

ZOOBIQUIDADE E ONE HEALTH: UMA INTERSEÇÃO ENTRE AS MEDICINAS VETERINÁRIA E HUMANA

Data de aceite: 01/02/2024

Deivid Borges Bittar

Estudante de Graduação 10º período do Curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário de Patos de Minas - UNIPAM

Norma Aparecida Borges Bitar

Professor Orientador. Bióloga; Mestre. Universidade Estadual de Minas Gerais - UEMG

Matheus Matioli Mantovani

Segundo membro da banca. Veterinário; Doutor. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo – FMZV-USP

Vera Lucia Pichioni Rezende

Terceiro membro da banca. Veterinária; Especialista. Centro Universitário de Patos de Minas - UNIPAM

Trabalho de Conclusão de Curso II apresentado como pré-requisito para obtenção do título de bacharel em Medicina Veterinária do Centro Universitário de Patos de Minas.

RESUMO - Tanto a Zoobiquidade quanto a oncologia comparada são áreas multidisciplinares em expansão nos últimos anos, pois estudam os riscos de

neoplasmas e o seu desenvolvimento em diferentes espécies, com o objetivo de ampliar o conhecimento destas doenças. Os cânceres caninos são considerados fisiopatologicamente e clinicamente equivalentes aos humanos, ocorrendo de forma espontânea. O câncer de mama representa o câncer mais hegemônico e a principal causa de óbito por câncer em mulheres em todo o mundo. O estudo dos neoplasmas é de grande relevância tanto na medicina humana quanto na veterinária devido ao aumento preocupante de sua incidência nas últimas décadas. Sendo assim, o objetivo geral desse estudo foi identificar morfologias e quantidades de tumores mamários de cadelas e de mulheres e correlacionar tumores mamários nas mesmas espécies, além de verificar e validar, ou não, o conceito de modelo sentinela em cães com neoplasias mamárias. Trata-se de um estudo do tipo descritivo, transversal, com abordagem quali-quantitativa, desenvolvido no período de janeiro a junho de 2020, utilizando 85 fichas e laudos histopatológicos de biópsia de tumores de glândula mamária de cadelas, de duas clínicas veterinárias particulares do município de Patos de Minas/MG. Dentro das alterações neoplásicas, 21

eram benignas (24,70%) e 53 eram malignas (62,35%). A neoplasma mais prevalente foi o carcinoma simples (41,50%), seguido do carcinoma complexo (24,53%). Em relação aos tumores benignos, observou-se a prevalência de tumor misto benigno. A hipótese do cão, como animal sentinela para tumores mamários em mulheres não foi validada, pois não houve correlação entre cães com tumores e seus respectivos tutores.

PALAVRAS-CHAVE: Neoplasma. Sentinela. Zoobiquidade.

ZOOBIQUITY AND ONE HEALTH: AN INTERSECTION BETWEEN VETERINARY AND HUMAN MEDICINES

ABSTRACT - Zoobiquity and comparative oncology are multidisciplinary areas that have been expanding in recent years, as they study the risks of neoplasms and their development in different species, with the aim of expanding the knowledge of these diseases. Canine cancers are considered physiopathologically and clinically equivalent to humans, occurring spontaneously. Breast cancer represents the most hegemonic cancer and the leading cause of cancer death in women worldwide. The study of neoplasms is of great relevance in both human and veterinary medicine due to the worrying increase in their incidence in recent decades. Thus, the general objective of this study was to identify morphologies and quantities of breast tumors in dogs and women and to correlate breast tumors in the same species, in addition to verifying and validating, or not, the concept of sentinel model in dogs with breast neoplasms. This is a descriptive, cross-sectional study, with a qualitative and quantitative approach, developed from January to June 2020, using 85 records and histopathological reports of biopsy of mammary gland tumors in dogs, from two private veterinary clinics in Patos de Minas / MG. Within the neoplastic changes, 21 were benign (24.70%) and 53 were malignant (62.35%). The most prevalent neoplasm was simple carcinoma (41.50%), followed by complex carcinoma (24.53%). Regarding benign tumors, the prevalence of mixed benign tumors was observed. The hypothesis of the dog as a sentinel animal for breast tumors in women has not been validated, as there was no correlation between dogs with tumors and their respective tutors.

KEYWORDS: Neoplasm. Sentinel. Zoobiquity.

1 | INTRODUÇÃO

Tanto a Zoobiquidade quanto a oncologia comparada são áreas multidisciplinares em expansão nos últimos anos, pois estudam os riscos de neoplasmas e o seu desenvolvimento em diferentes espécies, com o objetivo maior de ampliar o conhecimento destas doenças (SCHIFFMAN, BREEN, 2015).

Os cânceres caninos são considerados fisiopatologicamente e clinicamente equivalentes aos humanos, ocorrendo de forma espontânea. De fato, a esperança de vida canina ser mais curta tem por consequência um menor período de latência entre a exposição a agentes de risco e o desenvolvimento da neoplasia, permitindo inferir que o estudo destes neoplasmas em cães abrevie a avaliação de novas técnicas de diagnóstico, tratamento e prevenção atuando os cães como modelos sentinela de alertas para perigos

ambientais sobre a saúde humana. A coabitação próxima entre cães e seres humanos coloca os primeiros numa posição privilegiada e mais aproximada à realidade humana, quando comparados com os tradicionais modelos murinos, podendo fornecer uma poderosa fonte de informação para o estudo dos neoplasmas (REIF, 2011).

O câncer de mama representa o câncer mais hegemônico e a principal causa de óbito por câncer em mulheres em todo o mundo (FERLAY et al., 2015). Apesar do progresso considerável no tratamento do câncer de mama, o prognóstico no cenário infiltrativo e metastático permanece fraco. A sobrevida específica em cinco anos após o diagnóstico inicial foi estimada em 97% para o estágio I, 88% para o estágio II, 70% para o estágio III e apenas 25% para o câncer de mama em estágio IV (MACIÀ et al., 2012). Um dos desafios atuais é definir ferramentas e modelos experimentais imprescindíveis que possam prever a resposta e a potencial resistência a terapias.

