

**uff** **Universidade Federal Fluminense**

CURSO EM MEDICINA VETERINÁRIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM CLÍNICA E REPRODUÇÃO ANIMAL

ANA CAROLINA CASSANO SANTOS

**AVALIAÇÃO CLÍNICO-CIRÚRGICA E ANATOMOPATOLÓGICA  
DE ALTERAÇÕES EM ÚTERO E OVÁRIO DE CADELAS  
PORTADORAS DE NEOPLASIA MAMÁRIA**

Niterói  
2009

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

ANA CAROLINA CASSANO SANTOS

AVALIAÇÃO CLÍNICO-CIRÚRGICA E ANATOMOPATOLÓGICA DE  
ALTERAÇÕES EM ÚTERO E OVÁRIO DE CADELAS  
PORTADORAS DE NEOPLASIA MAMÁRIA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária com área de concentração em Clínica e Reprodução Animal da Universidade Federal Fluminense, como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre.

Orientador: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. MARIA DE LOURDES GONÇALVES FERREIRA

Co-Orientador: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. ANA MARIA REIS FERREIRA

Niterói  
2009

ANA CAROLINA CASSANO SANTOS

AVALIAÇÃO CLÍNICO-CIRÚRGICA E ANATOMOPATOLÓGICA DE ALTERAÇÕES  
EM ÚTERO E OVÁRIO DE CADELAS PORTADORAS DE NEOPLASIA MAMÁRIA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária com área de concentração em Clínica e Reprodução Animal da Universidade Federal Fluminense, como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre.

Aprovada em julho de 2009.

BANCA EXAMINADORA

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. MARIA DE LOURDES GONÇALVES FERREIRA – Orientadora  
Universidade Federal Fluminense

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. VIVIANE ALEXANDRE NUNES  
Universidade Federal Fluminense

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. ELAN CARDOZO PAES DE ALMEIDA  
Universidade Federal Fluminense

Niterói, 2009

À minha querida avó, que sempre  
esteve ao meu lado com sua alegria, vivacidade,  
altruísmo e seu imenso amor. Obrigada por tudo.  
(1925-2009)

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, que sempre incentivaram e apoiaram meus estudos e projetos. Um agradecimento especial ao meu amado esposo, com quem planejei um casamento e a construção de uma casa, além de ter vivido nosso primeiro ano de casados e comemorado a notícia de uma gravidez durante o desenvolvimento do experimento.

Ao meu querido irmão, que redigiu o abstract com muito carinho e boa vontade.

À professora Dra. Maria de Lourdes, por ter me orientado durante minha monitoria, meu estágio supervisionado e mestrado, ajudando-me a crescer cada vez mais.

À professora Dra. Ana Ferreira, pela orientação e dedicação, principalmente na leitura das lâminas e na parte textual da dissertação. Obrigada por me direcionar e por acreditar em meu trabalho. Agradeço, também, a toda equipe que demonstrou dedicação e paciência na confecção e leitura das lâminas, especialmente Juliana Leite, Marcela Mello e Isabel Meschesi.

Ao HUVET, por permitir a utilização de instalações e equipamentos, e à administração (Marcos Santana e Amary Nascimento) e todos os funcionários, plantonistas e estagiários pela ajuda, apoio e carinho. Agradeço em especial, à equipe cirúrgica (Cristina Pliego, Gisely Faria, Ana Paula Alvim, Carolina Eccard, Kátia Regina Teixeira, Táya Oliveira, Letícia Castilho, Alexandre “Fibrina” Figueiredo e tantos outros) pelo carinho e apoio.

Aos amigos que tiveram papel fundamental no desenvolvimento do experimento, como Fabio Monteiro que realizou as anestésias, André Luiz Teixeira que ficou responsável pela avaliação cardíaca pré-operatória, Ananda Müller e Tandara Outeiro que realizaram os hemogramas e exames bioquímicos. Obrigada pela disponibilidade.

À histotécnica Dalva Rocha, que esteve sempre disponível para a confecção dos blocos histológicos, com boa vontade e compromisso.

Ao professor Dr. Felipe Brandão, por me incentivar, apoiar, auxiliar com artigos, pelo armazenamento de minhas amostras e por ser exemplo de profissionalismo, competência e paixão à profissão.

À Valéria Santos, pela imensa ajuda fornecida, pela amizade e por facilitar meu acesso ao Instituto Jorge Vaitsman, onde fui recebida com muito carinho e profissionalismo. Obrigada por me receberem de braços abertos, não apenas permitindo meu trabalho, mas contribuindo e apoiando.

Ao Programa Bicho Rio, em especial Cintia dos Santos da Secretaria de Promoção e Defesa dos Animais, por permitir meu acesso ao projeto.

À Joana D'Arc que mesmo não me conhecendo, organizou uma viagem para Paracambi, apresentando-me aos veterinários locais e ao secretário de saúde da cidade para que conseguíssemos ao menos amostras de um animal.

Ao Professor Rodolpho Torres pela realização da análise estatística e por auxiliar-me na parte textual.

Aos profissionais que demonstraram interesse e apoio, tentando buscar formas de ajudar-me, em especial Élan Almeida, Ana Lucia Crissiuma, Tatiana Castro (Inpa), Luciana Peralta (Clínica Ypiranga), Jamile Helms (Clínica Veterinária Vida de Cão), Érika Pego e Renata Ferreira (Vet Care), Francismelli e Renato Poubel (Clínica Veterinária Itaipuaçu), Gracy Canto, Maria Alice, Luciana Amado, Pedro Velho, Raphael Azevedo, Prof. Nayro Xavier, Prof Márcia Salomão.

Àqueles que forneceram seus próprios animais ou de parentes para a realização do experimento, como Ronald Ribeiro, Ronaldo "Lucio" Raphael, Cristina Pliego, Kátia Regina, Camille Ramos, Carla Castro e alunos de graduação.

Aos amigos e veterinários Márcia Maghelli e Eduardo Lima, que sempre estiveram ao meu lado, de forma pessoal e profissional, fornecendo o meu primeiro estágio em veterinária e ensinando-me com paciência e dedicação os meus primeiros passos.

Aos animais e seus proprietários, por permitirem que esse experimento fosse realizado.

A todos que contribuíram para a realização deste trabalho, pela orientação, amizade, paciência e incentivo durante estes vários anos de convivência, e por suportarem minhas chatices e manias.

“Nós não podemos nunca entrar no mesmo rio,  
pois como as águas, nós mesmos já somos outros.”

Heráclito de Efeso

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE ILUSTRAÇÕES</b> .....	IX
<b>LISTA DE SIGLAS</b> .....	X
<b>RESUMO</b> .....	XI
<b>ABSTRACT</b> .....	XII
1. <u>INTRODUÇÃO</u> .....	1
2. <u>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</u> .....	3
2.1. FISILOGIA REPRODUTIVA .....	3
2.2. CARCINOGENESE HORMONAL .....	5
2.3. RECEPTORES HORMONAIS NOS PROCESSOS NEOPLÁSICOS .....	7
2.4. FATORES DE RISCO E PROTEÇÃO À NEOPLASIA MAMÁRIA .....	9
2.5. MÉTODOS ANTICONCEPCIONAIS .....	11
2.6. CLASSIFICAÇÃO ANATOMOPATOLÓGICA DAS NEOPLASIAS MAMÁRIAS .....	12
2.7. PRINCIPAIS ALTERAÇÕES OVARIANAS .....	14
2.7.1. <u>Hiperplasia da rete ovarii e da serosa ovariana</u> .....	15
2.7.2. <u>Neoplasias ovarianas</u> .....	15
2.7.3. <u>Cistos ovarianos</u> .....	18
2.8. PRINCIPAIS ALTERAÇÕES UTERINAS .....	20
2.8.1. <u>Hiperplasia endometrial</u> .....	20
2.8.2. <u>Hidrometra, mucometra e piometra</u> .....	22
2.8.3. <u>Neoplasias uterinas</u> .....	25
2.9. MASTECTOMIA ASSOCIADA A OVARIOSALPINGOHISTERECTOMIA..	25
3. <u>METODOLOGIA</u> .....	27
3.1. SELEÇÃO DOS ANIMAIS .....	27

3.2. AVALIAÇÃO CLÍNICO-CIRÚRGICA PRÉ-OPERATÓRIA .....	27
3.3. AVALIAÇÃO DO HISTÓRICO REPRODUTIVO .....	28
3.4. PROCEDIMENTO CIRÚRGICO .....	28
3.5. PROCESSAMENTO ANATOMOPATOLÓGICO .....	29
3.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	29
4. <u>RESULTADOS</u> .....	30
4.1. RESENHA E HISTÓRICO REPRODUTIVO .....	30
4.2. NEOPLASIAS MAMÁRIAS .....	32
4.3. ALTERAÇÕES OVARIANAS E UTERINAS .....	33
4.3.1. <u>Alterações ovarianas</u> .....	34
4.3.2. <u>Alterações uterinas</u> .....	37
5. <u>DISCUSSÃO</u> .....	42
6. <u>CONCLUSÃO</u> .....	50
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	51
<b>ANEXO 1 – FICHA DE REGISTRO DO GRUPO II</b> .....	62
<b>ANEXO 2 – FICHA DE REGISTRO DO GRUPO I</b> .....	63
<b>ANEXO 3 – HISTÓRICO E ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA DE OVÁRIOS, ÚTERO E GLÂNDULA MAMÁRIA DOS ANIMAIS DOS GRUPOS I E II.....</b>	65

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Tabela 1:** Histórico reprodutivo de cadelas portadoras (grupo I) e isentas (grupo II) de neoplasia mamária, dado em percentuais de ocorrência, no estado do Rio de Janeiro, nos anos de 2007 e 2008..... 31
- Figura 1:** Gráfico representativo da análise histopatológica de neoplasias mamárias em cadelas do grupo I, no estado do Rio de Janeiro, nos anos de 2007 e 2008.....33
- Figura 2:** Gráfico representativo da análise histopatológica de amostras ovarianas de cadelas dos grupos I e II, no estado do Rio de Janeiro, nos anos de 2007 e 2008....35
- Tabela 2:** Avaliação anatomopatológica de amostras ovarianas de cadelas portadoras (grupo I) e isentas (grupo II) de neoplasia mamária, no estado do Rio de Janeiro, nos anos de 2007 e 2008.....36
- Tabela 3:** Avaliação anatomopatológica de amostras uterinas de cadelas portadoras (grupo I) e isentas (grupo II) de neoplasia mamária, no estado do Rio de Janeiro, nos anos de 2007 e 2008.....38
- Figura 3:** Gráfico representativo da análise histopatológica de amostras uterinas de cadelas dos grupos I e II, no estado do Rio de Janeiro, nos anos de 2007 e 2008....39
- Figura 4:** A e B- Tumor de células da granulosa em ovário de cadela (...) F- Aspecto histológico de hiperplasia de rete ovarii, com proliferação celular formando estruturas acinares (\*) (HE, 50X).....40
- Figura 5** A e B- Adenocarcinoma túbulo papilífero complexo em glândula mamária de cadela (...) E e F- Leiomioma em útero de cadela apresentando, respectivamente, aspecto macroscópico de tumoração em corpo uterino, medindo 4,5 x 2,5 x 3,0 cm, de consistência firme; e aspecto histológico com fascículos alongados de células musculares lisas bem diferenciadas, em aspecto desorganizado (HE, 400X).....41

## LISTA DE SIGLAS

DNA	Deoxyribonucleic Acid (Ácido Desoxirribonucleico)
FSH	Follicle Stimulating Hormone (Hormônio Folículo Estimulante)
GH	Growth Hormone (Hormônio do Crescimento)
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone (Hormônio Liberador de Gonadotrofina)
HE	Hiperplasia Endometrial
HEC	Hiperplasia Endometrial Cística
IGF-1	Insulin-like Growth Factor 1 (Fator de Crescimento do tipo Insulina 1)
LH	Luteinising Hormone (Hormônio Luteinizante)
OMS	Organização Mundial de Saúde
OSH	Ovariosalpingohisterectomia
PCR	Polymerase Chain Reaction (Reação em Cadeia da Polimerase)
RNA	Ribonucleic Acid (Ácido Ribonucleico)
SRD	Sem Raça Definida
UFF	Universidade Federal Fluminense

## RESUMO

Os tumores das glândulas mamárias são os mais comuns nas cadelas, compreendendo aproximadamente 50% de todos os seus tumores. Além dos determinantes genéticos, alimentares e ambientais, podem ser considerados como fatores de risco ou proteção ao desenvolvimento de neoplasia mamária aqueles associados às variações hormonais. Possíveis distúrbios endócrinos ou uma resposta diferenciada à ação hormonal fisiológica em determinados indivíduos, predispondo o surgimento de neoplasia mamária, podem estar relacionados, concomitantemente, a alterações em outros órgãos do sistema reprodutor. No presente estudo foi avaliado se a realização de ovariosalpingohisterectomia está indicada em cadelas portadoras de neoplasia mamária por apresentarem alterações uterinas ou ovarianas muitas vezes não detectadas clinicamente; além de verificar se o uso de anticoncepcional, a pseudociese, o cruzamento e a gestação podem ser considerados como fatores de risco ou proteção ao desenvolvimento dessa neoplasia. Foram selecionadas 66 cadelas inteiras, sem sinais clínicos que indicassem a ovariosalpingohisterectomia, sendo 36 destas portadoras de neoplasia mamária (grupo I) e 30 sem sinais de neoplasia mamária (grupo II). No grupo I foi realizada a ovariosalpingohisterectomia e mastectomia, e no grupo II somente a ovariosalpingohisterectomia. Na seleção, os animais não apresentaram sinais clínicos que indicassem a ovariosalpingohisterectomia. Foram analisados os históricos reprodutivos, não havendo diferença entre os grupos quanto ao uso de anticoncepcional, presença de irregularidade no ciclo estral, ocorrência de pseudociese, cruzamento e gestação. Ovários, úteros e glândulas mamárias foram submetidos a exame histopatológico, evidenciando-se que o tumor misto maligno foi a neoplasia mamária mais freqüente; que 97,22% das cadelas do grupo I e 80% das cadelas do grupo II apresentaram alterações em útero ou em ovário, sendo essa diferença significativa a 5%; e que as neoplasias ovarianas foram evidenciadas em 25,00% dos animais do grupo I e em 3,33% dos animais do grupo II, sendo mais freqüentes no grupo I com diferença significativa a 5%, sem que demonstrassem sinais clínicos ou aspectos tumorais macroscópicos. Por isso, conclui-se que a ovariosalpingohisterectomia é indicada em cadelas portadoras de neoplasia mamária.

Palavras-chave: neoplasia, mama, útero, ovário, histopatologia, cadela

## ABSTRACT

Mammary tumors are the most common neoplasms of the female dog, with about half of all tumors. Besides genetic, environmental and alimentary factors, hormonal dysfunctions can also be considered as risk or protection factors to mammary neoplasms development. Both endocrinal disturbs or uncommon feedbacks to physiological hormonal action in certain individuals – increasing chances of mammary neoplasms development – can be linked simultaneously to alterations on other organs of the reproductive system. In this essay we assessed if bitches with mammary neoplasms which also present uterus or ovary alterations not detected clinically should have an ovariectomy. We also tried to verify if anticonceptive use, pseudopregnancy, breeding and pregnancy can be considered as risk/protection factors to neoplasms development. We selected 66 intact female dogs with no symptoms which would demand ovariectomy procedures. 36 of the bitches had mammary neoplasms (group I) and 30 had no symptoms of mammary neoplasms (group II). We undergone group I to ovariectomy and mastectomy, and Group II to ovariectomy only. Upon selection, the animals did not presented any clinical evidences indicating ovariectomy. We analyzed reproductive history, being both groups equal in terms of anticonceptive use, oestrous cycle irregularities, pseudopregnancy, breeding and pregnancy. Histopathological diagnosis on ovary, uterus and mammary revealed that malignant mixed tumor was the most frequent mammary neoplasms. 97.22% of the bitches of group I and 80% of group II showed uterus or ovary alterations, with significant differences of 5%. Ovary neoplasms were detected on 25.00% of group I individuals and on 3.33% of group II animals, being more frequent on group I with significant differences of 5%, with no clinical signals or macroscopic tumor aspects. This let us state that we can indicate ovariectomy to bitches with mammary neoplasms.

Keywords: neoplasms, mammary, uterus, ovary, histopathology, bitch

## 1. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento da Medicina Veterinária tem proporcionado o prolongamento considerável da expectativa de vida dos animais e em conseqüência, o crescimento do número de casos de neoplasia (DORN; PRIESTER, 1987). O estilo de vida da sociedade moderna e a interferência do homem nos hábitos alimentares dos animais e no seu ambiente, também contribuem para maior exposição da população humana e animal a alguns fatores ambientais, nutricionais, químicos e hormonais potencialmente carcinogênicos (MOULTON, 1990; COTRAN et al., 2000; SILVA et al., 2004).

Os tumores mamários constituem a segunda forma mais comum de neoplasia em cães, sendo superados apenas pelos tumores cutâneos. Nas cadelas são os de maior incidência, compreendendo aproximadamente 50% de todos os seus tumores (ETTINGER, 2005; DALECK et al., 1998; OLIVEIRA, L. et al., 2003).

As neoplasias mamárias são freqüentes em diversas espécies, sendo evidenciadas rotineiramente nas clínicas e representando uma importante causa de morte (MADEWELL; THEILLEN, 1987; OGILVIE; MOORE, 1995; WITHROW, 2007). Acometem principalmente animais de meia idade, sendo raras em animais com idade inferior a dois anos (MOULTON, 1990). Acredita-se que 35 a 50% dos tumores mamários caninos sejam malignos, podendo disseminar-se pelos vasos linfáticos e sanguíneos para os linfonodos regionais e pulmões (FOSSUM, 2002; QUEIROGA; LOPES, 2002).

Informações obtidas a partir de estudos e pesquisas contribuem para aprimorar o diagnóstico e o tratamento das neoplasias mamárias, fornecendo melhor prognóstico e sobrevida aos pacientes; além de ampliar o conhecimento envolvendo fatores que possam ser considerados como de risco ou de proteção ao

desenvolvimento de neoplasias nos tecidos mamários. Além dos determinantes genéticos, alimentares e ambientais, podem ser considerados como fatores de risco ou proteção, aqueles associados às variações hormonais, como a gestação e a lactação, os distúrbios do ciclo estral, cistos ovarianos foliculares, corpo lúteo persistente, hiperplasia endometrial, a ovariectomia e a contracepção (MOULTON, 1990; SANTOS, 1991; REZENDE; DAGLI, 2003).

Acredita-se que o estrógeno, a prolactina (DENG; BRODIE, 2001), a progesterona (VORHERR, 1987), os andrógenos (KODAMA; KODAMA, 1970) e até os hormônios tireoidianos estejam envolvidos na carcinogênese mamária (NOGUEIRA; BRENTANI, 1996), estando os hormônios dentre os vários fatores indutores ou promotores da carcinogênese (CASSALI, 2004).

Neste estudo sugere-se que distúrbios endócrinos ou uma resposta diferenciada à ação hormonal fisiológica em determinados indivíduos, predispondo o surgimento de neoplasia mamária, podem estar relacionados, também, a alterações em outros órgãos do sistema reprodutor. Determinadas afecções podem enquadrar-se como desencadeadoras no processo de desenvolvimento neoplásico, ao originarem distúrbios endócrinos; assim como conseqüências de um mesmo estímulo ou resposta inadequada do indivíduo. Em virtude disto, tem-se como objetivo analisar o histórico reprodutivo, verificando se o uso de anticoncepcional, a pseudociese, o cruzamento e a gestação podem ser considerados como fatores de risco ou proteção ao desenvolvimento de neoplasia mamária; e verificar se a realização de ovariosalpingohisterectomia está indicada em cadelas portadoras de neoplasia mamária, por apresentarem, concomitantemente, alterações uterinas ou ovarianas muitas vezes não detectadas clinicamente.

## 2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1. FISIOLOGIA REPRODUTIVA

O ciclo estral do cão doméstico (*Canis familiaris*) possui características distintas das de outras espécies. A cadela apresenta sua fase luteínica considerada semelhante em indivíduos gestantes e não gestantes, possuindo, além disso, período de vários meses de quiescência (anestro) até o surgimento de um novo ciclo estral (OLIVEIRA, E. et al., 2003; WEISS et al., 2004).

