FERNANDA DUARTE DOS SANTOS MALATESTA

Perfil da neoplasia mamária canina e sua relação com a poluição atmosférica

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para a obtenção do título de
Mestre em Ciências

Programa de Ciências Médicas

Área de concentração: Processos Inflamatórios e Alérgicos

Orientadora: Profa. Dra. Maria Lúcia Bueno Garcia

São Paulo

2015

FERNANDA DUARTE DOS SANTOS MALATESTA

Perfil da neoplasia mamária canina e sua relação com a poluição atmosférica

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para a obtenção do título de
Mestre em Ciências

Programa de Ciências Médicas

Área de concentração: Processos Inflamatórios e Alérgicos

Orientadora: Profa. Dra. Maria Lúcia Bueno Garcia

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Malatesta, Fernanda Duarte dos Santos

Perfil da neoplasia mamária canina e sua relação com a poluição atmosférica /
Fernanda Duarte dos Santos Malatesta. -- São Paulo, 2015.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências Médicas. Área de concentração: Processos Inflamatórios e
Alérgicos.

Orientadora: Maria Lúcia Bueno Garcia.

Descritores: 1.Neoplasias da mama 2.Cães 3.Poluição do ar 4.Material
particulado

USP/FM/DBD-069/15

DEDICATÓRIA

*Aos meus pais **José Miguel** e **Albertina**, minha avózinha **Olga** e irmã **Flávia**, pelo apoio incondicional desde sempre. Amo vocês!*

*Ao meu amado marido **Roberto**, pelo incentivo e principalmente pela paciência e compreensão durante este período.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, que está sempre a me iluminar e a me cobrir com fé e coragem para nunca desistir dos meus sonhos.

À Professora Doutora Maria Lúcia Bueno Garcia, pela orientação, paciência, pelos valiosos conhecimentos adquiridos nesse período e pela amizade. Uma pessoa sempre acolhedora, admirável e sempre disposta a ensinar.

À Professora Doutora Lourdes Conceição Martins, que acreditou no meu potencial no dia em que nos conhecemos com a tão especial “Tigresa”. Obrigada por me presentear com a sua amizade, além de me conceder a oportunidade de crescimento como ser humano e profissional.

Aos membros participantes da minha banca de qualificação, Professora Doutora Dirce Maria Trevisan Zanetta, Professora Doutora Ligia Vizeu Barrozo e Professor Doutor Alfésio Luis Ferreira Braga, pelas considerações essenciais para a finalização deste trabalho.

Ao Professor Doutor Luiz Alberto Amador Pereira e ao Professor Doutor Paulo Hilário Nascimento Saldiva, pelas valiosas orientações iniciais.

A Professora Doutora Ligia Vizeu Barrozo, pela disponibilidade, ajuda e elaboração dos mapas.

A Professora Doutora Maria Cristina Haddad Martins pelo suporte técnico.

Aos médicos-veterinários do Setor de Oncologia Veterinária do PROVET – Unidade Divino Salvador: Karine Germano Cadrobbi, Greice Cestari, Juliana Vieira Cirillo, Karen Batschinski e Alessandra Rinah e em especial ao Rodrigo Ubukata, Suzana Terumi Honda Battaglia e Renata Afonso Sobral, por possibilitarem a realização deste estudo. Muito obrigada!

Aos amigos conquistados nesse período, em especial Lais Fajersztajn e Marcello Tedardi.

Aos professores do curso de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelos ensinamentos e orientações.

Às funcionárias da Secretaria da Pós Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo: Angélica, Rose, Silvana e Kátia. Obrigada por toda a atenção, paciência, pronto-atendimento e competência.

À Valéria da Biblioteca da FMUSP, por toda ajuda prestada.

Aos funcionários da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Aos animais que compuseram o estudo e aos proprietários que aceitaram em participar desta pesquisa.

Aos meus familiares e amigos, pelas palavras de incentivo, carinho e apoio dispensados.

Aos meus animais de estimação Sheik, Alexya e Johnnie, por encherem a minha vida com tanto amor e pureza.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver). Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Neoplasia mamária em cadelas: revisão de literatura	5
1.2 O processo da carcinogênese	13
1.3 Poluição do ar	15
1.4 Padrões da qualidade do ar	18
1.5 A cidade de São Paulo e a ameaça da poluição atmosférica	20
1.6 Efeitos da poluição no desenvolvimento de neoplasias	22
1.7 Cães como bioindicadores dos efeitos dos poluentes atmosféricos	27
2 OBJETIVOS	30
2.1 Objetivo geral	31
2.2 Objetivos específicos	31
3 MÉTODOS	32
3.1 Aspectos éticos	33
3.2 Tipo de estudo	33
3.3 Definição da área de estudo	34
3.4 Definição da população de estudo	34
3.5 Coleta de informações	34
3.6 Coleta de material particulado (MP)	35

3.7	Georreferenciamento dos domicílios	35
3.8	Análise estatística	36
4	RESULTADOS	38
5	DISCUSSÃO	56
6	CONCLUSÕES	68
7	ANEXOS	70
8	REFERÊNCIAS	74

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AFIP	Armed Forces Institute Pathology
CET	Companhia de Engenharia de Tráfego
CETESB	Companhia Ambiental do Estado de São Paulo
CID	Coagulação intravascular disseminada
CH ₄	Metano
CO	Monóxido de Carbono
CO ₂	Dióxido de Carbono
CONAMA	Conselho Nacional do Meio Ambiente
CONSEMA	Conselho Estadual do Meio Ambiente
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
H ₂	Hidrogênio
HC	Hidrocarboneto
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
m	metro
MP	Material particulado
MP ₁₀	Material particulado $\leq 10\mu\text{m}$
MP _{2,5}	Material particulado $\leq 2,5\mu\text{m}$
NMHC	Hidrocarbonetos não metano
NH ₃	Amônia
NO _x	Óxido de Nitrogênio
NO ₂	Dióxido de Nitrogênio
O ₂	Oxigênio

O ₃	Ozônio
OMS	Organização Mundial da Saúde
OSH	ovariosalpingohisterectomia
ppb	partículas por bilhão
SO ₂	Dióxido de Enxofre
µg/m ³	micrograma por metro cúbico
%	percentual

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estadiamento da neoplasia mamária canina.....	9
Figura 2 - Classificação dos tumores mamários malignos de cadelas segundo OMS - modificado por Misdorp et al., 1999.....	10
Figura 3 - Distribuição do material particulado pelo tamanho.....	18
Figura 4 - Padrões de qualidade do ar para material particulado, segundo o Decreto 59.113/2013.	19
Figura 5 - Neoplasias mais frequentes atendidas na clínica oncológica no período estudado.....	39
Figura 6 - Valor médio de MP ₁₀ por animal.	45
Figura 7 – Geolocalização dos casos de neoplasia mamária do estudo, segundo residências dos animais, clínica oncológica e estações da Cetesb.....	47
Figura 8 - Geolocalização da neoplasia mamária segundo arruamentos e os <i>buffers</i> das vias de tráfego de trânsito rápido.	48
Figura 9 - Geolocalização da neoplasia mamária segundo arruamentos e os <i>buffers</i> das vias de tráfego arteriais.	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Tipos de neoplasia mamária encontrados no estudo.	40
Tabela 2 - Análise descritiva dos casos de óbito.....	41
Tabela 3 - Análise descritiva para idade de aparecimento da doença, idade óbito e sobrevida.	41
Tabela 4 - Frequência das raças atendidas no período analisado.	42
Tabela 5 - Estatística descritiva da idade à OSH.	43
Tabela 6 - Análise descritiva do histórico reprodutivo e manejo animal.....	44
Tabela 7 - MP ₁₀ , umidade e temperatura do período analisado.	45
Tabela 8 - Relação MP ₁₀ e neoplasia mamária.	46
Tabela 9 - Classificação da exposição a poluição atmosférica.	49
Tabela 10 - Exposição a poluição e neoplasia mamária.....	50
Tabela 11 - Análise descritiva bidimensional do Carcinoma Complexo.....	51
Tabela 12 - Análise descritiva bidimensional do Carcinoma Túbulo-Papilífero.	53
Tabela 13 - Análise bidimensional do Carcinoma Sólido.	54

RESUMO

Malatesta FDS. *Perfil da neoplasia mamária canina e sua relação com a poluição atmosférica* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

O câncer de mama vem apresentando considerável aumento nos últimos tempos. A literatura sugere que a poluição atmosférica urbana se associa a neoplasias. Entre os monitores de poluição, o cão se mostra adequado por apresentar grau de exposição à poluição semelhante ao seu dono. Assim, objetivamos estudar o comportamento epidemiológico da neoplasia de mama em cães e sua associação com material particulado atmosférico. Foram incluídos neste estudo observacional transversal, 212 cães de uma clínica veterinária privada de referência para tratamento oncológico em São Paulo. Os dados foram obtidos retrospectivamente de prontuários entre 2008 e 2011 e complementados com ligação telefônica aos proprietários dos animais para coleta de dados sobre tabaco e tempo de moradia no local. A poluição foi estimada pela média do PM_{10} fornecidos pelos monitores da CETESB. Estratificamos *buffers* de exposição a poluição por análise espacial dos animais em vias de trânsito rápido, vias arteriais, vias locais e coletoras, como alta, média e baixa exposição respectivamente. Os dados foram analisados por testes de qui-quadrado. A neoplasia de mama incidiu em cadelas de idade avançada ($9,58 \pm 2,64$ anos), não ovarioalpingohisterectomizadas (68,4%) e em estadiamento clínico avançado (41,5%), sendo responsável direta por 67,4% dos óbitos ocorridos. Houve predomínio de raça poodle (22%) e dieta comercial (50,5%). Poucos cães faziam uso de anticoncepcionais (9%) ou apresentaram pseudociese (31,1%). A maioria (65,5%) apresentou os tipos histológicos carcinoma complexo e carcinoma túbulo-papilífero, seguido por carcinoma sólido (14,6%). O MP_{10} mostrou associação com pior prognóstico ($p=0,07$). A análise espacial mostrou predomínio de casos na zona Sul da cidade (68,4%), maior concentração em vias de média exposição (51,4%) e tendência a pior prognóstico ($p=0,05$) nos animais submetidos a alta exposição. Concluimos que na região estudada, o câncer de mama em cães apresenta comportamento agressivo, diagnóstico tardio e a poluição urbana pode estar relacionada ao seu desenvolvimento.

Descritores: Neoplasias da Mama; Cães; Poluição do ar; Material Particulado.

ABSTRACT

Malatesta FDS. *Canine mammary tumor profile and its association with air pollution* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2015.

Mammary tumors have shown considerable increase in recent times. The literature suggests that urban air pollution is associated with malignancies. Among pollution monitors, the dog has been adequate for presenting level of pollution exposure similar to its owner. Therefore, we aimed to study the epidemiological behavior of breast cancer in dogs at the city of São Paulo and its association with atmospheric particulate matter. This cross-sectional observational study includes 212 dogs from a private veterinary clinic that's reference for cancer treatment in São Paulo. Data were obtained retrospectively from medical records between 2008 and 2011, and supplemented with telephone call to animal owners, in order to collect data on tobacco and residence time on location. Exposure of pollution was estimated by average PM₁₀ monitors provided by CETESB. Also stratified *buffers* of exposure to pollution, by spatial analysis, in large, arterial and side streets as high, medium and low exposure respectively. Data were analyzed for chi-square test. Breast cancer incidence was observed in advanced aged female dogs (9,58±2,64 years), not spayed (68,4%) in advanced clinical staging (41,5), and was directly responsible for 67,4% of death. It was more common in poodle breed (22%) and commercial diet (50,5%). Few dogs were using contraceptives (9%) or showed pseudopregnancy (31,1%). Most of them (65,5%) showed histologic types complex carcinoma and tubule-papillary carcinoma, followed by solid carcinoma (14,6%). PM₁₀ associated with poor prognosis (p=0,07). Spatial analysis showed a predominance of cases in the south zone of the city (68,4%), greater concentration on medium exposure streets (51,4%) and poor prognosis (p=0,005) in animals subjected to high exposure. We concluded that breast cancer in dogs show aggressive behavior at the studied region, mostly of late diagnosis, and that urban air pollution exposure may be correlated to its development.

Descriptors: Breast Cancer; Dogs; Air pollution; Particulate Matter.

1 INTRODUÇÃO

Com o desenvolvimento urbano e industrial em todo o mundo, a emissão de poluentes atmosféricos vem apresentando aumento crescente e os efeitos deletérios da poluição do ar à saúde humana constituem importante preocupação à saúde pública (Pope et al., 1995).

Desde os anos 80, a cidade de São Paulo apresenta níveis de poluição do ar que veem sendo reconhecidos como problema ambiental na saúde da população (Matsumoto, 2005). Os veículos automotores são os principais causadores dessa poluição. A frota da Região Metropolitana de São Paulo representa cerca de 8,5 milhões de veículos para uma população em torno de 20 milhões de habitantes e, progressivamente, a taxa de carros por pessoa vem aumentando, dificultando o tráfego e mantendo os indivíduos por mais tempo inalando a poluição de origem veicular durante as horas de maior congestionamento (CETESB, 2014).

Evidências indicam que o aumento nos níveis de poluição do ar está associado aos registros diários de mortalidade (Pope et al., 1995) e morbidades por: doenças cardiovasculares e respiratórias, além de alterações no sistema imunológico, neurológico, reprodutivo e a ocorrência de câncer (Bataeson e Schwartz, 2004). Destaca-se que no tocante ao câncer, por normalmente apresentar um período de latência longo, faz-se necessário muito tempo para se instalar e desenvolver nos seres humanos (Rodaski e Piekarz, 2009a).

O uso de cães na identificação dos efeitos carcinogênicos decorrentes da poluição ambiental é vantajoso, pois esses animais podem ser utilizados como biomarcadores (Pawlak et al., 2013), permitindo investigar possível relação entre câncer

e os poluentes atmosféricos. A constatação de tal associação demoraria muito mais tempo nos seres humanos, pois sua expectativa de vida é bem superior que a dos animais (Calderon-Garciduenas et al., 2001b). Além disso, os cães não praticam tabagismo, não frequentam indústrias, têm pouco deslocamento espacial, sendo que em alguns casos, permanecem no mesmo local durante toda a vida. Em sua maioria, possuem a mesma altura do escapamento dos veículos, são próximos aos seres humanos fisiologicamente, pode-se conhecer os fatores de exposição através de entrevista com o proprietário e principalmente, possuem tempo de latência menor entre a exposição e a ocorrência da doença.

Nos últimos anos, a incidência de câncer em cães tem aumentado progressivamente, principalmente pela maior longevidade oferecida aos animais com o uso de alimentos comerciais balanceados, controle de doenças parasitárias e infecciosas, melhoria no diagnóstico de doenças e novas alternativas terapêuticas. Entende-se que com o aumento da expectativa de vida, há maior exposição do organismo às mutações que podem ser determinadas por substâncias carcinogênicas presentes no ambiente e com isso, há maior probabilidade do organismo acumular alterações moleculares responsáveis pela multiplicação celular desordenada (Rodaski e Piekarz, 2009b).

De acordo com registros do Reino Unido, Canadá, Estados Unidos e Itália, as incidências de câncer em cães variam entre 310 a 958 casos por ano a cada 100.000 cães (Merlo et al., 2008).

A neoplasia mamária é o câncer mais comum em cadelas (Moe, 2001). Sua incidência eleva-se com o aumento da faixa etária (Merlo et al., 2008). A hipótese do envolvimento de um componente etiológico de natureza hormonal tem sido a mais aceita, já que foram constatadas diferenças na incidência de tumores mamários entre cadelas castradas e não castradas (Moulton, 1990).

Similaridades clínicas e moleculares entre neoplasias mamárias em cadelas e em mulheres são relatadas nas últimas décadas, por serem tumores que ocorrem espontaneamente, com características clínicas, prognósticas e moleculares idênticas, como expressão de receptores hormonais (Queiroga et al., 2011). Porém, considera-se a neoplasia de mama uma doença de etiologia multifatorial, associando-se também a fatores genéticos, nutricionais e ambientais como a poluição do ar (Wei et al., 2012).

As evidências de que poluentes atmosféricos podem contribuir para o desenvolvimento de neoplasia mamária são baseadas em estudos que sugerem que poluentes causam danos ao DNA ou promovem o crescimento tumoral (Brody et al., 2009). Booner et al. (2005) demonstraram que em Nova Iorque, mulheres que residiam próximo à uma estação de monitoramento com altos níveis de partículas totais em suspensão, apresentavam razão de chance de 2,4 (IC 95% 0,97-6,09) para a associação entre neoplasia mamária e exposição precoce aos hidrocarbonetos policíclicos aromáticos.

Zanini et al. (2013) investigaram possíveis fatores de risco ambientais, associados com o desenvolvimento de linfoma não-Hodgkin em cães na cidade de São Paulo e observaram que cães que viviam no lado de fora da casa e em torno de 100 metros de ruas movimentadas ou avenidas, tiveram um maior risco de desenvolver a doença, sugerindo associação do linfoma com a poluição do ar oriunda do tráfego veicular. Entretanto, não existem trabalhos no Brasil focando a neoplasia mais incidente em cadelas, a mamária.

1.1 Neoplasia mamária em cadelas: revisão de literatura

As neoplasias das glândulas mamárias são altamente frequentes em cadelas (Cassali et al., 2011; Ferguson, 1985; Moulton, 1990). Alenza et al. (2000) e Peleteiro (1994), descrevem que essa neoplasia representa, sem dúvida, as lesões tumorais que mais ocorrem em cadelas, sendo de modo geral 2 a 3 vezes mais frequente do que na mulher.