Os modelos clássicos *in vitro* (linhas de células tumorais) e *in vivo* (autoenxertos, homoenxertos, xenoenxertos) têm limitações relacionadas à dificuldade de reproduzir interações com o microambiente, o padrão metastático ausente ou incompleto e sua incapacidade de integrar totalmente a resposta imune do hospedeiro (VARGO-GOGOLA et al., 2007). Modelos de neoplasmas espontâneos, naturais, são, portanto, de grande interesse, para estudar a farmacocinética de terapêuticas inovadoras *in vivo*, seus efeitos no tumor e no paciente – metástase - e nas interações entre as células tumorais e seu microambiente. A este respeito, os tumores espontâneos caninos parecem particularmente relevantes para a oncologia humana (PAOLONI et al., 2008).

Apesar de, sua prevalência diminua nas regiões onde a ovariectomia (OH) preventiva precoce é realizada rotineiramente, os carcinomas mamários caninos continuam sendo o câncer preponderante (MERLO et al., 2008). Publicações recentes descrevem a importância dos carcinomas mamários caninos espontâneos como modelos de câncer de mama humano, devido a semelhanças na idade relativa de início, à sua alta incidência, comportamento biológico e padrão metastático (PINHO et al., 2012). No entanto, o comportamento biológico dos mesmos precisa de uma avaliação mais aprofundada. De acordo com Benjamin et al. (1999), poucos estudos trataram da história natural dos carcinomas mamários caninos, ou seja, o resultado de cães após mastectomia como terapia ímpar.

Na obra “Zoobiquidade: o que os animais podem nos ensinar sobre saúde e a ciência de cura”, as autoras observam: “Num mundo onde nenhuma criatura está verdadeiramente isolada e as doenças se espalham tão rapidamente como os jatos podem voar, somos todos os canários e todo o planeta é a nossa mina de carvão. Qualquer espécie pode ser uma sentinela de perigo, mas apenas se a ampla gama de profissionais de saúde estiver a prestar atenção” (NATTERSON-HOROWITZ; BOWERS, 2012).

Cada vez mais há uma conscientização sobre a necessidade crítica de abordar problemas de saúde e alcançar objetivos numa perspectiva holística, considerando a

interface entre a saúde do animal, a saúde do homem e o ecossistema, que caracteriza a essência do conceito “One Health” em que esses três campos são interdependentes e interligados (EVANS; LEIGHTON, 2014).

O estudo dos neoplasmas é de grande relevância tanto na medicina humana quanto na veterinária devido ao aumento preocupante de sua incidência nas últimas décadas. Assim como os humanos, os neoplasmas mamários em cães são mais frequentes nos animais mais velhos, com maior predomínio em fêmeas (FERLAY et al., 2015). Os cânceres são também similares entre as duas espécies nos aspectos de morfologia celular, de genética e características clínicas. Por esse fato, as classificações utilizadas na medicina veterinária são adaptações da humana (ITO et al., 2014).

Os riscos ambientais de saúde são todos os contaminantes, naturais ou não, presentes no ar, na água, no solo ou na comida, que podem causar danos, agudos ou crônicos, na saúde dos seres humanos (SHAN; TAN, 2017). Após as intensas modificações advindas da revolução industrial e intensa urbanização, os poluentes como a poluição advinda da combustão de combustíveis fósseis, das indústrias e principalmente do tabaco, são de longe o que mais danos causam à saúde humana e animal. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), o tabaco é o maior perigo de hábito à saúde humana (OMS-GUIDELINE, 2006).

Desta forma a comparação entre as espécies canina e humana pode fornecer várias informações a respeito de possíveis fatores de risco ambiental e de hábito e revelar evidências que contribuam para o melhor entendimento das causas de tumores em ambas, o que é imperioso para o meio acadêmico-científico e para a sociedade.

A partir das fichas e laudos histopatológicos, o objetivo geral desse estudo foi identificar morfologias e quantidades de tumores mamários de cadelas e de mulheres. Na perspectiva *one health*, foi relacionar fontes de potenciais riscos carcinogênicos, considerando hábito diário, farmacoterapia hormonal e patologias específicas em ambas as espécies. Na oncologia comparada, foi descrever os principais tipos de tumores mamários em ambas as espécies, quantificar e correlacionar tumores mamários em cadelas e mulheres, além de verificar e validar, ou não, o conceito de modelo sentinela em cães com neoplasias mamárias.

2 | MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Ética da pesquisa

Atesto para os devidos fins que o projeto intitulado “ ZOOBIQUIDADE E “ONE HEALTH”: UMA INTERSEÇÃO ENTRE AS MEDICINAS VETERINÁRIA E HUMANA”, trabalho sob a orientação do professor D.Sc. Dalton César Milagres Rigueira foi submetido à Comissão de Ética no Uso de Animais do Centro Universitário de Patos de Minas –

UNIPAM, sob o número de protocolo 31/20, tendo sido considerado aprovado para execução, conforme metodologia apresentada, e arquivado junto a esse comitê, em 06 de outubro de 2020.

2.2 Delineamento experimental

2.2.1 Amostragem em cadelas

Trata-se de um estudo do tipo descritivo, transversal, com abordagem quali-quantitativa, desenvolvido no período de janeiro a junho de 2020.

Foram utilizados 85 fichas e laudos de exames histopatológicos de biópsia de tumores da glândula mamária de cadelas, de duas clínicas veterinárias particulares do município de Patos de Minas/MG. Informações quanto à raça, à idade, ao score corporal e ao diagnóstico morfológico foram extraídas dos protocolos de exames histopatológicos e respectivas fichas clínicas.

Sempre que informados, a ocorrência de pseudociese e o uso de contraceptivos foram também computados.

Quanto à idade, os cães foram agrupados em três grandes grupos: filhotes (menos de um ano), adultos (de um a nove anos) e idosos (dez anos ou mais).

Foram considerados como ‘tumores mamários’ todos os distúrbios do crescimento da glândula mamária, tanto os neoplásicos (compreendendo neoplasmas benignos e malignos) como os não neoplásicos (compreendendo as alterações hiperplásicas: hiperplasias, cistos, ectasia ductal e fibroesclerose).