As fases do ciclo (Proestro, Estro, Metaestro/Diestro e Anestro) sofrem influência dos hormônios sexuais, sendo o Estro e o Proestro conhecidas como fases estrogênicas ou proliferativas; e o Metaestro e Diestro conhecidas como fases progesterônicas ou secretoras (KOLB, 1987; MIALOT, 1988).

As cadelas exibem seu primeiro ciclo alguns meses após terem atingido altura e peso adulto, correspondendo geralmente aos seis meses de idade, havendo variação racial e até mesmo individual quanto a este aspecto. A partir desta maturidade sexual, tem-se início a fase de proestro, onde a maturação dos folículos ocorre juntamente ao aumento da produção de estrógenos no epitélio folicular, que promovem alterações nas trompas, útero e vagina. Na mucosa uterina ocorrem numerosas mitoses, ocorrendo a fase proliferativa, com aumento volumétrico do órgão (JONES et al., 1997; OLIVEIRA, E. et al., 2003).

Sob um aspecto endócrino, tem-se durante o proestro, que dura de três a 21 dias (em média nove dias), um nível baixo de progesterona, níveis relativamente altos de LH e FSH e aumento máximo de  $17\beta$ -estradiol.

A elevação de LH no seu pico geralmente ocorre 38 a 48 horas antes da ovulação e dura no mínimo 48 horas. Pode-se dizer que o ápice corresponde ao dia zero do ciclo, tendo início o estro, que dura de três a 21 dias (média de nove dias)

(OLIVEIRA, E. et al., 2003). O principal hormônio atuante durante o estro ainda é o estrogênio, que por ser vasodilatador, promove o maior volume e turgidez do útero, sendo esta fase caracterizada pela ovulação, aceitação do macho pela fêmea e fecundação (TONIOLLO; VICENTE, 1993).

Após a ovulação inicia-se a fase secretora ou progesterônica. Durante o metaestro há formação do corpo lúteo, que em três ou quatro dias, desenvolve-se formando uma glândula hormonal funcionalmente capaz. A fase de diestro, que dura de dois a três meses (média de 75 dias), é caracterizada pela produção de progesterona pelo corpo lúteo (OLIVEIRA, E. et al., 2003), inibindo a liberação de GnRH, e havendo secreção de FSH e LH apenas a níveis basais. Isto favorece o funcionamento do corpo lúteo e os crescimentos foliculares incompletos, havendo atresia (KOLB, 1987). O corpo lúteo pode permanecer até o fim da gestação, se houver cruzamento e fecundação, ou sofrer luteólise por ação da prostaglandina (TONIOLLO; VICENTE, 1993).

O anestro, que dura de um a seis meses (média de 125 dias) caracteriza-se, em termos de comportamento, pela inatividade sexual. Há liberação suficiente de gonadotrofinas, mas baixa responsividade dos ovários às mesmas neste período (OLIVEIRA, E. et al., 2003; DIAGONE, 2005). Nesta fase do ciclo o útero encontra-se em processo de involução após os efeitos de uma gestação ou pseudogestação, havendo completa involução aos 120 dias no ciclo sem gestação e aos 140 dias no ciclo com gestação (KOLB, 1987; MIALOT, 1988).

As concentrações de estradiol e progesterona encontram-se basais no início e meio do anestro, havendo elevação do estradiol no final do mesmo (OLIVEIRA, E. et al., 2003). Com a conseqüente diminuição da síntese de progesterona, a ação inibidora sobre o hipotálamo também se reduz, havendo formação de FSH e estímulo para nova maturação folicular (LITWACK; SCHMIDT, 1998).

A glândula mamária apresenta fases cíclicas de proliferação, diferenciação e regressão, acompanhando os ciclos estrais e os períodos de gestação, e em contraste à maioria dos órgãos que geralmente completam sua morfogênese durante as fases embrionária e juvenil (VAN GARDEREN; SCHALKEN, 2002).

A proliferação do tecido glandular inicia-se com a maturidade sexual, havendo participação de estrogênio, além de prolactina e hormônio do crescimento (GH). Atribui-se um caráter mitogênico à progesterona, havendo maior índice de mitoses durante a fase luteal do ciclo. Durante a gestação, o tecido mamário sofre

diferenciação lóbulo-alveolar dependente de progesterona. A espécie canina, entretanto, não requer gestação para que haja total diferenciação do tecido glandular mamário em tecido secretório túbulo alveolar. Após o parto ou no início da fase de anestro, o tecido mamário involui por apoptose, consistindo a fase de regressão (VAN GARDEREN; SCHALKEN, 2002).

## 2.2. CARCINOGENESE HORMONAL

O conceito da influência hormonal no tumor de mama em mulheres foi primeiramente descrito por Cooper em 1836, o qual observou que os tumores variavam em tamanho durante o ciclo menstrual, apresentando tamanho macroscópico reduzido no início do ciclo e na menopausa. Em 1896, Beatson observou remissão dos tumores mamários em mulheres submetidas a ovariectomia (FONSECA; DALECK, 2000).

A incidência de tumores mamários malignos e benignos, na cadela, aumenta com a expectativa de vida e com a utilização continuada de progestágenos e se reduz com a ovariectomia em animais jovens (RUTTEMAN et al., 2001; OLIVEIRA, 2007a). O risco de desenvolvimento de neoplasias mamárias em cadelas castradas antes do primeiro ciclo estral é de 0,5% (MORRISON, 1998; FONSECA; DALECK, 2000; OLIVEIRA, L. et al., 2003; VAN GOETHEM et al, 2006), embora alguns autores relatem risco de 0,05% (WITHROW, 2007; QUEIROGA; LOPES, 2002; FOSSUM et al., 2002); após o primeiro estro eleva-se para 8%, e é de aproximadamente 26% quando a castração ocorre após o segundo estro (WITHROW, 2007; MORRISON, 1998; FONSECA; DALECK, 2000; QUEIROGA; LOPES, 2002; FOSSUM et al., 2002; OLIVEIRA, L. et al., 2003; VAN GOETHEM et al, 2006). Além disso, observa-se que cães machos com hiperestrogenismo decorrente de sertolioma também podem apresentar neoplasias mamárias (MEUTEN, 2002).

Postula-se que na carcinogênese hormonal, diferentemente daquela induzida por vírus ou agentes químicos, a proliferação celular não necessite de um agente iniciador específico (CASSALI, 2004). Acredita-se que os hormônios ajam como promotores e não iniciadores no desenvolvimento da neoplasia, devido ao longo período de tempo necessário para a manifestação de tumor de mama em animais submetidos à terapia hormonal (FONSECA; DALECK, 2000). Os hormônios induzem

proliferação celular com conseqüentes mutações genéticas que darão origem à célula neoplásica (HENDERSON; FEIGELSON, 2000; MEUTEN, 2002). Para Carreño e colaboradores (1999), a participação dos hormônios na carcinogênese se restringe à proliferação das células já transformadas por outros carcinógenos.

Os genes específicos envolvidos na progressão das neoplasias hormônio-dependentes permanecem desconhecidos, contudo, acredita-se que os oncogenes, os genes supressores tumorais e os genes do reparo do DNA estejam envolvidos na carcinogênese hormonal, principalmente naquela induzida pelos esteróides sexuais (HEDERSON; FEIGELSON, 2000).

O risco de desenvolvimento de neoplasias malignas tem sido observado na administração contínua e em altas doses de estrógeno associado a progesterona (MORRISON, 1998; RUTTEMAN et al., 2001). Os hormônios esteróides, progesterona e estradiol, de origem endógena ou exógena provocam, ao ligarem-se em seus respectivos receptores, uma variedade de respostas fisiológicas nos tecidos-alvo (MARTIN, 2005).

O estrógeno e a progesterona agem sinergicamente em várias funções fisiológicas incluindo o crescimento de glândulas uterinas e mamárias (HAFEZ et al., 2000). No tecido mamário, o estrógeno tem importante função na morfogênese ductal, e a progesterona no desenvolvimento lóbulo-alveolar (LAMOTE et al., 2004).

Um papel importante atribuído à progesterona envolve a regulação do crescimento, desenvolvimento e funcionamento dos tecidos do sistema reprodutor feminino pela estimulação ou inibição de genes específicos. Na cadela, um gene alvo da progesterona na glândula mamária é o gene do hormônio do crescimento (GH) (LEEuwEN et al, 2000; VAN GARDEREN; SCHALKEN, 2002), atuando como fator de crescimento local e contribuindo para a proliferação e diferenciação da glândula mamária durante a fase luteal e na maturação final da glândula durante a gestação (LEEuwEN et al, 2000).

Estudos demonstram que todas as células produtoras de GH apresentam receptores para progesterona (LEEuwEN et al, 2000). A expressão do gene para o GH, demonstrado ser idêntico ao da glândula pituitária por análise por Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), ocorre em tecido mamário normal, hiperplásico e neoplásico do cão (MOL et al, 1995), acreditando-se que sua atividade de proliferação celular seja responsável por aumentar a suscetibilidade da glândula mamária à transformação neoplásica (SELMAN, et al., 1994; LEEuwEN et al, 2000).

### 2.3. RECEPTORES HORMONAIIS NOS PROCESSOS NEOPLÁSICOS

Receptores para estrógeno, progesterona, andrógenos, prolactina e para fatores de crescimento já foram demonstrados nos tumores de mama de cadelas, havendo também a coexistência destes numa mesma neoplasia (MEUTEN, 2002).

Aproximadamente 80% dos tumores e 95% dos tecidos mamários normais apresentam concentrações detectáveis de receptores para estrógenos (KUIPER et al., 1998), progesterona, ou ambos. A presença de receptores para estrógeno no citoplasma de células tumorais é sinal claro da dependência hormonal dessas neoplasias, e a presença simultânea de ambos, considerado como marcador da ação estrogênica, reforça ainda mais essa dependência (FONSECA; DALECK, 2000).

Estrógeno e progesterona atravessam a membrana celular por processo passivo e ligam-se aos receptores proteicos específicos no citoplasma da célula tumoral. Subseqüentemente, o complexo esteróide-receptor se move em direção ao núcleo, onde se liga à cromatina, promovendo aumento na síntese de RNA mensageiro, de RNA ribossômico e síntese proteica, que irá alterar a função celular. Outras atividades sintéticas induzidas incluem a produção de receptores citoplasmáticos adicionais, e possivelmente a indução de receptores para progesterona (FONSECA; DALECK, 2000). O estrogênio indiretamente estimula a formação da arquitetura lóbulo-alveolar, por ação da progesterona, que induz a expressão de receptor para progesterona (LAMOTE et al., 2004).

O aumento na concentração dos receptores de estrógeno é paralelo ao aumento da concentração plasmática e tecidual de estradiol, e estes, por sua vez são inversamente relacionados ao nível plasmático de progesterona (MARTIN, 2005). Em contrapartida, o nível plasmático de progesterona influencia os níveis de receptores de estrógeno. A progesterona deve fazer o tecido menos responsivo aos estrógenos ovarianos (HENRICKS; HARRIS, 1978).

Apenas uma parte das neoplasias malignas, entretanto, apresentam esses receptores e em menores concentrações (CASSALI, 2000; GERALDES et al., 2000), havendo expressão reduzida dos genes que os codificam (FONSECA; DALECK, 2000; LEEUWEN et al, 2000; DE LAS MULAS et al., 2004). Com a progressão do tumor e aumento da malignidade ocorre redução da dependência hormonal e maior

autonomia das células neoplásicas (GERALDES et al., 2000). Nieto e colaboradores (2000) investigaram 98 tecidos mamários neoplásicos, associando a expressão de receptores para estrógenos a fatores clínicos e patológicos. Tumores malignos apresentaram menor expressão que tumores benignos, havendo redução significativa na imunexpressão com o tamanho do tumor, ulceração cutânea, envolvimento de linfonodos e ocorrência de metástases.

Quando as neoplasias são induzidas por hormônios esteróides, geralmente, tornam-se dependentes de altos níveis desses hormônios para sua multiplicação, sendo a fase de dependência do tumor. Finalmente, todos os tumores cuja indução tenha ocorrido através de suporte hormonal, tendem a tornar-se autônomos, sendo a fase final comum aos tumores hormônio-dependentes. Quando essa fase ocorre, já houve perda das características de diferenciação celular da linhagem de origem e, morfológicamente, as células tumorais tornam-se indiferenciadas (NERUKAR et al., 1990; FONSECA; DALECK, 2000).

No câncer de mama humano, a imunomarcagem de receptores para estrógeno e progesterona auxilia na escolha do tratamento (CASSALI, 2004). As chances de sucesso também estão relacionadas com o diagnóstico precoce, já que as neoplasias decorrentes dos desequilíbrios hormonais, na sua fase inicial, ainda são hormônio-dependentes com melhor prognóstico em comparação àquelas que já adquiriram independência hormonal (NORMAN; LITWACK, 1997).

Neoplasias que apresentam positividade para ambos os receptores, estrógeno e progesterona, exibem maior probabilidade de resposta à terapia anti-estrogênica do que as neoplasias que são negativas para estes receptores. O tratamento efetivo pode ser baseado na compreensão das causas de um determinado câncer. Considerando, por exemplo, que o estrógeno pode atuar como promotor natural em câncer de mama, utiliza-se em muitos pacientes humanos o tratamento com antagonistas de estrógeno, seja na prevenção ou para retardar a recorrência da doença (CARVALHOSA, 2001).

Apesar da frequência elevada das neoplasias hormônio-dependentes nos animais, seu tratamento com hormônios antagonistas e fármacos anti-hormonais, bem como a identificação imunohistoquímica de receptores hormonais nas neoplasias não fazem parte da rotina dos hospitais veterinários (FERREIRA et al., 2003; CASSALI, 2004; DE LAS MULAS et al., 2005). Em cadelas, não existem, até o presente momento, dados suficientes que comprovem a eficácia dos antagonistas de

estrogênio para o tratamento dos tumores mamários, devendo-se considerar, ainda, os efeitos colaterais da ação estrogênica como piometra, hiperplasia vaginal, incontinência urinária e alopecia parcial (FONSECA; DALECK, 2000; QUEIROGA; LOPES, 2002).

#### 2.4. FATORES DE RISCO E PROTEÇÃO À NEOPLASIA MAMÁRIA

O possível papel da glândula pituitária no tumor de mama canino também tem recebido atenção sugerindo a elevação dos níveis de prolactina em cães portadores dessa neoplasia (GOBELLO et al., 2001). Rutteman e colaboradores (2001), entretanto, verificaram que o número de receptores para a prolactina encontrados em tumores mamários benignos não foi superior ao encontrado em tecidos normais, e apenas 30% dos tumores malignos apresentaram estes receptores.

Embora a prolactina não desempenhe ação direta sobre a proliferação celular da glândula mamária (CLARK; SOUTHERLAND, 1990; FUJIMOTO et al., 1997), acredita-se que estimule o crescimento do tumor através da sensibilização celular aos efeitos do estrógeno, promovendo aumento no número de receptores; sugerindo-se que tanto o estrógeno quanto a prolactina sejam necessários ao crescimento de tumores mamários (FONSECA; DALECK, 2000).

Em condições normais, a prolactina aumenta a partir do trigésimo dia do diestro, agindo tanto sobre a preparação das glândulas mamárias, como fator luteotrófico. É ainda responsável pela progressão da secreção láctea intra-acinar para a intracanalicular e pelo desencadeamento do comportamento materno canino. Sabe-se que o hormônio do crescimento e a prolactina são essenciais para a mamogênese e que a secreção desses hormônios é influenciada pela concentração sérica de progesterona, que induz importantes modificações na glândula mamária (MARTINS; LOPES, 2005).

Uma alteração que se acredita aumentar as chances de desenvolvimento de neoplasia mamária (OLIVEIRA, E. et al., 2003) e que apresenta a prolactina em um papel central é a pseudociese, que é uma síndrome observada em cadelas não gestantes, seis a 14 semanas após o estro, caracterizada por sinais clínicos de mimetização dos comportamentos pré, peri e pós-parto (GOBELLO et al., 2001). Trata-se de uma alteração de cadelas não prenhes e que se encontram na fase de

diestro do ciclo estral. Descrita por alguns autores como uma manifestação fisiológica, sugere-se que a pseudociese seja uma característica evolutiva herdada pelo cão doméstico, que em matilha mostrava-se vantajosa, permitindo que a fêmea dominante fosse capaz de caçar enquanto seus filhotes eram amamentados por outras fêmeas do grupo (MARTINS; LOPES, 2005).

O desencadeamento da pseudociese pode ser atribuído ao aumento nas concentrações e/ou na sensibilidade individual à prolactina, associadas a um declínio mais rápido que o normal dos níveis séricos de progesterona. (OLIVEIRA, E. et al., 2003; MARTINS; LOPES, 2005; TSUTSUI et al., 2007) Em um estudo envolvendo 35 cadelas com sinais de pseudociese, Tsutsui e colaboradores (2007) identificaram elevadas concentrações plasmáticas de prolactina em todos os animais, entretanto o declínio na concentração de progesterona não se revelou como um pré-requisito em todos os casos. A etiopatogenia da pseudociese não está completamente esclarecida, mas acredita-se que a prolactina seja o principal fator endócrino controlando o processo, havendo a participação de outros hormônios em sua manutenção (GOBELLO et al., 2001).

Há algumas décadas, sugere-se que fatores inerentes à vida reprodutiva das cadelas possam estar relacionados ao desenvolvimento de neoplasia mamária. Acredita-se que distúrbios do ciclo estral, como ocorrência de pseudociese e irregularidades do ciclo, possam ser considerados como fatores de risco ao desenvolvimento das neoplasias mamárias. Popularmente, há a crença de que animais que não reproduzem tendem a desenvolver tumores mamários e outros distúrbios reprodutivos, sendo considerados como fatores de proteção (MEIER, 1962; MOULTON, 1990; YAMAGAMI et al., 2006). Não há, até o momento, evidências conclusivas desta correlação (DALECK et al., 1998).

Nieto e colaboradores (2000) identificaram que a expressão de receptores para estrogênio foi elevada em fêmeas não castradas e em fêmeas com histórico prévio de pseudociese apresentando tumores malignos, sugerindo que um possível efeito benéfico da pseudociese nesses animais. Dentre as 85 cadelas apresentando neoplasia mamária em um estudo realizado por Oliveira L. e colaboradores (2003), a pseudociese foi relatada em 48% das cadelas, havendo uma taxa elevada de malignidade, compreendendo 72,3% desses animais.

Neste mesmo estudo, quase a totalidade das cadelas analisadas não foi castrada antes do diagnóstico do tumor de mama, além disso, não houve registro de

neoplasias em cadelas castradas antes da puberdade. Quanto ao número de partos, 48% das cadelas com tumor de mama foram nulíparas, e dentre as cadelas que tiveram gestações, 48,7% foram multíparas.

De Las Mulas e colaboradores (2005) não verificaram associação entre a expressão imunohistoquímica de receptores para estrogênio ou progesterona e a idade dos animais, índice de cruzamentos e partos, tratamento hormonal para contracepção e histórico de pseudociese.

## 2.5. MÉTODOS ANTICONCEPCIONAIS

Os hormônios esteróides responsáveis pela carcinogênese podem ser exógenos, como na administração de anticoncepcionais, ou endógenos, podendo ser oriundos de enfermidades reprodutivas (OLIVEIRA, E. et al., 2003).

Vários hormônios esteróides têm a capacidade de suprimir a atividade ovariana cíclica em cadelas, entre eles os esteróides naturais progesterona e testosterona, além de uma variedade de esteróides sintéticos, tais como acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de melengestrol, proligestona e miborelone. A redução da atividade ovariana envolve a supressão da secreção de hormônios gonadotróficos (OLIVEIRA, E. et al., 2003).