Em estudo sobre a sua incidência, realizado nos Estados Unidos em 2001, foi observado que o tumor mamário corresponde a 52% das neoplasias em cadelas (Rutteman et al., 2001). No Reino Unido, essa neoplasia corresponde ao terceiro tipo mais frequente (Dobson et al., 2002). Na Suécia, sua incidência é de um caso para cada 500 animais (Egenvall et al., 2005).

De acordo com Alenza et al. (2000) e Peleteiro (1994), cadelas são primariamente atingidas entre nove e onze anos de idade. O desenvolvimento de tumores malignos antes dos cinco anos é raro, e se tumores ocorrerem nesta idade, eles normalmente serão benignos. Moulton (1990) observou que tumores mamários caninos geralmente aumentam sua incidência com o envelhecimento do animal (6-7 anos de idade), enquanto Tanaka (2003) cita que a incidência maior está entre dez e onze anos.

Raças puras são mais suscetíveis à neoplasias da glândula mamária, principalmente as raças caçadoras (Peleteiro, 1994; Tanaka, 2003). Segundo O'Keefe (1997), Cocker Spaniel, Poodle, Fox Terrier e Boston Terrier têm maior predisposição a desenvolver a doença. Moulton (1990) descreve que não há uma raça específica predisposta a essa patologia, porém, em estudos realizados na Universidade da Califórnia, 50 dos 140 casos diagnosticados de neoplasia mamária foram em cães da raça Cocker Spaniel. Conforme cita Johnston (1998), a incidência maior é observada em

cadelas das seguintes raças: Airedale Terrier, Spaniel Inglês, Boston Terrier, Cocker Spaniel, Setter Inglês, English Springer Spaniel, Fox Terrier, Pointer Alemão de pêlo curto, Great Pirineus, Setter Irlandês, Keeshound, Labrador Retriever, Pointer, Poodle e Samoieda. De acordo com Johnston (1998) e O'Keefe (1997), Chihuahuas, Boxers e mestiços são menos acometidos, sendo que cães da raça Boxer quando acometidos, geralmente o são em idade mais precoce.

Os órgãos alvos para metástase de neoplasia mamária são os pulmões e linfonodos regionais, embora possam ocorrer metástases distantes com bastante frequência à cavidade abdominal (fígado, rins e glândulas adrenais), cérebro, olhos e ossos (Alenza et al., 2000; Johnston, 1998). De acordo com Peleteiro (1994), os ossos mais frequentemente atingidos são os da coluna vertebral, fêmur e úmero. Essas localizações metastáticas sugerem que tanto a via linfática como a hematogena estão envolvidas na disseminação desta doença (Ferguson, 1985).

As hipóteses mais citadas sobre a etiologia das neoplasias mamárias são: origem viral, influência da dieta (principalmente no que se refere ao consumo de gordura e obesidade) e atividade hormonal (Zuccari et al., 2001).

A hipótese viral não foi confirmada com segurança nas observações até hoje efetuadas, mas não deve ser totalmente descartada. Partículas virais foram observadas em células de tumores de mama em cadelas, mas ainda não foi identificado qualquer tipo específico de vírus (Peleteiro, 1994).

O aparecimento do tumor mamário pode estar ligado a fatores nutricionais interagindo já nos primeiros meses de vida do animal, principalmente antes do primeiro cio. Um estudo retrospectivo de tumores mamários em cadelas demonstrou que filhotes de até um ano de idade e obesos, apresentam maior risco de desenvolver esses tumores no decorrer de sua vida (Zuccari et al., 2001). Alenza et al. (1998) acrescentam que

alimentação caseira rica em carne bovina e suína e pobre em carne de frango têm maior probabilidade de provocar tumores de mama, quando comparada a alimentos comerciais.

A hipótese do envolvimento de um componente etiológico de natureza hormonal tem sido a mais aceita, já que foram constatadas diferenças significativas na incidência de tumores mamários entre cadelas castradas e não castradas (Moulton, 1990; Peleteiro, 1994). A ovariosalpingohisterectomia possui efeito detectável de preservação do animal, sendo o risco de desenvolvimento de neoplasia mamária de 0,5% quando esta cirurgia é realizada antes do primeiro cio, 8% após o primeiro cio, e de 26% quando este procedimento é feito após o segundo cio (Daleck et al., 1998; Fanton e Withrow, 1981; Hahn et al., 1992).

O rápido desenvolvimento das glândulas mamárias durante a puberdade, onde a ação estrogênica é mais acentuada, pode contribuir para a formação de clones de células alteradas, que se tornam nódulos hiperplásicos e podem sofrer ação de fatores carcinogênicos, havendo transformação neoplásica (Brodey et al., 1983). Além disso, os carnívoros domésticos não entram em menopausa e as glândulas mamárias continuam sujeitas às influências hormonais até uma idade muito avançada (Peleteiro, 1994).

A administração de estrógeno para controle de gestação e progesterona em cadelas sadias na prevenção do estro, leva a uma produção exagerada de hormônio do crescimento, supressão da córtex adrenal e desenvolvimento de displasias e tumores mamários benignos (Alenza et al., 2000; Tanaka, 2003). Contudo, Moulton (1990) demonstra que o tratamento anticoncepcional em cadelas não está diretamente relacionado ao risco de formação tumoral; esse tratamento promove a longo prazo, apenas a formação de alguns nódulos hiperplásicos nas glândulas mamárias, mas tais alterações podem iniciar ou predispor o tecido a uma transformação maligna.

A pseudociese é considerada um fenômeno fisiológico do ciclo estral da cadela, como resultado da persistência de um corpo lúteo metaéstrico, mas algumas fêmeas manifestam sintomatologia clínica, com produção excessiva de leite e mudanças comportamentais. Esses animais geralmente apresentam crescimento de alvéolos glandulares mamários, além de proliferação de células mioepiteliais (Moulton, 1990). Fidler e Brodey (1967) citam que nas cadelas com pseudociese recorrente ou após a lactação, os níveis de prolactina estão altos, o que causa retenção láctea e predispõe à formação de neoplasias mamárias. Contudo, Donnay et al. (1994), observaram tendência a aumento de casos de neoplasia mamária com antecedentes de pseudociese.

Tanto quanto possível, a análise clínica das neoplasias mamárias deve conduzir à determinação do estado ou fase de evolução do processo, através da apreciação das características das neoplasias em si e da possibilidade de extensão dos limites do tecido mamário (Peleteiro, 1994). O sistema de estadiamento clínico sugerido pela Organização Mundial de Saúde (TNM: tumor-linfonodo-metástase) leva em consideração a dimensão da lesão primária, a extensão de sua disseminação para linfonodos regionais e a presença de metástases (Owen, 1980) (figura 1). A classificação TNM em cancerologia da mama aplica-se só aos carcinomas e, no caso de tumores múltiplos, deve ser atribuída uma classificação individual a cada neoplasia (Rutteman et al., 2001; Yamagami et al., 1996).

Figura 1 - Estadiamento da neoplasia mamária canina.

T - tumor primário
T1 - < 3 cm de diâmetro
T2 - 3-5 cm de diâmetro
T3 - > 5 cm de diâmetro
N - linfonodos regionais
N0 - ausência de metástase
N1 - metástase presente
M - metástase a distância
M0 - metástase a distância não detectada
M1 - metástase a distância detectada
Estádios
I - T1 N0 M0
II - T2 N0 M0
III - T3 N0 M0
IV - qualquer T N1 M0
V - qualquer T qualquer N M1

Fonte: Classificação da Organização Mundial de Saúde (Owen, 1980).

O diagnóstico histopatológico é, sem dúvida, fundamental para correta apreciação de qualquer lesão suspeita de neoplasia mamária, seja efetuado sobre o próprio tumor removido cirurgicamente ou sobre um fragmento de biópsia cirúrgica (Madewell e Theilen, 1987).

Existe grande variação quanto a classificação histopatológica dos tumores mamários benignos e malignos em cadelas, devido à existência de diferentes métodos de classificação e à ausência de critérios uniformes para diferenciar os tipos tumorais (Withrow e Macewen, 1989). Desta forma, alguns autores citam que as neoplasias malignas predominam (Ferguson, 1985; Nerurkar et al., 1989), enquanto para outros prevalecem as benignas (Stone, 2003; Tanaka, 2003).

Segundo Jones et al. (2000), nenhuma das classificações é aceita globalmente pelos patologistas veterinários, pois todas apresentam limitações. Algumas são extremamente simplificadas, enquanto outras excessivamente complexas, contudo, a

mais utilizada é proposta por Misdorp et al., publicada pela AFIP (Armed Forces Institute of Pathology) em 1999, fundamentada na classificação inicialmente formulada por Hampe e Misdorp e publicada pela OMS em 1974 (figura 2).

Figura 2 - Classificação dos tumores mamários malignos de cadelas segundo OMS - modificado por Misdorp et al., 1999.

- *Carcinoma não infiltrativo*
- *Carcinoma complexo*
- *Carcinoma simples*
 - I. Carcinoma túbulo-papilífero
 - II. Carcinoma sólido
 - III. Carcinoma anaplástico
- *Tipos especiais de carcinomas*
 - I. Carcinoma de células fusiformes
 - II. Carcinoma de células escamosas
 - III. Carcinoma mucinoso
 - IV. Carcinoma rico em lipídeos
- *Sarcomas*
 - I. Fibrossarcoma
 - II. Osteossarcoma
 - III. Outros sarcomas
- *Carcinossarcoma*
- *Carcinoma ou sarcoma no tumor benigno*

Os carcinomas mamários são classificados em: carcinoma in situ (não infiltrativo), carcinoma complexo, carcinomas simples e carcinomas especiais. Os carcinomas simples possuem três variantes histomorfologicamente distintas: carcinoma túbulo-papilar, sólido e anaplásico (Cassali et al., 2011).

O carcinoma complexo é composto por células epiteliais e mioepiteliais, sendo que as mioepiteliais estariam envolvidas na proteção da glândula mamária, suprimindo a proliferação e a invasão tumoral. Já as células epiteliais estariam diretamente relacionadas com a progressão e a disseminação da doença. Acredita-se que cadelas com tumores complexos apresentam melhor prognóstico do que cadelas portadoras de tumores de proliferação exclusivamente epitelial (Sorenmo, 2003).

Considerando o grupo dos carcinomas simples, foi observada a seguinte ordem crescente de malignidade: não infiltrativo (in situ), túbulo-papilar, sólido e anaplásico (Sorenmo, 2003). O carcinoma sólido é um tipo de carcinoma comum em cadelas, sendo provavelmente uma forma mais avançada que os outros tipos, visto que é mais frequentemente observado quando os tumores se desenvolvem por longos períodos sem intervenção cirúrgica (Cassali et al., 2011). O carcinoma anaplásico é relatado em cães, sendo considerado de pior prognóstico uma vez que cadelas acometidas apresentam rápida recidiva e metástase, o que ratifica sua agressividade (Losco, 1986; 611 Misdorp et al., 1999).

A graduação histopatológica das neoplasias mamárias tem como objetivo avaliar a arquitetura da neoplasia e variações morfológicas do núcleo, além de apresentar importante correlação com agressividade tumoral (Elston e Ellis, 1991). O grau histopatológico é baseado na avaliação do índice de formação tubular, pleomorfismo nuclear e contagem mitótica. Os graus encontram-se em ordem crescente de anaplasia e são considerados indicadores prognósticos independentes no câncer primário de mama (Cassali et al., 2011). A graduação histopatológica para carcinomas mamários e o tipo histológico, são importantes fatores prognósticos (Karayannopoulou et al., 2001).

A única neoplasia mamária cujo diagnóstico é predominantemente clínico é o carcinoma inflamatório (Gomes et al., 2006) e corresponde a aproximadamente 4% das

neoplasias mamárias (Hahn et al., 1992). O carcinoma mamário inflamatório é outra forma distinta de carcinoma mamário (O'Keefe, 1997). Alterações sistêmicas podem ser detectadas através do emagrecimento do animal, sinais de dor durante o exame físico e debilidade. (Susaneck et al., 1983). Stone (2003) cita que o tratamento deve ser paliativo, não sendo recomendado cirurgia, pois é impossível remover todos os tecidos afetados e induz-se frequentemente à coagulação intravascular disseminada (CID).

Na ausência de afecção metastática ou de carcinoma inflamatório, a cirurgia é o tratamento de escolha para os tumores mamários caninos (Ferguson, 1985; O'Keefe, 1997).

Morris et al. (1998) e Sorenmo et al. (2000) descrevem que não há nenhum efeito benéfico ao associar a mastectomia com a ovariosalpingohisterectomia (OSH) naqueles cães com tumores mamários já estabelecidos; Sorenmo et al. (2000) sugerem que a evolução do quadro é independente da estimulação estrogênica contínua. Entretanto, Johnston (1998) e Tanaka (2002) citam que deve ser considerada a prática da OSH concomitante a remoção do tumor mamário em cadelas inteiras afetadas, porque este tratamento aumenta o tempo de sobrevida destes pacientes portadores de tumores ricos em receptores hormonais. Além disso, Madewell e Theilen (1987) relatam que essa associação pode prevenir o aparecimento de metástases e além disso, Stone (2003) cita que OSH resulta em atrofia das glândulas remanescentes, podendo facilitar a detecção de tumores novos.

Não existem estudos clínicos controlados avaliando a eficácia e o valor terapêutico da quimioterapia no tratamento dos tumores mamários em cadelas (O'Keefe, 1997). A quimioterapia adjuvante é realizada para controlar micrometástases sistêmicas do tumor mamário primário (Madewell e Theilen, 1987).

A determinação do prognóstico é mais acurada quando a classificação histopatológica é associada ao sistema de estadiamento clínico sugerido pela OMS (TNM). A taxa de mortalidade por câncer após excisão de carcinomas não metastáticos é de 27%. A maior parte das mortes por câncer ocorre dentro do primeiro ano pós-operatório. A mortalidade por câncer em cães com carcinomas invasivos ou carcinomas com metástase distante é de 80% (Stone, 2003). Acrescenta-se também, que a OSH no momento da mastectomia não afeta no prognóstico de carcinomas mamários já desenvolvidos (Yamagami et al., 1996).

Marcadores moleculares também foram avaliados como prognósticos nos tumores mamários caninos através da técnica de imunoistoquímica, como os receptores hormonais (receptor de estrógeno e de progesterona), COX-2, marcador de índice proliferativo do tumor (MIB-1), marcador de angiogênese (CD31), fator de crescimento epidérmico (EGF), moléculas de adesão (E-caderina e β -catenina) e p53, entre outros (De Nardi et al., 2007; Lavalle et al., 2009; Zuccari et al., 2004; Zuccari et al., 2008).

1.2 O processo da carcinogênese

O câncer decorre da ruptura irreversível dos mecanismos homeostáticos que regulam a proliferação, a diferenciação e a apoptose celular. As alterações genéticas interferem nos mecanismos normais de controle do crescimento celular. Essas mutações podem ser herdadas ou adquiridas somaticamente em consequência de processos endógenos ou da exposição aos vários fatores ambientais, como determinadas substâncias químicas, radiações ionizantes e vírus oncogênicos (Rodaski e Piekarz, 2009a).

Inúmeros tipos de genes estão envolvidos na carcinogênese, incluindo genes que influenciam na ativação metabólica, reparo do DNA, estabilidade cromossômica, atividade dos oncogenes ou genes supressores tumorais, controle do ciclo celular, transdução de sinal, trajeto hormonal, caminho metabólico das vitaminas, função imune e na ação neurotransmissora (Greenwald, 1999).

A carcinogênese é um processo que ocorre em múltiplas etapas que são: iniciação, promoção e progressão (Modiano e Breen, 2007).

No estágio de iniciação há o efeito dos agentes carcinogênicos, fazendo com que as células modifiquem alguns dos seus genes. Essa mutação genética não é suficiente para a formação de um tumor e como a célula continua sofrendo alterações do ambiente, ocorre o segundo estágio, chamado de promoção. Na promoção, as células geneticamente alteradas sofrem o efeito dos oncopromotores, que oferece malignidade à célula, de forma lenta e gradual. Finalmente, uma terceira série de mutações, a progressão, reforça o potencial de malignidade celular (invasão, destruição dos tecidos e metástase), que levam à doença clínica (INCA, 2011; Modiano e Breen, 2007).

Muitos carcinógenos induzem rapidamente a gênese do tumor, mesmo na ausência de agentes promotores. Os agentes promotores têm estruturas químicas diferentes, não havendo um mecanismo uniforme para explicar a atividade desses fatores oncogênicos. Podem agir de modo específico, mas em geral determinam aumento da divisão e inibição da apoptose e a sua ação pode ser reversível (Rodaski e Piekarz, 2009b).

No modelo evolutivo do carcinoma mamário subclínico, qualquer epitélio sob fator cancerígeno iniciante, poderá produzir lesões precursoras que permanecem estacionárias até que haja a ação de um promotor. O aparecimento da neoplasia intra-epitelial poderá evoluir para carcinoma pré-clínico ou clínico (Pinotti e Teixeira, 2000).

1.3 Poluição do ar

A qualidade do ar passou a ser uma preocupação, principalmente nos grandes centros urbanos, a partir da revolução industrial. A emissão, em grande escala, de poluentes resultantes da queima de combustíveis e de resíduos dos processos de produção levou à piora da qualidade do ar (Pereira et al., 2010). A queima de combustíveis fósseis (carvão mineral, derivados de petróleo tais como gasolina, óleo diesel e gás natural) é responsável pela geração de energia para os setores: elétrico, industrial e de transportes e tem lançado, ao longo do tempo, gás carbônico (CO_2), monóxido de carbono (CO), dióxido de enxofre (SO_2), óxido de nitrogênio (NO_x), material particulado (MP) e outros poluentes (Lemos, 2010).

