

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JATAÍ (UFJ)
INSTITUTO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS (ICA)
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCÊNCIA ANIMAL (PPGBA)

GISELE DA FONSECA VENTURA

**EPIDEMIOLOGIA E ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA BIDIMENSIONAL DA
ÁREA COLAGENOSA DE TUMORES MAMÁRIOS CANINOS**

JATAÍ - GO
2024

GISELE DA FONSECA VENTURA

**EPIDEMIOLOGIA E ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA BIDIMENSIONAL DA
ÁREA COLAGENOSA DE TUMORES MAMÁRIOS CANINOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociência Animal (PPGBA), do Instituto de Ciências Agrárias, da Universidade Federal de Jataí (UFJ), como requisito para obtenção do título de Mestre em Biociência Animal.

Área de concentração: Saúde e Produção Animal
Linha de pesquisa: Saúde Humana, Animal e Ambiental.

Orientador: Prof. Dr. Klaus Casaro Saturnino

JATAÍ - GO
2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFJ.

Ventura, Gisele da Fonseca

Epidemiologia e análise histopatológica bidimensional da área colagenosa de tumores mamários caninos / Gisele da Fonseca Ventura. - 2024.

LVIII, 58 f.

Orientador: Prof. Dr. Klaus Casaro Saturnino.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Jataí, Instituto de Ciências Agrárias, Jataí, Programa de Pós-Graduação em Biociência Animal, Jataí, 2024.

Anexos.

1. neoplasia. 2. cão. 3. glândula mamária. 4. histopatológico. I. Saturnino, Klaus Casaro, orient. II. Título.

CDU 639.09



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JATAÍ

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCÊNCIA ANIMAL

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Ata nº 11 da sessão de Defesa de Dissertação de **Gisele da Fonseca Ventura** que confere o título de Mestre em Biociência Animal, na área de concentração em **Saúde e Produção Animal**.

Aos **vinte e nove** dias do mês de **maio** do ano de dois mil **vinte e quatro**, a partir das **08** horas, realizou-se a sessão pública de Defesa de Dissertação intitulada " **USO DA DENSIDADE VOLUMÉTRICA COLAGENOSA COMO FATOR PROGNÓSTICO DE TUMORES MAMÁRIOS EM CÃES**". Os trabalhos foram instalados pelo Orientador, Professor Doutor Klaus Casaro Saturnino (UFJ/PPGBA) com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: Professora Doutora **Ana Paula da Silva Perez** (UFJ), membro titular interno; Professor Doutor Valcinir Aloísio Scalla Vulcani (UFJ), membro titular externo. Durante a arguição, os membros da banca **fizeram** sugestão de alteração do título do trabalho. A Banca Examinadora reuniu-se em sessão secreta a fim de concluir o julgamento da Dissertação, tendo sido a candidata **APROVADA** pelos seus membros. Proclamados os resultados pelo Professor Doutor **Klaus Casaro Saturnino** (UFJ/PPGBA), Presidente da Banca Examinadora, foram encerrados os trabalhos e, para constar, lavrou-se a presente ata que é assinada pelos Membros da Banca Examinadora, aos **vinte e nove** dias do mês de **maio** do ano de dois mil e **vinte e quatro**.

TÍTULO SUGERIDO PELA BANCA

Epidemiologia e análise histopatológica bidimensional da área colagenosa de tumores mamários caninos



Documento assinado eletronicamente por **KLAUS CASARO SATURNINO, Orientador**, em 29/05/2024, às 10:09, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **ANA PAULA DA SILVA PEREZ, Professora do Magistério Superior**, em



29/05/2024, às 10:09, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **VALCINIR ALOISIO SCALLA VULCANI, Professor do Magistério Superior**, em 29/05/2024, às 10:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufj.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0285026** e o código CRC **79115B44**.

Referência: Processo nº
23854.003914/2024-62

SEI nº 0285026

RESUMO

Resumo: A neoplasia mamária atinge diretamente a parte parenquimatosa e funcional da glândula mamária e indiretamente o estroma, parte de sustentação e organização mamária. É a neoplasia que mais acomete cadelas no Brasil, compondo um grupo heterogêneo dentro das neoplasias em relação a seu comportamento biológico. O presente estudo apresenta dados referentes à epidemiologia diagnóstica de neoplasias mamárias diagnosticadas pelo Laboratório de Anatomia Patológica Veterinária da UFJ (LAPVET-UFJ), demonstrando a quantificação de tecido conjuntivo em neoplasias com o resultado diagnóstico de doença nestes animais. Protocolos de amostras de neoplasias mamárias encaminhadas para o referido laboratório entre 2016 e 2023 foram revisados e os dados epidemiológicos foram tabulados. Além disso, foram realizados novos cortes histológicos em coloração especial de Tricrômico de Gomori para registro fotográfico e análise de área do tecido colagenoso de acordo com os respectivos diagnósticos, com auxílio do programa *Image J*. Todos os casos foram oriundos de fêmeas, com predominância de animais sem raça definida (SRD); as glândulas mais afetadas foram abdominais caudais e inguinais, e os carcinossarcomas foram predominantes. Sobre a densidade colagenosa, observou-se diferença entre os tipos tumorais, mas sem inferência sobre o prognóstico. Neste contexto o presente estudo demonstrou a importância da precisão diagnóstica, unindo-a com as informações complementares que poderão ser utilizadas em novos estudos sobre esta doença, colaborando com a compreensão e desenvolvimento de terapêuticas para cães e humanos.

Palavras-chave: neoplasia, cão, glândula mamária, histopatológico

ABSTRACT

Breast neoplasia directly affects the parenchymal and functional part of the mammary gland and indirectly the stroma, the support and organization part of the breast. It is the neoplasm that most affects female dogs in Brazil, composing a heterogeneous group within neoplasms in relation to their biological behavior. The present study presents data regarding the diagnostic epidemiology of mammary neoplasms diagnosed by LAPVET-UFJ, demonstrating the quantification of connective tissue in neoplasms with the diagnostic result of disease in these animals. Protocols were collected from mammary samples from dogs in Jatai and the region, from the period between 2016 to 2020, filed at LAPVET-UFJ, were reviewed and data collection and histological processing of samples from 2022 to 2023 were also carried out, slides were made in Gomori Trichrome for analysis of collagenous tissue area for prognostic correlation together with evolutionary history. The images were captured digitally and analyzed using the Image J program. The data was analyzed, where all animals were female, with the majority of SRD, the caudal and inguinal abdominal glands being more affected in relation to malignant evolution, with predominant carcinosarcoma. A difference was found between neoplastic types, but there was no inference about the prognosis, as benign and malignant tumors showed similar density. The importance of diagnostic accuracy is combined with preventive information given to owners, popularizing causes and treatment in relation to this serious pathology, bringing human and veterinary reality side by side.

Keywords: neoplasia, dog, mammary gland, histopathology

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus e a meus guias por terem os melhores planos e desafios para mim.

Aos meus amados pais, Nilva e Edson que representam as minhas raízes e sempre fizeram meus sonhos possíveis através da educação. Por isso digo que faço em mim os nossos sonhos.

Agradeço aos meus irmãos, principalmente Dennys George e amigos, por serem combustível na hora do cansaço, comida na hora da fome, colo na hora da saudade, força, motivação e torcida por minha trajetória.

Destas almas cuidadoras de mim, representando todos os outros não citados temos: Ariel Eurides Stella por me despertar para a ciência e pela sua amizade, Yasodaja Assis por ser família e me receber sempre com muito carinho, amizade, boa comida e risadas e a todos aqueles que acrescentaram em minha trajetória pessoal.

A todos os meus mais queridos companheiros de Mestrado do Biociência Animal, por estarmos de mãos dadas em todas atividades desde que entramos, sorrindo e chorando, formando mais que parcerias acadêmicas, parcerias para a vida.

Agradeço a Universidade Federal de Jataí (UFJ), ao Programa Pós-Graduação em Biociência Animal (PPGBA) e aos professores do programa, por todo o crescimento profissional e pessoal permitido através desta tão sonhada experiência, pois desde a minha entrada na universidade me preparei para este momento.

Agradeço a CAPES pelo fomento, permitindo assim que este trabalho fosse possível.

Agradeço a família do LAPVET-UFJ, por serem ativadores e contribuintes do meu crescimento dentro e fora do laboratório, principalmente Yasmim Coura, nosso técnico Sidney e meu maravilhoso Orientador Klaus Casaro Saturnino, exemplo para mim em sala de aula e fora dela por sua inteligência, humildade e espírito paterno.

Por último e não menos importante, agradeço a mim, por toda dedicação, superação e bom ânimo, orgulho-me de mim mesma e agradeço principalmente por ter mantido a fé em minha trajetória e não ter desistido.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	6
RESUMO.....	7
ABSTRACT.....	8
CAPÍTULO 1: CARACTERIZAÇÃO DO PROBLEMA.....	9
FORMAÇÃO E ESTRUTURA DA GLÂNDULA MAMÁRIA.....	10
1.2 DISTRIBUIÇÃO ANATÔMICA.....	13
2. DESENVOLVIMENTO MAMÁRIO.....	16
2.1 PUBERDADE.....	16
2.2 RELAÇÃO ENTRE PARÊNQUIMA E ESTROMA NO CICLO MAMÁRIO	20
3. ESTROMA E MATRIZ EXTRACELULAR (MEC).....	20
4. NEOPLASIA MAMÁRIA EM CÃES	22
4.1 NEOPLASIA	22
4.2 TUMORES BENIGNOS E TUMORES MALIGNOS	23
4.3 CARCINOGENESE	24
5. PATOGÊNIA	25
6. EPIDEMIOLOGIA.....	26
7. ESTUDOS SOBRE MICROAMBIENTE TUMORAL	27
REFERÊNCIAS.....	28
<u>CAPITULO 2: EPIDEMIOLOGIA E ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA BIDIMENSIONAL DA ÁREA COLAGENOSA DE TUMORES MAMÁRIOS CANINOS</u>	34
RESUMO.....	34
INTRODUÇÃO.....	34
MATERIAL E MÉTODOS	36
RESULTADOS	40
DISCUSSÃO.....	44
CONCLUSÃO.....	49
REFERÊNCIAS.....	50

LISTA DE FIGURAS I

FIGURA 1 Diagrama de representação da Glândula Mamária	09
FIGURA 2 Representação anatômica dos ductos e acinos	10
FIGURA 3. Representação de lóbulo mamário em HE. Lâmina do caso 909.....	11
FIGURA 4. Representação lobular na coloração Tricômico de Gomori.....	11
FIGURA 5. T1 = 1ª Torácica (M1); T2 = 2ª Torácica (M2); A1 = 1ª Abdominal (M3); A2 = 2ª Abdominal (M4); In = Inguinal (M5).....	13
FIGURA 6. Desenho esquemático da circulação sanguíneo (azul e vermelho) e linfático (verde) dos pares de glândula mamária em cadelas.....	14
FIGURA 7. Representação do tecido glandular mamário em diferentes fases do ciclo estral.....	17
FIGURA 8. Quadro representativo hormonal ciclo estral cadela, destacando os períodos de pico de LH, ovulação e fertilização.	18
FIGURA 9 Processo de Carcinogênese	24

LISTA DE FIGURAS II
CAPITULO 2: ASPECTOS CLÍNICOS DE DENSIDADE DA ÁREA COLAGENOSA COMO
PROGNÓSTICO DE TUMORES MAMÁRIOS EM CÃES

FIGURA 1 Caso 151 (Carcinoma tubular simples) em tg evidenciando o estroma em verde água e o parênquima em roxo	37
FIGURA 2 Caso 151 (Carcinoma tubular simples) em HE	37
FIGURA 3 Caso 886 (Carcinoma Mamário Misto), M1 em tg, área selecionada para a captura das imagens	38
FIGURA 3.1 áreas capturadas para mensuração de densidade.....	38
FIGURA 3.2 áreas capturadas para mensuração de densidade.....	38
FIGURA 4. Caso 474 (Carcinoma Mamário Sólido)	40
FIGURA 4.1 Captação do tecido estromal em verde do lado esquerdo, convertendo em preto pelo Image J do lado direito e revertendo em branco pela ferramenta “ <i>Treshold colour</i> ”	40
FIGURA 5. Gráfico representativo que aborda o fator idade como fator de prevalência	41
FIGURA 6. Gráfico representativo que correlaciona o número de pacientes com raças acometidas.....	42
FIGURA 7 Gráfico que correlaciona glândula mamaria mais acometida.....	42
FIGURA 8. Gráfico representativo dos diagnósticos das amostras.....	43
FIGURA 9. Representação gráfica comparativa da prevalência de lesões malignas e benignas das amostras analisadas.....	44
FIGURA 10. Esquema demonstra os elementos do microambiente tumoral e sua organização.....	49

SUMÁRIO DE TABELAS

Tabela 1(Fases do ciclo reprodutivo da cadela, correlação de hormônios dominantes e característica da glândula mamária; E2: Estrógeno; P4: Progesterona; PRL: Prolactina; GnRH: Hormônio liberador de gonadotrofina; LH: Hormônio luteinizante) 16

Tabela 2(Média da densidade de área \pm erro padrão dos respectivos tipos tumorais diagnosticados pelo LAPVET-UFJ no período de junho de 2016 a setembro de 2023, com as respectivas diferenças significativas ($P < 0,05$) entre os mesmos)..... 44

CAPÍTULO 1: CARACTERIZAÇÃO DO PROBLEMA

1. Formação e estrutura da glândula mamária

A estrutura das glândulas mamárias (Figura 1), é formada no desenvolvimento embrionário, embora compartilhe semelhanças com as glândulas sudoríparas, passa por modificações para a produção láctea (Klein, 2014). Composta por dois componentes conhecidos como parênquima e o estroma, a glândula mamária exibe uma arquitetura anatômica conservada, responsável pela lactação neonatal. Exibe um desenvolvimento cíclico e apresenta uma organização anatômica que é consistentemente observada em diversas espécies de mamíferos (Davidson; Stabenfeld, 2014).

Em cadelas, o desenvolvimento das mamas começa nas fases iniciais da gestação, com a distribuição de cristas mamárias bilateralmente. Esse desenvolvimento é mediado pela exposição aos hormônios sexuais placentários, contribuindo para a formação dos brotos principais. O processo continua durante as fases posteriores da gestação, resultando na formação de 6 a 12 ductos lactíferos em cada mama (Kardong, 2011).

Durante a fase embrionária o mesênquima se diferencia em tecidos conjuntivos, tecido adiposo e musculo liso, ou seja, organização original do estroma. Enquanto isso, as células epiteliais, precursoras das mioepiteliais, migram para a região basal do epitélio de revestimento (Getty, 1986). Ao final da gestação, os brotos primários desenvolvem os ductos lactíferos que findam em pequenas fissuras dando contato com o lado externo, controlado pelo esfíncter lactífero (Gomes, 2016).

A organização histológica do parênquima da glândula mamária é constituída por células mioepiteliais, que formam as unidades acinares, bem como as células alveolares, que desempenham um papel crucial na secreção de substâncias lactíferas, devido a sua característica apócrina (Gomes, 2016). Essas células são organizadas em uma configuração circular que dá origem a canais de ductos lactíferos e ácinos (Figura 2) (Junqueira e Carneiro, 2021).

A união desses acinos, um aderido ao outro, fornece uma característica, e consistência, glandular, formando o lóbulo mamário (Figura 3). A união desses lóbulos finaliza em ductos lactíferos que se ligam a ductos principais, primeiramente secundários, e depois primários que, por sua vez, se conectam à cisterna da glândula, se ligando a cisterna do teto, desembocando no esfíncter mamário (Moraes, 2016).

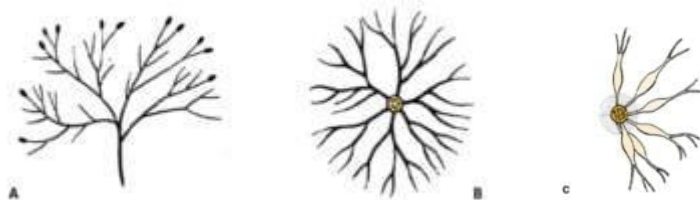


Figura 1: Diagrama de representação da Glândula Mamária. (A): Ruminantes em geral (lóbulos e ductos secundários). (B) Égua e porca. (C) Cadela e gata. Adaptado de Cunningham - Tratado de Fisiologia Veterinária. Klein (2014).

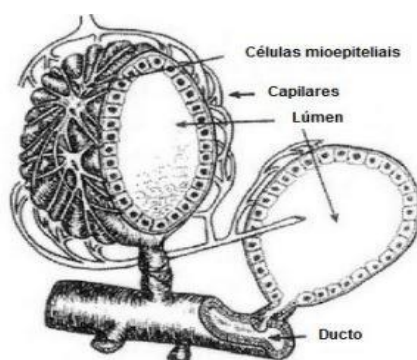


Figura 2 - Representação anatômica dos ductos e ácinos. Adaptado de Wilson (2017).

