATIDÃO, pelas vitórias que me deu." Obrigada Deus!!!

Agradeço a minha base, meus pais Cristina Amorim e Carlos Pereira, vocês são o meu porto seguro, obrigada por ter segurado a minha mão nos momentos difíceis, por sempre apoiar e confiar em mim. Eu amo vocês!

Aos meus irmãos Adriano, André e Luís, sobrinha Adriana que sempre está do meu lado! As minhas cunhadas Luciana (por todas vezes que você colocou o seu joelho no chão para pedir a Deus para mim dar sabedoria) e Viviane pela força diária.

Aos meu Filhinhos de quatro patas Lion, Haruck, Alemão e Juízo (Juju), meu amor por vocês é enorme.

Meus Tios, Tias (em especial a minha tia Zeu que infelizmente nos deixou durante esse período, sinto muito sua falta e das suas palavras de conforto, mas sei que a senhora continua orando por todos nós), primas, primos, amigos, em especial Ana Lima, Luana Santos, Ricardo, Daniel e Alisson pelo apoio e pela torcida.

À mulher maravilha professora Alessandra Estrela por mais uma vez acreditar em mim! Obrigada pela orientação e por todas as oportunidades que me proporcionou.

Ao meu coorientador Emanuel Martins (Guga), por toda ajuda.

À Vanessinha (Vanessa Bonfim) que foi um anjo enviado por Deus para me ajudar. Obrigada por sua ajuda imprescindível!

A todos do Núcleo de Pesquisa em Oncologia Mamária (NPqOM), Laís e Marília (sempre solícitas em tirar minhas dúvidas em oncologia), George, Elaine, as "mametes" Amanda, Fabíola, Ione e em especial à Carol por estar me aturando desde o início (kkkkk) e às estagiárias Ágata, Luana e Juliana.

À Vanessinha (Xipo), Babita (Barbra), Adriano Gordilho, Elton, Isabella e Jeubs (Jéssica) por toda ajuda durante todo esse período.

À Ana Paula e a Hiro por todas as anestésias realizadas e à Naty e Renan por toda ajuda.

A todos do Laboratório de Patologia Veterinária (LPV), Humbertinho, Marcela, Dani, Washington, Altemar, Wiliane, Thany, Vitor, Carol, Lorena, Dona Eva, Gabriel. Obrigada por sempre me receberem tão bem e aturarem meu BOM DIAAAA!!! De manhã cedo!!! Aos professores Eduardo, Tiago e Paula.

Às estagiárias do LPV-UFBA por todo apoio e auxílio na obtenção dos dados para este estudo. Muito obrigada!!!

À Milena e Viviane por todo apoio.

Ao HOSPMEV/UFBA por disponibilizar as fichas que serviu de instrumento para meu estudo.

Ao Setor do Centro Cirúrgico do HOSPMEV/UFBA por toda disponibilidade.

Ao professor João Moreira e todos da diretoria, Sena, Zaira, Alane, Demerval, Professora Bárbara, Júlia, Ana Rosa, Maísa e Neto por sempre me receberem tão bem.

A todos da recepção Marília, Silvinho, Bianca, Bruno, Fernanda, Jailson por toda a ajuda prestada.

A todos da farmácia, Seu Daniel, Talita e Ícaro.

A todos os funcionários, em especial para Adrianinha, Dona Iara, Walnilson, Estelinha, Maria, Dona Vera, Dona Nilzete, Dionizio.

Aos animais, principalmente às cadelas do projeto mama, foi muito bom cuidar delas e estas contribuírem para o desenvolvimento do meu mestrado.

À Pós-Graduação em Ciência Animal nos Trópicos, por todo apoio ao longo do mestrado.

À CAPES pelo apoio financeiro.

Agradeço a todos que não foram citados, mas que de forma direta ou indireta me ajudaram a desenvolver esse estudo! Muito obrigada!!!

"Agradeço a Deus pelo que eu conquistei até agora, mas peço a Ele para me dar  
sabedoria para conquistar muito mais."  
Autor desconhecido

## RESUMO

SANTOS, S. C. A. **Padrão de incidência e análise espacial de tumor de mama em cadelas**. 2020. 84p. Dissertação (Mestre em Ciência Animal nos Trópicos) Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia – Universidade Federal da Bahia, 2020.

Estudos para fornecer informações sobre a distribuição geográfica e dados epidemiológicos sobre as neoplasias mamárias em cadelas utilizando o Sistema de Informação Geográfica (SIG), podem ser úteis para o desenvolvimento de políticas de tratamento e conscientização. Objetivou-se, identificar fatores sócio-demográficos associados ao câncer, traçar o perfil epidemiológico e avaliar por meio de geoprocessamento diferenças geográficas na incidência do câncer de mama em cadelas atendidas no HOSPMEV-UFBA na cidade de Salvador-BA, no período de 2010-2018. Foi realizado um estudo retrospectivo (2010 -2017) com base na análise de prontuários eletrônicos, fichas clínicas e oncológicas bem como um estudo prospectivo (2018) a partir do atendimento clínico cirúrgico aos pacientes do Núcleo de Pesquisa em Oncologia Mamária (NPqOM), totalizando 1.046 animais. Os dados coletados foram processados pelo software QGIS, versão 2.80 e elaborados mapas com a distribuição das neoplasias mamárias caninas em conjunto com os dados censitários da população. A maioria das cadelas portadoras de neoplasia mamária eram da raça Poodle com uma média de 10 anos de idade, não castradas, sem histórico de utilização de progestágenos ou episódios de pseudociese. Os tumores pequenos foram predominantes, bem como o estadiamento clínico I. As lesões mamárias malignas representaram 68,35% dos casos, com o Carcinoma em Tumor Misto (41,11%) representando o tipo histológico mais frequente, assim como a graduação I (24,57%). Apesar da indicação do tratamento quimioterápico adjuvante, a sua realização foi pouco frequente. Mas a análise dos dados dos animais submetidos a quimioterapia revelou relação com a maior renda dos tutores e aumento da taxa de sobrevivência dos animais. As áreas mais atingidas pela distribuição de lesões mamárias foram Barra/Pituba e Centro/Brotas, sendo a maioria dos tutores do sexo feminino. Tumores grandes, maior malignidade e tempo de detecção mais longo foram mais frequentes nas zonas mais distantes do Hospital Veterinário, sugerindo que a distância e a renda podem ser fatores limitantes para a procura pelo serviço médico veterinário mais rápida.

**Palavras-Chave:** Georreferenciamento; câncer de mama; incidência e prevalência.

## ABSTRACT

SANTOS, S. C. A. **Incidence pattern and mammary tumor space analysis in female dogs.** 2020. 84p. MSc Thesis (Mestre em Ciência Animal nos Trópicos) Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia – Universidade Federal da Bahia, 2020.

Studies to provide information on the geographic distribution and epidemiological data on mammary tumors in female dogs using the Geographic Information System (GIS), can be useful for the development of treatment and awareness policies. The objective was to identify socio-demographic factors associated with cancer, to trace the epidemiological profile and to assess, through geoprocessing, geographical differences in the incidence of mammary tumors in female dogs attended at HOSPMEV-UFBA in the city of Salvador-BA, in the period 2010- 2018. A retrospective study (2010 -2017) was carried out based on the analysis of electronic medical records, clinical and oncological records, as well as a prospective study (2018) based on surgical clinical care to patients from the Núcleo de Pesquisa em Oncologia Mamária (NPqOM), totaling 1,046 animals. The collected data were processed using the QGIS software, version 2.80 and maps were prepared with the distribution of canine mammary neoplasms together with the population census data. Most of the female dogs with mammary tumors were Poodle breed, with an average of 10 years of age, non-castrated, with no history of use of progestogens or episodes of pseudocyesis. Small tumors were predominant, as well as clinical staging I. Malignant mammary neoplasms represented 68.35% of cases, with Carcinoma in Mixed Tumor (41.11%) representing the most frequent histological type, as well the grade I (24.57%).

Despite the indication for adjuvant chemotherapy, it was infrequent. But the analysis of the data of the animals submitted to chemotherapy revealed a relationship with the higher income of the tutors and an increase in the survival rate of the animals. The areas most affected by the distribution of mammary tumors were Barra/Pituba and Centro/Brotas, with the majority of tutors being female. Large tumors, greater malignancy and longer detection times were more frequent in the most distant areas of the Veterinary Hospital, suggesting that distance and income may be limiting factors for the search for the fastest veterinary medical service.

**Keywords:** Georeferencing; mammary tumors; incidence and prevalence.

## LISTA DE FIGURAS

		<b>Página</b>
Figura 1.	Números de casos de lesões mamárias em cadelas atendidos no HOSPMEV-UFBA entre 2010-2018.....	38
Figura 2.	Frequência percentual das lesões mamárias de cadelas atendidas no HOSPMEV-UFBA entre 2010-2018.....	41
Figura 3.	Frequência do status reprodutivo das cadelas atendidas no HOSPMEV-UFBA a partir de cada zona do município de Salvador, Bahia, Brasil.....	42
Figura 4.	Relação entre a renda dos tutores e sobrevida das cadelas com neoplasias mamárias atendidas no HOSPMEV-UFBA entre 2010-2018.....	43
Figura 5.	Curva de sobrevida das cadelas com lesões neoplásicas benignas e malignas atendidas no HOSPMEV-UFBA entre 2010-2018.....	44
Figura 6.	Curva de sobrevida das cadelas com lesões neoplásicas que fizeram tratamento oncológico no HOSPMEV-UFBA entre 2010-2018.....	45
Figura 7.	Concentração de população de cães no município de Salvador, Bahia, Brasil.....	46
Figura 8.	Concentração de cães submetidos à mastectomia entre 2010 e 2018 no HOSPMEV-UFBA, Salvador, Bahia, Brasil.....	47
Figura 9.	Renda familiar média da população em 2010 do município de Salvador, Bahia, Brasil.....	48
Figura 10.	Interseção entre concentrações de população de cães e cães submetidos à mastectomia no município de Salvador, Bahia, Brasil.....	49
Figura 11.	Percentual de gênero de tutores das cadelas com lesões mamárias atendidas no HOSPMEV-UFBA entre 2010-2018.....	50
Figura 12.	Distribuição dos casos de tumores benignos e malignos de cadelas com lesões mamárias atendidas no HOSPMEV-UFBA entre 2010-2018.....	52
Figura 13.	Distribuição dos tipos histológicos de lesões mamárias de cadelas atendidas no HOSPMEV-UFBA entre 2010-2018 nas diferentes zonas de informação.....	53
Figura 14.	Concentração e razão de Kernel dos casos de tumores benignos e malignos de cadelas com lesões mamárias atendidas no HOSPMEV-UFBA entre 2010-2018.....	

**LISTA DE TABELAS**

	<b>Página</b>
Tabela 1. Idade das 1.046 cadelas com diagnóstico de lesões mamárias atendidas durante o estudo, divididas por faixa etária com apresentação em número absoluto e relativo.....	39
Tabela A1. Variáveis de perfil epidemiológico das cadelas com lesões mamárias atendidas no HOSPMEV - UFBA no período 2010 - 2018.....	79

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

BA	Bahia
CA	Carcinomas simples
CSS	Carcinossarcomas
CaTMB / CTM	Carcinoma em Tumor Misto
CEUA	Comissão de Ética no Uso de Animais
CMT	Carcinoma in a Mixed Tumor
T CD8+	Linfócito T citotóxico
DMT	Dose máxima tolerável
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
GPS	Sistemas de Posicionamento Global
HOSPMEV	Hospital de Medicina Veterinária Prof. Renato Rodenburg de Medeiros Neto
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
LAPEX	Laboratório de Patologia Experimental
LDN	Low Doses Naltrexone (português: Naltrexona em doses baixas)
LPV	Laboratório de Patologia Veterinária
M1, M2, M3, M4 e M5	Localização das mamas acometidas
OH	Ovariohisterectomia
PB	Paraíba
RS	Rio Grande do Sul
SIG	Sistema de Informações Geográficas
SP	São Paulo
SRD	Sem Raça Definida
TMB	Tumor Misto Benigno
TNM	Tamanho do tumor, neoplasia em linfonodos, metástase à distância
UFBA	Universidade Federal da Bahia
ZI	Zonas de Informação

## SUMÁRIO

	<b>Página</b>
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	15
<b>2. OBJETIVO</b> .....	17
2.1. OBJETIVO GERAL.....	17
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
<b>3. HIPÓTESE</b> .....	18
<b>4. REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	19
4.1.EPIDEMIOLOGIA DO TUMOR DE MAMA.....	19
4.2.ETIOLOGIA.....	20
4.3.DIAGNÓSTICO.....	21
4.4.TRATAMENTOS.....	23
4.5.GEOPROCESSAMENTO.....	25
<b>5. MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	31
5.1.ASPECTOS ÉTICOS.....	31
5.2.LOCAL DE EXECUÇÃO DA PESQUISA.....	31
5.3.AMOSTRA.....	31
5.4.CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO.....	31
5.5.ESTUDO RETROSPECTIVO.....	32
5.6. ESTUDO PROSPECTIVO - AVALIAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA E PROCEDIMENTO CIRÚRGICO DE CADELAS COM NEOPLASIA MAMÁRIA.....	32
5.7.CLASSIFICAÇÃO HISTOPATOLÓGICA.....	33
5.8.TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO E TEMPO DE SOBREVIDA.....	34
5.9.GEOPROCESSAMENTO.....	34
5.10.ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	35
<b>6. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	37
6.1.CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E PATOLÓGICAS.....	37
6.2.TRATAMENTO E CURVA DE SOBREVIDA.....	42
6.3.ANÁLISE DE GEOPROCESSAMENTO.....	45
<b>7. CONCLUSÕES</b> .....	55
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	57
<b>ANEXOS</b> .....	72

## 1. INTRODUÇÃO

As neoplasias mamárias são os tumores mais frequentes em cadelas e representam uma das principais causas de mortalidade entre os animais de companhia (CASSALI et al., 2017). Os tumores de mama nas cadelas apresentam características epidemiológicas, clínicas, biológicas e genéticas semelhantes aos tumores de mama na mulher, sendo proposto por muitos pesquisadores a sua utilização como modelo para o estudo comparativo (ABADIE et al., 2018; CASSALI et al., 2014; MERLO et al., 2008; NGUYEN et al., 2018; RICHARDS et al., 2001; RIVERA & VON EULER, 2011; UVA et al., 2009).

No Brasil, é estimada uma ocorrência de mais de 70% de tumores mamários malignos em cães (ESTRELA-LIMA, 2011; ESTRELA-LIMA et al., 2010; OLIVEIRA-FILHO et al., 2010) e cerca de 50% em outros países, a exemplo da Noruega, Dinamarca e Itália (MERLO et al., 2008; MOE et al., 2001; SORENMO et al., 2013). Nos seres humanos, o câncer de mama é o mais prevalente e representa a quinta causa de morte relacionada ao câncer em mulheres em todo o mundo (FERLAY et al., 2015). Em cadelas, apesar da alta frequência e mortalidade (ARENAS et al., 2016; QUEIROGA et al., 2005), dados epidemiológicos relacionados as neoplasias mamárias ainda são escassos.

Alguns estudos trazem o preenchimento incompleto ou incorreto dos registros médicos de atendimento, a baixa renda e desinformação dos tutores com relação a letalidade das neoplasias nos animais e a não continuidade do tratamento como fatores que dificultam traçar o perfil epidemiológico da população canina portadora de tumores mamários (BIONDI et al., 2014; RIBAS et al., 2012; TORÍBIO et al., 2012a).

Desta forma, estudos de levantamento de casos, prevalência e incidência devem ser encorajados, pois fornecem importantes informações sobre os principais tipos e distribuição dos tumores de mama entre regiões geográficas. Ademais, atende à comunidade científica responsável por traçar atividades que orientem melhor a prevenção, diagnóstico e o tratamento dessas neoplasias (MACVEAN et al., 1978; VAIL & WITHROW, 2001), principalmente nos locais onde há menor índice de informações e renda (TORÍBIO et al., 2012b). Neste sentido, o sistema de informação geográfica (SIG) e análise espacial podem ser bastantes úteis (AHMADI et al., 2018; TABATABAEIAN et al., 2015).

O SIG consiste em um sistema informatizado que integra hardware, software e

dados para armazenamento, gerenciamento e análise de aspectos referentes a informações geograficamente relacionadas (CLARKE et al., 1996; GAO et al., 2008; KIRBY et al., 2017; WIGGINS, 2002). A abordagem espacial permite a integração de dados demográficos, socioeconômicos e ambientais, promovendo desta forma a associação das informações de diversos bancos de dados com áreas de ocorrências ou de indivíduos com as características pesquisadas, representadas por meio de mapas e suas diversas simbologias (CARVALHO et al., 2000; CHIARAVALLOTI-NETO, 2017; NARDI et al., 2013).

Em oncologia, o mapeamento do câncer fornece importantes informações quanto a variações geográficas de incidência, mortalidade, características do tumor, etiologia, rastreamento e tratamento (AHMADI et al., 2018; CHIARAVALLOTI-NETO, 2017). As análises com SIGs podem auxiliar na identificação de fatores causais, possibilitando prevenção primária (ELEBEAD et al., 2012). Contudo, em veterinária, o uso de geoprocessamento para estudo de câncer em animais ainda é muito incipiente (KIMURA et al., 2015; O'BRIEN et al., 1999; TORÍBIO et al., 2012a; 2012b).

Toríbio e colaboradores (2012a; 2012b) avaliaram a distribuição espacial dos casos de neoplasia mamária de cães atendidos no Hospital de Medicina Veterinária da Universidade Federal da Bahia (HOSPMEV-UFBA) no período de 2006-2008, e identificaram os aglomerados da doença no município de Salvador, e ainda, realizaram a caracterização clínica e histopatológica dessa neoplasia e sua correlação entre as condições socioeconômicas do responsável utilizando o geoprocessamento. Contudo, estes estudos não avaliaram nenhum tratamento adjuvante como a quimioterapia, a taxa de sobrevivência das cadelas ou a correlação existente entre as zonas das quais os animais advinham com o gênero dos tutores, comportamento biológico, tamanho e distribuição das lesões mamárias e tempo de detecção da lesão. Esses dados possibilitariam traçar um perfil mais completo da população canina com lesões mamárias e seus dos tutores, correlacionando-os com os dados de georreferenciamento.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. GERAL**

- Identificar por meio de geoprocessamento fatores sócio-demográficos associados ao câncer com a distribuição espacial da incidência de neoplasia mamária em cadelas, atendidas no Hospital de Medicina Veterinária da Universidade Federal da Bahia (HOSPMEV-UFBA), no período de 2010-2018.

### **2.2. ESPECIFICOS**

- Caracterizar o perfil epidemiológico da população canina estudada, portadora de neoplasia mamária no município de Salvador – BA e analisar a relação entre a incidência desta, os possíveis fatores de risco e as diferentes áreas geográficas, utilizando o geoprocessamento;
- Identificar a frequência de lesões mamárias benignas e malignas em cadelas nas diferentes áreas geográficas da cidade de Salvador – BA e analisar o perfil sócio-demográfico da população e sua relação com o tratamento e a taxa de sobrevivência desses animais;
- Sugerir formas de conscientização e divulgação de informações sobre prevenção de câncer de mama em cadelas, com atuação nas áreas de maiores índices demográficos caninos de Salvador – BA.

### 3. HIPÓTESE

- A maior distribuição dos casos com lesões mamárias atendidos no HOSPMEV/UFBA se constitui das áreas mais próximas à localização do Hospital Veterinário, sendo a maioria dos tumores malignos e baixo o percentual dos tutores que aceitam/continuam o tratamento quimioterápico nos seus animais

## 4. REVISÃO DE LITERATURA

### 4.1. EPIDEMIOLOGIA DO TUMOR DE MAMA

A neoplasia mamária é o tumor mais frequentemente diagnosticado em cadelas e representa um problema clínico significativo, diante da sua alta taxa de metástase e óbitos pela doença (GOLDSCHMIDT et al., 2017; MACHADO et al., 2018; MARCONATO et al., 2019; UVA et al., 2009). A espécie canina apresenta a maior incidência se comparado a qualquer outro animal doméstico, sendo três vezes superior à encontrada na mulher (VILLALOBOS, 2007). Numa amostra de 80.000 cadelas, analisada na Suécia, a taxa calculada foi de 111 animais com tumores mamários em cada 10.000 casos (EGENVALL et al., 2005) e alguns estudos europeus mostraram uma taxa de incidência, ainda maior, de aproximadamente 200 cães por 100.000 casos (DOBSON et al., 2002; MERLO et al., 2008; VASCELLARI et al., 2009).

No Brasil, a frequência de tumores malignos na glândula mamária é alta, podendo chegar a 90% dos casos (CASSALI et al., 2014; ESTRELA-LIMA et al., 2010). Uma possível causa para a alta prevalência das neoplasias malignas constatada nos estudos realizados no Brasil é o tempo prolongado entre o aparecimento do tumor e busca pelo atendimento médico veterinário, o que difere da literatura internacional (FOSTER, 2009; MISDORP, 2002).

Aparentemente, não existe predisposição racial para o desenvolvimento de tumores mamários na cadela (PELETEIRO, 1994; MISDORP, 2002). Alguns estudos internacionais mostraram que as taxas de incidência de tumores mamários em cães de raça pura são significativamente mais elevadas do que nos cães de raça mista (MERLO et al., 2008) e diferentes raças parecem ter um risco aumentado de desenvolvimento desses tumores (BORGE et al., 2011; JITPEAN et al., 2012; MOE, 2001). No entanto, estudos no Brasil mencionam que tal neoplasia ocorre com maior incidência em cães sem raça definida, seguidos de Poodles, Yorkshire Terrier, Daschund, Maltês, Shi Tzu, Cocker Spaniel (CAVALCANTI; CASSALI, 2006; FURIAN et al., 2007; RASOTTO et al., 2017; TORÍBIO, 2008; ESTRELA-LIMA, 2010), sugerindo que as raças de pequeno porte são mais acometidas. Acredita-se que este fato possa estar relacionado a um componente genético presente em cães de pequeno porte, no entanto, não foram observadas mutações genéticas em cadelas com tumores mamários (MISDORP, 2002; SORENMO, 2003).

Em geral os tumores mamários ocorrem predominantemente nas fêmeas, mas podem acometer machos, embora numa incidência significativamente menor, representando no geral menos de 1% dos tumores (RUTTEMAN; KIRPENSTEIJN, 2003; MACHADO et al., 2020). Este fato possivelmente decorre das fêmeas possuírem um parênquima mamário bastante desenvolvido quando comparado aos machos, aliado aos fatores hormonais aos quais as cadelas são constantemente expostas, que estimulam a proliferação do epitélio mamário e podem atuar como fatores predisponentes (cio irregular, número de partos, castração, utilização de tratamento hormonal, abortos e histórico de pseudociese) (ESTRELA-LIMA, 2011; FELICIANO et al., 2008).