Neste estudo, foram considerados os diagnósticos morfológicos que constavam nos protocolos originais, buscando-se, quando necessário, a padronização dos mesmos com o sistema atual de classificação dos tipos histológicos, conforme preconizado pela Organização Mundial de Saúde - Armed Forces Institute of Pathology (OMS-AFIP) (MISDORP et al., 1999).

Após a classificação dos tumores, foi calculada a prevalência de cada tipo histológico em relação ao total de tumores mamários diagnosticados.

2.2.2 Amostragem em mulheres

Este estudo baseia-se em análise descritiva com abordagem quantitativa de portadoras de câncer de mama.

A forma de escolha deste grupo de pacientes consistiu no método de amostragem intencional, por se enquadrarem nos critérios de elegibilidade apresentados a seguir. O critério de elegibilidade para este estudo consiste em pacientes que possuem ou possuíram cães portadores de neoplasias mamárias.

De posse das fichas e laudos histopatológicos caninos, foi feita uma entrevista com

os respectivos tutores a despeito de hábitos diários (uso de tabaco), obesidade e uso de farmacoterapia hormonal (contraceptivos e terapia de reposição hormonal).

2.3 Análise estatística

Para analisar os resultados dos tumores mamários, foi observada a distribuição normal dos dados por meio dos pressupostos de normalidade e homogeneidade.

Para a homogeneidade de variâncias utilizou-se o Teste de Levene e para a normalidade de dados utilizou-se o Teste de Shapiro Wilk e o gráfico Q-Q Plot. Em seguida, foi realizado o teste de Tukey para determinar se existe, ou não, diferença estatística entre as médias dos tipos de tumores mamários. Os resultados foram ilustrados por meio de gráficos 'boxplot', ressaltando a presença ou ausência de entalhes, que indicam o intervalo de confiança das medianas e se elas são, estatisticamente, diferentes ou semelhantes. Se não houver sobreposição dos entalhes, as medianas tendem a ser diferentes. Se houver sobreposição dos entalhes, as medianas tendem a ser semelhantes. Ademais, para cada tipo de tumor foi criado um gráfico em coluna, exibindo os tipos morfológicamente encontrados e suas respectivas quantidades.

Todas as análises estatísticas foram elaboradas utilizando-se o software RStudio, versão 3.6.1.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Tipos, morfologia e quantidade de tumores em cadelas

As 85 fichas e laudos de exames histopatológicos de biópsia de tumores da glândula mamária de cães foram analisados. Dentro das alterações neoplásicas 21 (24,70%) eram benignas e 53 (62,35%) eram malignas. Dados semelhantes a este estudo foram reportados por outros autores brasileiros, nos quais a prevalência dos neoplasmas malignos variou entre 68% e 91% (DE NARDI et al., 2002; MARTINS et al., 2002; OLIVEIRA et al., 2003). Estudos baseados na submissão de exames a laboratórios tendem a apresentar maior prevalência de neoplasmas malignos, uma vez que muitos nódulos mamários pequenos, não são removidos ou remetidos aos laboratórios pelos médicos veterinários e tutores (MORRIS et al, 1998). Outra possível causa para a alta prevalência de neoplasmas malignos no estudo é o tempo prolongado entre o aparecimento do tumor e a avaliação clínica (OLIVEIRA et al., 2003). Há evidências de que o tempo prolongado possibilita a progressão de tumores benignos para malignos (SORENMO et al., 2009).

Cronologicamente a idade variou de 1,3 ano a 16 anos e a média de idade foi de 9,2 anos. Filhotes não foram acometidos e 15 casos não tiveram a idade informada. Assim, das 85 cadelas que tiveram suas idades informadas, 49 (57,65%) eram adultas e 36 (42,35%) eram idosas. Estes dados são corroborados por Fighera et al. (2008), que

descrevem que cães adultos são 1,2 vezes mais prevalentes do que filhotes e 3,1 vezes mais prevalentes que cães idosos. A média de idade descrita para a manifestação dos tumores mamários está entre 10 e 11 anos (RUTTEMAN et al., 2001), porém médias mais baixas (entre 7,3 e 9,5 anos) já foram relatadas (EGENVALL et al., 2005; STRATMANN et al., 2008; SORENMO et al., 2009).

Outro dado importante foi que cães idosos tiveram mais neoplasmas malignos (75%) que os adultos (65,3%). A média de idade dos cães com neoplasmas malignos também foi maior (9,2 anos) que a dos com neoplasmas benignos (8,1 anos). Relação semelhante também foi relatada por outros autores (OLIVEIRA et al., 2003; SORENMO et al., 2009).

Os neoplasmas malignos foram mais prevalentes em cães das raças, quando informadas: Poodle, Cocker Spaniel, Duchshund, Pastor alemão e Pinscher. A prevalência das raças mais acometidas neste estudo fica limitada, pois não se conhece a população canina total da área. Entretanto, algumas observações são relevantes. Quatro das cinco raças supracitadas foram apontadas como tendo maior risco de desenvolvimento de tumores mamários em um estudo de Sorenmo (2003). Entretanto, estas são raças muito prevalentes em nossa cidade e isso pode, talvez, apenas refletir a população estudada.

Dentre as raças mais prevalentes, 72,2% dos neoplasmas de Pastores Alemães foram malignos, enquanto que apenas 52,3% foram malignos em Poodles. Acredita-se que isso se deve, em parte, ao contato mais próximo de cães de raças pequenas com os proprietários, possibilitando a detecção mais precoce de nódulos mamários, o que favoreceria o diagnóstico de alterações benignas. Esse raciocínio leva em conta que muitos tumores benignos são pequenos no momento do diagnóstico e também o princípio da malignização dos neoplasmas benignos (SORENMO et al., 2009).

As nomenclaturas morfológicas e a quantidade de neoplasmas malignos estão explicitadas no gráfico 1.