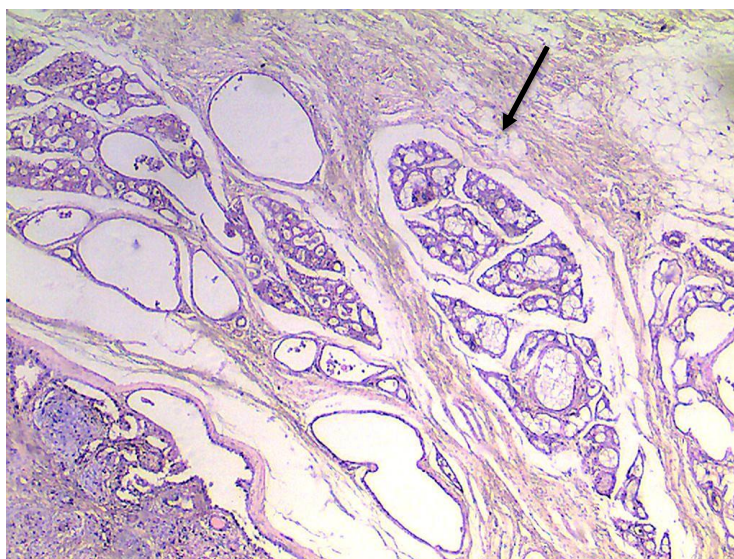


Figura 3 - Representação (seta) de lóbulo mamário em HE. Lâmina de mama abdominal caudal, apresentando alterações hiperplásicas com diversas áreas de rompimento de lâmina basal no aumento de 4X.

Essa intrincada organização estrutural é de fundamental importância no processo de amamentação, permitindo a eficiente transferência de nutrientes e substâncias lactíferas para a prole neonatal. Esta estrutura é semelhante em praticamente todas as espécies de mamíferos (Raharison, 2007).

O parênquima da glândula mamária é estruturado e sustentado pelo estroma, que é composto por diversos tipos celulares, como as células inflamatórias, células do tecido adiposo, uma matriz extracelular significativa e as importantes fibras de colágeno (Moraes, 2016). Essa organização lobular do parênquima é mantida por um tecido conjuntivo interlobular mais rígido, rico em fibras colágenas e é apoiado pelo tecido conjuntivo intralobular, que é mais frouxo e inclui depósitos de tecido adiposo (Figura 4) (Raharison, 2007).

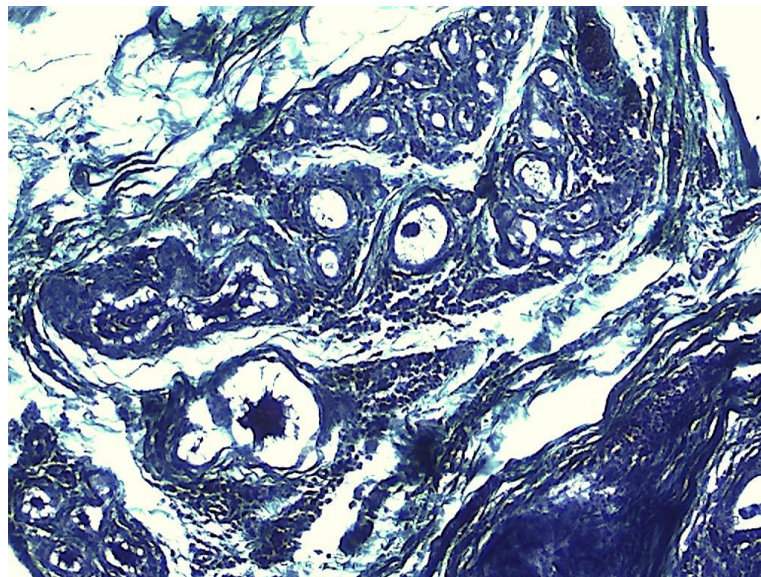


Figura 4 - Representação lobular na coloração tricômico de gomori. O tecido parenquimatoso apresenta-se em azul intenso, enquanto os elementos estromais em verde esmeralda, tec. conjuntivo intralobular mais consistente e organizado e o tec.interlobular apresenta-se mais espaçado. Aumento de 10x.

1.2 Distribuição Anatômica

Em sua anatomia, a mama é um conjunto complexo de tecidos juntando a glândula mamária com tecido adiposo e tecido conjuntivo denso e frouxo. Possui localização ventral com extensão desde a região torácica até a região inguinal pubiana, em fileiras bilaterais com

sutis diferenças entre as espécies: nas cadelas, estas fileiras são mais simétricas e separadas por um sulco intermamário (Cassali, 2022).

Este padrão torna as mamas acessíveis para os filhotes no momento da amamentação. São classificadas em: primeiro par, denominada torácica cranial, M1 ou T1; segundo par, como torácica caudal, M2 ou T2; terceiro par, como abdominal cranial, M3 ou A1; quarto par, como abdominal caudal, M4 ou A2 e quinto par, como inguinais, M5 ou I (Figura 5). Todos os pares possuem lado direito e esquerdo (Koing, 2021; Cassali, 2022).

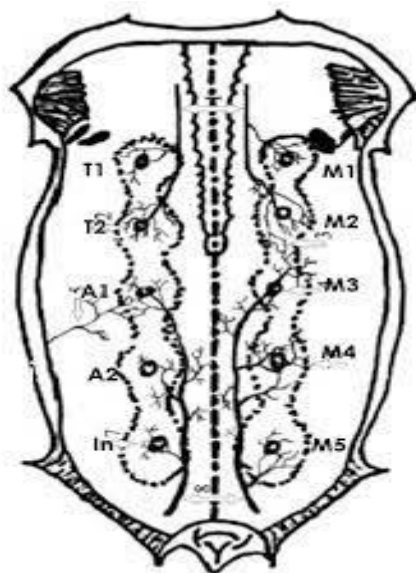


Figura 5 - T1= 1ª Torácica (M1); T2 = 2ª Torácica (M2); A1= 1ª Abdominal (M3); A2 = 2ª Abdominal (M4); In = Inguinal (M5). Adaptado de Faria (2018).

Além de sua organização tecidual, as mamas são interligadas por uma rede conectiva de vascularização sanguínea e linfática, para as trocas entre os tecidos, carreamento de nutrientes e drenagem de substâncias. Por ser um órgão extremamente irrigado, em cães estima-se uma quantidade de sangue mais equilibrada, sendo uma proporção de 80 ml a 160 ml para ser produzido 1 litro de leite, variando a quantidade de litros de leite de acordo com a espécie (Kumar, 2013).

Um extenso plexo venoso é formado, com semelhanças entre cadelas e gatas, sendo responsáveis pela irrigação das mamas torácicas a artéria torácica interna e pudenda externa, artéria axilar e seus ramos, e as artérias epigástricas craniais (Figura 6). As mamas abdominais contam com a irrigação realizada pelas artérias epigástricas superficial caudal e cranial, sendo que a superficial cranial emite ramos para glândula abdominal cranial. Já a artéria superficial

se liga a artéria pudenda externa, que segue em sentido cranial para alimentar as mamas abdominais. As mamas inguinais ou púbicas são irrigadas pelas artérias pudenda externa, que se originam das artérias femorais profundas (Konig, 2011, Cassali, 2023).

A drenagem venosa segue a mesma organização, onde veias epigástricas superficiais caudais e suas ramificações recolhem das mamas inguinais e abdominais e veias epigástricas craniais drenam das mamas torácicas craniais e caudais. Em relação a rede linfática, na cadela tem-se simetria bilateral e cada glândula tem sua rede de vasos linfáticos que se interligam nas papilas, no estroma, e na derme, drenando o que for preciso para o linfonodo mais próximo (Konig, 2021).

Existe uma certa diferença no padrão de drenagem, mas as mamas torácicas craniais e caudais, assim como grande parte (70%), das mamas abdominais craniais, são drenadas pelo linfonodo axilar. Já as mamas inguinais e abdominais caudais (30%), são drenadas pelos linfonodos inguinais superficiais (Raharison; Sautet, 2007; Kumar, 2013). A comunicação linfática e sanguínea é muito importante para a partilha de trombos celulares, nutrientes e outras substâncias (Figura 6) (Cassali, 2020).

As inervações se distribuem pelos vasos, músculos, pele e glândula. A divisão dá-se através dos ramos cutâneos ventrais dos nervos intercostais, responsáveis pela inervação sensitiva das mamas torácicas, enquanto mamas abdominais e inguinais são inervadas por ramos que são provenientes de ílio-hipogástrico, ílioinguinal e genitofemoral. As inervações simpáticas seguem o padrão de vascularização (Kumar, 2013).

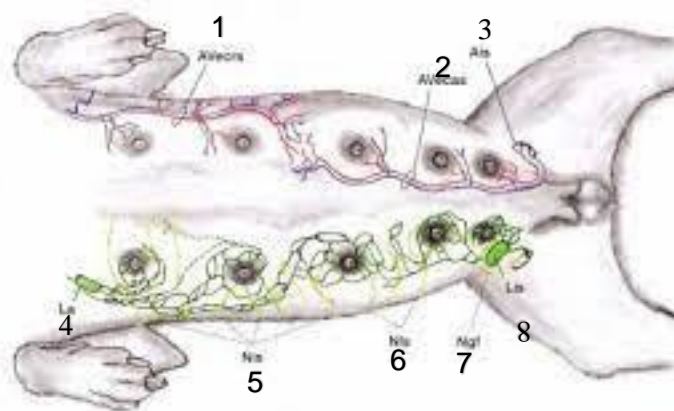


Figura 6 - Desenho esquemático da circulação sanguínea (azul e vermelho) e linfática (verde) dos pares de glândula mamária em cadelas. 1: Artéria e veia epigástrica cranial; 2: Artéria e veia epigástrica superficial caudal. 3: Anel inguinal superficial; 4: Linfonodo axilar; 5: Nervos intercostais; 6: Nervos lombares; 7: Nervos genitofemorais; 8: Linfonodo superficial. Adaptado Kumar (2013). Ilustração Carla Marina G Morais, Cassali (2023).

2. Desenvolvimento Mamário

2.1 Puberdade

A glândula mamária é uma estrutura diferenciada, anexa à pele, mas ligada ao sistema reprodutor de forma que seu desenvolvimento ocorre de acordo com as oscilações de hormônios produzidos no útero e nos ovários. Estes hormônios são liberados por via hematogênica para todo organismo (Oliveira, 2020). Na puberdade, período reprodutivo e no período gestacional, a glândula mamária passa por evoluções e involuções de acordo com a taxa hormonal liberada. A progesterona atua nas glândulas mamárias, aumentando o tamanho das células secretoras de substâncias lactíferas, apresentando papel importante no período gestacional, juntamente com a prolactina na produção de leite. O estrógeno e a somatotrofina atuam no desenvolvimento dos lóbulos e ductos mamários (Goldshimit, 2013).

Na puberdade, a ação dos hormônios transforma a glândula rudimentar, desenvolvendo as ramificações ductais e formando os alvéolos. Neste momento o desenvolvimento tende a ser maior que a proporção corporal até chegar à fase adulta. Cada vez que uma fêmea jovem passa por um ciclo estral, a mama vai ganhando mais complexidade devido ao desenvolvimento dos tecidos que a compõe, tanto estroma quanto parênquima (Valle, 2012).

Em cadelas, a puberdade tende a chegar por volta de seis a 12 meses, podendo haver cio silencioso, prolongado ou interrompido. Cadelas de grande porte tem o primeiro ciclo, perceptível, por volta dos 18 a 24 meses e as de menores raça de 6 a 10 meses (Kowalewski, 2018). Os ciclos são inicialmente irregulares, podendo ser frequentes nos três primeiros anos (Crusco, 2022). A Tabela 1 demonstra o comportamento das glândulas mamárias das cadelas.

Fase	Hormônio	Glândula Mamária
Proestro	E2 – LH	Alta permeabilidade vascular edema, hipertrofia
Estro	P4	Alta proliferação celular, hiperplasia
Diestro	P4 – E2	Hipertrofia, hiperplasia
Gestação	P4 – PRL – E2	Hiperplasia, hipertrofia, produção láctea
Anestro	GnRH – E2	Involução mamária

Tabela 1 - Fases do ciclo reprodutivo da cadela, correlação de hormônios dominantes e característica da glândula mamária; E2: Estrógeno; P4: Progesterona; PRL: Prolactina; GnRH: Hormônio liberador de gonadotrofina; LH: Hormônio luteinizante.

As cadelas têm ciclo monoestral, não estacional, de ovulação polifolicular, com o ciclo dividido em quatro fases: proestro, estro, diestro e anestro, controlado pela ação dos hormônios

apresentados na Tabela 1. A glândula mamária de cadelas é palpável e passa pelas mudanças de acordo com as respostas hormonais (Crusco, 2022). Antes do ciclo reiniciar, a cadela passa por um período chamado de interesse, que compreende o período do final de um ciclo para o início de outro, durando de 5 a 12 meses, com mudanças dependendo da raça e porte da fêmea (Concannon, 2011)

O proestro dura de 5 a 20 dias, onde as primeiras características de comportamento de cio aparecem. Esta fase é conhecida como a fase que a fêmea chama atenção do macho, porém não aceita a monta e a presença de edema vulvovaginal com secreção serossanigonolenta (Valle, 2012). Nesta fase há um aumento gradativo de estrogênio que possui papel importantíssimo para a produção de feromônio atrativos, inibição de mitose cutânea, dando aos pelos a característica mais áspera e seca. Também se destaca a atividade do GnRH, que estimula os gonadotrofos da adeno-hipofise a produzirem mais LH, até chegar ao ponto de pico, resultando em oócitos prontos para a competição e futura liberação na fase inicial do estro (Apparício, 2015; Songsasen, 2020).

Em seguida, a fase do estro, conhecida como a fase que a fêmea aceita a macho, dura de 5 a 15 dias. O edema vulvovaginal, se apresenta mais semelhante ao sangue vivo, escurecendo a cada dia. Nesta fase ocorre a ovulação. Os oócitos são liberados dentro de 48 horas de maturação pré-ovulatório, quando se tornam aptos para a fecundação (Apparício, 2015; Songsasen, 2020). A concentração de estrogênio (E2) diminui à medida que a concentração de progesterona (P4) aumenta (Figura 8). Nas cadelas não existe a fase de metaestro, não utilizando esta terminologia para a identificação de fase lútea desta espécie (Valle, 2012). Caso não ocorra o início da gestação, o organismo entra na fase do diestro. Nas fêmeas desta raça, o corpo lúteo permanece funcionando como em um período de gestação, pois a produção de progesterona necessária até o parto é garantida pela presença do corpo lúteo (CL). Ao final deste período a queda de progesterona circulante é notável, porém em período gestacional esta queda é bem maior (Apparício, 2015).

No período gestacional, os embriões ficam soltos dentro do interior uterino cerca de 14 a 16 dias, sendo mantidos pelas secreções liberadas pelas glândulas endometriais estimuladas pela ação da prostaglandina, após este período, o embrião se fixa no endométrio, iniciando a formação da placenta (Gobello, 2001). LH e prostaglandina (PRL) atuam em sinergismo com o CL, inibindo a produção de P4, paralisando o ciclo (Onclin, 1997).

Nesta fase a glândula mamária passa por um período de hiperplasia e hipertrofia devido a estimulação hormonal atuar no desenvolvimento das células do parênquima mamário para que seja possível a produção láctea para toda a prole. A ação sinérgica dos hormônios P4 e

PRL provoca intensa atividade de crescimento lóbulo-alveolar, devido à alta expressão de GH (Fator de Crescimento) pela glândula mamária, podendo resultar em hipersecreção mamária e resistência periférica de insulina (De Oliveira Gusmão, 2021).

Toda esta orquestra hormonal, ocorre com o único intuito de manter a gestação. Hormônios, como a relaxina produzida pela placenta, que atua junto com a PRL na produção luteal de P4, participam junto com o LH e o E2 de um complexo luteotrópico, cujo o seu controle na gestação de cadelas ainda não está completamente clara para muitos pesquisadores (Valle, 2012; De Oliveira Gusmão, 2021; Cassali, 2022). Entretanto, esta cascata hormonal contribui para o desenvolvimento e funcionabilidade da glândula mamária. A figura 8 representa, de forma esquemática, as formações mamárias de acordo com a fase do ciclo estral. Já a figura 9 apresenta o ciclo hormonal.

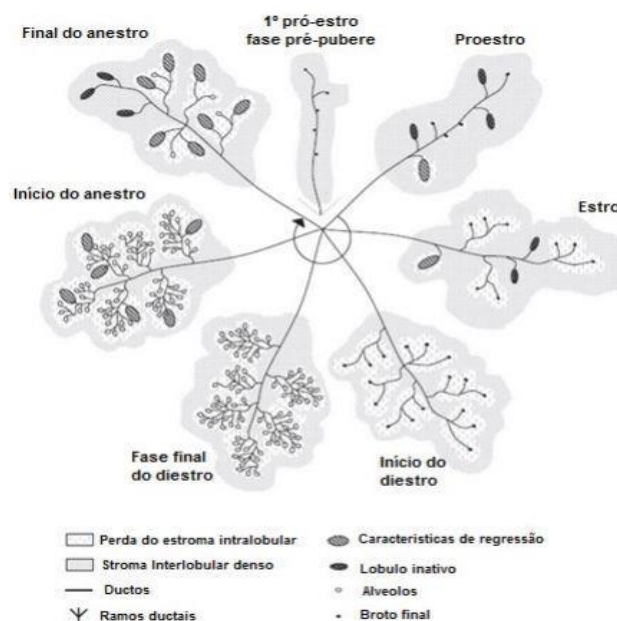


Figura 8 - Representação do tecido glandular mamário em diferentes fases do ciclo estral. Adaptado de Wilson, (2017).