Assim como observado em mulheres, a probabilidade de desenvolvimento de tumores mamários aumenta com a idade do animal (LANA et al., 2007), sendo 8-10 anos média de idade no momento do diagnóstico (SLEECKX et al., 2011). Segundo estudo de Oliveira Filho e colaboradores (2010), cães idosos com média de idade de 9,5 anos apresentaram maior frequência de neoplasias malignas (79,9%) quando comparados aos animais adultos (67,8%) e com neoplasias benignas. Entretanto, animais muito jovens, com idade inferior a quatro anos podem desenvolver tais neoplasias, embora de forma pouco frequente (RUTTEMAN; KIRPENSTEIJN, 2003).

Além disso, estudos apontam que além da idade, fatores nutricionais e obesidade podem estar correlacionados com o desenvolvimento de neoplasias mamárias (COSTA-SANTOS et al., 2019; KAIDAR-PERSON et al., 2011; LIM et al., 2015). Cadelas obesas entre os nove e 11 meses de idade, têm maior risco de desenvolvimento de tumores de mama na idade adulta quando comparadas às cadelas não obesas (QUEIROGA; LOPES, 2002).

#### 4.2. ETIOLOGIA

As neoplasias mamárias possuem caráter multifatorial, estando envolvidos fatores genéticos, ambientais e, principalmente, hormonais (SILVA et al., 2004). Devido ao aumento da expectativa de vida dos animais, é observado um aumento da exposição dessa população a fatores ambientais, nutricionais e químicos com alto potencial carcinogênico que predispõe a alterações moleculares com consequente multiplicação celular desordenada (MOREIRA et al., 2018; SILVA et al., 2004).

Os hormônios esteroides apresentam uma importante participação na patogênese da neoplasia mamária na cadela, semelhante ao que ocorre na mulher (PEREIRA et al., 2008). Altas concentrações de estrógeno podem estimular a proliferação do epitélio mamário, aumentando a probabilidade de erros genéticos e células com potencial oncogênico. Além disso, a progesterona também participa desse processo, aumentando a produção do hormônio de crescimento (GH), que, por sua vez, estimula a proliferação do epitélio mamário, o qual, quando alterado, conduz ao desenvolvimento tumoral (PEÑA et al., 2014; FELICIANO et al., 2008; NOGUEIRA; BRENTANI, 1996). Nesse contexto, a exposição prolongada e intensa do epitélio mamário a hormônios sexuais (estrógeno, prolactina e progesterona) de origem exógena também pode predispor as cadelas a desenvolverem neoplasias mamárias (HENDERSON; FEIGELSON, 2000). Deve-se, portanto, evitar o uso de medicamentos contraceptivos na espécie canina e estimular a castração das cadelas para combater tais afecções da glândula mamária (CAMPOS; LAVALLE, 2017).

Considerando a natureza hormonal dos tumores de mama (FONSECA; DALECK, 2000), a conduta veterinária para a prevenção de neoplasias mamárias é baseada na ovariectomia (OH) precoce que, de acordo com Scheneider e colaboradores (1969), quando realizada antes do primeiro estro, reduz o risco de desenvolvimento de tumores mamários a 0,5%, e este risco aumenta para 8% nas fêmeas esterilizadas após o primeiro e para 26% no segundo ciclo estral. No entanto, se por um lado é relatada a sua atuação na prevenção de neoplasias mamárias, por outro já é sabido que a castração precoce retarda o fechamento de fises de ossos longos, predispõe a dermatite de prega vulvar recorrente, além de desencadear uma forte tendência para o ganho de peso que pode culminar com obesidade (SALMERI et al., 1991). Desta forma, após a avaliação das vantagens e prejuízos da castração precoce o Consensus for the Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine Mammary Tumors (CASSALI et al., 2017) sugere a realização da castração após o primeiro cio.

#### 4.3. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico inicial de neoplasia mamária é realizado considerando-se a idade, o histórico reprodutivo, além de sinais clínicos como presença do nódulo mamário e aumento de volume de linfonodos regionais. O diagnóstico definitivo do tumor baseia-se no resultado histopatológico, pois, este fornece informações sobre a natureza, o tipo

histológico e a infiltração das células tumorais, inclusive para cadeia linfática (CASSALI et al., 2014).

A maioria das cadelas apresentam mais de um nódulo mamário no momento da avaliação clínica (GOLDSCHMIDT et al., 2017; SORENMO et al., 2009). Esses tumores podem ser móveis ou não, apresentando forma circunscrita, podendo ainda variar em seu tamanho. Podem estar ulcerados, aderidos à musculatura, apresentar sinais inflamatórios e irregularidade (NARDI et al., 2016). O tamanho dos nódulos pode variar de milímetros à vários centímetros de diâmetro e acometer uma ou múltiplas glândulas, de uma ou ambas as cadeias mamárias. (QUEIROGA; LOPES, 2002; CAMPOS; LAVALLE, 2017).

De forma geral as cadelas possuem cinco pares de glândulas mamárias, dispostas em duas fileiras bilaterais que se prolongam da região ventral do tórax a região inguinal. Porém, a formação da glândula mamária nem sempre é simétrica e a quantidade de mamas pode variar de oito a 12, sendo denominados conforme sua localização em torácica cranial (M1), torácica caudal (M2), abdominal cranial (M3), abdominal caudal (M4) e inguinal (M5) (REESE et al., 2016).

As mamas abdominais caudais e inguinais são as mais acometidas, com frequência de aproximadamente 70% dos casos atendidos (NGUYEN et al., 2018; SHAFIEE et al., 2013; YANG et al., 2006). A prevalência tumoral na região inguinal tem sido atribuída à maior quantidade de parênquima mamário (MISDORP, 2002; NARDI et al., 2016). O aspecto anatômico mais importante a ser considerado é a existência de uma quantidade variável de ligações de vasos linfáticos e sanguíneos entre a cadeia mamária direita e a esquerda, assim como entre glândulas mamárias ipsilaterais adjacentes. Essa característica anatômica pode justificar a alta incidência de múltiplas mamas afetadas por essa neoplasia na espécie canina (QUEIROGA; LOPES, 2002; SORENMO et al., 2011).

O estadiamento pode ser definido de acordo com o sistema TNM, no qual se avalia o tamanho do nódulo (T), se há acometimento de linfonodos axilares ou inguinais (N) e a detecção de metástases distantes por exames de imagem (M) em órgãos como pulmões, baço, adrenais e encéfalo (MISDORP, 2002). Esses parâmetros ajudam a determinar a conduta terapêutica e o prognóstico do animal (SORENMO et al., 2013).

O tamanho do tumor é um fator prognóstico independente, sendo forte preditor de recidiva local, metástase à distância e de sobrevida (FERREIRA et al., 2009; RASOTTO et al., 2017). Por isso, os tumores a partir de três centímetros são mais

comumente malignos, enquanto os menores são mais propensos a serem benignos (GOLDSCHMIDT et al., 2017).

A metástase das neoplasias mamárias pode ocorrer pela circulação sanguínea e linfática (MISDORP, 2002). O diagnóstico impreciso ou negativo para metástase pode significar que não foram encontrados traços de metástase no momento do exame, porém focos microscópios, talvez, não sejam identificados e podem se desenvolver posteriormente (SILVA et al., 2004). Os meios de diagnóstico por imagem possibilitam a constatação das neoplasias em sua extensão e a presença de metástase. Os exames utilizados são radiografia, ultrassonografia, endoscopia, tomografia computadorizada e a ressonância magnética. Em relação aos custos, a radiografia e a ultrassonografia são mais utilizadas no Brasil, porém, a tomografia e ressonância são mais precisos, principalmente nos casos de focos metastáticos diminutos (FELICIANO et al., 2017; HORA, 2012; KESHAVARZ et al., 2018).

Mesmo com sinais clínicos sugestivos de malignidade, como crescimento rápido, as dimensões e ulceração da massa, a avaliação histopatológica é imprescindível para classificação e graduação do tumor. Tal classificação é importante, pois é amplo o leque de opções dos tipos histológicos, os tumores mamários são heterogêneos e uma mesma massa pode apresentar mais de um diagnóstico histopatológico. O tumor de pior prognóstico define a conduta terapêutica a ser adotada (CASSALI et al., 2017; GOLDSCHMIDT et al., 2017).

#### 4.4. TRATAMENTOS

A excisão cirúrgica é o tratamento de eleição para neoplasias mamárias, podendo ser curativa e proporciona melhora na qualidade de vida do paciente (LAVALLE et al., 2017; QUEIROGA; LOPES, 2002). A mastectomia com amplas margens é o tratamento para tumores mamários e a indicação da técnica varia de acordo com a região, mas frequentemente se define pela mastectomia regional ou unilateral total a depender da disseminação do tumor (WHITE, 2003; ESTRELA-LIMA et al., 2012; CASSALI et al., 2014). A exceção do tratamento cirúrgico aplica-se aos portadores de doença metastática grave, tumores inoperáveis ou carcinomas inflamatórios (AGUIRRE et al., 2014).

A quimioterapia é frequentemente usada como um tratamento adjuvante pós cirúrgico no câncer de mama humano agressivo de maneira a erradicar micrometástases

e aumentar intervalo livre de doença neoplásica e o tempo de sobrevida (CONZEN et al., 2008; GREENBERG et al., 2011). Da mesma forma, a quimioterapia adjuvante ou paliativa pode ser benéfica para cães com tumores mamários malignos agressivos, carcinomas inflamatórios ou na presença de doença metastática avançada (MACHADO et al., 2018; SANTOS; MATOS, 2015; LAVALLE et al., 2012). Em alguns casos a radioterapia e hormonioterapia também podem ser consideradas como terapia complementar no tratamento dos TMC (CASSALI et al., 2017; GOLDSCHMIDT et al., 2017).

Hoje em dia são utilizados vários agentes quimioterápicos em Medicina Veterinária. A informação sobre doses, toxicidade e eficácia da quimioterapia em TMCs é bastante limitada. Vários agentes quimioterápicos foram testados em cães (CLEMENTE et al., 2009; DOMINGUEZ et al., 2009; KARAYANNOPOULOU et al., 2001; MARCONATO et al., 2008; POIRIER et al., 2004; SIMON et al., 2006). A maioria dos estudos não apresentou nenhum resultado ou teve uma toxicidade muito alta.

A quimioterapia citotóxica convencional tem como mecanismo de ação destruir as células tumorais ou inibir sua proliferação agindo nas células em mitose (BAHL; BAKHSHI, 2012). Contudo, os efeitos antiangiogênicos de alguns quimioterápicos como a ciclofosfamida, podem ser anulados devido aos longos intervalos de tempo entre os ciclos tradicionais que utilizam a dose máxima tolerável (DMT) (BROWDER et al., 2000). Além disso, se a toxicidade é esperada, os ciclos de quimioterapia com DMT requerem um intervalo entre aplicações de duração suficiente para permitir que os tecidos normais susceptíveis aos fármacos, como o epitélio intestinal e a medula óssea, se recuperem antes da próxima aplicação (MUTSAERS, 2009).

Machado e colaboradores (2018) realizaram um estudo com a utilização da naltrexona em doses baixas (LDN) como tratamento adjuvante à quimioterapia e seus efeitos na sobrevida e na qualidade de vida de cadelas com carcinoma em tumor misto. Os resultados mostraram concentrações séricas mais altas de beta-endorfina e meta-encefalina, menos efeitos adversos relacionados à quimioterapia, melhor qualidade de vida e aumento da sobrevida dos animais tratados com LDN. Esses resultados indicaram que o LDN é um tratamento viável associado à quimioterapia em cadelas com carcinoma em tumor misto, com manutenção da qualidade de vida e aumento das taxas de sobrevida dos animais.

A quimioterapia metronômica, também vem apresentando bons resultados e criando novas perspectivas no tratamento de neoplasias mamárias em cadelas (MUTSAERS, 2009). A utilização de baixas doses do medicamento diminui os efeitos colaterais observados na terapia tradicional, prolonga os efeitos antiangiogênicos e reduz os custos do tratamento (KERBEL, 2007).

#### 4.5. GEOPROCESSAMENTO

O geoprocessamento é uma ferramenta bastante útil para a identificação, localização, acompanhamento e monitoramento de populações (RIBEIRO et al., 2014). Essa tecnologia baseia-se na relação de informações que podem ser observadas em formato de mapas digitais (GOLDSTEIN et al., 2013). O uso de mapas para compreender, entender e estudar a distribuição geográfica de determinado lugar, é relatada desde o século XIX quando John Lea, em 1849 criou mapas dos casos identificados de cólera e das fontes de abastecimento de água para estudar uma epidemia da doença em Cincinnati, Estados Unidos (SMITH, 2002). Algum tempo depois, em Londres, o Dr. John Snow, também usou mapas para entender o comportamento espacial de uma epidemia de cólera que assustava a capital inglesa em 1854 (MCLEOD, 2000). Rebolledo e colaboradores (2018) destacaram que nos últimos anos, em especial no continente americano, o geoprocessamento tem sido muito utilizado na investigação sobre atenção primária à saúde, tornando-se uma importante ferramenta, e desta forma facilitando os processos de informação e tomada de decisão.

A geotecnologia, mecanismo utilizado para realizar o geoprocessamento, é um termo amplo que engloba diversas tecnologias de tratamento e manipulação de dados geográficos, a partir de programas computacionais. Dentre essas tecnologias destacam-se o sensoriamento remoto, a automação de tarefas cartográficas, a utilização de Sistemas de Posicionamento Global (GPS) e o Sistema de Informações Geográficas (SIG) (CHIARAVALLI-NETO, 2017; THOMSON et al., 1997).

Os SIGs consistem em sistemas informatizados que integram hardware, software e dados para armazenamento, gerenciamento, análise e exibição de aspectos referentes a informações geograficamente relacionadas (CLARKE et al., 1996; GAO et al., 2008; KIRBY et al., 2017; WIGGINS, 2002). Permitem compreender, discutir, interpretar e observar dados de maneiras variadas, possibilitando a identificação de relações, padrões e tendências na forma de mapas, globos, relatórios e gráficos (CRONER et al., 1996;

GAO et al., 2008; RYTKÖNEN, 2004). Na área da saúde, a utilização dos SIGs pode ser dividida em duas principais áreas: epidemiologia e cuidados em saúde (VANMEULEBROUK et al., 2008).

Uma das maneiras de se conhecer mais detalhadamente as condições de saúde da população é através de mapas que permitam observar a distribuição espacial de situações de risco e dos problemas de saúde (BINGI et al., 2018; CHIARAVALLOTI-NETO, 2017; KIRBY et al., 2017; REBOLLEDO et al., 2018; RIBEIRO et al., 2014; RYTKÖNEN, 2004). A abordagem espacial permite a integração de dados demográficos, socioeconômicos e ambientais, promovendo o inter-relacionamento das informações de diversos bancos de dados. Nesse sentido, é fundamental que as informações sejam localizáveis, fornecendo elementos para construir a cadeia explicativa dos problemas do território e aumentando o poder de orientar ações intersetoriais específicas (CARVALHO et al., 2000).

Os mapas utilizam-se de simbologias diversas para representar os fenômenos espacialmente distribuídos em uma região limitada. Assim, a análise permite identificar áreas de ocorrências ou de indivíduos com as características pesquisadas de forma simultânea e interativa (CHIARAVALLOTI-NETO, 2017; NARDI et al., 2013), como, por exemplo, identificar os locais onde há maior ocorrência de determinadas patologias que seriam de interesse dos gestores da saúde pública em determinado território, com o objetivo de verificar as causas sociais da região, e assim servir de subsídio para a tomada de decisão, como, por exemplo, a implantação de políticas públicas e a alocação de recursos em áreas prioritárias.

A construção de mapas dos territórios das unidades de saúde, podem ser realizados com softwares de georreferenciamento que permitem a identificação, a localização e o acompanhamento de populações, inclusive nas periferias dos grandes centros urbanos (ARAÚJO et al., 2013). Contribui, ainda, para o estudo da transmissão, contextos de vulnerabilidade e disseminação das ações de controle das doenças e dos agravos de saúde de uma determinada área de abrangência (ARAÚJO et al., 2013; CARVALHO et al., 2017; NARDI et al., 2013; RIBEIRO et al., 2014; ROSS et al., 2017). Além de colaborar na criação de mapas, os sistemas de informação geográfica configuram-se como um instrumento útil para a estruturação de um sistema de vigilância (ARAÚJO et al., 2013; DIAS et al., 2014; SOUSA & PINTO JÚNIOR, 2016).

O estudo realizado por Araújo e colaboradores (2013) com o uso do software

indicou a distribuição dos casos de tuberculose no município de Patos (PB), durante os anos 2001 e 2010, e mostrou que a distribuição da doença teve predominância em áreas geográficas que apresentam carência socioeconômica. No período de 2006 e 2010, existiu maior distribuição da abrangência geográfica da doença, quando comparada com o período de 2001 a 2005. Ações de saúde e condições coletivas podem ter influenciado a distribuição da doença no território, identificando as áreas geográficas de preferência para o planejamento, o monitoramento e a avaliação das ações de saúde de combate à tuberculose. Gehlen e colaboradores (2019) também encontraram resultados semelhantes ao avaliar a distribuição de tuberculose na cidade de Canoas (RS) e correlacionarem com o índice de desenvolvimento humano (IDH) da região. Eles observaram que as áreas com menor IDH tinham maior incidência de tuberculose na cidade, necessitando de maior atenção nas medidas de prevenção e controle.

Andrade e colaboradores (2014), utilizaram o software para analisarem a distribuição espacial da Leishmaniose Tegumentar Americana no Vale do Jequiriça, na Bahia, no período de 2000 a 2009, e chegaram a conclusão que a doença não avançou para a Caatinga, predominando apenas na região de Mata Atlântica, análise que só foi possível com o uso do software. Secretarias de saúde e pesquisadores, estão gradativamente utilizando os softwares de mapeamentos para a identificação e análise da distribuição espacial de agravos e assim compreender sua ocorrência e planejar ações corretivas e preventivas visando à prevenção e a promoção à saúde (CARVALHO et al., 2017).

No avanço dos estudos sobre câncer e sua incidência na população, vários pesquisadores têm utilizado o Sistema de Informação Geográfica (SIG), o qual é um software que tem uma abordagem abrangente e permite que os dados de câncer sejam armazenados, analisados, e exibidos espacialmente, facilitando a interpretação e compartilhamento de descobertas sobre o câncer (BINGI et al., 2018; SEIDMAN, 2006; WIGGINS, 2002). Na província de Trabzon, Turquia, as relações entre distribuição de casos de câncer e fatores geo-ambientais foram estudados usando em sua metodologia o SIG e, os resultados obtidos forneceram dados sobre a densidade de ocorrência do câncer e a distribuição deste na região em estudo (YOMRALIOGLU et al., 2009). Mosavi - Jarrahi e colaboradores (2007) realizaram um estudo da cidade de Teerã, no Irã e identificaram 6 grupos de câncer infantil (todos os locais de câncer combinados, linfoma, neoplasia intracranial/intraespinhal, retinoblastoma, sarcoma ósseo e de tecidos moles e leucemias) usando o SIG.

Bingi e colaboradores (2018), ao avaliarem a distribuição espacial de câncer cervical em Uganda, na África, observaram além da prevalência do câncer cervical na população estudada, os fatores considerados predisponentes, ou seja, que aumentam o risco de câncer cervical como, por exemplo, variáveis socioeconômicas, uso de cigarro, presença de doenças sexualmente transmissíveis e uso de contraceptivos hormonais. Além disso, os autores observaram que havia uma falha na triagem do serviço médico da região, pois muitos casos eram diagnosticados tardiamente e assim a taxa de mortalidade por essa enfermidade aumentava. Desta forma, é possível observar que o SIG permite a análise espacial dos fatores correlatos ao câncer e a posterior identificação das áreas com prioridade para medidas de prevenção e controle, de modo a diminuir a prevalência do câncer e a taxa de mortalidade em decorrência deste.

Ao desenvolverem um modelo de ocorrência de câncer de pele com base na distribuição de seus fatores causais mais importantes, aplicando o SIG em todas as etapas de análise, pesquisadores concluíram que entre os principais parâmetros que causam ou afetam o câncer de pele estão a temperatura, horas de sol forte, uso de fertilizantes e consumo de tabaco (MASOUMI et al., 2018).

Sobre o câncer de mama em mulheres, existem diversos estudos que utilizam o SIG para obtenção da distribuição dos casos em uma variedade de países (AHMADI et al., 2018; MCELROY et al., 2006; ROCHA-BRISCHILIARI et al., 2018; TATALOVICH et al., 2015; TUMAS et al., 2017). Amador e colaboradores (2015) realizaram um estudo espacial do câncer de mama na cidade de La Paz, Bolívia, e observaram a presença de grupos significativos de alto e baixo risco relativo à doença em bairros mais antigos da cidade, nos quais a população tinha uma idade mais avançada. Já Gomes e colaboradores (2018) caracterizaram os padrões espaço-temporais de incidência de câncer de mama entre as mulheres no período 2005-2012 no sul de Portugal, considerando quatro faixas etárias e de acordo com o estágio do diagnóstico. Eles observaram que nessa região havia o aumento do número de câncer de mama com a idade (> 65 anos) e aumento do número de casos metastáticos, possivelmente devido ao diagnóstico de câncer tardio observado nestes casos.

No Brasil, diferentemente dos países desenvolvidos, não existe um banco de dados sólido para registros dos casos de câncer humano (CHIARAVALLOTI-NETO, 2017; ROSS et al., 2017), tornando-se pouco existente os relatos do uso de geoprocessamento para estudos sobre o câncer em humanos, apesar de crescente o seu uso em saúde e a criação de bases de dados com informações censitárias

(CHIARAVALLOTI-NETO, 2017). Stoppelli & Crestana (2005) avaliaram a ocorrência de câncer (câncer de pele e dos sistemas digestivos, urinários, reprodutivos, respiratório e glandular) em trabalhadores rurais expostos a pesticidas na cidade de Bariri (SP) e observaram que existia uma associação positiva corroborando com a hipótese de causa e efeito, a qual associa os expostos ao pesticida e a ocorrência de câncer, além de outros fatores de risco para o surgimento do câncer, como a radiação solar e a exposição a produtos químicos. Como se pode concluir o geoprocessamento permitiu nesse estudo a visualização geográfica dos casos positivos e indicou a necessidade de melhoria nas condições de trabalho e qualidade de vida dessa população, bem como campanhas de informação sobre o risco dos trabalhadores rurais.

Moi e colaboradores (2018) analisaram a distribuição espacial e câncer de boca e concluíram possíveis associações dos aspectos epidemiológicos às taxas de mortalidade por câncer oral no Brasil. A partir da coleta de dados do Sistema de Informação do Ministério da Saúde, eles observaram que havia uma distribuição bastante desigual das taxas de mortalidade por câncer de boca e a presença de uma associação inversa ao IDH das Unidades Federativas. Esta associação inversa pode ser creditada às más condições de saúde bucal, deficiências nutricionais e falta de acesso aos serviços de saúde. Portanto, com o estudo da distribuição espacial é possível contribuir com as políticas públicas sinalizando as áreas que necessitam de maior atenção.