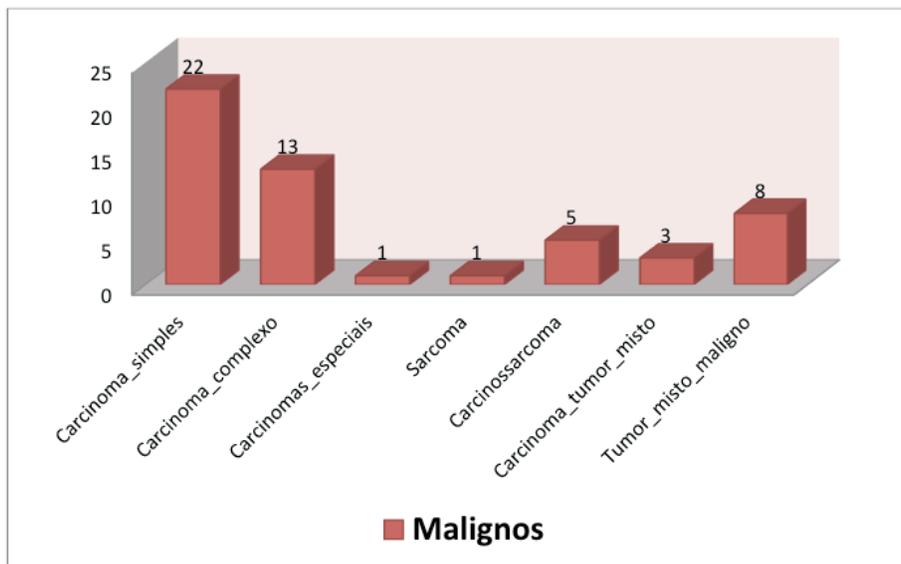


Gráfico 1 – Morfologia e quantidade de neoplasmas malignos, diagnosticados em glândulas mamárias de cadelas, em duas clínicas veterinárias particulares de Patos de Minas-MG, no período de janeiro a junho de 2020.

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

O neoplasma mais prevalente foi o carcinoma simples (41,50%), seguido do carcinoma complexo (24,53%). A alta prevalência de carcinomas simples e complexos também foi observada em outros estudos (ZUCCARI et al., 2001; OLIVEIRA et al., 2003). Prevalência bem mais alta para o carcinoma simples também foi relatada por Karayannopoulou et al. (2005).

Em seguida, observou-se a presença de tumores mistos (15,1%). As neoplasias com mais de um tipo de célula, mas decorrentes de apenas uma camada germinativa, são denominadas ‘tumores mistos’. Um tumor misto é um tumor que deriva de vários tipos de tecidos. Os tumores mistos são definidos pela presença de uma mistura (pelo menos 33%) de componentes glandulares e tumores neuroendócrinos em um único tumor. O melhor exemplo é o tumor misto benigno, também chamado de adenoma pleomórfico.

As nomenclaturas morfológicas e quantidade de neoplasmas benignos estão citadas, posteriormente, no gráfico 2.

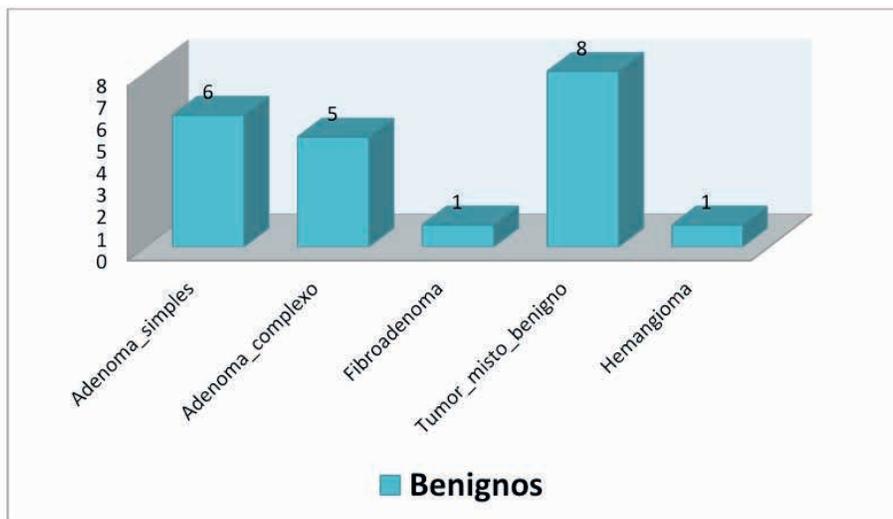


Gráfico 2 – Morfologia e quantidade de neoplasmas benignos, diagnosticados em glândulas mamárias de cadelas, em duas clínicas veterinárias particulares de Patos de Minas-MG, no período de janeiro a junho de 2020.

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

Em relação aos tumores benignos, observou-se que a prevalência de tumor misto benigno foi de 38,1%, seguido de adenomas simples (28,57%) e adenomas complexos (23,81%). Os demais foram fibroadenoma e hemangioma, ambos com 4,76%.

Os tumores mistos benignos são caracterizados pela proliferação benigna de células morfológicamente semelhantes a componentes epiteliais (luminais ou mioepiteliais) e células mesenquimais que produziram cartilagem e/ou tecido ósseo e/ou tecido adiposo eventualmente em combinação com tecido fibroso. A presença de medula óssea com tecido hematopoético e tecido adiposo de permeio pode ser observada em alguns casos.

O adenoma é uma neoplasia benigna de células bem diferenciadas, epiteliais ou mioepiteliais. Aqueles tumores compostos de células epiteliais bem diferenciadas são classificados como tubulares do tipo simples. No cão, os crescimentos sólidos compostos por células fusocelulares são designados como mioepiteliomas, podendo requerer imunohistoquímica para p63 para confirmação (MORRIS; DOBSON, 1998).

As hiperplasias identificadas nos 85 laudos foram de 11 casos divididos em 5 tipos. Estas hiperplasias foram diagnosticadas e transcritas no Gráfico 3, representado a seguir.

