

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA



UNIVERSIDADE
DE LISBOA



TUMORES MAMÁRIOS EM CADELA - UM ESTUDO RETROSPETIVO

RUI EDUARDO FERREIRA FORTES

ORIENTADOR:
Major Rafael de Assunção Brito Mendonça

COORIENTADOR:
Doutor José Paulo Pacheco de Sales Luís

2024

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA



UNIVERSIDADE
DE LISBOA



TUMORES MAMÁRIOS EM CADELA - UM ESTUDO RETROSPETIVO

RUI EDUARDO FERREIRA FORTES

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

JÚRI

PRESIDENTE:

Doutora Lisa Alexandra Pereira Mestrinho

VOGAIS:

Doutor Jorge Manuel Jesus Correia

Major Rafael de Assunção Brito Mendonça

ORIENTADOR:

Major Rafael de Assunção Brito Mendonça

COORIENTADOR:

Doutor José Paulo Pacheco de Sales Luís

2024

DECLARAÇÃO RELATIVA ÀS CONDIÇÕES DE REPRODUÇÃO DA TESE OU DISSERTAÇÃO

Nome: Rui Eduardo Ferreira Fortes

Título da Tese ou Dissertação:

Tumores mamários em cadela - um estudo retrospectivo

Ano de conclusão (indicar o da data da realização das provas públicas): 2024

Designação do curso de

Mestrado ou de

Doutoramento:

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Área científica em que melhor se enquadra (assinale uma):

Clínica

Produção Animal e Segurança Alimentar

Morfologia e Função

Sanidade Animal

Declaro sobre compromisso de honra que a tese ou dissertação agora entregue corresponde à que foi aprovada pelo júri constituído pela Faculdade de Medicina Veterinária da ULISBOA.

Declaro que concedo à Faculdade de Medicina Veterinária e aos seus agentes uma licença não-exclusiva para arquivar e tornar acessível, nomeadamente através do seu repositório institucional, nas condições abaixo indicadas, a minha tese ou dissertação, no todo ou em parte, em suporte digital.

Declaro que autorizo a Faculdade de Medicina Veterinária a arquivar mais de uma cópia da tese ou dissertação e a, sem alterar o seu conteúdo, converter o documento entregue, para qualquer formato de ficheiro, meio ou suporte, para efeitos de preservação e acesso.

Retenho todos os direitos de autor relativos à tese ou dissertação, e o direito de a usar em trabalhos futuros (como artigos ou livros).

Concordo que a minha tese ou dissertação seja colocada no repositório da Faculdade de Medicina Veterinária com o seguinte estatuto (assinale um):

- Disponibilização imediata do conjunto do trabalho para acesso mundial;
- Disponibilização do conjunto do trabalho para acesso exclusivo na Faculdade de Medicina Veterinária durante o período de 6 meses, 12 meses, sendo que após o tempo assinalado autorizo o acesso mundial*;

* Indique o motivo do embargo (OBRIGATÓRIO)

Nos exemplares das dissertações de mestrado ou teses de doutoramento entregues para a prestação de provas na Universidade e dos quais é obrigatoriamente enviado um exemplar para depósito na Biblioteca da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa deve constar uma das seguintes declarações (incluir apenas uma das três):

- É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA TESE/TRABALHO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.
- É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTA TESE/TRABALHO (indicar, caso tal seja necessário, nº máximo de páginas, ilustrações, gráficos, etc.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.
- DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (indicar, caso tal seja necessário, nº máximo de páginas, ilustrações, gráficos, etc.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTA TESE/TRABALHO.

Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa, 11 de julho de 2024

(indicar aqui a data da realização das provas públicas)

Assinatura:

Rui Eduardo Ferreira Fortes

Agradecimentos

Ao Tenente-Coronel Pedro Brites, pela experiência que me transmitiu e confiança depositada em mim.

Ao Major Paulo Morouço, pela calma e boa disposição contagiante, bem como os conhecimentos que me transmitiu.

Ao Major Rafael Mendonça, pelo tempo que despendeu na minha formação, por fomentar em mim o gosto pela cirurgia e busca do conhecimento e pelo auxílio na elaboração desta dissertação.

À minha camarada, Alferes Sara Gomes, com quem partilhei todos os anos de curso e todas as experiências e peripécias deste estágio.

Ao Professor Doutor José Paulo Sales Luís, pela oportunidade formativa que me proporcionou, bem como, pelo apoio na realização desta dissertação.

A todos os militares e médicos veterinários que encontrei ao longo dos estágios realizados, foi um gosto partilhar experiências e conhecimento, graças a vós, fiquei a conhecer melhor a instituição que represento.

Aos meus pais, tenho a agradecer a vida fantástica que me proporcionam todos os dias, o apoio e força que me dão, sem vocês nada era possível.

Aos meus colegas da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa, sou grato por vos ter conhecido e vivido todos estes anos, felizmente os nossos caminhos vão cruzar-se muitas vezes ao longo das nossas carreiras.

Aos meus camaradas da Academia Militar, foi incrível partilhar todos estes anos repletos de coisas boas, mas também más, que devem ser recordadas, pois essas são as que mais nos unem.

À Beatriz, por todo o apoio que me deu, não só a elaborar esta dissertação, mas também ao longo destes anos, és um orgulho para mim e uma das mais bonitas motivações para ser uma pessoa melhor.

A todos, o meu muito obrigado!

Resumo

TUMORES MAMÁRIOS EM CADELA – UM ESTUDO RETROSPETIVO

Os tumores mamários são uma das neoplasias mais frequentes em cadelas. O aparecimento destes está dependente de vários fatores, nomeadamente, a idade, a raça, o estado reprodutivo, entre outros. A melhor ferramenta de prevenção é o diagnóstico precoce. A opção terapêutica mais utilizada é a cirúrgica, com recurso a mastectomia. O presente estudo retrospectivo, relativo ao período entre 1 de janeiro de 2020 e 1 de março de 2024, incluiu cadelas com diagnóstico de tumor mamário atendidas na Clínica Veterinária Militar de Canídeos. Os objetivos deste estudo consistiram em: 1) caracterizar o grupo de indivíduos incluído quanto à idade, estado reprodutivo e classificação histológica das neoplasias; 2) descrever a ocorrência de recidivas, presença de metástases e tempo de sobrevivência após cirurgia; 3) Relacionar o caráter de malignidade com o prognóstico; 5) Relacionar a técnica cirúrgica com o desfecho de cada animal; 6) Comparar os resultados obtidos com a bibliografia atual.