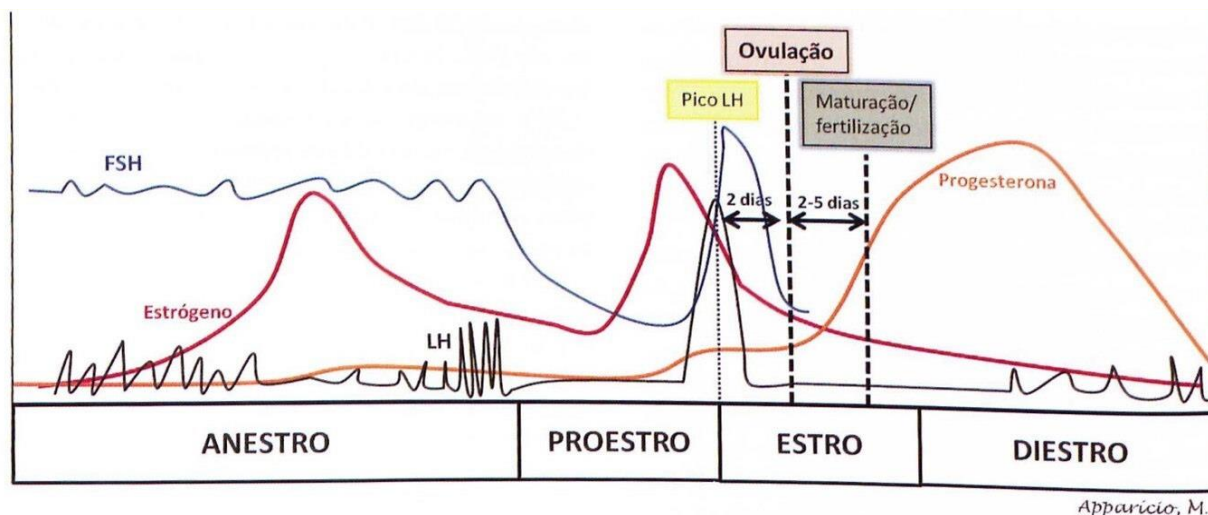


Figura 9 - Quadro representativo hormonal ciclo estral cadela, destacando os períodos de pico de LH, ovulação e fertilização. Hormônios LH (preto); Estrógeno (vermelho); FSH (azul); Progesterona (laranja). Adaptado de Apparício (2015).

2.2 Relação entre parênquima e estroma no ciclo mamário

Na fase de repouso a glândula mamária apresenta maior quantidade visível de tecido conjuntivo sobre o parênquima epitelial. O estroma é homogêneo e denso ao redor das projeções acinares, diminuindo a possibilidade de avaliação dos septos interlobulares nesta fase. A característica marcante é o conjunto de ductos lactíferos pequenos, com lúmen regular e epitélio biestratificado, de formato cúbico (Cassali, 2023). Nesta fase é associada a fase do anestro e ou interestro, e o parênquima está sobre o efeito dos hormônios GnRH e E2 (Valle, 2012).

Na fase de lactação há domínio maior do parênquima glandular sobre o estroma, com extensão do estroma limitada no interior da glândula. Este está dividido em diversos septos, formado por tecido conjuntivo frouxo, repleto por fibras reticulares como o colágeno tipo III. Há formação de uma rede de sustentação para o parênquima glandular desenvolvido. Nesta combinação tecidual também estão vasos sanguíneos, nervos e vasos linfáticos em meio aos adenômios (túbulo-acinos e ductos intralobulares), contendo secreções acidofílicas (Junqueira e Carneiro, 2021). Os túbulos possuem o epitélio cúbico. Os tipos celulares em abundância são as células secretoras e as células mioepiteliais, sendo as células secretoras pequenas e cúbicas e em seu interior observam-se gotículas de gordura (Cassali, 2023). Esta fase associa-se com as fases de estro e gestação, cujo o parênquima está sobre a ação P4, PRL e E2 (Valle, 2012).

Após o desmame, grande parte das estruturas acinares são reduzidas por apoptose, e grande volume de células inteiras são liberadas no lúmen dos ácinos, sendo em seguida fagocitadas por macrófagos. A redução de hormônios sexuais produzidos pelo ovário leva a glândula mamária ao processo de involução e atrofia de seu parênquima. As modificações senis abrangem a regressão e atrofia das papilas e também no tecido conjuntivo, diminuindo fibroblastos e fibras colágenas (Cassali, 2023). Esta fase corresponde ao retorno para a fase de anestro no ciclo estral. Estas alterações se dão devido à queda considerável de P4 e PRL (Valle, 2012)

3. Estroma e Matriz Extracelular (MEC)

A matriz extracelular que compõe o estroma mamário é rica em fibras de colágeno do tipo I, III, IV e V, sendo também responsável por manter a integridade do tecido glandular e organizar o parênquima em lobos. Além de outros elementos, a matriz extracelular faz parte do microambiente tumoral, tido como afuncional, porém carreador de uma série de variedades celulares e moléculas presente no sítio em torno do parênquima, quando neoplásico (Damasceno, 2012).

Neste ambiente, a presença de tecido conjuntivo intralobular, com composição frouxa e tecido conjuntivo interlobular, de formação mais densa, formando os septos que delimitam os lóbulos. Também é composta pelas demais proteínas fibrosas como a elastinas, glicoproteínas e proteoglicanos (Lipton et al., 2018). Muitas células pertencem a conhecida matriz extracelular, como as células inflamatórias, adipócitos, dentre outras, mas tratando de estroma, o destaque vai para o tecido conjuntivo e suas importantes fibras (Junqueira e Carneiro, 2021).

O tecido conjuntivo do estroma mamário sofre diversas ações de enzimas proteolíticas e hormonais, resultando em constantes remodelações e adequações, interagindo com os processos inflamatórios causados pela hiperplasia e hipertrofia do parênquima, atuando perfeitamente no mecanismo de transição epitélio-mesenquimal. Também como em qualquer MEC, atua constantemente na morfogênese e em processos regenerativos, criando um ambiente confortável para proliferação celular (Koenig et al., 2006; Ferreira, 2017).

Com um ambiente altamente permeável, as fibras de colágeno do tipo I são mais abundantes. Kakkad et al. (2012), afirmam que a densidade destas fibras pode auxiliar na propagação de células tumorais, sendo também utilizada como biomarcador de neoplasias mamárias. Assim como a função do colágeno I tem função de adesão das células com a MEC,

o colágeno do tipo III é responsável por preencher espaços injuriados regulando o estroma e alinhando com outras fibras (Brisson et al., 2015).

Neste ambiente, destaca-se também a função dos fibroblastos, capazes de sintetizar o colágeno no tecido conjuntivo. Em outros tecidos, são as células mesenquimais em repouso na MEC fibrilar intersticial, sendo ativados quando ocorre processos de injúria e inflamação para a cicatrização de lesões (Damasceno, 2012). Na MEC as células e outras macromoléculas se atraem por ligações não covalentes, servindo não somente como reservatório para fatores de crescimento, citocinas entre outros mediadores como também agrega os tipos celulares encontrados no estroma juntamente com o colágeno, proteoglicanos, glicoproteínas, elastina e ácido hialurônico (Carvalho et al., 2016)

Assim, o estroma, não é somente importante em relação a organização e proteção do parênquima, mas também representa o cenário importante para o transporte de nutrientes, estímulos e êmbolos, onde ocorrem eventos importantes em resposta às evoluções e involuções mamárias (Damasceno, 2012). Devido à forte capacidade de adaptação do tecido conjuntivo e a resposta expressada pelo estroma, a presença das fibras de colágeno e a neoformação conjuntiva, é possível direcionar o diagnóstico e prognóstico apenas com análise histopatológica tradicional, classificando graus de malignidade em relação as características dos tipos celulares e comportamento dos demais componentes da matriz extracelular (Carvalho et al., 2016; Campanelli, 2023)

4. Neoplasia Mamária em Cães

4.1 Neoplasia

Neoplasia é uma palavra de origem grega, onde *neo* significa novo e *plasia* significa formação. Essa nova formação se dá devido a alterações no processo de divisão celular exacerbado, até provocar a diferenciação em células defeituosas, que se proliferam e competem com as células normais por condições necessárias de crescimento e domínio (Aman, 2021).

Os fatores para o desenvolvimento cancerígeno são: proto oncogenes, responsáveis pela multiplicação e crescimento celular, os genes supressores tumorais, responsáveis pelo controle da proliferação de células neoplásicas, os genes reguladores de apoptose, que programam esta ação a células defeituosas ou células em idade celular avançada e os genes reparadores de DNA, que mantem o material genético inalterado (Aman, 2021). Para que estes fatores contribuam

resultando na ocorrência neoplásica é necessária que exista o estímulo canceroso, sendo físico, químico ou biológico, danificando o DNA, alterando a regularidade da divisão celular e também a capacidade do organismo a controlar ou destruir células defeituosas (Hoolf, 2013).

Os tumores mamários compõem um grupo heterogêneo dentro das neoplasias em relação a seu comportamento biológico (Cassali et al., 2020). Sendo assim, a diferenciação morfológica se torna o direcionamento principal de diagnóstico (Gama et al., 2003). No Brasil, os tumores mamários têm grande representatividade, correspondendo a 70% do total das neoplasias que ocorrem em cães. Infelizmente, a maioria destes tumores são de origem maligna (Campanelli, 2023).

Estudos retrospectivos, observaram que 70% a 80% dos tumores em cadelas e gatas são de origem maligna (Cassali, 2023). Em um estudo realizado em Minas Gerais, o Laboratório de Patologia Comparada da Universidade Federal de Minas Gerais analisou por um período de 15 anos, 1.539 tumores mamários caninos, dos quais 85% dos eram malignos e apenas 13% eram benignos (Cassali, 2020). Em outros levantamentos na região sudeste e nordeste, cerca de 90% dos tumores diagnosticados foram malignos, enquanto na região sul há uma variação entre 68% e 73% (Toríbio et al., 2012; Nunes et al., 2018; Cassali, 2023). Assim, é perceptível que a neoplasia mamária é uma das doenças que mais acometem fêmeas, levando-as a diminuição de sua expectativa de vida (Costa, 2021).

4.2 Tumores Benignos e Tumores Malignos

A diferença entre estes dois tipos neoplásicos é clara, mas a principal é em relação à mortalidade. Os tumores malignos são mais agressivos devido ao comportamento mais expressivo e ligeiro em relação a proliferação celular e inserção da massa tumoral em tecidos saudáveis, criando mecanismos de manutenção que auxiliam no processo evolutivo neoplásico, acarretando também, mais rapidamente na necrose dos tecidos (Tan et al., 2020).

Ter tipos celulares distintos predominantes e com alterações neoplásicas é comum e demonstram a complexidade dos tumores malignos. É possível que no mesmo nódulo encontre alterações benignas e malignas, predominando sempre as malignas devido à natureza mais letal que se encontra nos tumores malignos, com características de microinvasão e angiogênese, devido ao crescimento infiltrativo, propiciando maiores condições para a ocorrência de metástase (Ríos; Aguilera, 2014).

Os tumores benignos se comportam de forma mais discreta no organismo, sendo bem limitados e envoltos por um tipo de “cápsula” em sua maioria. Apresentam o crescimento lento,

e não sofrem metástase (Cardi, 2007). Ríos e Aguilera (2014), relatam a possibilidade rara de necrose e quando ocorre metástase para outros órgãos, estas comunidades celulares não conseguem implantar uma neoformação.

4.3 Carcinogênese

Carcinogênese é o processo inicial da formação de neoplasias, onde na divisão celular, a célula sofre alguma alteração de DNA pela ação do agente iniciador de origem física, química e biológica. A exposição celular a esses agentes é importante para promover o início do processo cancerígeno (Cardi et al., 2007; Aman, 2021).

O processo da carcinogênese é feito em três etapas: iniciação, promoção e progressão. Na iniciação, o excesso de estímulo resulta em uma única mutação permanente, responsável pela alteração do DNA, que tem crescimento maior do que as outras. Na promoção, uma série de mutações alteram todo o comportamento das células mutantes, estimulando a aceleração da divisão celular e intensificação de competição entre as células. Na última etapa, conhecida como progressão, além de todos os processos anteriores, tem-se a invasão de tecidos e possível metástase. Esta terceira etapa permanece crucial para a determinação de benignidade e malignidade de tumores, assim como demonstrado na figura 10 (Fathy, 2020; Aman, 2021).

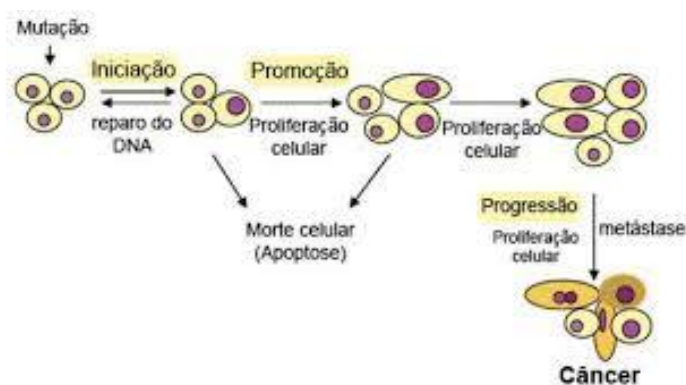


Figura 10 - Processo da carcinogênese. Adaptado de Benevenuto (2022).

Sobre os agentes promotores, a classificação se dá de acordo a sua origem:

- Agentes Químicos: para se tornar ativo, é preciso uma cascata metabólica e\ou um risco químico que, em contato com a célula, é capaz de injuriar a estrutura celular a ponto de causar alteração no material genético. A exposição desprotegida e em excesso contribui como agente ativador, com isso o tempo de exposição é importante para a ocorrência do evento

neoplásico (MOURA et al., 2020). São exemplos de agentes químicos, medicações, pesticidas e hormônios.

- Agentes Físicos: os raios UV, outros tipos de radiação, tabagismo passivo, ambientes de ar poluídos, como proximidades de indústrias, entre outros são alguns exemplos de agentes físicos. Estes não dependem de uma cascata metabólica, sendo prejudiciais devido a exposição a agentes, gerando processos inflamatórios contínuos. Esta agressão e inflamação contínua altera o DNA, diretamente, iniciando o processo de carcinogênese. Neste caso até mais deletério devido a presença quase sempre constante de células inflamatórias (Cohn, 2014; Aman, 2021). São exemplos de agentes físicos, radiação solar, fumaça de escapamento de carros, fumaça de cigarro.

- Agentes Biológicos: promovem a carcinogênese devido a sua ação infecciosa, podendo causar alteração no DNA. Assim, a ação do agente promove uma recombinação genica no material para acelerar a propagação viral, resultando na proliferação de células cancerígenas. Este tipo de agente possui ligação com as células do sistema imune, tornando mais difícil ainda o tratamento, devido a circulação das células pelo organismo (Silva, 2020). São exemplos de agentes biológicos, o Vírus da Imunodeficiência Felina (FIV), Vírus da Papilomatose e Tumor Venéreo Transmissível (TVT).

Fatores como idade, situação imune, espécie e raça são importantes para o desencadeamento das neoplasias, assim como a falha de controle das células defeituosas pelo organismo (Cassali 2017; Nakagaki, 2017; Aman, 2021;).

5. Patogenia

Sobre o desenvolvimento fisiopatológico de tumores de mama, o fator inicial se dá através da alteração entre os protooncogêneses, impedindo a ação da ferramenta apoptose como controle de células mutantes (Aman, 2021). O p53, é um dos genes responsáveis por regular a proliferação, regulação e morte celular, também sendo responsável pela identificação de iniciação tumoral. Quando um agente induz a mutação genética de alguma célula, alterando consequentemente a expressão do p53, a célula pode sofrer reparação pela ação do gene WAF-1, que através da proteína p21, faz com que a célula entre em apoptose. Falhas nesse sistema permitem o surgimento e evolução de neoplasias (Goldshimid, 2011).

Devido a exposição constante e cíclica aos hormônios reguladores de estro, em conjunto com outros agentes carcinogênicos, ocorre atuação destes como ativadores de formação neoplásica celular. Em toda existência da fêmea, progesterona e estrógeno, juntamente com

toda a sua cascata hormonal, promovem o crescimento do tecido mamário, diferenciação e produção láctea (Candido et al., 2016; Cassali, 2017). Cadelas e gatas com histórico recorrente de pseudociese, ocorrência de acúmulo lácteo, provoca distensão acinar, possível hipóxia, liberação de radicais livres e possível desenvolvimento de células cancerígenas (Goldshimtd, 2011). Em resumo, fatores naturais, como a própria exposição hormonal e diversas outras condições já citadas, corroboram para a implantação de neoplasias, sendo elas malignas ou benignas.