A administração prolongada destes progestágenos tende a resultar em hiperplasia endometrial cística e infecção uterina subsequente (STONE, 1998; CARMINA; LOBO, 2004), além de atrofia endometrial. Em mulheres, verificam-se atrofias em endométrio por inibição ovariana devido idade ou uso de medicamentos (DÓTTAVIANO, 2003). Estudos verificaram atrofia cística em 46,6% das mulheres tratadas com substâncias anti-estrogênicas, sendo a principal alteração endometrial (PAIVA et al., 1995), e em 90% das mulheres tratadas com acetato medroxiprogesterona injetável como anticoncepcional por um período de até cinco anos (FEITOSA et al., 2002).

Acredita-se que essa administração prolongada de anticoncepcionais também possa estar envolvida no desenvolvimento de tumores mamários (OLIVEIRA, E. et al., 2003). Ao estimular a síntese de hormônio do crescimento na glândula mamária com proliferação lóbulo-alveolar e conseqüente hiperplasia de elementos

mioepiteliais e secretórios, pode induzir a formação de nódulos benignos em animais jovens (MOL et al., 1997; RUTTEMAN et al., 2001; MEUTEN, 2002).

Em estudo clínico e experimental, Giles e colaboradores (1978) demonstraram que 66% dos cães de raça Beagle que receberam contraceptivos contendo compostos à base de progesterona e estrógenos, durante cinco a sete anos, desenvolveram nódulos mamários, dos quais 95% eram benignos. De Bosschere e colaboradores (2002), também demonstraram indução de alterações histopatológicas compatíveis com hiperplasia endometrial cística, após 24 semanas de tratamento com acetato de medroxiprogesterona.

Segundo Oliveira L. e colaboradores (2003), o uso de progestágeno provoca aumento leve, mas significativo, nos tumores de mama, agindo mais sobre o crescimento de lesões subclínicas do que sobre a formação de novas lesões. Em seu estudo, apenas 23,8% das cadelas com tumor de mama receberam mais do que três aplicações de progestágenos, havendo maior ocorrência de tumores benignos.

## 2.6. CLASSIFICAÇÃO ANATOMOPATOLÓGICA DAS NEOPLASIAS MAMÁRIAS

Embora os métodos de classificação dos tumores mamários caninos apresentem variações consideráveis (MOULTON, 1990; WITHROW, 2007), há concordância em classificá-los em adenomas, carcinomas e tumores mistos benignos ou malignos (MOULTON, 1990). Atualmente, a classificação mais adotada é a descrita pela Organização Mundial de Saúde (MISDORP et al., 1999).

Os tumores mamários ocorrem como massas únicas ou múltiplas no interior das glândulas mamárias, com tamanho variando desde pequenos nódulos de alguns milímetros a tumorações com diâmetros superiores a 15 centímetros. Podem acometer qualquer glândula mamária, havendo predomínio nas glândulas inguinais (QUEIROGA; LOPES, 2002), por estarem sujeitas a maiores estímulos hormonais e a traumas pela movimentação dos membros pélvicos (DALECK et al., 1998).

Oliveira L. e colaboradores (2003) evidenciaram em seu estudo presença de nódulos tumorais múltiplos em 77,6% das cadelas analisadas, e com diâmetro máximo menor que 5 cm em 34,5% dos casos, entre 5 e 10 cm em 44,2% dos casos, entre 11 e 15 cm em 17,2% dos casos, e 3,5% demonstraram-se maiores que 15cm.

Os adenomas, neoplasias epiteliais benignas, podem ser intraductais, originando-se dos grandes ductos mamários e dos ductulos interlobulares; ou tubulares, tendo origem nos ácinos mamários ou nos pequenos ductulos intralobulares. Os adenomas intraductais geralmente são múltiplos, irregularmente nodulares, com até um centímetro de diâmetro, apresentando-se, microscopicamente, como massas papilíferas ou polipóides bem organizadas, habitualmente revestidas por uma camada simples de células epiteliais cubóides. Os adenomas tubulares ou lobulares, por sua vez, são bem circunscritos e sólidos, podendo conter cistos disseminados, estando as células neoplásicas, microscopicamente, dispostas em ácinos compactados e bem diferenciados, com dimensões variáveis, ou em túbulos alongados, ocasionalmente apresentando ramificações (MOULTON, 1990; JONES et al., 1997).

Os adenocarcinomas, neoplasias epiteliais malignas, originam-se de células epiteliais dos ductos mamários maiores, ductos interlobulares, ductulos intralobulares e alvéolos, ocorrendo em três padrões de proliferação: acinar, tubular e papilífero. Em relação aos adenomas, as células tumorais são mais pleomórficas e anaplásicas, podendo haver invasão do estroma e dos linfáticos. Os adenocarcinomas podem ser considerados como complexos se apresentarem uma proliferação concomitante de células mioepiteliais circundadas por uma matriz condromucínica. Estando esta característica ausente são considerados como simples. Se os túbulos neoplásicos apresentam-se císticos o tumor é caracterizado como um cistadenocarcinoma, ou simplesmente adenocarcinoma cístico (JONES et al., 1997).

Outras possíveis classificações para carcinomas incluem: adenocarcinoma cirroso, que pode apresentar-se tubular ou papilífero, com proliferação fibroplástica que se diferencia num tecido conjuntivo colagenoso denso; adenoacantoma, no qual uma parte significativa das células neoplásicas se diferenciaram em células escamosas; carcinoma sólido, que consiste em nódulos sólidos ou folhetos de células epiteliais neoplásicas sem qualquer evidência de padrão tubular, papilífero ou acinar, sendo as células relativamente uniformes quanto a tamanho e forma, e pressupondo-se que possam ter como origem o epitélio ductal ou glandular (JONES et al., 1997; BENJAMIN et al., 1999).

Os mioepiteliomas (carcinomas das células fusiformes), tumores benignos ou malignos, derivam somente de células mioepiteliais da glândula mamária, sendo

constituídos por feixes espirais de células fusiformes sem um padrão lobular, não havendo uma diferenciação glandular ou tubular (JONES et al., 1997).

Havendo uma proliferação neoplásica, tanto de células epiteliais, como mesenquimais com diferenciação dessas últimas células em ilhas de cartilagem, tecido ósseo ou medula hematopoiética, caracteriza-se a tumoração como um tumor misto, podendo ser benigno ou maligno (JONES et al., 1997).

Os sarcomas também podem ser evidenciados na glândula mamária, embora em menor frequência, envolvendo um ou mais tipos de elemento mesenquimatoso. Tem-se como exemplo, os osteossarcomas, condrossarcomas, fibrossarcoma e lipossarcomas (JONES et al., 1997).

Oliveira L. e colaboradores (2003) evidenciaram em 85 biópsias realizadas, lesões malignas em 71,8% dos casos e 28,25% benignas, sendo 25,9% carcinomas, 16,5% adenocarcinomas, 2,3% cistoadenocarcinomas, 22,3% tumores mistos malignos, 4,7% fibrossarcomas, 11,8% adenomas, 5,9% cistoadenomas, 9,4% tumores mistos benignos e 1,2% mioepitelioma benigno. Mais de um tipo histológico de tumor foi identificado em 25,9% das cadelas, e 8,2% dos animais tiveram tumores benigno e maligno ao mesmo tempo. Nunes (2004) evidenciou em seu estudo, maior incidência de tumores mistos malignos (20%), seguido do fibroadenoma (16,7%) e tumor misto benigno (16,7%).

Outros autores relataram maior incidência de carcinoma mamário (DALECK et al., 1998; BENJAMIN et al., 1999), seguido dos tumores mistos (BENJAMIN et al., 1999). Para Moulton (1990), entretanto, 65% dos tumores mamários caninos são tumores mistos benignos e 25% são carcinomas, sendo os demais adenomas, mioepiteliomas e tumores mistos malignos.

## 2.7. PRINCIPAIS ALTERAÇÕES OVARIANAS

Os hormônios envolvidos na carcinogênese, além dos sintetizados em caráter fisiológico, podem ser provenientes de enfermidades reprodutivas, como neoplasias e cistos ovarianos. Estas afecções também podem ser induzidas por distúrbios endócrinos diversos (MALM, 1991).

### 2.7.1. Hiperplasia da rete ovarii e da serosa ovariana

A rete ovarii é geralmente encontrada como túbulos anastomosados revestidos por um epitélio cúbico ou colunar, sendo uma estrutura homóloga a rete testis. Origina-se de células mesonéfricas que migram para a gônada em desenvolvimento embrionário (JIANG et al., 2004).

A rete ovarii aparenta ter um papel secretor e a hiperplasia dessas células pode evoluir para um processo neoplásico (MALM, 1991; JIANG et al., 2004). Na idade avançada, tal estrutura tende a se atrofiar e pode tornar-se sólida, adenomatosa, cística e policística (MALM, 1991).

Microscopicamente, a hiperplasia pode apresentar-se como uma proliferação das células da rete ovarii formando estruturas acinares separadas por um estroma conjuntivo. Nas hiperplasias císticas observam-se dilatações císticas das estruturas acinares (MALM, 1991).

A hiperplasia de serosa ovariana está relacionada à atividade proliferativa do epitélio de superfície, que é mantida por toda a vida das cadelas, acentuando-se em idades mais avançadas. Estímulo estrogênico prolongado induz à proliferação papilar da serosa ovariana (MALM, 1991).

Microscopicamente, esta hiperplasia pode revelar-se como proliferação do epitélio de superfície ovariano, formando projeções papilares constituídas por uma ou mais camadas de células cúbicas ou cilíndricas (MALM, 1991).

Malm (1991) evidenciou em seu estudo, ocorrência de hiperplasia da rete ovarii em 70% das cadelas analisadas, com idade variando de um a 17 anos, com apresentação cística em 67,35% destes casos; e hiperplasia de serosa ovariana em 65,71% das cadelas, com idade variando de 1,4 a 17 anos.

### 2.7.2 Neoplasias ovarianas

Algumas neoplasias ovarianas, como os tumores das células da granulosa e disgerminomas, podem possuir atividade hormonal, secretando estrogênio (HORI et al., 2006), progesterona ou testosterona (JONES et al., 1997). Os sinais clínicos podem estar ausentes ou haver quadros de hiperestrogenismo, hiperplasia endometrial, piometra, sinais de masculinização ou neoplasia mamária, dependendo

do hormônio envolvido. (JONES et al., 1997) Diez-Bru e colaboradores (1998) analisaram dez animais apresentando tumores das células estromais dos cordões sexuais e constataram presença de piometra e/ou hiperplasia endometrial cística em todos os casos.

Diddle (1952) analisou 926 casos de tumores das células da granulosa e 263 casos de tumores das células da teca em mulheres, verificando coexistência de tumores ovarianos com tumores uterinos e mamários. Adenocarcinomas endometriais foram evidenciados em 68 mulheres com tumor ovariano, sendo 36 pacientes com tumor de células da teca e 32 pacientes com tumor das células da granulosa. Carcinoma mamário foi diagnosticado em nove mulheres, sendo bilateral em dois casos.

Nos distúrbios de hiperestrogenismo as cadelas podem apresentar alopecia simétrica bilateral, hiperpigmentação cutânea, aumento de volume nas mamas, hipertrofia vulvar, pancitopenia induzida pelo estrogênio e irregularidades do ciclo estral, tais como ciclos irregulares, anestro, estro prolongado, pseudogestação. Alguns animais podem apresentar hiperestrogenismo cutâneo e níveis normais de estrógenos sanguíneos, em função do aumento no número de receptores estrogênicos cutâneos (BOLSON; PACHALY, 2004).

Neoplasias primárias de ovários são pouco freqüentes em cadelas (JONES et al., 1997; BOLSON; PACHALY, 2004) e podem ser classificadas como tumores epiteliais (adenoma, adenocarcinoma), das células germinativas (disgerminoma, teratoma), e das células estromais dos cordões sexuais (tumor das células da granulosa, tecoma, tumor das células intersticiais). Pequenos tumores podem ser encontrados acidentalmente por ocasião de ovariosalpingohisterectomia (BERTAZZOLO et al., 2004; BOLSON; PACHALY, 2004), ou apenas em exame histopatológico. Malm (1991) evidenciou em seu estudo, 25 cadelas apresentando neoplasias ovarianas, sendo um adenoma da rete ovarii, um luteoma, sete tumores epiteliais e 16 tumores de células da granulosa, havendo alterações macroscópicas somente em alguns casos de tumores de célula da granulosa, sem aumento de volume do órgão e com alterações apenas ao corte.

Os tumores epiteliais, adenomas e adenocarcinomas, envolvem aproximadamente 40% dos tumores ovarianos (DIEZ-BRU et al., 1998). Acredita-se que o contato do epitélio germinativo ovariano com o líquido folicular contendo

estrógeno, proveniente da ovulação, atue como fator estimulante desencadeando proliferação (MALM, 1991). O'Shea & Jabara (1967) produziram, experimentalmente, tumores epiteliais em cadelas utilizando tratamentos prolongados com estrógeno, havendo regressão após término das administrações.

Essas neoplasias, em contrapartida, podem causar hiperplasia endometrial cística, metrite e hemorragia vaginal por, ocasionalmente, estimularem o estroma gonádico com concomitante produção de esteróides (MALM, 1991).

Embora aparentemente raras, pela ausência de relatos na literatura, as cadelas podem ser acometidas por lesões neoplásicas ovarianas envolvendo a rete ovarii. Os adenomas da rete ovarii podem originar-se de hiperplasias adenomatosas, sendo de difícil diferenciação. Grandes lesões proliferativas da rete são consideradas como neoplasias (MALM, 1991).

O cistadenoma e o cistadenocarcinoma papilíferos são neoplasias ovarianas epiteliais raras em animais domésticos, exceto em cadelas. Podem ter origem do epitélio superficial, estruturas epiteliais subsuperficiais ou rede ovariana. Os cistadenomas são nodulares com superfícies lisas ou com aspecto de "couve-flor". Microscopicamente, começam como projeções rombudas a papilares de estroma fibrovascular revestido por uma camada simples ou pseudoestratificada de células epiteliais cubóides a colunares, ciliadas e não ciliadas. O cistadenocarcinoma varia macroscopicamente no seu elevado tamanho e por salientar-se, geralmente, da bolsa ovariana e, microscopicamente, por ser invasivo, com índice mitótico mais elevado e por poder formar folhetos e massas sólidas em algumas áreas da tumoração (JONES et al., 1997).

Os tumores de células germinativas, disgerminomas e teratomas, envolvem seis a 12% dos tumores ovarianos em cadelas (DIEZ-BRU et al., 1998). Os disgerminomas, neoplasias derivadas das células germinativas do ovário, podem estar relacionados a sinais clínicos de hiperestrogenismo, sugerindo que um pequeno percentual desses tumores pode apresentar atividade hormonal (JONES et al., 1997).

Os tumores das células da granulosa compreendem 40 a 50% dos tumores ovarianos em cadelas, sendo as neoplasias ovarianas mais comumente encontradas em animais domésticos (DIEZ-BRU et al., 1998). Originam-se dos cordões sexuais e podem produzir estrogênio e/ou progesterona. Geralmente são unilaterais, arredondados, de superfície lisa, podendo ser sólidos, císticos ou policísticos

(JONES et al., 1997; JOHNSTON, 1998; BOLSON; PACHALY, 2004; SILVA et al., 2004). Microscopicamente, as células neoplásicas, semelhantes às células normais da granulosa, proliferam seguindo padrões diversos, como folicular, trabecular ou em folhetos difusos que circundam espaços císticos com dimensões variáveis contendo um líquido claro ou hemorrágico (MALM, 1991; JONES et al., 1997).

Os tecomas diferem-se dos tumores das células da granulosa-teca por serem compostos de células com apenas o fenótipo das células da teca, ocorrendo em menor frequência. Podem apresentar-se como tumores lisos, firmes e compostos de folhetos sólidos de tecido branco, amarelo, ou alaranjado que podem conter áreas de hemorragia e necrose. Microscopicamente, essas neoplasias se compõem de folhetos difusos de células fusiformes arranjadas em feixes entrelaçados. As células neoplásicas podem conter lipídeos em protusões citoplasmáticas polares (JONES et al., 1997).

Os tumores das células intersticiais ou luteomas são neoplasias raras derivadas das chamadas células glandulares intersticiais, sendo geralmente unilaterais e benignos (DIEZ-BRU et al., 1998). Podem estar relacionadas a ciclos estrais irregulares, assim como a estro prolongado, secreção vaginal, hiperplasia endometrial e piometra pela produção de hormônios (MALM, 1991). Apresentam-se como tumores firmes, sólidos, de cor branco-amarelada a alaranjada, com áreas de hemorragia e necrose, tendendo a apresentar-se com superfícies lisas. As células neoplásicas são grandes, poliédricas, com bordas citoplasmáticas eminentes, e com citoplasma eosinofílico abundante, contendo gotículas de lipídios de dimensões variáveis (JONES et al., 1997).

### 2.7.3 Cistos ovarianos

Formações císticas ovarianas são comuns em cadelas e têm sua frequência aumentada com a idade. Podem desenvolver-se a partir de várias estruturas ovarianas diferentes, podendo estar relacionados a distúrbios endócrinos (MALM, 1991). Os cistos foliculares, por exemplo, podem secretar estrogênio num padrão acíclico, havendo sinais de estro persistente ou ninfomania. As fêmeas afetadas podem apresentar hiperplasia endometrial cística, hidrometra ou mucometra (MALM, 1991).

Estes cistos originam-se nos folículos secundários do ovário que não conseguem ovular, que envolvem, ou sofrem luteinização. Acredita-se que a causa seja a não liberação de LH durante o estro, por não reação do hipotálamo ao feedback positivo provocado pelos níveis elevados de estrógenos na circulação durante o início do estro (JONES et al., 1997).

Macroscopicamente, os cistos foliculares podem ser solitários ou numerosos, podendo afetar um ou ambos os ovários. Ao microscópio óptico, apresentam-se revestidos por uma camada simples ou por diversas camadas de células da granulosa com aspecto normal, degeneradas ou parcialmente luteinizadas. Não há presença de óvulo (MALM, 1991; JONES et al., 1997).

Marchevsky (1981) observou a ocorrência de cistos foliculares ovarianos em cadelas portadoras de neoplasia mamária e hiperplasia endometrial cística. Bostock e Owen (1975) esclarecem que estes cistos parecem ser lesões pré-neoplásicas e que freqüentemente em cadelas de meia idade ou idosas estão associados a piometrite.

Quando a liberação de LH é insuficiente para que haja ovulação, mas suficiente para luteinização, desenvolvem-se os cistos luteinizados, principalmente em cadelas nulíparas idosas. Estes cistos não apresentam papila ovulatória que ocorre com a ovulação, sendo revestidos, microscopicamente, por uma ou mais camadas de células da granulosa luteinizadas, e de células da teca-luteína menores e fusiformes (JONES et al., 1997).

Os corpos lúteos císticos, em contrapartida, apresentam papila ovulatória evidente na superfície, além de o tecido lúteo estar habitualmente separado da cavidade cística por uma camada delgada de tecido conjuntivo fibroso (JONES et al., 1997). Resultam de um fechamento precoce do ponto de ruptura do folículo e com conseqüente retenção de fluidos no interior. Aparentemente não há interferência com a fertilidade, podendo haver produção insuficiente de progesterona para manter a gestação (MALM, 1991). Embora seja mais freqüente em vacas (JONES et al., 1997) num estudo com 70 cadelas, foram evidenciados seis casos (8,57%) da lesão, com idade variando de 1,8 a dez anos.

Os cistos paraovarianos, localizados no mesovário ou mesosalpinge, são estruturas simples ou múltiplas, medindo desde milímetros até alguns centímetros de diâmetro, podendo ser confundidos, se em grandes dimensões, com cistos ovarianos propriamente ditos. Microscopicamente, esses cistos podem apresentar-se

revestidos internamente por epitélio cúbico simples externamente por delgada camada de músculo liso envolto por tecido conjuntivo fibroso (MALM, 1991).

Os cistos de inclusão de serosa, geralmente, são pequenos e sem significado clínico. Originam-se de pequenas áreas situadas próximas a locais de ovulação, onde o epitélio sofre tração e fica incrustado no córtex ovariano superficial. Esses ninhos isolados de células mesoteliais a achatadas continuam a secretar e a formar pequenos cistos cheios de um líquido aquoso (JONES et al., 1997).