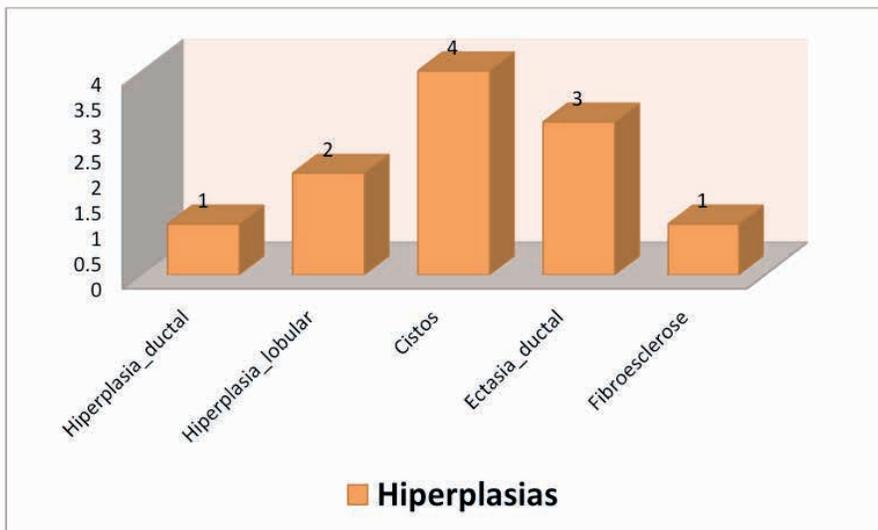


Gráfico 3 – Morfologia e quantidade de hiperplasias, diagnosticadas em glândulas mamárias de cadelas, em duas clínicas veterinárias particulares de Patos de Minas-MG, no período de janeiro a junho de 2020.

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

Pode-se perceber que os tipos de hiperplasias analisados nos laudos foram os seguintes: cistos, 4 casos (36,36%), ectasia ductal, 3 casos (27,27%), hiperplasia lobular, 2 casos (18,18%) e hiperplasia ductal e fibroesclerose, ambas com 1 caso (9,09%) apenas.

A hiperplasia mamária é encontrada, mais comumente, em cadelas jovens não castradas, mas também pode ser encontrada em cadelas prenhes ou em fêmeas tratadas com progestina, como o acetato de medroxiprogesterona (LORETTI et al., 2005; MACDOUGALL, 2003).

Na hiperplasia mamária, uma grande característica evidente é o crescimento rápido da(s) glândula(s) que pode vir acompanhado de ulceração, sangramento e necrose. A linfonodomegalia pode acompanhar os quadros mais graves consequentes à estagnação do sangue (OLIVEIRA, 2015).

As mamas abdominais caudais e inguinais são as mais acometidas na hiperplasia mamária, em virtude do maior tamanho tecidual, contribuindo com o diagnóstico diferencial de neoplasias mamárias; e necessitando também de palpação minuciosa, pois a identificação de tumores pequenos pode ser dificultada (DE NARDI; FERREIRA; ASSUNÇÃO, 2016).

3.2 Influência da progesterona em tumores mamários em cadelas

Neste estudo, não foram computados os casos em que a castração foi realizada simultaneamente com a biópsia mamária, mas essa prática se mostrou frequente durante a

avaliação dos protocolos. O índice de risco de desenvolvimento de neoplasmas mamários varia entre cadelas castradas e não-castradas e depende ainda da fase em que a castração é efetuada (FONSECA; DALECK, 2000). A ovariectomia (OH) realizada antes do primeiro estro reduz o risco de desenvolvimento de neoplasmas mamários para 0,5%; este risco aumenta significativamente nas fêmeas esterilizadas após o primeiro (8,0%) e o segundo (26%) ciclos estrais (RUTTEMAN et al., 2001). Os benefícios da castração desaparecem se a mesma for realizada após os dois anos e meio de idade, ou após o terceiro ciclo estral, quando nenhum efeito é obtido pela OH (FONSECA; DALECK, 2000).

Pseudociese foi relatada em um caso (11,76%). Dados sobre a relação da pseudociese com o desenvolvimento de tumores mamários são conflitantes (MISDORP, 2002). Estudos comparativos de Morris et al. (1998), afirmam que a pseudociese não tem nenhuma relação com o desenvolvimento de neoplasmas mamários.

O uso de contraceptivos foi informado em nove casos (10,59%). Destes, 68% apresentaram neoplasmas malignos e 30%, neoplasmas benignos. De acordo com Misdorp (2002), o tratamento prolongado com progesterona ou progestinas sintéticas está associado ao aumento do número de casos de hiperplasias e neoplasmas benignos de mama. A administração de progestinas combinadas a estrógenos ou de altas doses de progesterona estão associadas particularmente à ocorrência de neoplasmas malignos.

3.3 Tipos, morfologia e quantidade de tumores em mulheres

Das 85 fichas e laudos histopatológicos, conseguimos comunicação com 23 tutores do sexo feminino. A idade das mesmas foi mínima de 26 anos e máxima de 62 anos. A média foi de 37 anos e a mediana foi de 38 anos. Dessas, oito (54,78%) eram usuárias de tabaco, três (13,04%) tinham obesidade grau I (IMC- kg/m^2 – 30 a 35) e nove (39,13%) faziam uso de contraceptivos orais. Nenhuma delas fazia uso de terapia de reposição hormonal (TRH) e não foram detectados tumores mamários em nenhuma das entrevistadas. Isto se deve ao fato do baixo n amostral, de uma coleta de dados insuficiente, ou que realmente o cão não é considerado um animal sentinela para tumores mamários em mulheres.

3.4 Análise Estatística dos dados

3.4.1 Normalidade de dados

A suposição de normalidade dos dados amostrais é uma condição exigida para a realização de muitas inferências válidas a respeito de parâmetros e dados. O gráfico número 4, de normalidade Q-Q Plot, apresenta essa possível simetria dos dados.

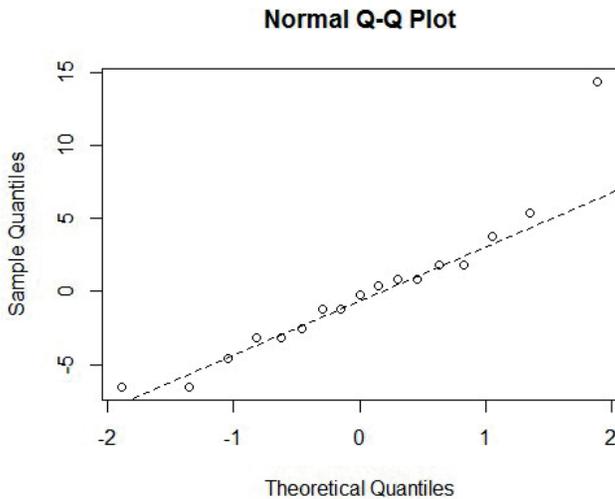


Gráfico 4 – Distribuição normal dos dados de tumores mamários de cadelas por meio dos pressupostos da normalidade. 2020.