6. Epidemiologia

A neoplasia mamária é a neoplasia mais comuns em cadelas de idade avançada, tendo como base a estatística de 50% a 90% dos totais de neoplasias diagnosticadas no Brasil. É considerada o primeiro tumor mais frequente em cadelas e o terceiro em gatas. É importante citar que dentre as mais comuns neoplasias estão as neoplasias com contexto maligno, ou seja, mais invasivas e agressivas (Candido et al., 2016; Cassali et al., 2023).

A importância de estudar os modelos mamários de cadelas e o comportamento das neoplasias nesta espécie se dá pela similaridade com os modelos de mama humana, tanto em glândula, quanto em estroma, apresentando uma importância a mais nas pesquisas que envolvem o tratamento desta doença (Botelho, 2009). Cassali et al. (2023), fizeram um estudo com pesquisadores do Brasil inteiro, afim de conhecer quais os tipos tumorais mais comuns em cadelas e gatas em algumas localidades do Brasil.

Em uma coletânea de estudos retrospectivos no Espírito Santo, os tipos tumorais mais encontrados foram carcinoma mamário e suas variações como forma maligna, e em forma benigna os tumores mistos e adenomas (Silva, 2023). A predominância dos carcinomas e suas consequentes evoluções, de acordo com a gravidade e comprometimento dos casos clínicos, é notada em diversas regiões (Andrade et al., 2017). De acordo com Gregghi et al. (2021), cerca de 80% dos tumores mamários em caninos são malignos e destes, 90% são carcinomas.

Em Fortaleza, em estudos retrospectivos, os carcinomas em tumor misto benigno foram os maiores diagnósticos em cães (Viana, 2014). Este tipo de tumor tem evolução e comprometimento de tecido progressivo, iniciando em sua fase “*in situ*”, ou seja, com as alterações delimitadas dentro do lúmen ductal, tendo característica não invasora (Nakagaki; Cassali, 2023).

Em Minas Gerais, os tipos tumorais mais encontrados foram carcinomas em geral, principalmente em tumor misto, seguindo o padrão de outros estudos em cidades brasileiras, sendo cerca de 91% dos diagnósticos (Cassali, 2020). Este padrão se repete, sinalizando a

semelhança entre os tipos tumorais que acometem mulheres, onde, segundo os dados do Instituto Nacional de Câncer, os tumores mamários mais diagnosticados em mulheres são os carcinomas mamários em suas diferentes formas como o “*in situ*”, o carcinoma lobular invasivo e o ductal invasivo (INCA, 2023).

7 Estudos sobre microambiente tumoral

A epidemiologia demonstra numericamente, importância do tema tratando de neoplasias mamárias, mas, o estudo que envolve entender o comportamento desta neoplasia, passa por entender o papel dos componentes do estroma situado nos arredores da parte parenquimatosa afetada (Campenelli, 2023). A MEC e os seus componentes que pertencem ao estroma, compreende o microambiente tumoral, possuindo papéis importantes para a evolução do quadro clínico da neoplasia, visto que processos como isolamento através de cápsulas, inserção tumoral, angiogênese e seus componentes, dependem desse ambiente para se alocarem (Ròs e Aguilera, 2014; Tan et al., 2020).

Compreendendo a importância do microambiente tumoral e sua dinâmica em relação a interrupção ou progressão das neoplasias em resposta às lesões provocadas pela própria massa tumoral, estudos sobre o tema tem descoberto funções das fibras de colágeno (tipo I e tipo III) e de fibroblastos específicos (CAFs - Fibroblastos Associados ao Câncer). Em ação natural as lesões podem carrear êmbolos tumorais ou contribuem para que células cancerígenas possam adquirir um fenotípico pró-tumoral (Wu, 2020).

Estudos claramente apontam que o microambiente tumoral é um sistema de dinâmica complexa envolvendo a massa tumoral do parênquima com o estroma. Através do comportamento das fibras de colágeno encontradas no estroma, avaliado com colorações específicas como o Tricômico de Gomori (TG), é possível observar o comportamento destas fibras no microambiente, entendendo as lesões desmoplásicas causadas pelo remodelamento da MEC. Isso permite compreender um pouco mais o prognóstico de algumas neoplasias e também sobre a densidade colagenosa daquele local lesionado (Chen, 2015).

Não somente sobre as fibras e os fibroblastos, mas, com a histopatologia é possível observar e compreender os processos de angiogênese implantado naquele local (Schaaf et al., 2018). Estudos sobre a problemática da densidade em relação as fibras colágenas estão sendo realizadas para compreender o seu real papel em relação a malignidade ou benignidade dos tumores, assim como para idealizar tratamentos e entender os mecanismos de proliferação neoplásica (Wu, 2020).

REFERÊNCIAS

Aman, H. G. Tumores de mama em animais de companhia: la importancia de prevenir. TCC Graduação – Medicina Veterinária, Universidad nacional de Río Negro, Río Negro, Argentina, p 133. 2021.

Andrade, M. B. Neoplasias mamárias em cadelas: estudo epidemiológico e expressão de her-2 em carcinomas. Tese de Doutorado – Programa de Pós – Graduação em Ciências Veterinárias. Medicina Veterinária. UFU. Uberlândia. Minas Gerais.p 25-57. 2017.

Apparício, M.; Alves, E. A.; Vicente, W. R. R. Afecções do sistema genital feminino. Reprodução e Obstetrícia em Cães e Gatos. MedVet, 1ª ed. p. 54-55, 2015.

Benevenuto, B. R.; DE Abreu, G. P.; Nascimento, J. F.; Vieira, G.; Viera, P. C. Agentes infecciosos mais comuns associados à carcinogênese. Revista de Ciências Biológicas e da Saúde. Universidade Iguacu. Agosto, 2022.

Brisson, B. K.; Maullin, E. A.; Lei, W.; Vogel, L. K.; Power, A. M.; LO, A.; Dopkin, D.; Khanna, C.; Wells, R. G.; Puré, E.; Volk, S. W. Type III Collagen Directs Stromal Organization and Limits Metastasis in a Murine Model of Breast Cancer. *The American Journal of Pathology*, v. 185, n. 5, p. 1471–1486, 2015. DOI: /10.1016/j.ajpath.2015.01.029

Botelho, C. F. Estudo histológico, imuno-histoquímico e de cultura de células de tecidos normais e cancerosos da mama humana e canina. Tese de Mestrado – Programa de Pós-Graduação em Biologia Animal, UFV, Viçosa, Minas Gerais, p. 57, 2009.

Campanelli, T. V. D. B. Modelos de matriz extracelular de carcinoma mamário canino. Tese de Mestrado, Programa de Pós graduação em Ciências Veterinárias. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023. DOI: /10.11606/D.10.2023.tde-05052023-112923

Cândido, C.; Luz, G.; Machado, J; Cargnin, A. B. A. carcinogênese e o câncer de mama. *Revista Maiêutica, Indaial*, v. 4, n. 1, p. 45-52, 2016.

Cardi, F. C.; Carmo, E. D.; Rosa, L. F. B. Radiação ultravioleta e carcinogênese. *Revista de Ciências Médicas*, v. 16. p. 26-30, 2007.

Carvalho, M. I.; Silva-Carvalho, R.; Pires, I.; Prada, J.; Bianchi, R.; Jaerolin E.; Queiroga, F. L. A comparative approach of tumor-associated inflammation in mammary cancer between humans and dogs. *BioMed Research International*, 2016, 4917387, 2016. DOI: /10.1155/2016/4917387.

Cassali, G. D. et al. Consenso quanto ao diagnóstico, prognóstico e tratamento dos tumores mamários caninos: tumores mistos benignos, carcinomas em tumores mistos e carcinossarcomas. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*, v. 3, p. 87-99, 2017. DOI: [10.24070/bjvp.1983-0246.v10i3p87-99](https://doi.org/10.24070/bjvp.1983-0246.v10i3p87-99).

Cassali, G. D. et al. Consenso para diagnóstico, prognóstico e tratamento de tumores mamários felinos. 2017. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, v. 55, n. 2, p. 1-17, e135084, São Paulo, 2018. DOI:/10.1590/1678-4162-10217

Cassali, G. D. et al. Consensus regarding the diagnosis, prognosis and treatment of canine and feline mammary tumors 2019. *Brazilian Journal Veterinary Pathology*, v.13, 3 ed. p.555–574. 2020. DOI: [10.24070/bjvp.1983-0246.v13i3p555-574](https://doi.org/10.24070/bjvp.1983-0246.v13i3p555-574)

Cassali, G. D.; Nakagaky, K. Y. R. *Patologia Mamária Canina e Felina. Do diagnóstico ao tratamento* 2 ed. Editora. *Med Vet*; ISBN13: 9786587442433, p1-41, 2023.

Chen, Y.; Terajima, M.; Yang, Y.; Sum, L.; Ahn, Y. H.; Pankoia, D.; Kurie, J. M. Lysyl hydroxylase 2 induces a collagen cross-link switch in tumor stroma. *The Journal of clinical investigation*, v. 125, n. 3, p. 1147-1162, 2015. DOI: [/10.1172/JCI74725](https://doi.org/10.1172/JCI74725).

Cohn, L. A. Canine nasal disease. *Veterinary Clinical of Small Animal, USA*, v. 44, n. 1, p. 75- 89, 2014. DOI: [10.1016/j.cvsm.2013.08.002](https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2013.08.002)

Costa, B. F. *Neoplasia Mamária em Cadelas e Gatas: uma revisão literária integrativa*. 57 f. TCC Graduação – Medicina Veterinária, UniAGES, Paripiranga, 2021.

Concannon, P. W. Reproductive cycles of the domestic bitch. *Animal Reproduction Science*, v. 124, n. 3-4, p. 200–10. Apr, 2011. DOI: [/10.1016/j.anireprosci.2010.08.028](https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2010.08.028)

Crusco, S. E. Tópicos do ciclo estral em cadelas. *Revista Brasileira de Reprodução Animal, Anais do Congresso Internacional da Associação Latinoamericana de Reprodução em Pequenos Animais*. Punta del Este, Uruguay. v. 46, n. 4, p. 373-376, 2022. DOI: [10.21451/1809-3000.RBRA2022.032](https://doi.org/10.21451/1809-3000.RBRA2022.032).

Damasceno, K. A. *Carcinomas em tumores mistos mamários caninos: expressão de versican e sua relação com invasão do estroma e com grau de diferenciação mioepitelial*. Dissertação de Mestrado – Programa de Pós-Graduação em Patologia. UFMG, Belo Horizonte, 2012.

Davidson, P. A.; Stabenfeld, H. G. *A glândula mamária. Cunningham tratado de fisiologia veterinária*, 5 ed. Elsevier, Rio de Janeiro, p. 439-449, 2014.

De Oliveira Gusmão, D. *Inibição da secreção pulsátil de hormônio luteinizante pelos neurônios dopaminérgicos tuberoinfundibulares: papel fisiológico e na infertilidade induzida por hiperprolactinemia*. Tese de Doutorado - Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Fisiologia e Farmacologia, UFMG, Belo Horizonte, 2021.

Faria, B. M. *Avaliação ultrassonográfica modo B e Doppler de tumores de mama em cadelas*. Programa de Residência Multiprofissional em Área de Saúde em Medicina Veterinária - Universidade Federal Rural da Amazônia (UFRA). Belém do Pará, 2018.

Fathy, W.; Elaziz, A. T. A.; Elzaren, H. M.; Ahmed, S. H. Exposição ocupacional a metais pesados inicia carcinogênese por meio da superexpressão de BRAF/KRAS e metilação de DNA. *Journal of Chemical Health Risks*, v. 10, n. 2, 2020. DOI: [10.22034/jchr.2020.1883307.1066](https://doi.org/10.22034/jchr.2020.1883307.1066)

Ferreira, F. CXCL12-CXCR4 axis in feline mammary carcinoma. *Aging*, v. 9, n. 12, p. 2457–2458, 2017. DOI: [10.18632/aging.101344](https://doi.org/10.18632/aging.101344)

Gama, A.; Alves, A.; Schmitt, F. Identification of molecular phenotypes in canine mammary carcinomas with clinical implications: application of the human classification. *Virchows Archiv: European Journal of Pathology*, v. 453, 2 ed, p. 123-32. 2003. DOI: /10.1007/s00428-008-0644-3

Getty, R. Anatomia dos animais domésticos; Guanabara; 2ª ed.; Vol. 2; Rio de Janeiro; p. 1489 - 1490; 1986.

Gregghi, J. R.; Fernandes, M. P.; Groth, A.; Dos Santos Silva, L. A.; De Fatima Schnttzer, J.; Di Santis, G. W.; Martins, M. I. M. Avaliação termográfica do efeito do piroxicam como tratamento adjuvante em neoplasias mamárias de cadelas. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 2, e18710212236-e18710212236, 2021. DOI: /10.33448/rsd-v10i2.12236

Gobello, C.; De La Sota, R. L.; Goya, R. G. A review of canine pseudocyesis. *Reproduction in Domestic Animal*, v. 36, n. 6, p. 283-288, 2001. DOI: 1046/j.1439-0531.2001.00322.x

Gomes, M. D. L. M.; Monteiro, J. C.; Gradella, D. B. T.; Mancini, K. C. Práticas de Histologia Básica e Embriologia, v. 1, p. 34-41. Ciências Agrárias, ISBN;978-85-923043-1-3 - UFES, São Matheus. 2016.

Goldschmidt, M.; Pena, L.; Rasotto, R.; Zappulli, V. Classification and grading of canine mammary tumors. *Veterinary Pathology*, . PMID: 21266722 v. 48, n. 1, p. 117-31. 2011. DOI: 10.1177/0300985810393258.

Hoff, P. M. G. Tratado de oncologia. v. 1, p. 15-25. Departamento de oncologia da USP, São Paulo. 2013.

INCA (Instituto Nacional do Câncer). DADOS E NÚMEROS SOBRE CÂNCER DE MAMA Relatório anual 2023. inca.com.br, 2023. Disponível < <https://www.inca.gov.br/publicacoes/relatorios/dados-e-numeros-sobre-cancer-de-mama-relatorio-anual-2023> > Acesso em :13 de Abril de 2024

Junqueira, L. C. U.; Carneiro, J. Histologia Básica: texto e atlas, 12 ed. 556p. Rio de Janeiro: Editora, Guanabara Koogan, 2021.

Kakkad, S. M.; Solayappan, M.; Argani, P.; Sukumar, S.; Jacobs, L. K.; Leibfritz, D.; Bhujwahlla, Z. M.; Glundle, K. Collagen I fiber density increases in lymph node positive breast cancers: pilot study. *Journal of Biomed. Optics*, v. 17, p. 1-7, 2012. DOI:\10.1117\1.JBO.17.1.116017

Kardong, K. V. Vertebrates: Comparative anatomy, function and evolution. 6 ed Boston: McGraw- hill; p. 794, 2011.

Klein, B. G. Cunningham tratado de fisiologia veterinária. 5 ed. Rio De Janeiro: Editora Elsevier, 2014.

Koenig, A.; Mueller, C.; Hasel, C.; Adler, G.; Menker, A. Collagen type I induces disruption of ecadherin- mediated cell-cell contacts and promotes proliferation of pancreatic carcinoma cells. *Câncer Res.*, v. 66, p. 4662-4671, 2006. DOI: /10.1158/0008-5472.CAN-05-2804

Konig, H. E; Lieshb, H. G. Anatomia dos Animais Domésticos: Texto e atlas Colorido. 4 ed. Porto Alegre: Artmed; p. 788. 2011.

Kumar, M. A. S. Clinically oriented anatomy of the dog and cat. Ronkonkoma: Linus Learning, 2013. 1380p.

Lipton, A. et al. High turnover of extracellular matrix reflected by specific protein fragments measured in serum is associated with poor outcomes in two metastatic breast cancer cohorts. *International Journal of Cancer*, v. 143, n. 11, p. 3027–3034, 20 jun. 2018. DOI: /10.1002/ijc.31627

Moraes, I. A. Fisiologia da glândula mamária. Disciplinas Fisiologia Veterinária I e II Universidade Federal Fluminense, 2016. Disponível em:<<http://www.uff.br/fisiovet/lactacao.pdf>>. Acesso em: 20 julho de 2023.

Moura, L. T. R. D.; Bedor, C. N. G.; Lopez, R. V. M.; Santana, V. S.; Rocha, T. M. B. D. S. D.; Wunsh Filho, V.; Curado, M. P. Exposição ocupacional a agrotóxicos organofosforados e neoplasias hematológicas: uma revisão sistemática. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 23, e200022. 2020. DOI: [10.1590/1980-549720200022](https://doi.org/10.1590/1980-549720200022)

Nakagagi, K. Y. R.; Gonçalves, A. B. B.; Rocha, R. M.; Cassali G. D. First description of basaloid carcinoma of the canine mammary gland: case report. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v.71, n. 3, p. 878-882, 2019. DOI: 10.1590/1678-4162-10372

Nunes, F. C.; Campos, C. B.; Teixeira, S. V.; Bertagnolli, A. C.; Lavallo, G. E.; Cassali, G. D. Epidemiological, clinical and pathological evaluation of overall survival in canines with mammary neoplasms. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v. 70, p. 1714–1722, dez. 2018. DOI: 10.1590/1678-4162-10217

Raharison, F.; Sautet, J. The topography of the lymph vessels of mammary gland in female cats. *Anatomia, Histologia e Embriologia*, v. 36, n. 6, p. 442-452, 2007. DOI: /10.1111/j.1439-0264.2007.00783.x

Ríos, V. C. V.; Aguilera, H. D. M. Análisis retrospectivo sobre la presentación de neoplasias en la glándula mamaria en caninos en la clínica de pequeños animales de la Universidad de la Salle en la ciudad de Bogotá. TCC (Graduação) – Medicina Veterinária. Universidad de La Salle. Bogotá D. C, Colombia, 2014.