Outros cistos ovarianos que podem ser evidenciados em cadelas incluem os cistos de estruturas epiteliais subsuperficiais, rede ovariana cística, cistos de túbulos e dutos mesonéfricos e cistos do duto paramesonéfrico (MALM, 1991; JONES et al., 1997).

## 2.8. PRINCIPAIS ALTERAÇÕES UTERINAS

As respostas ou efeitos provocados pelos hormônios estrógeno e progesterona no útero têm efeito acumulativo a cada ciclo estral, e essas respostas podem ser incrementadas se o ovário da cadela estiver sob influência de um cisto, tumor ovariano ou recebendo progesterona exógena (OLIVEIRA, 2007b).

### 2.8.1. Hiperplasia endometrial

Uma alteração reprodutiva freqüente nas cadelas é a hiperplasia endometrial (HE). Sendo geralmente assintomática, esta alteração caracteriza-se por um tecido glandular uterino edematoso, espessado, infiltrado por linfócitos e plasmócitos, podendo apresentar-se cístico, caracterizando uma hiperplasia endometrial cística (HEC) (FOSSUM et al., 2002). Observa-se, sobretudo em animais com mais de seis anos, estando referida a sua ocorrência a uma idade média de 8,5 anos (PAYAN CARREIRA; PIRES, 2005). Está correlacionada a altos níveis de estrógeno e exposição prolongada de progesterona seja endógena ou exógena (BIGLIARDI et al., 2004; OLIVEIRA, 2007b). Tratamentos contraceptivos prolongados, doses elevadas, ou irregularidades nos esquemas de administração são fatores predisponentes (PAYAN CARREIRA; PIRES, 2005).

Embora o início deste distúrbio esteja associado à estimulação da atividade glandular do endométrio induzida pela progesterona, o papel desempenhado pelos estrogênios permanece controverso (PAYAN CARREIRA; PIRES, 2005). Alguns autores apontam para uma possível relação com valores circulantes de progesterona mais baixos do que o normal logo após a ovulação, o que atrasaria a regulação baixa dos receptores para estrogênio (DE BOSSCHERE et al., 2002; PAYAN CARREIRA; PIRES, 2005).

Para Jones e colaboradores (1997) a HEC mediada por estrogênio resulta da estimulação estrogênica não cíclica e prolongada, ou de níveis excessivos circulantes, sendo certas lesões intrínsecas dos ovários as principais fontes do hormônio envolvido na hiperplasia endometrial, como cistos foliculares e tumores das células da granulosa. Há relatos da existência de hiperplasia uterina associada a cistos ovarianos, embora a associação entre estas duas alterações não seja constante e o seu significado controverso (PAYAN CARREIRA; PIRES, 2005). Malm (1991), em seus estudos, observou correlação estatística entre a ocorrência de cisto folicular e HEC.

Segundo De Cock e colaboradores (1997) é possível que a HEC se encontre associada a uma ausência do mecanismo de regulação baixa, progesterona-induzida, dos receptores para os estrogênios, o que permite a responsividade do endométrio a baixos níveis circulantes do hormônio. Em um ciclo estral normal, progesterona induz redução nos receptores estrogênicos no endométrio e o processo de proliferação é cessado (DE BOSSCHERE et al., 2003). Esta regulação baixa do receptor por influência da elevação nas concentrações de progesterona parece falhar em animais com hiperplasia endometrial (VERMEIRSCH et al., 2000b).

Em estudo comparando tecidos uterinos de animais com e sem HEC, verificaram níveis séricos de progesterona mais elevados nos animais com a alteração, além de diferenças importantes quanto a localização e intensidade dos receptores estrogênicos na parede uterina por análise imunohistoquímica. Os resultados descritos ressaltaram que não é apenas a progesterona a responsável pelo desenvolvimento do complexo da hiperplasia endometrial cística, mas uma disfunção dos receptores para esteróides (DE COCK et al., 1997; VERMEIRSCH et al., 2000a; VERMEIRSCH et al., 2000b).

A progesterona também induz alta produção do Fator de crescimento do tipo insulina (IGF-1), que atualmente é aceito como um dos mais importantes fatores de crescimento com forte efeito mitogênico no útero (BIGLIARDI et al., 2004).

Independentemente de sua fonte, são duplos os efeitos da estimulação estrogênica excessiva ou prolongada no útero: hipertrofia do miométrio e hiperplasia do endométrio. O aspecto macroscópico do útero revela a existência de um endométrio espessado, com elevações císticas focais ou generalizadas, podendo conter algum material mucóide. Em estágios mais avançados, o endométrio pode mostrar-se baço e acinzentado, com hemorragia moderada em mucosa uterina e cistos com uma aparência mais opaca (PAYAN CARREIRA; PIRES, 2005).

Microscopicamente, nos estágios iniciais, o estroma endometrial fica edemaciado e freqüentemente apresenta hemorragia focal. As glândulas em todos os níveis aumentam de tamanho e quantidade. Estão presentes numerosas figuras mitóticas, tanto no epitélio glandular como superficial. Quando a estimulação persiste, desaparecem o edema e a hemorragia do estroma, e as glândulas continuam a proliferar, ficando tortuosas e dilatadas. Os lúmens glandulares e a cavidade uterina ficam visivelmente císticos, consistindo em hiperplasia endometrial cística, e distendida por volumes variáveis de secreções, que podem ser de pequeno volume e aquosas (hidrometra) ou viscosas e mucinosas (mucometra) (JONES et al., 1997). Pode haver infiltrado inflamatório confinado à camada superficial, ou estendendo-se à camada basal do endométrio e ao miométrio em casos mais severos (PAYAN CARREIRA; PIRES, 2005).

A lesão pode ser irreversível quando a hiperplasia acompanha-se de um subcrescimento do aspecto basilar das glândulas e do estroma adjacente até o miométrio, habitualmente ao longo dos trajetos dos vasos miometriais, podendo mesmo estender-se até a superfície da serosa, caracterizando um distúrbio conhecido como adenomiose (JONES et al., 1997; PÉREZ-MARÍN et al., 2007).

#### 2.8.2. Hidrometra, mucometra e piometra

A hiperplasia endometrial cística é considerada como um dos fatores predisponentes para que ocorra hidrometra, mucometra e piometra. Estando acompanhada de fluido estéril pode caracterizar uma hidrometra ou mucometra,

dependendo do grau de hidratação da secreção (HAGMAN, 2004). A estimulação exagerada da atividade secretora das glândulas do endométrio é responsável, numa fase inicial, pela produção excessiva de muco que, posteriormente, induz o aparecimento de sinais de inflamação. Esta fase, que pode ser mais ou menos longa, evolui geralmente de forma assintomática (PAYAN CARREIRA; PIRES, 2005; OLIVEIRA, 2007b).

A ruptura dos cistos endometriais, o acúmulo de material mucóide na cavidade uterina e a drenagem prejudicada pela inibição por progesterona da contratilidade miometrial, predispõem à contaminação, observando-se o desenvolvimento de endometrite ou piometra. A contaminação do conteúdo uterino ocorre por via ascendente, após uma fase estrogênica durante a qual se observa a abertura do canal cervical (FOSSUM et al., 2002; PAYAN CARREIRA; PIRES, 2005).

Vários termos, como endometrite crônica, metrite crônica purulenta ou complexo hiperplasia endometrial cística-piometra, têm sido utilizados na literatura para descrever tal condição (WEISS, 2004). Embora alguns autores relatem que a HEC e a piometra sejam alterações independentes, acredita-se que a piometra seja precedida pela HEC em uma fase inicial (DE BOSSCHERE et al., 2003). Oliveira e colaboradores (2007b) evidenciaram algum grau de HEC no exame histopatológico em 100% dos animais acometidos por piometra no estudo.

A piometra corresponde a uma síndrome aguda ou crônica que ocorre, geralmente, na fase de diestro, sendo um processo patológico encontrado freqüentemente em cadelas idosas e intactas, podendo ocorrer em cadelas jovens quando da utilização de hormônios contraceptivos (COGGAN et al., 2004).

É considerada por muitos autores como uma resposta exagerada do útero à estimulação crônica da progesterona durante a fase luteínica do ciclo estral (BIGLIARDI et al., 2004), mas aspectos centrais da etiologia e da patogenia da doença são ainda pouco esclarecidos (HAGMAN, 2004; OLIVEIRA et al., 2008).

Apesar da necessidade de mais estudos, pode-se considerar como um fato, que o desenvolvimento da piometra resulta de um complexo de fatores etiológicos, incluindo influência hormonal no desenvolvimento uterino, a virulência da bactéria infectante, a capacidade do animal em combater a infecção e a sensibilidade individual aos produtos bacterianos e inflamatórios (HAGMAN, 2004; COGGAN et al., 2004).

Acredita-se que as bactérias envolvidas sejam microrganismos oportunistas que ascendem desde a vagina, ou de infecções urinárias, visto que os microrganismos mais comumente isolados da piometra canina são pertencentes à flora vaginal normal, sendo a *Escherichia coli* a bactéria isolada na maioria dos casos de piometra canina (HAGMAN, 2004; WEISS, 2004). Estudos identificaram fatores de virulência em 100% das estirpes de *E. coli* estudadas, demonstrando uma alta frequência deste agente com características de patogenicidade (COGGAN et al., 2004).

Embora a piometra seja uma das desordens endometriais que mais frequentemente acometem as cadelas, pode acarretar sérias injúrias ao paciente podendo ser letal (HAGMAN, 2004; OLIVEIRA et al., 2008).

Cadelas com piometra classicamente são apresentadas na fase de diestro, com histórico de sintomas variados associados ao sistema genital e extra-genital. Se a cérvix se encontrar aberta há descarga vaginal purulenta ou muco-purulenta. Estando a cérvix fechada há um maior acúmulo de conteúdo purulento no interior do útero, com uma maior distensão abdominal e risco de ruptura uterina (HAGMAN, 2004; WEISS, 2004). Alguns animais podem não apresentar sinais evidentes da doença e ainda não demonstrarem leucocitose nos exames hematológicos devido cronicidade (ETTINGER, 2005).

Histologicamente, a luz uterina demonstra-se preenchida por neutrófilos, debris celulares, muco e colônias bacterianas gram-negativas, constituindo o material muco-purulento observado macroscopicamente. O epitélio superficial apresenta proliferação excessiva, dando origem a estruturas císticas multiloculares revestidas por células epiteliais cilíndricas e cordões fibrovasculares. Os espaços císticos apresentam-se preenchidos por exsudato celular inflamatório, assim como o estroma edematoso apresenta-se infiltrado por número variado de células inflamatórias, incluindo neutrófilos, macrófagos, linfócitos e plasmócitos (DE BOSSCHERE et al., 2003).

O tratamento para a piometra deve ser instituído com urgência, pois há risco de septicemia, devido às endotoxinas bacterianas, além do risco de ruptura uterina (INUI et al., 1999; HAGMAN, 2004; GAY et al., 2005; BASSO et al., 2007). A cirurgia é o tratamento mais eficiente, seguro e o único que permite êxito duradouro, havendo altas taxas de óbito e recorrência ao realizar-se tratamento clínico (FERREIRA e LOPES, 2000; HAGMAN, 2004; OLIVEIRA et al., 2008).

### 2.8.3. Neoplasias uterinas

Quanto às neoplasias uterinas, os leiomiomas constituem as neoplasias mais comuns, embora pouco freqüentes, dos animais domésticos. Têm origem nas células musculares lisas do miométrio, apresentando-se como estruturas redondas a ovóides, sendo relativamente bem circunscritas. Na microscopia, consistem de fascículos alongados de células musculares lisas bem diferenciadas que formam uma massa expansiva bem circunscrita, não invasiva. A variante maligna, o leiomiossarcoma, apresenta, com freqüência, as células neoplásicas intensamente pleomórficas, com elevado índice mitótico, entretanto, assim como o adenocarcinoma endometrial, é raro em cadelas (JONES et al., 1997).

Segundo Malm (1991), os leiomiomas parecem ser enfermidades hormônio dependentes, tendo o estrógeno como fonte estimuladora. Em seu estudo, a cadela apresentando tal neoplasia apresentava concomitantemente um tumor de células da granulosa em um dos ovários.

## 2.9. MASTECTOMIA ASSOCIADA A OVARIOSALPINGOHISTERECTOMIA

O tratamento de eleição para os tumores mamários caninos, exceto para o carcinoma inflamatório, é a excisão cirúrgica. A mastectomia pode, também, vir acompanhada por tratamento quimioterápico, ou em alguns casos, ser substituída por este, como na existência de metástases. A seleção da melhor abordagem cirúrgica depende do número, localização na cadeia mamária e das características das massas tumorais (tamanho, aderência, ulceração), além do exame citológico e do estado clínico do paciente. Não há estudos que confirmem o benefício de uma cirurgia radical em relação à mastectomia simples, desde que as margens de segurança sejam respeitadas (FOSSUM, 2002; QUEIROGA; LOPES, 2002).

A importância da ovariosalpingohisterectomia (OSH) como terapia adjuvante para o tumor de mama ainda não está esclarecida. Inicialmente pensava-se que a castração das cadelas com tumores promoveria regressão dos mesmos, pela remoção da influência estrogênica. Em estudo realizado por Ostov et al. (1972), as cadelas portadoras de neoplasias mamárias, submetidas à ovariectomia e mastectomia apresentaram maior taxa de sobrevivência quando comparadas àquelas,

com tumores semelhantes, que foram tratadas somente com a mastectomia. Porém, estudos mais recentes têm demonstrado que a OSH realizada no momento da remoção do tumor não tem efeito protetor sobre o aparecimento de novos nódulos ou sobre a taxa de sobrevivência (YAMAGAMI et al., 1996; FONSECA; DALECK, 2000; VAN GOETHEM et al, 2006).

Segundo Withrow (2007) a determinação hormonal, no momento em que o tumor é apresentado ao clínico, não indica relação de causa e efeito, devido ao tempo decorrido entre o aparecimento do tumor e o desenvolvimento clínico atual. Bernstedt & Ross (1993) avaliaram os níveis séricos e urinários de estrógeno em pacientes com tumor de mama e naqueles sem lesões aparentes, não encontrando diferenças consistentes entre os dois grupos. Entretanto, Illera e colaboradores (2006) encontraram concentrações mais elevadas de estradiol em tumores mamários malignos que em glândulas mamárias normais ao analisarem amostras teciduais homogeneizadas.

A opinião dos profissionais veterinários permanece dividida quanto à realização da OSH após o diagnóstico do tumor possuir alguma influência sobre o crescimento e progressão do mesmo ou sobre o desenvolvimento de tumores em outras glândulas (FONSECA; DALECK, 2000). Entretanto, a OSH é indicada como tratamento e prevenção de tumores e cistos ovarianos, hiperplasia endometrial cística, mucometra, hidrometra, piometra, tumores uterinos, distúrbios envolvendo hormônios sexuais (QUEIROGA; LOPES, 2002; VAN GOETHEM et al, 2006), sendo estas afecções, muitas vezes, detectadas em OSH eletivas (MCAFEE, 1977).

### 3 METODOLOGIA

Estudo registrado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Animal sob o número 0054-08.

#### 3.1 SELEÇÃO DOS ANIMAIS

Foram selecionadas 66 fêmeas caninas inteiras, no estado do Rio de Janeiro, em clínicas particulares e instituições públicas, sendo a maioria proveniente do atendimento clínico-cirúrgico do Hospital Veterinário Professor Firmino Mársico Filho, da Universidade Federal Fluminense.

Os critérios de inclusão para a seleção dos animais foram: serem cadelas inteiras sem distinção quanto à raça, possuir idade superior a cinco anos, apresentar histórico reprodutivo conhecido pelo proprietário responsável, e não apresentar sinais clínicos de alterações em sistema reprodutor que indicassem a ovariosalpingohisterectomia.

As fêmeas foram divididas em dois grupos, sendo:

Grupo I - 36 fêmeas caninas inteiras portadoras de neoplasia mamária;

Grupo II - 30 fêmeas caninas inteiras sem nódulos mamários palpáveis.

#### 3.2 AVALIAÇÃO CLÍNICO-CIRÚRGICA PRÉ-OPERATÓRIA

Para avaliação do risco cirúrgico preconizou-se realização de exames clínicos e complementares, incluindo: hemograma completo, bioquímica sérica (avaliação renal, hepática e glicemia), exames radiográficos de região torácica nas posições

lateral direita, lateral esquerda e ventro-dorsal, eletrocardiograma, e ultra-sonografia abdominal.

Os animais apresentando nódulos mamários (grupo I) foram submetidos a exame citológico das tumorações para confirmação de serem as lesões, realmente, sugestivas de neoplasia mamária.

### 3.3 AVALIAÇÃO DO HISTÓRICO REPRODUTIVO

O histórico reprodutivo dos animais do grupo II foi avaliado através de questionário respondido pelo proprietário responsável, contendo informações sobre a data do último cio, regularidade do ciclo estral, ocorrência de pseudociese, administração de medicamento contraceptivo, ocorrência de cruzamentos, frequência e datas das gestações, e ocorrência de anormalidades de cunho reprodutivo (Anexo 1). Nos animais do grupo I, o questionário apresenta, além do histórico reprodutivo, acréscimo de informações sobre a neoplasia mamária, como surgimento e evolução das tumorações e características evidenciadas no exame clínico (Anexo 2).

### 3.4 PROCEDIMENTO CIRÚRGICO

As cadelas do grupo I foram submetidas a ovariosalpingohisterectomia eletiva, seguida, no mesmo ato cirúrgico de mastectomia radical unilateral ou bilateral, dependendo da localização das tumorações e avaliação clínica-cirúrgica do paciente.

As cadelas do grupo II foram submetidas, apenas, a ovariosalpingohisterectomia eletiva. Em ambos os grupos seguiu-se técnica cirúrgica descrita por Fossum et al (2002).

Buscou-se a realização do procedimento cirúrgico nas fases de diestro ou anestro, para uma maior segurança e como padronização para as alterações uterinas e ovarianas a serem evidenciadas na análise histopatológica. A fase do ciclo estral foi sugerida pela análise do histórico reprodutivo, pelo exame clínico e por citologia vaginal.

Foram empregados protocolos anestesiológicos preconizados por Fantoni & Cortopassi (2002), seguindo seus critérios de determinação da técnica em função do

estado geral do paciente, idade, procedimento cirúrgico, presença de doenças concomitantes, como cardíaca, distúrbios de metabolização e alterações da função renal.

### 3.5 PROCESSAMENTO ANATOMOPATOLÓGICO

As peças cirúrgicas obtidas (ovários e útero nos grupos I e II; e glândulas mamárias no grupo I) foram lavadas em água corrente para a remoção de resíduos orgânicos, com posterior remoção de tecido adiposo adjacente das amostras de útero e ovário.

Os ovários, úteros e glândulas mamárias foram analisados quanto a tamanho, consistência, coloração e aspecto, observando-se superfície externa e ao corte, além de outras alterações macroscópicas.

Após análise macroscópica, as peças cirúrgicas foram fixadas em formol tamponado a 10% por 24 a 48 horas. Fragmentos coletados dos nódulos mamários (animais do grupo I), de ambos os ovários e dos cornos e corpo uterinos, após clivagem, foram reidratados em soluções aquosas alcoólicas de concentrações crescentes, diafanizados em xilol, embebidos e incluídos em parafina histológica. Os cortes de cinco micras foram efetuados em micrótomo para a confecção das lâminas. Foi utilizada coloração de rotina, pelo método de hematoxilina e eosina, e os cortes histológicos foram analisados em microscopia óptica, respeitando-se a descrição histológica recomendada pela Organização Mundial de Saúde (MISDORP et al.,1999). As neoplasias mamárias foram classificadas em animais apresentando diferentes tipos histológicos de acordo com a predominância e maior grau de malignidade.

A confecção e a leitura das lâminas foram realizadas no setor de anatomia patológica da Universidade Federal Fluminense.

### 3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados são apresentados por estatística descritiva, sendo utilizado o teste  $X^2$  (Qui-quadrado) a 5% de probabilidade para realizar estudo de efeito de grupo.

## 4. RESULTADOS

Todos os resultados de histórico reprodutivo e análise histopatológica de ovário, útero e glândula mamária dos animais dos grupos I e II encontram-se disponíveis para consulta no anexo 3.