Ao utilizar o SIG para estudo da distribuição geográfica de câncer de mama em mulheres, Rocha-Brischiliari e colaboradores (2018) ao avaliarem as disparidades socioeconômicas e de acesso relacionadas à mortalidade por câncer de mama em 399 cidades do estado do Paraná, observaram que, o problema não está relacionado à falta de educação dos pacientes ou à distância percorrida, mas sim à organização dos serviços. Com o estudo foi possível concluir que a qualidade do serviço de saúde era fator preponderante para a mortalidade por câncer de mama nesse estado.

Em relação à medicina veterinária, ainda são escassas as pesquisas utilizando o geoprocessamento para estudo de câncer em animais, panorama este visualizado nacional e internacionalmente, devido ao seu recente uso em oncologia veterinária (KIMURA et al., 2015; O'BRIEN et al., 1999; TORÍBIO et al., 2012 a; 2012b). O levantamento cartográfico de Kimura e colaboradores (2015) na cidade de São Paulo (SP) foi a base de um estudo epidemiológico espacial de neoplasias em cães atendidos no Hospital Veterinário da Escola de Medicina Veterinária e Ciência Animal da Universidade de São Paulo. Neste estudo verificou-se qual região da cidade apresentava

mais casos de neoplasia canina a partir dos casos admitidos no hospital no período de 2002-2003. Dos 3.620 casos, 380 (10,5%) foram cães com neoplasias benignas ou malignas e não foram observadas diferenças estatísticas entre as regiões da cidade estudadas.

Com relação a neoplasia mamária, tem-se de forma pioneira o estudo da Toribio et al.(2012a). Neste estudo foram elaborados mapas temáticos da distribuição espacial dos registros de neoplasia mamária em cadelas atendidas no HOSPMEV-UFBA (2006-2008), e realizada a identificação de aglomerados dessa doença no município de Salvador, Bahia. Dos 2.204 animais atendidos, 336 eram cadelas portadoras de tumores mamários e a distribuição espacial dessas neoplasias mamárias mostra a formação de aglomerados de maior verossimilhança em 67,3% dos animais examinados num raio de abrangência de 5,7 km da localização do hospital.

Como se percebe, o estudo da ocorrência de neoplasias em animais de estimação em áreas geográficas específicas por causas ambientais deve ser realizado, uma vez que o cão é considerado um um modelo translacional de neoplasia mamária para seres humanos e o SIG se apresenta como uma ferramenta extremamente importante para investigar a epidemiologia oncológica para saúde pública (KIMURA et al., 2015). Todavia, de acordo com o levantamento literário realizado não foi observado,na atualidade, um estudo amplo com caracterização do perfil epidemiológico das neoplasias mamárias caninas com análise da incidência, associação das áreas geográficas mais acometidas, tratamento e sobrevida tornando-se relevante e complementar a sua realização.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

### **4.6. ASPECTOS ÉTICOS**

A pesquisa foi realizada como um levantamento retrospectivo e prospectivo dos registros de atendimento a cadelas portadoras de tumor de mama realizadas no Hospital Escola de Medicina Veterinária Professor Renato de Medeiros Neto pertencente a Universidade Federal da Bahia (HOSPMEV/UFBA). Os dados utilizados no presente estudo foram provenientes de varios projetos do Núcleo de Pesquisa em Oncologia Mamária (NPqOM- HOSPMEV/UFBA) e ocorreu dentro das normas de uso e experimentação animal, com aprovação do Comitê de Ética e Experimentação Animal (CEUA) da Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia (EMEVZ) da Universidade Federal da Bahia (UFBA), sob protocolos de nº 10/2013, 11/2013, 05/2015, 90/2017 e 01/2018 (Anexo 1).

### **4.7. LOCAL DE EXECUÇÃO DA PESQUISA**

A pesquisa foi desenvolvida no Hospital de Medicina Veterinária Professor Renato de Medeiros Neto pertencente a Universidade Federal da Bahia (HOSPMEV/UFBA), na cidade de Salvador, Bahia.

### **4.8. AMOSTRA**

Este é um estudo retrospectivo (janeiro de 2010 a dezembro de 2017) e prospectivo (janeiro a dezembro de 2018), constituído pelos casos de cadelas portadoras de tumor de mama atendidas (HOSPMEV-UFBA) envolvendo os seguintes setores: Clínica e Cirurgia de Pequenos Animais, Núcleo de Pesquisa em Oncologia Mamária (NPqOM) e Laboratório de Patologia Veterinária (LPV).

### **4.9. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO**

De um total de 24.564 casos (cães e gatos) atendidos no HOSPMEV-UFBA entre janeiro de 2010 e dezembro de 2018, foram selecionados 1.046 casos de neoplasias mamárias em cadelas provenientes da rotina do Núcleo de Pesquisa em Oncologia Mamária (NPqOM) e setores de Clínica e Cirurgia de Pequenos Animais. Foram revisadas fichas clínicas, oncológicas e laudos histopatológicos de todos os animais selecionados, para obtenção de dados epidemiológicos, clínicos, patológicos e de sobrevida. Foram incluídos no estudo apenas os casos cujas fichas possuíam mais de 50% dos dados preenchidos, independente da ordem.

#### 4.10. ESTUDO RETROSPECTIVO

A partir dos números de registros foram analisados os prontuários eletrônicos (SimpleVet®) e fichas clínicas e oncológicas impressas dos animais com tumor de mama submetidos ao atendimento clínico-cirúrgico e tratamento oncológico. O banco de dados foi compilado no programa Microsoft Office Excel 2016®, e incluiu as variáveis sociodemográficas, referentes aos tutores das cadelas com neoplasias mamárias (endereço residencial, escolaridade e renda), os dados das cadelas com neoplasias mamárias (raça, idade e fatores hormonais como status reprodutivo, pseudociese e estro regular) e suas características clinico-patológicas (localização do tumor, cadeia mamária acometida, estadiamento clínico, tratamento cirúrgico, diagnóstico histopatológico, quimioterapia e sobrevida). A unidade de análise prioritária foi constituída por bairros do município de Salvador.

#### 4.11. ESTUDO PROSPECTIVO - AVALIAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA E PROCEDIMENTO CIRÚRGICO DE CADELAS COM NEOPLASIA MAMÁRIA

Inicialmente, todos os animais com lesão mamária foram submetidos ao exame clínico completo (anamnese geral e específica do sistema reprodutivo, aferição de parâmetros fisiológicos – temperatura, frequência cardíaca, frequência respiratória, tempo de perfusão capilar, auscultação cardiorrespiratória), sendo os dados transcritos em uma ficha oncológica específica (Anexo 2), segundo o protocolo modificado de

Ferreira et al. (2003). Também foi realizado o estadiamento clínico da neoplasia mamária, com base no tamanho do tumor (T), envolvimento neoplásico de linfonodos regionais (N) e presença de metástases à distância (M), de acordo com o sistema TNM (modificado de OWEN, 1980). A avaliação macroscópica dos linfonodos inguinais e axilares foi realizada pela palpação dos mesmos e a presença ou não de envolvimento neoplásico determinado pela análise histopatológica após a exérese cirúrgica da mama e linfonodos regionais envolvidos. Ao final do exame ambulatorial, foi realizada a colheita de sangue periférico para hemograma e bioquímica sérica (ureia, creatinina, FA e ALT) para a avaliação do estado geral da paciente e como exames pré-cirúrgicos, além disso, os animais foram encaminhados para realização de radiografia simples de tórax em três incidências: látero-lateral direita (LLD), látero-lateral esquerda (LLE) e ventro-dorsal (VD) para pesquisa de metástase pulmonar e ultrassonografia de abdômen total.

A abordagem cirúrgica incluiu nodulectomia, mastectomia regional e mastectomia unilateral. As cadelas foram monitoradas durante o período pós-cirúrgico com utilização de bandagem compressiva por 48 horas.

#### 4.12. CLASSIFICAÇÃO HISTOPATOLÓGICA

Após a exérese cirúrgica, a cadeia mamária foi imediatamente encaminhada ao Laboratório Patologia Veterinária para avaliação anátomo-histopatológica. Foram colhidos fragmentos da (s) mama (s) afetada (s), incluindo pele e tecido subcutâneo, além dos linfonodos regionais. Os fragmentos foram fixados em formol neutro a 10%, tamponado com fosfato e processados pela técnica rotineira de inclusão em parafina. As secções histológicas, de 4µm, foram coradas pelas técnicas da Hematoxilina-Eosina (LUNA, 1968).

A classificação histopatológica foi realizada com base nas normas da Organização Mundial de Saúde para tumores e displasias da glândula mamária de cães e gatos (GOLDSCHMIDT & GOLDSCHMIDT, 2017; MISDORP, 1999). As lâminas foram analisadas por três patologistas veterinários (LPV/UFBA; Histopathus/Salvador e LAPEX/Fiocruz), de forma individualizada e sem o conhecimento do diagnóstico anterior, buscando-se maior acuidade no diagnóstico histopatológico.

A classificação das neoplasias mamárias seguiu os parâmetros do Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors (Cassali et al., 2014) e para graduação histopatológica foi utilizado o grau histológico de *Nottingham* (RICHARDSON modificado por ELSTON-ELLIS, 1993), que inclui: percentual de diferenciação tubular, avaliação do pleomorfismo nuclear e índice mitótico (ELSTON; ELLIS, 1993). Foram utilizadas as áreas de invasividade dos carcinomas para classificá-los em Grau I, Grau II e Grau III. Os casos com diagnóstico de lesão mamária, com diagnóstico e graduação confirmado pelos três avaliadores foram inseridos no estudo.

Os resultados histopatológicos foram classificados em: “1- Lesões não neoplásicas” (hiperplasia lobular, mastite crônica, ectasia ductal); “2- Tumores benignos” (tumor misto benigno – TMB, adenoma, papiloma); “3- Carcinoma de Tumor Misto “4- Carcinomas Simples” (carcinoma papilar, carcinoma tubular, carcinoma sólido); “5- Carcinossarcoma”; “6- Outros tumores” (Hemangioma, Osteoma, Fibroma); “7- Não realizado”.

#### 4.13. TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO E TEMPO DE SOBREVIDA

Após o resultado histopatológico, cadelas portadoras de carcinomas mamários de alto grau ou com metástase para linfonodos regionais apresentaram indicação para tratamento quimioterápico. Com o consentimento dos tutores, cerca de 20 dias após o procedimento cirúrgico, foram iniciadas as sessões de quimioterapia utilizando a carboplatina endovenosa, na dosagem de 300 mg/m<sup>2</sup> (50 mg/kg), com tempo de infusão de cinco minutos, sendo um total de seis sessões com intervalos de 21 dias (MACHADO et al., 2018). Entretanto, em sua maioria o procedimento não era realizado, pois apenas uma pequena parcela das cadelas foi submetida à quimioterapia por opção ou falta de recurso financeiro do tutor.

O tempo de sobrevida global foi definido (em dias) como sendo o período entre a exérese cirúrgica do tumor primário e a data da eutanásia/óbito pela doença ou finalização deste estudo. Os dados de sobrevida global foram coletados a partir das fichas clínico-oncológicas e quando ausente, os tutores e médicos veterinários responsáveis foram contactados.

#### 4.14. GEOPROCESSAMENTO

Os dados socioeconômicos dos tutores representados por escolaridade e renda, foram obtidos do censo realizado nos anos 2000 e 2010 pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2010). A área estudada foi o Município de Salvador, subdividido setorialmente em 10 zonas de informação (ZIs) equivalentes às zonas sanitárias da cidade (SEDUR, 2016), as quais compreendem: “1-Centro”; “2-Subúrbio / Ilha”; “3-Cajazeiras”; “4-Itapuã / Itinga”; “5-Cidade Baixa”; “6-Barra/ Pituba”; “7-Liberdade/ São Caetano”; “8-Cabula / Tancredo Neves”; “9-Pau da Lima”; “10-Valéria”. Para escolaridade, foi considerada a percentagem de alfabetizados, divididos em três grupos: baixo (ZIs < 80% da população alfabetizada); médio (ZIs 80 - 90% da população alfabetizada); alto (ZIs > 90% da população alfabetizada). Para o item renda, foi considerado o ganho familiar de números de salários mínimos e as ZIs foram divididas em baixa ( $\leq 1$  salário mínimo); média-baixa (1 – 5 salários mínimos); média–alta (5 – 9 salários mínimos); e alta ( $> 10$  salários mínimos).

A análise espacial foi realizada sobre base cartográfica da malha municipal e de setores censitários para o município de Salvador, Bahia, Brasil, do Censo Demográfico Brasileiro do ano de 2010 (IBGE, 2010), originalmente referenciado no sistema Geodésico: SIRGAS2000 e Sistema de Coordenadas Geográficas: Lat / Long. A base cartográfica foi convertida para sistema de coordenadas Universal Transverso de Mercator – UTM, objetivando análises espaciais em sistema de coordenadas planas, na escala de 1:10.000. Para as análises em geoprocessamento foi utilizado o software QGIS 2.18.

Para geração de mapa de concentração de cães da cidade de Salvador e concentração de cães submetidos à mastectomia foi realizada análise de densidade de Kernel (BRASIL, 2007), tendo como fator peso o número de cães estimados por setor censitário para a primeira análise. O fator raio foi estabelecido como de 1.000 metros para ambos os processamentos.

Para determinar a interseção entre a concentração de população estimada de cães com a concentração de cães que realizaram mastectomia, foram criados polígonos a partir do último quartil de isolinhas dos arquivos raster da análise de Kernel e em seguida delimitada a sobreposição entre as poligonais.

## 5.10. ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises estatísticas foram realizadas com auxílio do software SPSS versão 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) e GraphPad Prism 5.0 (GraphPad, San Diego, CA, EUA). Foram analisadas as variáveis: idade (em anos); região de residência (zonas), sendo que esta variável foi construída conforme a localização geográfica do endereço; sociodemográficas, descrevendo as variáveis (renda, escolaridade...); e variáveis relacionadas a tipificação (tipo de tumor e extensão) da neoplasia apresentada.

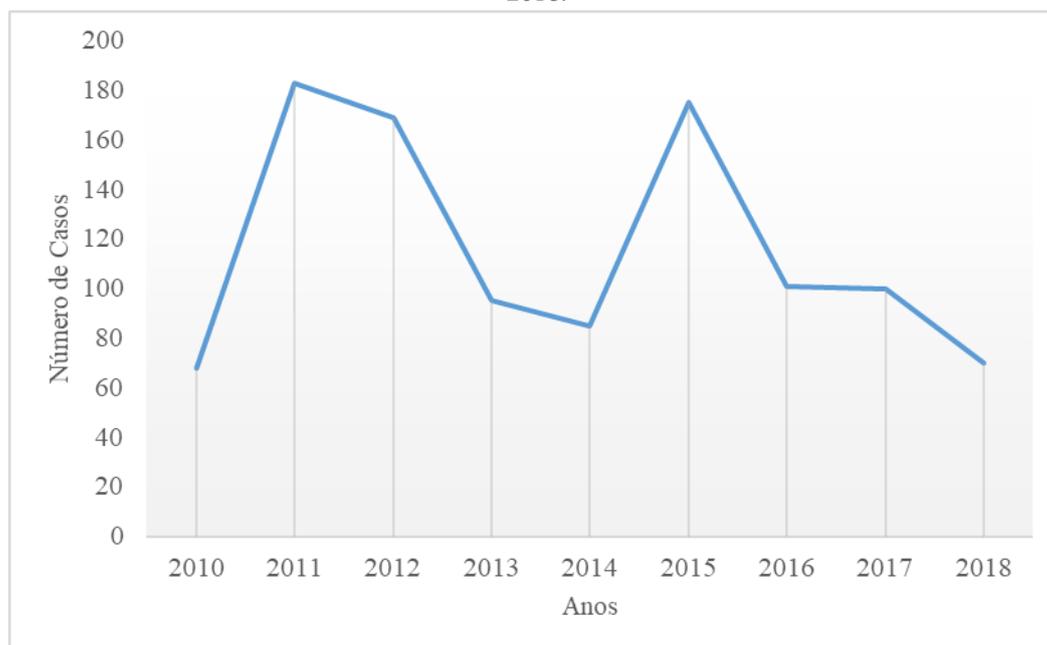
Foram aplicados os procedimentos da estatística descritiva e as variáveis foram categorizadas para as análises de associações. O teste de qui-quadrado foi utilizado para verificar possíveis associações entre variáveis categóricas, quando necessário utilizado o teste exato de Fisher. Para análise de sobrevida foi utilizado o estimador produto-limite de Kaplan-Meier para cada evento ou desfecho de interesse, com e sem a estratificação nos respectivos níveis das variáveis categóricas, e as curvas foram comparadas entre si por meio do teste de log rank, com nível de significância de 5%. Para estimar os efeitos das covariáveis na sobrevida foram ajustados modelos de riscos proporcionais de Cox, considerando-se modelos simples.

## **5. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **5.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E PATOLÓGICAS**

O número de casos de lesões mamárias atendidos no hospital veterinário variou bastante no período de 2010-2018 com atendimentos massivos nos anos de 2011, 2012 e 2015 (Figura 1). Cabe ressaltar que nestes períodos importantes projetos de pesquisa coordenados pelos pesquisadores do NPqOM (Núcleo de Pesquisa em Oncologia Mamária) foram contemplados em editais de agências de fomento, fato que sabidamente facilita o acesso da população mais carente aos serviços, fortalece a pesquisa e propicia o acesso a informação. Por outro lado, a diminuição de casos, principalmente nos anos de 2013-2014 e 2017-2018, seguiu a tendência de redução de atendimentos observada no quantitativo geral dos atendimentos no HOSPMEV-UFBA. Dois fatores impactaram significativamente na procura do serviço por parte dos tutores dos animais, o primeiro em 2013-2014 relacionado a alteração na forma de pagamento dos serviços prestados pelo HOSPMEV-UFBA, que anteriormente incluía dentre outras opções o cartão de crédito com parcelamentos e passou a ser praticado, à vista e exclusivamente via GRU (Guia de Recolhimento da União); e o segundo, em 2017-2018 pode ser creditado a difícil situação econômica do país que resultou em um quadro de incerteza e falta de apoio às Universidades públicas, seus pesquisadores e projetos.

**Figura 1.** Números de casos de lesões mamárias em cadelas atendidos no HOSPMEV-UFBA entre 2010-2018.



Em relação aos tutores, a maioria foi do sexo feminino (687/65,68%) (Tabela A1 – Em anexo) contrapondo o sexo masculino (359/34,32) cujo percentual foi quase a metade. Este resultado sugere maior sensibilidade e solidariedade dos tutores do sexo feminino às lesões da mama apresentadas por seus animais de estimação. O percentual de mulheres acometidas por câncer de mama é alto, sendo possível que as campanhas de conscientização para prevenção, diagnóstico e tratamento do câncer de mama na mulher tenham alcançado resultados mais abrangentes e a preocupação desses tutores passa a ser a fêmea em geral, incluindo as cadelas e não apenas a mulher. Desta forma, talvez seja de interessante direcionar a informação para este público de mulheres nas campanhas de conscientização sobre a casuística e prevenção de câncer de mama canino buscando melhores resultados no HOSPMEV-UFBA.

Dentre os animais selecionados para o estudo (1.046) a idade média observada foi de 10 anos (faixa etária de 04 - 19 anos) (Tabela 1), dentro da faixa etária citada na literatura, em que cadelas mais acometidas apresentam idade avançada (EZERSKYTE et al., 2011; MACHADO et al., 2018; MISDORP, 2002; MOULTON, 1990; PELETEIRO, 1994; SORENMO et al., 2013). Os cães da raça Poodle (398/38,05%) foram os mais acometidos seguidos dos cães sem raça definida (SRD) (298/28,49%) (Tabela A1 – Em anexo). E a exemplo de levantamentos anteriores realizados em Salvador, os resultados do presente estudo não demonstraram uma predisposição racial,

apenas uma maior frequência das neoplasias mamárias em animais da raça Poodle, resultante do hábito de se criar cães dessas raças no início dos anos 2000 e animais sem raça definida (ESTRELA-LIMA et al., 2010; D'ASSIS, 2017; MACHADO et al., 2018; TORÍBIO et al., 2012a; 2012b; VIEIRA-FILHO et al., 2018).

**Tabela 1** - Idade das 1.046 cadelas com diagnóstico de lesões mamárias atendidas durante o estudo, divididas por faixa etária com apresentação em número absoluto e relativo.

<b>Faixa etária</b>	<b>Número de cadelas</b>	<b>Percentual (%)</b>
Faixa de 1 a 4 anos	18	1,72
Faixa de 5 a 8 anos	300	28,68
Faixa acima de 9 anos	728	69,60
<b>Total</b>	<b>1046</b>	<b>100,00</b>

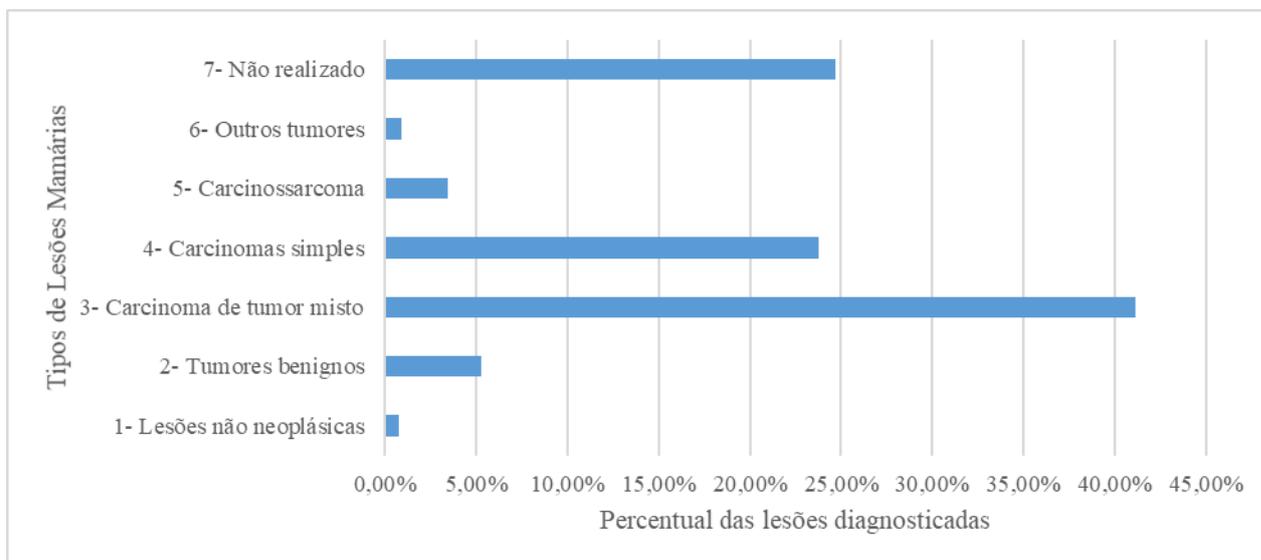
Com relação à distribuição, localização e tamanho dos tumores estudados, a análise dos dados revelou predominância de tumores múltiplos (471/45,03%), ou seja, acometimento de uma mesma cadeia mamária com vários tumores, não ulcerados (680/65,00%) e com comprometimento bilateral da cadeia mamária (430/41,11%), sendo as mamas inguinais (522/49,90%) e abdominais (121/11,57%) as mais frequentemente acometidas, independente da lateralidade (Tabela A1 – Em anexo). Tumores menores que 3cm (421/40,25%) apresentaram maior frequência, diferindo dos estudos descritos na literatura por Machado et al. (2018), Misdorp (2002) e Sorenmo et al. (2011) em relação ao tamanho do tumor, contudo existe consenso nestes estudos quanto a predileção pela localização de aparecimento do tumor.