Schaaf, M. B.; Garg, A. D.; Agostinis, P. Defining the role of the tumor vasculature in antitumor immunity and immunotherapy. *Cell death & disease*, v. 9, n. 2, 115p. 2018. DOI: /10.1038/s41418-019-0287-8

Schaaf, M. B.; Houbert, D.; Meçe, O.; Agostinis, P. Autofagia em células endoteliais e angiogênese tumoral. *Morte Celular e Diferenciação*, v. 26, n. 4, p. 665-679. 2019. DOI: /10.1038/s41418-019-0287-8

Silva, D. M.; Siqueira, M. L. F.; Boeloni, J. N.; Trivilin, L. O.; Correia, M. P. A.; Tavares, T. G. Neoplasias mamárias em cadelas: uma abordagem dos principais tipos, diagnósticos e

tratamentos na medicina veterinária. Tópicos Especiais em Ciência Animal XII, ISBN: 978-65-86981-39-1, p. 90-107, 2023.

Silva, T. F.; Do Amaral, A. V. C.; Ferraz, H. T.; Lopes, D. T.; Braga, Í. A.; Saturnino, K. C.; De Souza Ramos, D. G. Comparação de tratamentos quimioterápicos em felino com vírus da leucemia felina (FELV). *Brazilian Journal of Health Review*, v.3, n.3, p. 4135-4148, 2020. DOI:/10.34119/bjhrv3n3-020

Songsansen, N.; Nagashima, J. Intraovarian regulation of folliculogenesis in the dog: review. *Reproduction in Domestic Animals*. v. 55, p. 66-73, 2020. DOI: /10.1111/rda.13657

Tan, P.H.; Ellis, I.; Allison, K.; Brogi, E.; Fox S.B. The 2019 WHO classification of tumours of the breast. *Histopathology*. v. 77, p.181-185, 2020. DOI: /10.1111/his.14091

Toríbio, J. M. M. L.; Lima, A. E.; Martins Filho, E. F. M.; Ribeiro, L. G. R.; D'assis, M. J. M. H.; Teixeira, R. G.; Damasceno, K. A.; Cassali, G. D.; Costa Neto, J. M. Caracterização clínica, diagnóstico histopatológico e distribuição geográfica das neoplasias mamárias em cadelas de Salvador, Bahia. *Revista Ceres*, v. 59, p. 427-433, 2012. DOI: 10.1590/S0034-737X2012000400001

Oliveira, A. M. Receptores hormonales que afectan directa o indirectamente la función de la glándula mamaria. Fondo Editorial Biogénesis, Facultad de Ciencias Agrarias, Grupo de Investigacion Biogenesis, Universidad de Antioquia. p. 79-88, 2020.

Onclin, K.; Vertegen, J. P. Investigação in vivo da função lútea em cães: efeitos da cabergolina, um agonista da dopamina, e da prolactina na secreção de progesterona durante a gestação média e o diestro. *Domestic animal endocrinology*, v. 14, n. 1, p. 25-38, 1997. DOI: 10.1016/S0739-7240(96)00093-8

Valle, G.R.; Fósculo, C.B. Falhas reprodutivas e seu tratamento em cães, relato de caso. *Clínica Veterinária*. v. 17, n. 99, p. 34-48, 2012.

Vianna, D. A.; Pinto, J. N.; Souza, L. P.; Pacheco, A. C. L.; Moraes, G. B.; Evangelista, J. S. A. M.; Silva, L. D. M. Estudo retrospectivo das neoplasias mamárias caninas em Fortaleza e região metropolitana de 2003 a 2011. *Ciência Animal*, p. 35-45, 2014.

Wilson, T. M. et al. Lesões não neoplásicas da glândula mamária de cadelas e sua relação com neoplasias adjacentes. Orientador: Dr^a. Alessandra Aparecida Medeiros-Ronchi. 2017. 56 f. TCC (Mestrado). Universidade Federal Uberlândia, Uberlândia, Brasil. 2017.

Wu, L. et al. Breast câncer – cell neutrophil interactions enhance neutrophil survival and pro-tumorigenic activities. *Cancers*, v. 12, n. 10, 2020. 2884p. DOI: /10.3390/cancers12102884

CAPÍTULO 2: EPIDEMIOLOGIA E ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA BIDIMENSIONAL DA ÁREA COLAGENOSA DE TUMORES MAMÁRIOS CANINOS

Gisele da Fonseca Ventura^{1,2}; Klaus Casaro Saturnino¹

¹ Universidade Federal de Jataí, Programa de Pós Graduação em Biociência Animal (PPGBA), Campus Jatobá, Rod. BR. 364, KM 195, nº 3800, Jataí, GO 75804-020, Brasil. E-mail: gisele_fonseca@discente.ufj.edu.br

² Universidade Federal de Jataí, Curso de Medicina Veterinária, Campus Jatobá, Rod. BR. 364, KM 195, nº 3800, Jataí, GO 75804-020, Brasil. E-mail: klaus.sat@ufj.edu.br

Resumo: A glândula mamária, responsável pela lactação neonatal, é constituída por uma variedade de células, incluindo as mioepiteliais, que contribuem para a formação das unidades acinares, bem como as células epiteliais glandulares, que desempenham um papel crucial na secreção de substâncias lactíferas. A neoplasia mamária é uma das neoplasias que mais acomete cadelas no Brasil, compondo um grupo heterogêneo dentro das neoplasias, em relação a seu comportamento biológico. Protocolos de amostras mamárias de cães de Jataí e região, do período entre setembro de 2022 a novembro de 2023, arquivados no LAPVET-UFJ, foram revisados, e lâminas em Tricrômico de Gomori foram confeccionadas para quantificação colagenosa e correlação prognóstica. Imagens foram capturadas digitalmente e analisadas pelo programa *Image J*. Os dados foram analisados, com todos sendo fêmeas, predominantemente SRD, as glândulas abdominais caudais e inguinais sendo as mais afetadas, predominância de tumores malignos, com maior ocorrência de carcinossarcomas. Observou-se diferença entre tipos neoplásicos, mas sem inferência sobre o prognóstico, pois tumores benignos e malignos apresentaram semelhança quanto à densidade colagenosa. O presente estudo oferece informações complementares no estudo destas neoplasias, onde a precisão diagnóstica se une com as informações preventivas, popularizando causas e tratamento em relação a esta grave doença, trazendo realidade humana e veterinária lado a lado.

Palavras-chave: neoplasia, cão, glândula mamária, histopatológico

Introdução

A glândula mamária, responsável pela lactação neonatal, exibe um desenvolvimento cíclico e apresenta uma organização anatômica que é consistentemente observada em diversas espécies de mamíferos (Konig 2011). Composta por dois componentes distintos, o parênquima e o estroma, a glândula mamária exibe uma arquitetura anatômica funcional, que depende de seu comportamento fisiológico, reagindo simultaneamente de acordo com as condições hormonais e estímulos orgânicos (Davidson e Stabenfeldt 2014).

Parênquima e estroma interagem, como parte funcional e parte afuncional, respectivamente. Esta parte afuncional não possui somente a importante função de abraçar a glândula mamária propriamente dita, organizando e delimitando os lóbulos do parênquima mamário, mas também é o sítio onde ocorre as remodelações necessárias para corresponder às mudanças provocadas pelas ondas hormonais que estimulam o parênquima (Crusco et al. 2022). Os tumores mamários, em sua maioria, atingem diretamente o parênquima, que, por consequência provoca alterações no estroma, envolvendo fibras colágenas, fibroblastos e células inflamatórias (Campanelli 2023).

Gregghi et al. (2021), afirmam que cerca de 80% dos tumores mamários em caninos são malignos e destes, 90% são carcinomas. Em um compilado de pesquisas epidemiológicas sobre o tema, unindo pesquisas de vários estados brasileiros, Cassali et al. (2023) apontam a neoplasia mamária sendo mais comum em cadelas de idade avançada, tendo como base a estatística de 50% a 90% dos totais de neoplasias diagnosticadas no Brasil. Esta variância é explicada, devido a presente variação entre os dados das diversas regiões brasileiras.

Os tumores mamários compõem um grupo heterogêneo dentro das neoplasias em relação a seu comportamento biológico (Cassali et al. 2020). No Brasil, os tumores mamários têm grande representatividade, correspondendo a 70% do total das neoplasias que ocorrem em cães. Infelizmente, os tumores têm classificação maligna na maior parte dos casos (Campanelli 2023). Esta estatística tem feito os estudos em relação a estas doenças crescer em apoio ao combate de neoplasias mamárias em mulheres, visto que os padrões de mamas entre as espécies são muito semelhantes (Zuccari et al. 2001; Botelho 2009).

Os dados apanhados, mostram a importância da temática, pois com a maior porcentagem dos tumores malignos, devido às suas alterações, os prognósticos tendem a serem mais reservados e os tratamentos mais complexos, devido as características de malignidade já estabelecidas (Ríos e Aguilera 2014). A exposição constante e cíclica aos hormônios reguladores de estro, em conjunto com outros agentes carcinogênicos, atua como ativadores de formação neoplásica celular (Crusco 2022). Hormônios como progesterona e estrógeno, atuam como os principais indutores para desencadear um processo cancerígeno. Porém, falhas no sistema de controle celular são importantes para o surgimento do evento (Aman 2021).

O estroma é composto por uma matriz extracelular que é composta por fibras de colágenos, que tem por característica cobrir a região lesionada como uma forma de “enxerto”. Fibras estas, que durante estudos como o de Brisson et al. (2015), apontam a possibilidade de serem ligantes de tecido neoplásico e tecido não neoplásico, e com possibilidade de carrear ou contaminar com células alteradas, auxiliando na evolução da doença.

Elementos da matriz extracelular (MEC), como fibroblastos e fibras de colágeno, células, inflamatórias, adipócitos, vasos sanguíneos e linfáticos, dentre outros, habitam o microambiente tumoral, possuindo um importante papel na ocorrência ou não de metástases primárias e no processo de invasão tumoral (Damasceno 2012). O comportamento dos elementos do estroma é reativo. Sua ação depende da natureza maligna ou benigna do tumor, por isso, ao mesmo tempo que podem isolar a massa tumoral com uma rede de fibras colágenas, também pode contribuir para um ambiente propício em relação a infiltração e partilha de células tumorais (Chen et al. 2019).

As fibras colágenas, principalmente as do tipo I e tipo III, têm lugar de destaque na ambientação do microambiente tumoral, podendo ser observadas, mas não diferenciadas na microscopia óptica. Elas podem ser destacadas em diferentes colorações, dando uma visão mais panorâmica do comportamento tumoral (Chen et al. 2021). Estas fibras formam um tecido fibroso ao entorno da massa tumoral, exercendo a função de regulador de crescimento tumoral e primeiro carreador de células cancerosas, aumentando a densidade mamária (Damasceno 2012; Xu et al. 2019; Cassali e Nakagaki 2023).

Neste contexto, o objetivo do presente estudo é apresentar dados referentes à epidemiologia diagnóstica de neoplasias mamárias diagnosticadas pelo Laboratório de Anatomia Patológica Veterinária da Universidade Federal de Jataí, no período de 2016 a 2023, assim como, conhecer a quantificação de tecido conjuntivo nestas neoplasias com o resultado diagnóstico da doença nestes animais, inferindo quanto ao prognóstico.

Material e Métodos

Resultados de amostras mamárias do período entre setembro de 2016 a novembro de 2023, arquivados no LAPEVT-UFJ, foram levantados epidemiologicamente, correspondendo a cães do município de Jataí-GO e região. A partir destes resultados, foram extraídas as informações como sexo, idade, raça, glândula mamária afetada e diagnóstico morfológico de cada paciente. Os dados foram então tabulados para a realização de análises epidemiológicas quantitativas. Os blocos e lâminas em HE dos respectivos casos foram então recuperados para a realização de novos cortes histológicos para coloração Tricrômico de Gomori, o qual tem por base destacar o tecido colagenoso em coloração esverdeada, diferente dos demais tecidos (Fig. 1) (Gomori 1950). Os tumores foram classificados de acordo com os principais materiais científicos sobre neoplasias mamárias (Cassali et al. 2014; Cassali 2017), e oncologia (Meuten

2017). Após essa classificação, foi calculada a prevalência de cada condição em relação ao total de tumores diagnosticados.

Também foram registradas as frequências dos tumores quanto à faixa etária, sexo, raça e à glândula mamária afetada, destacando-se que no caso de múltiplos tumores, estes foram contabilizados separadamente, justificando a existência de mais glândulas afetadas que pacientes. A idade foi registrada com base nas faixas etárias em filhotes (<1) ano, adultos (1-8 anos), e idosos (>8 anos). Quanto ao sexo, os cães foram classificados apenas como macho ou fêmea (Souza et al. 2006).

Para cada amostra, foram capturadas 10 imagens (n=10), das áreas correspondentes ao sítio tumoral (Fig. 1A), por uma câmera fotográfica (Moticam 3.0[®]), através de microscopia de campo claro (Olympus[®], CX41), na magnitude de 200x (1024x760 pixels). Cada imagem foi analisada quanto à densidade colagenosa utilizando-se o software *ImageJ*, versão 1.46, um programa processador de imagens tipo JAVA, que pode ser gratuitamente baixado da internet (Rangan e Tesch 2007). Para tal, no programa foi instalada a ferramenta “*Treshold colour*”, permitindo selecionar automaticamente às áreas contendo pixels de coloração esverdeada, em modo invertido. Na sequência, foi possível converter a imagem em oito bits (Fig. 1B) e, através da ferramenta “*Analyse particles*”, obter a porcentagem correspondente à área de tecido colagenoso que compõe o tumor de cada imagem, possibilitando a obtenção de médias do caso analisado. A partir dos dados compilados, foi realizada análise sistemática dos mesmos, identificando as principais classificações morfológicas tumorais, sua ocorrência e a média de concentração colagenosa encontrada para cada tumor. Com esses dados, foi possível correlacionar a presença de tecido conjuntivo tumoral com a gravidade da doença, oferecendo informações que poderão melhor subsidiar futuros estudos quanto ao papel do tecido colagenoso na evolução neoplásica mamária em animais de companhia.

O conjunto de todos os dados finais coletados foi submetido à análise de crítica e consistência utilizando-se o procedimento Univariate (SAS 2000). Como as variáveis não apresentaram distribuição normal de probabilidade, não atendendo, portanto, a premissa básica da análise de variância paramétrica, optou-se então pela análise não paramétrica utilizando-se o teste H de Kruskal-Wallis, através do procedimento NPAR1WAY (SAS 2000).

A frequência dos tumores, por resultado diagnóstico, foi submetida ao estudo de dispersão de frequência, com uso do teste exato de Fisher, por meio do procedimento FREQ (SAS 2000). O coeficiente de correlação de Pearson foi aplicado para calcular a intensidade obtida na associação de duas variáveis através do procedimento CORR (SAS 2000). A licença submetida

para os trabalhos foi aprovada no conselho de ética animal, sendo identificada por CEUA UFJ, nº 011/2021.

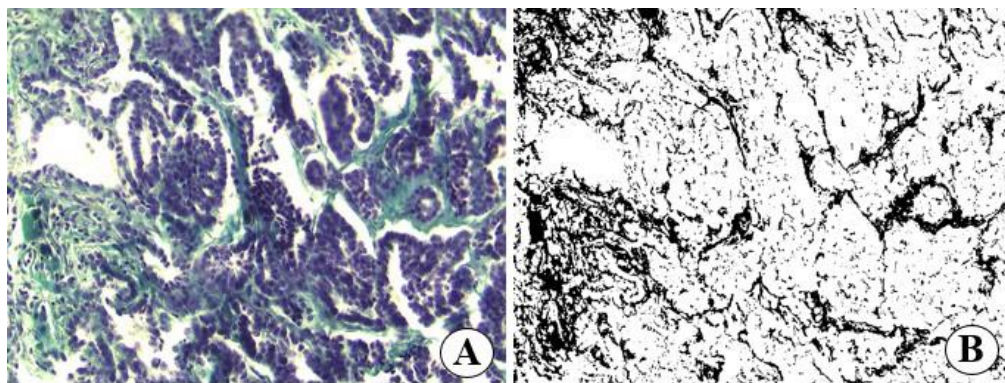


Fig. 1 Metodologia de mensuração da densidade colagenosa de tumor mamário canino. (A) Imagem microscópica corada em Tricrômico de Gomori, evidenciando o estroma em verde água e o parênquima em roxo. É possível observar diferença entre os ácinos e o estroma colagenoso. Sem barra de escala para não comprometer a análise. Aumento 20x. (B) Mesma imagem após aplicação da ferramenta “Treshold colour”, e convertida em oito bits, em modo invertido, permitindo a seleção exclusiva de pixels antes esverdeados, para posterior análise da densidade colagenosa pela ferramenta “Analyse particles” do ImageJ.