### 4.1. RESENHA E HISTÓRICO REPRODUTIVO

O estudo envolveu animais de raças de pequeno, médio e grande porte, com um predomínio de cães sem raça definida (SRD), englobando 27,77% dos animais do grupo I, seguida pelas raças Poodle (22,22%) e Cocker Spaniel (16,66%), e 36,60% dos animais do grupo II, seguida pelas raças Poodle (26,60%) e Yorkshire (10,00%).

A idade das cadelas variou de cinco a 13 anos no grupo apresentando neoplasia mamária (Grupo I), com uma média de  $9,08 \pm 2,16$  anos, e de cinco a dez anos no grupo de cadelas sem neoplasia mamária (Grupo II), com uma média de  $6,47 \pm 1,47$  anos.

Dos 36 animais avaliados no grupo I, 72,22% (26) apresentavamaios cios regulares, e 27,77% (10) apresentavamaios cios irregulares quanto à periodicidade. Verificou-se que 55,55% (20) demonstraram sinais de pseudociese, dentre os quais 15,00% (3) apresentaram um episódio, 35,00% (7) apresentaram dois episódios, 20% (4) de três a cinco episódios e 30% (6) apresentaram mais de cinco episódios de pseudociese durante sua vida reprodutiva.

Quanto ao uso de anticoncepcionais, 91,67% (33) dos animais deste grupo nunca sofreram administração de tais medicamentos, e 8,33% (3) foram medicados com anticoncepcionais ao longo de sua vida reprodutiva, com frequências que variaram de seis a dez administrações. Verificou-se, quanto a cruzamentos e

gestações, que 55,55% (20) dos animais cruzaram ao menos uma vez, havendo histórico de gestação em 50% (18) das cadelas. Destas, sete (38,89%) gestaram uma única vez, sete (38,89%) gestaram duas vezes e quatro (22,22%) gestaram três vezes.

Dos 30 animais avaliados no grupo II, 80,00% (24) apresentavam ciclos regulares, e 20,00% (6) apresentavam ciclos irregulares quanto à periodicidade. Verificou-se que 50,00% (15) demonstraram sinais de pseudociese, dentre os quais 40,00% (6) apresentaram um episódio, 13,33% (2) apresentaram dois episódios, 26,67% (4) de três a cinco episódios e 20,00% (3) apresentaram mais de cinco episódios durante sua vida reprodutiva.

O uso de anticoncepcionais foi verificado em 10,00% (3) dos animais, com frequências que variaram de uma a duas administrações, havendo 90,00% (27) das cadelas com nenhum histórico de utilização de tais medicamentos ao longo de sua vida reprodutiva. Verificou-se, quanto a cruzamentos e gestações, que 50,00% (15) dos animais cruzaram ao menos uma vez, havendo histórico de gestação em 46,67% (16) das cadelas. Destas, sete (50,00%) gestaram uma única vez, quatro (28,57%) gestaram duas vezes, uma (7,14%) gestou três vezes, e duas (14,28%) gestaram quatro ou mais vezes (Tabela 1).

Quanto a distúrbios reprodutivos, o grupo I apresentou um animal com histórico de abortamento e um com ocorrência pregressa de corrimento vulvar mucoso, havendo melhora sem investigação diagnóstica e tratamento; ocorrendo o mesmo com o grupo II.

**Tabela 1:** Histórico reprodutivo de cadelas portadoras (grupo I) e isentas (grupo II) de neoplasia mamária, dado em percentuais de ocorrência, no estado do Rio de Janeiro, nos anos de 2007 e 2008.

HISTÓRICO REPRODUTIVO	GRUPO I		GRUPO II	
	SIM	NÃO	SIM	NÃO
Regularidade do ciclo estral	72,22%	27,78%	80,00%	20,00%
Ocorrência de Pseudociese	55,56%	44,44%	50,00%	50,00%
Uso de anticoncepcionais	8,33%	91,67%	10,00%	90,00%
Cruzamento	55,56%	44,44%	50,00%	50,00%
Prenhês	50,00%	50,00%	46,67%	53,33%

Na análise estatística pelo teste  $X^2$  (Qui-quadrado) a 5% de probabilidade, não foi observada diferença significativa das variáveis do histórico reprodutivo entre os grupos.

#### 4.2. NEOPLASIAS MAMÁRIAS

As 36 cadelas apresentando neoplasias mamárias, correspondendo ao grupo I, apresentaram massas únicas ou múltiplas, havendo 36,11% das cadelas com apenas uma tumoração, enquanto as demais apresentaram duas massas tumorais (16,67%), duas a cinco massas (30,55%) ou seis ou mais massas tumorais (13,89%) ao longo das cadeias mamárias.

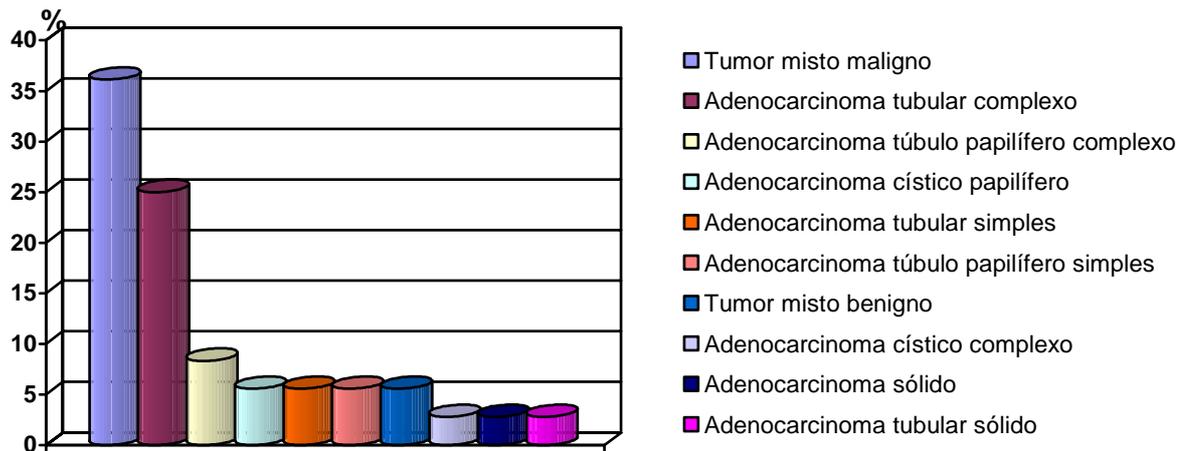
As glândulas mamárias mais acometidas foram as inguinais, envolvendo 30,39% das tumorações, seguidas pelas abdominais craniais com 28,43%, abdominais caudais com 20,59%, torácicas caudais com 11,76% e torácicas craniais correspondendo 8,82% das tumorações.

O tamanho das tumorações variou de micronódulos a massas de 30 cm em seu maior diâmetro, sendo 44,53% das massas inferiores a 0,5 cm, seguidas por 26,05% das massas com diâmetro em seu maior eixo na faixa de 1,0 a 4,9 cm. Considerando a tumoração de maior diâmetro em cada cadela, a maioria apresentou, entretanto, massas entre 1,0 e 4,9 cm (55,88%), havendo 5,88% das cadelas com massas inferiores a 0,5 cm, 11,76% entre 0,5 e 0,9 cm, 20,59% entre 5,0 e 10,0 cm e 5,88% das cadelas apresentaram massas superiores a 10,0 cm.

As tumorações apresentaram-se, predominantemente, como massas circunscritas, de coloração ora brancacenta ora acastanhada a enegrecida, consistência firme e superfície regular. Ao corte, revelaram em alguns casos, presença de cavidades císticas com conteúdo líquido acastanhado a enegrecido, necrose central e tecido cartilaginoso ou ósseo. Algumas amostras apresentaram úlcera cutânea, e variavelmente, aspecto irregular ou consistência macia.

A análise histopatológica dos tumores demonstrou que 94,44% das neoplasias foram consideradas malignas, e apenas 5,56% consideradas benignas. O tumor misto maligno foi a apresentação mais freqüente, envolvendo 36,11% (13) dos animais, seguido do adenocarcinoma tubular complexo com 25% (9), adenocarcinoma túbulo papilífero complexo (Figuras 4-A e 4-B) com 8,33% (3),

adenocarcinoma cístico papilífero com 5,56% (2), adenocarcinoma tubular simples com 5,56% (2), adenocarcinoma túbulo papilífero simples com 5,56% (2), tumor misto benigno com 5,56% (2), adenocarcinoma cístico complexo com 2,78% (1), adenocarcinoma sólido com 2,78% (1) e adenocarcinoma tubular sólido com 2,78% (1) (Figura 1).



**Figura 1:** Gráfico representativo da análise histopatológica de neoplasias mamárias em cadelas do grupo I, no estado do Rio de Janeiro, nos anos de 2007 e 2008.

#### 4.3. ALTERAÇÕES OVARIANAS E UTERINAS

Nesse estudo, verificou-se que 97,22% (35) das cadelas do grupo I apresentaram alterações em útero ou em ovário, havendo apenas uma cadela sem qualquer alteração, enquanto no grupo II, verificou-se que 80% (24) das cadelas revelaram alterações em útero ou ovário. Essa diferença entre os grupos foi significativa na análise estatística pelo teste  $X^2$  (Qui-quadrado) a 5% de probabilidade.

#### 4.3.1. Alterações ovarianas

Foram evidenciadas alterações relevantes em 69,44% (25) das cadelas do grupo I, e em 66,67% (20) das cadelas do grupo II, não sendo observado efeito de grupo na ocorrência de alterações. No grupo I, os animais demonstraram ocorrência de uma (36,11%), duas (22,22%), três (5,56%) ou quatro (5,56%) alterações ovarianas concomitantes; enquanto no grupo II, uma (26,67%), duas (30,00%) ou três (10,00%) alterações puderam ser observadas em um mesmo animal. De um modo geral, foram totalizadas 43 alterações ovarianas no grupo I e 35 alterações no grupo II.

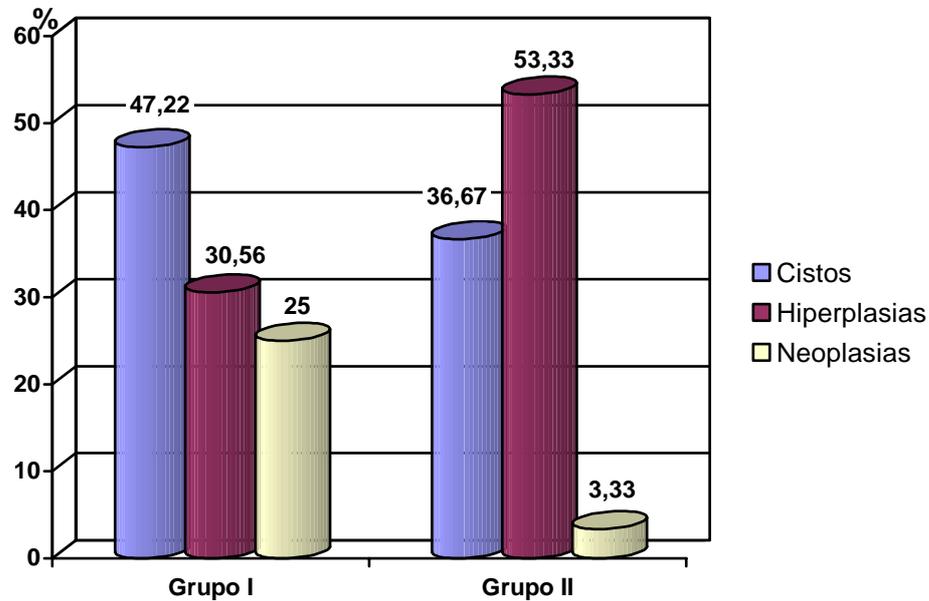
Macroscopicamente, os ovários dos animais do grupo I revelaram-se de tamanhos variando de 1,0 a 2,8 cm nos maiores eixos; superfície plana a irregular, pela presença de folículos, corpos lúteos ou cistos; tonalidade ora acastanhada ora brancacenta, variando em alguns casos para rosácea ou violácea; e consistência firme. Com frequência, foram evidenciados cistos únicos ou múltiplos em ovário ou bolsa ovariana, de tamanho variando de 0,4 a 4,0 cm nos maiores eixos, com conteúdo líquido transparente.

Um ovário analisado revelou-se aumentado de tamanho, medindo 2,8 x 1,9 x 1,8 cm, de tonalidade ora acastanhada ora brancacenta, superfície irregular, de consistência, ao corte, variando de macia a firme, com inúmeros cistos de pequena dimensão e um cisto medindo 4,0 x 3,0 x 1,9 cm, com conteúdo líquido transparente (Figura 4-C). Não foram visualizadas alterações macroscópicas condizentes com tumorações.

No grupo II, os ovários revelaram-se de tamanhos variando de 0,4 a 1,4 cm nos maiores eixos, superfície regular com maior frequência, tonalidade acastanhada, rosácea ou violácea; consistência firme, e presença, em algum casos, de cistos únicos em ovário ou bolsa ovariana, de tamanho variando de 0,4 a 0,6 cm nos maiores eixos, com conteúdo líquido transparente.

Microscopicamente, puderam ser evidenciadas formações císticas, processos hiperplásicos e neoplasias. Os cistos foram visualizados em 47,22% (17) dos animais do grupo I e em 36,67% (11) dos animais do grupo II; as hiperplasias em 30,56% (11) dos animais do grupo I e em 53,33% (16) dos animais do grupo II; e as neoplasias

em 25,00% (9) dos animais do grupo I e em 3,33% (1) dos animais do grupo II (Figura 2).



**Figura 2:** Gráfico representativo da análise histopatológica de amostras ovarianas de cadelas dos grupos I e II, no estado do Rio de Janeiro, nos anos de 2007 e 2008.

Na análise estatística pelo teste  $X^2$  (Qui-quadrado) a 5% de probabilidade, foi observada diferença significativa entre os grupos, apenas quanto às neoplasias ovarianas. Importante ressaltar que não foram evidenciados processos neoplásicos malignos em amostras de ovários das cadelas do grupo II, havendo apenas um caso de neoplasia benigna neste grupo.

A avaliação anatomopatológica determinou dentre as formações císticas a ocorrência de cisto folicular, cisto de inclusão de serosa (Figura 4-D), corpo lúteo cístico e cisto paraovariano; dentre as hiperplasias, a hiperplasia de serosa e a hiperplasia de rete ovarii; e dentre as neoplasias, adenoma e adenocarcinoma de ovário, adenoma de rete ovarii, cistadenocarcinoma papilífero, luteoma e tumor de células da granulosa-teca (Figura 5). Os diagnósticos histopatológicos de cistos ovarianos foram sugeridos a partir da análise macro e microscópica, e as

hiperplasias e os processos neoplásicos, entretanto, não demonstraram alterações macroscópicas significativas (Tabela 2).

**Tabela 2:** Avaliação anatomopatológica de amostras ovarianas de cadelas portadoras (grupo I) e isentas (grupo II) de neoplasia mamária, no estado do Rio de Janeiro, nos anos de 2007 e 2008.

HISTOPATOLOGIA OVARIANA		GRUPO I	GRUPO II
Cisto	Folicular	17,67% (6)	10,00% (3)
	Inclusão de serosa	30,55% (11)	33,33% (10)
	Corpo lúteo cístico	8,33% (3)	3,33% (1)
	Paraovariano	2,77% (1)	-
Hiperplasia	Serosa	17,67% (6)	26,66% (8)
	Rete ovarii	17,67% (6)	40,00% (12)
Neoplasia	Adenoma de ovário	-	3,33% (1)
	Adenoma de rete ovarii	2,77% (1)	-
	Adenocarcinoma de ovário	2,77% (1)	-
	Cistadenocarcinoma papilífero	8,33% (3)	-
	Luteoma	2,77% (1)	-
	Tumor de células da granulosa-teca	11,11% (4)	-

Percentuais e freqüências absolutas em função do número total de animais, havendo alterações associadas em um mesmo indivíduo.

Dentre as alterações, de ambos os grupos, as de maior freqüência foram os cistos de inclusão de serosa, compreendendo 26,92% de todas as alterações, seguidos pelas hiperplasias de rete ovarii (23,08%), hiperplasias de serosa (17,95%) e cistos foliculares (11,54%). Em quatro animais do grupo II, a hiperplasia de rete ovarii demonstrou-se cística, havendo dilatações císticas das estruturas acinares.

A hiperplasia de serosa, presente em seis animais do grupo I, esteve acompanhada de cistos ovarianos em cinco (83,33%) destes animais, sendo cistos de inclusão de serosa (2) ou associação de cisto de inclusão de serosa e cisto folicular (3). Considerando ambos os grupos, 64,29% (9) dos animais apresentando hiperplasia de serosa (14), apresentaram cistos ovarianos, sendo cistos de inclusão de serosa (5) ou associação de cisto de inclusão de serosa e cisto folicular (4).

Os cistos ovarianos, verificados em ambos os grupos num total de 28 animais, estiveram acompanhados de hiperplasia de serosa (9), hiperplasia de rete ovarii (9),

tumor de células da granulosa (2), cistadenocarcinoma papilífero (1), hiperplasia endometrial (2), hiperplasia endometrial cística (17), hidrometra (1) e mucometra (1).

Dos nove animais do grupo I apresentando neoplasia ovariana, seis (66,67%) revelaram presença de hiperplasia endometrial cística em análise histopatológica de útero. Uma cadela (11,11%) com tumor de células da granulosa-teca revelou além da presença de hiperplasia endometrial cística, a ocorrência de irregularidade de ciclo estral, sendo o único animal desse grupo com neoplasia ovariana associada a este distúrbio. O animal do grupo II que revelou neoplasia ovariana benigna apresentou hiperplasia endometrial cística em análise histopatológica de útero e irregularidade de ciclo estral.

As cadelas do grupo I que revelaram neoplasia ovariana apresentaram as seguintes neoplasias mamárias: tumor misto maligno (4), adenocarcinoma tubular complexo (3), adenocarcinoma cístico papilífero (1) e tumor misto benigno (1). Considerando dez diagnósticos de neoplasia ovariana, visto que uma cadela apresentando adenocarcinoma tubular complexo apresentou dois tipos histológicos diferentes de neoplasia ovariana, sendo o tumor de células da granulosa-teca e o adenoma de rete ovarii, as seguintes combinações foram apresentadas: tumor de células da granulosa-teca acompanhado de tumor misto maligno em três casos e adenocarcinoma tubular complexo; cistadenocarcinoma acompanhado de tumor misto maligno, adenocarcinoma tubular complexo e adenocarcinoma cístico papilífero; luteoma acompanhado de adenocarcinoma tubular complexo; adenoma de rete ovarii acompanhado de adenocarcinoma tubular complexo e adenocarcinoma de ovário acompanhado de tumor misto benigno.

#### 4.3.2. Alterações uterinas

Foram evidenciadas alterações relevantes em amostras de útero em 75,00% (27) das cadelas do grupo I, e em 55,33% (16) das cadelas do grupo II, não sendo observada diferença significativa entre os grupos. De um modo geral, foram totalizadas 31 alterações uterinas no grupo I e 18 alterações no grupo II.

Macroscopicamente, as amostras no grupo I revelaram-se de diâmetro variando de 0,5 a 4,0 cm em cornos uterinos; contorno uniforme a irregular, revelando em alguns casos, aspecto saculiforme focal ou generalizado; ao corte, a parede uterina demonstrou-se freqüentemente espessada, estando delgada em

algumas amostras. O endométrio apresentou-se, predominantemente de tonalidade rosácea a amarelada, com hemorragias focais ou disseminadas em casos esparsos e presença freqüente de elevações císticas únicas ou múltiplas, atingindo até 1,3 cm de diâmetro. Conteúdo aquoso acastanhado, mucoso brancacento e purulento, de volumes variáveis puderam ser evidenciados, localizados em um ou ambos os cornos, ou preenchendo saculações focais. Uma amostra revelou presença de tumoração em corpo uterino, medindo 4,5 x 2,5 x 3,0 cm, de consistência firme, contorno irregular, superfície lisa, coloração ora amarelada ora rosácea, de aspecto homogêneo ao corte, sendo caracterizada em análise histopatológica como leiomioma (Figuras 4-E e 4-F).