O ar que respiramos é formado em mais de 98% do seu volume, por nitrogênio (N_2) e oxigênio (O_2). Argônio, com quase 1%, é o terceiro gás mais frequente. O dióxido de carbono (CO_2), o neônio (Ne) e o hidrogênio (H_2), com contribuição da ordem de partes por centenas de milhares, praticamente completam 100% do volume. Além deste, alguns outros compostos gasosos se fazem presentes com volumes muito menores, da ordem de partes por milhão, bilhão ou mesmo trilhão. Determinados “compostos traços”, têm papel relevante na composição da atmosfera e na determinação da qualidade do ar. Entre eles estão o metano (CH_4), o monóxido de carbono (CO), o ozônio (O_3), a amônia (NH_3), o dióxido de hidrogênio (NO_2) e o dióxido de enxofre (SO_2), em concentrações decrescentes. O ar também contém partículas sólidas (material particulado) ou líquidas (aerossóis atmosféricos) (Pereira et al., 2010).

Define-se como poluente atmosférico, toda e qualquer forma de matéria ou energia com intensidade e em quantidade, concentração, tempo ou características em

desacordo com os níveis estabelecidos em legislação, e que tornem ou possam tornar o ar impróprio, nocivo ou ofensivo à saúde, inconveniente ao bem-estar público, danoso aos materiais, à fauna e à flora ou prejudicial à segurança, ao uso e gozo da propriedade e às atividades normais da comunidade (CETESB, 2011).

Segundo Bernstein et al. (2004), os poluentes do ar são derivados de uma variedade de fontes, sendo a queima de combustível a principal delas. No entanto, a composição dos poluentes do ar é dinâmica e dependente da fonte de liberação no ambiente. Enquanto em suspensão no ambiente, a poluição depende também de um contínuo de reações químicas relacionadas a composição orgânica e inorgânica da substância tóxica liberada de sua origem e a fatores da natureza como umidade, luz e calor solar, características dos ventos, inversões climáticas, efeito estufa e aquecimento global progressivo. Baseado nesses fatos, os poluentes atmosféricos recebem como classificação: primários e secundários, internos e externos e gasosos e particulados. Os poluentes emitidos diretamente na atmosfera são conhecidos como primários, tais como dióxido de enxofre, óxidos de nitrogênio (NO_x), monóxido de carbono e material particulado. Os poluentes resultantes de reações químicas com outros poluentes ou gases atmosféricos e fatores climáticos, são chamados de secundários, como o ozônio, óxido de nitrogênio e algumas partículas. Embora exista uma relação direta entre a emissão do poluente primário e sua concentração no ambiente, a redução do seu precursor não leva automaticamente a diminuição proporcional dos níveis do poluente secundário.

De acordo com Derisio (2007), as fontes poluidoras se dividem em fixas ou estacionárias (processo industrial e queima de resíduos), móveis (veículos automotores, aviões e embarcações, independentemente do tipo de combustível), naturais e as descendentes de reações químicas na atmosfera.

O grupo de poluentes que serve como indicador da qualidade do ar, adotado universalmente e que foi escolhido em razão da frequência de ocorrência e de seus fatores adversos, contempla: material particulado (MP), dióxidos de nitrogênio (NO_2), ozônio (O_3), monóxido de carbono (CO), dióxido de enxofre (SO_2) e hidrocarbonetos (HC) (CETESB, 2011).

O material particulado, objeto deste estudo, é um conjunto de poluentes constituído de poeiras, fumaças e todo tipo de material sólido e líquido que se mantém suspenso na atmosfera por causa de seu pequeno tamanho. São emitidos principalmente por veículos automotores, processos industriais, queima de biomassa e ressuspensão da poeira do solo, além de poder ser formado na atmosfera a partir de gases como o dióxido de enxofre, óxidos de nitrogênio e compostos orgânicos voláteis, que são emitidos principalmente em atividades de combustão, transformando-se em partículas como resultado de reações químicas no ar. As partículas inaláveis podem ser classificadas como: partículas inaláveis finas ($\text{MP}_{2,5}$), que possuem tamanho menor de $2,5\mu\text{m}$ e partículas inaláveis grossas (MP_{10}), cujo tamanho vai de $2,5$ a $10\mu\text{m}$. (CETESB, 2011) (figura 3).

O material particulado de maior risco à saúde humana é o $\text{MP}_{2,5}$, pois seu tamanho diminuto pode alcançar porções mais distais dos pulmões após inalação (Osornio-Vargas et al., 2003). Conforme o material particulado se deposita no trato respiratório, os mecanismos de defesa passam a remover essas partículas. O primeiro deles é o espirro, desencadeado por grandes partículas que, devido ao seu tamanho, não conseguem ir além das narinas, onde acabam se depositando. As partículas que atingem as porções mais distais das vias aéreas são fagocitadas pelos macrófagos alveolares, sendo removidas pelo aparelho mucociliar ou sistema linfático (Cançado et al., 2006).

Figura 3 - Distribuição do material particulado pelo tamanho.

FONTE: Inspirado e traduzido de Brook (2007)

1.4 Padrões da qualidade do ar

São padrões de qualidade do ar, as concentrações de poluentes atmosféricos que quando ultrapassadas, poderão afetar a saúde, a segurança e o bem-estar da população, bem como ocasionar danos à flora e à fauna, aos materiais e ao meio ambiente em geral (CONAMA, 2011).

Na Resolução do Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA) nº 3, de 28 de junho de 1990, foi estabelecido que padrões primários de qualidade do ar são as concentrações de poluentes que, ultrapassadas, poderão afetar a saúde da população e padrões secundários são as concentrações de poluentes abaixo das quais se prevê o mínimo dano à fauna, à flora, aos materiais e ao meio ambiente em geral (CONAMA, 2011).

Em 2010, o Conselho Estadual do Meio Ambiente (Consema), publicou o Relatório de mudança de padrões de qualidade de ar, o qual foi promulgado em abril de 2013. O Decreto 59.113/2013, estabelece Novos Padrões de Qualidade do Ar (CETESB, 2015) (figura 4).

Figura 4 - Padrões de qualidade do ar para material particulado, segundo o Decreto 59.113/2013.

POLUENTE	TEMPO DE AMOSTRAGEM	PADRÃO VIGENTE $\mu\text{g}/\text{m}^3$
Partículas inaláveis MP ₁₀	24 horas MAA(1)	120 40
Partículas inaláveis finas MP _{2,5}	24 horas MAA(1)	60 20

(1) Média aritmética anual

O Brasil é um dos países que mais apresenta publicações sobre poluição e não conseguiu estabelecer políticas públicas, que, de fato, venham a trazer benefícios para a saúde pública. Possui monitoramento insuficiente, níveis relativamente elevados de poluentes atmosféricos e baseia-se, em nível nacional, em um dos piores padrões de poluição do ar (Fajersztajn et al. 2013).

1.5 A cidade de São Paulo e a ameaça da poluição atmosférica

São Paulo é a sexta maior cidade do planeta e sua região metropolitana com quase 20 milhões de habitantes, é a sexta maior aglomeração urbana do mundo (IBGE, 2011).

A cidade localiza-se nas bordas da Serra do Mar, sobre o Trópico de Capricórnio, com altitude variando entre 720 e 820 metros. Sua região metropolitana, forma um conurbação de 39 municípios e 1.051 km² de mancha urbana contínua (Ribeiro et al., 2010).

São Paulo apresenta condições climáticas envolvendo períodos de inversão térmica, que contribuem para a piora da qualidade do ar. As inversões térmicas são um fenômeno meteorológico que ocorre durante todo o ano, sendo que, no inverno elas são mais baixas, principalmente no período noturno. Ocorre quando uma camada de ar quente se sobrepõe a uma camada de ar frio, impedindo o movimento ascendente do ar, uma vez que, o ar abaixo dessa camada fica mais frio e sendo assim, tornando-se mais pesado e fazendo com que os poluentes se mantenham próximos da superfície (CETESB, 2013).

Desde os anos 80, a cidade de São Paulo apresenta níveis de poluição do ar que vêm sendo reconhecidos como problema ambiental na saúde da população. Ela está entre as 10 cidades mais poluídas do mundo. Reúne uma série de condições que a torna ideal para o estudo dos efeitos da poluição atmosférica urbana na saúde da população. Além disso, sua localização geográfica é desfavorável à dispersão de poluentes; situa-se a altitude média de 720 metros na bacia sedimentar cujo principal vale é o do rio Tietê (Matsumoto, 2005).

Os veículos automotores são os principais causadores dessa poluição. O Estado de São Paulo detém cerca de 40% da frota automotiva do país. A frota da Região

Metropolitana de São Paulo representa cerca de 8,5 milhões de veículos. As emissões causadas por veículos carregam diversas substâncias tóxicas que, em contato com o sistema respiratório, podem produzir vários efeitos negativos sobre a saúde (CETESB, 2014).

O monitoramento da qualidade do ar com a avaliação das concentrações de poluentes no estado, foi iniciado na Região Metropolitana de São Paulo, em 1972, com a instalação de 14 estações para medição diária dos níveis de dióxido de enxofre (SO_2) e fumaça preta. Parte das estações denominadas manuais, continuam sendo utilizadas pela CETESB no monitoramento da qualidade do ar. Em 1981, deu início o monitoramento automático e a instalação de novas estações, para a avaliação de SO_2 , material particulado inalável (MP_{10}), ozônio (O_3), óxidos de nitrogênio – (NO , NO_2 e NO_x), monóxido de carbono – (CO) e hidrocarbonetos não-metânicos – (NMHC), além dos parâmetros meteorológicos como direção e velocidade do vento, temperatura e umidade relativa do ar (CETESB, 2011).

Desde 1996, a Prefeitura de São Paulo adota medidas para amenizar os problemas causados pelo trânsito, como a adoção do Rodízio Municipal, a restrição de estacionamento (Zona Sul) e de circulação de caminhões e veículos de carga. O recorde de congestionamento da cidade foi o de 266 km, em março de 2008 (Negri, 2009). As medidas foram além do rodízio, houve a aplicação da inspeção dos veículos, motores mais modernos com combustão mais efetiva, opção pelo etanol e biodiesel com menos enxofre, estabilização da ecofrota a partir de 2010 com motores mais eficientes na combustão e biodiesel no combustível, além do estímulo de utilização do transporte público com a extensão das vias de metrô. Porém, continua o aumento das vendas de carros e as vias não estão preparadas para esse aumento, piorando o trânsito (ANTP, 2013).

A implementação de políticas públicas e iniciativas na cidade são muito importantes. O Programa de Controle de Poluição do Ar por Veículos Automotores (PROCONVE) da CETESB, implementado na década de 90, foi extremamente importante para a redução de emissão de poluentes durante os últimos 20 anos, com redução de 40% na concentração dos poluentes entre os anos 90 e os primeiros cinco anos da presente década foi suficiente prevenir 50 mil mortes no período e economizar US\$ 4,5 bilhões por conta dos gastos evitados com saúde, além da diminuição do consumo de energia e redução dos gases do efeito estufa (Vormittag et al., 2015).

Em São Paulo, estima-se sete mil mortes prematuras ao ano na região metropolitana e quatro mil na capital, decorrentes do impacto da poluição na saúde humana, além da redução de 1,5 anos de vida, com um custo financeiro que, dependendo da métrica utilizada, pode variar entre centenas de milhões a mais de um bilhão de dólares por ano. (Vormittag et al., 2015).

Se houvesse uma redução de 10% de poluentes entre 2000 e 2020, na cidade de São Paulo, haveria uma diminuição de 114 mil mortes, 138 mil visitas de crianças e jovens a consultórios, 103 mil visitas a prontos-socorros por doenças respiratórias, 817 mil ataques de asma, 50 mil casos de bronquite aguda e crônica e evitaria 7 milhões de dias restritivos de atividades e 2,5 milhões de absenteísmo em trabalho (Bell et al., 2005).

1.6 Efeitos da poluição no desenvolvimento de neoplasias

O crescimento econômico e o aumento da urbanização representam um novo risco para o desenvolvimento do câncer: a exposição de muitas pessoas à poluição do ar (Fajersztajn et al., 2013).

A variação tóxica ambiental pode afetar a saúde de maneiras e níveis de gravidade diversos. A literatura mundial relaciona a poluição do ar à redução da expectativa de vida, a maior risco de arritmias e infarto agudo do miocárdio; bronquite crônica e asma, obesidade, câncer do pulmão e à depressão (Vormittag et al., 2015).

Recentemente, foram identificadas várias espécies químicas conhecidas como estrógenos ambientais, que são substâncias presentes no meio ambiente e que possuem ação similar a estrógenos quando absorvidas pelo organismo humano por via cutânea, oral ou inalatória. Os efeitos dos estrógenos ambientais podem ocorrer por estímulo estrogênico direto, por ação antiandrogênica, por modificação da atuação da aromatase ou mesmo por uma combinação de todos esses fatores. Bifenilas policloradas e pesticidas são alguns desses compostos com ação estrogênica e que são associados a maior risco para o desenvolvimento do câncer de mama em mulheres, assim como poluição atmosférica automotiva, exposição a solventes, bisfenol A e fumo passivo, principalmente quando a exposição ocorre nas fases iniciais da vida (Hiatt et al., 2009; Saldiva, 2013).

Nie et al. (2007) apresentaram evidências de maior risco de câncer de mama em mulheres jovens no período da menarca e poluição veicular (OR 2,05 IC 95% 0,92-4,54) e após a menopausa (OR 2,57 IC 95% 1,16-5,69).

Vários estudos demonstram associações entre a incidência de câncer de mama e exposição ocupacional ao benzeno e aos hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (Gammon et al., 2002; Labreche et al., 2010), dado que estes mesmos poluentes

encontram-se nos gases de escapamento de veículos e assim, presentes na poluição do ar urbano (Crouse et al., 2010).

Um estudo realizado em Nova York por Lewis-Michl et al. (1996), sugeriu possível aumento do risco de câncer de mama entre as mulheres pós menopausa e residentes em áreas de alto tráfego veicular (OR 1,29 IC 95% 0,77-2,15).

Crouse et al. (2010) observaram associação entre a incidência de câncer mamário pós menopausa e exposição ao NO₂. Para cada aumento de 5ppb na exposição ao NO₂, foi observado um aumento de aproximadamente 25% no risco de câncer de mama (OR 1,31 IC 95% 1,1-1,71).

Em cadelas, Andrade et al. (2010) observaram inseticida piretróide em tecido adiposo adjacente ao tumor mamário, através da cromatografia líquida de alta precisão, com um nível de contaminação de 33,3%, sugerindo um possível envolvimento do piretróide na carcinogênese do tumor mamário canino.

Pereira et al. (2005) avaliaram a influência dos poluentes do ar no desenvolvimento de neoplasias no trato respiratório na cidade de São Paulo e avaliaram que na Mooca e em Santo Amaro houve maior incidência de neoplasias, porém, esses bairros apresentam maior concentração de indústrias e os níveis de ozônio na Mooca são os maiores de acordo com a CETESB na época do estudo.

A cavidade nasal é a principal porta de entrada e o principal alvo de diversos poluentes do ar que levam às toxicidades e induzem carcinogêneses. Em 1997, Calderón-Garcidueñas et al. publicaram um trabalho evidenciando que crianças do sudoeste da região metropolitana da Cidade do México, expostas à uma mistura complexa de poluentes do ar, tendo o O₃ como o principal deles, apresentaram importantes lesões nasais, com severos danos ao DNA celular nas áreas apontadas com

metaplasia escamosa. Essas alterações elucidam a hipótese dessas áreas com metaplasia estarem sujeitas a mutações e transformações malignas.

Diversos estudos têm evidenciado os efeitos da exposição a poluentes e o desenvolvimento de câncer de pulmão, atribuídos tanto pela ação direta dos agentes carcinogênicos da poluição, como pela inflamação crônica induzida por esses agentes. Em média, a exposição crônica à poluição do ar aumenta em cerca de 20-30% o risco de incidência de câncer de pulmão (WHO, 2011), principalmente em termos de material particulado (Pope et al., 2011).

Em um estudo multicêntrico realizado na Europa, Raaschou-Nielsen et al. (2013) evidenciaram associação entre exposição ao material particulado e câncer pulmonar, em especial o adenocarcinoma. Fato observado mesmo em concentrações inferiores ao limite estipulado pela União Européia para a qualidade do ar. O aumento do tráfego em 4.000 veículos/km/dia em uma via até 100 metros da residência mostrou ser um fator de risco.

Vineis et al. (2007) estimaram que 5-10% do câncer de pulmão em europeus que nunca fumaram e ex-fumantes, são atribuídos aos altos níveis de poluição atmosférica, expressos pelo NO₂ ou pela proximidade das grandes avenidas. Autores também observaram associação em indivíduos de baixo poder socioeconômico (Spitz et al., 2006) e que pouco consomem frutas (Raaschou-Nielsen et al., 2011).

Calderón-Garciduenãs et al. (2001a), avaliaram o epitélio nasal de crianças da Cidade do México e o observaram sensivelmente desordenado, com os mecanismos mucociliares de defesa alterados. Esse comprometimento epitelial torna o trato respiratório inferior e conseqüentemente o superior, vulnerável à ação de poluentes, pois o tempo de contato do material particulado mutagênico e a superfície epitelial aumenta, levando assim, a maior risco de carcinogênese nasal.