Resultados

Dos 100 casos obtidos, foram 144 tumores analisados, com 100% das alterações neoplásicas mamárias em cães, sendo todos os indivíduos do sexo feminino. Os tumores localizados nas glândulas mamárias tiveram maior prevalência em fêmeas entre 9 e 18 anos de idade, ou seja, idosos (58/100), seguido dos animais com idade entre 2 e 8 anos (40/100), ou seja, adultos. Destaca-se que dentre os animais considerados adultos, 21 deles estavam na faixa etária entre 7 e 8 anos, ou seja, próximos da idade idosa. Dois animais (2%) não tiveram suas idades relatadas nas fichas de solicitação de exame e de atendimento (Fig. 2).

Em relação às raças caninas acometidas, foram registradas a ocorrência de neoplasias mamárias em 18 diferentes raças (Fig. 3), com predomínio de cães sem raça definida (49/100), Shih Tzu (11/100), Poodle (7/100), Pinscher (6/100), Dachshund (5/100), Pitt Bull e Yorkshire (4/100 cada), Boxer (3/100), Cocker (2/100) e as raças Border Collie, Chow Chow, Golden, Husk Siberiano, Labrador, Lhasa Apso, Maltês, Pastor Alemão e Pastor Belga com um caso cada como representado no gráfico da figura 6. Predominantemente, os animais apresentaram mais de um nódulo (60/100), contra 39 animais com um único nódulo. Apenas em um dos casos não foi possível identificar se o paciente apresentava nódulo único ou múltiplos nódulos.

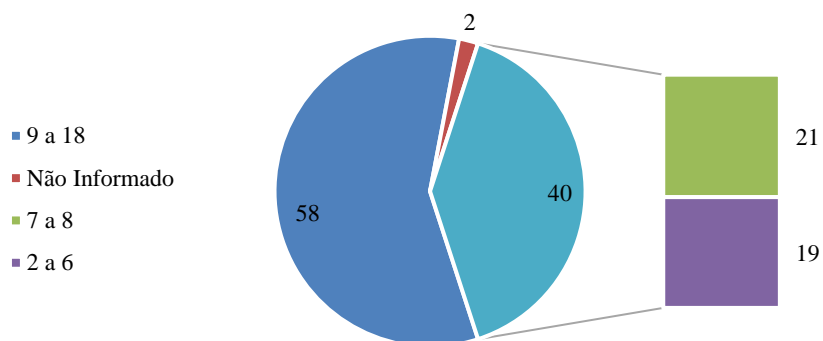


Fig. 2 Gráfico representativo que aborda o fator idade como fator de prevalência. Os quadrados em verde e roxo representam, respectivamente, os animais entre sete e oito anos (21), dentro do grupo de adultos (40).

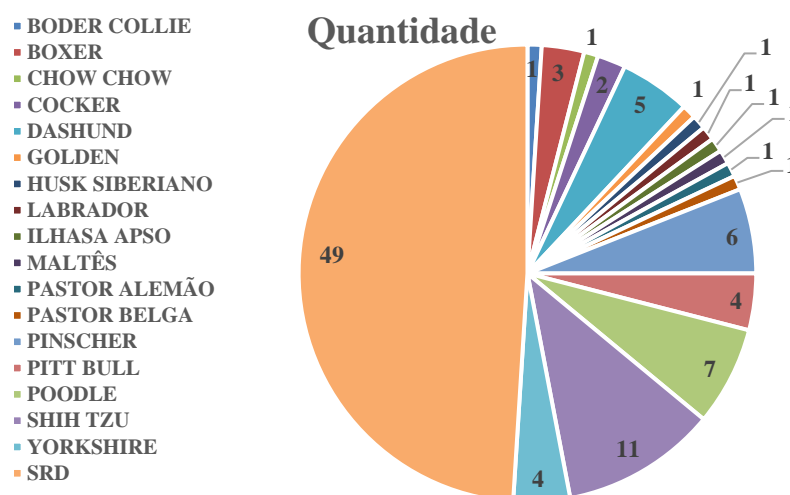


Fig. 3 Gráfico representativo que correlaciona o número de pacientes com raças acometidas. Notar significativo acometimento de animais sem raça definida.

No que tange ao acometimento glandular mamário obteve-se os resultados de mama torácica cranial (12/144), seguida da glândula mamária torácica caudal (20/144), abdominal cranial (21/144), abdominal caudal (41/144) e inguinal (45/144) (Fig. 4). Cinco dos casos analisados não tiveram registro de qual glândula mamária houve acometimento. O tamanho dos tumores mamários analisados variou de 2,5 cm a 13 cm de diâmetro em seus maiores eixos, com ou sem a pele ulcerada, maciços ou císticos, mas predominantemente com aspecto tecidual heterogêneo. Entretanto, dos 144 nódulos avaliados, em 75 deles não foi possível identificar as medidas de diâmetro.

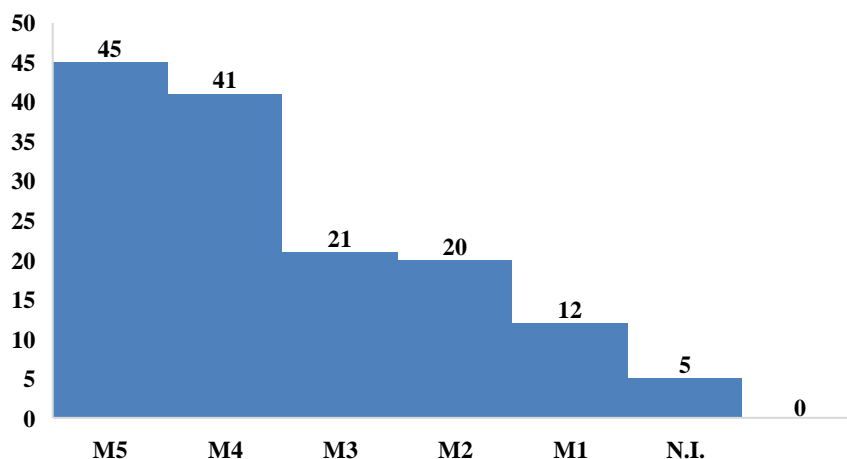


Fig. 4 Gráfico demonstrando a distribuição das glândulas mamárias acometidas. Notar o maior acometimento das mamas caudais.

Ainda em relação aos resultados diagnósticos (Fig. 5), no presente estudo, os carcinossarcomas foram os tumores mais observados, com 25 casos em 144 amostras. Em ordem decrescente, foram observados o carcinoma em tumor misto (22/144), carcinoma papilar (18/144), carcinoma sólido (15/144), carcinoma tubular (14/144), carcinoma micropapilar (13/144), carcinoma lobular pleomórfico, adenomioepitelioma e adenomioepitelioma maligno (7/144, cada), carcinoma inflamatório (4/144), carcinoma “in situ” (3/144), hiperplasia sem atipia e tumor misto benigno (2/144, cada). Por fim, adenoma, adenose, carcinoma acinar, carcinoma cribiforme e hiperplasia tubular apresentaram um caso cada. Assim, como demonstrado, em 132 dos tumores analisados, ou seja, 91,67%, correspondeu a neoplasias malignas.

Quanto à localização das massas tumorais nas glândulas mamárias, de 144 nódulos, não foi observada diferença de ocorrência entre as lateralidades anatômicas direita (64/144) e esquerda (65/144), mas em 15 dos nódulos não houve identificação de qual lado a amostra foi colhida, de acordo com as solicitações realizadas. No que tange sobre a densidade de área de tecido colagenoso nos respectivos tumores, estas estão representadas na Tabela 1.

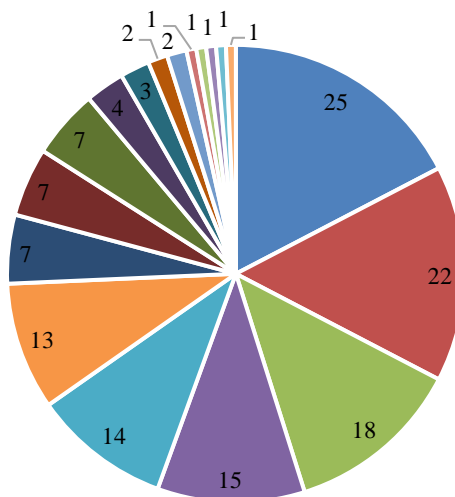


Fig. 5. Gráfico representativo dos diagnósticos das amostras. 1: Carcinossarcoma (25); 2: Carcinoma em tumor misto (22); 3: Carcinoma papilar (18); 4: Carcinoma sólido (15); 5: Carcinoma tubular (14); 6: Carcinoma micropapilar (13); 7: Carcinoma lobular pleomórfico (7); 8: Adenomioepitelioma (7); 9: Adenomioepitelioma maligno (7); 10: Carcinoma inflamatório (4); 11: Carcinoma “in situ” (3); 12: Hiperplasia sem atipia (2); 13: Tumor misto benigno (2); 14: Adenoma (1); 15: Adenose (1); 16: Carcinoma acinar (1); 17: VCarcinoma Cribiforme (1); 18: Hiperplasia tubular (1).

Tabela 1 Média da densidade de área colagenosa \pm erro padrão dos respectivos tipos tumorais diagnosticados pelo LAPVET-UFJ, no período de junho de 2016 a setembro de 2023, com as respectivas diferenças significativas ($P < 0,05$) entre os mesmos.

Tipo tumoral	% de tecido conjuntivo \pm EP
Adenoma	31.98 \pm 0.52 ^A
Adenomioepitelioma	41.62 \pm 0.66 ^B
Adenomioepitelioma maligno	53.87 \pm 1.07 ^C
Adenose	30.60 \pm 0.41 ^A
Carcinoma acinar	29.92 \pm 0.36 ^A
Carcinoma cribiforme	16.06 \pm 0.20 ^D
Carcinoma em tumor misto	35.82 \pm 1.11 ^A
Carcinoma in situ	34.47 \pm 1.35 ^A
Carcinoma inflamatório	55.89 \pm 1.15 ^C
Carcinoma lobular pleomórficos	37.37 \pm 1.06 ^B
Carcinoma micropapilar	36.11 \pm 1.31 ^B
Carcinoma papilar	39.53 \pm 0.92 ^B
Carcinoma sólido	41.02 \pm 0.94 ^B
Carcinoma tubular	53.66 \pm 0.96 ^C
Carcinossarcoma	41.34 \pm 0.96 ^B
Hiperplasia sem atipia	39.89 \pm 0.65 ^B
Hiperplasia tubular	81.50 \pm 0.40 ^E
Tumor misto benigno	39.71 \pm 0.56 ^B

Médias seguidas de letras diferentes na mesma coluna indicam diferença estatística entre os tratamentos ($p < 0,05$).

Discussão

A neoplasia mamária representa hoje grande importância no mundo veterinário, pois expressa grande porcentagem de diagnósticos em cadelas no Brasil, chegando a 90% dos diagnósticos neoplásicos em algumas regiões (Cassali, 2023). Este estudo, não apresentou este tipo de neoplasia em machos, assim como a maioria dos estudos sobre este tema (Nunes et al. 2018). Tumores mamários em machos, geralmente são associados a distúrbios hormonais raros. Portanto, estimasse que machos possuem 62 vezes menos riscos de desenvolver esta doença (Misdorp 2002; Machado et al. 2020; Cassali 2023).

Além disso, as cadelas são consideradas um excelente modelo comparativo ao entendimento da carcinogênese dessa neoplasia, em virtude dos aspectos epidemiológicos, clínicos, comportamento biológico e molecular serem semelhantes aos apresentados nas mulheres, contribuindo para estudos diagnósticos e terapêuticos (Cassali 2017). A prevalência de aparecimento do câncer em pequenos animais está aumentando consideravelmente por várias razões, entre elas, e a principal, a maior longevidade observada nestes animais (Tedardi et al. 2016; Nunes et al. 2018), como demonstrado no presente estudo.

Os cuidados veterinários e a importância afetiva que os “pets” representam na vida das pessoas têm levado à utilização de nutrição com dietas balanceadas, vacinações mais rigorosas, avançados métodos de diagnóstico e também os protocolos terapêuticos cada vez mais específicos e eficazes. Esses fatores têm contribuído para a maior longevidade dos cães, melhorando a qualidade de vida e longevidade, elevando a probabilidade de ocorrência de neoplasias mamárias (Pinto et al. 2019).

No presente estudo, uma importante parcela dos animais acometidos apresentava entre sete e oito anos de vida. Estes animais, apesar de serem considerados adultos (Souza et al. 2006), encontram-se no limite para entrarem na idade considerada idosa, ou seja, com mais tempo de vida e possibilidade de desenvolvimento tumoral. Nesta mesma linha de raciocínio, outros estudos têm observado tumores malignos em fêmeas adultas a idosas (Kimura et al. 2012; Nunes et al. 2018; Da Silva et al. 2021; De Paula et al. 2023), reforçando o fato de que o envelhecimento mais avançado dos animais é um importante fator relacionado ao desenvolvimento de neoplasias mamárias malignas em cadelas (Sleekx et al. 2011; Basing et al. 2023).

Estudos ainda relatam que a ovariossalpingohisterectomia em cadelas jovens tende a reduzir a incidência de neoplasias, e quando essa cirurgia é realizada antes do primeiro ciclo estral, o

risco de desenvolver neoplasia mamária é de apenas 0,5%; de 8% quando realizada após o primeiro ciclo estral, e de 27% quando o procedimento é realizado posteriormente a dois ciclos estrais (Beauvais et al. 2012; Cassali et al. 2019). As fêmeas submetidas ao procedimento após os dois anos e seis meses de idade não são beneficiadas pelo efeito profilático do procedimento (Zuccari et al. 2001; Nicchio et al. 2020; Marchine et al. 2021). No presente estudo não foi possível observar a correlação entre a ocorrência de tumores mamários e procedimentos de castração, visto as solicitações dos exames diagnósticos não trazerem esta informação, realçando a necessidade de registros mais completos para levantamentos epidemiológicos mais precisos.

Sobre os aspectos epidemiológicos relacionados às raças mais acometidas, existem muitos estudos específicos que relatam uma grande variedade entre as mesmas, mas sempre levando em consideração as particularidades de cada região (Toríbio et al. 2012; Nunes et al. 2018). No presente estudo, os animais sem raça definida corresponderam a 49% dos casos, sendo os mais acometidos, em concordância com muitos estudos epidemiológicos realizados no Brasil. Este fato, têm como explicação o público alvo atendido pelos Hospitais Veterinários Escola das universidades públicas, onde ocorre a maior parte das pesquisas brasileiras (Oliveira Filho et al. 2010; Cassali 2023).

Entretanto, destaca-se que foram observados muitos casos em raças de pequeno porte, como Poodle (7%), Shih Tzu (11%), Pinscher (6%), entre outras, corroborando com observações de Itoh et al. (2005). Isso se deve, em parte, à maior proximidade de cães de pequeno porte com seus tutores, permitindo observação mais precoce de alterações mamárias, favorecendo seus diagnósticos nestes animais em relação aos de maior porte (Sorenmo et al. 2009; De Nardi et al. 2016; Nunes et al. 2018). Sobre o tamanho dos animais sem raça definida, também não foi possível realizar correlação com os aspectos de tamanho dos animais, pois as solicitações de exame não continham informação sobre porte ou peso dos animais.

Estudos relatam que múltiplos tipos histológicos podem ocorrer em uma ou mais glândulas mamárias simultaneamente, e 60% dos animais acometidos possuem neoplasias em mais de uma mama (De Nardi et al. 2016; Nunes et al. 2018), corroborando com os dados encontrados neste estudo. Por este motivo, todos os tumores mamários devem ser analisados e diagnosticados, pois normalmente, tratam-se de novos tumores primários, sendo que os tumores com pior prognóstico devem servir de parâmetro para avaliação da evolução clínica do paciente (Oliveira et al. 2020; Choi et al. 2022). Neste contexto, como os casos não passaram por nova avaliação histopatológica laminar, levou-se em consideração apenas os resultados ofertados no laudo técnico.

As mamas abdominais caudais e as inguinais são mais frequentemente afetadas, por justamente apresentarem tecido mamário mais desenvolvido, com maior quantidade de parênquima (Cassali et al. 2018; Gedon et al., 2021). Nardi et al. (2016), afirmam que 66% das neoplasias mamárias encontram-se nessas glândulas, predominância essa também observado no presente estudo. Neste contexto, estudos afirmam que alguns tumores mamários são hormônio dependentes e o envolvimento hormonal na etiologia dessas neoplasias tem sido cada vez mais aceita (Valle et al. 2012; Songsasen et al. 2020). Além disso, estudos relatam sobre a possibilidade de haver maior abundância de receptores hormonais nessas glândulas, em comparação com as mais glândulas craniais, favorecendo a ocorrência de neoplasias (Donnay et al. 1995; Chang et al. 2005; Cassali et al. 2019).