As amostras no grupo II revelaram-se de diâmetro variando de 0,4 a 1,5 cm em cornos uterinos e com contorno uniforme. Ao corte, a parede uterina revelou-se freqüentemente espessada, e o endométrio de tonalidade rosácea a amarelada, apresentando elevações císticas únicas ou múltiplas em algumas amostras. Apenas um caso revelou saculação focal em corno uterino, com conteúdo mucoso intraluminal.

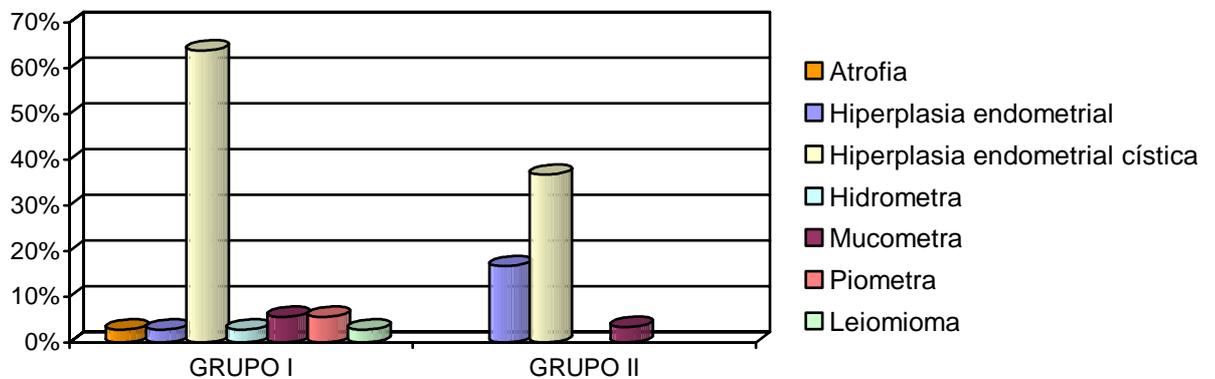
A partir da avaliação macro e microscópica, foi possível classificar as alterações como: atrofia, hiperplasia endometrial (não cística), hiperplasia endometrial cística, hidrometra, mucometra, piometra e leiomioma (Tabela 3).

**Tabela 3:** Avaliação anatomopatológica de amostras uterinas de cadelas portadoras (grupo I) e isentas (grupo II) de neoplasia mamária, no estado do Rio de Janeiro, nos anos de 2007 e 2008.

HISTOPATOLOGIA UTERINA	GRUPO I	GRUPO II
Atrofia	2,78% (1)	-
Hiperplasia endometrial	2,78% (1)	16,67% (5)
Hiperplasia endometrial cística	63,89% (23)	36,67% (11)
Hidrometra	2,78% (1)	-
Mucometra	5,55% (2)	3,33% (1)
Piometra	5,55% (2)	-
Leiomioma	2,78% (1)	-

Percentuais e freqüências absolutas em função do número total de animais, havendo alterações associadas em um mesmo indivíduo.

A avaliação anatomopatológica das alterações uterinas observadas nos animais de ambos os grupos encontra-se representada no gráfico abaixo (Figura 3).

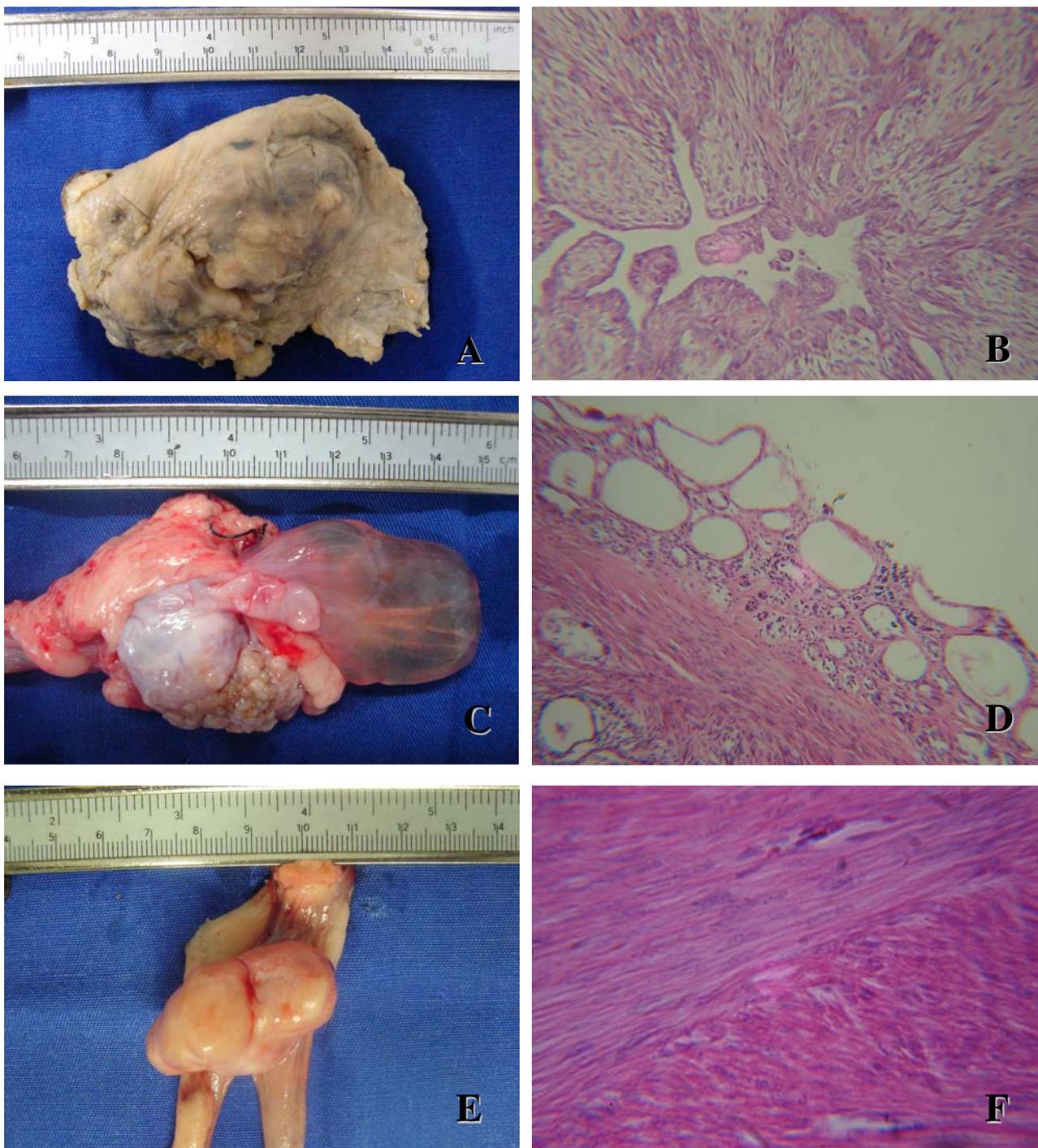


**Figura 3:** Gráfico representativo da análise histopatológica de amostras uterinas de cadelas dos grupos I e II, no estado do Rio de Janeiro, nos anos de 2007 e 2008.

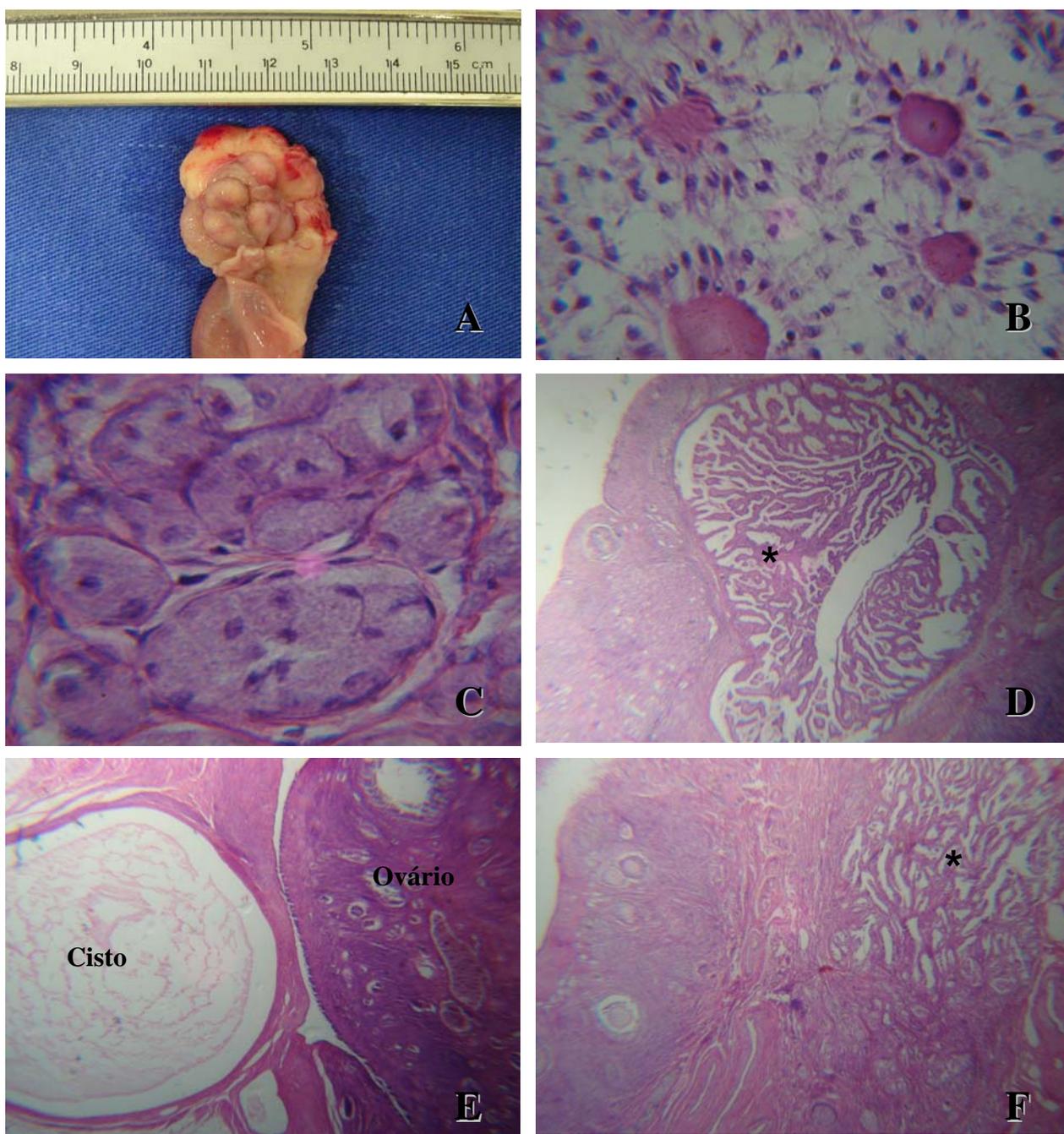
Em análise macroscópica, cinco cadelas do grupo I e uma do grupo II, revelaram endométrio uterino contendo cistos de pequenas dimensões (até 0,5 cm de diâmetro), e em número reduzido, não apresentando, entretanto, qualquer alteração microscópica. Estas possíveis alterações não foram enquadradas nas análises estatísticas.

As duas cadelas apresentando histórico reprodutivo de corrimento vulvar pregresso apresentaram alterações macro e microscópicas condizentes com hiperplasia endometrial cística (Anexo 3).

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos, em análise estatística pelo teste  $\chi^2$  (Qui-quadrado) a 5% de probabilidade, quanto às alterações uterinas evidenciadas.



**Figura 4:** **A e B-** Adenocarcinoma túbulo papilífero complexo em glândula mamária de cadela apresentando, respectivamente, aspecto macroscópico de tumoração em glândula inguinal, medindo 8,3 x 7,4 x 5,0 cm, superfície irregular de tonalidade ora creme ora acastanhada, com pequenas massas circunscritas brancacentas destacando-se; e aspecto histológico de células epiteliais em proliferações tubulares com projeções papilíferas, com áreas de proliferação de células mioepiteliais (HE, 100X). **C-** Aspecto macroscópico de ovário em cadela apresentando cisto de inclusão de serosa, cisto folicular e hiperplasia de serosa em análise histopatológica. **D-** Aspecto histológico de cisto de inclusão de serosa, demonstrando cistos na superfície ovariana, com revestimento de células epiteliais (HE, 100X). **E e F-** Leiomioma em útero de cadela apresentando, respectivamente, aspecto macroscópico de tumoração em corpo uterino, medindo 4,5 x 2,5 x 3,0 cm, de consistência firme; e aspecto histológico com fascículos alongados de células musculares lisas bem diferenciadas, em aspecto desorganizado (HE, 400X).



**Figura 5:** **A e B-** Tumor de células da granulosa em ovário de cadela, apresentando, respectivamente, aspecto macroscópico sem alterações relevantes; e aspecto histológico de células neoplásicas em padrão folicular, circundando espaços císticos, caracterizando os corpúsculos de Call Exner (HE, 400X). **C-** Aspecto histológico de luteoma, demonstrando células neoplásicas grandes, poliédricas, com citoplasma eosinofílico abundante e revestimento de tecido conjuntivo delicado (HE, 400X). **D-** Aspecto histológico de cistadenocarcinoma ovariano, demonstrando projeções papilares de estroma fibrovascular (\*) (HE, 50X). **E-** Aspecto histológico de cisto paraovário, apresentando cisto de grande dimensão revestido internamente por células epiteliais, e externamente por delgada camada de músculo liso envolto por tecido conjuntivo fibroso (HE, 50X). **F-** Aspecto histológico de hiperplasia de rete ovarii, com proliferação celular formando estruturas acinares (\*) (HE, 50X).

## 5. DISCUSSÃO

Dentre os 36 animais do estudo apresentando neoplasia mamária, apenas dez (27,78%) apresentaram cio irregular; e em concordância com Oliveira L. e colaboradores (2003) 55,56% apresentaram histórico de pseudociese, tendo 85% destes apresentado mais de um episódio ao longo de sua vida reprodutiva; 50,56% das cadelas apresentaram histórico de cruzamento e 50% apresentaram histórico de gestação, sendo 61,11% destas multíparas.

Acredita-se que distúrbios do ciclo estral, como irregularidades do ciclo e ocorrência de pseudociese, possam ser considerados como fatores de risco ao desenvolvimento das neoplasias mamárias, assim como o cruzamento e a gestação possam ser considerados como fatores de proteção, supondo-se que animais que não reproduzem tendem a desenvolver tumores mamários e outros distúrbios reprodutivos (MEIER, 1962; MOULTON, 1990; YAMAGAMI et al., 2006). Segundo Daleck e colaboradores (1998) não há, até o momento, evidências conclusivas destas correlações. Nesse estudo, embora tenha havido concordância com Oliveira L. e colaboradores (2003) quanto à frequência de pseudociese, cruzamento e gestação nos animais que apresentam neoplasia mamária, os animais sem essa neoplasia apresentaram um perfil semelhante quanto ao histórico reprodutivo, não sendo verificada diferença significativa entre os grupos.

Outro fator considerado de risco para o desenvolvimento de neoplasia mamária em cadelas é o uso de anticoncepcionais (GILES et al., 1978; OLIVEIRA, L. et al., 2003) Entretanto, apenas três animais (8,33%) do grupo I sofreram administração de tais medicamentos. Neste estudo, não houve desenvolvimento de neoplasias benignas nos animais que sofreram administração de anticoncepcionais

como descrito por estes autores, havendo dois casos de adenocarcinoma tubular complexo e um de adenocarcinoma túbulo papilífero complexo.

Desta forma, em concordância com De Las Mulas e colaboradores (2005) não foi verificada qualquer relação de proteção ou risco ao desenvolvimento de neoplasia mamária em cadelas, a ocorrência de pseudociese, cruzamento e gestação. E o uso cada vez mais reduzido de métodos anticoncepcionais em cadelas, não permitiu maiores análises neste estudo quanto a este aspecto.

As neoplasias mamárias apresentaram-se como massas únicas em 36,11% dos animais, e múltiplas em 63,89% dos casos, conforme verificado por Oliveira L. e colaboradores (2003), que identificaram nódulos tumorais múltiplos em 77,6% das cadelas analisadas.

Em concordância com Daleck e colaboradores (1998) e Queiroga & Lopes (2002) houve acometimento predominante das glândulas mamárias inguinais, envolvendo 30,39% das tumorações, seguidas pelas abdominais craniais com 28,43%, abdominais caudais com 20,59%, torácicas caudais com 11,76% e torácicas craniais correspondendo 8,82% das tumorações. Acredita-se que as glândulas inguinais sejam mais acometidas por estarem sujeitas a maiores estímulos hormonais e a traumas pela movimentação dos membros pélvicos (DALECK et al., 1998).

Considerando a tumoração de maior diâmetro em cada cadela, a maioria apresentou massas entre 1,0 e 4,9 cm (55,88%), seguidas pelas de 5,0 a 10,0 cm (20,59%) e as de 0,5 a 0,9 cm (11,76%). Estes resultados não estão de acordo com os achados por Oliveira L. e colaboradores (2003), que evidenciaram predomínio de tumores entre cinco e dez centímetros (44,2%).

Não há um consenso na literatura quanto aos tipos histológicos mais predominantes, mas acredita-se que menos de 50% dos tumores mamários caninos sejam malignos (MOULTON, 1990; FOSSUM, 2002; QUEIROGA; LOPES, 2002). Este estudo contradiz estes autores e está de acordo com Oliveira L. e colaboradores (2003), tendo evidenciado 94,44% de suas neoplasias mamárias como malignas.

A análise histopatológica dos tumores demonstrou que o tumor misto maligno foi a apresentação mais freqüente, envolvendo 36,11% dos animais, seguido do adenocarcinoma tubular complexo com 25% e do adenocarcinoma túbulo papilífero complexo com 8,33% dos animais do grupo I. Estes índices não conferem com os achados de Moulton (1990), Daleck e colaboradores (1998), Benjamin e

colaboradores (1999), e Oliveira L. e colaboradores (2003); havendo concordância apenas com Nunes (2004) quanto à maior prevalência de tumores mistos malignos.

Diversos autores sugerem que as neoplasias mamárias em cadelas apresentam os hormônios sexuais participando de seu desenvolvimento, além de outros fatores ambientais ou genéticos (MORRISON, 1998; CARREÑO et al., 1999; FONSECA; DALECK, 2000; RUTTEMAN et al., 2001; MEUTEN, 2002; MARTIN, 2005). Neste estudo, foi possível verificar um número acentuado de alterações uterinas e ovarianas concomitantes, havendo 97,22% (35) das cadelas do grupo I e 80% (24) das cadelas do grupo II apresentando alterações em útero e/ou ovário, sendo essa diferença entre os grupos significativa. Não foram encontrados trabalhos semelhantes a este para uma possível comparação. Todavia, estes resultados sugerem que determinadas afecções uterinas ou ovarianas podem enquadrar-se como desencadeadoras no processo de desenvolvimento de neoplasia mamária, ao originarem distúrbios endócrinos; assim como conseqüências de um mesmo estímulo ou resposta inadequada do indivíduo.

Em ovários, foram evidenciadas formações císticas, processos hiperplásicos e neoplasias. Segundo Jones (1997), as formações císticas ovarianas são comuns em cadelas, tendo sido visualizadas neste estudo em 47,22% (17) dos animais do grupo I e em 36,67% (11) dos animais do grupo II, estando de acordo com Marchevsky (1981), que observou a ocorrência de cistos foliculares ovarianos em cadelas portadoras de neoplasia mamária.

Os cistos mais freqüentes foram os cistos de inclusão de serosa, seguidos de cistos foliculares, corpos lúteos císticos e cistos paraovarianos. Embora os cistos de inclusão de serosa aparentemente não apresentem significado clínico, os cistos foliculares podem estar relacionados a distúrbios endócrinos, secretando estrogênio num padrão acíclico (MALM, 1991; JONES et al., 1997).