O estadiamento clínico I foi predominante (405/38,72%), seguido do estadiamento clínico III (213/20,36%). A maioria dos animais avaliados não apresentava metástase para linfonodo regional (936/89,48%) ou à distância (1015/97,03%). Estes dados também diferem dos estudos descritos na literatura e desenvolvidos no HOSPMEV-UFBA nos anos anteriores os quais descrevem o estadiamento III e IV como mais frequentes (ESTRELA-LIMA et al., 2010; MACHADO et al., 2018; TORÍBIO, 2008); VIEIRA-FILHO et al., 2018). Esta importante mudança de perfil das pacientes caninas atendidas no Hospital Veterinário da UFBA, com predominância de tumores menores, importante fator prognóstico relacionado à sobrevida, sugere maior celeridade na procura pelo atendimento médico veterinário diante da intensificação das campanhas socioculturais e educativas sobre o

câncer de mama em animais e possivelmente, alterações no poder aquisitivo dos guardiões correlacionados com fatores socioculturais como aumento da escolaridade e maior acesso à informação (IBGE, 2010).

Todas as 1.046 cadelas participantes deste estudo foram submetidas à mastectomia, mas em apenas 788/75,33% casos foi realizada análise histopatológica. Apesar dos diferentes tipos histológicos das neoplasias mamárias estudadas, foi observada uma predominância do carcinoma em tumor misto (430/41,11%) seguido dos carcinomas simples (249/23,80%) (Figura 2). O carcinoma em tumor misto (CMT), atualmente, é o tumor mais frequente em cadelas e representa cerca de 42% dos tumores malignos diagnosticados na mama de cadelas (CASSALI et al., 2014; CASSALI et al., 2017; MISDORP et al., 2002), dado este semelhante ao obtido no presente estudo. No geral, as lesões mamárias benignas representaram apenas 6,97% dos casos estudados, enquanto as lesões malignas representaram 68,35% dos casos, semelhante ao já estimado na literatura em outros estudos (OLIVEIRA-FILHO et al., 2010; RASOTTO et al., 2017; SORENMO et al., 2013). Estes dados conferem diferencial e pioneirismo ao presente estudo em comparação a Toríbio e colaboradores (2012b), pois aborda as diferentes classificações histológicas, traçando a frequência de casuística de cada tipo histológico abordado, dados estes não discutidos em estudos anteriores.

**Figura 2.** Frequência percentual das lesões mamárias de cadelas atendidas no HOSPMEV-UFBA entre 2010-2018.



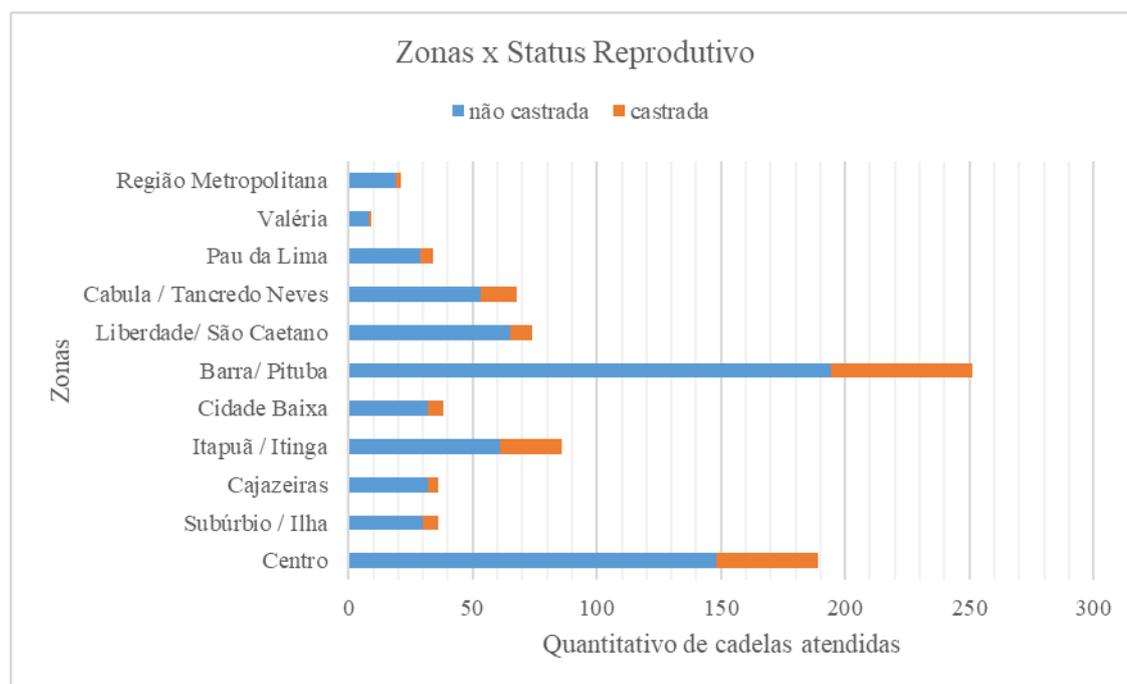
Com base no histórico reprodutivo das cadelas, verificou-se que a maioria dos tutores negaram episódios de pseudogestação (472/45,51%) ou uso de progestágenos (661/63,19%). Esses resultados não eram esperados frente aos levantamentos anteriores, mas podem ser justificados pela falta de conhecimento dos tutores na identificação dos episódios de pseudociese, bem como, a omissão intencional por parte dos tutores a respeito da aplicação de contraceptivos. A utilização de progestágenos, pseudociese e a manutenção das gônadas são fatores de caráter hormonal considerados predisponentes ao aparecimento de neoplasias mamárias em cadelas (DENG; BRODIE, 2001; KODAMA; KODAMA, 1970; MORRIS; DOBSON, 2001; SCHNEIDER et al., 1969; SILVA et al., 2004).

Do total de cadelas incluídas no estudo, 79,39% não eram castradas no momento do diagnóstico, resultado semelhante ao encontrado por Toríbio (2008) há mais de 10 anos atrás. Cabe ressaltar que o status reprodutivo (não castrada/ castrada) dessas cadelas demonstrou uma distribuição equitativa entre as diferentes zonas de informação (Figura 3).

Na literatura, há relatos de que cadelas não castradas tem maior predisposição ao desenvolvimento de tumores mamários (SCHNEIDER et al., 1968; CASSALI et al., 2014). Desta forma, a supressão hormonal, a partir da ovariectomia (OH) pode

ser utilizada como tratamento adjuvante da neoplasia mamária (FONSECA; DALECK, 2000), sendo este procedimento, atualmente, indicado em cadelas após o primeiro estro, para que haja um completo desenvolvimento musculoesquelético, imunológico e endócrino (CASSALI et al., 2014).

**Figura 3.** Frequência do status reprodutivo das cadelas atendidas no HOSPMEV-UFBA a partir de cada zona do município de Salvador, Bahia, Brasil.



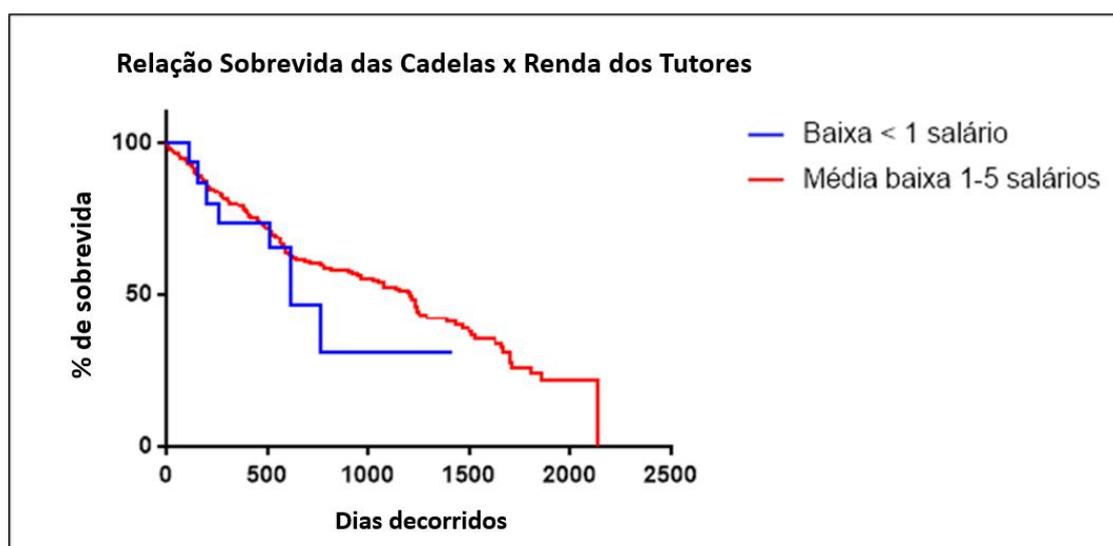
## 5.2. TRATAMENTO E CURVA DE SOBREVIDA

Para avaliação da curva de sobrevida, inicialmente foi realizada a estratificação com base nos grupos experimentais, Tumores Benignos, Carcinomas em Tumor Misto (CMT), Carcinomas Simples (CA) e Carcinossarcomas (CSS).

Aproximadamente um terço, 32,11% (253/788) dos casos com diagnóstico histopatológico (788/75,33%) possuíam indicação para realização de quimioterapia adjuvante, ou seja, tratava-se de pacientes que apresentavam tipo histológico agressivo, maior graduação, presença de invasão linfática/sanguínea ou metástase a distância (SORENMO, 2003; CASSALI et al., 2014).

Desta forma, com relação ao tratamento tem-se que em 53,06% (505/1.046) dos casos a realização isolada da mastectomia, aparentemente, foi suficiente para conter a progressão tumoral; em 27,53% (288/1.046) dos casos, apesar da realização da extirpação cirúrgica do tumor a ausência de diagnóstico histopatológico inviabilizou um possível prognóstico e; em 32,11% (253/788) dos casos, com base nos resultados da análise histopatológica, houve indicação de tratamento quimioterápico adjuvante. Entretanto, a continuidade do tratamento só foi possível em 20,55% dos animais (52/253), seja por recusa do tutor, por ter dúvidas quanto a efetividade da quimioterapia ou por falta de recurso financeiro. Esta última hipótese ratificada na avaliação da relação renda do tutor e sobrevida das cadelas, na qual a maior sobrevida foi correlacionada aos tutores com maior renda, classificada neste estudo como média/baixa (Figura 4).

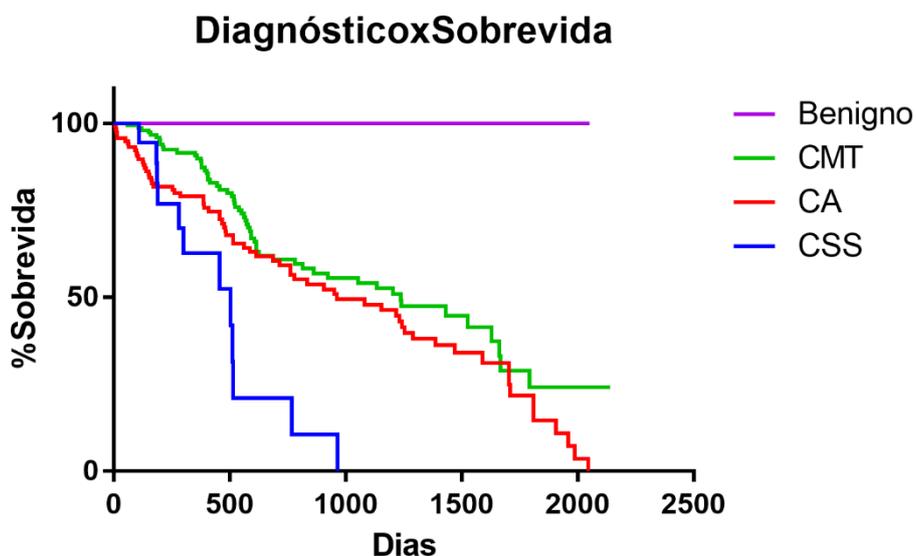
**Figura 4.** Relação entre a renda dos tutores e sobrevida das cadelas com neoplasias mamárias atendidas no HOSPMEV-UFBA entre 2010-2018.



Com base na sobrevida dos grupos avaliados de acordo com comportamento biológico/potencial de malignidade pode-se constatar, como esperado, valores significativamente maiores de sobrevida ( $p < 0,05$ ) no grupo com tumores benignos em relação ao grupo de tumores malignos (Figura 5). Dentre os tumores malignos, o carcinosarcoma, carcinomas simples e carcinoma em tumor misto, nesta ordem,

apresentaram menores taxas de sobrevida, corroborando a literatura (CAVALCANTE & CASSALI 2006).

**Figura 5.** Curva de sobrevida das cadelas com lesões neoplásicas benignas e malignas atendidas no HOSPMEV-UFBA entre 2010-2018.\*



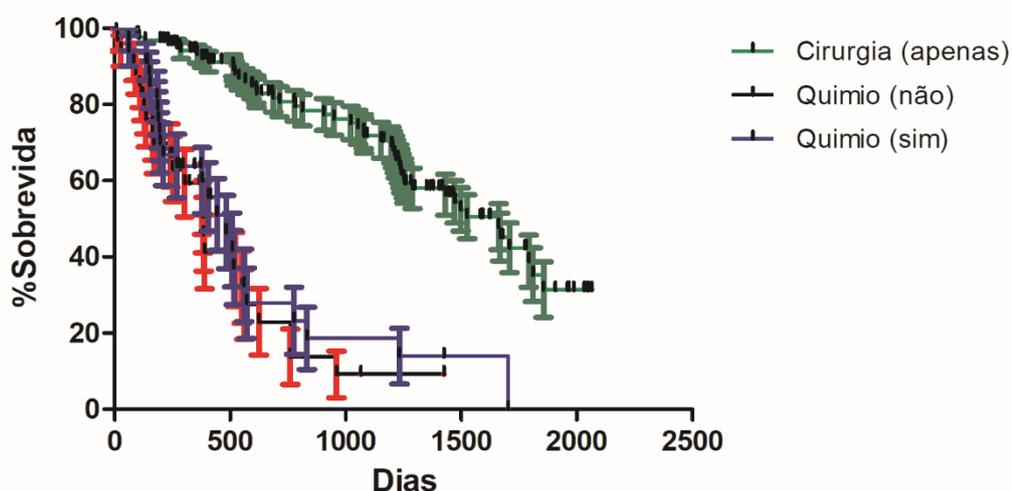
\*CMT = Carcinoma em Tumor Misto; CA = Carcinomas Simples; CSS = Carcinosarcoma.

A maior parte dos tumores avaliados nesse estudo receberam o diagnóstico histopatológico de CTM semelhante ao descrito por D'Assis (2017), Machado e colaboradores (2018) e Vieira-Filho e colaboradores, 2018. Os carcinomas em tumores mistos de mama são provenientes da transformação maligna do componente epitelial de tumores mistos benignos primários (MISDORP et al., 1999) e seu potencial de malignidade é variável (NUNES et al., 2019). Entretanto, no estudo em questão houve predominância dos CMTs grau I sem metástase, o que justifica maior sobrevida e melhor prognóstico em relação as demais neoplasias malignas. Considerando o menor tempo de sobrevida nas cadelas com tumores mais agressivos, é possível observar que os resultados estão de acordo com outros estudos que demonstram menor taxa de sobrevida dos carcinosarcomas em relação aos carcinomas avaliados (RASOTTO et al., 2017).

Em relação às taxas de sobrevida por tratamento, a mediana da sobrevida das cadelas submetidas apenas à mastectomia foi de 1.662 dias (Figura 6). Enquanto, a mediana da sobrevida das cadelas com indicação do tratamento quimioterápico e não o realizaram foi de 385 dias. As cadelas com indicação e submetidas à quimioterapia tiveram mediana de 482 dias e neste grupo de tratados o tempo mínimo foi 61 dias atribuído ao animal portador de carcinoma anaplásico e o máximo de 1.703 dias atribuído ao animal portador de carcinoma em tumor misto Grau II sem metástase.

Deve se considerar ao analisar a mediana da sobrevida das cadelas tratadas/submetidas apenas à mastectomia que a grande maioria dos tumores estudado era de carcinoma em tumor misto grau I, tumores que, como já mencionado, apesar de malignos possuem um prognóstico muito bom e a cirurgia pode ser curativa. Em relação aos animais com tumores de comportamento biológico mais agressivo, nota-se maior taxa de sobrevida nos animais submetidos a quimioterapia adjuvante, demonstrando a importância deste procedimento para tentar aumentar a sobrevida com qualidade de vida para a paciente.

**Figura 6.** Curva de sobrevida das cadelas com lesões neoplásicas que fizeram tratamento oncológico no HOSPMEV-UFBA entre 2010-2018.

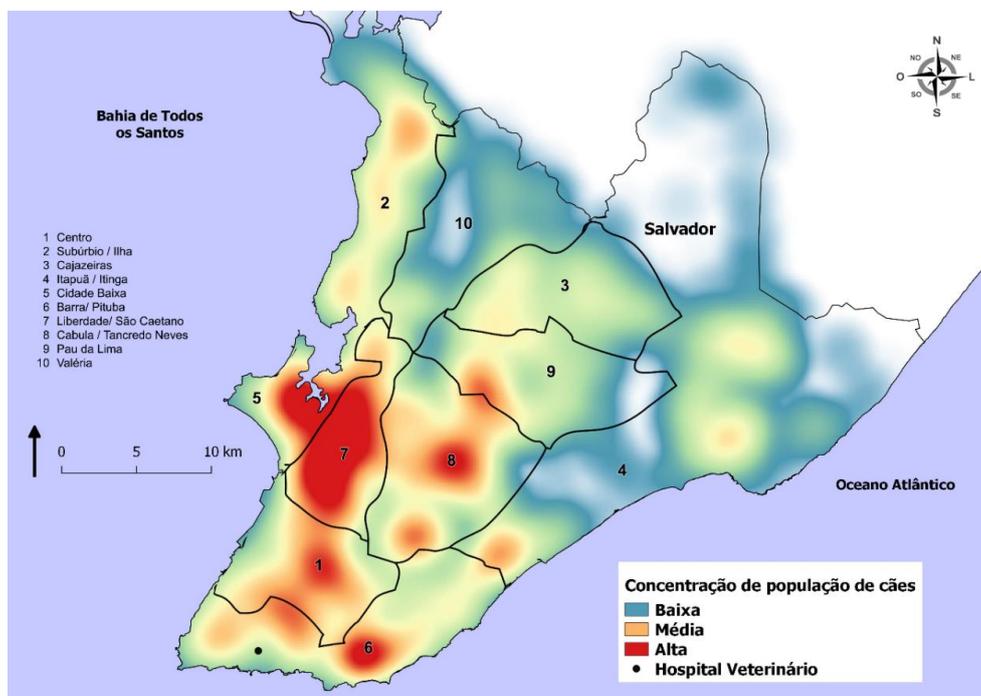


### 5.3. ANÁLISE DE GEOPROCESSAMENTO

Apesar da pré-seleção realizada nos endereços nos prontuários eletrônicos (SimplesVet®) e fichas clínicas impressas dos animais diagnosticados com tumor de mama submetidos ao atendimento e tratamento, foi possível geocodificar 86% dos 1.216 casos atendidos no período de oito anos. A ausência de informações referentes aos 14%, estão associadas às falhas nos registros das informações, uma vez que, as fichas tinham preenchimento inferior a 50%, principalmente dos dados referentes ao código postal.

Na Figura 7 se observa a concentração da população canina de Salvador em relação à população humana (IBGE, 2010). Diante da falta de um censo domiciliar canino reconhecido pela Secretaria Municipal de Saúde de Salvador, o cálculo para obtenção da população canina teve como base o estudo de Toríbio e colaboradores (2012b), os quais estipularam que a população canina de Salvador seria 50% da população humana (2.675.656 habitantes). Com esse dado, pode-se observar que a maior concentração de cães se situa nas zonas sanitárias Liberdade/São Caetano e Cidade Baixa.

**Figura 7.** Concentração de população de cães no município de Salvador, Bahia, Brasil.\*

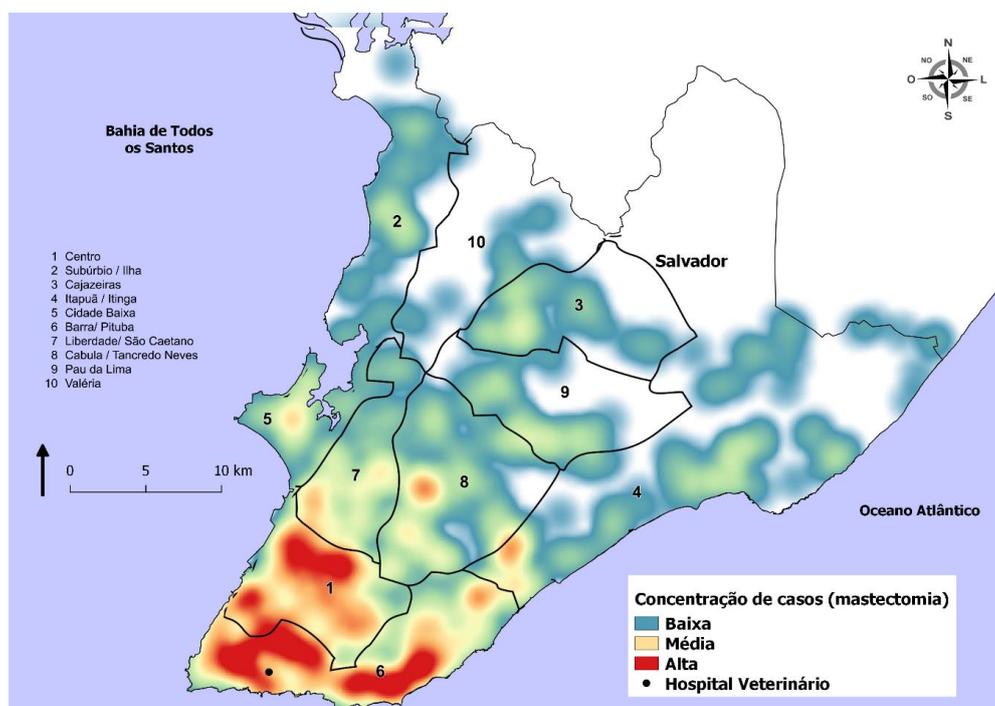


\*Análise de densidade de Kernel processada a partir de centroide de setor censitário (fator raio=1.000), (fator peso= nº de cães estimados pelo total da população humana do setor).