Os tumores mamários são estadiados de acordo com a classificação TNM da OMS, que avalia o tamanho do tumor (T), o envolvimento dos linfonodos (N) e as metástases à distância (M) (Owen, 1980). Neste sentido, um dos fatores prognósticos mais importantes é o tamanho do tumor. Estudos relatam que uma sobre vida mais baixa foi relatada para cães com tumores maiores (Ferreira et al. 2009; Marconato et al. 2019).

Cadelas portadoras de tumores maiores que cinco centímetros apresentam taxas de sobrevida menores, principalmente quando inseridas em conjuntos mamários mais craniais (Marconato et al. 2019; Cassali et al. 2023). As chances de malignidade aumentam quando os tumores atingem maior tamanho, pois quanto maiores, são observados invasão de tecidos adjacentes devido o crescimento da massa tumoral e processo de necrose causado pela evolução do caso clínico (Abdallah et al. 2019). Neste contexto, o presente estudo revelou a importância da mensuração clínica dos tumores mamários, permitindo obter informações precoces acerca do prognóstico, pois em mais da metade dos casos, não foi obtido tal dado. Já nos casos com mensuração realizada, observou-se predominância de tumores maiores que três centímetros, que pode ser justificado pela demora no intervalo entre a primeira observação do tumor pelo proprietário e o atendimento clínico do paciente (Caldas et al. 2016; Nunes et al. 2019).

Esse fato também infere na heterogeneidade tumoral encontrada no presente estudo, pois com a progressão tumoral, a instabilidade genética aumenta, permitindo que grupos celulares presentes no mesmo tumor, ou em locais adjacentes, adquiram alterações genéticas e epigenéticas, propiciando neofomações diferentes umas das outras, macro e microscopicamente (Cullen e Breen 2016).

Dos 144 nódulos analisados, apenas em 12 deles foram diagnosticadas formas benignas de neoplasia. Apesar do presente estudo ter levado em consideração apenas os resultados diagnósticos finais dos casos avaliados, existem casos em que a mesma fêmea apresentou mais

de um tipo tumoral, com graduação histológica benigna e maligna, simultaneamente (Miranda et al. 2022). Infelizmente, assim como em outros estudos (Toríbio et al. 2012; Nunes et al. 2018; Cassali, 2023), houve significativa superioridade de diagnósticos de tumores mamários malignos nos casos analisados. O cenário adjacente ao nódulo tumoral, onde também ocorrem mudanças que podem resultar a evolução ou não do quadro é o estroma, também objeto deste estudo. O seu comportamento varia de acordo com a natureza da neoplasia (Damasceno 2012; Campanelli 2023).

O estroma e seus elementos, incluindo células imunes, células endoteliais e fibroblastos, fibras de colágeno, entre outros, compõe o microambiente tumoral de forma ativa, interagindo entre si, podendo promover a proliferação e invasão de células cancerígenas (Theocharis et al. 2016; Xu et al. 2017; Xião et al. 2021). O presente estudo deu um primeiro passo na busca da compreensão da relação entre a porcentagem de tecido colagenoso em neoplasias mamárias em cadelas.

Os primeiros resultados demonstraram que existe diferença entre os diagnósticos tumorais, mas que esta diferença não evidenciou o papel da quantidade de tecido colagenoso sobre o prognóstico da respectiva doença, visto tanto neoplasias malignas, quanto benignas, apresentarem densidades colagenosas semelhantes. O papel das fibras, em relação ao sucesso de evolução neoplásica, não deve ser descartado, pois seu papel fundamental para a biomecânica, orientações físicas e até bioquímicas, podem isolar as células neoplásicas ou carregá-las, permitindo a disseminação para outros sítios não neoplásicos (Damasceno 2012; Who et al. 2020; Garcia et al. 2021).

A densidade, em relação as fibras colagenosas, ocorrem em uma organização própria de acordo com a presença das lesões, justamente para o reparo tecidual, servindo para inferir o prognóstico dos quadros neoplásicos (Lopez et al. 2018). A não relevância entre os modelos benignos e malignos, aponta um alerta para as condições de mudanças entre os tipos neoplásicos, dificultando o tratamento e tornando o prognóstico desfavorável (Cullen e Breen 2016; Frias et al. 2023)

Além das fibras colagenosas, um importante elemento é o fibroblasto. Estudos recentes apontam um destaque para um tipo especializado de fibroblastos, denominados fibroblastos associados ao câncer (FACs), considerados importantes componentes do tecido estromal tumoral (Garcia 2016; Figueredo 2019). Seus predecessores incluem fibroblastos do próprio tecido conjuntivo onde se localiza o tumor, células endoteliais, células epiteliais, células-tronco mesenquimais derivadas da medula óssea e células-tronco hematopoiéticas (Darby et al. 2014; Shiga et al. 2015).

Essas células FACs são consideradas semelhantes à miofibroblastos normalmente ativos em processos inflamatórios convencionais, e, a alta expressão de α -actina de músculo liso (α -SMA) é considerada uma característica dos FACs (Tomasek et al. 2002; Figueredo, 2019). Neste contexto, muitos estudos têm sido realizados com camundongos e humanos, e seus resultados têm indicado que a ativação de FACs podem estar direta e indiretamente associados à promoção de malignidade dos tumores (Xiping, 2017), pois no processo de desenvolvimento tumoral, estas células têm sido associadas à angiogênese, resistência a vários tratamentos, invasão e metástase, pois liberam variadas citocinas e fatores tumorais (Öhlund et al. 2014; De Palma et al. 2017; Li T et al. 2018).

Conclusão

Sendo assim, com base nas informações obtidas no presente estudo, conclui-se que o tecido colagenoso possui um importante papel no desenvolvimento tumoral, mas existe a necessidade da realização de pesquisas complementares para confirmar sua real participação no desenvolvimento e evolução dos tumores. Pesquisas na área da genética são necessárias, compreendendo a capacidade de neoplasias benignas se transformarem em malignas.

Entender a função e toda dinâmica do microambiente tumoral, seus elementos e, especialmente no que tange à quantificação e caracterização desses CAFs no tecido colagenoso, e sua interação com as células neoplásicas permitindo compreender de melhor forma a biologia tumoral, e permitir o desenvolvimento de terapêuticas mais eficazes, são os direcionamentos futuros.

Contribuição dos autores: Gisele da Fonseca Ventura – levantamento das fichas e registro epidemiológico, separação das lâminas em HE do arquivo do LAPVET, confecção das lâminas de Tricrômico de Gomori, microfotografia das lâminas, tabulação dos dados, redação científica e edição. Klaus Casaro Saturnino – análise das lâminas para resultado diagnóstico, tabulação dos dados, redação científica, análise estatística, revisão final e edição.

Agradecimento: Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela bolsa estudantil fornecida à estudante de mestrado.

Disponibilidade de dados: Todos os dados gerados ou analisados durante este estudo estão incluídos neste artigo publicado.

Declarações: Aprovação ética: Todos os procedimentos realizados estavam de acordo com o Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal e o protocolo experimental foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Jataí (UFJ), sob protocolo 011 /2021.

Conflitos de interesse: Os autores não possuem conflito de interesse

Referências

- Abdahlla EA et al (2019) As potenciais implicações clínicas de células tumorais circulantes e microêmbolos tumorais circulantes no câncer gástrico. *The oncologist* 24(9):e854-e863. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0741>
- Aman HG (2021) Tumores de mama en animales de compañía: la importancia de prevenir. Universidad Nacional de Río Negro, Río Negro, Argentina, 133p.
- Basing GMM, Araújo FF (2020) Diagnóstico Citopatológico E Histopatológico De Neoplasias Mamárias Em Cadelas. *Revista de Trabalhos Acadêmicos–Universidade Belo Horizonte* 1(9).
- Beauvais W et al(2012) O efeito da castração no risco de tumores mamários em cães – uma revisão sistemática. *J Small Anim Pract* 53(6):314-322. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2011.01220.x>
- Bostock et al. (1986) Canine and feline mammary neoplasms. *Br Vet J* 142(6):506-515. [https://doi.org/10.1016/0007-1935\(86\)90107-7](https://doi.org/10.1016/0007-1935(86)90107-7)
- Botelho CF (2009) Estudo histológico, imuno-histoquímico e de cultura de células de tecidos normais e cancerosos da mama humana e canina. Dissertação, Universidade Federal de Viçosa.
- Brisson BK et al. (2015) Type III Collagen Directs Stromal Organization and Limits Metastasis in a Murine Model of Breast Cancer. *Am J Pathol* 185(5):1471–1486, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.01.029>

- Caldas SA et al (2016) Aspectos clínico-patológicos das neoplasias mamárias em cadelas (*Canis familiaris*). Rev Bras Med Vet 38:81-85.
- Campanelli TVDB (2023) Modelos de matriz extracelular de carcinoma mamário canino. Orientador: Dra. Maria Angelica Maglino. 2023. 112 f. Dissertação, Universidade de São Paulo. <https://doi.org/10.11606/D.10.2023.tde-05052023-112923>
- Cassali GD et al (2014) Consensus for the Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine mammary Tumors – 2013. Braz J Vet Pathol 7(2):38-69.
- Cassali GD et al (2017) Consensus regarding the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors: benign mixed tumors, carcinomas in mixed tumors and carcinosarcomas Braz J Vet Pathol 3:87-99. <https://doi.org/10.24070/bjvp.1983-0246.v10i3p87-99>
- Cassali GD et al (2020) Consensus regarding the diagnosis, prognosis and treatment of canine and feline mammary tumors-2019. Braz J Vet Pathol 13(3):555–574. <https://doi.org/10.24070/bjvp.1983-0246.v13i3p555-574>
- Casali GD et al. (2020) Consensus regarding the diagnosis, prognosis and treatment of canine and feline mammary tumors-2019. Braz J Vet Pathol 13(3):555–574. <https://doi.org/10.24070/bjvp.1983-0246.v13i3p555-574>
- Cassali GD, Nakagaki KYR (2023) Patologia Mamária Canina e Felina. Do diagnóstico ao tratamento, 2nd edn. MEDVET, p1-41. ISBN13: 9786587442433.
- Chang SC et al (2005) Prognostic factors associated with survival two years after surgery in dogs with malignant mammary tumours: 79 cases (1998 – 2002). J Am Vet Med Assoc 227(10):1625-1629. <https://doi.org/10.5555/20063027484>
- Chen X, Song E (2019) Turning foes to friends: targeting cancer-associated fibroblast. Nat Rev Drug Discov 18(2):99-115.

- Chen W et al (2021) Association of the collagen signature in the tumor microenvironment with recurrence and survival of patients with T4N0M0 colon cancer. *Nat Rev Drug Discov* 64(5):563-575. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000001907>
- Crusco SE (2022) Tópicos do ciclo estral em cadelas. *Revista Brasileira de Reprodução Animal, Anais do Congresso Internacional da Associação Latinoamericana de Reprodução em Pequenos Animais*. Punta del Este, Uruguay 46(4):373-376. <https://doi.org/10.21451/1809-3000.RBRA2022.032>
- Cullen JM, Breen M (2016) An Overview of Molecular Cancer Pathogenesis, Prognosis, and Diagnosis. In: Meuten DJ (2016) *Tumores em animais domésticos* 1-26. <https://doi.org/10.1002/9781119181200.ch1>
- Damasceno KA (2012) Carcinomas em tumores mistos mamários caninos: expressão de versican e sua relação com invasão do estroma e com grau de diferenciação mioepitelial. *Dissertação – Programa de Pós-Graduação em Patologia*. UFMG, Belo Horizonte.
- Da Silva et al (2021) Prevalência de neoplasias mamárias em cadelas e gatas no hospital veterinário da Univasf em Petrolina. *Braz J Anim Environ Res* 4(1):258-266. <https://doi.org/10.34188/bjaerv4n1-025>
- Darby IA et al (2014) Fibroblasts and myofibroblasts in wound healing. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 7:301–311.
- Davidson PA, Stabenfeldt HG (2014) A glândula mamária. *Cunningham tratado de fisiologia veterinária*, 5th edn. Elsevier, Rio de Janeiro, pp 439-449.
- De Nardi AB et al (2016) Prevalência de neoplasias e modalidades de tratamentos em cães, atendidos no hospital veterinário da Universidade Federal do Paraná. *Archives of Veterinary Science* 7(2):15-26. ISSN: 1517-784X.
- De Paulo et al (2023) Prevalência de mamas acometidas em cadelas mastectomizadas em clínica particular na cidade de Dourados, Mato Grosso. *Pubvet* 17(5):e1391-e1391. <https://doi.org/10.31533/pubvet.v17n5e1391>

De Palma M, Biziato D, Petrova TV (2017) Regulação microambiental da angiogênese tumoral. *Nat Rev Can* 17(8):457-474. <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.51>

Donnay I et al (1995) Comparison of estrogen and progesterone receptor expression in normal and tumor mammary tissues from dogs. *Am J Vet Res* 56:1188-1194. <https://doi.org/10.2460/ajvr.1995.56.09.1188>

Ferreira E et al (2009) A relação entre o tamanho do tumor e a expressão de marcadores prognósticos em tumores mamários caninos benignos e malignos. *Vet Comp Onc* 7(4):230-235.

Figueiredo CR et al (2019) O intrigante paradoxo da inflamação associada ao câncer: uma atualização. *J Bras Patol Med Lab* 55:321-332. <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20190029>

Frias MMB et al (2023) Tumor filóide maligno: Uma neoplasia mamária rara e agressiva. *In Colloq Vitae*. 15(1):42-49. <https://doi.org/10.5747/cv.2023.v15.v360>

Gaggioli C et al (2007) Fibroblast-led collective invasion of carcinoma cells with differing roles for RhoGTPases in leading and following cells. *Nat Cell Biol* 9:1392–1400.

Gama A et al (2003) Identification of molecular phenotypes in canine mammary carcinomas with clinical implications: application of the human classification. *Virchows Archiv* 453(2):123-32. <https://doi.org/10.1007/s00428-008-0644-3>

Garcia FDM (2016) Efeito do fator de necrose tumoral $\text{tnf-}\alpha$ sobre a transformação de fibroblastos normais em fibroblastos associados ao câncer. Tese – Faculdade São Leopoldo Mandic, Campinas.

Gedon J et al (2021) Canine mammary tumors: size matters - a progression from low to highly malignant subtypes. *Vet Comp Onc* 19(4):707-713. <https://doi.org/10.1111/vco.12649>.

- Gregghi JR et al (2012) Thermographic evaluation of piroxicam's effect as an adjuvant treatment in canine mammary tumors *Res Soc Dev* 10(2):e18710212236-e18710212236. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i2.12236>
- Goldschmidt M et al (2011) Classification and grading of canine mammary tumors. *Vet Pat* 48(1):117-131. <https://doi.org/10.1177/0300985810393258>
- Gomori G (1950) A rapid one-step trichrome stain. *Am J Clin Pathol* (7):661-4. https://doi.org/10.1093/ajcp/20.7_ts.661
- Hassan G, Seno M. (2020) Blood and Cancer: Cancer Stem Cells as Origin of Hematopoietic Cells in Solid Tumor Microenvironments. *Cells* 9(5):1293. <https://doi.org/10.3390/cells9051293>
- Joyce JA, Pollard JW (2009) Microenvironmental regulation of metastasis. *Nat Rev Cancer* 9:239–252.
- Junqueira LCU, Carneiro J (2016) *Histologia Básica: texto e atlas*, 12th edn. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan.
- Kimura KC et al (2012) Retrospective study of neoplasms in domestic animals: a survey between 1993 and 2002 of the service of animal pathology, department of pathology school of veterinary medicine and animal science, USP, Brazil. *Braz J Vet* 5(2):1095-1102.
- Konig HE, Lieberch HG (2011) *Anatomia dos animais domésticos: texto e atlas colorido*. 4th edn. Artmed, Porto Alegre.
- Li T et al (2018) Tumor angiogenesis and anti-angiogenic gene therapy for cancer (Review). *Oncol Lett* 16(1):687-702. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8733>
- Lopez AA et al (2018) Mast cell, the neglected member of the tumor microenvironment: role in breast cancer. *J Immunol Res* 2584243:1-11 <https://doi.org/10.1155/2018/2584243>

- Marchini LR et al (2021) Castração pré-púbere e suas consequências: revisão de literatura. *Rev. Educ Contin Med Vet Zootec CRMV-SP* 19(1). <https://doi.org/10.36440/recmvz.v19i1.38171>
- Marconato L et al (2019) Detecção e relevância prognóstica de células tumorais circulantes e disseminadas em cães com carcinoma mamário metastático: um estudo piloto. *Cancers* 11(2):163. <https://doi.org/10.3390/cancers11020163>
- Meuten D J (2017) *Tumor in domestic animals*. 5th edn. Iowa: John Wiley & Sons Inc. 2017.
- Miranda YB et al (2022) Mammary neoplasm in a bitch: case report. *Braz J Dev* 8(5):35413-35428. <https://doi.org/10.34117/bjdv8n5-180>
- Nicchio BO et al (2020) Hyperresistinemia in obese female dogs with mammary carcinoma in benign-mixed tumors and its correlation with tumor aggressiveness and survival. *Front Vet Sci* 7:509. <https://doi.org/10.389/fvets.2020.00509>
- Nunes FC et al (2018) Epidemiological, clinical and pathological evaluation of overall survival in canines with mammary neoplasms. *Arq Bras Med Vet Zootec* 70:1714–1722. <https://doi.org/10.1590/1678-4162-10217>
- Öhlund D et al (2014) Fibroblast heterogeneity in the cancer wound. *J Exp Med* 211:1503-1523.
- Oliveira AM (2020) Receptores hormonales que afectan directa o indirectamente la función de la glándula mamaria. Fondo Editorial Biogénesis, Facultad de Ciencias Agrarias, Grupo de Investigacion Biogenesis, Universidad de Antioquia :79-88.
- Oliveira Filho JC et al (2010) Estudo retrospectivo de 1.647 tumores mamários em cães. *Pesq Vet Bras* 30:177-185. <https://doi.org/10.1590/S0100736X2010000200014>
- Owen LN et al (1980) Classificação TNM de tumores em animais domésticos. Organização Mundial da Saúde.