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

O gráfico de normalidade Q-Q Plot mostra que os dados estão bem distribuídos, sem variações extremas em um dado e outro. Os pontos estão sobrepostos ou bem próximos à linha tracejada de normalidade. A normalidade dos dados também é verificada pela observação de pontos acima, abaixo, à esquerda e à direita da linha tracejada de normalidade.

3.4.2 Teste de Shapiro Wilk

Aqui, para fins didáticos, foi gerada uma amostra de tamanho 85 (número de fichas e laudos) de uma variável aleatória $X \sim N(\mu=1, \sigma^2=0.16)$. Neste caso a hipótese a ser testada é se os dados seguem uma distribuição gaussiana.

Shapiro-Wilk normality test

data: Quantidade[Classificacao == "Benignos"]

W = 0.88482, **p-value = 0.3317**

data: Quantidade[Classificacao == "Malignos"]

W = 0.8635, **p-value = 0.1627**

data: Quantidade[Classificacao == "Hiperplasias"]

W = 0.90202, **p-value = 0.4211**

O valor de p, em todos os tipos de tumores mamários obtiveram valores acima de 0,05, o que representa distribuição normal dos dados, seguindo os pressupostos desejados.

3.4.3 *Teste de Lavene*

O teste de Lavene é usado para verificar a homogeneidade das variâncias.

Levene's Test for Homogeneity of Variance (center = median)

Df F value Pr(>F)

group 2 2.1024 **0.1591**

O valor de p foi de 0.1591, maior que 0,05 com Df (degree of freedom) igual a 2 representando teste positivo com variâncias homogêneas.

3.4.4 *Teste de Tukey*

Tukey multiple comparisons of means

95% family-wise confidence level

	diff	lwr	upr	p adj
Hiperplasias-Benignos	-2.000000	-10.818269	6.818269	0.8257469
Malignos-Benignos	3.371429	-4.792702	11.535559	0.5408446
Malignos-Hiperplasias	5.371429	-2.792702	13.535559	0.2318085

Df Sum Sq Mean Sq F value Pr(>F)

Classificacao 2 88.7 44.34 1.562 **0.244**

Residuals 14 397.3 28.38

O teste de Tukey analisa a diferença entre mais de duas médias. Dessa forma os pares: hiperplasias-benignos, malignos-benignos e malignos-hiperplasias tiveram médias estatisticamente iguais com valor de $p=0,244$.

Este dados podem ser melhor visualizados em boxplot, como mostra o gráfico 5.

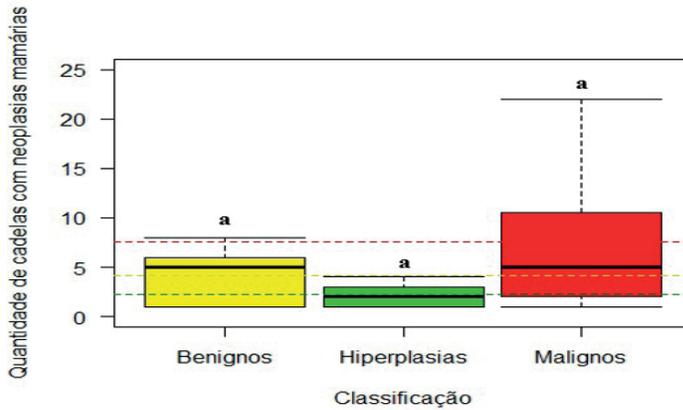


Gráfico 5 – Quantidade de cadelas com tumores mamários por tipo em gráfico Boxplot apresentando média, mediana, entalhes e whiskers. 2020.

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

Caixas acompanhadas de letras iguais não diferem estatisticamente entre si de acordo com o teste de Tukey com 95% de confiabilidade. Houve presença dos três tipos tumorais com preponderância do neoplasma maligno. A média de tumores mamários malignos, benignos e hiperplasias foram 7,57; 4,2 e 2,2 respectivamente.

Dos 85 casos computados de tumores mamários, 87,8% de cães tiveram apenas um tipo histológico de tumor, 10,3% tiveram dois tipos histológicos de tumores e 1,9% tiveram mais de dois tipos histológicos de tumores. Desses, 74 (87,06%) eram neoplásicos e 11 (12,94%) eram não-neoplásicos, constituídos principalmente por hiperplasias mamárias. Este resultado assemelha-se a um estudo realizado no Brasil, no qual lesões não-neoplásicas acometeram apenas 5% dos casos de tumores de mama em cães (MARTINS et al., 2002).

4 | CONCLUSÃO

O número de neoplasmas malignos foi maior que o número de neoplasmas benignos com a média de idade dos primeiros também superior. Houve correlação positiva entre o tamanho dos nódulos e a malignidade, sendo o carcinoma simples o tipo histológico mais prevalente. A hipótese do cão, como animal sentinela para tumores mamários em mulheres não foi validada, pois não houve correlação entre cães com tumores e seus respectivos tutores.

REFERÊNCIAS

ABIEC. Associação Brasileira das Indústrias Exportadoras de Carne. **Perfil da Pecuária no Brasil – Relatório Anual 2016**. 2016. Disponível em <<http://abiec.siteoficial.ws/images/upload/sumario-pt-010217.pdf>>. Acesso 04 jan. 2019.

ANUALPEC. **Anuário da Pecuária Brasileira** – 25. ed. São Paulo: Instituto FNP Consultoria e Comercio, 2018.

ASBIA. **Inseminação Artificial**. 2019. Disponível em: <<http://www.asbia.org.br/novo/upload/mercado/index2014.pdf>>. Acesso em: 04 jan. 2019.

BARUSELLI P. S.; *et al.* The use of hormonal treatments to improve reproductive performance of anestrus beef cattle in tropical climates. **Animal Reproduction Science Journal**, 2004.