A idade média de diagnóstico de tumores mamários neste grupo foi de 9,95 anos. Quatro cadelas tinham sido submetidas a OVH antes do diagnóstico de tumor mamário. Verificaram-se 14 cadelas com tumor mamário benigno e 9 cadelas com tumor mamário maligno. A idade média de diagnóstico de neoplasias benignas e malignas foi de 9,64 e 10,44 anos, respetivamente. Das cadelas em estudo, 3 apresentaram metastização. O número de cadelas com recidivas também foi 3. Relativamente à sobrevivência após cirurgia, verificou-se que 6 cadelas foram eutanasiadas ou perderam a vida, estando apenas 2 das mortes relacionadas diretamente com a massa tumoral. Os tempos de sobrevivência, após cirurgia, destas cadelas variaram de 2 a 24 meses. Os resultados obtidos estão de acordo com o observado na literatura e reforçam a importância do tratamento cirúrgico no tratamento de tumores mamários.

Palavras-chave: Tumores mamários em cadela, OVH, mastectomia.

Abstract.

MAMMARY TUMORS IN FEMALE DOGS – A RETROSPECTIVE STUDY

Mammary tumors are one of the most frequent neoplasms in female dogs. Their occurrence is influenced by several factors, including age, breed, and reproductive status, among others. The best prevention tool is early diagnosis. The most commonly used therapeutic option is surgery, specifically mastectomy. This retrospective study, covering the period from January 1, 2020, to March 1, 2024, included female dogs diagnosed with mammary tumors treated at the Military Canine Veterinary Clinic. The objectives of this study were: 1) to characterize the group of individuals in terms of age, reproductive status, and histological classification of the neoplasms; 2) to describe the occurrence of recurrences, metastases, and survival time after surgery; 3) to relate the malignancy of the tumors to the prognosis; 5) to correlate the surgical technique with the outcome of each animal; and 6) to compare the obtained results with the current literature.

The average age at diagnosis of mammary tumors in this group was 9.95 years. Four female dogs had undergone ovariohysterectomy (OVH) before the diagnosis of mammary tumors. Fourteen dogs were diagnosed with benign mammary tumors, and nine with malignant tumors. The average age of diagnosis for benign and malignant neoplasms was 9.64 and 10.44 years, respectively. Among the dogs studied, three showed metastasis. The number of dogs with recurrences was also three. Regarding survival after surgery, six dogs were euthanized or died, with only two deaths directly related to the tumor mass. The survival times after surgery for these dogs ranged from 2 to 24 months. The results are consistent with those reported in the literature and reinforce the importance of surgical treatment in managing mammary tumors.

Key-words: Canine mammary tumorms, ovariohysterectomy, mastectomy.

Índice

Agradecimentos.....	iii
Resumo	iv
Abstract	v
Lista de tabelas	viii
Lista de gráficos	ix
Lista de figuras	x
Abreviaturas	xi
I. ATIVIDADES DESENVOLVIDAS DURANTE O ESTÁGIO	1
II. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	4
1. Introdução	4
2. Dados anatomofisiológicos	5
3. Epidemiologia	6
4. Localização	6
5. Fatores de Risco para Tumores Mamários em Cadelas	7
5.1. Idade	7
5.2. Raça	7
5.3. Hormonas e fatores de crescimento	8
5.4. Progestagénios	10
5.5. Pseudogestação.....	10
5.6. Obesidade	11
6. Biomarcadores	11
6.1. Gene do Cancro da Mama 1 (BRCA1) e Gene do Cancro da Mama 2 (BRCA2).....	11
6.2. Antígeno Ki-67 (Ki-67)	12
6.3. Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFR).....	12
6.4. Ciclooxygenase-2 (COX-2)	12
7. Apresentação clínica.....	13
8. Diagnóstico	13
8.1. Diagnóstico citológico.....	14
8.2. Diagnóstico histopatológico.....	15
8.3. Diagnóstico ecográfico	15
8.4. Sistema de classificação	16
9. Estadiamento	17
10. Tratamento	19
10.1. Cirurgia	20
10.1.1. Nodulesctomia	21
10.1.2. Mastectomia simples.....	21
10.1.3. Mastectomia regional	22
10.1.4. Mastectomia unilateral e bilateral.....	23
10.1.5. Técnica de mastectomia	24
10.2. Terapêuticas adjuvantes.....	24
11. Prognóstico.....	26
III. Tumores mamários em cadela – um estudo retrospectivo	27
1. Objetivos	27
2. Materiais e métodos.....	27
3. Resultados	28
3.1. Caracterização do grupo de indivíduos.....	28

4. Discussão	36
5. Limitações do estudo	40
6. Conclusões	41
7. Referências bibliográficas.....	42

Lista de tabelas

Tabela 1. Sistema de classificação de Tumores Mamários em Cães segundo OMS e *Davis-Thompson Foundation* (2019).

Tabela 2. Sistema modificado de estadiamento de Tumores Mamários em Cães.

Tabela 3. Sistema de graduação histológica de carcinomas mamários caninos.

Tabela 4. Distribuição das frequências absolutas e relativas das classificações histopatológicas dos tumores mamários das cadelas em estudo.

Lista de gráficos

Gráfico 1. Distribuição das cadelas de acordo com a raça.

Gráfico 2. Estado reprodutivo das cadelas em estudo.

Gráfico 3. Distribuição dos tumores mamários benignos e malignos em função do estado reprodutivo.

Gráfico 4 – Gráfico de sobrevivência de 21 cadelas com tumores mamários submetidas a cirurgia.

Lista de figuras

Figura 1. Demonstração da técnica cirúrgica de mastectomia regional de 3 glândulas mamárias.

Abreviaturas

BRCA1 - Gene do Cancro da Mama 1

BRCA2 - Gene do Cancro da Mama 2

COX-2 - Ciclooxygenase-2

EGFR - Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico

Ki-67 - Antígeno Ki-67

OVH – Ovariohisterectomia

RE – Recetores de Estrogénio

RP – Recetores de Progesterona

PAAF – Punção Aspirativa de Agulha Fina

CVMC – Clínica Veterinária Militar de Canídeos

UMLDBQ – Unidade Militar Laboratorial de Defesa Biológica e Química

FMV-UL – Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa

I. ATIVIDADES DESENVOLVIDAS DURANTE O ESTÁGIO

O Médico Veterinário Militar é capaz de desempenhar as mais variadas missões dentro da componente veterinária militar. Para tal, tem de estar munido de conhecimentos e práticas das mais variadas, não só no contexto médico, mas também no contexto militar. Assim, os estágios curriculares desenvolvidos ao longo do ano, enquadrados no Tirocínio para Oficial do Quadro Permanente do Exército Português, e passando por todas as áreas de atuação da Medicina Veterinária do Exército Português, permitem aos oficiais prestar o seu serviço de forma exemplar.