Kimura (2012) avaliou o papel do ambiente no linfoma canino e observou que cães que viviam em ambientes externos ou próximos às ruas ou avenidas movimentadas, com mais de 50 veículos por minuto em um raio de 100 metros, apresentaram maior risco de desenvolver linfoma. Observou também, significativa correlação entre a distribuição espacial de linfomas caninos e humanos.

Marconato et al. (2009) avaliaram que há aumento de casos de linfoma em cães que residem em áreas expostas à emissão de produtos perigosos. Tais autores selecionaram casos confirmados de neoplasias de uma clínica veterinária de Nápoles na Itália e relataram um aumento nos casos de linfoma em cães nesse local, sendo que, avaliando um questionário respondido pelos proprietários, a maioria dos animais apresentava-se exposta ao tabaco. Gavazza et al. já haviam publicado associação entre poluição por herbicidas e linfoma canino em 2001, fato também considerado como fator de risco nos seres humanos.

Foi pesquisada por Bertone-Johnson et al. (2008), a associação da contaminação ambiental pelo tabaco aos níveis de cotinina urinária em cães. Cotinina é um metabólito da nicotina e é considerada como biomarcador ambiental do tabaco de cigarros em humanos. Na urina dos animais estudados, o nível de cotinina aumentou significativamente de acordo com o número de cigarros utilizados pelos donos desses animais nas 24 horas anteriores ao exame. Nos animais, a contaminação pela exposição ao tabaco dá-se por diferentes vias, como: inalação da fumaça, absorção transdérmica das partículas e dos resíduos concentrados após contato em carpetes, móveis e camas e ingestão oral após lambertura do corpo ou de pequenos objetos. Por isso, os animais domésticos podem ser utilizados como sentinelas de crianças expostas ao tabaco, por possuírem hábitos semelhantes.

Um questionário epidemiológico realizado em algumas cidades da Itália, demonstrou que o descarte ilegal do lixo em aterros e as incinerações não autorizadas, fizeram com que cães moradores nessas áreas de risco, apresentassem 2,9 vezes maior propensão ao desenvolvimento de linfoma (Marconato et al., 2009).

1.7 Cães como bioindicadores dos efeitos dos poluentes atmosféricos

O ser humano e o cão têm reações semelhantes às substâncias cancerígenas. A convivência estreita entre ambos faz com que os animais de companhia estejam expostos a esses agentes, embora muitas vezes de maneira indireta ou passiva (Rodaski e Piekarz, 2009b).

A presença de contaminantes ambientais coloca em risco a saúde da população humana. É difícil a realização de estudos epidemiológicos em seres humanos no que diz respeito a exposição crônica a esses contaminantes, que pode conferir um grande período de latência até a manifestação de sintomas e pode-se não obter resultados específicos. Com isso, o estudo em animais pode complementar esses dados. Animais podem ser utilizados como indicadores sentinelas da exposição de contaminantes ambientais, como pesticidas e asbestos, já que dividem o mesmo ambiente com o homem, respondem a toxicidades de forma semelhante e possuem tempo de vida relativamente curto (Backer et al., 2001).

Animais domésticos dividem o mesmo ambiente que os humanos e são expostos aos mesmos carcinogênicos químicos. Notavelmente, os estudos em animais domésticos são pouco suscetíveis ao erro, pois possuem tempo de vida mais curto que os humanos,

tornando mais fácil o levantamento histórico individual da exposição aos agentes nocivos. Além disso, a análise epidemiológica em cães e gatos representa uma importante abordagem para a definição de agentes carcinogênicos, podendo antecipar o desenvolvimento de neoplasias de uma população residente em áreas de alto nível de poluição (Marconato et al., 2009).

Calderón-Garcidueñas et al. (2003) relataram que cães expostos a poluição atmosférica na Cidade do México apresentaram inflamação crônica do trato respiratório e destruição da barreira olfatória e hematoencefálica, permitindo a circulação de mediadores inflamatórios e componentes da poluição do ar e facilitando o seu acesso ao sistema nervoso central. Tais autores observaram que alguns cães em estudo apresentaram alterações neuropatológicas similares à doença de Alzheimer e esses achados demonstram que patologias similares podem ocorrer em seres humanos que residem em grandes centros metropolitanos, constantemente expostos a altas concentrações de material particulado, como em casos de incêndios e desastres florestais.

Em 2001(b), Calderón-Garcidueñas et al. realizaram um estudo demonstrando alterações cardíacas em cães expostos aos poluentes do ar. Cães residentes em cidades com baixos níveis de poluentes apresentaram pequena ou nenhuma alteração cardíaca; já cães da Cidade do México e de Cuernavaca apresentaram alterações em miocárdio como: miócitos apoptóticos e degranulação de mastócitos associada a dispersos focos de células mononucleares em ventrículo esquerdo e direito e septo interventricular. Essas alterações culminam em maior risco de taquiarritmias. Esse estudo demonstrou que cães que sofrem exposição crônica aos poluentes do ar podem ser utilizados como sentinelas de alterações cardíacas, corroborando com pesquisas que demonstram aumento de morbidade e mortalidade em seres humanos expostos aos poluentes.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a relação da neoplasia mamária canina com fatores externos de agressão como a poluição atmosférica.

2.2 Objetivos específicos

- a. Caracterizar o perfil epidemiológico da neoplasia mamária na população estudada.
- b. Analisar a relação entre neoplasia mamária em cães e vias de tráfego.
- c. Analisar a relação da neoplasia mamária segundo exposição ao MP_{10} .
- d. Testar a relação dos subtipos da neoplasia mamária em cães quanto as variáveis sociodemográficas, tabagismo, proximidade das vias de tráfego e exposição ao MP_{10} .

3 MÉTODOS

3.1 Aspectos éticos

O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de projetos de pesquisa – CAPPESQ, sob número 8167/12, da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Anexo I). Foram utilizados dados secundários de livre acesso não infringindo quaisquer legislações vigentes em ética e bioética no País.

Para a aplicação do questionário epidemiológico, foi transmitido aos proprietários dos animais um convite por contato telefônico a participarem do estudo, através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, esclarecendo os objetivos e a metodologia do estudo.

3.2 Tipo de estudo

Foi realizado um estudo epidemiológico de corte transversal. De acordo com Bastos e Duquia (2007), esses estudos são recomendados quando se deseja estimar a frequência com que um determinado evento de saúde se manifesta em uma população específica, além dos fatores associados com o mesmo. Esses estudos são adequados para avaliar as frequências do fator de risco e do desfecho em estudo, bem como fazer uma associação entre eles.

3.3 Definição da área de estudo

As informações deste estudo foram obtidas através do banco de dados do Serviço Especializado em Oncologia da Clínica de Especialidades Provet (PROVET), entre os anos de 2008 a 2011.

A clínica localiza-se na região sul da cidade de São Paulo, realiza atendimento privado e possui uma base de dados que contempla todas as informações necessárias para o desenvolvimento deste protocolo de pesquisa.

3.4 Definição da população de estudo

Foram incluídos no estudo todos os cães com diagnóstico histopatológico de neoplasia mamária ou diagnóstico clínico de carcinoma inflamatório, atendidos no período de 2008 a 2011, cujos proprietários eram moradores do município de São Paulo.

3.5 Coleta de informações

Utilizou-se um questionário epidemiológico (Anexo II) com perguntas abertas e fechadas, onde grande parte das respostas foram obtidas através do banco de informações da clínica oncológica.

Foram coletados dos prontuários os dados sociodemográficos, hábitos e clínicos: idade do animal, raça, gênero, endereço de moradia, uso de anticoncepcional, pseudociese, tipo de alimentação, classificação histológica da neoplasia de mama

segundo a Organização Mundial da Saúde (Misdorp et al., 2009), idade do diagnóstico, castração e tempo de castração, tratamento (tempo e tipo) e evolução/óbito.

Nesse banco de dados, foram identificados os proprietários dos animais portadores de câncer e através de contato telefônico, foram questionados sobre presença ou ausência de fumantes na residência e tempo de moradia no endereço registrado na época do atendimento. Os fumantes foram estratificados em fumantes e não fumantes. Fumantes foram os que fumavam ou tinham parado de fumar há menos de 1 ano. Não fumantes foram considerados os que nunca fumaram ou pararam há mais de 1 ano (INCA, 2011).

3.6 Coleta de material particulado (MP)

Níveis de PM_{10} , temperatura mínima e umidade média foram obtidos junto a CETESB para as estações que são medidas. Para o PM_{10} foi conferida a média de 24 horas para as 14 estações de monitoramento que medem este poluente e a seguir, foi calculada a média entre as estações, por elas serem altamente correlacionadas ($r=0,93$, $p<0,001$).

3.7 Georreferenciamento dos domicílios

Os endereços domiciliares dos animais foram geocodificados utilizando-se um Sistema de Informações Geográficas (ArcGIS v.10.1) e a base cartográfica digital de logradouros do município de São Paulo. Cada endereço geocodificado passou a corresponder um ponto na base cartográfica digital associada ao banco de dados tabular

obtido da clínica oncológica. A base cartográfica digital do arruamento do município de São Paulo, fornecida pela Companhia de Engenharia de Tráfego (CET) do Departamento de Transportes do Município, contém dados da classificação de cada segmento de acordo com o fluxo veicular (vias de trânsito rápido, arteriais e outras vias, que engloba as vias coletoras e as locais). Conforme a classificação de cada segmento, foram delineados *buffers* ao redor da via mais próxima dos domicílios, sendo estes calculados a partir da linha de centro da via. Através deste sistema, as vias são classificadas em grandes vias (trânsito rápido com alto fluxo de carros), arteriais (trânsito intermediário) e coletoras e locais (vias de baixo fluxo de carros). Para as vias de trânsito rápido, o *buffer* adotado foi de 300m de cada lado a partir da linha do centro da via. Para as arteriais, foi considerada a distância de 100m. As outras vias correspondem às vias coletoras e locais (15m). Admitimos a hipótese de que o desfecho neoplasia mamária poderia estar correlacionado com proximidade igual ou inferior a 300m de uma via de tráfego principal, caracterizando alta exposição a poluição do ar; igual ou inferior a 100m, caracterizando média exposição ou igual ou inferior a 15m, caracterizando baixa exposição à poluição.

3.8 Análise estatística

Foi realizada a análise descritiva de todas as variáveis do estudo. As variáveis qualitativas foram apresentadas em termos de seus valores absolutos e relativos. As variáveis quantitativas foram apresentadas em termos de seus valores de tendência central e de dispersão (Callegari-Jacques, 2003).

Para se avaliar a associação entre as variáveis qualitativas foi utilizado o teste de Qui-quadrado (Callegari-Jacques, 2003).

O nível de significância foi de 5%, exceto na análise do MP₁₀, onde foi estipulado 10%. Os dados foram testados no software SPSS 20.0 *for windows*.

4 RESULTADOS

De 1.389 atendimentos oncológicos de animais residentes na cidade de São Paulo realizados na Clínica de Oncologia Veterinária no período de 2008 a 2011, a maioria se caracterizou por neoplasia de mama (325 casos-23,39%), seguida por mastocitoma (232 casos-16,70%), linfoma (190 casos-13,67%) e outras neoplasias (742 casos-53,41%) (Figura 5).

Figura 5 - Neoplasias mais frequentes atendidas na clínica oncológica no período estudado.

Foram elegíveis para o estudo, 325 prontuários médico-veterinários com diagnóstico de neoplasia mamária, sendo 100% fêmeas.

Houve perda de 113 prontuários (34,24%) por falha de preenchimento das fichas (37 casos), ou dados cadastrais desatualizados (32 casos) ou não autorização do proprietário para entrevista (44 casos). Sendo assim, foram incluídos no estudo, dados de 212 animais.

O diagnóstico foi confirmado mediante avaliação histopatológica em 198 casos (93,4%), exceto em 14 casos (6,6%) em que o diagnóstico foi clínico, por se tratar de carcinoma inflamatório (tabela 1).

Tabela 1 - Tipos de neoplasia mamária encontrados no estudo.

	N	%
Ca Inflamatório	14	6,6
Ca anaplásico	3	1,4
Ca simples	20	9,5
Ca complexo	61	28,8
Ca túbulo-papilífero	78	36,7
Ca sólido	31	14,6
Carcinossarcoma	2	0,9
Fibrossarcoma	1	0,5
Osteossarcoma	2	0,9

Dentre os animais avaliados, 126 (59,4%) foram a óbito. O câncer de mama foi responsável direto por 85 óbitos (67,46%) sendo 45 (52,94%) com diagnóstico comprovado de metástase pulmonar. Houve 20 animais (15,87%) com causa *mortis* indefinida e 21 (16,66%) com óbitos por outras causas (causas metabólicas, cardiovasculares, infecciosas). A sobrevida foi avaliada em meses e categorizada em: até 6 meses (20 casos-9,2%), de 7 a 12 meses (46 casos-21,2%) e maior que 13 meses (151 casos-69,6%), como demonstra a Tabela 2.

Tabela 2 - Análise descritiva dos casos de óbito.

	N	%
óbito	126	59,4
Óbito por neoplasia	85	67,5
Sobrevida (meses)	≤ 6 meses	9,4
	7-12 meses	21,2
	≥ 13 meses	69,3

A idade de aparecimento da doença variou de 3 a 17 anos ($9,58 \pm 2,64$) (tabela 3).

Foi avaliado o tempo desde o aparecimento da doença até a procura por cuidados veterinários e houve um atraso de 1,34 anos.

Tabela 3 - Análise descritiva para idade de aparecimento da doença, idade óbito e sobrevida.

	N	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Máximo
Idade aparecimento doença (anos)	212	9,58	10	2,63	3	17
Idade óbito (anos)	125	12,13	12	2,46	6	18
Sobrevida (meses)	212	26,56	24	17,31	0	84

Dentre as raças mais acometidas, destacaram-se os poodles (22,2%), SRD - sem raça definida (13,2%) e cockers (13,2%) (tabela 4).

Tabela 4 - Frequência das raças atendidas no período analisado.

Raça	N	%
Akita	2	0,9
Basset Hound	1	0,5
Beagle	1	0,5
Bichon Frise	1	0,5
Border Collie	2	0,9
Boxer	4	1,8
Cocker	28	13,2
Doberman	2	0,9
Dogue Alemão	1	0,5
Golden	4	1,9
Labrador	9	4,2
Lhasa Apso	6	2,8
Maltês	16	7,5
Pastor Alemão	5	2,4
Pastor Belga	1	0,5
Pastor de Shetland	2	0,9
Pinsher	6	2,8
Pit Bull	3	1,4
Poodle	47	22,2
Rottweiler	4	1,9
Samoieda	3	1,4
Schnauzer	3	1,4
Scottish Terrier	1	0,5
Setter	1	0,5
Sheepdog	2	0,9
Shih-tzu	1	0,5
Spitz Alemão	2	0,9
SRD	28	13,2
Teckel	12	5,7
Terrier Brasileiro	1	0,5
Weimaraner	2	0,9
West Terrier	1	0,5
Yorkshire	11	5,2
Total	212	100

Das 212 cadelas, 76 (35,8%) foram castradas previamente ao diagnóstico da neoplasia. Outras 128 (60,4%) foram castradas concomitante a mastectomia e 8 (3%) não foram castradas.

A tabela 5 aponta que a idade dos animais submetidos a OSH variou de 3 a 16 anos. Essa faixa etária foi estratificada em até 5 anos (25 animais – 11,8%), 6 a 10 anos (129 animais – 60,8%) e 11 anos ou mais (50 animais – 23,6%).

Tabela 5 - Estatística descritiva da idade à OSH.

	N	Média (anos)	Mediana	DP	Mínimo	Máximo
Idade OSH	204	8,79	9	2,71	3	16
- OSH ≤ 5 anos	25	4,24	4	0,83	3	5
- OSH 6-10 anos	129	8,32	8	1,33	6	10
- OSH ≥ 11 anos	50	12,30	12	1,36	11	16

Ainda de acordo com o histórico reprodutivo, apenas 19 animais (9%) fizeram uso de anticoncepcional e 66 (31,1%) apresentaram pseudociese.

Quanto ao manejo desses animais, a maioria era alimentada exclusivamente com ração 107 (50,5%), 32 (15,1%) das cadelas alimentavam-se apenas com comida caseira e 73 (34,4%) com alimentação caseira e comercial. Dos animais avaliados, 161 apresentavam vacinação atualizada (75,9%) e 150 eram regularmente vermifugados (70,8%) (tabela 6).

Tabela 6 - Análise descritiva do histórico reprodutivo e manejo animal.

		N	%
Uso de anticoncepcional		19	9,0
Histórico de pseudociese		66	31,1
Vacinação		161	75,9
Vermifugação		150	70,8
Tipo de Alimentação	comercial	107	50,5
	caseira	32	15,1
	comercial+caseira	73	34,4

Apresentavam comorbidades prévias ao diagnóstico de câncer de mama 43 animais (20,3%), sendo que 149 (70,3%) não havia dados e 20 (9,4%) negavam comorbidades. Dentre as comorbidades, a mais frequente foi a epilepsia (13 casos - 30,2%) e 13 neoplasias de sítios diversos (30,2%), com maior prevalência de mastocitoma (3 casos de 13 neoplasias – 23%).

Dados histopatológicos foram analisados em 78 animais (36,8%). Destes, 26 (12,3%) apresentavam infiltração linfonodal e em 20 animais (9,4%) foi constatado metástase cutânea. Houve ausência de dados neste quesito em 120 casos (56,6%) e em 14 animais (6,6%) não foi realizado histopatológico.

Quanto ao estadiamento clínico, houve falta de informação no tocante ao tamanho dos tumores nos casos selecionados. Sendo assim, para a aplicação da classificação TNM para estadiamento tumoral (Owen, 1980), os animais que não apresentaram apenas envolvimento de linfonodos regionais (estádio 4: 7-3,3%) ou metástase a distância (estádio 5: 88-41,5%), foram classificados como estágio 1-3 (117-55,2%).