- Queiroga FE, Lopes C (2002) Tumores Mamários Caninos, Pesquisa de Novos Fatores de Prognóstico. *Rev Port Ciênc Vet* 97:119-127.
- Ríos VCV, Aguilera HDM (2014) Análisis retrospectivo sobre la presentación de neoplasias en la glándula mamaria en caninos en la clínica de pequeños animales de la Universidad de La Salle en la ciudad de Bogotá. 2014. 44f. Universidad de La Salle. Bogotá, Colombia.
- Santos TR et al (2020) Risk factors associated with mammary tumors in female dogs. *Pesq Vet Bras* 40(6):466-473. <https://doi.org/10.1590/1678-5150-PVB-6360>
- Shiga K et al (2015) Cancer associated fibroblasts: their characteristics and their roles in tumor growth. *Cancers* 7:2443–2458. <https://doi.org/10.3390/cancers7040902>
- Sleeckx N et al (2011) Canine mammary tumors, an overview. *Reprod Domest Anim* 46:1112-1131. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2011.01816.x>
- Songsansen N, Nagashima J (2020) Intraovarian regulation of folliculogenesis in the dog: review. *Reprod Domest Anim* 55:66-73. <https://doi.org/10.1111/rda.13657>
- Souza TM et al (2006) Estudo retrospectivo de 761 tumores cutâneos em cães. *Cienc Rural* 36(2):550-560. <https://doi.org/10.1590/S0103-84782006000200030>
- Soremno KU et al (2009) Canine mammary gland tumors; a histological continuum from benign to malignant; clinical and histopathological evidence. *Vet Comp Oncol* 7:162-172. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2009.00184.x>
- Theocaris AD et al (2016) Estrutura da matriz extracelular. *Adv Drug Deliv Rev* 97:4-27. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.11.001>
- Tomasek JJ et al (2002) Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodeling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 3:349-363.

- Toríbio JMML et al (2021) Caracterização clínica, diagnóstico histopatológico e distribuição geográfica das neoplasias mamárias em cadelas de Salvador, Bahia. *Rev Ceres* 59:427-433. <https://doi.org/10.1590/S0034-737X2012000400001>
- Valle GR, Fóscullus SCB (2012) Falhas reprodutivas e seu tratamento em cães, relato de caso. *Clin Vet* 17(99):34-48.
- Xião, Y, Yu D (2021) Tumor microenvironment as a therapeutic target in cancer. *Pharmacol Ther* <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107753>
- Xiping Z et al (2017) Roles of MALAT1 in development and migration of triple negative and Her-2 positive breast cancer. *Oncotarget* 9(2):2255-2267. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23370>
- Xu S et al (2019) The role of collagen in cancer: from bench to bedside. *J. Transl. Med* 17:1-22. <https://doi.org/10.1186/S12967-019-2058-1>
- Zuccari DAPC et al (2001) Correlação entre a citologia aspirativa por agulha fina e a histologia no diagnóstico de tumores mamários de cadelas. *Braz J Vet Res Anim Sci* 38(1):38-41. <https://doi.org/10.1590/S1413-95962001000100007>



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE JATAÍ
COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA



Jataí, 28 de maio de 2021.

PARECER CONSUBSTANCIADO REFERENTE AO PROJETO DE PESQUISA DO PROTOCOLO N. 011/21

I - Finalidade do projeto de pesquisa: Pesquisa

II - Identificação:

- Data de apresentação a CEUA: 04/05/2021
- Título do projeto: Caracterização epidemiológica, anatomopatológica e preventiva de enfermidades em animais domésticos do sudoeste goiano.
- Pesquisador Coordenador no SIGAA: Klaus Casaro Saturnino
- Pesquisador Responsável/ Unidade: Klaus Casaro Saturnino
- Pesquisadores Participantes: Dirceu Guilherme de Souza Ramos,
- Médico Veterinário/CRMV: Klaus Casaro Saturnino / 09451-VS (GO)
- Unidade onde será realizado: CIAGRA/UFJ

III - Objetivos e justificativa do projeto:

Objetivos gerais: a partir de solicitações de exames de necropsia, histopatológico e citopatológico, o projeto visa realizar diagnósticos morfológicos e quando possível etiológicos, caracterizando enfermidades que acometem animais de companhia, produção e selvagens.

Objetivos específicos:

- 1 – Receber amostras biológicas no Laboratório da Patologia e Parasitologia Veterinária (LPPV) para o diagnóstico de enfermidades que acometem as diferentes espécies animais;
- 2 – Aplicar técnicas anatomopatológicas diagnósticas necessárias na elucidação dos processos patológicos;
- 3 – Auxiliar quanto ao diagnóstico junto aos Médicos Veterinários;
- 4 – Realizar levantamentos epidemiológicos e caracterização das enfermidades;
- 5 – Caracterizar quadros de intoxicação de agentes químicos contaminantes;
- 6 – Avaliar o uso de substâncias químicas sintéticas ou naturais na prevenção de doenças em animais;
- 7 – Proporcionar conhecimento técnico aos envolvidos no projeto de pesquisa;
- 8 – Notificar a comunidade científica por meio de escrita de artigos científicos e resumos, sobre os dados levantados.

JUSIFICATIVA: Na veterinária, o exame necroscópico vem sendo, há muito tempo, negligenciado, fato lamentável, visto que sua prática é fundamental na confirmação ou correção de diagnósticos. Muitas vezes, este exame complementar é a única forma de se obter diagnóstico correto. Em termos simples tal exame pode confirmar, refutar, esclarecer, modificar ou estabelecer um diagnóstico, além do que numerosos erros de diagnóstico podem ser evitados ou corrigidos se a técnica correta for realizada (PÉIXOTO; BARROS,

Comissão de Ética no Uso de Animais/CEUA-JATAÍ
Bloco 5 – sala 25, Campus Jataí, Br 364 Km 192, nº. 3.800
Parque Industrial, Jataí (GO) – 75801-615
Telefone: 64 3606 8336
Email: ceua.jatai@ufjf.br



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE JATAÍ
COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA

UFJ
UNIVERSIDADE FEDERAL DE JATAÍ

1998). O exame post-mortem constitui o melhor meio de comparação dos sinais clínicos do animal enfermo, com lesões que nem sempre são visíveis ou aparentes ao proprietário ou ao clínico. A falta de reconhecimento dos próprios erros leva, obviamente, a sua repetição (FRANÇA, 2015). Clínicos que fazem ou acompanham necropsias de seus casos, melhoram significativamente sua capacidade profissional, pois essa prática permite a verificação de eventuais erros, ou confirmação do diagnóstico, além de uma melhor compreensão dos processos patológicos (SPINOSA; SPINOSA, 2011; MASSAD, 2018). O exame anatomopatológico permite ainda, maior abrangência na coleta de material para exames virológicos, bacteriológicos, parasitológicos e toxicológicos, afora de ser praticamente a melhor forma de acesso a órgãos para confecção de "imprints" ou esfregaços de tecidos, ou, por vezes, o único meio para o diagnóstico de certas doenças (ORSINI et al., 2019). Estudos retrospectivos sobre causas de morte ou razões para eutanásia procuram determinar a prevalência de doenças em relação à espécie, ao sexo, à raça e à idade em uma determinada região. Adicionalmente, são ferramentas utilizadas para agrupar dados clinicopatológicos e laboratoriais sobre enfermidades, auxiliando clínicos e patologistas em sua rotina diagnóstica. A partir desses estudos é possível desenvolver métodos de prevenção e controle relacionados a características específicas de uma determinada doença, como, por exemplo, época de ocorrência, faixa etária dos animais afetados ou ainda o uso de produtos na prevenção de sua ocorrência (ORSINI et al., 2019; BONEL et al., 2020). Sob este contexto, o presente projeto visa a realização de técnicas necróscópicas em animais de companhia, de produção e silvestres pertencentes ao município de Jataí e vizinhos, envolvendo a região sudoeste do Estado de Goiás e arredores, atendendo a demanda por esses exames, visto não existir essa rotina, assim como divulgar resultados no meio científico, disseminando informação. Para tal, estarão envolvidos docentes e discentes do Curso de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Goiás, Regional Jataí, além da possibilidade de agregação de alunos de outras IES, desde que comprovadamente vinculados a algum curso de Medicina Veterinária no Brasil, devidamente reconhecido pelo MEC. Esta interação proporcionará aos acadêmicos seu enriquecimento intelectual na área, além da possibilidade de realização de atividades em equipe, educação continuada e interdisciplinaridade.

IV - Sumário do projeto:

- **Discussão sobre a possibilidade de métodos alternativos e necessidade do número de animais:** Não há possibilidade de métodos alternativo.
- **Prevê Projeto Piloto:** Não
- **Espécie animal utilizada/ número total de animais/ Número de animais por tratamento ou grupo experimental:** Animais de companhia e de produção. A quantidade de animais será conforme a demanda.
- **Descrição do animal utilizado (Explicitar: espécie/ linhagem/ sexo (informar número por sexo)/ peso e/ou idade etc):** Animais de companhia e de produção de qualquer linhagem, idade, peso e sexo, conforme a demanda.
- **Fonte de obtenção do animal:** os animais serão procedentes de biotério, fazenda, aviário, hospital veterinário da UFJ e de clínicas veterinárias particulares, propriedades rurais, haras particulares, suinoculturas, aviculturas, pisciculturas e demais propriedades de criação de animais de produção. Não será utilizado animais silvestres.
- **Descrição das instalações utilizadas e número de animais/área/qualidade do ambiente (ar, temperatura, umidade), alimentação/hidratação:** Não se aplica, pois serão recebidos apenas

Comissão de Ética no Uso de Animais/CEUA-JATAÍ
Bloco 5 – sala 25, Campus Jatobá, Br 364 Km 192, nº. 3.800
Parque Industrial, Jataí (GO) – 75801-615
Telefone: 64 3606 8336
Email: ceua.jatai@ufjf.br



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE JATAÍ
COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA

UFJ
UNIVERSIDADE FEDERAL DE JATAÍ

cadáveres ou amostras teciduais, sem a realização de eutanásia pelos membros do projeto ou contato com animais vivos.

- **Utilização de agente infeccioso/gravidade da infecção a ser observada e análise dos riscos aos pesquisadores/alunos:** Não há. Aparentemente sem riscos, mas os manipuladores utilizarão luvas, máscara e jaleco.
- **Procedimentos experimentais do projeto de pesquisa:**
 - **Recepção de amostras:** os médicos veterinários responsáveis pelos casos enviados ao LPPV preencherão ficha de requisição dos exames, e encaminharão ao laboratório conforme autorização dos tutores. Desta forma, as análises serão realizadas de acordo com a demanda de amostras que chegam ao LPPV da UFJ;
 - Serão recebidos cadáveres mediante autorização dos respectivos proprietários, assim como amostras teciduais em formol das diferentes espécies para avaliação histopatológica;
 - As colheitas de amostras para Citopatologia serão realizadas pelos médicos veterinários responsáveis por cada caso, não havendo envolvimento nestes procedimentos da equipe do LPPV;
 - Cada exemplar que chegar ao LPPV será devidamente identificada e registrada com metodologia aplicada no laboratório para controle e organização estrutural;
 - Os cadáveres encaminhados ao LPPV serão de animais mortos por decorrência da evolução de enfermidades, assim como de animais eutanasiados por indicação médica veterinária, por apresentarem prognóstico, reconhecidamente pelo profissional, desfavorável e se encontrarem em situação extrema de gravidade; estando em estado de sofrimento, mesmo após adoção de protocolos medicamentosos terapêuticos (LUNA; TEIXEIRA, 2007; CFMV, 2013). Estes poderão ser encaminhados resfriados, congelados ou in natura (PEIXOTO; BARROS, 1998; ORSINI et al., 2019).
 - As eutanásias serão realizadas sempre pelo médico veterinário requisitante, não havendo participação dos envolvidos no presente projeto.
 - As técnicas necroscópicas serão realizadas de acordo técnicas já empregadas na rotina patológica e embasadas na literatura existente (BARROS et al., 2006; PELETEIRO, 2016; ORSINI et al., 2019);
 - Amostras de tecido serão fixadas em formaldeído 10% tamponado, desidratados em álcool crescente, diafanizados em xilol, incluídos em parafina, cortados a 5 µm e corados pelas técnicas de hematoxilina e eosina (HE) (NAI et al., 2004), assim como por técnicas especiais de coloração (tricrômico de Gomori, PAS, azul de toluidina, etc) quando necessário, e observadas em microscópio de campo claro (Nikkon Eclipse E200). Serão geradas imagens microscópicas com auxílio de câmera fotográfica Moticam 3.0® acoplada ao microscópio, que serão arquivadas para posterior redação científica, ou em materiais científicos publicados, quando cabível.
- **Métodos utilizados para minimizar o sofrimento e aumentar o bem-estar dos animais antes, durante e após a pesquisa. Pontos Finais Humanitários:** Não se aplica, pois o LPPV trabalhará apenas com cadáveres e amostras teciduais. Os cadáveres são provenientes do HV-UFJ ou de clínicas particulares. Esses animais morreram decorrente de evolução de doença, com morte. As amostras teciduais serão provenientes de procedimentos cirúrgicos realizados pelos Médicos Veterinários solicitantes dos exames e não pelo LPPV. O LPPV apenas recebe estas amostras e cadáveres, realiza o

Comitê de Ética no Uso de Animais/CEUA-JATAÍ
Bloco 5 – sala 25, Campus Jatobá, Br 364 Km 192, nº. 3.800
Parque Industrial, Jataí (GO) – 75801-615
Telefone: 64 3606 8336
Email: ceua.jatai@ufjf.br



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE JATAÍ
COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA

UFJ
UNIVERSIDADE FEDERAL DE JATAÍ

exame anatomopatológico e fornece informações acerca da doença que levou o animal à morte, caracterizando o processo.

- Grau de invasividade:** Não se aplica
- Material utilizado em outros projetos:** Não
- Método de eutanásia:** Não se aplica
- Destino do animal:** As carcaças serão encaminhadas para a sala de necropsia do Laboratório da Patologia e Parasitologia Veterinária, onde se encontram freezers de acondicionamento de cadáveres da UFJ. Os mesmos são recolhidos por empresa prestadora de serviço que destina materiais biológicos para descarte adequado. As amostras teciduais são armazenadas por 5 anos, caso seja necessária nova avaliação, aplicação de nova técnica diagnóstica ou levantamento epidemiológico.

V – Comentários do relator frente às orientações da CEUA:

- Quanto aos documentos exigidos pela CEUA/UFJ:** constam todos os documentos exigidos e devidamente assinados pelos responsáveis pelo projeto.
- Quanto aos cuidados e manejo dos animais e riscos aos pesquisadores:** Não se aplica, o projeto trabalhará apenas com cadáveres e amostras teciduais dos animais. Os manipuladores utilizarão luvas, máscara e jaleco.

VI - Parecer da CEUA:

De acordo com a documentação apresentada à CEUA, consideramos o projeto APROVADO, smj desta Comissão.

Informação aos pesquisadores:

Reiteramos a importância deste Parecer Consubstanciado, e lembramos que a pesquisadora responsável deverá encaminhar à CEUA-Jataí o Relatório Final baseado na conclusão do estudo e na incidência de publicações decorrentes deste, de acordo com o disposto na Lei nº. 11.794 de 08/10/2008, e Resolução Normativa nº. 01, de 09/07/2010 do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal-CONCEA. O prazo para entrega do Relatório é de até 30 dias após o encerramento da pesquisa, a qual está prevista para finalizar suas ações até 19 de maio de 2025.

VII - Data da reunião: 28/05/2021.



Dra. Mirian Machado Mendes
Coordenadora da CEUA-Jataí

Comissão de Ética no Uso de Animais/CEUA-JATAÍ
Bloco 5 – sala 25, Campus Jatobá, Br 364 Km 192, nº. 3.800
Parque Industrial, Jataí (GO) – 75801-615
Telefone: 64 3606 8336
Email: ceua.jatai@ufjf.br