O estágio curricular principal foi realizado no âmbito da clínica de animais de companhia, decorrendo na Clínica Veterinária Militar de Canídeos (CVMC), nos Olivais, em Lisboa. Este estágio curricular decorreu de 3 de outubro de 2023 a 29 de março de 2024. A CVMC presta apoio médico e cirúrgico aos cães militares do Exército Português, bem como aos cães dos restantes ramos das Forças Armadas, das Forças de Segurança, das Guardas Prisionais e ainda, aos animais de companhia da família militar. Deste modo, a casuística é variada, desempenhando-se acompanhamento nas áreas de: cirurgia, ortopedia, gastroenterologia, urologia, nefrologia, dermatologia, oftalmologia, comportamento e bem-estar animal, neonatologia, endocrinologia, cardiologia, doenças infecciosas, medicina interna, odontologia, anestesia, neurologia, imagiologia, reprodução e obstetrícia, bem como a medicina preventiva, através dos protocolos de vacinação profilática e desparasitação. No acompanhamento destes casos foi possível realizar e interpretar exames complementares de diagnóstico, nomeadamente, hematologia e análises bioquímicas, citologias, radiografias, ecografias e a realização de testes rápidos para doenças infecciosas. No contexto cirúrgico, foi feito o acompanhamento e participação em várias cirurgias, como orquiectomias, OVH, mastectomias, correção de hérnias abdominais e perineais, laparotomias exploratórias, nodulectomias, enucleações, procedimentos estomatológico-dentários e cistotomias para remoção de cálculos urinários. De destacar nas cirurgias ortopédicas, uma recessão da cabeça do fémur, resolução de fratura com recurso a placa de osteossíntese e parafusos e remoção de placa de osteossíntese. Relativamente aos cães militares, foram realizados diversos procedimentos cirúrgicos e médicos bem como visitas de apoio profilático ao Regimento de Lanceiros Nº2, ao Regimento de Paraquedistas em Tancos, ao Campo Militar de Santa Margarida, à Base de Fuzileiros no Alfeite e ao Estabelecimento Prisional do Linhó.

De 1 de abril de 2024 a 3 de maio de 2024, o estágio curricular decorreu na Unidade Militar Laboratorial de Defesa Biológica e Química (UMLDBQ), nas instalações do Laboratório Nacional do Medicamento, em Lisboa. Durante este período foi possível

acompanhar a equipa de bromatologia na análise microbiológica de amostras de géneros alimentares provenientes das cozinhas de várias unidades militares do país, sendo feito o processamento e contagens das colónias bacterianas. Foi possível acompanhar a equipa de defesa biológica nos projetos de investigação que decorriam à data, bem como a realização de algumas atividades como um processo de descontaminação de materiais têxteis, a realização de instruções práticas de equipamentos de proteção das várias classes de segurança, bem como a aplicação de procedimentos rádio. Durante este estágio estava a decorrer a preparação de um curso de descontaminação biológica e química ministrado pela UMLDBQ a 19 peritos inseridos na Organização das Nações Unidas, sendo possível acompanhar a preparação do mesmo. Foram também realizados cursos online da Organização Mundial de Saúde (OMS), nomeadamente, *Chemical and Biological Deliberate Events: Recognizing signs of deliberate release of chemical or biological agents*, *Chemical and Biological Deliberate Events: Preparedness for public health professionals*, *Chemical and Biological Deliberate Events: Preparedness for health first responders*.

De 6 de maio de 2024 a 31 de maio de 2024, o estágio curricular decorreu na Clínica Veterinária Militar de Equídeos, na Escola das Armas, em Mafra. Estando esta inserida na Coudelaria Militar, é feito o acompanhamento médico e cirúrgico dos solípedes militares, quer em regime ambulatorio, quer em regime de internamento. Por esta razão, a casuística observada é muito variada, permitindo, assim, aprofundar e colocar em prática os conhecimentos obtidos durante o curso na Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa (FMV-UL). Apesar de curto, o estágio permitiu realizar muitas atividades, nomeadamente, o auxílio no acompanhamento reprodutivo das éguas, pela realização de ecografias para a determinação da fase do ciclo éstrico, a sua manipulação, diagnósticos de gestação e seguimento das mesmas, bem como o acompanhamento e auxílio em partos. Seguindo esta linha, também foi possível auxiliar no processo de colheita de sémen e preparação do mesmo para inseminação artificial, bem como no procedimento de inseminação propriamente dito. Também foi feito o acompanhamento dos animais internados e o seu tratamento, desde a desinfeção e tratamento de feridas, administração de medicações orais, endovenosas, intramusculares e colírios oculares. Foram também desenvolvidas atividades de imagiologia e siderotecnia. De notar o auxílio na realização de uma orquiectomia.

Este estágio decorreu durante a LXVI Semana Equestre Militar de 10 a 19 de maio de 2024. Nesta foi possível fazer o acompanhamento médico de todas as provas, o que permitiu aumentar a casuística encontrada durante o estágio, bem como entender melhor o binómio cavaleiro-cavalo e o seu comportamento em contexto competitivo.

Neste sentido, foram também ministradas instruções de equitação, que permitiram uma maior aproximação ao cavalo e uma nova perspetiva em relação à sua condição.

A Escola das Armas possui também uma manada de vacas da raça *Limousine* na qual foi possível auxiliar no tratamento de 3 vitelos, os quais não tinham ingerido colostro, bem como o acompanhamento do maneio reprodutivo das vacas.

Finalmente, de 3 de junho de 2024 a 28 de junho de 2024 o estágio curricular decorreu no Departamento de Segurança Alimentar e Vigilância Epidemiológica do Exército, situado no campo de Santa Clara, em Lisboa. Aqui foi possível fazer o acompanhamento das equipas de visitas de apoio técnico a cozinhas de várias unidades do Exército. Estas visitas têm por objetivo fazer a avaliação das condições de higiene e segurança alimentar, do estado das instalações, do cumprimento da legislação e regulamentação em vigor, da aplicação do código de boas práticas, bem como, propor recomendações no sentido de melhorar as condições dos operadores e garantir a segurança do consumidor. Durante estas visitas são recolhidas amostras de refeições e zaragatoas dos utensílios e superfícies que contactam com os alimentos. Posteriormente, estas amostras são entregues à equipa de bromatologia da UMLDBQ. No âmbito destas visitas foram simuladas auditorias e elaborados relatórios das mesmas, como forma de agilizar procedimentos e colocar em prática os conhecimentos obtidos na FMV-UL.

Paralelamente, foi realizado um estágio extracurricular, na clínica Benavet – Terraços da Ponte em Sacavém, orientado pelo Professor Doutor José Paulo Sales Luís. Neste foi possível fazer o acompanhamento de consultas, a participação em cirurgias, bem como o auxílio na realização de ecografias abdominais e cardíacas.

II. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1. Introdução

O tumor mamário é o tipo de neoplasia mais frequentemente diagnosticada em cadelas inteiras (Misdorp 2002). Os tumores mamários podem ter origem no tecido epitelial ou glandular, no mesênquima ou no tecido conjuntivo e podem também dividir-se entre benignos ou malignos. Os subtipos mais comuns de tumores mamários em cadela têm origem em tecidos glandulares e incluem o adenoma, o carcinoma, e o adenocarcinoma (Sorenmo et al. 2011).