BARUSELLI, P. S. IATF gera ganhos que superam R\$ 3,0 bilhões nas cadeias de carne e de leite. **Boletim Eletrônico do Departamento de Reprodução Animal/FMVZ/USP**. 2019. <<https://drive.google.com/file/d/1QEcqS1Q5C45jVpJGDsLA6xXYDvwwa291/view>>. Acesso em: 06 jul. 2019.

BEEFPOINT EDUCAÇÃO. **Eficiência reprodutiva: a importância da IATF para a produção de carne bovina no Brasil**. 2009. Disponível em:<<https://www.beefpoint.com.br/eficiencia-reprodutiva-a-importancia-da-iatf-para-a-producao-de-carne-bovina-no-brasil-55996/>>. Acesso em: 10 jan. 2019.

BENJAMIN, S.A.; LEE, A.C.; SAUNDERS, W.J. 1990. Classification and behavior of canine mammary epithelial neoplasms based on life-span observations in beagles. **Veterinary Pathology**. v. 36:423-436.

BÓ G. A.; *et al.* The control of follicular wave development for self-appointed embryo transfer programs in cattle. **Theriogenology**, 2002. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11775981>>. Acesso em: 10 jan. 2019.

CAVALIERI J.; *et al.* Manipulation and control of the estrous cycle in pasture-based dairy cows. **Theriogenology**, 2006. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16278012>>. Acesso em: 10 jan.2019.

CLIMENI B. S. O.; PICCININ A. A implantação de IATF juntamente da IA como mecanismos alternativos para o manejo reprodutivo de bovinos. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária, Garça**. n.10.jan. 2008. Disponível em: <<http://faef.revista.inf.br/site/e/medicina-veterinaria-10-edicao-janeiro-de-2008.html#tab821>>. Acesso em: 04 ago.2019.

COLAZO M. G; MAPLETOFT R. J. **A review of current timed-AI (TAI) programs for beef and dairy cattle**. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4095965/>>. Acesso em: 07 jan. 2019.

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

DE NARDI, A. B. *et al.* 2002. 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.

DE NARDI, A. B.; FERREIRA, T. M. M. R.; ASSUNÇÃO, K. A. Neoplasias Mamárias. In:

DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B. **Oncologia em Cães e Gatos**. Rio de Janeiro: Roca, 2016. p. 726-756.

DEL CAMPO, C.H; GINTHER, O.J. Vascular anatomy of the uterus and ovaries and unilateral luteolytic effect of the uterus: angioarchitecture in sheep. **American Journal of Veterinary Research**, v.34, p.1377-1386, 1973b. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010209352005000600001&lng=en&tlng=en. Acesso em: 04 ago.2019.

EGENVALL, A. et al. 2005. Incidence of and survival after mammary tumors in a population of over 80,000 insured female dogs in Sweden from 1995 to 2002. **Preventive Veterinary Medicine**. v. 69, p. 109-127.

EVANS, B.R.; LEIGHTON, F.A. **A history of One Health**. 2014. Revista Science Technology. V. 33, p. 413-420.

FERLAY, J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **International Journal of Cancer**. 2015, v. 136, p. 359–386. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25220842/>. Acesso em: 12 abr 2020.

FIGHERA, R. A. et al. 2008. Causas de morte e razões para eutanásia de cães da Mesorregião do Centro Ocidental Rio-Grandense (1965-2004). **Pesquisa Veterinária Brasileira** 28(4): 223-230.

FONSECA, C. S.; DALECK, C. R. 2000. Neoplasias mamárias em cadelas: influência hormonal e efeito da ovariectomia como terapia adjuvante. **Ciência Rural** 30(4): 731-735.

GONÇALVES, P. B. D.; FIGUEREDO, J. R.; FREITAS, V. J. **Biotécnicas aplicadas à reprodução animal**. São Paulo: Varela, 2001. Disponível em: [file:///C:/Users/SONY/Downloads/regulaccedilatildeo-farmacoloacute%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/SONY/Downloads/regulaccedilatildeo-farmacoloacute%20(1).pdf). Acesso em: 04 agosto. 2019.

ITO, D. et al. Canine lymphoma as a comparative model for human non-Hodgkin lymphoma: recent progress and applications. 2014. **Vet Immunol Immunopathol** v. 159, p. 192-201.

KARAYANNOPOULOU, M., et al. 2005. Histological grading and prognosis in dogs with mammary carcinomas: application of a human grading method. **Journal of Comparative Pathology** 133:246-252.

LORETTI, A. P. et al. Clinical, pathological and immunohistochemical study of feline mammary fibroepithelial hyperplasia following a single injection of depot medroxyprogesterone acetate. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.7, p.43-52.2005.

MACDOUGALL, L. D. Mammary fibroadenomatous hyperplasia in a young cat attributed to treatment with megestrol acetate. In: **Fibroepithelial hyperplasia in an entire male cat: cytologic and histopathological features**. Tierärztliche Praxis Kleintier: Giessen, 2003. p.198–202.

MACIÀ, F. et al. **Factors affecting 5- and 10-year survival of women with breast cancer: an analysis based on a public general hospital in Barcelona**. Cancer Epidemiology. 2012, v. 36, p. 554–559. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22854422/>. Acesso em: 12 abr 2020.

MADUREIRA, E. H.; *et al.* **Anestro** pós-parto em bovinos: a suplementação com óleos vegetais pode ser útil para encurta-lo? 2006. Disponível em: <https://www.researchgate.net/profile/Raquel_Fernandes_publication/237364625_ANESTRO_POSRTO_EM_BOVINOS_A_SUPLEMENTACAO_COM_OLEOS_VEGETAIS_PODE_SER_UTIL_PARA_ENCURTA-LO/links/55db0a1308ae9d6594921f9a.pdf>. Acesso em: 06 fev. 2019.

MARINHEIRO, M. F. **Enfermidades genéticas com mutações caracterizadas em bovinos**. 2011. Trabalho de conclusão de curso (bacharelado) - Medicina Veterinária - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/119830/marinheiro_mf_tcc_botfmvz.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 06 fev. 2019.