Entre os proprietários entrevistados, 121 (55,5%) relataram haver fumantes no convívio com o animal.

A média de MP_{10} coletado nas estações de monitoramento da cidade de São Paulo no período analisado foi de $43,27 \pm 2,62 \mu\text{g}/\text{m}^3$ e quando multiplicado pelo tempo de exposição de cada animal foi de $438,94 \pm 151,83 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (tabela 7). Pode-se observar através da figura 6, os índices médios de MP_{10} por exposição de cada animal encontrados no estudo.

Tabela 7 - MP_{10} , umidade e temperatura do período analisado.

	PM_{10} $\mu\text{g}/\text{m}^3$	Temperatura mínima $^{\circ}\text{C}$	Umidade média %
Média	43,27	15,75	77,22
Mediana	43,18	15,69	77,45
Desvio Padrão	2,62	0,30	1,58
Mínimo	37,96	15,42	70,79
Máximo	47,41	16,75	79,20
Quartil 1°	42,13	15,55	76,70
2°	43,19	15,68	77,45
3°	45,06	15,83	78,24

Figura 6 - Valor médio de MP_{10} por animal.

Na tabela 8, pela análise estratificada dos quartis do MP₁₀, observamos que quanto maior a idade do animal, maior a sua exposição a poluição (p=0,04) e que tumores menos agressivos podem estar associados a menores índices de poluição atmosférica (p=0,07).

Tabela 8 - Relação MP₁₀ e neoplasia mamária.

	Total	1º quartil n=52	2º quartil n=54	3º quartil n=51	4º quartil n=55	Nível de significância ^{&}
Idade diagnóstico						
≤ 3 anos	2	0 (0)	1 (1,9)	1 (2)	0 (0)	0,04*
4-7 anos	36	14 (26,9)	7 (13)	12 (23,5)	3 (5,5)	
≥ 8 anos	174	38 (73,1)	46 (85,2)	38 (74,5)	52 (94,5)	
Idade OSH						
≤ 5 anos	25	11 (21,2)	4 (7,7)	7 (14,9)	3 (5,7)	0,13
6-10 anos	129	33 (63,5)	32 (61,5)	27 (57,4)	37 (69,8)	
≥ 11 anos	50	8 (15,4)	16 (30,8)	13 (27,7)	13 (24,5)	
Óbito						
Sim	126	27 (51,9)	21 (38,9)	19 (37,3)	19 (34,5)	0,27
Não	86	25 (48,1)	33 (61,1)	32 (62,7)	36 (5,5)	
Sobrevida						
≤ 6 meses	20	4 (7,7)	6 (11,1)	7 (13,7)	3 (5,5)	0,34
7-12 meses	45	7 (13,5)	13 (24,1)	14 (27,5)	11 (20)	
≥ 13 meses	147	41 (78,8)	35 (64,8)	30 (58,8)	41 (74,5)	
Tipos histológicos						
Carcinoma túbulo-papilífero	78	22 (42,3)	16 (29,6)	18 (35,3)	22 (40,0)	0,53
Carcinoma complexo	61	15 (28,8)	18 (33,3)	11 (21,6)	17 (30,9)	
Carcinoma sólido	30	4 (7,7)	9 (16,7)	12 (23,5)	6 (10,9)	
Outros tipos histológicos	42	11 (21,1)	11 (20,4)	10 (19,6)	10 (18,2)	
Estadiamento						
Estádio 1-3	117	34 (65,4)	26 (48,1)	28 (54,9)	29 (52,7)	0,07**
Estádio 4	7	0(0)	5 (9,3)	0(0)	2 (3,6)	
Estádio 5	88	18 (34,6)	23 (42,6)	23 (45,1)	24 (43,6)	

[&]: Teste de Qui-quadrado; *significância 0,05; **significância 0,1

MP₁₀: 1º quartil (≤42,13µg/m³), 2º quartil (>42,13-43,18), 3º quartil (≥43,19-45,05), 4º quartil (≥45,06)

A geocodificação mostrou predomínio de animais residentes na região sul (145-68,4%), seguidos da região oeste (28 -13,2%), central (17 -8%), leste (14-6,6%) e norte (8 -3,7%) do município de São Paulo (Figura 7).

Figura 7 – Geolocalização dos casos de neoplasia mamária do estudo, segundo residências dos animais, clínica oncológica e estações da Cetesb.

A análise espacial permitiu verificar a proximidade de cada animal em relação às vias de tráfego de alto, médio e baixo fluxo de veículos correspondendo a alta, média e

baixa exposição à poluição do ar de origem veicular. A Figura 8 mostra a distribuição dos locais de residência dos proprietários dos animais, destacando os casos de neoplasia mamária, segundo os *buffers* de vias de trânsito rápido (300 metros) (15 animais – 7%) e a figura 9 evidencia os *buffers* de vias arteriais (100 metros) (109 animais – 51,4%).

Figura 8 - Geolocalização da neoplasia mamária segundo arruamentos e os *buffers* das vias de tráfego de trânsito rápido.

Figura 9 - Geolocalização da neoplasia mamária segundo arruamentos e os *buffers* das vias de tráfego arteriais.

Sendo assim, a exposição a poluição foi classificada de acordo com a tabela 9.

Tabela 9 - Classificação da exposição a poluição atmosférica.

Exposição		N	%
Poluição	Alta	15	7
	Média	109	51,4
	baixa	88	41,5

A tabela 10 apresenta as análises descritivas para as variáveis idade de diagnóstico, óbito, sobrevida, tipos histológicos, estadiamento e doenças prévias por tipo de exposição. Observamos pelo teste de Qui-Quadrado, que animais que sofrem

exposição média a poluição, apresentam melhor estadiamento clínico-histopatológico (1 a 3, $p=0,05$). Em relação a doenças prévias, 100% dos animais expostos a vias de grande tráfego apresentam esse quesito ($p=0,05$), percentagem esta, maior que nos grupos com menor exposição.

Tabela 10 - Exposição a poluição e neoplasia mamária.

	TOTAL	ALTA EXPOSIÇÃO N (%) n= 15	MÉDIA EXPOSIÇÃO N (%) n=109	BAIXA EXPOSIÇÃO N (%) n=88	Nível de Significância ^{&}
Idade diagnóstico					
≤ 3 anos	2	0 (0)	1 (0,9)	1 (1,1)	0,50
4-7 anos	36	1 (6,7)	23 (21,1)	12 (13,6)	
≥ 8 anos	174	14 (93,4)	85 (78)	75 (85,2)	
Óbito					
Sim	126	9 (60)	62 (56,9)	55 (62,5)	0,72
Não	86	6 (40)	47 (43,1)	33 (37,5)	
Sobrevida					
≤ 6 meses	20	3 (20)	8 (7,3)	9 (10,2)	0,48
7-12 meses	45	3 (20)	21 (19,3)	21 (23,9)	
≥ 12 meses	147	9 (60)	80 (73,4)	58 (65,9)	
Tipos histológicos					
Ca tubulopapilífero	78	6 (40)	42 (38,5)	30 (34,1)	0,25
Ca complexo	61	2 (13,3)	33 (30,3)	26 (29,5)	
Ca sólido	30	2 (13,3)	19 (17,4)	9 (10,2)	
Outros	42	4 (26,7)	15 (13,8)	23 (26,1)	
Estadiamento					
Estádio 1-3	117	7 (46,7)	63 (57,8)	47 (53,4)	0,05*
Estádio 4	7	2 (13,3)	5 (4,6)	0 (0)	
Estádio 5	88	6 (40)	41 (37,6)	41 (46,6)	
Doenças prévias		n=7	n=32	n=24	
Sim	43	7 (100)	18 (56,3)	18 (75)	0,05*
Não	20	0 (0)	14 (43,8)	6 (25)	

Dos tipos histológicos descritos na tabela 1, os mais frequentes foram: carcinoma complexo, carcinoma túbulo-papilífero e carcinoma sólido. Estes mais frequentes foram avaliados nas tabelas 11, 12 e 13 perante as covariáveis idade diagnóstico, óbito, estadiamento, sobrevida, uso de anticoncepcional, histórico de

pseudociese, tipo de alimentação, fumo, MP₁₀, OSH, idade à OSH, óbito por neoplasia, metástase e graduação tumoral.

De acordo com a tabela 11, o carcinoma complexo demonstrou menor agressividade ($p < 0,001$), melhor sobrevida ($p < 0,001$), menos óbito ($p < 0,001$), menos óbito em decorrência do câncer ($p = 0,007$), menos metástases ($p < 0,001$), melhor graduação tumoral ($p < 0,001$) quando comparado aos outros tumores de mama.

Tabela 11 - Análise descritiva bidimensional do Carcinoma Complexo.

	TOTAL	CARCINOMA COMPLEXO N (%) n= 61	OUTROS TUMORES N (%) n= 151	Nível de Significância ^{&}
Idade diagnóstico				
≤ 3 anos	2	1 (1,6)	1 (0,7)	0,43
4-7 anos	36	13 (21,3)	23 (15,2)	
≥ 8 anos	174	48 (77)	126 (84,1)	
Óbito				
Sim	126	23 (37,7)	103 (68,2)	<0,001*
Não	86	38 (62,3)	48 (31,8)	
Estadiamento				
Estádio 1-3	117	48 (78,7)	69 (45,7)	<0,001*
Estádio 4	7	2 (3,3)	5 (3,3)	
Estádio 5	88	11 (18)	77 (51)	
Sobrevida				
≤ 6 meses	20	0 (0)	20 (13,2)	<0,001*
7-12 meses	45	3 (4,9)	42 (27,8)	
≥ 13 meses	147	58 (95,1)	89 (58,9)	
Anticoncepcional				
Sim	19	5 (8,2)	14 (9,3)	0,80
Não	193	56 (91,8)	137 (90,7)	
Pseudociese				
Sim	66	19 (31,1)	47 (31,1)	0,99
Não	146	42 (68,9)	104 (68,9)	
Alimentação				
Comercial	107	31 (50,8)	76 (50,3)	0,86
Caseira	32	8 (13,1)	24 (15,9)	
Comercial + caseira	73	22 (36,1)	51 (33,8)	
Fumo				
Sim	116	30 (40,9)	86 (57)	0,30
Não	96	31 (50,8)	65 (43)	
MP₁₀				
1º quartil	52	15 (24,6)	37 (24,5)	0,58
2º quartil	54	18 (29,5)	36 (23,8)	
3º quartil	51	11 (18)	40 (26,5)	
4º quartil	55	17 (27,9)	38 (25,2)	

OSH				
Não castradas	9	1 (1,6)	8 (5,3)	
Prévia	75	14 (23)	61 (40,4)	0,01*
Na mastectomia	128	46 (75,4)	82 (54,3)	
OSH idade		n=60	n=144	
≤ 5 anos	25	5 (8,3)	20 (13,9)	
6-10 anos	129	43 (71,7)	86 (59,7)	0,25
≥ 11 anos	50	12 (20)	38 (26,4)	
Óbito por neoplasia		n=23	n=103	
Sim	85	10 (43,5)	75 (72,8)	0,007*
Não	41	13 (56,5)	28 (27,2)	
Metástase		n=13	n=66	
Sim	50	3 (23,1)	47 (71,2)	<0,001*
Não	29	10 (76,9)	19 (28,8)	
Graduação tumoral		n=61	n=135	
Grau 1 n=123	123	57 (93,4)	66 (48,9)	
Grau 2 n=23	23	1 (1,6)	22 (16,3)	<0,001*
Grau 3 n=49	49	3 (4,9)	46 (34,1)	

&: Teste de Qui-quadrado; *significância 0,05; **significância 0,1

MP₁₀: 1º quartil (≤42,13µg/m³), 2º quartil (>42,13-43,18), 3º quartil (≥43,19-45,05), 4º quartil (≥45,06)

A tabela 12 avalia o carcinoma túbulo-papilífero em relação aos outros tumores mamários. As análises dos dados demonstraram que o túbulo-papilífero apresentou menos óbito (p=0,015), menos óbito em decorrência do câncer (p<0,001), melhor sobrevida (p=0,004), melhor estadiamento (p<0,001) e melhor graduação tumoral (p<0,001) que os outros tumores de mama.

Tabela 12 - Análise descritiva bidimensional do Carcinoma Túbulo-Papilífero.

	TOTAL	CARCINOMA TÚBULO- PAPILÍFERO N (%)	OUTROS TUMORES N (%)	Nível de Significância ^{&}
		n= 78	n= 134	
Idade diagnóstico				
≤ 3 anos	2	1 (1,3)	1 (0,7)	0,92
4-7 anos	36	13 (16,7)	23 (17,2)	
≥ 8 anos	174	64 (82,1)	110 (82,1)	
Óbito				
Sim	126	38 (48,7)	88 (65,7)	0,015*
Não	86	40 (51,3)	46 (34,3)	
Estadiamento				
Estádio 1-3	117	56 (71,8)	61 (45,5)	<0,001*
Estádio 4	7	4 (5,1)	3 (2,2)	
Estádio 5	88	18 (23,1)	70 (52,2)	
Sobrevida				
≤ 6 meses	20	2 (2,6)	18 (13,4)	0,004*
7-12 meses	45	12 (15,4)	33 (24,6)	
≥ 13 meses	147	64 (82,1)	83 (61,9)	
Anticoncepcional				
Sim	19	5 (6,4)	14 (10,4)	0,32
Não	193	73 (93,6)	119 (89,6)	
Pseudociese				
Sim	66	27 (34,6)	39 (29,1)	0,40
Não	146	51 (65,4)	94 (70,9)	
Alimentação				
Comercial	107	43 (55,1)	64 (47,8)	0,57
Caseira	32	11 (14,1)	21 (15,7)	
Comercial + caseira	73	24 (30,8)	49 (36,6)	
Fumo				
Sim n=116	116	35 (44,9)	81 (60,4)	0,028*
Não n=96	96	43 (55,1)	53 (39,6)	
PM₁₀				
1º quartil	52	22 (28,2)	30 (22,4)	0,53
2º quartil	54	16 (20,5)	38 (28,4)	
3º quartil	51	18 (23,1)	33 (24,6)	
4º quartil	55	22 (28,2)	33 (24,6)	
OSH				
Não castradas	9	0 (0)	9 (6,7)	0,06
Prévia	75	29 (37,2)	46 (34,3)	
Na mastectomia	128	49 (62,8)	79 (59)	
OSH idade		n=78	n=126	
≤ 5 anos	25	13 (16,7)	12 (9,5)	0,24
6-10 anos	129	49 (62,8)	80 (63,5)	
≥ 11 anos	50	16 (20,5)	34 (27)	
Óbito por neoplasia		n=38	n=88	
Sim	85	17 (44,7)	68 (77,3)	<0,001*
Não	41	21 (55,3)	20 (22,7)	
Metástase		n=25	n=54	
Sim	50	14 (56)	36 (66,7)	0,36
Não	29	11 (44)	18 (33,3)	

Graduação tumoral		n=61	n=135	
Grau 1	123	58 (74,4)	66 (55,6)	<0,001
Grau 2	23	13 (16,7)	10 (8,5)	
Grau 3	49	7 (9)	42 (35,9)	

&: Teste de Qui-quadrado; *significância 0,05; **significância 0,1

MP₁₀: 1º quartil (≤42,13µg/m³), 2º quartil (>42,13-43,18), 3º quartil (≥43,19-45,05), 4º quartil (≥45,06)

Na tabela 13, observa-se que os animais com carcinoma sólido apresentaram mais óbitos ($p<0,001$), o tumor comportou-se de forma mais agressiva ($p<0,001$), houve menos sobrevida ($p<0,001$) e pior graduação tumoral ($p<0,001$).

Tabela 13 - Análise bidimensional do Carcinoma Sólido.