Por apresentarem similaridades clínicas (como a idade de aparecimento do tumor, a dependência de hormonas e o curso da doença) com tumores da mama em mulheres, os tumores mamários em cadelas têm sido usados como modelo para o estudo do comportamento destas neoplasias em humanos, do desenvolvimento de novas terapêuticas e para ensaios clínicos (Cassali 2013; Abdelmegeed and Mohammed 2018). Da mesma forma, também a investigação do cancro da mama em mulheres tem permitido encontrar biomarcadores comuns que também estão presentes nos cães, abrindo o leque de conhecimento que atualmente existe sobre esta patologia (Kaszak et al. 2018).

Sabe-se que risco de desenvolver tumores mamários está associado com a exposição a hormonas como o estrogénio e a progesterona, pelo que afetam predominantemente fêmeas, e também aumenta em animais de idade mais avançada. Segundo Sorenmo et al. (2011) a OVH precoce, uma prática cada vez mais comum em países desenvolvidos, tem mostrado ser benéfica na diminuição da incidência de tumores mamários em países como os Estados Unidos da América. Contudo, uma revisão sistemática realizada por Beauvais et al. (2012) conclui que a evidência dos resultados obtidos em estudos anteriores é fraca.

O tratamento dos tumores mamários é essencialmente cirúrgico, e a escolha da técnica cirúrgica a utilizar depende do tipo, localização e dimensões da neoplasia, da invasão ganglionar e do estado reprodutivo do animal. Recentemente, têm também sido introduzidas novas terapêuticas adjuvantes, já de uso alargado na medicina humana, e que podem ter algum interesse na abordagem aos tumores da mama em cadelas (Nosalova et al. 2024).

Com este trabalho, pretende-se descrever o estado da arte dos tumores mamários em cadelas e oferecer o conhecimento mais atualizado sobre a epidemiologia, clínica, aspetos fisiopatológicos e moleculares, prognóstico e opções terapêuticas nesta patologia.

2. Dados anatomofisiológicos

As cadelas possuem cinco pares de mamas que se dispõem ao longo da superfície toracoabdominal e inguinal, podendo algumas apresentar quatro ou seis pares. Também podem existir mamas supranumerárias. A sua posição normal é de dois pares torácicos (M1 e M2), dois pares abdominais (M3 e M4) e um par inguinal (M5) (Silver 1966; Dyce et al. 2010; Sorenmo et al. 2011).

A glândula mamária consiste numa rede de lóbulos de glândulas tubulo-alveolares compostas com a função de produzir leite. Esta rede é rodeada por tecido conjuntivo denso e tecido adiposo, principalmente na fase não lactante. O teto é ocupado por oito a vinte ductos compostos por epitélio estratificado escamoso, que se abrem no fim do teto para permitir a saída do leite (Silver 1966; Dyce et al. 2010; Sorenmo et al. 2011).

O suprimento sanguíneo das glândulas mamárias é feito por diferentes artérias. As glândulas torácicas são irrigadas pela artéria epigástrica superficial cranial, ramos da artéria torácica lateral e pelas artérias intercostais. A glândula abdominal cranial recebe sangue da artéria epigástrica superficial cranial, que forma uma anastomose com a artéria epigástrica superficial caudal, e de algumas artérias intercostais. A glândula abdominal caudal recebe sangue da artéria epigástrica superficial caudal e de ramos da artéria frénico-abdominal. A glândula inguinal é irrigada pela artéria epigástrica superficial caudal e por ramos da artéria ilíaca circunflexa profunda. No que concerne a circulação de sangue venoso, as veias seguem o mesmo padrão das artérias, contudo, formam mais anastomoses e algumas cruzam a linha média (Silver 1966; Dyce et al. 2010; Evans and Lahunta 2013).

Relativamente à drenagem linfática, esta é feita através de uma rede de pequenos vasos que se localizam perto da glândula mamária e drenam a linfa para os linfonodos regionais. Está descrito que a drenagem da glândula torácica cranial é feita exclusivamente para o linfonodo axilar, contudo, por vezes esta pode ser feita também para o linfonodo cervical superficial. A glândula torácica caudal drena exclusivamente para o linfonodo axilar. A glândula abdominal cranial normalmente drena para os linfonodos axilar e inguinal superficial em simultâneo, no entanto, pode drenar exclusivamente para o linfonodo axilar ou para o inguinal superficial. As glândulas abdominal caudal e inguinal normalmente drenam para o linfonodo superficial inguinal, todavia, foi descrito por Patsikas and Dessiris (1996a), o caso de um cão, em que foi demonstrada a drenagem de linfa diretamente para os linfonodos ilíacos médios (Patsikas and Dessiris 1996a). Foi também descrito por estes autores que, ao injetar contraste na glândula abdominal caudal, havia passagem retrógrada de linfa do

linfonodo inguinal superficial para a glândula inguinal, bem como do linfonodo inguinal superficial de um lado para o outro, apesar de, normalmente, não haver cruzamento de linfa para o lado contralateral (Silver 1966; Patsikas and Dessiris 1996b; Patsikas and Dessiris 1996a; Sorenmo et al. 2011).

3. Epidemiologia

Os tumores mamários são a neoplasia mais frequente em cadelas inteiras, correspondendo a cerca de 50% a 70% de todos os tipos de neoplasias (Merlo et al. 2008). A incidência destes tumores em cadelas é três vezes mais frequente do que a neoplasia da mama em mulheres e, em comparação com os cães, as cadelas têm sessenta e duas vezes maior probabilidade de desenvolver tumores mamários (Euler 2016). Apesar de a informação atualmente disponível sobre a incidência de tumores da mama em cadelas ser limitada, estudos italianos apontam para uma incidência anual estimada que pode variar entre 119 e 264 casos por cada 100,000 cães, dependendo do período temporal analisado (Merlo et al. 2008; Vascellari et al. 2016). Adicionalmente, numa amostra de 80,000 animais analisados na Suécia, a taxa de tumores mamários foi de 111 casos por cada 10,000 cadelas (Egenvall et al. 2005). Um dos fatores que pode contribuir para a variação na incidência destes tumores poderá ser a taxa de esterilização das cadelas, uma vez que, alguns países têm como prática corrente a realização da mesma precocemente. A esterilização é uma das medidas preventivas de tumores mamários em cadela, como será descrito ao longo deste trabalho (Vazquez et al. 2023).

4. Localização

O local mais frequente de aparecimento dos tumores mamários é nos dois pares de glândulas mais caudais, onde surgem entre 65% a 70% dos casos (Misdorp 2002; Sorenmo et al. 2009). Isto pode ser explicado pelo facto de o parênquima mamário ser maior nesses dois pares de glândulas (Lana 2007). O tamanho dos tumores mamários em cadela varia consoante as massas são benignas ou malignas, sendo a mediana de diâmetro de massas malignas de 4,7 cm, enquanto para as massas benignas o valor corresponde a 2,1 cm (Sorenmo et al. 2009).