A distribuição espacial da população canina de Salvador, com concentração nas zonas Liberdade/São Caetano e Cidade Baixa é um dado relevante para análise dos atendimentos realizados no HOSPMEV-UFBA, pois esperava-se que na região da cidade com a maior concentração de cães também fosse alto o número de casos de neoplasia mamária atendidos pelo Hospital. Contudo, essa relação proporcional não foi observada e o principal fator limitante pode ser creditado a distância do hospital em relação a essas duas zonas, o que dificulta o deslocamento do tutor com o animal.

A espacialização dos casos no período compreendido entre 2010 e 2018 foi representada na Figura 8. Nesse período, a maior parte dos casos de cadelas com lesões mamárias apresenta-se distribuídos nas zonas designadas Centro/Brotas e Barra/Pituba. A maior concentração nessas localidades, deve-se à proximidade ao HOSPMEV-UFBA, além de ser referência no tratamento de tumores mamários em cadelas e o relativo baixo custo dos serviços oferecidos. Estes achados são semelhantes aos encontrados por Toríbio e colaboradores (2012a; 2012b) e Kimura e colaboradores (2015), o que indica a proximidade do HOSPMEV como um fator importante para a procura do mesmo, independentemente do surgimento de novos estabelecimentos veterinários nessas regiões.

**Figura 8.** Concentração de cães submetidos à mastectomia entre 2010 e 2018 no HOSPMEV-UFBA, Salvador, Bahia, Brasil.\*

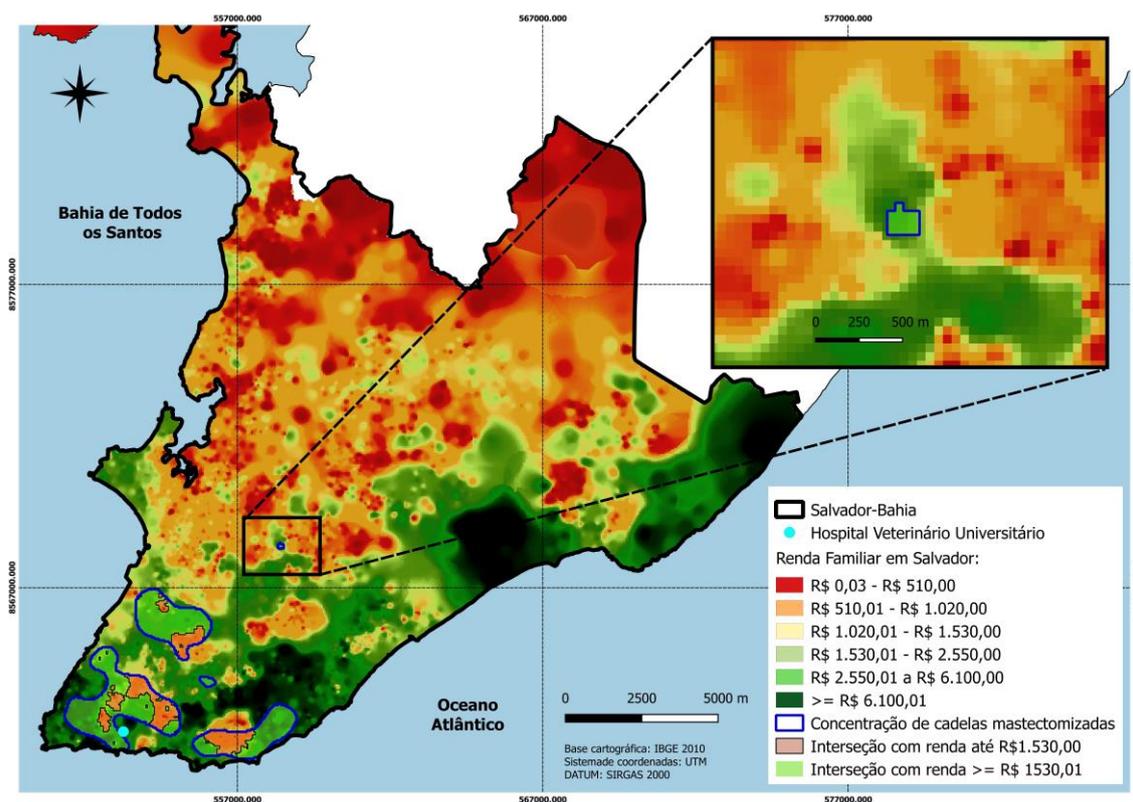


\*Análise de densidade de Kernel processada a partir de geolocalização de endereço de domicílios de cães mastectomizados (fator raio= 1.000 metros).

Ainda assim, há regiões em amarelo, o que indica que a atuação do hospital, apesar de não expressiva, atinge zonas bem periféricas da cidade. Este alcance também foi observado por Toríbio e colaboradores (2012a; 2012b), evidenciando que no decorrer dos anos, o alcance espacial de atendimento do HOSPMEV-UFBA, no mínimo, se mantém. Segundo a observação dos resultados do mapa, a localização do HOSPMEV pouco favorece a acessibilidade de cães com lesões mamárias. Em especial, aqueles da zona denominada Liberdade/São Caetano, a qual além da maior concentração de cães, apresenta também menor renda familiar (Figura 9), sendo este um fator que também pode dificultar o deslocamento, para o hospital pelo custo de transporte somado a distância, como mencionado anteriormente.

De forma curiosa, segundo os critérios adotados pelo IBGE, a distribuição de renda observada nas zonas de informação Barra/Pituba, Centro/Brotas e Itapuã/Itinga são muito semelhantes. Contudo, observa-se que a cidade de Salvador possui características bem heterogêneas, sendo possível encontrar numa mesma zona grande discrepância demográfica e socioeconômica entre a população residente (destaque Figura 9), fato este que por consequência pode levar a um viés nos resultados obtidos (TORÍBIO et al., 2012a). Mesmo assim, essas zonas foram as que apresentaram maior quantitativo de atendimentos no HOSPMEV-UFBA, e pela ocorrência em terceiro lugar da zona Itapuã/Itinga (Figura 3), fica evidente que o principal fator para o menor atendimento de cães oriundos de áreas longínquas é a renda, pois a área citada fica a 30 Km do HOSPMEV-UFBA, ou seja, o hospital atinge áreas 10 vezes mais distantes que o seu raio de atendimento principal.

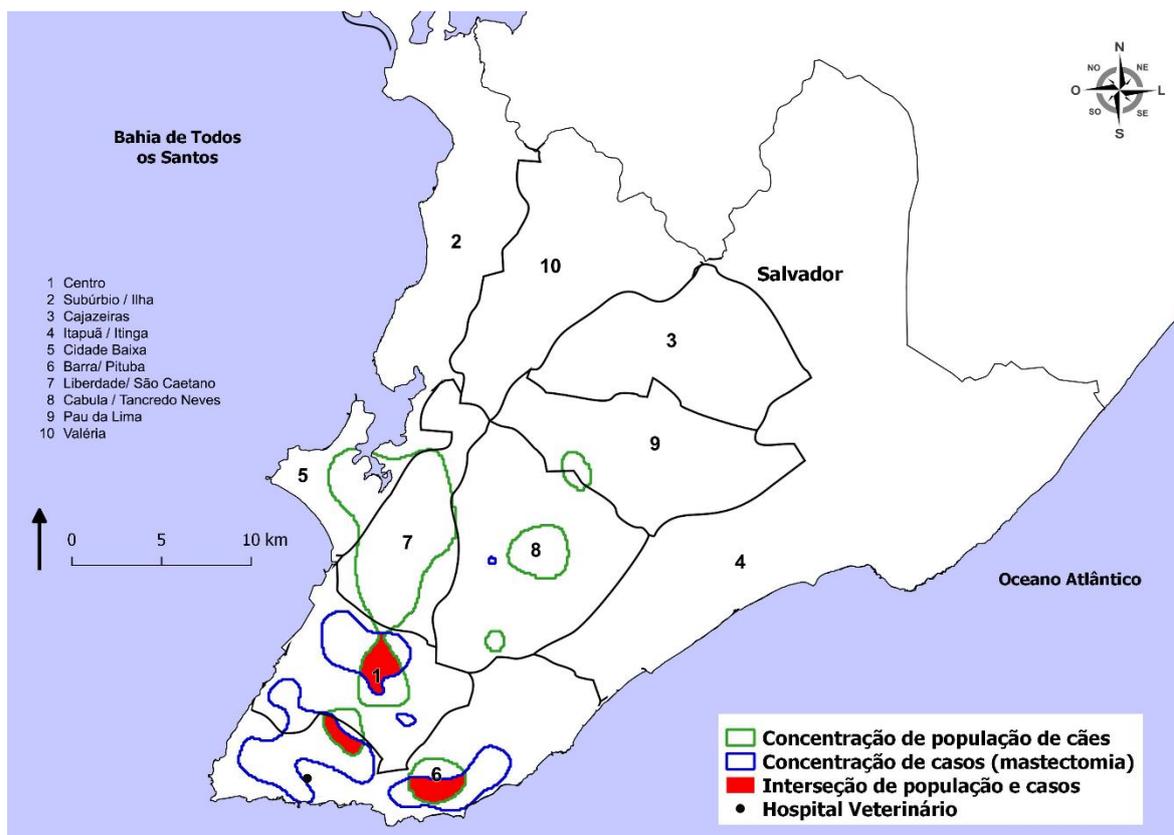
**Figura 9.** Renda familiar média da população em 2010 do município de Salvador, Bahia, Brasil.\*



\*Interpolação de renda de população por setor censitário, 2010. Concentração de animais atendidos na cidade, população humana de maior renda (hachurado verde) (72,67% do total) e de menor renda (vermelho) (27,33%).

Observa-se um padrão espacial para a concentração de cadelas submetidas à mastectomia em três polígonos em azul (Figuras 8 e 10) concentrados a Sudoeste da cidade. O polígono azul de maior extensão está incluso no raio de 3km a partir do Hospital Universitário e representa 47,7% da área total dos polígonos de concentração de cadelas submetidas à mastectomia. Ou seja, a maior concentração de cadelas com exérese da cadeia mamária, concentra-se próximo à Instituição em um raio de 3 km, numa área de maior renda da cidade. Esta distância é menor que o raio de 5,7 Km de distância do Hospital à localização das cadelas com neoplasias mamárias descrita por Toríbio e colaboradores (2012a). Esta menor abrangência da concentração de atendimentos próximos ao hospital, possivelmente resultou do crescente número de serviços médicos veterinários particulares em diversos bairros da cidade, surgimento de novos hospitais veterinários universitários, as políticas administrativas do HOSPMEV, somados a situação econômica do país no período estudado.

**Figura 10.** Interseção entre concentrações de população de cães e cães submetidos à mastectomia no município de Salvador, Bahia, Brasil.



\*Interseção geoprocessada a partir da sobreposição de polígonos de maior concentração de população de cães (Figura 7) com o polígono de maior concentração de cães submetidos à mastectomia (Figura 8).

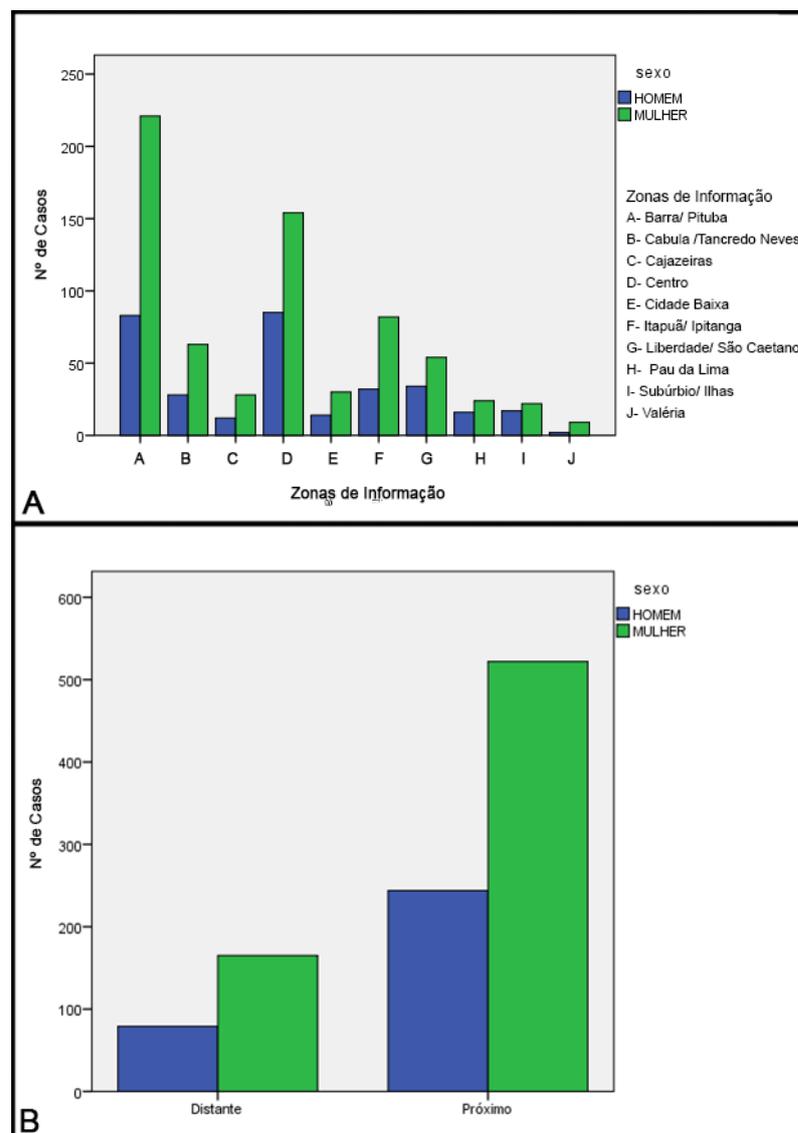
Essa interseção da população canina e as áreas de maior atendimento dos casos de lesões mamárias no HOSPMEV-UFBA, demonstra que a zona Barra/Pituba é a região da cidade com a maior intensidade dos casos. Entretanto, apenas 13,1% é a área de interseção entre concentração de população de cães com a concentração de mastectomias (Figura 8), o que reforça o entendimento de que as áreas de maior concentração de cães e com menor renda da cidade são pouco atendidas por este tipo de serviço. Essa observação não indica que as áreas mais distantes ao HOSPMEV-UFBA tenham menos casos de lesões mamárias, apenas que estes casos não chegam ao hospital e por consequência não são atendidos e contabilizados.

Uma possível forma de inclusão dessa parcela da população canina seria intensificar a realização de eventos socioculturais e educativos, a exemplo da Campanha Outubro Rosa Pet, realizada anualmente, desde 2014, pelo Núcleo de Oncologia Mamária (NPqOM-HOSPMEV-UFBA).

Um resultado bem interessante do estudo aqui apresentado, e que pode ser utilizada em prol das campanhas de prevenção ao câncer de mama canino, é a significativa porcentagem de tutores do sexo feminino (Figura 11), demonstrando maior sensibilidade e identificação das mulheres com o problema apresentado pelas cadelas, diante da alta casuística de tumores mamários na mulher, bem como pela maior conscientização resultante da forte penetração das campanhas de prevenção e tratamento do câncer de mama humano. Este perfil de gênero, permanece semelhante entre as diferentes zonas, sendo que as zonas Centro/Brotas e Barra/Pituba juntas são responsáveis por 52,38% (375/716), do quantitativo feminino.

À medida que se aumenta a distância em relação ao HOSPMEV-UFBA, observa-se aumento no percentual de mulheres, confirmando que mesmo em áreas mais distantes, as mulheres ainda são as tutoras predominantes na procura do serviço médico veterinário. Analisando a frequência em relação as ZIs e comparando com sexo dos tutores, verifica-se que apesar de não existir associação significativa entre as variáveis ( $p > 0,05$ ), é notável um padrão comportamental dos tutores com prevalência das mulheres independente da ZI analisada Figura 11A. O mesmo comportamento também é observado quando agrupa-se as ZIs em próximas ou distantes do Hospital Veterinário, apesar de não existir associação entre o sexo do tutor e a distância do Hospital ( $p > 0,05$ ) (Figura 11B).

**Figura 11.** Percentual de gênero de tutores das cadelas com lesões mamárias atendidas no HOSPMEV-UFBA entre 2010-2018.

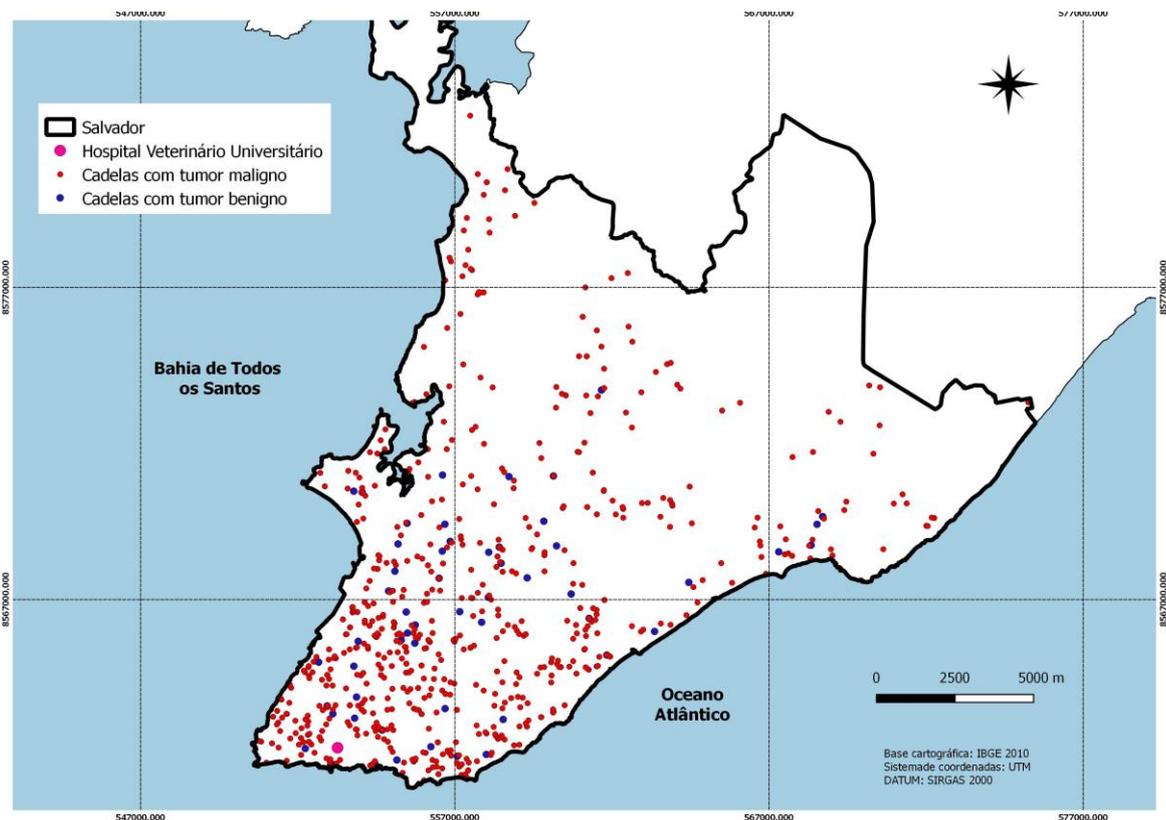


\*A. Distribuição do gênero dos tutores nas diferentes zonas de informação. B. Perfil de tutores em zonas mais distantes e mais próximas do HOSPMEV-UFBA.

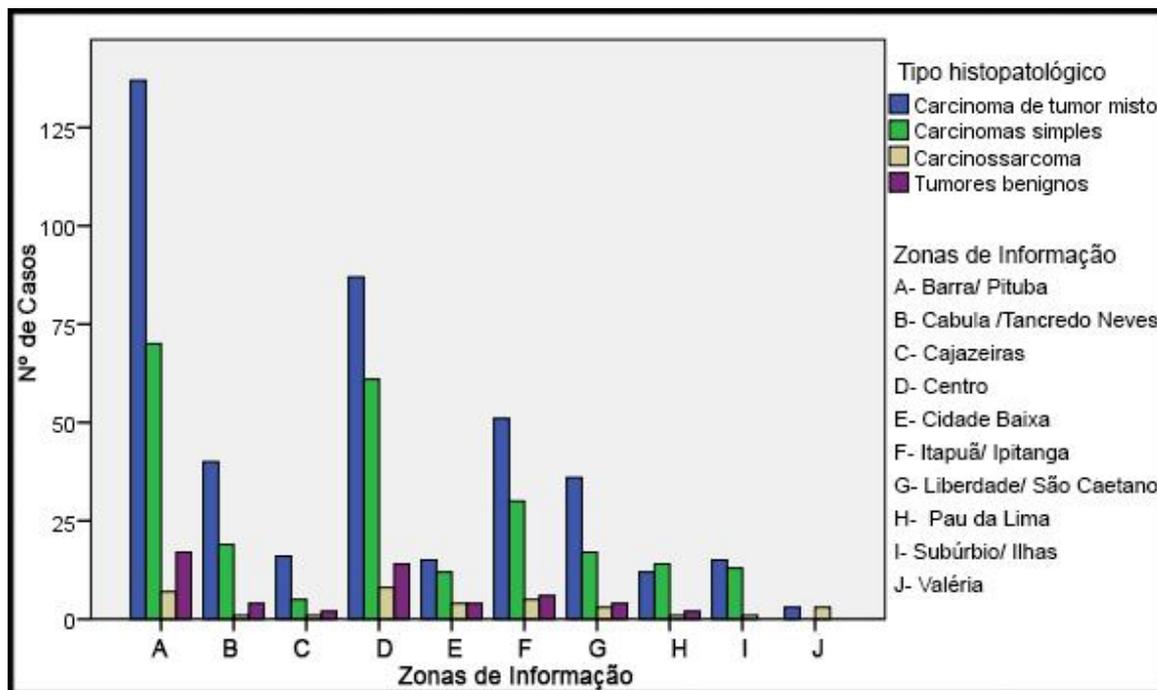
Em relação ao tamanho do tumor, a predominância entre as diferentes zonas foi de tumores T1, ou seja, tumores pequenos menores que três centímetros, a exceção das zonas de Subúrbio/Ilhas (T1: 30,77%; T2: 30,77%; T3: 28,20%; NI: 10,26%) e Cajazeiras (T1: 37,50%; T2: 17,50%; T3: 37,50%; NI: 7,50%) que apresentaram distribuição semelhante entre os tamanhos, e a zona Valéria (T1: 18,18%; T2: 27,27%; T3: 27,27%; NI: 27,27%), na qual os tumores entre 3-5 cm e > 5 cm foram predominantes.

Ao avaliar a distribuição dos diferentes tipos histológicos, observa-se que a maioria dos tumores são malignos em todas as regiões, com aumento do estadiamento clínico à medida que se aumenta a distância física zona/HOSPMEV, evidenciado pela menor ocorrência de casos benignos nas zonas mais distantes (Figura 12 e Figura 13). O mapa foi obtido considerando-se as lesões não neoplásicas como benignas, pois o quantitativo dessas lesões foi pouco significativo (8/1.046) perante o quantitativo de casos benignos (73/1.046) e malignos (715/1.046). Analisando a distribuição dos tipos histopatológicos nas diferentes zonas, observa-se associação entre as variáveis ( $p < 0,05$ ) e uma alteração no padrão de incidência nas zonas de Valéria e Cidade Baixa, com aumento significativo dos casos de carcinosarcoma nessas regiões.