	TOTAL	CARCINOMA SÓLIDO N (%) n= 31	OUTROS TUMORES N (%) n= 181	Nível de Significância ^{&}
Idade diagnóstico				
≤ 3 anos	2	0 (0)	2 (1,1)	0,83
4-7 anos	36	5 (16,1)	31 (17,1)	
≥ 8 anos	174	26 (83,9)	148 (81,8)	
Óbito				
Sim	126	28 (90,3)	98 (54,1)	< 0,001*
Não	86	3 (9,7)	83 (45,9)	
Estadiamento				
Estádio 1-3	117	6 (19,4)	111 (61,3)	<0,001*
Estádio 4	7	0 (0)	7 (3,9)	
Estádio 5	88	25 (80,6)	63 (34,8)	
Sobrevida				
≤ 6 meses	20	4 (12,9)	16 (8,8)	< 0,001*
7-12 meses	45	17 (54,8)	28 (15,5)	
≥ 12 meses	147	10 (32,3)	137 (75,7)	
Anticoncepcional				
Sim	19	4 (12,9)	15 (8,3)	0,40
Não	193	27 (87,1)	166 (91,7)	
Pseudociese				
Sim	66	9 (29)	57 (31,5)	0,78
Não	146	22 (71)	124 (68,5)	
Alimentação				
Comercial	107	13 (41,9)	94 (51,9)	0,39
Caseira	32	7 (22,6)	25 (13,8)	
Comercial + caseira	73	11 (35,5)	62 (34,3)	
Fumo				
Sim	116	20 (64,5)	96 (53)	0,23
Não	96	11 (35,5)	85 (47)	
PM₁₀				
1º quartil	52	4 (12,9)	48 (26,5)	0,11
2º quartil	54	9 (29)	45 (24,9)	

3º quartil	51	12 (38,7)	39 (21,5)	
4º quartil	55	6 (19,4)	49 (27,1)	
OSH				
Não castradas	9	1 (3,2)	8 (4,4)	
Prévia	75	15 (48,4)	60 (33,1)	0,26
Na mastectomia	128	15 (48,4)	11 (62,4)	
OSH idade		n=31	n=173	
≤ 5 anos	25	3 (9,7)	22 (12,7)	
6-10 anos	129	20 (64,5)	109(63)	0,24
≥ 11 anos	50	8 (25,8)	42 (24,3)	
Óbito por neoplasia		n=28	n=98	
Sim	85	24 (85,7)	61 (62,2)	0,019*
Não	41	4 (14,3)	37 (37,8)	
Metástase		n=18	n=61	
Sim	50	13 (72,2)	37 (60,7)	0,37
Não	29	5 (27,8)	24 (39,3)	
Graduação tumoral		n=31	n=164	
Grau 1	123	0 (0)	123 (74,5)	
Grau 2	23	6 (19,4)	17 (10,3)	<0,001*
Grau 3	49	25 (80,6)	24 (14,5)	

&: Teste de Qui-quadrado; *significância 0,05; **significância 0,1

MP₁₀: 1º quartil (≤42,13µg/m³), 2º quartil (>42,13-43,18), 3º quartil (≥43,19-45,05), 4º quartil (≥45,06)

5 DISCUSSÃO

Constatamos que a neoplasia mamária foi o tumor mais frequente na população estudada, exposta à poluição atmosférica urbana da cidade de São Paulo. Demonstrou ser uma afecção que incide em idade avançada, com predomínio em raças puras, com alta morbimortalidade, diagnóstico tardio e mais frequente em cadelas não castradas, sem associação ao tipo de dieta e uso de anticoncepcionais. Os subtipos carcinoma túbulo-papilífero e carcinoma complexo perfazem mais de 60% dos casos, seguido do tipo carcinoma sólido. No entanto, o carcinoma sólido portou-se mais agressivo, com maior graduação de gravidade, invasibilidade, menor sobrevida e pior prognóstico. A análise espacial e as análises de associação com níveis reais de MP, demonstraram que a poluição está associada a pior prognóstico do câncer de mama.

Registros indicam que a neoplasia mamária em cadelas representa de 50 a 70% de todos os tumores nessa população (Merlo et al., 2008; Moe, 2001). Além de mais frequente entre as neoplasias, o câncer de mama atingiu em nossa amostra, totalidade de animais do gênero feminino. Os dados de De Nardi et al. (2009) são concordantes demonstrando que o câncer de mama é a neoplasia mais comum em cadelas e o risco nos machos é de 1% ou menos em relação ao sexo oposto.

A taxa de malignidade desses tumores é variável, podendo alcançar até 90% (Toríbio et al., 2012), porém, nesse estudo, só foram incluídas as neoplasias malignas.

A alta prevalência de neoplasia mamária em cadelas associada a maior longevidade destes animais é citada por diversos autores (De Nardi et al., 2009; Merlo et al., 2008; Moe, 2001; Moulton, 1990; Sorenmo, 2003), com rara ocorrência em idades

inferiores a cinco anos (Schneider, 1970). Tais informações também constatada neste estudo, onde a idade média dos pacientes atendidos foi 9,82 anos.

Queiroga e Lopes (2002) e Carvalho (2006) afirmaram não existir predisposição racial para o desenvolvimento das neoplasias mamárias. Por sua vez, Daleck et al. (1998) e Moe (2001) se referiram ao fato de que as raças puras são as mais susceptíveis no desenvolvimento desse tipo de neoplasia, o que também foi observado no presente trabalho, com predomínio da raça poodle (22,2%). De acordo com Misdorp (2002), a raça poodle apresenta predisposição genética para o desenvolvimento de neoplasias mamárias. Acreditamos que vários fatores possam influir nestes resultados aparentemente controversos, dentre eles a origem da amostra que em nosso estudo provem de uma clínica particular e portanto, apresenta maior número de animais de raça pura.

Autores referem que fatores nutricionais podem influenciar o desenvolvimento do tumor mamário (De Nardi et al., 2009). Cadelas obesas podem estar mais predispostas (Zuccari et al., 2001), porém esse parâmetro não foi analisado em nosso estudo. Alenza et al. (1998) citam que a alimentação caseira apresenta uma correlação positiva com o desenvolvimento de neoplasias em cadelas, porém, no presente trabalho, a maioria dos animais alimentava-se exclusivamente com rações (107 casos – 50,5%) e não houve relação entre o tipo de alimentação e o tipo de neoplasia mamária, sinalizando que este tema ainda se mantém controverso na literatura.

Existem estudos contraditórios quanto ao envolvimento de pseudociese nos tumores mamários caninos. De acordo com De Nardi et al. (2009), esse distúrbio geralmente não aumenta o risco de desenvolvimento das neoplasias em cadelas e nesse estudo, a pseudociese foi observada em 68 cadelas (31,2%), não indicando uma predisposição ao desenvolvimento de neoplasias mamárias. Vale ressaltar que esse

parâmetro foi avaliado sob forma de questionário, podendo acarretar em respostas subjetivas, principalmente pelo fato de alguns proprietários não detectarem a pseudociese em seus animais.

Moulton (1990) demonstra que o tratamento anticoncepcional em cadelas pode predispor o tecido mamário a transformação maligna a longo prazo, porém, apenas 9% dos animais avaliados utilizaram esse tratamento, apesar de não termos informações sobre frequência e dosagem utilizada. Esse resultado pode sugerir que os proprietários estão mais conscientes quanto a utilização inadequada da hormonioterapia.

Cadelas submetidas à castração após o terceiro cio ou concomitante a mastectomia, não são beneficiadas pelos efeitos profiláticos desse procedimento, aumentando o risco de desenvolvimento de neoplasia mamária (Moulton, 1990), o que corrobora com o estudo, em que 60,4% dos animais apresentavam-se sem castração prévia no diagnóstico da neoplasia. Apesar da castração apresentar proteção ao desenvolvimento da neoplasia mamária até os dois anos e meio (Johnston, 1998), a idade em que os animais foram submetidos a essa cirurgia foi estratificada em até 5 anos, 6-10 anos e maiores de 11 anos e, apenas 25 fêmeas (11,8%) foram ovariectomizadas até os 5 anos de idade. Tal fato pode revelar menor conscientização dos proprietários de fêmeas quanto aos efeitos benéficos da castração precoce.

O prognóstico e a avaliação da medida terapêutica, depende principalmente do exame histopatológico e do estadiamento clínico, que é instituído pelo Sistema tumor-linfonodo-metástase – TNM (Dagli, 2008). Ferreira et al. (2009) citam que lesões acima de 5cm (estádio 3) apresentam pior prognóstico quando comparados com tumores menores. Como não tivemos acesso ao tamanho tumoral no prontuário dos animais avaliados e como consideramos esse parâmetro variável, visto serem cadelas de raças e

portes diferentes, consideramos em estágio 1 a 3 todas as fêmeas que não apresentaram metástase a distância e/ou envolvimento linfonodal, o que representou 55,2% dos casos.

O envolvimento de linfonodos regionais associa-se a pior prognóstico (Sorenmo, 2003). O tempo de sobrevida é inferior a dois anos para 85,7% dos cães com comprometimento linfonodal (Karayannopoulou, 2005). Nesse estudo, a infiltração tumoral em linfonodos foi avaliada no exame histopatológico e o evento ocorreu na ausência de metástase a distância, em 3,3% dos casos.

A pesquisa de metástase a distância foi realizada a partir da avaliação radiográfica simples do tórax e ultrassonografia abdominal. A observação de metástases a distância está relacionada com um pior prognóstico (Sorenmo, 2003). Constatamos que durante o período de observação desses pacientes, 41,5% apresentaram-se em estágio 5 da doença.

O diagnóstico tardio compromete o tratamento e reduz a taxa de sobrevida dos animais (Cavalcanti e Cassali, 2006). Nesse estudo, avaliamos que o tempo de aparecimento da doença até a procura por cuidados veterinários não foi imediato e, tratando-se de câncer, podemos considerar esse tempo suficiente para o desenvolvimento de metástases, apesar da maioria dos animais do estudo (55,2%) apresentarem somente até o estágio 1-3 da doença.

Por esse estudo ser transversal, não acompanhamos o período de sobrevida total desses animais, sendo que esse período foi definido como o tempo entre o diagnóstico da neoplasia e a data da realização da entrevista ou o óbito do animal (média de 26,5 meses) e, pudemos observar que muitos animais apresentavam doença avançada ao diagnóstico e no período avaliado, alguns vieram a óbito.

Em 2011, foi realizado um consenso de neoplasia mamária canina no Brasil, a fim de estabelecer novas diretrizes para o diagnóstico, prognóstico e tratamento da

afecção (Cassali et al., 2011), com revisão desses critérios em 2013 (Cassali et al., 2014). Entretanto, como esse estudo é um levantamento de casos de 2008 a 2011, a classificação histopatológica utilizada, foi com base nas normas da OMS para tumores e displasias da glândula mamária de cães e gatos (Misdorp, 1999).

A análise histopatológica foi realizada em 93,4% das cadelas, pois em 6,6% o diagnóstico foi de carcinoma inflamatório, o que ratifica Alenza et al. (2001), que cita que cerca de 7,6% das neoplasias mamárias malignas são classificadas como carcinoma inflamatório. O carcinoma inflamatório assemelha-se a um processo inflamatório de pele ou mama de curso hiperagudo e prognóstico desfavorável e microscopicamente pode ser caracterizado pela presença de qualquer subtipo de carcinoma associado a intensa inflamação com êmbolos tumorais em vasos linfáticos na derme (Bentubo et al., 2006). Como as cadelas com carcinoma inflamatório apresentavam-se debilitadas no atendimento veterinário, o diagnóstico não pôde ser complementado por histopatologia.

No presente estudo, os carcinomas foram o tipo histológico predominante. O mesmo resultado foi encontrado por outros autores (Sorenmo, 2003; Karayannopoulou et al., 2005; Queiroga et al., 2011). Os subtipos mais prevalentes foram o carcinoma complexo, túbulo-papilífero e o sólido.

Sorenmo (2003) cita que cadelas portadoras de carcinomas complexos apresentam prognóstico melhor do que cadelas portadoras de tumores exclusivamente epiteliais e essa afirmação coincide com o nosso trabalho, onde os complexos demonstraram menor agressividade. Este mesmo autor menciona que no grupo dos carcinomas simples, o sólido apresenta maior malignidade em relação ao túbulo-papilífero, reforçando os nossos resultados, em que o tumor sólido associou-se com a progressão e disseminação da doença. Ademais, os carcinomas também são graduados histologicamente para fornecer informações prognósticas para o clínico, pois o grau

apresenta significativa correlação com agressividade tumoral (Sleeckx et al., 2011) e o carcinoma sólido evidenciou pior graduação.

Atualmente, utilizam-se marcadores tumorais para predizer o comportamento da neoplasia e determinar o prognóstico da doença (Cassali et al., 2011). Não utilizamos dados imunoistoquímicos em nossa pesquisa, pois na época de seu levantamento, seu uso na rotina ainda era restrito, principalmente devido ao alto custo do exame.

Em pesquisa sobre câncer mamário em mulheres, Xue et al. (2011) citam que cigarros possuem carcinógenos que podem aumentar o risco desse câncer. Em nosso trabalho, provavelmente pela coleta de dados no tocante à prática de tabagismo não ser detalhada, não pudemos avaliar associação com a neoplasia mamária.

Estudamos a relação entre os tumores de mama em cães e poluição na cidade de São Paulo. A relação entre câncer e poluição é descrita há muito tempo por vários autores (Brody e Rudel, 2003; Brody et al., 2007; Lewtas, 2007; WHO, 2013; Wong et al., 2014). Poluentes tóxicos como material particulados (WHO, 2013), orgânicos (Lewtas, 2007), metais (WHO, 2013) e gases tóxicos (Hystad et al., 2015; McGill, 2015) principalmente provenientes de fonte veicular em grandes metrópolis (McGill, 2015; Reynolds et al., 2004; Wei et al., 2012) poderiam induzir quebra de DNA e mutagênese (Lewtas, 2007; Hystad et al., 2015; Wong et al., 2014). Porém esta associação comprovada por vários artigos ainda carece de comprovação causal (Garcia et al., 2015). Estudos epidemiológicos também associam o recente aumento de incidência de câncer da mama em mulheres que vivem em grandes metrópoles com altos níveis de poluição do ar de origem veicular (Chen e Bina, 2012; Crouse et al., 2010; Dey et al., 2010; Hurley et al., 2014).

A relação entre poluição e câncer em animais é sugerida por vários autores (McGill, 2015; Rudel et al., 2007; WHO, 2013). A poluição do ar contém pelo menos

35 dos 216 agentes químicos associados a aumento de tumores de mama em animais (McGill, 2015). Especificamente o cão é referido como excelente sentinela de doenças crônicas afetadas pela poluição (Severe et al., 2015).

A vulnerabilidade do cães aos efeitos deletérios da poluição é atribuída a vários fatores: o animal está a uma altura onde os particulados de ressuspensão estão mais presentes, frequenta os mesmos ambientes internos e externos que seu dono, ter vias aéreas mais curtas e acessíveis ao poluente, manter vestígios do poluente mantidos em seus pelos pelo tanto no corpo como na cabeça em volta das narinas, por ser um animal de menor porte ter uma frequência respiratória mais rápida que dos humanos (ventilação minuto) e metabolismo mais acelerado, além de estudos demonstrando aumento de incidência de tumores em cães de grandes metrópoles (Severe et al., 2015).

Em relação ao desenvolvimento de tumores malignos, o cão apresenta-se como um bom modelo (Khanna et al., 2006; Paolony e Khanna, 2008). Em particular, com referência ao tumor de mama, o cão apresenta vários fatores em comum com os humanos o que torna a translação dos resultados para o ser humano mais plausível (Pinho et al., 2012; Severe et al., 2015). O cão apresenta vários marcadores tumorais semelhantes aos dos humanos (Uva et al., 2009), comportamento tumoral sensível a oscilações hormonais (hormonioterapia e castração) e alimentar (comida industrializada), histologia e prognósticos baseados em resultados anátomopatológicos, resposta clínica a quimioterápicos, incidência tardia (Pinho et al., 2012; Rivera e Euler, 2011; Severe et al., 2015). Porém, os animais apresentam menor tempo de vida que os humanos, permitindo que se estude os eventos mutagênicos e comportamento tumoral em menor tempo. Por isso, estudos epidemiológicos em animais sentinelas como o cão são importantes em pesquisas translacionais sobre comportamento e fisiopatogênese de tumores (Porrello et al., 2006), em especial o tumor de mama, onde o foco não se limita

ao animal mas também permite analogias com os tumores que afetam o ser humano (Pinho et al., 2012; Rivera e Euler, 2011).

Neste trabalho optamos por fazer 2 tipos de análises relacionando poluição nos cães e tumores de mama: uma pela média de poluição da cidade visto que os animais se distribuíam por quase todo o perímetro urbano municipal da cidade de São Paulo e a outra pela análise de cada animal, segundo proximidade das vias em que moravam. Essas vias foram subdivididas pelo fluxo de veículos, de acordo com a CET em: alto, médio e baixo fluxo de veículos.

Optamos por estudar associação com o material particulado, em especial o MP_{10} , por essa medida ser de fácil obtenção, pelos centros de monitorização da CETSB.

Os dados de MP_{10} foram coletados de acordo com a média diária de todas as estações de São Paulo, apesar da maior concentração na região sul. De acordo com os novos padrões estaduais de qualidade do ar (Decreto Estadual nº59113 de 23/04/2013), o valor limite aceitável de MP_{10} em 24 horas é de $120\mu g/m^3$ e a média aritmética anual é de $40\mu g/m^3$ (CETESB, 2014). Utilizamos a média de MP_{10} para cada animal, de acordo com o tempo de moradia no local, permitindo-se estimar a carga de MP inalada durante a vida do animal. O MP_{10} ultrapassou o limite aceitável e observamos que em regiões menos poluídas, os tumores apresentaram-se menos agressivos. O 3º interquartil de MP_{10} associou-se ao carcinoma sólido que é frequente e o mais agressivo dos tumores de mama encontrados em nosso estudo, sugerindo que talvez poluição do ar possa ter um papel também na potencialização ou na agressividade deste tumor.

É importante salientar que essa abordagem consistiu apenas em quantificar os casos de neoplasia mamária e a distância das vias de tráfego, sem considerar a densidade de tráfego dos arruamentos, o que pode ser fundamental em áreas urbanas, nas quais ruas pequenas podem apresentar fluxo veicular suficiente para criar níveis de

poluição do ar semelhantes às áreas próximas de uma via principal. Ademais, não foram utilizados os dados de contagem de tráfego por ser uma medida realizada na cidade de São Paulo em vias selecionadas aleatoriamente, não sendo contempladas todas as vias da nossa região de estudo.

Na distribuição geográfica dos cães, verificamos que a maioria localizava-se na região sul e este resultado provavelmente deve-se ao fato da Clínica em estudo apresentar essa localidade, além da região possuir a maior área territorial da cidade de São Paulo (IBGE, 2011). Ribeiro (2011) aponta que áreas de maior nível socioeconômico, possuidoras muitas vezes de mais de um carro por residência, são responsáveis pela alta intensidade de tráfego nesses territórios e também observou risco aumentado de câncer de mama, próstata e colorretal em humanos, associado a morar em áreas com maior nível socioeconômico. O Censo 2010 (IBGE, 2011) demonstra que o bairro Moema apresenta maior concentração de renda por habitante.