5. Fatores de Risco para Tumores Mamários em Cadelas

Os estudos de fatores de risco para o aparecimento de tumores mamários em medicina veterinária possuem evidência baixa. A melhor forma de aumentar a evidência dos estudos passa pela realização de estudos *cohort* prospectivos, em que sejam incluídos um elevado número de animais.

5.1. Idade

Os tumores mamários em cadelas ocorrem principalmente após os 7 anos de idade (Vazquez et al. 2023). Segundo Kurzman and Gilbertson (1986), a idade média de aparecimento de tumores mamários em cadela é entre os 9 e os 10 anos, verificando-se casos desde os 2 até aos 16 anos. Neste sentido, foi conduzido um estudo que permitiu calcular as idades médias de aparecimento de tumores mamários em cadela, benignos e malignos, sendo a média de 8.5 anos e de 9.5 anos, respetivamente (Sorenmo et al. 2009). Os tumores mamários malignos em cadela são raros antes dos 5 anos de idade, sendo que até esta idade a grande maioria dos tumores são de origem benigna. As displasias do tecido mamário ocorrem em cadelas inteiras jovens, entre os 2 e os 4 anos de idade (Alenza et al. 2000).

5.2. Raça

O cancro da mama em mulheres assume um papel hereditário, o que não está em absoluto demonstrado nas cadelas. No entanto está estabelecido um padrão de predisposição racial (Egenvall et al. 2005). Normalmente, as cadelas de raças puras apresentam maior predisposição para aparecimento de tumores mamários do que cadelas de raças indeterminadas (Misdorp 2002; Sleenckx et al. 2011). O agravamento e perpetuação desta predisposição em raças puras deve-se, em grande parte, à consanguinidade, que limita a variação genética (Egenvall et al. 2005). O tipo de estudo e o local onde foi realizado tem influência nos resultados, contudo, as raças em que as neoplasias mamárias têm maior expressão englobam: caniches, *springer spaniel inglês*, *cocker spaniel*, *setter inglês*, *pointers*, pastores alemães, *yorkshire terriers* e *dachshunds* (Egenvall et al. 2005; Euler 2016). Foi definido por Mitchell et al. (1974) que os caniches eram a raça mais suscetível, contando com 25% dos casos naquele estudo. Por outro lado, as raças com menor risco de desenvolver tumores mamários são os *collie*, pastor de Shetland boiadeiro de berna (Borge et al. 2011).

5.3. Hormonas e fatores de crescimento

Em situações fisiológicas e, à semelhança do que acontece em humanos, as hormonas ováricas estimulam o crescimento do tecido mamário normal (Sorenmo et al. 2000). Este fenómeno ocorre a cada ciclo éstrico, devido aos picos hormonais. Os estrogénios têm como função a promoção do crescimento dos ductos, enquanto a progesterona induz o desenvolvimento lóbulo-alveolar, promovendo hiperplasia das células secretoras e mioepiteliais (Rutteman 1990). Durante a fase lútea do ciclo éstrico, ocorre o pico de progesterona, estando o tecido mamário exposto a altas concentrações desta hormona (Concannon 2011). Este é considerado um dos fatores-chave para a tumorigénese mamária nas cadelas. A promoção do crescimento do tecido mamário aumenta a suscetibilidade para a proliferação neoplásica e, conseqüentemente, para o aparecimento de tumores mamários (Rao et al. 2009).

A ação das hormonas ováricas decorre da sua ligação a recetores celulares específicos, que têm sido alvo de investigação desde há vários anos. No caso dos tumores mamários em cadela, a expressão dos recetores dos estrogénios e da progesterona tem vindo a ganhar cada vez mais importância, sendo reforçado o seu potencial como indicador de prognóstico das lesões (Chang et al. 2009).

Neste sentido, foi conduzido um estudo por Millanta et al. (2005) que analisou 85 lesões mamárias de 47 cadelas, procurando, com recurso a imunohistoquímica, a expressão de recetores de estrogénio (RE) e de recetores de progesterona (RP). Concluiu-se que a expressão dos RE é significativamente maior em tecidos normais, displásicos e com neoplasias benignas em comparação com tecidos com carcinomas mamários. Relativamente aos RP verificou-se que a sua expressão era significativamente mais baixa em tumores mamários benignos e malignos em comparação com tecidos mamários normais.

Um estudo elaborado por Chang et al. (2009) tentou avaliar o potencial prognóstico da expressão dos recetores hormonais, permitindo concluir que há uma relação significativa entre tumores que apresentam expressão de RE e RP e o tamanho da massa tumoral inferior a 5 centímetros, sem presença de metástases. Tumores malignos com expressão dos RE e RP estão associados a maiores taxas de sobrevivência do que tumores com expressão apenas dos RE (Chang et al. 2009).

A prolactina é um polipéptido hormonal produzido em vários locais, nomeadamente, na adeno-hipófise, cérebro, glândula mamária, útero, pele, células imunitárias e adipócitos (Ben-Jonathan et al. 1996). Esta hormona participa na diferenciação e proliferação do epitélio mamário, bem como na estimulação da lactação no período pós-parto (Freeman et al. 2000). Outra função assumida pela prolactina nas

cadela é a sua capacidade luteotrófica na segunda metade da gestação (Kooistra and Okkens 2002).

Queiroga et al. (2005) analisou as concentrações de prolactina e hormonas esteroides no soro e em homogeneizados tecidulares em 80 tumores mamários. Os resultados mostraram que as concentrações séricas de prolactina eram baixas no grupo de controlo comparativamente com os grupos com tumores benignos ou malignos. As concentrações séricas de prolactina em cães com lesões benignas não eram significativamente diferentes das que se verificavam nos cães com tumores malignos. Contudo, as concentrações de prolactina em homogeneizados tecidulares eram significativamente diferentes entre tumores mamários benignos e malignos. Com base nestes resultados, verificou-se que as concentrações séricas de prolactina nos cães com tumores malignos não refletem as altas concentrações que se encontram nos homogeneizados tecidulares, defendendo a hipótese de que a prolactina produzida localmente atua diretamente no tumor de forma autócrina. Adicionalmente, verificou-se que os níveis de hormonas esteroides, onde se incluem os estrogénios e a progesterona, eram significativamente maiores em tumores malignos em comparação com tumores benignos.