**Figura 12.** Distribuição dos casos de tumores benignos e malignos de cadelas com lesões mamárias atendidas no HOSPMEV-UFBA entre 2010-2018.



**Figura 13.** Distribuição dos tipos histológicos de lesões mamárias de cadelas atendidas no HOSPMEV-UFBA entre 2010-2018 nas diferentes zonas de informação.



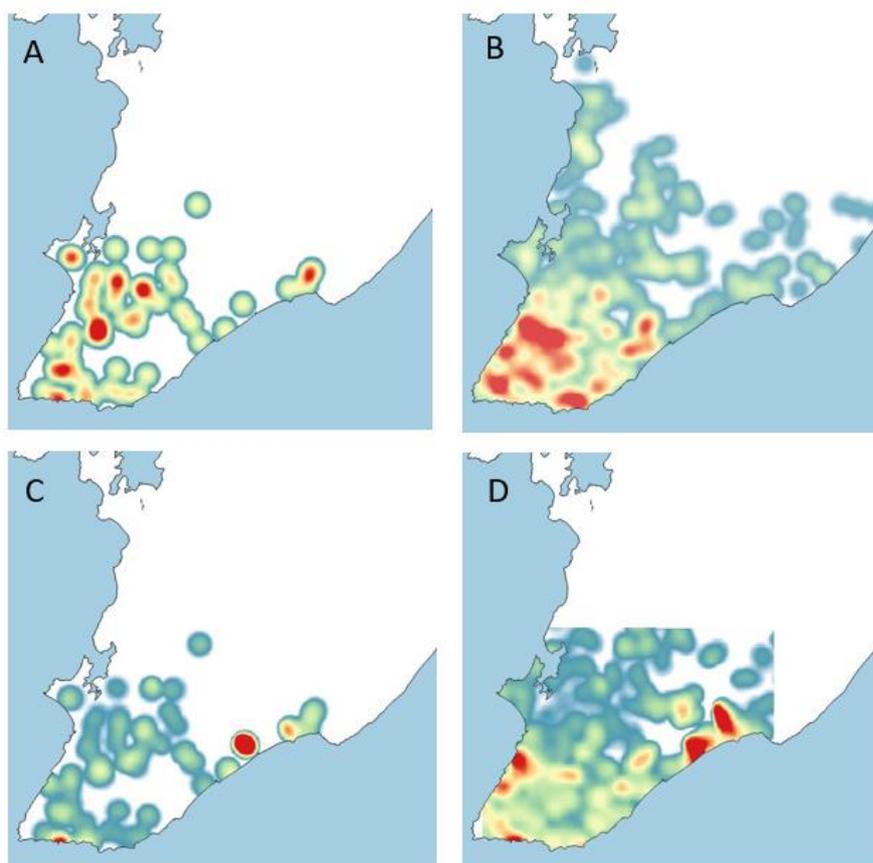
Ao analisar a malignidade dos tumores com relação ao sexo do tutor, observa-se um padrão comportamental semelhante em cada agrupamento histopatológico, não sendo observada associação entre as variáveis ( $p > 0,05$ ).

A graduação histológica mais frequente em todas as zonas foi o grau I com 24,57% (257/1.046), o qual foi mais preponderante na região Centro/Brotas com 32,30% (83/257) e Barra/Pituba com 17,12% (44/257) (Figura 14). Em relação às demais graduações, o grau II tornou-se mais frequente dentro das zonas mais distantes do HOSPMEV-UFBA, com destaque para Cabula/Tancredo Neves com 11,39% (9/79), Itapuã/Ipitanga com 6,33% (5/79) e Cajazeiras e Subúrbio/Ilhas, ambas com 5,06% (4/79) cada. Para o grau III, tem destaque as zonas Cabula/Tancredo Neves e Pau da Lima, ambas com 20,00% (1/5) cada. A Barra/Pituba e Centro/Brotas foram as zonas com maior percentual de tumores benignos entre as regiões, 30,91% (17/55) e 25,45% (14/55), respectivamente.

Nas Figuras 14C e 14D são observadas as razões de Kernel para tumores benignos e malignos, respectivamente. A razão de Kernel é uma técnica de alisamento que utiliza janela móvel e função que dá a cada área um peso variável. No caso

específico desses mapas, a razão de kernel foi a divisão dos casos benignos ou malignos pela população de cães, aparecendo a coloração vermelha nos locais onde os tumores benignos ou malignos foram maiores.

**Figura 14.** Concentração e razão de Kernel dos casos de tumores benignos e malignos de cadelas com lesões mamárias atendidas no HOSPMEV-UFBA entre 2010-2018.



\*A. Concentração de casos benignos. B. Concentração de casos malignos. C. Razão de Kernel para casos benignos. D. Razão de Kernel para casos malignos.

Ambos os resultados descritos são justificados, parcialmente, pela maior distância dessas regiões em relação ao hospital, tornando-se evidente que a distância interfere na velocidade de procura do serviço médico veterinário (O'BRIEN et al., 1999) e conseqüentemente, no prognóstico do paciente (TORÍBIO et al., 2012a), pois a demora na procura do atendimento pode levar ao aumento do tamanho e malignidade da neoplasia mamária. O diagnóstico precoce do câncer de mama tem se mostrado a principal ferramenta de combate à doença em escala populacional, reduzindo desta forma a mortalidade por essa neoplasia (ESTRELA-LIMA et al., 2010; TORÍBIO et al., 2012a).

A avaliação do tempo de detecção do tumor, ou seja, o intervalo entre a percepção da neoplasia pelo tutor do animal e a busca pela assistência médico veterinária, demonstrou ser a faixa de 6,1 a 12 meses, o tempo de detecção mais frequente (189 casos/18,06%), destes 128 tutores eram do sexo feminino (67,72%) e 61 (32,28%) tutores do sexo masculino. Este resultado ratifica a superioridade no número de tutoras que trazem suas cadelas para o atendimento oncológico, apesar de não haver associação entre as variáveis sexo e tempo de detecção ( $p > 0,05$ ).

Sobre a distribuição da faixa do tempo de detecção mais frequente (189 casos), entre as zonas de informação avaliadas, as zonas que apresentaram menor tempo foram Barra/Pituba (63/33,33%) e Centro/Brotas (41/21,69%), evidenciada pela localização mais próxima do hospital e conseqüente rapidez na procura pelo serviço médico veterinário. Já a zona de informação com o tempo mais lento de detecção (> 3 anos), com 17 casos, foi a zona Cajazeiras (2/11,76%), a qual possivelmente devido à distância apresenta, dificuldade de transporte do animal, e menor renda também apresenta menor quantitativo de tutores.

Um fato importante a ser relatado seria os casos em que não foram informados o tempo de detecção do tumor nas fichas de atendimento clínico e oncológico, correspondente a 515 dos 1.046 casos avaliados no presente estudo, ou seja quase 50% da amostra (49,23%). Neste aspecto, faz-se necessário uma maior conscientização por parte dos médicos veterinários da Instituição para preenchimento completo e correto das fichas, possibilitando desta forma o resgate de informações importantes sobre os casos atendidos no HOSPMEV-UFBA, para o melhor conhecimento e caracterização das características biológicas dos diferentes tipos histológicos das neoplasias mamárias.

A continuidade de estudos com geoprocessamento para análise espacial de incidência de neoplasias mamárias caninas é imprescindível para, sinalizar de forma fidedigna os pontos fortes e frágeis do atendimento especializado de oncologia mamária ofertado, bem como, dentre outras situações, promover o aumento do alcance dos serviços médicos veterinários, de forma a incluir os cães de zonas mais distantes do HOSPMEV-UFBA. Para tanto, faz-se necessário investimentos e promoção de projetos com enfoque social e de abrangência municipal, a fim de promover a inclusão de cães residentes das áreas de menor renda e/ou maior distância, determinando os reais números de ocorrência das neoplasias mamárias nessa população.

## CONCLUSÕES

Os resultados obtidos nesse estudo, nas condições metodológicas empregadas, permitiram concluir:

- O perfil epidemiológico dos casos de neoplasia mamária canina retrata maior frequência de cadelas da raça Poodle seguidas pelos animais SRD, com idade média de 10 anos, não castradas, sem histórico de pseudociese ou uso de progestagenos, portadoras de tumores pequenos, mas em sua maioria malignos, cujo tempo de detecção foi 6,1 a 12 meses. A alta frequência de cadelas com tumor de mama não castradas, com distribuição equitativa dos casos nas diferentes zonas da cidade, ratifica a necessidade de intensificar a conscientização da população quanto às vantagens da castração nesses animais.
- As lesões mamárias malignas foram predominantes, e as áreas mais atingidas pela distribuição da lesão foram Barra/Pituba e Centro/Brotas, sendo o Carcinoma em Tumor Misto a neoplasia maligna mais frequente em todo o período do estudo. Além disso, o grau I foi a graduação mais frequente em todas as zonas. À medida que as zonas se distanciavam do hospital, o tamanho, a malignidade do tumor e o tempo de detecção também aumentavam, demonstrando ser a distância e a renda fatores limitantes para a procura mais rápida pelo serviço médico veterinário especializado.
- A mastectomia ainda é padrão ouro no tratamento de tumores mamários em cadelas, contudo, a avaliação histopatológica dos tumores e linfonodos regionais é uma prática ainda pouco frequente. Devendo ser a associação mastectomia e análise histopatológica incentivada/implementada, pois determina a tomada de decisões terapêuticas.
- A quimioterapia adjuvante é uma opção de tratamento disponível no serviço de oncologia do HOSPMEV/UFBA e seus resultados tem demonstrado aumento da sobrevivência dos animais. Entretanto, sua aceitação ainda é considerada pequena, seja por conta da falta de informação ou baixa renda dos tutores.

- A maioria dos tutores são do sexo feminino, inclusive nas zonas Barra/Pituba e Centro/Brotas mais próximas ao HOSPMEV-UFBA, nas quais os casos de tumores benignos e com menor tamanho foram maiores nestas regiões entre todas as zonas. Estes resultados sugerem maior sensibilidade do gênero com a problemática do câncer de mama, independente da espécie, o que favorece a intensificação de abordagens em futuras campanhas de conscientização do câncer de mama em cadelas

## REFERÊNCIAS

- ABADIE, J.; NGUYEN, F.; LOUSSOUARN, D.; PEÑA, L.; GAMA, A.; RIEDER, N.; CAMPONE, M. Canine invasive mammary carcinomas as models of human breast cancer. Part 2: immunophenotypes and prognostic significance. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 167, n. 2, p. 459-468, 2018.
- AGUIRRE, C. S.; MINTO, B. W.; FARIA, E. G.; HORR, M.; FILGUEIRA, F. G. F.; NARDI, A. B. Anestesia convencional e técnica de tumescência em cadelas submetidas à mastectomia. Avaliação da dor pós-operatória. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, p. 1073-1079, 2014.
- AHMADI, A.; RAMAZANI, R.; REZAGHOLI, T.; YAVARI, P. Incidence pattern and spatial analysis of breast cancer in Iranian women: Geographical Information System applications. **Eastern Mediterranean Health Journal**, v. 24, n. 4, p. 360-367, 2018.
- AMADOR, M. A.; SALDAÑA, C. S.; GERALDO, R. D. J. R.; TAYLOR, J. E. L.; FLORES, G. M. Análisis estadístico espacial para la identificación de conglomerados de cáncer de mama en la ciudad de La Paz, BCS. **Pistas Educativas**, v. 36, n. 114, 2015.
- ANDRADE, I. M.; SANTANA, G. M. S.; SACRAMENTO, R. V. O. Geoprocessamento em saúde: um estudo sobre a leishmaniose tegumentar americana no Vale do Jiquiriçá, Bahia, Brasil. **Hygeia**, v. 10, n. 18, p. 19-32, 2014.
- ARAÚJO, K. M. D. F. A.; FIGUEIREDO, T. M. R. M. D.; GOMES, L. C. F.; PINTO, M. L.; SILVA, T. C. D.; BERTOLOZZI, M. R. Evolução da distribuição espacial dos casos novos de tuberculose no município de Patos (PB), 2001-2010. **Cadernos de Saúde Coletiva**, v. 21, n. 3, p. 296-302, 2013.
- ARENAS, C.; PEÑA, L.; GRANADOS-SOLER, J. L.; PÉREZ-ALENZA, M. D. Adjuvant therapy for highly malignant canine mammary tumours: Cox-2 inhibitor versus chemotherapy: a case-control prospective study. **Veterinary Record**, p. 1-7, 2016.
- CLARKE, K. C.; MCLAFFERTY, S. L.; TEMPALSKI, B. J. On epidemiology and geographic information systems: a review and discussion of future directions. **Emerging Infectious Diseases**, v. 2, n. 2, p. 85, 1996.
- BAHL, A.; BAKHSHI, S. Metronomic chemotherapy in progressive pediatric malignancies: Old drugs in new package. **Indian Journal Pediatrics**, v. 79, p. 1617-1622, 2012
- BINGI, D.; ANTHONY, G.; OKELLO, D.; CATHERINE, L. M. Spatial Analysis of Cervical Cancer and Correlated Factors. **Journal of Remote Sensing & GIS**, v. 7, n. 223, p. 2, 2018.

BIONDI, L. R.; GENTILE, L. B.; REGO, A. A. M. S.; NORONHA, N. P.; DAGLI, M. L. Z. Canine mammary tumors in Santos, Brazil: clinicopathological and survival profile. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 51, n. 3, p. 252-262, 2014.

BLEVINS, W. E. Ultrasonography for cancer diagnosis and monitoring. In: MORRISON, W.B. **Cancer in dogs and cats: medical and surgical management**. Teton New Media: Jackson, 2002, p. 565-572.

BOJRAB, M. J.; BIRCHARD, S. J.; TOMLINSON, J. L. **Técnicas Atuais em Cirurgias de Pequenos Animais**. 3ª Ed. São Paulo: Roca, 2008. Cap. 35, p. 425-430.

BORGE, K. S.; BØRRESEN-DALE, A. L.; LINGAAS, F. Identification of genetic variation in 11 candidate genes of canine mammary tumour. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 9, n. 4, p. 241-250, 2011.

BROWN, N.; PANKSEPP, J. Low-dose naltrexone for disease prevention and quality of life. **Medical Hypotheses**, v. 72, n. 3, p. 333-337, 2009.

BROWDER, T.; BUTTERFIELD, C. E.; KRÄLING, B. M.; SHI, B.; MARSHALL, B.; O'REILLY, M. S.; FOLKMAN, J. Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer. **Cancer Research**, v. 60, n. 7, p. 1878-1886, 2000.

CAMPOS, C. B.; LAVALLE, G. E. Exames clínicos. In.: CASSALI, G. D. **Patologia mamária canina do diagnóstico ao tratamento**. São Paulo: Editora Medvet, 2017.

CARVALHO, M. S.; PINA, M. F.; SANTOS, S. M. **Conceitos básicos de sistemas de informações geográficas aplicados à saúde**. Brasília: Organização Panamericana de Saúde/Ministério da Saúde, 2000, 124 p.

CARVALHO, M. S.; PINA, M. F. GeoMed 2017: visão mais profunda a partir de big data e pequenas áreas. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 33, n. 10, p. 1-3, 2017.

CASSALI, G. D.; DAMASCENO, K. A.; BERTAGNOLLI, A. C. et al. Consensus regarding the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors: benign mixed tumors, carcinomas in mixed tumors and carcinosarcomas. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, v. 10, p. 87-99, 2017.

CASSALI, G.D.; FERREIRA, E.; CAMPOS, C. B. **Patologia mamária canina - do diagnóstico ao tratamento**. 1ª ed. MedVet: São Paulo, 2017.

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

CAVALCANTI, M. F.; CASSALI, G. D. Fatores prognósticos no diagnóstico clínico e histopatológico dos tumores de mama em cadelas - revisão. **Clínica Veterinária (São Paulo)**, v. 11, n.61, p. 56-64, 2006.

CHIARAVALLOTI-NETO, F. O geoprocessamento e saúde pública. **Arquivos de Ciências da Saúde**, v. 23, n. 4, p. 01-02, 2017.

CLEMENTE, M.; DE ANDRES, P. J.; PEÑA, L.; PEREZ-ALENZA, M. D. Survival time of dogs with inflammatory mammary cancer treated with palliative therapy alone or palliative therapy plus chemotherapy. **Veterinary Record**, v. 165, n. 3, p. 78-81, 2009.

CONZEN, S.D.; GRUSHKO, T.A.; OLOPADE, O.I. Cancer of the Breast. In: PINHO, R.A, WEINBERG, R.A. (Eds). DeVita, Hellman and Rosemberg's Cancer Principles and Practice Oncology, 8th Edn. Lippincott Williams and Wilkins: Philadelphia, USA, 2008. pp. 1595 - 1605.

COSTA-SANTOS, K.; DAMASCENO, K.; PORTELA, R. D.; SANTOS, F. L.; ARAÚJO, G. C.; MARTINS-FILHO, E. F.; SILVA, L.P.; BARRA, T. D.; SANTOS, S. A.; ESTRELA-LIMA, A. Lipid and metabolic profiles in female dogs with mammary carcinoma receiving dietary fish oil supplementation. **BMC Veterinary Research**, v. 15, n. 1, p. 1-13, 2019.

CRONER, C. M.; SPERLING, J.; BROOME, F. R. Geographic information systems (GIS): new perspectives in understanding human health and environmental relationships. **Statistics in Medicine**, v. 15, n. 18, p. 1961-1977, 1996.

D'ASSIS, M. J. M. H. **Avaliação dos biomarcadores imunológicos (razão de células T CD4+/CD8+ e expressão de MHC I por monócitos) em cadelas com carcinomas mamários**. 2017. 114p. Tese (Doutorado em Ciência Animal nos Trópicos) – Universidade Federal da Bahia: Salvador, Bahia.

DENG, C.; BRODIE, S. G. Knockout mouse models and mammary tumorigenesis. **Cancer Biology**, v.11, p.387-394, 2001.

DIAS, B. A. S.; SALES, C. M. M.; BERTOLDE, A. I.; MACIEL, E. L. N. Análise espacial da tuberculose infantil no Espírito Santo no período de 2001 a 2011. **Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde/Brazilian Journal of Health Research**, 16, n. 3, p. 92–98, 2014.

DOBSON, J. M.; SAMUEL, S.; MILSTEIN, H.; ROGERS, K.; WOOD, J. L. N. Canine neoplasia in the UK: estimates of incidence rates from a population of insured dogs. **Journal of Small Animal Practice**, v. 43, n. 6, p. 240-246, 2002.

DOMINGUEZ, P. A.; DERVISIS, N. G.; CADILE, C. D.; SARBU, L.; KITCHELL, B. E. Combined gemcitabine and carboplatin therapy for carcinomas in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 23, n. 1, p. 130-137, 2009.

- DONAHUE, R. N.; MCLAUGHLIN, P. J.; ZAGON, I. S. Low-dose naltrexone suppresses ovarian cancer and exhibits enhanced inhibition in combination with cisplatin. **Experimental Biology and Medicine**, v. 236, p. 883-895, 2011.
- EGENVALL, A.; BONNETT, B. N.; ÖHAGEN, P.; OLSON, P.; HEDHAMMAR, Å.; VON EULER, H. Incidence of and survival after mammary tumors in a population of over 80,000 insured female dogs in Sweden from 1995 to 2002. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 69, n. 1-2, p. 109-127, 2005.
- ELEBEAD, F. M.; HAMID, A.; HILMI, H. S. M.; GALAL, H. Mapping cancer disease using geographical information system (GIS) in Gezira State-Sudan. **Journal of Community Health**, v. 37, n. 4, p. 830-839, 2012.
- ESTRELA-LIMA, A.; ARAÚJO, M. S. S.; COSTA-NETO, J. M.; RIBEIRO, L. G. R.; DAMASCENO, K. A.; D'ASSIS, M. J. M. H.; MARTINS-FILHO, O. A.; TEIXEIRA-CARVALHO, A.; SERAKIDES, R.; CASSALI, G. D. Understanding of the immunological heterogeneity of canine mammary carcinomas to provide immunophenotypic features of circulating leukocytes as clinically relevant prognostic biomarkers. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 131, n. 3, p. 751-763, 2012.
- ESTRELA-LIMA, A. **Caracterização da resposta inflamatória nos carcinomas mamários em cadelas**. 2011, 154p. Tese (Doutorado em Patologia). Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais, 2011.
- ESTRELA-LIMA, A.; ARAÚJO, M. S.; COSTA-NETO, J. M.; TEIXEIRA-CARVALHO, A.; BARROUIN-MELO, S. M.; CARDOSO, S. V.; MARTINS-FILHO, O. A.; SERAKIDES, R.; CASSALI, G. D. Immunophenotypic features of tumor infiltrating lymphocytes from mammary carcinomas in female dogs associated with prognostic factors and survival rates. **BMC Cancer**, v. 10, n. 1, p. 256, 2010.
- EZERSKYTE, A.; ZAMOKAS, G.; GRIGONIS, A.; JUODZIUKYNIENE, N. The retrospective analysis of mammary tumors in dogs. **Veterinarija ir Zootechnika**, v.53, n.75, p.3-8, 2011.
- FELICIANO, M. A. R.; VICENTE, W. R. R.; LEITE, C. A. L.; SILVEIRA, T. Abordagem ultrassonográfica da neoplasia mamária em cadelas: revisão de literatura. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, v.32, n.3, p.197-201, 2008.
- FELICIANO, M. A. R.; USCATEGUI, R. A. R.; MARONEZI, M. C.; SIMÕES, A. P. R.; SILVA, P., GASSER, B., PAVAN, L.; CARVALHO, C. F.; CANOLA, C.; VICENTE, W. R. R. Ultrasonography methods for predicting malignancy in canine mammary tumors. **PLoS One**, v.12, e0178143, 2017.
- FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; DIKSHIT, R.; ESER, S.; MATHERS, C.; REBELO, M.; PARKIN, D. M.; FORMAN, D.; BRAY, F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **International Journal of Cancer**, v. 136, n. 5, p. E359-E386, 2015.

FERREIRA, E.; BERTAGNOLLI, A. C.; CAVALCANTI, M. F.; SCHMITT, F. C.; CASSALI, G. D. The relationship between tumor size and expression of prognostic markers in benign and malignant canine mammary tumours. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 7, p. 230-235, 2009.

FERREIRA, E.; BREGUNCI, G. C.; SCHMITT, F. C.; CASSALI, G. D. Protocol for the anatomopathological examination of canine mammary tumors. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 55, n. 1, p. 105-109, 2003.

FONSECA, C. S.; DALECK, C. R. Neoplasias mamárias em cadelas: influência hormonal e efeitos da ovariário-histerectomia como terapia adjuvante. **Ciência Rural**, v. 30, n. 4, p. 731-735, 2000.