Ao delinear os *buffers* ao longo das vias inseridas no mapa, a maior parte dos animais localizaram-se no *buffer* de vias arteriais (média exposição), seguido das vias locais e coletoras (baixa exposição) e por fim das vias de trânsito rápido (alta exposição). Essa medida foi realizada com o objetivo de caracterizar os casos de neoplasia mamária quanto a sua proximidade às vias de tráfego. Nesta abordagem, não houve aumento de risco com o tumor sólido nas vias de alta densidade de tráfego, porém, houve um fator de proteção entre a poluição e os tumores de baixa agressividade, podendo corroborar com o raciocínio acima citado de facilitação da potencialização e da agressividade do tumor pela poluição atmosférica. Houve tendência de pior prognóstico (maior disseminação tumoral) nos animais submetidos a alta exposição. A distância residencial de vias de tráfego em desfecho de câncer em animais foi relatada por Zanini et al. (2013), que constataram que cães com linfoma,

residentes na cidade de São Paulo a uma distância de cerca de 100m de ruas movimentadas ou avenidas, apresentaram maior risco de desenvolver a doença (RC 3,1; IC95%: 1,4-6,9).

Outro dado interessante foi a demonstração que 100% dos animais submetidos a alta exposição apresentaram doenças prévias, reforçando a idéia da literatura dos efeitos deletérios sistêmicos causados pela poluição (WHO, 2013).

Ressaltamos que vários fatores de confusão podem ter dificultado a obtenção de resultados claros quanto aos efeitos da poluição nos tumores de mama dos cães analisados. Os *buffers* estratificados não são totalmente independentes pois sabemos haver contaminação de poluentes entre os *buffers* devido a suas proximidades e por serem contíguos. O baixo número amostral de animais dentro do *buffer* de alta exposição também pode ter afetado o resultado. Apesar de sabermos que o teste aplicado (qui quadrado) leva em consideração o tamanho da amostra quando analisa a associação entre os dados, talvez possa ter ocorrido um viés de tamanho de amostra no que se refere a representatividade da população estudada no *buffer* de alta exposição (amostra aleatória representativa do total da população).

Acreditamos que este trabalho traz a luz vários dados que corroboram para conhecimento do perfil do câncer de mama em cães na cidade de São Paulo e da relação deste tumor em cães e a poluição de predomínio veicular de uma grande metrópole. Essas análises permitem raciocínios translacionais com tumores em humanos e efeitos de poluição em tumores de mama tanto em animais como em humanos. Outra contribuição deste trabalho é que foi realizado com exposição real de poluição do ar em uma metrópole, com carga de exposição total estimada individualmente por animal, onde os níveis de poluição oscilaram entre os limites considerados de tolerância e ainda assim, produziram efeitos deletérios. A limitação de ser um trabalho com estudo

observacional transversal, não permitindo casualidade entre os desfechos analisados, não afetou a demonstração de associação dos poluentes do ar com o tumor frequente de mama, de comportamento mais agressivo e de pior prognóstico.

O MP foi o poluente escolhido neste estudo. Ele mostrou associação com o tumor sólido de mama e tendência a pior prognóstico nos cães analisados. Essa associação pode demonstrar a relação deste poluente com os efeitos analisados ou apenas ser um representante dos poluentes em suspensão que podem ter seu efeito danoso no DNA celular e facilitar a associação com o câncer de mama. A poluição do ar é uma mistura complexa de centenas de substâncias em constante reação, suspensas na atmosfera, sendo alguns deles tóxicos ou carcinogênicos. Vários desses são marcadores de emissão veicular como o PM, NO_x, CO_x. Neste trabalho não analisamos outros poluentes como os orgânicos, metais, Ozônio, CO_x, NO_x, SO_x, separadamente. Cada um destes compostos pode não ser carcinogênico por si isoladamente, mas em estado de suspensão com os outros poluentes está associado a carcinogênese (Hystad et al., 2015; McGill, 2015; Wong et al., 2014; WHO, 2013).

Até o momento, não é possível afirmar que a poluição do ar cause diretamente ou indiretamente câncer de mama (Garcia et al., 2015). Porém, conhecendo o perfil epidemiológico, o comportamento desses tumores em cães e o possível elo entre esses fatores, sugeridos pelos estudos de associação em animais, acreditamos que esse trabalho possa contribuir para maior conhecimento do tema. Em termos individuais e de saúde pública, essa sugestiva associação entre perfil epidemiológico do câncer mamário em cães e poluição do ar, justifica que sejam tomadas condutas a curto, médio e longo prazo de redução de emissão de poluição de origem veicular próximo a residências e locais públicos.

6 CONCLUSÕES

A neoplasia mamária em cães atendidos em uma clínica de referência em oncologia veterinária no período de 2008-2011:

- Demonstrou incidência em idade avançada, diagnóstico tardio, estadiamento clínico avançado, mais frequente em poodles e em cadelas não castradas.
- Não apresentou relação com alimentação, hormonioterapia, pseudociese, vacinação e vermifugação;
- É mais prevalente na região Sul com níveis médios de exposição a poluição;
- Menor exposição aoMP₁₀ associou-se com melhor prognóstico.

7 ANEXOS

ANEXO I – CARTA COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

A CEUA do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de **06/06/2012**, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **163/12** intitulado: **“RELAÇÃO ENTRE POLUIÇÃO DO AR E CÂNCER EM CÃES RESIDENTES NA CIDADE DE SÃO PAULO”** apresentado pelo **Departamento de CLÍNICA MÉDICA**

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, o relatório final sobre a pesquisa, (Lei Procedimentos para o Uso Científico de Animais - Lei Nº 11.794 -8 de outubro de 2008).

Pesquisador (a) Responsável: Maria Lúcia Bueno Garcia

Pesquisador (a) Executante: Fernanda Duarte de Santos Malatesta

CEP-FMUSP, 12 de Junho de 2012.

Dr. Eduardo Pompeu

Coordenador

Comissão de Ética no Uso de Animais

Prof. Dr. Roger Chammas

Coordenador

Comitê de Ética em Pesquisa

ANEXO II – QUESTIONÁRIO EPIDEMIOLÓGICO APLICADO

**PERFIL DA NEOPLASIA MAMÁRIA CANINA E SUA RELAÇÃO COM A
POLUIÇÃO ATMOSFÉRICA URBANA**

Projeto aprovado pela Comissão de Ética para análise de projetos de pesquisa –
CAPPESQ, sob número 8167/12

QUESTIONÁRIO

Nome do animal: _____ Raça: _____

Sexo: () F () M Idade atual: _____ (anos) Idade no diagnóstico: _____ (anos)

Óbito: () Sim () Não Se sim, idade óbito: _____ (anos)

Causa óbito: () complicações da doença () outras: _____

Sobrevida pós diagnóstico: _____ (meses)

Endereço de moradia na época da doença do animal: _____

Bairro: _____ CEP: _____ Tempo de moradia nesse local: _____ (anos)

Castração: () Sim () Não Se sim, idade da castração: _____ (anos)

Histórico de uso de anticoncepcional: () Sim () Não

Histórico de pseudociese: () Sim () Não

Vacinação periódica: () Sim () Não Vermifugação periódica: () Sim () Não

Tipo de alimentação: () caseira () comercial () caseira e comercial

Doenças pré existentes: () Sim () Não. Se sim, quais: _____

Proprietário (os): () fumante () não-fumante

Tipo de diagnóstico:

() histopatológico: _____

() clínico: _____

() sem informação na ficha

Tipo de tratamento:

() Não realizado

() Sem informação na ficha

() Cirúrgico: _____

() Quimioterápico: _____

() Outros: _____

Aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

8 REFERÊNCIAS

Alenza MDP, Peña L, Castillo ND, Nieto AI. Factors influencing the incidence and prognosis of canine mammary tumors. *J Small Anim Pract.* 2000; 41(7):287-292.

Alenza MDP, Rutteman GR, Peña L, Beyen AC, Cuesta P. Relation between habitual diet and canine mammary tumors in a case-control study. *J Vet Int Med.* 1998; 12: 132-139.

Alenza MDP, Tabanera E, Peña L. Inflammatory mammary carcinoma in dogs: 33 cases (1995-1999). *J Am Vet Med Assoc.* 2001; 219(8):1110-1114.

Andrade FHE, Figueiroa FC, Bersano PRO, Bissacot DZ, Noeme SR. Malignant mammary tumor in female dogs: environmental contaminants. *Diagnostic Pathol.* 2010; 5(45): 2-5.

ANTP – Associação Nacional de Transportes Públicos. Premissas para um plano de mobilidade urbana (2013) [online]. Disponível em: <http://www.antp.org.br>

Backer LC, Grindem CB, Corbett WT, et al. Pet dogs as sentinels for environmental contamination. *Sci Total Environ.* 2001; 274: 161-169.

Bastos JLD, Duquia RP. Um dos delineamento mais empregados em epidemiologia: estudo transversal. *Sci Med.* 2007; 17: 229-232.

Bataeson TF, Schwartz J. Who is sensitive to the effects of particulate air pollution on mortality? A case-crossover analysis of effect modifiers. *Epidemiology.* 2004; 15(2): 143-149.

- Bell ML, Devra LD, Gouveia N, Aburto VHB, Cifuentes LA. The avoidable health effects of air pollution in three Latin American cities: Santiago, São Paulo, and Mexico City. *Environ Res.* 2005; 100 (3): 431 – 440.
- Bentubo HDL, Sobral RA, Ubukata R, Honda ST, Xavier JG. Carcinoma inflamatório de mama em cadela - relato de caso. *Clínica Veterinária.* 2006; 65: 40-44.
- Bernstein JA, Alexis N, Barnes C. Health effect of air pollution. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 114: 1116-1123.
- Bertone-Johnson ER, Procter-Gray E, Gollenberg AL, et al. Environmental tobacco smoke and canine urinary cotinine level. *Environ Res.* 2008; 106: 361-364.
- Booner MR, Han D, Nie J. Breast cancer risk and exposure in early life to polycyclic aromatic hydrocarbons using total suspended particulates as a proxy measure. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005; 14: 53-60.
- Brodey RS, Goldschmidt, Roszel JR. Canine mammary gland neoplasms. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1983; 19: 61-90.
- Brody JG, Frosh MR, Zota A, Brown P, Perez C, Rudel RA. Linking exposure assessment science with policy objectives for environmental justice and breast cancer advocacy: the northern California household exposure study. *Am J of Public Health.* 2009; 99(3): 600-609.
- Brody JG, Moyich KB, Humblet O, Attfield KR, Beehler GP, Rudel RA. Environmental pollutants and breast cancer: epidemiologic studies. *Cancer.* 2007; 109: 2667-2711.
- Brody JG, Rudel RA. Environmental pollutants and breast cancer. *Environ Health Perspect.* 2003; 111: 1007-1019.

Brook RD. Why Physicians Who Treat Hypertension Should Know More About Air Pollution. *J Clin Hypertens*. 2007;9(8):629-35.

Calderón-Garcidueñas L, Gambling TM, Acuña H, Garcia N, Osnaya N, Monroy S, Vilarreal-Calderón A, Carson J, Koren H, Devlin RB. Canine as sentinel species for assessing chronic exposures to air pollutants: Part 2. *Toxicol Sci*. 2001b; 61: 356-367.

Calderón-Garcidueñas L, Maronpot RR, Torres-Jardon R, et al. DNA damage in nasal and brain tissues of canines exposed to air pollutants is associated with evidence of chronic brain inflammation and neurodegeneration. *Toxicol Pathol*. 2003; 31: 524-538.

Calderón-Garcidueñas L, Osnaya N, Rodrigues-Alcaraz A, et al. DNA damage in nasal respiratory epithelium from children exposed to urban pollution. *Environ Mol Mutagen*. 1997; 30:11-20.

Calderón-Garcidueñas L, Valencia-Salazar G, Rodriguez-Alcaraz A. Ultrastructural nasal pathology in children chronically and sequentially exposed to air pollutants. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2001a; 24: 32-138.

Callegari-Jacques SM. *Bioestatística: princípios e aplicações*. 1 ed. Porto Alegre: Artmed Editora; 2003. 256p.

Cançado JED, Braga A, Pereira AA, et al. Repercussões clínicas da exposição à poluição atmosférica. *J Bras Pneumol*. 2006; 1: 5-11.

Carvalho T.B. *Neoplasia mamária em cadelas: caracterização histopatológica e expressão de proteínas de estresse* [dissertação]. Minas Gerais: Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Viçosa, Minas Gerais, 2006.

Cassali GD, Lavalle GE, De Nardi AB, Ferreira E, Bertagnolli AC, Estrela-Lima A, et al. Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors. *Br J Vet Pathol*. 2011; 4(2): 153-180.

-
- Cassali GD, Lavalle GE, Ferreira E, Estrela-Lima A, De Nardi AB, Ghever C et al. Consensus for the Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine Mammary Tumors – 2013. *Br J Vet Pathol*. 2014; 7(2), 38 – 69.
- Cavalcanti MF; Cassali GD. Fatores prognósticos no diagnóstico clínico e histopatológico dos tumores de mama em cadelas - revisão. *Clínica Veterinária*. 2006; 61: 56-63.
- CETESB - Companhia ambiental do estado de São Paulo. Emissão veicular (2014) [online]. Disponível em: <http://www.cetesb.sp.gov.br>.
- CETESB - Companhia ambiental do estado de São Paulo. Padrões de qualidade do ar (2015) [online]. Disponível em: <http://www.cetesb.sp.gov.br>.
- CETESB - Companhia ambiental do estado de São Paulo. Poluentes (2013) [online]. Disponível em: <http://www.cetesb.sp.gov.br>.
- CETESB - Companhia ambiental do estado de São Paulo. Relatório de qualidade do ar no Estado de São Paulo (2011) [online]. Disponível em: <http://www.cetesb.sp.gov.br>.
- Chen F, Bina WF. Correlation of white female breast cancer incidence trends with nitrogen dioxide emission levels and motor vehicle density patterns. *Breast Cancer Res Treat*. 2012; 132(1): 327-333.
- CONAMA – Conselho Nacional do Meio Ambiente. Resolução CONAMA nº 3 de 1990 (2011) [online]. Disponível em: <http://www.mma.gov.br/conama>.
- Consensus for the Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine Mammary Tumors - 2013 . *Br J Vet Pathol*. 2014; 7(2): 38 – 69.

- Crouse DL, Goldberg MS, Ross NA, Chen H, Labreche F. Postmenopausal breast cancer is associated with exposure to traffic-related air pollution in Montreal, Canada: A case-control study. *Environ Health Perspect.* 2010; 118(11): 1578-1583.
- Dagli MLZ. The search for suitable prognostic marker for canine mammary tumors: A promising outlook. *Vet J.* 2008; 177:3-5.
- Daleck CR, Francerchini PH, Alessi AC, Santana AE, Martins MIM. *Ciência Rural.* 1998; 28(1):95-100.
- De Nardi AB, Daleck CR, Laufer-Amorim R, Rodaski S, Piekarz CH, Magalhães GM, et al. Correlação da cicloxigenase-2 com o prognóstico dos carcinomas mamários de cadelas. *Acta Sci Vet.* 2007; 35: 619-627.
- De Nardi AB, Rodaski S, Rocha NS et al. Neoplasias Mamarias. In: Daleck CR, De Nardi AB, Rodaski S. *Oncologia em cães e gatos*. 1a ed. São Paulo: Roca; 2009. p.372-383.
- Derisio JC. *Introdução ao controle de poluição ambiental*. São Paulo: Signus; 2007. 191p.
- Dey S, Soliman AS, Hablas A, Seifeldein IA, Ismail K, Ramadan M et al. Urban–rural differences in breast cancer incidence in Egypt (1999–2006). *Breast.* 2010;19: 417–23.
- Dobson JM, Samuel S, Milstein K, Rogers K, Wood JLN. Canine neoplastic in the UK: estimates of incidence rates from a population of insured dogs. *J Small Anim Pract.* 2002; 43 (6): 240-246.
- Donnay Y, Rauis J, Verstegen J. Influence des antécédents hormonaux sur l'apparition clinique des tumeurs mammaires chez la chienne. Étude épidémiologique. *Ann Med Vet.* 1994; 138: 109-117.

- Egenvall A, Bonnett BN, Ohagen P, Olson P, Headhammar A, Von Euler H. Incidence of and survival after mammary tumors in a population of over 80.000 insured female dogs in Sweden from 1995-2002. *Prev Vet Med.* 2005; 69:109-127.
- Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer: experience from a large study with long-term follow up. *Histopathology.* 1991; 19: 403-410.
- Fajersztajn L, Veras M, Barrozo LV, Saldiva PHN. Air pollution: a potentially modifiable risk factors for lung cancer. *Nature Rev Cancer.* 2013; 13: 674-678.
- Fanton JW, Withrow SJ. Canine mammary neoplasia: an overview. *Califórnia Veterinarian.* 1981; 7: 12-16.
- Ferguson HR. Mammary gland tumors. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1985; 15(3): 501-511.
- Ferreira E, Bertagnolli AC, Cavalcanti MF, Schmitt FC, Cassali GD. The relationship between tumor size and expression of prognostic markers in benign and malignant canine mammary tumors. *Vet Comp Oncol.* 2009; 7: 1-6.
- Fidler IJ, Brodey RS. The biological behavior of canine mammary tumors. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1967; 151 (10): 1311-1318.
- Gammon MD, Neugut AI, Santella RM, Teitelbaum SL, Britton JA, Terry MB, et al. The Long Island Breast Cancer Study Project: description of a multi-institutional collaboration to identify environmental risk factors for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2002; 74:235–254.
- Garcia E, Hurley S, Nelson DO, Hertz A, Reynolds P. Hazardous air pollutants and breast cancer risk in California teachers: a cohort study. *Environ Health.* 2015, 14:14.