A hormona do crescimento atua de forma autócrina e parácrina no tecido mamário, contribuindo para a proliferação e diferenciação da glândula durante a fase lútea do ciclo éstrico e gestação (Lantinga-Van Leeuwen et al. 2000). A progesterona endógena e os progestagénios levam a um aumento da produção de hormona do crescimento (Misdorp 2002). Foi conduzido um estudo por Lantinga-Van Leeuwen et al. (2000) que visava relacionar a expressão do recetor da progesterona e a expressão do gene que codifica a hormona do crescimento no tecido mamário. Verificou-se que a expressão dos RP variava consoante o grau de diferenciação do tecido, havendo maior expressão destes recetores em tecidos mamários em proliferação e uma menor expressão em tecidos mamários diferenciados. Adicionalmente, demonstrou-se que, apesar de todas as células positivas para a hormona do crescimento expressarem os RP, o inverso nem sempre se verificava. Estes resultados permitem concluir que os RP ativados podem transativar a expressão da hormona do crescimento dentro da mesma célula, funcionando como fatores de transcrição, que constituem um pré-requisito para este fenómeno. Contudo, em alguns tumores malignos não foi encontrada a expressão de RP, mostrando que esta relação se pode perder consoante o grau de malignidade do tumor mamário (Lantinga-Van Leeuwen et al. 2000).

Assim, dada a dependência de hormonas ováricas, demonstrada pelos tumores mamários em cadela, a melhor estratégia preventiva passa pela realização de ovariectomia (OVH) eletiva (Misdorp 2002). O risco de desenvolvimento de

tumores mamários malignos para cadelas submetidas a esta cirurgia é de 0,5% se realizada antes do primeiro ciclo éstrico, 8% após o primeiro ciclo éstrico e 26% após o segundo ciclo éstrico (Schneider R et al. 1969). No caso da OVH ser realizada em idades mais avançadas, apenas se verificou uma redução do risco de aparecimento de tumores mamários benignos, mas não do risco de aparecimento de tumores malignos, ainda assim pode sempre alterar o curso da evolução do tumor mamário (Lana 2007). Deste modo, Sorenmo et al. (2000) desenvolveram um estudo retrospectivo com cadelas com carcinomas mamários e verificaram que as cadelas submetidas a OVH dentro de 2 anos antes do desenvolvimento do tumor tinham maiores tempos de sobrevivência comparativamente com as cadelas inteiras ou submetidas a OVH 2 anos ou mais antes da realização da mastectomia. Isto apoia o efeito adjuvante da OVH na remoção do carcinoma mamário, bem como a importância do tempo em que a OVH é realizada (Sorenmo et al. 2000).

5.4. Progestagénios

A progesterona exógena é administrada com vista à prevenção do estro em cadelas e sabe-se atualmente que estas administrações aumentam significativamente o risco de aparecimento de tumores mamários nestes animais (Misdorp 1988; STØOVRING et al. 1997). Isto deve-se ao facto de que, à semelhança do que se verifica com os progestagénios endógenos, também os progestagénios sintéticos promovem a proliferação do tecido mamário. De facto, vários artigos descrevem o desenvolvimento de hiperplasia mamária em cães após a administração prolongada de progestagénios exógenos (Rao et al. 2009).

5.5. Pseudogestação

Tem sido alvo de discussão o papel que as pseudogestações desempenham na génese dos tumores mamários em cadelas, sendo atualmente mais aceite que as mesmas não têm qualquer efeito no desenvolvimento destes tumores. (Rutteman 1990; Sleenckx et al. 2011). Veronesi et al. (2003) realizaram um estudo retrospectivo onde observaram 267 cadelas com tumores mamários e onde verificaram que apenas 156 destas tinham tido pelo menos um episódio de pseudogestação antes do aparecimento do tumor.

5.6. Obesidade

A obesidade assume um papel importante como fator de risco para o aparecimento de tumores mamários em cadela, bem como no cancro da mama nas mulheres (Misdorp 2002). Sonnenschein et al. (1991) conduziu um estudo que tinha como objetivo avaliar a relação entre a conformação do animal e a sua dieta com o aparecimento de tumores mamários. Verificou-se que os animais esterilizados entre os 9 e os 12 meses de idade que eram considerados magros, à data da esterilização, apresentavam um risco menor de desenvolver tumores mamários. Estes resultados sugerem que o estado nutricional dos animais enquanto jovens pode assumir um papel preditivo para o aparecimento destes tumores (Sonnenschein et al. 1991). Alenza et al. (1998) apresentou conclusões semelhantes, afirmando que a obesidade ao fim do 1º ano de idade e 1 ano antes do diagnóstico de tumor mamário estavam relacionadas com uma maior prevalência de displasias e tumores mamários. Outro fator de risco relacionado com a dieta é a ingestão de carnes vermelhas, como a de vaca e porco, e uma baixa ingestão de carne de frango (Alenza et al. 1998).

6. Biomarcadores

A avaliação e estudo de biomarcadores são cruciais, uma vez que abrem portas para novos paradigmas no diagnóstico precoce, opções terapêuticas e monitorização do tratamento e estabelecimento de prognóstico dos diferentes casos de tumores mamários em cadelas.

6.1. Gene do Cancro da Mama 1 (BRCA1) e Gene do Cancro da Mama 2 (BRCA2)

Existe atualmente um extenso conhecimento acerca dos genes associados ao cancro da mama em mulheres. Devido às elevadas semelhanças entre os tumores mamários em humanos e nos cães, alguns biomarcadores de cancro da mama nas mulheres têm também sido identificados em cadelas, permitindo a aproximação das duas pesquisas no futuro (Kaszak et al. 2022). Rivera et al. (2009) realizaram um estudo que tinha como objetivo verificar a presença desses mesmos genes em cadelas com tumores mamários da raça *Springer Spaniel* inglês. Dos 10 genes avaliados (BRCA1, BRCA2, CHEK2, ERBB2, FGFR2, LSP1, MAP3K1, RCAS1, TOX3, and TP53), concluíram que os genes BRCA1 e BRCA2 (que funcionam como genes supressores tumorais) se associavam significativamente aos tumores mamários em cadelas, sendo o BRCA1 o que mais estava relacionado com tumores mamários malignos. De notar

também uma associação *borderline* no caso do gene FGFR2, que recentemente se mostrou traduzir um ligeiro aumento do risco de cancro da mama em mulheres.

6.2. Antígeno Ki-67 (Ki-67)

Esta proteína é atualmente a mais utilizada como biomarcador nos tumores mamários em cadela. A proteína Ki-67 encontra-se no núcleo das células e relaciona-se com a proliferação e apoptose das células tumorais (Kaszak et al. 2018). Está descrito que é indetetável no soro sanguíneo de animais saudáveis, mas que estava presente em cães com tumor, aumentando os valores consoante o grau do tumor mamário (Nowak et al. 2007). Os valores de Ki-67 eram mais altos em casos de anaplasia, quando em comparação com tumores mamários benignos ou tecido mamário normal. A sua determinação também tem um importante valor de prognóstico, havendo uma relação entre o aumento da expressão do índice de proliferação celular Ki-67 maiores dimensões dos tumores, maior infiltração neoplásica para tecidos saudáveis e a presença de metástases nos linfonodos (Araújo et al. 2016).