FOSTER R. A. Sistema reprodutivo da fêmea. In Zachary & McGavin. **Bases da Patologia em Veterinária**. Cap.18. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

FURIAN, M.; SANDEI, C. F. C. S.; ROCHA, E. J. N.; LOT, R. F. E. Estudos retrospectivo dos tumores mamários em caninos e felinos atendidos no Hospital Veterinário da FAMED entre 2003 a 2007. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, n. 8, 2007.

GAO, S.; MIOC, D.; ANTON, F.; YI, X.; COLEMAN, D. J. Online GIS services for mapping and sharing disease information. **International Journal of Health Geographics**, v. 7, n. 1, p. 8, 2008.

GEHLEN, M.; NICOLA, M. R.; COSTA, E. R.; CABRAL, V. K.; QUADROS, E. L.; CHAVES, C. O.; LAHM, R. A.; NICOLELLA, A. D. R.; ROSSETTI, M. R. L.; SILVA, D. R. Geospatial intelligence and health analytics: Its application and utility in a city with high tuberculosis incidence in Brazil. **Journal of Infection and Public Health**, 2019.

GOLDSCHMIDT, M. H.; PEÑA, L.; ZAPPULLI, V. **Tumors of the Mammary Gland**. In: MEUTEN D. J., (Ed.). **Tumors in Domestic Animals**. 5th ed. Ames, Iowa: John Wiley & Sons Inc.; p. 723-766. 2017.

GOLDSCHMIDT, M.H.; GOLDSCHMIDT, K.H. Epithelial and Melanocytic Tumors of the Skin. In: MEUTEN, D.J. **Tumors in Domestic Animals**. 5. ed. Iowa State: Wiley Blackwell, 2017. p.88-141. ISBN: 978-0-813-82179-5.

GOLDSTEIN, R. A.; BARCELLOS, C.; MAGALHÃES, M. D. A. F. M.; GRACIE, R.; VIACAVA, F. A experiência de mapeamento participativo para a construção de uma alternativa cartográfica para a ESF. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 18, p. 45-56, 2013.

GOMES, I.; MIRANDA, A.; NUNES, C. Spatiotemporal Analysis of Breast Cancer Incidence: A Study in Southern Portugal Between 2005 and 2012. **Anticancer Research**, v. 38, n. 3, p. 1797-1805, 2018.

GREENBERG, S.; STOPECK, A.; RUGO, H. S. Systemic treatment of early breast câncer - a biological perspective. **Journal of Surgical Oncology**, v. 103, n. 6, p. 619-626, 2011.

GUPTA, R; SHRIRAM, R. Disease surveillance and monitoring using GIS. 7th Annual International Conference Map India 2004. Disponível em:  
<http://www.gisdevelopment.net/application/health/planning/pdf/mi04054.pdf> Acesso em 27 nov. 2019

HENDERSON, B. E.; FEIGELSON, H. S. Hormonal carcinogenesis. **Carcinogenesis**, v. 21, n. 3, p. 427-433, 2000.

HORA, A. M. **Diagnóstico por imagem na oncologia veterinária - revisão de literatura e relato de caso**. 2012. 39 f. Monografia (Especialista em Diagnóstico por Imagem de Pequenos Animais). Universidade Federal de Santa Maria, Rio grande do Sul.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo Demográfico 2010 Resultados do universo, 2010. Disponível em:  
<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica.php>. Acessado em: 14 jan. 2020.

JITPEAN, S.; HAGMAN, R.; STRÖM HOLST, B.; HÖGLUND, O. V.; PETTERSSON, A.; EGENVALL, A. Breed variations in the incidence of pyometra and mammary tumours in Swedish dogs. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 47, p. 347-350, 2012.

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

KAIDAR-PERSON, O.; BAR-SELA, G.; PERSON, B. The two major epidemics of the twenty-first century: obesity and cancer. **Obesity Surgery**, v. 21, n. 11, p. 1792-1797, 2011.

KERBEL, R. S. Improving conventional or low dose metronomic chemotherapy with targeted antiangiogenic drugs. **Cancer Research and Treatment: Official Journal of Korean Cancer Association**, v. 39, n. 4, p. 150, 2007.

KESHAVARZ, E.; MEHRJARDI, M. Z.; KARIMI, M. A.; VALIAN, N.; KALANTARI, M.; VALIAN, K. Diagnostic value of spectral doppler ultrasound in detecting breast malignancies: An original article. **International Journal of Cancer Management**, v. 11, n. 2, 2018.

KIMURA, K. C.; CARNEIRO, C. S.; DOMENICO, R. M.; DIAS, R. A.; PEREIRA, J.; MATERA, J. M.; LUCAS, S. R. R.; STOPIGLIA, A. J.; KOGIKA, M. M.; TEDARDI, M. V.; AMAKU, M.; FERREIRA, F.; SASCO, A. J.; SALDIVA, P. H. M.; DAGLI, M. L. Z. Cartography of neoplasms in dogs from different regions of the city of São Paulo,

SP, Brazil: a survey (2002-2003) of data from the Veterinary Hospital of the School of Veterinary Medicine and Animal Science of the University of São Paulo, Brazil.

**Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 52, n. 3, p. 257-265, 2015.

KIRBY, R. S.; DELMELLE, E.; EBERTH, J. M. Advances in spatial epidemiology and geographic information systems. **Annals of Epidemiology**, v. 27, n. 1, p. 1-9, 2017.

KODAMA, M.; KODAMA, T. Statistical analysis of hormonal effects on the steroid responsiveness of solid Ehrlich tumors. **Cancer Research**, v.30, p.228-235, 1970.

LAFLAMME, D. R. P. C. Development and validation of a body condition score system for dogs: a clinical tool. **Canine Pract**, v. 22, p. 10-15, 1997.

LANA, S. E.; RUTTEMAN, G. R.; WITHROW, S. J. **Tumors of the mammary gland**. In S. J. Withrow & D. M. Vail (Eds.), *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology* (4th ed., pp. 619-636). St. Louis: Saunders Elsevier, 2007.

LAVALLE, G. E.; CAMPOS, C. B.; HORTA, R. S. Cirurgias das Neoplasias da Glândula Mamária. In: CASSALI, G. D. **Patologia Mamária canina do Diagnóstico ao tratamento**. São Paulo: Medvet, 2017. Cap. 14. p. 161-175.

LAVALLE, G. E.; CAMPOS, C. B.; BERTAGNOLLI, A. C.; CASSALI, G. D. Canine malignant mammary gland neoplasms with advanced clinical staging treated with carboplatin and cyclooxygenase inhibitors. **In Vivo**, v. 26, n. 3, p. 375-379, 2012.

LIM, H. Y.; IM, K.; KIM, N. H.; KIM, H. W.; SHIN, J. I.; SUR, J. H. Obesity, expression of adipocytokines, and macrophage infiltration in canine mammary tumors. **The Veterinary Journal**, v. 203, n. 3, p. 326-331, 2015.

LUGINAAH, I. N.; GOREY, K. M.; OIAMO, T. H.; TANG, K. X.; HOLOWATY, E. J.; HAMM, C.; WRIGHT, F. C. A geographical analysis of breast cancer clustering in southern Ontario: generating hypotheses on environmental influences. **International Journal of Environmental Health Research**, v. 22, n. 3, p. 232-248, 2012.

LUNA, L. G. **Manual of histologic staining methods of the Armed Forces Institute of Pathology**. New York: McGraw Hill, 1968. 258p.

MACHADO, M. C.; OCARINO, N. M.; SERAKIDES, R.; MOROZ, L. R.; SEMENTILLI, A.; DAMASCENO, K. A.; CRUZ, C. H.; ESTRELA-LIMA, A. Triple-negative mammary carcinoma in two male dogs. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 32, p. 1-5, 2020.

MACHADO, M. C.; COSTA-NETO, J. M.; PORTELA, R. D.; D'ASSIS, M. J. M. H.; MARTINS-FILHO, O. A.; BARROUIN-MELO, S. M.; BORGES, N. F.; SILVA, S. L.; ESTRELA-LIMA, A. The effect of naltrexone as a carboplatin chemotherapy-associated drug on the immune response, quality of life and survival of dogs with mammary carcinoma. **PloS One**, v. 13, n. 10, p. e0204830, 2018.

- MACVEAN, D. W.; MONLUX, A. W.; ANDERSON, P. S.; SILBERG JR, S. L.; ROSZEL, J. F. Frequency of canine and feline tumors in a defined population. **Veterinary Pathology**, v. 15, n. 6, p. 700-715, 1978.
- MARCONATO, L.; LORENZO, R. M.; ABRAMO, F.; RATTO, A.; ZINI, E. Adjuvant gemcitabine after surgical removal of aggressive malignant mammary tumours in dogs. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 6, n. 2, p. 90-101, 2008.
- MARCONATO, L.; FACCHINETTI, A.; ZANARDELLO, C.; ROSSI, E.; VIDOTTO, R.; CAPELLO, K.; MELCHIOTTI, E.; LAGANGA, P.; ZAMARCHI, R.; VASCELLARI, M. Detection and Prognostic Relevance of Circulating and Disseminated Tumour Cell in Dogs with Metastatic Mammary Carcinoma: A Pilot Study. **Cancers**, v. 11, n. 2, p. 163, 2019.
- MASOUMI, Z.; VAN GENDEREN, J. L.; MESGARI, M. S. Modelling and predicting the spatial dispersion of skin cancer considering environmental and socio-economic factors using a digital earth approach. **International Journal of Digital Earth**, p. 1-22, 2018.
- MCELROY, J. A.; REMINGTON, P. L.; GANGNON, R. E.; HARIHARAN, L.; ANDERSEN, L. D. Peer Reviewed: Identifying Geographic Disparities in the Early Detection of Breast Cancer Using a Geographic Information System. **Preventing Chronic Disease**, v. 3, n. 1, 2006.
- MCLEOD, K. S. Our sense of Snow: the myth of John Snow in medical geography. **Social Science & Medicine**, v. 50, n. 7-8, p. 923-935, 2000.
- MERLO, D. F.; ROSSI, L.; PELLEGRINO, C.; CEPPI, M.; CARDELLINO, U.; CAPURRO, C.; RATTO, A.; SAMBUCCO, P. L.; SESTITO, V.; TANARA, G.; BOCCHINI, V. Cancer incidence in pet dogs: findings of the Animal Tumor Registry of Genoa, Italy. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, n. 4, p. 976-984, 2008.
- MISDORP, W. Tumors of the mammary gland. In: Meuten D.J. (Ed). **Tumors in Domestic Animals**. 4th ed. Ames: Iowa State Press, 2002, pp.575-606.
- MISDORP W.; ELSE, R. W.; HELLMÉN, E. **Definitions and explanatory notes**. In: \_\_\_\_ (eds.) *Who histological classification of mammary tumors of the dog and cat*. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1999. p.18-27.
- MOE, L. Population-based incidence of mammary tumours in some dog breeds. **Journal of Reproduction and Fertility**. Supplement, v. 57, p. 439-443, 2001.
- MOI, G. P.; SILVA, A. M. C.; GALVÃO, N. D.; MENEGHIM, M. C.; PEREIRA, A. C. Spatial analysis of the death associated factors due oral cancer in Brazil: an ecological study. **BMC Oral Health**, v. 18, n. 1, p. 14, 2018.
- MOULTON, J. E. **Tumors of the mammary gland**. In: \_\_\_\_ *Tumors in domestic animals*. 3. ed. Los Angeles: University of California Press, p. 518-552, 1990.

MOREIRA, L. F.; KINAPPE, L. F. G.; DUHART, D. G. M.; MOTTA, A. D. S. D. A geriatria canina e o manejo das doenças neoplásicas: Revisão. **Pubvet**, v. 12, n. 4, p. 1-7, 2018.

MORRIS, J.; DOBSON, J. **Mammary gland**. In: \_\_\_\_\_. Small animal oncology. 1. ed. Iowa: Blackwell Science, 2001. p. 184-185.

MOSAVI-JARRAHI, A.; MOINI, M.; MOHAGHEGHI, M. A.; ALEBOUYEH, M.; YAZDIZADEH, B.; SHAHABIAN, A.; AZINNAHVIJO; ALIZADEH, R. Clustering of childhood cancer in the inner city of Tehran metropolitan area: a GIS-based analysis. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, v. 210, n. 2, p. 113-119, 2007.

MUTSAERS, A. J. Metronomic chemotherapy. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 24, n. 3, p. 137-143, 2009.

NARDI, A. B.; RODASKI, S.; ROCHA, N. S.; FERNANDES, S. C. Neoplasias Mamárias. In: DALECK, C. R.; NARDI, A. B. **Oncologia em Cães e gatos**. 2. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016. Cap. 40. p. 726-756.

NARDI, S. M. T.; PASCHOAL, J. A. A.; PEDRO, H. D. S. P.; PASCHOAL, V. D.; SICHIERI, E. P. Geoprocessamento em Saúde Pública: fundamentos e aplicações. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, v. 72, n. 3, p. 185-91, 2013.

NGUYEN, F., PEÑA, L., IBISCH, C., LOUSSOUARN, D., GAMA, A., RIEDER, N., BELOUSOV, A.; CAMPONE, M.; ABADIE, J. Canine invasive mammary carcinomas as models of human breast cancer. Part 1: natural history and prognostic factors. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 167, n. 3, p. 635-648, 2018.

NOGUEIRA, C. R.; BRENTANI, M. M. Triiodothyronine mimics the effects of estrogen in breast cancer cell lines. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 59, n. 3-4, p. 271-279, 1996.

NUNES, F. C.; DAMASCENO, K. A.; CAMPOS, C. B. DE; BERTAGNOLLI, A. C.; LAVALLE, G. E.; CASSALI, G. D. Mixed tumors of the canine mammary glands: Evaluation of prognostic factors, treatment, and overall survival. **Veterinary and Animal Science**, v. 7, p. 100039, 2019.

O'BRIEN, D. J.; KANEENE, J. B.; GETIS, A.; LLOYD, J. W.; RIP, M. R.; LEADER, R. W. Spatial and temporal distribution of selected canine cancers in Michigan, USA, 1964–1994. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 42, n. 1, p. 1-15, 1999.

OLIVEIRA FILHO, J. C.; KOMMERS, G. D.; MASUDA, E. K.; MARQUES, B. M.; FIGHERA, R. A.; IRIGOYEN, L. F.; BARROS, C. S. Estudo retrospectivo de 1.647 tumores mamários em cães. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 30, n. 2, p. 177-185, 2010.

OMS - Organização Mundial de Saúde. Estratégia para a prevenção e controle do cancro na Região do Mediterrâneo Oriental 2009-2013. Cairo: 2010. Disponível em: [http://applications.emro.who.int/dsaf/EMRPUB\\_2010\\_1278.pdf](http://applications.emro.who.int/dsaf/EMRPUB_2010_1278.pdf) Acesso em 27 de nov. de 2019.

OWEN, L. N. TNM Classification of Tumours in Domestic Animals/edited by LN Owen. **Geneva: World Health Organization**, 1980.

PELETEIRO, M. C. Tumores mamários na cadela e na gata. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**, v. 89, n. 509, p. 10-29, 1994.

PEÑA, L., GAMA, A., GOLDSCHMIDT, M. H., ABADIE, J., BENAZZI, C., CASTAGNARO, M., DÍEZ, L.; GÄRTNER, F.; HELLMÉN, E.; KIUPEL, M.; MILLÁN, Y.; MILLER, M. A.; NGUYEN, F.; POLI, A.; SARLI, G.; ZAPPULLI, V.; MARTÍN DE LAS MULAS, J. Canine mammary tumors: a review and consensus of standard guidelines on epithelial and myoepithelial phenotype markers, HER2, and hormone receptor assessment using immunohistochemistry. **Veterinary Pathology**, v. 51, n. 1, p. 127-145, 2014.

PEREIRA, P. D.; LOPES, C. C.; MATOS, A. J. F.; PINTO, D.; GÄRTNER, F.; LOPES, C.; MEDEIROS, R. Estrogens metabolism associated with polymorphisms: influence of COMT G482a genotype on age at onset of canine mammary tumors. **Veterinary Pathology**, v. 45, n. 2, p. 124-130, 2008.

POIRIER, V. J.; HERSHEY, A. E.; BURGESS, K. E.; PHILLIPS, B.; TUREK, M. M.; FORREST, L. J.; BEAVER, L.; VAIL, D. M. Efficacy and toxicity of paclitaxel (Taxol) for the treatment of canine malignant tumors. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 18, n. 2, p. 219-222, 2004.

QUEIROGA, F. L.; PEREZ-ALENZA, M. D.; SILVAN, G.; PEÑA, L.; LOPES, C.; ILLERA, J. C. Cox-2 levels in canine mammary tumors, including inflammatory mammary carcinoma: clinicopathological features and prognostic significance. **Anticancer Research**, v. 25, n. 6B, p. 4269-4275, 2005.

QUEIROGA, F.; LOPES, C. Tumores mamários caninos, pesquisa de novos fatores de prognóstico. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**, v. 97, p.119 – 27, 2002.

RASOTTO, R.; BERLATO, D.; GOLDSCHMIDT, M. H.; ZAPPULLI, V. Prognostic significance of canine mammary tumor histologic subtypes: an observational cohort study of 229 cases. **Veterinary Pathology**, v. 54, n. 4, p. 571-578, 2017.

REBOLLEDO, E. A. S.; CHIARAVALLOTI NETO, F.; GIATTI, L. L. Experiencias, beneficios y desafíos del uso de geoprocuremento para el desarrollo de la atención primaria de salud. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 42, p. e153, 2018.

REESE, S.; BUDRAS, K. D.; MÜLLING, C. K. W.; BRAGULLA, H.; KÖNIG, H. E. Integumentum Commune. In: König HE, Liebich HG, eds. **Veterinary Anatomy of Domestic Animals**. 3<sup>rd</sup> edition. New York: Schattauer; 2016. pp. 615-666.

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. **Archives of Veterinary Science**, v.17, n.1, p.60-68, 2012.

RIBEIRO, M. A.; ALBUQUERQUE, I. M. A. N.; PAIVA, G. M.; VASCONCELOS, J. D. P. C.; ARAÚJO, M. A. V. F.; VASCONCELOS, M. Georreferenciamento: ferramenta de análise do sistema de saúde de Sobral-Ceará. **SANARE-Revista de Políticas Públicas**, v. 13, n. 2, p. 63-69, 2014.

RICHARDS, H. G.; MCNEIL, P. E.; THOMPSON, H.; REID, S. W. An epidemiological analysis of a canine-biopsies database compiled by a diagnostic histopathology service. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 51, n. 1-2, p. 125-136, 2001.

RIVERA, P.; VON EULER, H. Molecular Biological Aspects on Canine and Human Mammary Tumors. **Veterinary Pathology**, v. 48, n. 1, p. 132-146, 2011.

ROCHA-BRISCHILIARI, S. C.; ANDRADE, L.; NIHEI, O. K.; BRISCHILIARI, A.; HORTELAN, M. S.; CARVALHO, M. D. B.; PELLOSO, S. M. Spatial distribution of breast cancer mortality: Socioeconomic disparities and access to treatment in the state of Parana, Brazil. **PloS One**, v. 13, n. 10, p. e0205253, 2018.

ROSS, J. D. R. R.; PEDROSA, A. D. O. P.; PORTELA, N. L. C. Georeferencing of cervical cancer in primary care. **Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste**, v. 18, n. 6, p. 803-809, 2017.

RUTTEMAN, G. R.; KIRPENSTEIJN, J. Tumours of the mammary glands. In: DOBSON, J. M.; LASCELLES, B. D. X. **Manual of Canine and Feline Oncology**. 2. Ed. Gloucester: **British Small Animal Veterinary Association**, 2003.

RYTKÖNEN, M. J. P. Not all maps are equal: GIS and spatial analysis in epidemiology. **International Journal of Circumpolar Health**, v. 63, n. 1, p. 9-24, 2004.

SADJADI, A.; MALEKZADEH, R.; DERAKHSHAN, M. H.; SEPEHR, A.; NOURAI, M.; SOTOUDEH, M.; YAZDANBOD, A.; SHOKOOHI, B.; MASHAYEKHI, A.; ARSHI, S.; MAJIDPOUR, A.; BABAEI, M.; MOSAVI, A.; MOHAMMAD, M.; MOHAGHEGHI, A.; ALIMOHAMMADIAN, M. Cancer occurrence in Ardabil: Results of a population-based Cancer Registry from Iran. **International Journal of Cancer**, v. 107, n. 1, p. 113-118, 2003.

SALMERI, K. R.; BLOOMBERG, M. S.; SCRUGGS, S. L.; SHILLE, V. Gonadectomy in immature dogs: effects on skeletal, physical, and behavioral development. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 198, n. 7, p. 1193-1203, 1991.

SAMPAIO, I. B. M. **Estatística aplicada à experimentação animal**. 2ªed. Belo Horizonte: Fundação de Estudo e Pesquisa em Medicina Veterinária e Zootecnia (FEPMVZ), 2002. 265p.

SANTOS, A. A.; MATOS, A. J. F. Advances in the understanding of the clinically relevant genetic pathways and molecular aspects of canine mammary tumours. Part 2: Invasion, angiogenesis, metastasis and therapy, **The Veterinary Journal**, v. 205, n. 2, p. 144-153, 2015.

SANTOS, K. C. **Avaliação sérica da concentração de androstenediona e estrona em cadelas com carcinoma mamário e influência de suplementação com óleo de peixe na taxa de sobrevivência**. 2017. 129p. Tese (Doutorado em Ciência Animal nos Trópicos) – Universidade Federal da Bahia: Salvador, Bahia.

SCHNEIDER, R.; DORN, C. R.; TAYLOR, D. O. N. Factors influencing canine mammary cancer development and postsurgical survival. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 43, n. 6, p. 1249-1261, 1969.

SEDUR- Secretaria de Desenvolvimento Urbano do Estado da Bahia. **Painel de informações: dados socioeconômicos do município de Salvador por bairros e prefeituras-bairro/Sistema de Informações Geográficas Urbanas do Estado da Bahia** (INFORMS - Organizador). 5ª ed. Salvador: CONDER/INFORMS, 2016.

SEIDMAN, C. S. An introduction to prostate cancer and geographic information systems. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 30, n. 2, p. S1-S2, 2006.

SHAFIEE, R.; JAVANBAKHT, J.; ATYABI, N.; KHERADMAND, P.; KHERADMAND, D.; BAHRAMI, A.; DARAEI, H.; KHADIVAR, F. Diagnosis, classification and grading of canine mammary tumours as a model to study human breast cancer: an Clinico-Cytohistopathological study with environmental factors influencing public health and medicine. **Cancer Cell International**, v. 13, p. 79, 2013.

SILVA, A. E. D.; SERAKIDES, R.; CASSALI, G. D. Carcinogênese hormonal e neoplasias hormônio-dependentes. **Ciência Rural**, v. 34, n. 2, p. 625-633, 2004.

SILVA, P.; USCATEGUI, R. A. R.; MARONEZI, M. C.; GASSER, B.; PAVAN, L.; GATTO, I. R. H.; ALMEIDA, V. T.; VICENTE, W. R. R.; FELICIANO, M. A. R. Ultrasonography for lymph nodes metastasis identification in bitches with mammary neoplasms. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 1-6, 2018.