MARTINEZ M. F.; *et al.* **Induction of follicular wave emergence for estrus synchronization and artificial insemination in heifers**. *Theriogenology*, 2000. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11101036>>. Acesso em: 06 fev. 2019.

MARTINS, A.M.C.R.P.F.; GUERRA, J.L. 2002. Retrospective review and systematic study of mammary tumors in dogs and characteristics of the extracellular matrix. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**. 39(1):38-42.

MENEGHETTI M. *et al.* **Fixed-time artificial insemination with estradiol and progesterone for *Bos indicus* cows I: basis for development of protocols**. *Theriogenology*, 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19344942>>. Acesso em: 04 ago. 2019.

MERLO, D.F. *et al.* **Cancer incidence in pet dogs: findings of the Animal Tumor**. Registry of Genoa, Italy. *Journal of veterinary internal medicine*. 2008, v. 22, p. 976-84. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18564221/>. Acesso em: 12 abr 2020.

MISDORP, W., *et al.* 1999. **Histological classification of the mammary tumors of the dog and the cat**, p.11-58. In: *Ibid.* (Eds), World Health Organization. *International Histological Classification of Tumors of Domestic Animals. Second Series*. v. 7. WHO: Geneva, Switzerland.

MISDORP, W. 2002. Tumors of the mammary gland, p.575-606. In: Meuten D.J. (Ed.), **Tumors in Domestic Animals**. 4. ed. Iowa State Press, Ames.

MIZUTA, K. **Estudo comparativo dos aspectos comportamentais do estro e dos teores plasmáticos de LH, FSH, progesterona e estradiol que precedem a ovulação em fêmeas bovina Nelore (*Bos taurus indicus*), Angus (*Bos taurus taurus*) e Nelore X Angus (*Bos taurus indicus* X *Bos taurus taurus*)**. 2003. 98 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.

NATTERSON-HOROWITZ, B.; BOWERS, K. **Zoobiquity: what animals can teach us about health and the science of healing**. 2012. (Toronto: Doubleday Canada).

OLIVEIRA, L.O. *et al.* 2003. **Aspectos epidemiológicos da neoplasia mamária canina**. *Acta Sci. Vet.* 31(2):105-110.

OLIVEIRA, C. M. de. Afecções do Sistema Genital da Fêmea e Glândulas Mamárias. In: JERICÓ, M. M.; NETO, J. P. de A.; KOGIKA, M. M. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. Rio de Janeiro: Roca, 2015. p. 4669-4764.

OMS. **Air quality Guidelines - Global Update**. 2006.

PAOLONI, M.; KHANNA, C. **Tradução de novos tratamentos contra o câncer de cães de estimação para humanos**. *Nature Reviews Cancer*. 2008, v. 8, p. 147-156. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18202698/>. Acesso em: 12 abr 2020.

PINHEIRO, O. L. *et al.* **Estrous behavior and estrus-to-ovulation interval in Nelore cattle (Bosindicus) with natural estrus or estrus induced with prostaglandin F2 alfa or norgestomet and estradiol valerate**. *Theriogenology*, 1998. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10732045>>. Acesso em: 04 ago.2019.

PINHO, S.S. *et al.* **Canine tumors: a spontaneous animal model of human carcinogenesis**. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine*. 2012; v. 159, p. 165-172.

RADOSTITIS, O. M.; BLOOD, D.C. **Manual de controle da saúde e produção de animais**. São Paulo: Ed. Manole, 1986.

REIF, J.S. Animal sentinels for environmental and public health. 2011. **Public Health Rep.** n. 126, v. 1, p. 50-57.

SÁ FILHO M. F. *et al.* **A gonadotrofina coriônica eqüina e o hormônio liberador de gonadotropina aumentam a fertilidade em um protocolo de inseminação artificial cronometrado e baseado em norgestomet em vacas Nelore (Bosindicus) amamentadas**. 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20080296>>. Acesso em: 23 maio 2019.

SALES J.N.S.*et al.* **Effects of Two Estradiol Esters (Benzoate and Cypionate) on the Induction of Synchronized Ovulations in BosIndicus Cows Submitted to a Time Artificial Insemination Protocol**. 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22503845>>. Acesso em: 23 fev. 2019.

SCHALLER, O. **Nomenclatura anatômica veterinária ilustrada**. Ed. Acribia, S.A. Zaragoza, 1992.

SCHIFFMAN, J.D.; BREEN, M. Comparative oncology: what dogs and other species can teach us about humans with cancer. 2015. **Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.** n. 6, v. 37, p. 37-39.

SENGER, P. L. **The estrus detection problem: new concepts, technologies, and possibilities**. **J. Dairy Sci.** **77**, 1994. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022030294772179>>. Acesso em: 20 fev. 2019.

SHAN NEO, J.P.; TAN, B.H. The use of animals as a surveillance tool for monitoring environmental health hazards, human health hazards and bioterrorism. 2017. **Vet Microbiology.** v. 203, p. 40-48.

SORENMO, K. U. 2003. **Canine mammary gland tumors**. **Vet. Clin. North Am., Small Anim. Pract.** 33:573-596.

_____ *et al.* 2009. **Canine mammary gland tumors; a histological continuum from benign to malignant; clinical and histopathological evidence**. *Vet. Comp. Oncol.* 7(3):162-172.

STRATMANN, N.; FAILING, K. Mammary tumor recurrence in bitches after regional mastectomy. **Veterinary Surgery**, v. 37, p. 82-86, 2008.

TORRES-JÚNIOR J. R. S.; et al. A comparison of two different esters of estradiol for the induction of ovulation in an estradiol plus progestin-based timed artificial Torres-Júnior. *Mitos e verdades em protocolos de IATF. Revista Brasileira de Reprodução Animal*, Belo Horizonte, v.40, n.4, p.129-141, out./dez. 2016. Disponível em: www.cbra.org.br. Acesso em: 19 jan.2019.

VARGO-GOGOLA, T.; ROSEN, J.M. **Modelling breast cancer: one size does not fit all.** *Nature Reviews Cancer*. 2007, v. 7, p. 659–672. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17721431/>. Acesso em: 12 abr 2020.