6.3. Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFR)

O EGFR é um recetor transmembranar da tirosina quinase utilizado como biomarcador da angiogénese nos tumores mamários malignos (Kaszak et al. 2018). O aumento da sua expressão está associado a necrose tumoral, massas tumorais maiores, índices mitóticos altos, tumores malignos e maus prognósticos (Gama et al. 2009; Carvalho et al. 2013).

6.4. Ciclooxygenase-2 (COX-2)

As ciclooxigenases, principalmente a COX-2, desempenham um papel importante no cancro da mama (Denkert et al. 2004). Sabe-se que as duas isoformas da ciclooxigenase têm funções diferentes. A ciclooxigenase 1 (COX-1) tem expressão em tecidos normais e desempenha um papel importante na regulação fisiológica, enquanto que a COX-2 está ausente em tecidos normais, sendo a sua expressão estimulada por reações inflamatórias, fatores de crescimento, promotores tumorais e oncogenes (Kaszak et al. 2018). Está descrita uma expressão de COX-1 e COX-2 nos tumores mamários em cadela (Millanta et al. 2006; Queiroga et al. 2007; Lavallo et al. 2009). Também a alta expressão de COX-2 em tumores mamários está relacionada com uma diminuição do tempo de sobrevivência (Lavallo et al. 2009).

7. Apresentação clínica

A maioria dos animais apresentam-se à consulta assintomáticos. As cadelas podem ter um ou mais nódulos na glândula mamária, ou em várias glândulas, sendo muitas vezes um achado acidental em consulta. Os sinais clínicos são muito inespecíficos e, dependendo da presença e localização de metástases, estes podem traduzir-se em fadiga, dispneia, perda de peso, letargia, tosse, claudicação e linfedema (Vazquez et al. 2023). Nas cadelas com tumores mamários benignos, o tumor é pequeno, bem circunscrito e firme à palpação. Os sinais clínicos de malignidade passam pelo rápido crescimento, irregularidade dos limites, aderência à pele e tecidos subcutâneos, ulceração e inflamação (Lana 2007).

Neste sentido, é importante abordar o carcinoma inflamatório, um subtipo histológico de carcinomas mamários que possuem características inflamatórias e são extremamente agressivos, traduzindo-se numa diminuição do tempo de sobrevivência (Misdorp 2002). Alenza et al. (2001) descrevem que 94% dos animais com carcinoma inflamatório do seu estudo tinham fraqueza generalizada, e diminuição da atividade, enquanto apenas 18% dos animais com outros tumores mamários apresentavam estes sinais. Também para a dor se verificou o mesmo, uma vez que todos os animais com carcinoma inflamatório apresentavam dor, comparados com apenas 16% dos animais com outros tumores mamários (Alenza et al. 2001). Deve suspeitar-se de carcinoma inflamatório quando se observa um crescimento rápido do tumor acompanhado de mais de uma glândula mamária afetada (Lana 2007). Os sinais mais localizados incluem calor, edema, eritema e dureza da glândula mamária, verificando-se também linfedema do membro ou membros adjacentes ao tumor (Lana 2007).

8. Diagnóstico

O diagnóstico passa pela obtenção de uma história pregressa detalhada, contendo informações como: idade, raça, estado sanitário e reprodutivo, bem como a data da realização de OVH caso se verifique, data de aparecimento dos nódulos. Deste modo, também o exame físico desempenha um papel fundamental, no sentido de aferir das lesões: o número, tamanho, consistência, aderência à pele e tecidos subcutâneos, presença de úlceras, entre outros que podem variar de acordo com os sinais que o animal apresente (Sleeckx et al. 2011).

Deve ser realizada a recolha de sangue para realização de hemograma, análises bioquímicas e urianálise de modo a avaliar o estado de saúde geral do animal (Sorenmo 2003; Lana 2007).

Quando detetada uma massa mamária devem ser avaliados os linfonodos regionais e feita uma radiografia torácica com três planos para aferir a presença de metástases pulmonares e pleurais (Misdorp 2002; Lana 2007; Sleeckx et al. 2011). Apesar destas ocorrerem mais frequentemente por via linfática dos linfonodos regionais para os pulmões, também está descrita a metastização por via hematogénica (Sleeckx et al. 2011; Kaszak et al. 2022). Neste sentido, é importante que os linfonodos sentinela sejam avaliados, estes são os primeiros a fazer drenagem linfática da neoplasia, sendo por isso os que têm maior risco de metastização. Esta avaliação pode passar pela punção aspirativa de agulha fina (PAAF), ecografia e cintigrafia dos linfonodos (Sleeckx et al. 2011). Stan et al. (2020) fizeram um estudo em que verificaram a aplicabilidade de um algoritmo para a avaliação da metastização em linfonodos sentinela para carcinomas mamários em cadela, tendo obtido um valor de 92,2% de precisão (Stan et al. 2020). Segundo Sorenmo (2003), cães com tumores malignos desenvolvem metástases dentro do primeiro ano de aparecimento do tumor. Apesar do risco de metastização estar dependente do tipo de tumor e da sua diferenciação histológica, todos os tumores malignos têm potencial para metastizar (Sorenmo et al. 2000).

8.1. Diagnóstico citológico

A citologia, realizada a partir de PAAF, é um procedimento barato e fácil de realizar (Sleeckx et al. 2011; Kaszak et al. 2022). A citologia compreende a avaliação de: celularidade, variações no tamanho e forma dos núcleos e citoplasma das células, rácio núcleo-citoplasma, tamanho e número de nucléolos, material extracelular e presença de eritrócitos (Kuppusamy et al. 2019). Esta técnica pode ser útil para fazer a exclusão de outros diagnósticos diferenciais, tais como, mastites, lipomas, mastocitomas, entre outros (Vazquez et al. 2023). A citologia pode ser utilizada para fazer a diferenciação entre tumores mamários benignos e malignos, bem como a análise das diferentes origens celulares. Para o diagnóstico de tumores mamários em cadela, a citologia apresenta uma sensibilidade de 65 a 88% e uma especificidade de 94 a 96% comparativamente com a avaliação histopatológica, que constitui o *gold standard* para a classificação. Apesar do sistema de classificação utilizado para o cancro da mama em mulheres poder ser aplicado aos tumores mamários em cadela com uma precisão de 88,5% esta prática ainda não foi implementada (Kuppusamy et al. 2019). O diagnóstico citológico também pode ser comprometido pela presença de células não tumorais ou células em quantidades não representativas. Estas situações podem passar pela presença de reações estromais extensas, reações infamatórias levando ao aparecimento de células inflamatórias e presença de células tumorais com morfologia distinta dentro do mesmo tumor (Sleeckx et al. 2011).