-
- Gavazza A, Presciuttini S, Barale R, et al. Association between canine malignant lymphoma, living in industrial areas, and use of chemicals by dog owners. *J Vet Int Med.* 2001; 15: 190-195.
- Gomes C, Voll J, Ferreira KCRS, Ferreira RR, Oliveira LO, Contesisi EA, Oliveira RT. Carcinoma inflamatório mamário canino. *Acta Scien Vet.* 2006; 34: 171-174.
- Greenwald P. Role of dietary fat in the causation of breast cancer: point. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999; 8: 3-7.
- Hahn KA, Richardson RC, Knapp DW. Canine malignant mammary neoplasia: biological behavior, diagnosis, and treatment alternatives. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1992; 28: 251-256.
- Hiatt RA, Haslam SZ, Osuch J. The Breast Cancer and the Environment Research Centers: Transdisciplinary Research on the Role of the Environment in Breast Cancer Etiology. *Environ Health Perspect.* 2009; 117: 814-1822.
- Hurley S, Goldberg D, Nelson D, Hertz A, Horn-Ross PL, Bernstein L, et al. Light at night and breast cancer risk among California teachers. *Epidemiology.* 2014; 25: 697-706.
- Hystad P, Villeneuve PJ, Goldberg MS, Crouse DL, Johnson K. Exposure to traffic-related air pollution and the risk of developing breast cancer among women in eight Canadian provinces: A case-control study. *Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group.* 2015; 74.
- IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2011) [online]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>.
- INCA - Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva. Carcinogênese (2011) [online]. Disponível em <http://www2.inca.gov.br>.

-
- Johnston SD. Sistemas Reprodutivos. In: Slatter D. *Manual de Cirurgia de Pequenos Animais*. 2a ed. São Paulo: Manole, 1998. 2a ed. p.2566-2591.
- Jones TC, Hunt RD, King NW. Sistema genital. In: *Patologia Veterinária*. 6a ed. São Paulo: Manole, 2000. p. 1212-1214.
- Karayannoupoulou M, Kaldrymidou E, Constantinidis TC, Dessiris A. Adjuvant post-operative chemotherapy in bitches with mammary cancer. *J Vet Med Series*. 2001; 48 (2) 85-96.
- Karayannoupoulou M, Kaldrymidou E, Constantinidis TC, Dessiris A. Histological Grading and Prognosis in Dogs with Mammary Carcinomas: Application of a Human Grading Method. *J Comp Pathol*. 2005; v.133, p.246-252.
- Khanna C, Lindblad-Toh K, Vail D, London C, Bergman P, Barber L, Breen M, Kitchell B, McNeil E, Modiano JF, Niemi S, Comstock KE, Ostrander E, Westmoreland S, Withrow S. The dog as a cancer model. *Nat Biotechnol*. 2006; 24(9): 1065-1066 .
- Kimura, KC. *Linfoma canino: papel do meio ambiente* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de São Paulo, 2012.
- Labreche F, Goldberg MS, Valois MF, Nadon L. Postmenopausal breast cancer and occupational exposures. *Occup Environ Med*. 2010; 67: 263-269.
- Lavalle GE, Bertagnolli AC, Taares WLF, Cassali GD. Cox-2 expression in canine mammary carcinomas: correlation with angiogenesis and overall survival. *Vet Pathol*. 2009; 46: 1275-1280.
- Lemos, JF. *Poluição veicular: avaliação dos impactos e benefícios ambientais com a renovação da frota veicular leve na cidade de São Paulo* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de economia e administração, Universidade de São Paulo, 2010.

- Lewis-Michl EL, Melius JM, Kallenbach LR, Ju CL, Talbot TO, Orr MF et al. Breast cancer risk and residence near industry or traffic in Nassau and Suffolk Counties, Long Island, New York. *Arch Environ Health*. 1996; 51: 255-265.
- Lewtas J. Air pollution combustion emissions: characterization of causative agents and mechanisms associated with cancer, reproductive and cardiovascular effects. *Mutat Res*. 2007; 636(1-3): 95-133.
- Losco PE. Local and peripheral eosinophilia in a dog with anaplastic mammary carcinoma. *Vet Pathol*. 1986; 23: 536-538.
- Madewell BR, Theilen GH. Tumors of the mammary gland. In: Theilen GH, Madewell BR. *Veterinary Cancer Medicine*. 2a ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1987. p. 327-344.
- Marconato L, Leo C, Girelli R, et al. Association between waste management and câncer in companion animals. *J Vet Int Med*. 2009; 23: 564-569.
- Matsumoto GS. *Efeito da poluição atmosférica urbana da cidade de São Paulo nas células sangüíneas e no sistema cardiopulmonar. Estudo morfo-funcional em camundongos in vivo* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2005.
- McGill University Health Centre. Air pollution linked to breast cancer, study suggests. ScienceDaily (2015) [online]. Disponível em: <http://www.sciencedaily.com/releases>.
- Merlo D, Rossi C, Pelegriano R, Ceppi M, Cardellino U, Capurro C, Ratto, A, Sambucco PL, Sestito V, Tanara G, Bocchini V. Cancer Incidence in Pet Dogs: Findings of the Animal Tumor Registry of Genoa, Italy. *J Vet Intern Med*. 2008; 22:976-884.

- Misdorp W, Else RW, Hellmen E, Lipscomb E. Definitions and explanatory notes. WHO Histological Classification of Mammary Tumors of the Dog and Cat. Washington: Armed Forces Institute of Pathology. 1999, 18-27.
- Misdorp W. Malignant mammary tumors in the dog and cat. In: Meuten, DJ. *Tumors in domestic animals*. 4a ed. Iowa: State Press. 2002. P.589-606.
- Modiano JF, Breen M. The etiology of câncer: genetic factors. In: Withrow, SJ, Vail DM. *Small animal practice*. 4a ed. St Louis: Saunders. 2007. p. 3-30.
- Moe L. Population-based incidence of mammary tumours in some dog breeds. *J Reprod Fertil*. 2001 (Suppl); 57:439-443.
- Morris JS, Dobson JM, Bostock DE, O'Farrel E. Effect of ovariectomy in bitches with mammary neoplasms. *Vet Rec*.1998; 13: 656-658.
- Moulton J.E. Tumors of the mammary gland. In: *Tumors in Domestic Animals*. 3a ed. Califórnia: University of Califórnia Press, 1990. p. 518-49.
- Negri A. *Estudo dos efeitos mutagênicos da poluição ambiental em trabalhadores de rua em São Paulo* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. 2009.
- Nerurkar VR, Chitale AR, Jalnapurkar BV, Naik SN, Lalitha VS. Comparative pathology of canine mammary tumours. *J Comp Pathol*. 1989; 101: 389-397.
- Nie J, Beyla J, Bonner MR, Han D, Vena JE, Rogerson P et al. Exposure to traffic emissions throughout life and risk of breast cancer: The Western New York exposures and Breast Cancer study. *Cancer causes control*. 2007; 18: 947-955.

- O'Keefe DA. Tumores do Sistema Genital e Glândulas Mamárias. In: Ettinger SJ, Feldman EC. *Tratado de Medicina Interna Veterinária*. 4a ed. São Paulo: Manole, 1997. v. 2, p. 2344-23451.
- Osornio-Vargas AR, Booner JC, Alfaro-Moreno E, et al. Proinflammatory and cytotoxic effects of Mexico City air pollution particulate matter *in vitro* are dependent on particle size and composition. *Environ Health Perspect*. 2003; 111(10):1289-1293.
- Owen LN. The TNM classification of tumors in domestic animals. 1a ed. Geneva: World Health Organization, 1980.
- Paoloni M, Khanna C. Translation of new cancer treatments from pet dogs to humans. *Nat Rev Cancer*. 2008; 8(2): 147-156.
- Pawlak A, Mrukowicz BO, Rapak A. Pies jako model do badan porownawczych nad ludzkimi chtoniakami i biataczkami. *Postepy Hig Med Dosw*. 2013; 67:471-480.
- Peleteiro MC. Tumores mamários na cadela e na gata. *Rev Port Cien Vet*. 1994; 509:10-28.
- Pereira FAC, Assunção, JV, Saldiva, PHN, et al. Influence os air pollution on te incidence os respiratory tract neoplasm. *J Air Waste Manage*. 2005; 55: 83-87.
- Pereira LAA, Assunção JV, Santos UP, et al. O ar da cidade, ruídos e as desigualdades na saúde. In: Saldiva P, et al. *Meio ambiente e saúde: o desafio das metrópoles*. 1ª Ed. São Paulo: Ex-Libris Comunicação Integrada; 2010. p.147-161.
- Pinho SS, Carvalho S, Cabral J, Reis CA, Gartner F. Canine tumors: A spontaneous animal model of human carcinogenesis. *Transl Res*. 2012; 159: 165-172.
- Pinotti JA, Teixeira CL. Câncer de mama: importância, epidemiologia e fatores de risco. In: Holbe HW. 3a ed. São Paulo: Roca. 2000. p. 2019-2022.

Pope III CA, Burnett RT, Turner MC, Cohen A, Krewski D, Jerrett M et al. Lung cancer and cardiovascular disease mortality associated with ambient air pollution and cigarette smoke: shape of the exposure-response relationships. *Environ Health Perspect.* 2011; 119(11): 1616-121.

Pope III CA, Thun MJ, Namboodiri MM, Dockery DW, Evans J., Speizer E., Heath JCW. Particulate air pollution as a predictor of mortality in a prospective study of US adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 151: 669–674.

Porrello A, Cardelli P, Spugnini EP. Oncology of companion animals as a model for humans. an overview of tumor histotypes. *J Exp Clin Cancer Res.* 2006, 25: 97-105.

Queiroga FL, Raposo T, Carvalho MI, Prada J, Pires I. Canine mammary tumours as a model to study human breast cancer: most recent findings. *In Vivo.* 2011; 25(3): 455-465.

Queiroga FL.; Lopes C. Tumores mamários caninos: novas perspectivas. *Congresso de Ciências Veterinárias.* 2002; p.183-190.

Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Hvidberg M, et al. Lung cancer incidence and long-term exposure to air pollution from traffic. *Environ Health Perspect.* 2011; 119: 860–65.

Raaschou-Nielsen O, Zorana J, Andersen R, Beelen E, Samoli M, Stafoggia G et al. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Lancet Oncol.* 2013; 14: 814-822.

Reynolds P, Hurley S, Goldberg DE, Anton-Culver H, Bernstein L, Deapen D et al. Regional variations in breast cancer among California teachers. *Epidemiology.* 2004; 15:746-756.

Ribeiro AA. Estudo de correlação das internações hospitalares por câncer, poluição relacionada ao tráfego e nível socioeconômico no município de São Paulo [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, 2011.

Ribeiro H, Alves Filho AP, Sette DM, et al. Alterações no clima urbano. In: Saldiva P, et al. *Meio ambiente e saúde: o desafio das metrópoles*. 1a ed. São Paulo: Ex-Libris Comunicação Integrada; 2010. p.67-87.

Rivera P, von Euler H. Molecular biological aspects on canine and human mammary tumors. *Vet Pathol*. 2011; 48: 132-146.

Rodaski S, Piekarz CH. Biologia do câncer. In: Daleck CR, De Nardi AB, Rodaski S. *Oncologia em cães e gatos*. 1a ed. São Paulo: Roca; 2009a. p.24-49.

Rodaski S, Piekarz CH. Epidemiologia e etiologia do câncer. In: Daleck CR, De Nardi AB, Rodaski S. *Oncologia em cães e gatos*. 1a ed. São Paulo: Roca; 2009b. p.1-22.

Rudel RA, Attfield KR, Schifano JN, Brody JG. Chemicals causing mammary gland tumors in animals signal new directions for epidemiology, chemicals testing, and risk assessment for breast cancer prevention. *Cancer*. 2007; 109: 2635–66.

Rutteman GR, Withrow SJ, Macewen EG. Tumors of the mammary gland. In: Withrow SJ, Macewen EG. *Small animal clinical oncology*. 3a ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001. p.455-467.

Saldiva PHN. Câncer e meio ambiente. In: Hoff PMG. *Tratado de Oncologia*. 1 ed. São Paulo: Atheneu, 2013. p.111-117.

Schneider R. Comparison of age, sex and incidence rates in human and canine breast cancer. *Cancer*. 1970; 26: 419-426.

- Sévère S, Marchand P, Guiffard I, Morio F, Venisseau A, Veyrand B, Le Bizec B, Antignac JP, Abadie J. Pollutants in pet dogs: a model for environmental links to breast cancer. *SpringerPlus*. 2015; 4: 27.
- Sleeckx N, Rooster H, Kroeze EV, Ginneken CV, Brantegem V. Canine mammary tumors, an Overview. *Reprod Domest Anim*. 2011; 46: 1112-1131.
- Sorenmo K. Canine mammary gland tumors. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2003; 33: 573-596.
- Sorenmo KU, Shofer FS, Goldschmidt MH. Effect of spaying and timing on survival of dogs with mammary carcinoma. *J Vet Int Med*. 2000; 14: 266-270.
- Spitz MR, Wu X, Wilkinson A, Wei Q. Cancer of the lung. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF. *Cancer epidemiology and prevention*. 3a ed. Oxford: Oxford University Press, 2006. p. 638-58.
- Stone EA. Neoplasias da glândula mamária. In: Birchard SJ, Sherding RG. *Manual Saunder's Clínica de Pequenos Animais*. 2a ed. São Paulo: Roca, 2003. p.246-250.
- Susaneck SJ, Allen TA, Hoopes TA, Withrow SJ, Macy DW. Inflammatory mammary carcinoma in the dog. *J Am Anim Hosp Assoc*. 1983; 19: 971-976.
- Tanaka N. Tumor de mama: Qual a melhor conduta? *Anclivepa*, boletim. 2003 7(29): 6-7.
- Toribio JMML, Estrela-Lima A, Martins EFM, Ribeiro LGR, Assis MJMH, Teixeira RG et al. Caracterização clínica, diagnóstico histopatológico e distribuição geográfica das neoplasias mamárias em cadelas de Salvador, Bahia. *Rev Ceres*. 2012; 59(4): 427-433.

Uva P, Aurisicchio L, Watters J, Loboda A, Kulkarni A, Castle J, Palombo F, Viti V, Mesiti G, Zappulli V, Marconato L, Abramo F, Ciliberto G, Lahm A, La Monica N, de Rinaldis E. Comparative expression pathway analysis of human and canine mammary tumors. *BMC Genomics*. 2009; 10: 135.

Vineis P, Hoek G, Krzyzanowski M, Vigna-Taglianti F, Veglia F, Airoidi L et al. Lung cancers attributable to environmental tobacco smoke and air pollution in non-smokers in different European countries: a prospective study. *Environ Health Persp*. 2007; 6: 1–7.

Vormittag EMPAA, Rodrigues CG, Miranda MJ, Cavalcante JA, Costa RR, Camargo CA, Saldiva PHN. Avaliação do impacto da poluição atmosférica no estado de São Paulo sob a visão da saúde (2015) [online]. Disponível em: <http://www.saudeesustentabilidade.org.br>.

Wei Y, Davis J, Bina F. Ambient air pollution is associated with the increased incidence of breast cancer in US. *Int J Environ Health Res*. 2012; 22(1): 12-21.

Wei Y, Davis J, Bina WF. Ambient air pollution is associated with the increased incidence of breast cancer in US. *Int J Environ Health Res*. 2012; 22(1): 12-21.

WHO – World Health Organization. Air quality guidelines for particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide. Global update 2005 (2011) [online]. Disponível em <http://www.who.int>

WHO – World Health Organization. Cancer (2013) [online]. Disponível em: <http://www.who.int>

Withrow SJ, Macewen EG. Tumors of the mammary gland. In: *Small Animal Clinical Oncology*. 1a ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1989. p. 292-304.

Wong ICK, Ng YK, Lui WY, Chin J. Cncer of the lung, head and neck on the rise: perspectives on the genotoxicity of air pollution. *Cancer*. 2014; 33(10): 476-480.

Xue FWW, Rosner BA, Hankinson SE, Michels KB. Cigarette smoking and the incidence of breast cancer. *Arch Int Med*. 2011; 171(2): 125-133.

Yamagami TY, Kobayashi T, Takahashi K, Sugiyama M. Influence of ovariectomy at the time of mastectomy on the prognosis for canine malignant mammary tumours. *J Small Anim Pract*. 1996; 37(10): 462-464.

Zanini DA, Kimura KC, Nishiya AT, Ubukata R, Magdanelo RL, Brito CP, et al. Fatores de risco ambientais relacionados ao desenvolvimento do linfoma não Hodgkin canino. *Ciência Rural*. 2013; 43(7): 1302-1308.

Zuccari DAPC, Pavam MV, Terzian ACB, Pereira RS, Ruiz CM, Andrade JCA. Immunohistochemical Evaluation of e-cadherin, Ki-67 and PCNA in Canine Mammary Neoplasia: Correlation of Prognostic Factors and Clinical Outcome. *Pesq Vet Bras*. 2008; 28: 207-215.

Zuccari DAPC, Santana AE, Cury PM, Cordeiro JA, Zanchetta Netto D. Immunocytochemical study of Ki-67 as a prognostic marker in canine mammary neoplasia. *Vet Clin Pathol*. 2004; 33: 23-28.

Zuccari DAPC, Santana AR, Rocha NS. Fisiopatologia da neoplasia mamária em cadelas-revisão. *Rev Clin Vet*. 2001; 6(32): 50-54.