Os cistos ovarianos, verificados em ambos os grupos num total de 28 animais, estiveram acompanhados de hiperplasia de serosa (9), hiperplasia de rete ovarii (9), tumor de células da granulosa (2), cistadenocarcinoma papilífero (1), hiperplasia endometrial (2), hiperplasia endometrial cística (17), hidrometra (1) e mucometra (1), conforme descrito por Marchevsky (1981), Malm (1991) e Jones (1997), podendo em alguns casos, ter contribuído para o desenvolvimento destas afecções e das neoplasias mamárias.

Após os cistos de inclusão de serosa, as hiperplasias de ovário foram as alterações mais freqüentes de todas as alterações uterinas e ovarianas evidenciadas em ambos os grupos. A hiperplasia de rete ovarii e a hiperplasia de serosa englobaram, respectivamente, 23,08% e 17,95% de todas as alterações. Essas alterações foram mais freqüentes no grupo II, estando presentes em 30,56% (11) dos animais do grupo I e em 53,33% (16) dos animais do grupo II.

A rete ovarii aparenta ter um papel secretor e a hiperplasia dessas células pode evoluir para um processo neoplásico (MALM, 1991; JIANG et al., 2004). A hiperplasia de serosa ovariana está relacionada à atividade proliferativa do epitélio de superfície, que é mantida por toda a vida das cadelas, acentuando-se em idades mais avançadas. A alta incidência, nesse estudo, poderia ser justificada pela idade elevada dos animais, entretanto o grupo II apresentou média de idade inferior ao grupo I, e este argumento estaria em desacordo com Malm (1991), que evidenciou ocorrência de hiperplasia da rete ovarii em 70% das cadelas analisadas, com idade variando de um a 17 anos, e hiperplasia de serosa ovariana em 65,71% das cadelas, com idade variando de 1,4 a 17 anos.

Outra explicação estaria sustentada no estímulo estrogênico prolongado induzindo a proliferação papilar da serosa ovariana (MALM, 1991). A hiperplasia de serosa, presente em seis animais do grupo I, esteve acompanhada de cistos ovarianos em cinco (83,33%) destes animais, sendo cistos de inclusão de serosa (2) ou associação de cisto de inclusão de serosa e cisto folicular (3). Considerando ambos os grupos, 64,29% (9) dos animais apresentando hiperplasia de serosa (14), apresentaram cistos ovarianos, sendo cistos de inclusão de serosa (5) ou associação de cisto de inclusão de serosa e cisto folicular (4).

Para o grupo II esta hipótese não se apresenta coerente, pois os cistos e neoplasias ovarianas que poderiam produzir o estímulo hormonal, ou hormônios exógenos, não foram muito freqüentes no grupo II, embora a hiperplasia de serosa tenha sido mais freqüente neste grupo.

As neoplasias ovarianas secretoras de hormônios, como os tumores de células da granulosa, os luteomas e tumores epiteliais (MALM, 1991; JONES et al., 1997; DIEZ-BRU et al., 1998, HORI et al., 2006) podem ser responsáveis pelo desenvolvimento de neoplasias mamárias. Diddle (1952) verificou a coexistência de neoplasia mamária e neoplasia ovariana em um estudo em mulheres, entretanto nenhum trabalho evidenciou a associação estatística em cadelas. Neste estudo, em

concordância com Diddle, as neoplasias ovarianas foram evidenciadas em 25,00% (9) dos animais do grupo I e em 3,33% (1) dos animais do grupo II, havendo diferença significativa entre os grupos. Importante ressaltar que não foram evidenciados processos neoplásicos malignos em amostras de ovários das cadelas sem neoplasia mamária, havendo apenas um caso de neoplasia benigna neste grupo.

As cadelas do grupo I que apresentaram neoplasia ovariana, sendo nove cadelas, apresentaram as seguintes neoplasias mamárias: tumor misto maligno (4), adenocarcinoma tubular complexo (3), adenocarcinoma cístico papilífero (1) e tumor misto benigno (1). Embora o tumor misto maligno tenha se apresentado com maior frequência acompanhado do tumor de células da granulosa que aos outros tumores ovarianos, não foi possível associar o tumor misto maligno à presença de neoplasia ovariana devido à alta prevalência desse tumor mamário nos animais. Não foram encontrados relatos buscando associações entre tipos histológicos de neoplasias ovarianas e mamárias na literatura.

Embora as neoplasias primárias de ovários sejam pouco freqüentes em cadelas (JONES et al., 1997; BOLSON; PACHALY, 2004), foram evidenciados quatro casos de tumor de células da granulosa, três de cistadenocarcinoma papilífero, um de adenoma de rete ovarii, um de adenocarcinoma de ovário e um luteoma no grupo I, havendo um adenoma de ovário no grupo II. Embora Malm (1991) também tenha evidenciado um número acentuado de neoplasias ovarianas, não foi verificado no estudo distribuição de freqüência semelhante.

Os animais desse estudo não revelaram sintomatologia relativa às neoplasias ovarianas, descritas por Malm (1991), Diez-Bru e colaboradores (1998) e Bolson & Pachaly (2004), não foram evidenciados em exames ultrassonográficos, e assim como Malm (1991) não foram visualizadas alterações macroscópicas condizentes com tumorações. Apenas dois (22,22%) animais apresentando neoplasia ovariana demonstraram irregularidade de ciclo estral, estando em desacordo com a literatura consultada.

Com esses resultados, é possível verificar que a maioria dos casos de neoplasia ovariana não são diagnosticados na rotina veterinária, não havendo sequer suspeita da enfermidade. Segundo Bertazzolo e colaboradores (2004) e Bolson & Pachaly (2004), os tumores podem ser encontrados acidentalmente por ocasião de ovariosalpingohisterectomia ou apenas em exame histopatológico, conforme

observado no estudo, sendo o número reduzido de estudos e de análises histopatológicas de ovários na rotina veterinária um agravante.

Em útero, a hiperplasia endometrial cística foi a alteração mais freqüente nas cadelas do grupo I (63,89%), seguida por mucometra, piometra, hidrometra, hiperplasia endometrial não cística, processo neoplásico e atrofia. No grupo II, foram evidenciadas apenas: hiperplasia endometrial cística, hiperplasia endometrial não cística e mucometra. Entretanto, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos quanto às alterações uterinas evidenciadas.

A hiperplasia endometrial cística freqüente em ambos os grupos, especialmente no grupo I, pode estar relacionada a certas lesões intrínsecas dos ovários, como cistos foliculares e tumores das células da granulosa (JONES et al., 1997). Malm (1991), em seus estudos, observou correlação estatística entre a ocorrência de cisto folicular e HEC. Neste estudo, dos dez animais, de ambos os grupos, apresentando neoplasias ovarianas, sete (70,00%) revelaram presença de hiperplasia endometrial cística em análise histopatológica de útero, sendo justificado por Diez-Bru e colaboradores (1998); e dos 28 animais apresentando cistos ovarianos, 17 (60,71%) apresentaram hiperplasia endometrial cística e dois apresentaram hiperplasia endometrial não cística.

Embora alguns autores relatem que a HEC e a piometra sejam alterações independentes, acredita-se que a piometra seja precedida pela HEC em uma fase inicial (DE BOSSCHERE et al., 2003). As duas cadelas do presente estudo apresentando piometra apresentaram hiperplasia endometrial (cística ou não), estando de acordo com Oliveira e colaboradores (2007b), que evidenciaram algum grau de HEC no exame histopatológico em 100% dos animais acometidos por piometra.

Cadelas com piometra classicamente são apresentadas na fase de diestro, com histórico de sintomas variados associados ao sistema genital e extra-genital. (HAGMAN, 2004; WEISS, 2004). Entretanto, conforme descrito por Ettinger (2005), nenhum animal apresentando piometra em análise anatomopatológica revelou sinais clínicos ou alterações hematológicas neste estudo.

A neoplasia uterina evidenciada foi o leiomioma, que segundo Malm (1991) parece ser uma enfermidade hormônio dependente, tendo o estrógeno como fonte estimuladora. Em seu estudo, a cadela apresentando tal neoplasia apresentava concomitantemente um tumor de células da granulosa em um dos ovários. Neste

estudo esteve acompanhada apenas de hiperplasia endometrial, não estando de acordo com a literatura.

A tumoração se apresentou na macroscopia como uma tumoração em corpo uterino, medindo 4,5 x 2,5 x 3,0 cm, de consistência firme, contorno irregular, superfície lisa, coloração ora amarelada ora rosácea, de aspecto homogêneo ao corte; contradizendo a descrição de uma estrutura redonda a ovóide, sendo relativamente bem circunscrita, descrita por Jones e colaboradores (1997).

Apenas um animal apresentou atrofia de endométrio, podendo esta alteração ser atribuída ao uso indiscriminado de anticoncepcionais, conforme sugerido por Dóttaviano (2003). Estudos verificaram atrofia cística em 46,6% das mulheres tratadas com substâncias anti-estrogênicas, sendo a principal alteração endometrial (PAIVA et al., 1995), e em 90% das mulheres tratadas com acetato medroxiprogesterona injetável como anticoncepcional por um período de até cinco anos (FEITOSA et al., 2002). A cadela apresentando atrofia endometrial sofreu administração de anticoncepcionais em todos os ciclos estrais por quase nove anos, justificando presença de tal alteração.

Diversos experimentos foram realizados na tentativa de comprovar se a ovariectomia associada à mastectomia fornece maior sobrevida ou alguma prevenção aos animais portadores de neoplasia mamária, não havendo resultado satisfatório (YAMAGAMI et al., 1996; FONSECA; DALECK, 2000; VAN GOETHEM et al, 2006). Entretanto, nenhum trabalho foi identificado com o enfoque proposto no presente estudo, avaliando-se as alterações em útero e ovário.

As cadelas com neoplasia mamária apresentaram mais alterações em útero e/ou ovário, sendo muitas delas prováveis desencadeadoras da carcinogênese hormonal, como os cistos e as neoplasias ovarianas, ou oriundas destes ou de outros distúrbios, como as hiperplasias de ovário, hiperplasias endometriais, hidrometras, mucometras, piometras e leiomiomas.

Os animais não demonstraram sinais de hiperestrogenismo, nem outros sinais clínicos; a irregularidade de ciclo estral não esteve associada a estas alterações; e as neoplasias de ovário não eram palpáveis, nem visualizáveis em exame ultrassonográfico.

Desta forma, a ovariosalpingohisterectomia esta indicada associada à mastectomia como forma de tratamento para os cistos ovarianos, neoplasias ovarianas ou uterinas e piometras; assim como prevenção, visto que as hiperplasias

de rete ovarii podem evoluir para um processo neoplásico, e as hiperplasias endometriais e hidrometras para piometras, havendo a necessidade de tratamento cirúrgico emergencial.

Os resultados obtidos nesse estudo revelam a importância da realização de ovariosalpingohisterectomia nas cadelas portadoras de neoplasia mamária, não como forma de prevenção ou sobrevida em relação a estas neoplasias, mas como prevenção e tratamento de afecções uterinas e ovarianas concomitantes e muitas vezes não detectadas clinicamente.

## 6. CONCLUSÃO

Nas condições do presente estudo pode-se concluir que:

- 1- A ocorrência de pseudociese, cruzamento e gestação não se caracterizam como fatores de proteção ou risco ao desenvolvimento de neoplasia mamária em cadelas.
- 2- Cadelas portadoras de neoplasia mamária apresentam afecções em útero e/ou em ovário com maior freqüência que cadelas sem essa enfermidade, sem haver sintomatologia clinica evidente.
- 3- Cadelas portadoras de neoplasia mamária possuem neoplasias ovarianas com maior freqüência que cadelas sem essa enfermidade.
- 4- A ovariosalpingohisterectomia é indicada em cadelas portadoras de neoplasia mamária.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BASSO, P. C. et al. Validação dos critérios de sepse em cães com piometra. *MedVet – Ver Cientif Vet Pequenos Anim Esti.*, v.4, p.106-109, 2007.

BENETTI, A. H.; TONIOLLO, G. H.; OLIVEIRA, J. A. Concentrações séricas de progesterona, 17 ss-estradiol e cortisol durante o final do proestro, estro e diestro gestacional em cadelas. *Ciência Rural*, Santa Maria, v.34, n.2, p.471-478, 2004.

BENJAMIN, S. A.; LEE, A. C.; SAUNDERS, W. J. Classification and behavior of canine mammary epithelial neoplasms based on life-span observations in beagles. *Vet Pathol*, v.36, p.423-436, 1999.

BERNSTEDM, L.; ROSS, R. K. Endogenous hormones and breast cancer risk. *Epidemiological Reviews*, v.15, p.48-65, 1993.

BERTAZZOLO, W. et al. Cytological features of canine ovarian tumours: a retrospective study of 19 cases. *Journal of Small Animal Practice*, v.45, p.539-545, 2004.

BIGLIARDI, E. et al. Ultrasonography and Cystic Hyperplasia–Pyometra Complex in the Bitch. *Reprod Dom Anim*. Berlim, v.39, p.136–140, 2004.

BOLSON, J.; PACHALY, J. R. Hiperestrogenismo secundário a tumor ovariano em cadela (*Canis familiaris* Linnaeus, 1758) – Relato de caso. *Arq. ciên. vet. zool. UNIPAR*, v.7, n. 2, p.175-179, 2004.

BOSTOCK, D. E.; OWEN, L. N. The female genital tract. In: *Neoplasia in the cat, dog and horse*. London: Wolfe Medical Publications, p.62-71,1975.

CARMINA, E.; LOBO, R.A. Does metformin induce ovulation in normo androgenic anovulatory women? *Am J Obstet Gynecol.*, v.191, n.5, p.1580-1584, 2004.

CARREÑO, M. S. R.; PEIXOTO, S.; GIGLIO, A. Reposição hormonal e câncer de mama. *Rev Soc Bras Canc*, n.7, p.41-50, 1999.

CARVALHOSA, A. A. *Pesquisa de receptores de estrógeno e do receptor da progesterona in vivo e verificação da influência destes hormônio in vitro em duas linhagens de adenomas pleomórficos*. 2001. Tese (Doutorado em Odontologia) - Faculdade de odontologia, Universidade de São Paulo. São Paulo, 2001.

CASSALI, G. D. *Estudos morfológicos, imuno-histoquímicos e citométrico de tumores mamários da cadela: aspectos comparativos com neoplasias da mama humana*. 2000. 73f. Tese (Doutorado em Ciência Animal) - Patologia, Escola de Veterinária, UFMG, 2000.

CLARK, C. L., SOUTHERLAND, R .L. Progesterin regulation of cellular proliferation. *Endocrine Review*, v. 11, p. 266-301, 1990.

COGGAN, J. A. et al. Estudo microbiológico de conteúdo intra-uterino de cadelas com piometra e pesquisa de fatores de virulência em cepas de *Escherichia Coli*\*. *Arq.Inst.Biol.*, São Paulo, v.71, (supl.), p.513-515, 2004.

COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; ROBBINS, S. L. *Patologia estrutural e funcional*. 6.ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2000. 1400p

DALECK, C. R. et al., Aspectos clínicos e cirúrgicos do tumor mamário canino. *Ciência Rural*, v.28, n.1, p.95-100, 1998.

DE BOSSCHERE, H. et al. Changes in sex hormone receptors during administration of progesterone to prevent estrus in the bitch. *Theriogenology*, v.58, p.1209-1217, 2002.

\_\_\_\_\_.; DUCATELLE, R.; TSHAMALA, M. Uterine oestrogen and progesterone receptor expression in experimental pyometra in the bitch. *J. Comp. Path.*, v.128, p.99-106, 2003.

DE COCK, H. et al. Immunohistochemical analysis of estrogen in cystic-endometritis-pyometra complex in the bitch. *Theriogenology*, v.46, p.1035-1047, 1997.

DE LAS MULAS, J. M. et al. Immunohistochemical expression of estrogen receptor b in normal and tumoral canine mammary glands. *Vet Pathol*, v.41, p.269–272, 2004.

\_\_\_\_\_.; MILLÁN, Y.; DIOS, R. A prospective analysis of immunohistochemically determined estrogen receptor a and progesterone receptor expression and host and tumor factors as predictors of disease-free period in mammary tumors of the dog. *Vet Pathol*, v.42, p.200–212, 2005.

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

DIAGONE, K.V. *Histologia e morfometria do aparelho reprodutor de fêmeas submetidas à ovariosalpingo-histerectomia (Canis familiaris, LINNAEUS, 1758)*. 2005. 59 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Unesp, Jaboticabal, São Paulo, 2005.

DIDDLE, A. W. Granulosa and theca-cell ovarian tumors: prognosis. *Cancer*, p.215-227, mar 1952.

DIEZ-BRU, N. et al. Ultrasonographic appearance of ovarian tumors in 10 dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, v.39, n.3, p.226-233, 1998.

DORN, C. R.; PRIESTER, W. A. Epidemiology. In: THEILEN, G. H.; MADEWELL, B. R. *Veterinary Cancer Medicine*. 2 ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1987. p 27-52.

DÓTTAVIANO, E. Sistema Reprodutor e Idade. *Revista das Faculdades de Educação, Ciências e Letras e Psicologia Padre Anchieta*, ano V, n. 10, p.29-38, 2003.

ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 6 ed. Califórnia: W.B. Saunders Company, 2005. v.2.

FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. Anestesia em cães e gatos. São Paulo: Roca, 2002. 389p.

FEITOSA, F. E. L.; JUAÇABA, S. F.; MEDEIROS, F.C. Alterações Endometriais em Pacientes com Câncer de Mama Tratadas com Tamoxifeno. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, v.24, n.4, 2002.

FERREIRA, C. R.; LOPES, M. D. Complexo-hiperplasia cística endometrial/piometra. *Clínica Veterinária*, São Paulo, ano V, n.27, p.36-44, 2000.

FERREIRA, E. et al. Protocol for the anatomopathological examination of canine mammary tumors. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, v.55, n.1, 2003.

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

FOSSUM, T. W. et al. *Small Animal Surgery*. Texas: Mosby, 2002. p.602-607.

FUJIMOTO, J. et al. Clinical implication of expression of progesterone receptor form A and B mRNAs in secondary spreading of gynecologic cancers. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, v. 62, p. 449-54, 1997.

GAY, F. J. A.; VELÁSQUEZ, A. E. M.; SILVA, E. V. Perforación uterina espontánea secundaria a piómetra: reporte de tres casos. *Ginecol Obstet Mex*, v.73, p. 456-463, 2005.

GERALDES, M.; GÄRTNER, F.; SCHMITT, F. N. A immunohistochemical study of hormonal receptors and cell proliferation in normal canine mammary glands and spontaneous mammary tumours. *Vet Rec*, v.146, p.1140-1148, 2000.

GILES, A. A. et al. Mammary nodules in beagle dogs administered investigational oral contraceptive steroids. *Journal of the National Cancer Institute*, v.60, n.6, p.1351, 1978.

GOBELLO, C.; SOTA, R.L.; GOYA, R. G. A Review of Canine Pseudocyesis. *Reprod Dom Anim* v.36, p.283-288, 2001.

HAFEZ, E. S. E.; JAINUDEEN, M. R.; ROSNINA, Y. Ciclos Reprodutivos. In: HAFEZ, E. S.E.; HAFEZ, B. *Reproduction in Farm Animals*. 7 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, p. 33-54, 2000.

HAGMAN, R. *New Aspects of Canine Pyometra: Studies on Epidemiology and Pathogenesis*. 2004. 55 f. Tese (Doutorado) - Department of Small Animal Clinical Sciences, Swedish University of Agricultural Sciences, Uppsala, 2004.

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

HENRICKS, D. M., HARRIS, R. B. Cytoplasmatic estrogen receptor and estrogen concentrations in bovine uterine endometrium. *Endocrinology*, v. 103, p. 176-85, 1978.

HORI, Y. et al. Canine Ovarian Serous Papillary Adenocarcinoma with neoplastic hypercalcemia. *J. Vet. Med. Sci.* v.68, n.9, p.979-982, 2006.

ILLERA, J. C. et al. Steroids and receptors in canine mammary cancer. *Steroids*. V.71, p.541-548, 2006.

INUI, A. et al. Generalized peritonitis with pneumoperitoneum caused by the spontaneous perforation of pyometra without malignancy: report of a case. *Jpn J Surg*, v.29, p.935-938, 1999.