SIMON, D.; SCHOENROCK, D.; BAUMGÄRTNER, W.; NOLTE, I. Postoperative adjuvant treatment of invasive malignant mammary gland tumors in dogs with

doxorubicin and docetaxel. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 20, n. 5, p. 1184-1190, 2006.

SLEECKX, N.; DE ROOSTER, H.; VELDHUIS KROEZE, E. J. B.; VAN GINNEKEN, C.; VAN BRANTEGEM, L. Canine mammary tumours, an overview. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 46, n. 6, p. 1112-1131, 2011.

SMITH, G. D. Commentary: Behind the Broad Street pump: aetiology, epidemiology and prevention of cholera in mid-19th century Britain. **International Journal of Epidemiology**, v. 31, n. 5, p. 920-932, 2002.

SORENMO, K. U. WORLEY, D. R.; GOLDSCHMIDT, M. H. **Tumors of the mammary gland**. In: WITHROW, S.J.; VAIL, D.M. Withrow & MacEwen`s small animal clinical oncology. 5ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2013. p.538-571.

SORENMO, K. U.; RASOTTO, R.; ZAPPULLI, V.; GOLDSCHMIDT, M. H. Development, anatomy, histology, lymphatic drainage, clinical features, and cell differentiation markers of canine mammary gland neoplasms. **Veterinary Pathology**, v. 48, n. 1, p. 85-97, 2011.

SORENMO, K. U.; KRISTIANSEN, V. M.; COFONE, M. A.; SHOFER, F. S.; BREEN, A. M.; LANGELAND, M.; MONGIL, C. M.; GRONDAHL, A. M.; TEIGE, J.; GOLDSCHMIDT, M. H. Canine mammary gland tumours; a histological continuum from benign to malignant; clinical and histopathological evidence. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 7, n. 3, p. 162-172, 2009.

SORENMO, K. U. Canine mammary gland tumors. In: The Veterinary Clinics of North America; Small Animal Practice; Update in Medical Oncology, B. Kitchel, ed., Philadelphia: WB Saunders Co, 2003. p573-596.

SOUSA, A. I. A.; PINTO JÚNIOR, V. L. Análise espacial e temporal dos casos de aids no Brasil em 1996-2011: áreas de risco aumentado ao longo do tempo. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, n. 3, p. 467-476, 2016.

STOPPELLI, I. M. B. S.; CRESTANA, S. Pesticide exposure and cancer among rural workers from Bariri, São Paulo State, Brazil. **Environment International**, v. 31, n. 5, p. 731-738, 2005.

TABATABAEIAN, M.; MOAZAM, E.; TAVAZOHI, H.; HEIDARI, K.; BAHARLOO, R. Geographic distribution of cancer cases in Isfahan province/2006-2010. **International Journal of Preventive Medicine**, v. 6, n. 1, p. 29, 2015.

TATALOVICH, Z.; ZHU, L.; ROLIN, A.; LEWIS, D. R.; HARLAN, L. C.; WINN, D. M. Geographic disparities in late stage breast cancer incidence: results from eight states in the United States. **International Journal of Health Geographics**, v. 14, n. 1, p. 31, 2015.

THOMSON, M. C.; CONNOR, S. J.; MILLIGAN, P.; FLASSE, S. P. Mapping malaria risk in Africa: What can satellite data contribute?. **Parasitology Today**, v. 13, n. 8, p. 313-318, 1997.

TORÍBIO, J.M.M.L.; COSTA-NETO, J.M.; BAVIA, M.E.; LIMA, A.E.S.; CARDIM, L.L.; CARNEIRO, D.D.M.T.; MARTINS FILHO, E.F.; RIBEIRO, L.G.R. Detecção de aglomerados espaciais de casos de neoplasia mamária em cães no município de Salvador, Bahia. **Ciência Rural**, v.42, n.1, p.98-104, 2012a.

TORÍBIO, J. M. D. M. L.; LIMA, A. E.; MARTINS FILHO, E. F.; RIBEIRO, L. G. R.; D'ASSIS, M. J. M. H.; TEIXEIRA, R. G.; DAMASCENO, K. A.; CASSALI, G. D.; COSTA NETO, J. M. D. Caracterização clínica, diagnóstico histopatológico e distribuição geográfica das neoplasias mamárias em cadelas de Salvador, Bahia. **Revista Ceres**, v. 59, n.4, p. 427-433, 2012b.

TORÍBIO, J. M. M. L. **Caracterização clínica, classificação histopatológica e georreferenciamento das neoplasias mamárias em cadelas no município de Salvador, Bahia**. 2008. 121p. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal nos Trópicos) – Universidade Federal da Bahia: Salvador, Bahia.

UMAS, N.; POU, S. A.; DÍAZ, M. P.. Inequidades en salud: análisis sociodemográfico y espacial del cáncer de mama en mujeres de Córdoba, Argentina. **Gaceta Sanitaria**, v. 31, p. 396-403, 2017.

UVA, P.; AURISICCHIO, L.; WATTERS, J.; LOBODA, A.; KULKARNI, A.; CASTLE, J.; PALOMBO, F.; VITI, V.; MESITI, G.; ZAPPULLI, V.; MARCONATO, L.; ABRAMO, F.; CILIBERTO, G. LAHM, A.; LA MONICA, N.; RINALDIS, E. Comparative expression pathway analysis of human and canine mammary tumors. **BMC Genomics**, v. 10, n. 1, p. 135, 2009.

VAIL, D.M.; WITHROW, S.J. **Tumors of the skin and subcutaneous tissues**. In: WITHROW, S.J.; MACEWEN, E. G. *Small Animal Clinical Oncology*, 3rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2001, p.233- 260.

VANMEULEBROUK, B.; RIVETT, U.; RICKETTS, A.; LOUDON, M. Open source GIS for HIV/AIDS management. **International Journal of Health Geographics**, v. 7, n. 1, p. 53, 2008.

VASCELLARI, M.; BAIONI, E.; RU, G.; CARMINATO, A.; MUTINELLI, F. Animal tumour registry of two provinces in northern Italy: incidence of spontaneous tumours in dogs and cats. **BMC Veterinary Research**, v. 5, n. 1, p. 39, 2009.

VIEIRA-FILHO, C. H.; BARROUIN-MELO, S. M.; DAMASCENO, K. A.; ARAÚJO, M. S.; BORGES, N. F.; SILVA, F. L.; CASSALI, G. D.; ESTRELA-LIMA, A. Tumor-associated macrophage is correlated with survival and SOCS protein expression in canine mammary carcinoma. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 38, n. 10, p. 1972-1980, 2018.

VILLALOBOS, A. **Canine and Feline Geriatric Oncology**. 1. Ed. Ames: Blackwell Publishing, 2007.

WHITE, R. A. S. **Surgical Treatment of Specific Skin Disorders**. In: SLATER B. H. (ed.). Text book of small animal surgery. v. 1, 3rd ed. W. B. Philadelphia: Saunders, 2003. p. 349-351.

WIGGINS, L. **Using geographic information systems technology in the collection, analysis, and presentation of cancer registry data: A handbook of basic practices**. Springfield (IL): North American Association of Central Cancer Registries, 2002. p. 33-4.

YANG, W. Y.; LIU, C. H.; CHANG, C. J.; LEE, C. C.; CHANG, K. J.; LIN, C. T. Proliferative activity, apoptosis and expression of oestrogen receptor and Bcl-2 oncoprotein in canine mammary gland tumours. **Journal of Comparative Pathology**, v. 134, n. 1, p. 70-79, 2006.

YOMRALIOGLU, T.; COLAK, E. H.; AYDINOGLU, A. C. Geo-relationship between cancer cases and the environment by GIS: A case study of Trabzon in Turkey. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 6, n. 12, p. 3190-3204, 2009.

## ANEXOS

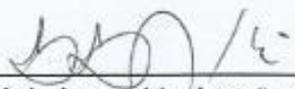
**Anexo 1:** Protocolos do Comitê de ética em Experimentação Animal

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
ESCOLA DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA  
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

## CERTIFICADO

A Comissão de Ética no Uso de Animais da Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal da Bahia, em reunião do dia 14 de junho de 2013 aprovou o parecer de protocolo 10/2013 e certifica que o projeto de pesquisa intitulado "Avaliação do efeito de baixas doses de naltrexona (LDN) sobre a resposta imune de cadelas com carcinoma mamário submetidas ou não ao tratamento quimioterápico com carboplatina", sob a coordenação da professora Alessandra Estrela da Silva Lima, está de acordo com os princípios de ética e bem-estar animal.

Salvador, 21 de junho de 2013.



---

Lúcio Leopoldo Aragão da Silva  
Coordenador da CEUA-MEVZ



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
ESCOLA DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA  
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

## CERTIFICADO

A Comissão de Ética no Uso de Animais da Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal da Bahia, em reunião do dia 14 de junho de 2013 aprovou o parecer de protocolo 11/2013 e certifica que o projeto de pesquisa intitulado " Avaliação do status de ativação do infiltrado macrofágico nos carcinomas mamários de cadelas submetidas a quimioterapia anti-neoplásica com carboplatina e sua correlação com a taxa de sobrevida", sob a coordenação da professora Alessandra Estrela da Silva Lima, está de acordo com os princípios de ética e bem-estar animal.

Salvador, 21 de junho de 2013.

---

Lúcio Leopoldo Aragão da Silva  
Coordenador da CEUA-MEVZ



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
ESCOLA DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA  
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

## CERTIFICADO

A Comissão de Ética no Uso de Animais da Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal da Bahia aprovou, na reunião de 31 de Março de 2013, o parecer referente ao protocolo nº 11/2013 e certifica que o projeto de ensino intitulado, **“Patologia Mamária Comparada: Imunofenotipagem de citocinas séricas e leucócitos infiltrantes no tumor e sua correlação com fatores prognósticos nos carcinomas mamários de cadelas tratadas com carboplatina”**, coordenado pela profa Alessandra Estrela da Silva Lima, está de acordo com os princípios de ética e bem-estar animal.

Salvador, 07 de Abril de 2015

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'L. Aragão', written over a horizontal line.

Lúcio Leopoldo de Aragão da Silva  
Coordenador CEUA/MEVZ-UFBA

## CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada Avaliação dos níveis de androstenediona e estrona no tecido subcutâneo de cadelas com carcinoma em tumor misto benigno e a influência de suplementação com ômega 3 na taxa de sobrevida, registrada com o nº 05/2015, sob a responsabilidade da Professora Alessandra Estrela da Silva Lima, e que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino), encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) da Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal da Bahia, em reunião ordinária do dia 09/04/2018.

Finalidade	( ) Ensino (X) Pesquisa Científica
Vigência da autorização	09/04/2018 a 09/04/2020
Espécie/linhagem/raça	Cão
Nº de animais	90
Peso/Idade	3 a 40 kg / 6 a 15 anos
Sexo	Fêmeas
Origem	Animais da cidade de Salvador

*Recebido e registrado  
Diretoria Estadual de Saúde*

Salvador, 09 de abril de 2018.

*Cláudio de Oliveira Romão*  
**Prof. Cláudio de Oliveira Romão**  
**Coordenador CEUA/EMEVZ-UFBA**

CONFERE COM O ORIGINAL

Em, 17/07/18

*Roseane Pascoal Neves*  
 Assinatura Servidor

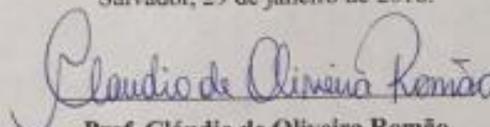
**Roseane Pascoal Neves**

### CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada **Influência da ciclofosfamida e da fosfoctanolamina na farmacocinética (PK) da carboplatina em cadelas com carcinomas mamários**, registrada com o nº 90/2017, sob a responsabilidade da **Professora Alessandra Estrela da Silva Lima**, e que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino), encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) da Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal da Bahia, em reunião de 29/01/2018.

Finalidade	( ) Ensino (X) Pesquisa Científica
Vigência da autorização	22/12/2017 a 31/01/2019
Espécie/linhagem/raça	Cão e rato (wistar)
Nº de animais	24 cadelas e 24 ratas
Peso/Idade	Cadelas: 7 a 15kg/7 a 15 anos Ratas: 200 a 250g/6 semanas
Sexo	Fêmeas
Origem	Cadelas: atendimento na rotina do HOSPMEV-UFBA; Ratas: Centro de Criação de Animais de Laboratórios da UFBA

Salvador, 29 de janeiro de 2018.



**Prof. Cláudio de Oliveira Romão**  
 Coordenador CEUA/EMEVZ-UFBA

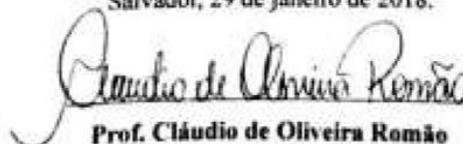
UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
ESCOLA DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA  
COMITÊ DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

### CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada **Influência da Ivermectina na farmacocinética (PK) da Carboplatina em cadelas com carcinomas mamários**, registrada com o nº **01/2018**, sob a responsabilidade da **Professora Alessandra Estrela Silva Lima**, e que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino), encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) da Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal da Bahia, **em reunião de 29/01/2018**.

Finalidade	( ) Ensino (X) Pesquisa Científica
Vigência da autorização	01/12/2017 a 31/01/2019
Espécie/linhagem/raça	Cão e gato
Nº de animais	32
Peso/Idade	Cadelas: 7 a 12kg/7 a 15 anos Ratas: 200 a 250g/6 semanas
Sexo	Fêmeas
Origem	Centro de Criação de Animais de Laboratório-UFBA HOSPMEV-UFBA

Salvador, 29 de janeiro de 2018.

  
**Prof. Cláudio de Oliveira Romão**  
Coordenador CEUA/EMEVZ-UFBA

**Anexo 2:** Protocolo para exame anatomopatológico de tumores mamários caninos.

**FICHA CLÍNICA DE ACOMPANHAMENTO DE CADELAS COM NEOPLASIAS  
MAMÁRIAS**

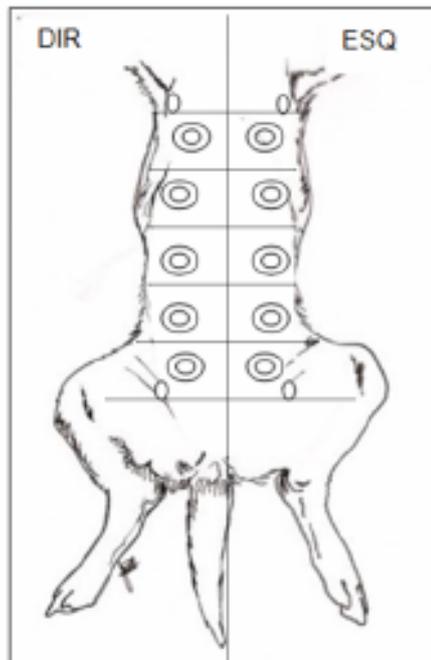
RG: \_\_\_\_\_ RG projeto: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_  
 Histo: \_\_\_\_\_ Cito: \_\_\_\_\_ Raio-X: \_\_\_\_\_  
 Proprietário: \_\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_  
 Endereço: \_\_\_\_\_  
 Nome: \_\_\_\_\_ Espécie: \_\_\_\_\_ Raça: \_\_\_\_\_  
 Sexo:  Macho  Fêmea Pelagem: \_\_\_\_\_ Cor: \_\_\_\_\_  
 Idade: \_\_\_\_\_ Porte:  Pequeno (até 35cm) Peso: \_\_\_\_\_  
 FC: \_\_\_\_\_ FR: \_\_\_\_\_  Médio (36-46cm) Condição corporal:  Magro  
 Mucosas: \_\_\_\_\_ TPC: \_\_\_\_\_  Grande (acima 46cm)  Normal  
 Alimentação:  Ração  Comida caseira  Ração + Comida caseira  Obeso  
 Ambiente: \_\_\_\_\_  
 Antecedentes genéticos: \_\_\_\_\_  
 Vacinação: Anti-rábica  Sim  Não Quando/Qual: \_\_\_\_\_  
                   Outras  Sim  Não Quando/Qual: \_\_\_\_\_  
 Vermifugação:  Sim  Não Quando/Qual: \_\_\_\_\_  
 Doenças anteriores e atuais: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

---

Tomando medicamento:  Sim  Não Qual/Tempo: \_\_\_\_\_  
 Anticoncepcional:  Sim  Não Quanto/Qual: \_\_\_\_\_ Última data: \_\_\_\_\_  
 Cio Regular:  Sim  Não Último (data): \_\_\_\_\_  
 Castrada:  Sim  Não Idade: \_\_\_\_\_  
 Pseudo-gestação:  Regulares  Intermitentes  Não  
 Partos:  Sim  Não Quantos: \_\_\_\_\_ Último: \_\_\_\_\_  
 Aborto:  Sim  Não Quantos: \_\_\_\_\_ Último: \_\_\_\_\_  
 Já cruzou e não emprenhou:  Sim  Não  
 Secreção vaginal:  Sim  Não Quando/Intensidade: \_\_\_\_\_  
 Características do(s) tumor(s):  
 Inteira  Ulcerada  Cística

Mamas acometidas: (Esquema)

Exames solicitados: .....



Marcar com um X o tamanho correspondente:

M1D -  $\leq 3\text{cm}$   ;  $>3-5\text{cm}$   ;  $>5\text{cm}$  M1E -  $\leq 3\text{cm}$   ;  $>3-5\text{cm}$   ;  $>5\text{cm}$  M2D -  $\leq 3\text{cm}$   ;  $>3-5\text{cm}$   ;  $>5\text{cm}$  M2E -  $\leq 3\text{cm}$   ;  $>3-5\text{cm}$   ;  $>5\text{cm}$  M3D -  $\leq 3\text{cm}$   ;  $>3-5\text{cm}$   ;  $>5\text{cm}$  M3E -  $\leq 3\text{cm}$   ;  $>3-5\text{cm}$   ;  $>5\text{cm}$  M4D -  $\leq 3\text{cm}$   ;  $>3-5\text{cm}$   ;  $>5\text{cm}$  M4E -  $\leq 3\text{cm}$   ;  $>3-5\text{cm}$   ;  $>5\text{cm}$  M5D -  $\leq 3\text{cm}$   ;  $>3-5\text{cm}$   ;  $>5\text{cm}$  M5E -  $\leq 3\text{cm}$   ;  $>3-5\text{cm}$   ;  $>5\text{cm}$  

Outro local: .....

Consistência: .....

Secreção: Sim  Não  .....Edema de membros: Sim  Qual(is)? ..... Não Linfonodos infartados: Sim  Qual(is)? ..... Não 

Veterinário resp: ..... Data: ...../...../.....

**Anexo 3:****Tabela A1.** Variáveis de perfil epidemiológico das cadelas com lesões mamárias atendidas no HOSPMEV - UFBA no período 2010 - 2018.

Variável	Subdivisão	Número absoluto (Porcentagem)	
Ano	2010	68 (6,50%)	
	2011	183 (17,50%)	
	2012	169 (16,16%)	
	2013	95 (9,08%)	
	2014	85 (8,13%)	
	2015	175 (16,73%)	
	2016	101 (9,65%)	
	2017	100 (9,56%)	
	2018	70 (6,69%)	
Tutor	Feminino	687 (65,68%)	
	Masculino	359 (34,32%)	
Raças	SRD	298 (28,49%)	
	Poodle	398 (38,05%)	
	Cocker Spaniel	32 (3,06%)	
	Yorkshire	55 (5,26%)	
	Shih Tzu	10 (0,96%)	
	Pottweiller	15 (1,43%)	
	Pit Bull	17 (1,62%)	
	Pinscher	70 (6,69%)	
	Pastor Alemão	21 (2,01%)	
	Labrador	12 (1,15%)	
	Dachshund	36 (3,44%)	
	Outros	82 (7,84%)	
	Idade	Faixa de 1 a 4 anos	18 (1,72%)
		Faixa de 5 a 8 anos	300 (28,68%)
Faixa acima de 9 anos		728 (69,60%)	
Progestágeno	Sim	100 (9,56%)	
	Não	661 (63,19%)	
	Não informado	285 (27,25%)	
Estro regular	Sim	215 (20,55%)	
	Não	473 (45,22%)	
	Não informado	358 (34,22%)	
Pseudociese	Sim	193 (18,45%)	
	Não	476 (45,51%)	
	Não informado	377 (36,04%)	
Tempo de Detecção	< 1 mês	95 (9,08%)	
	1,1 a 6 meses	143 (13,67%)	
	6,1 a 12 meses	189 (18,06%)	
	1,1 a 3 anos	87 (8,31%)	
	> 3,1 anos	17 (1,62%)	
	NI	515 (49,23%)	
Cadeia mamária acometida	Direita	289 (27,63%)	
	Esquerda	283 (27,05%)	
	Ambas	430 (41,11%)	
	Não informado	44 (4,21%)	
Localização	M1	34 (3,25%)	
	M2	79 (7,55%)	
	M3	121 (11,57%)	
	M4	216 (20,65%)	

	M5	306 (29,25%)
	Entre mamas	195 (18,64%)
	Não informado	95 (9,08%)
Este era o maior tumor	Sim	668 (63,86%)
	Não	173 (16,54%)
	Não informado	205 (19,60%)
Múltiplos	Sim	471 (45,03%)
	Não	354 (33,84%)
	Não informado	221 (21,13%)
Ulcerados	Sim	118 (11,28%)
	Não	680 (65,00%)
	Não informado	248 (23,70%)
Resultado histopatológico	Lesões não neoplásicas	8 (0,76%)
	Tumores benignos	55 (5,26%)
	Carcinoma em Tumor Misto	430 (41,11%)
	Carcinomas simples	249 (23,80%)
	Carcinossarcoma	36 (3,44%)
	Outros tumores	10 (0,95%)
	Não realizado	258 (24,67%)
Estadiamento	Estadio I	405 (38,72%)
	Estadio II	183 (17,49%)
	Estadio III	213 (20,36%)
	Estadio IV	79 (7,55%)
	Estadio V	3 (0,28%)
	Não informado	163 (15,58%)
T	T1	421 (40,25%)
	T2	195 (18,64%)
	T3	259 (24,72%)
	Não informado	171 (16,35%)
N	Não tem metástase	936 (89,48%)
	Tem metástase	110 (10,52%)
M	Não tem metástase	1015 (97,03%)
	Tem metástase	31 (2,97%)
Quimioterapia	Indicada e realizada	38 (5,90%)
	Indicada e não realizada	327 (50,78%)
	Não informado	279 (43,32%)
Casos por zona de informação	Barra/Pituba	304 (29,06%)
	Cabula/Tancredo Neves	102 (9,75%)
	Cajazeiras	40 (3,82%)
	Centro/Brotas	239 (22,85%)
	Cidade Baixa	46 (4,40%)
	Itapuã/Ipitanga	114 (10,90%)
	Liberdade/São Caetano	88 (8,41%)
	Pau da Lima	40 (3,82%)
	Subúrbio/Ilhas	39 (3,73%)
	Valéria	11 (1,05%)
	Região Metropolitana	23 (2,20%)