JIANG, J. et al. Adenomatous Hyperplasia of the Rete Ovarii in a Beagle. *J. Toxicol Pathol*, v.17, p.127-128, 2004.

JOHNSTON, S. D. Oncologia do sistema reprodutivo. In: SLATTER, D. *Manual de cirurgia de pequenos animais*. São Paulo: Ed. Manole, v. 2, p.2566-2582, 1998.

JONES, T. C.; HUNT, R. D.; KING, N. W. *Patologia Veterinária*. 6 ed. São Paulo: Editora Manole, 1997. 1415p.

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

KOLB. *Fisiologia Veterinária*. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 1987. 612p.

KUIPER, G. G. J. M. et al. The estrogen receptor b subtype: a novel mediator of estrogen action in neuroendocrine systems. *Frontiers in Neuroendocrinology*, v.19, p.253–286, 1998.

LAMOTE, I. et al. Sex steroids and growth factors in the regulation of mammary gland proliferation, differentiation, and involution. *Steroids*, v.69, p.145-159, 2004.

LEEUWEN, I. S. L. et al. Cloning and cellular localization of the canine progesterone receptor: co-localization with growth hormone in the mammary gland. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, v.75, p.219–228, 2000.

LITWACK, G; SCHMIDT, J. T. Bioquímica dos Hormônios II: Hormônios Esteróides. Term In: DEVLIN, T.H. *Manual de Bioquímica com Correlações Clínicas*. São Paulo: Editora Edgar Blucher Ltda, 1998. p.747-767.

MADEWELL, B. R.; THEILEN, G. H. Tumors of the Mammary Gland. In: THEILEN, G. H.; MADEWELL, B. R. *Veterinary cancer medicine*. 2 ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1987. p.192-203.

MALM, C. *Aspectos clínicos e alterações morfológicas uterinas e ovarianas em cadelas submetidas a ovariectomia por indicação terapêutica*. 120 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária), UFMG – Belo Horizonte, 1991.

MARCHEVSKY, R. S. *Alterações morfológicas no ovário e corno uterino da cadela*. Frequência e interações. 70 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária), UFMG – Belo Horizonte, 1981.

MARTIN, I. *Avaliação ultra-sonográfica, perfil hormonal e imunohistoquímica de receptores de estrógeno e progesterona durante o ciclo estral em vacas Nelore (Bos taurus indicus)*. 126 f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Botucatu, 2005.

MARTINS, L. R.; LOPES, M. D. Pseudociese canina. *Rev Bras Reprod Anim*, Belo Horizonte, v.29, n.3/4, p.137-141, 2005.

Mc AFEE, L. T. Hydrouterus and hydrovarium in a beagle bitch. *Can Pract.*, v. 4, p.46, 1977.

MEIER, H. Some aspects of experimental and spontaneous tumorigenesis in animals. *Advances in Veterinary Science*, v.7, p.43-86, 1962.

MEUTEN, D. J. *Tumors in domestic animals*. 4 ed. Iowa State: Univ. California, 2002. 788p.

MIALOT, J. P. *Patologia da Reprodução de Carnívoros Domésticos*. Porto Alegre: A Hora Veterinária, 1988.160p.

MISDORP, W.; ELSE, R.W.; HELLMEN, E. Histological classification of mammary tumors of the dog and the cat. Washington: *Armed Forces of Pathology*, 1999, 58p.

MOL, J. A. et al. The role of progestins, insulin-like growth factor (IGF) and IGF-binding proteins in the normal and neoplastic mammary gland of the bitch: a review. *J Reprod Fertil*, v.51, p.339-344, 1997.

MORRISON, W. B. *Cancers in dogs and cats*. Medical and surgical management. Philadelphia : Willians & Wilkins, 1998. 785p.

MOULTON, J. E. Tumors of the mammary gland. In: \_\_\_\_\_. *Tumors in Domestic Animal*. 3 ed., Berkeley: University of California press, 1990, p. 518-552.

NERUKAR, V. R. et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase and 6-phosphogluconate dehydrogenase activities in normal canine mammary gland and in mammary tumours and their correlation with oestrogen receptors. *J Comp Pathol*, v.102, p.191-195, 1990.

NIETO, A. et al. Immunohistologic detection of estrogen receptor alpha in canine mammary tumors: clinical and pathologic associations and prognostic significance. *Vet Pathol*, v.37, p.239–247, 2000.

NOGUEIRA, C. R.; BRENTANI, M. M. Triiodothyronine mimics the effects of estrogen in breast cancer cell lines. *J Steroid Biochem Mol Biol*, v.59, n.3/4, p.271-279, 1996.

NORMAN, A. W.; LITWACK, G. *Hormones*. 2.ed. San Diego : Academic, 1997. 558p.

NUNES, V.A. *Estudo clínico-cirúrgico do uso da imunoterapia com BCG (Bacilo de Calmette-Guérin) no tratamento adjuvante dos tumores mamários em cães (Canis Familiares)*. 100f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária), Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2004.

OGILVIE, G. K.; MOORE, A. S. Mammary Tumors Dogs. In: *Managing the Veterinary Cancer Patient, A practice Manual*. 1 ed. Trenton: Veterinary Learning Systems, 1995, p. 431-434.

OLIVEIRA, E. C. S.; MARQUES JÚNIOR, A. P.; NEVES, M. M. Endocrinologia reprodutiva e controle da fertilidade da cadela – revisão. *Archives of Veterinary Science*, v. 8, n. 1, p. 1-12, 2003

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

OLIVEIRA, K. S. Síndrome do resto ovárico. *Acta Scientiae Veterinariae*. v.35, n.2, p.s273-s274, 2007a.

\_\_\_\_\_. Complexo hiperplasia endometrial cística. *Acta Scientiae Veterinariae*, v.35, n.2, p.s270-s272, 2007b.

OLIVEIRA, P. C. et al. Avaliação citológica, histológica e hormonal de cadelas normais e com complexo hiperplasia endometrial cística/piometra. *Vet. e Zootec.*, v.15, n.1, p.150-159, 2008.

O'SHEA, J.D.; JABARA, A.G. The histogenesis of canine ovarian tumours induced by stilboestrol administration. *Pathol. Vet.*, v. 4, n.2, p. 137-148, 1967.

OSTOV, N. E.; LAGOVA, N. D.; PONOMARKOV, V. I. Spontaneous mammary gland tumors of a dog as a model for experimental tumor therapy. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, v.74, p.948-949,1972.

PAIVA, L.C. et al. Injetável trimestral de ação prolongada como anticoncepcional: efeitos sobre o ciclo menstrual e endométrio. *Rev. bras. ginecol. obstet*, v.17, n.6, p.593-596, 1995.

PAYAN CARREIRA, R.; PIRES, M. A. Hiperplasia quística do endométrio em cadelas. *Revista portuguesa de Ciências Veterinárias*, v.100, p.553-554, 2005.

PÉREZ-MARÍN, C. C. et al. Adenomiosis uterina associada a enfermidades ováricas y mamas hormonodependientes en perra: un caso clínico. *Recvet*, v.2, n.5, 2007.

QUEIROGA, F.; LOPES, C. Tumores mamários caninos, pesquisa de novos fatores de prognóstico. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*, v.97, n.543, p.119-127, 2002.

RASKIN, R. E; MEYER, D. J. *Atlas de citologia de cães e gatos*. São Paulo: Roca, 2003. 344p.

REZENDE, B. C. G.; DAGLI, M. L. Z. Retinóides na quimioprevenção e tratamento coadjuvante de neoplasias em cães: revisão. *Clínica Veterinária*, v.45, p. 44-50, 2003.

RUTTEMAN, G. R. Contraceptive Steroids and Mammary Gland: Is there a hazard? *Breast Cancer Research and Treatment*, v. 23, p. 29-41, 1992.

\_\_\_\_\_.; WITHROW, S. J.; MACEWEN, E. G. Tumors of the mammary gland. In: WITHROW, S.J.; MACEWEN, E.G. *Small animal clinical oncology*. 2.ed. Philadelphia: Sanders, 2001. p.455-477.

SANTOS, E. M. *Tratamento cirúrgico e observações clínicas das neoplasias mamárias e ovariectomias na cadela (Canis familiaris)*. Dissertação (Mestrado em Cirurgia Veterinária) - Faculdade de Veterinária, UFF, Niterói, 1991.

SCHAFER, K. A. et al. A canine model of familial mammary gland neoplasia. *Vet Pathol*, v.35, p.168-177, 1998.

SELMAN, P. J. et al., Progesterin-induced growth hormone excess in the dog originates in the mammary gland. *Endocrinology*, v.134, n.1, p.287-292, 1994.

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

STONE, E. A. Sistema reprodutivo – ovários e útero. In: SLATTER, D. *Manual de cirurgia de pequenos animais*. São Paulo: Manole, v. 2, 1998, p. 1540 -1558.

TONIOLLO, G. H.;VICENTE, W. R. R. *Manual de Obstetrícia Veterinária*. Jaboticabal, SP: Livraria Varela, 1993. 124p.

TSUTSUI, T. et al. Plasma progesterone and prolactin concentrations in overtly pseudopregnant bitches: A clinical study. *Theriogenology*, v.67, p.1032–1038, 2007.

VAN GARDEREN, E.; SCHALKEN, J. A. Morphogenic and tumorigenic potentials of the mammary growth hormone/growth hormone receptor system. *Molecular and Cellular Endocrinology*, v.197, p. 153-165, 2002.

VAN GOETHEM, B.; SCHAEFERS-OKKENS, A.; KIRPENSTEIJN, J. Making a rational choice between ovariectomy and ovariohysterectomy in the dog: a discussion of the benefits of either technique. *Veterinary Surgery*, v.35, p.136-13, 2006.

VERMEIRSCH, H. et al. Immunohistochemical detection of progesterone receptors in the canine uterus and their relation to sex steroid hormone levels. *Theriogenology*, v.53, p.773-788, 2000a.

\_\_\_\_\_.; SIMOENS, P.; LAUWERS, H. Immunohistochemical detection of the estrogen receptor- $\alpha$  and progesterone receptor in the canine pregnant uterus and placental labyrinth. *The Anatomical Record*, v.260, p.42–50, 2000b.

VORHERR, H. Endocrinology of breast cancer. *Maturitas*, v.9, p.113-122, 1987.

WEISS, R. R. et al. Avaliação histopatológica, hormonal e bacteriológica na piometra na cadela. *Archives of Veterinary Science* v. 9, n. 2, p. 81-87, 2004.

WITHROW, S. J. Surgical Oncology. In:\_\_\_\_\_.; MACEWEN, E. C. *Small Animal Clinical Oncology*. 4 ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2007, p. 157-163.

YAMAGAMI, T. et al., Influence of ovariectomy at the time of mastectomy on the prognosis for canine malignant mammary tumour. *Journal of Small Animal Practice*, v.37, p.462-464, 1996.

## ANEXO 1 – FICHA DE REGISTRO DO GRUPO II

**Animal:** \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Raça: \_\_\_\_\_ Registro: \_\_\_\_\_ Data: : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

### Histórico reprodutivo:

Data do último estro: \_\_\_\_\_ Regularidade: ( ) sim ( ) não ( ) NSI

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

Pseudociese: ( ) sim ( ) não ( ) NSI Freqüência: ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 a 5 ( ) 5 a 10 ( ) + 10

Informações sobre a pseudociese: \_\_\_\_\_

Uso de anticoncepcional: ( ) sim ( ) não ( ) NSI. Quantas vezes e quando: \_\_\_\_\_

Cruzamento: ( ) sim ( ) não ( ) NSI. Obs: \_\_\_\_\_

Nº de gestações: \_\_\_\_\_ Idade da 1ª gestação: \_\_\_\_\_ Idade última gestação: \_\_\_\_\_

Informações sobre a(s) gestação(s): \_\_\_\_\_

Em caso de nenhuma gestação, verificar o motivo: \_\_\_\_\_

Distúrbios reprodutivos: \_\_\_\_\_

**Comentários:** \_\_\_\_\_

**Colpocitologia:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Leitura: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Lâminas: \_\_\_\_\_

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

**Histopatologia:** Clivagem: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Lâminas: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ \_\_\_\_\_

Laudo:

Fotografias: \_\_\_\_\_

NSI: Não sabe informar;

## ANEXO 2 – FICHA DE REGISTRO DO GRUPO I

Animal: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Raça: \_\_\_\_\_ Registro: \_\_\_\_\_ Data: : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

### Histórico reprodutivo:

Data do último estro: \_\_\_\_\_ Regularidade: ( ) sim ( ) não ( ) NSI

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

Pseudociese: ( ) sim ( ) não ( ) NSI Freqüência: ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 a 5 ( ) 5 a 10 ( ) + 10

Informações sobre a pseudociese: \_\_\_\_\_

Uso de anticoncepcional: ( ) sim ( ) não ( ) NSI. Quantas vezes e quando: \_\_\_\_\_

Cruzamento: ( ) sim ( ) não ( ) NSI. Obs: \_\_\_\_\_

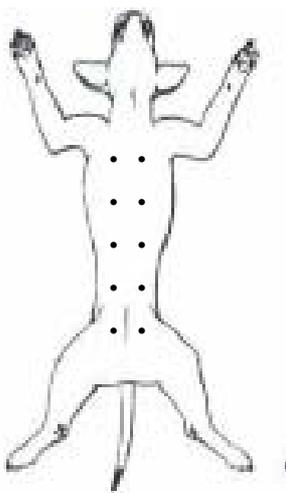
Nº de gestações: \_\_\_\_\_ Idade da 1ª gestação: \_\_\_\_\_ Idade última gestação: \_\_\_\_\_

Informações sobre a(s) gestação(s): \_\_\_\_\_

Em caso de nenhuma gestação, verificar o motivo: \_\_\_\_\_

Distúrbios reprodutivos: \_\_\_\_\_

### Nódulos mamários:



Surgimento: \_\_\_\_\_ ( ) NSI, mas reparou há \_\_\_\_\_

Evolução: \_\_\_\_\_

Características do nódulo(s): \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

NSI: Não sabe informar;



**ANEXO 3 – HISTÓRICO E ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA DE OVÁRIOS, ÚTERO E GLÂNDULA MAMÁRIA DOS ANIMAIS DOS GRUPOS I E II.**

HISTÓRICO	ANIMAIS DO GRUPO I (1-18)																	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Idade (anos)	10	8	7	6	9	13	9	6	8	9	11	11	12	7	11	10	12	9
Irregularidade de cio	X	X											X					X
Ocorrência de pseudociese	X		X				X	X		X		X	X					
Uso de anticoncepcional										X					X			
Cruzamento	X			X	X	X			X	X	X		X	X	X		X	X
Gestação	X			X		X				X	X		X	X	X		X	X
Distúrbios reprodutivos				A								C						
ALTERAÇÕES OVARIANAS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Cisto folicular	X								X		X	X						
Cisto de inclusão de serosa	X	X		X			X					X				X	X	
Corpo lúteo cístico				X														
Cisto paraovariano			X															
Hiperplasia de serosa	X	X										X						X
Hiperplasia da rete ovarii	X		X			X			X	X						X		
Adenocarcinoma de ovário					X													
Adenoma de ovário																		
Adenoma de rete ovarii																		
Cistadenocarcinoma papilífero						X										X		
Luteoma															X			
T. de células da granulosa-teca											X	X						X
ALTERAÇÕES UTERINAS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Atrofia															X			
Hiperplasia endometrial não cística																		
Hiperplasia endometrial cística				X	X	X	X		X		X	X		X			X	X
Hidrometra			X															
Mucometra													X				X	
Piometra																		X
Neoplasia (leiomioma)																		
NEOPLASIAS MAMÁRIAS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Adenocarcinoma cístico complexo																		
Adenocarcinoma cístico papilífero																		
Adenocarcinoma sólido																		
Adenocarcinoma tubular complexo	X					X		X	X						X			
Adenocarcinoma tubular simples																		
Adenocarcinoma tubular sólido																		
Adenocarcinoma túbulo papilífero																		
Adenoc. túbulo papilífero complexo			X							X								
Tumor misto benigno				X	X													
Tumor misto maligno		X					X				X	X	X	X		X	X	X

A – Abortamento; C- Corrimento vulvar progressivo.

	ANIMAIS DO GRUPO I (19-36)																	
<b>HISTÓRICO</b>	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
Idade (anos)	7	10	9	9	9	6	7	13	8	12	13	10	5	8	9	8	8	8
Irregularidade de cio			X			X					X		X	X				X
Ocorrência de pseudociese	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X		X	X	X			
Uso de anticoncepcional											X							
Cruzamento		X	X		X	X	X				X				X	X		
Gestação		X	X		X	X	X				X				X	X		
<b>ALTERAÇÕES OVARIANAS</b>	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
Cisto folicular	X									X								
Cisto de inclusão de serosa										X				X		X	X	
Corpo lúteo cístico												X						X
Cisto paraovariano																		
Hiperplasia de serosa										X						X		
Hiperplasia da rete ovarii					X													
Adenocarcinoma de ovário																		
Adenoma de ovário																		
Adenoma de rete ovarii		X																
Cistadenocarcinoma papilífero								X										
Luteoma																		
T. de células da granulosa-teca		X																
<b>ALTERAÇÕES UTERINAS</b>	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
Atrofia																		
Hiperplasia endometrial não cística						X												
Hiperplasia endometrial cística	X		X	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X			X
Hidrometra																		
Mucometra																		
Piometra						X												
Neoplasia (leiomioma)							X											
<b>NEOPLASIAS MAMÁRIAS</b>	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
Adenocarcinoma cístico complexo							X											
Adenocarcinoma cístico papilífero						X		X										
Adenocarcinoma sólido									X									
Adenocarcinoma tubular complexo	X				X						X							X
Adenocarcinoma tubular simples		X																X
Adenocarcinoma tubular sólido												X						
Adenocarcinoma túbulo papilífero														X	X			
Adenoc. túbulo papilífero complexo													X					
Tumor misto benigno																		
Tumor misto maligno			X	X						X						X		

	<b>ANIMAIS DO GRUPO II (1-18)</b>																	
<b>HISTÓRICO</b>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Idade (anos)	6	6	7	6	9	8	5	5	5	6	6	5	8	6	9	6	5	5
Irregularidade de cio													X					
Ocorrência de pseudociese	X	X		X						X	X	X		X		X		X
Uso de anticoncepcional		X														X	X	
Cruzamento	X		X	X	X	X	X			X						X	X	X
Gestação	X		X	X	X	X	X			X						X	X	X
Distúrbios reprodutivos			A															
<b>ALTERAÇÕES OVARIANAS</b>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Cisto folicular											X		X					
Cisto de inclusão de serosa										X	X	X	X	X	X			
Corpo lúteo cístico																X		
Cisto paraovariano																		
Hiperplasia de serosa				X	X	X				X								
Hiperplasia da rete ovarii		X	X	X		X						X	X		X			
Adenoma de ovário																		
<b>ALTERAÇÕES UTERINAS</b>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Hiperplasia endometrial não cística			X							X								X
Hiperplasia endometrial cística	X	X											X	X	X	X		
Hidrometra																		
Mucometra															X			
Piometra																		

	<b>ANIMAIS DO GRUPO II (19-30)</b>																	
<b>HISTÓRICO</b>	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30						
Idade (anos)	6	6	6	5	8	8	9	10	5	5	7	6						
Irregularidade de cio	X	X			X		X	X										
Ocorrência de pseudociese			X	X		X	X	X				X						
Uso de anticoncepcional																		
Cruzamento	X	X			X		X			X								
Gestação	X				X		X			X								
Distúrbios reprodutivos									C									
<b>ALTERAÇÕES OVARIANAS</b>	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30						
Cisto folicular							X											
Cisto de inclusão de serosa		X				X	X		X									
Corpo lúteo cístico																		
Cisto paraovariano																		
Hiperplasia de serosa		X					X		X		X							
Hiperplasia da rete ovarii	X	X			X	X					X							
Adenoma de ovário								X										
<b>ALTERAÇÕES UTERINAS</b>	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30						
Hiperplasia endometrial não cística					X	X												
Hiperplasia endometrial cística			X				X	X	X	X								
Hidrometra																		
Mucometra																		
Piometra																		

A – Abortamento; C- Corrimto vulvar progressivo.

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)