8.2. Diagnóstico histopatológico

A análise histopatológica constitui o método de eleição para o diagnóstico de tumores mamários em cadela, permitindo também a classificação da massa tumoral. A amostra a analisar é recolhida por biópsia, que pode ser incisional ou excisional. Neste sentido, a biópsia excisional apresenta-se como a opção mais completa e mais utilizada, uma vez que permite uma avaliação completa do tumor e, por vezes, o tratamento através da remoção total da massa tumoral (Kuppusamy et al. 2019; Vazquez et al. 2023).

8.3. Diagnóstico ecográfico

Ao longo do tempo os meios de diagnóstico não invasivos têm assumido um papel cada vez mais importante, tanto em medicina humana como em medicina veterinária. Este crescimento é materializado pela ecografia com utilização do modo B, Doppler, ecografia com contraste e elastografia (Kaszak et al. 2022). Deste modo, Soler et al. (2016) conduziram um estudo que pretendia verificar se estes meios de diagnóstico não invasivos podiam ajudar a diferenciar tumores mamários malignos e benignos. Foram avaliados o volume, margens, presença de cápsula, ecotextura, bem como presença e distribuição de irrigação sanguínea. Indicando os resultados que a ecotextura e o padrão da distribuição vascular podem ajudar a distinguir os tumores mamários benignos e malignos, apesar do diagnóstico definitivo ser feito sempre com recurso à análise histopatológica (Soler et al. 2016). Neste sentido, Feliciano et al. (2017) fez um estudo semelhante em que avaliou 300 massas com recurso a meios ecográficos, permitindo os resultados concluir que a ecografia em modo B e Doppler podem ser úteis para previsão da malignidade de uma massa, com sensibilidade e especificidade moderadas. Enquanto que a elastografia apresenta uma sensibilidade de 94,7% e especificidade de 97,2% para a previsão de malignidade, mostrando-se um meio de diagnóstico rápido e não invasivo (Feliciano et al. 2017). Também é importante referir o papel da ecografia abdominal na deteção de metástases na cavidade abdominal, nomeadamente no baço e fígado (Sleeckx et al. 2011).

8.4. Sistema de classificação

O primeiro sistema de classificação para tumores mamários em cadela surgiu em 1974, e foi modificado em 1999 sendo propostos pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Em 2011, Goldschmidt et al. (2011) propuseram uma nova classificação, dividindo os tumores mamários em 23 subtipos malignos e 7 benignos, sendo atualizada pela OMS e a Davis-Thompson DVM Foundation em 2019 para o modelo de classificação que é utilizado atualmente (Tabela 1). Para inserir os tumores nesta classificação são observados traços característicos, como o padrão irregular da cromatina, crescimento destrutivo, membranas basais descontínuas, invasão de vasos sanguíneos, necrose, elevado índice mitótico e polimorfismo celular que estão patentes nos tumores mamários malignos. No caso dos tumores mamários benignos estes são, normalmente, encapsulados e sem crescimento invasivo. Mais de 50% dos tumores mamários em cadela são histologicamente malignos. Sendo os principais o adenocarcinoma, carcinossarcoma, carcinoma sólido, carcinoma papilífero e carcinoma complexo. No caso dos tumores mamários benignos, as formas mais comuns são os papilomas ductais, fibroadenomas, adenomas simples e tumores mistos benignos (Nosalova et al. 2024). É de notar que nesta nova classificação deixa de ser utilizado o termo *in situ*. Isto deve-se à falta de consenso, uma vez que, uns defendem que o termo se refere a um tipo de tumor, enquanto outros, defendem que este designa um estadió inicial da formação de qualquer carcinoma em que não há invasão da lâmina própria (Burrai et al. 2022).

Tabela 1. Sistema de classificação de Tumores Mamários em Cães segundo OMS e *Davis-Thompson Foundation* (2019).

Adaptado de Nosalova et al. (2024).

Hiperplasia/Displasia	Neoplasias Mesenquimatosas Malignas
Ectasia ductal	Osteossarcoma
Hiperplasia lobular (adenose)	Condrossarcoma
Epiteliose	Fibrossarcoma
Papilomatose	Hemangiossarcoma
Neoplasias Epiteliais Benignas	Outros Sarcomas
Tumores Benignos Simples	Carcinossarcoma
Tumores Benignos Complexos	Hiperplasia/Displasia do Teto
Tumores Benignos Associados a Ductos	Melanose da Pele do Teto
Neoplasias Malignas	Hiperplasia do Teto
Carcinomas Simples	Neoplasias do Teto
Carcinoma Complexo	Neoplasias Benignas Associadas a Ductos
Carcinoma Associado a Ductos	Neoplasias Malignas Associadas a Ductos
Neoplasias Epiteliais Malignas – tipo especial	Carcinoma com Infiltração Epidérmica (Doença de Paget – like)
Carcinoma de Células Escamosas	
Carcinoma de Células Adenoescamosas	
Carcinoma Mucinoso	
Carcinoma Rico em Lípidos (Secretor)	
Carcinoma de Células Fusiformes	
Mioepitelioma Maligno	

9. Estadiamento

O estadiamento de tumores mamários pode ser feito seguindo a classificação TMN aprovada pela OMS (Tabela 2), tendo em conta o tamanho do tumor primário, o envolvimento dos linfonodos e a presença de metástases à distância. Após a avaliação é feita a atribuição de estadiamento, que varia de I a V (Lana 2007).

Quanto aos carcinomas mamários, o seu estadiamento é feito seguindo um sistema de classificação histológica desenvolvido por Misdorp (2002) a partir do modelo de classificação humano de Bloom and Richardson (1957). Neste estão contempladas três áreas de observação principais, o número de mitoses, o pleomorfismo nuclear e a formação de túbulos (Tabela 3). Após a observação de cada área são atribuídas

pontuações que no final vão corresponder a um grau de malignidade de um a três (Nosalova et al. 2024).

Tabela 2. Sistema modificado de estadiamento de Tumores Mamários em Cães.

Adaptado de Lana (2007).

T – Tumor primário	
T1	Diâmetro máximo < 3 cm
T2	Diâmetro máximo 3-5 cm
T3	Diâmetro máximo > 5 cm
N – Gânglios linfáticos regionais	
N0	Sem metástases na citologia ou histologia
N1	Metástases presentes na citologia ou histologia
M – Metástases à distância	
M0	Sem metástases à distância
M1	Com metástases à distância

Estádios			
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
IV	Qualquer T	N1	M0
V	Qualquer T	Qualquer N	M1

Tabela 3. Sistema de graduação histológica de carcinomas mamários caninos.
Adaptado de Misdorp (2002).

Características	Score		
1. Formação de túbulos. Um ponto, se a secção tem formação de túbulos bem definida; três pontos, se há poucos ou se não existem túbulos.	1	2	3
2. Hiper Cromatismo e mitoses. Um ponto, se apenas existe uma figura mitótica ou hiper cromatótica ocasional por cada campo de ampliação; dois pontos, se há duas ou três dessas figuras; três pontos, se maior número destas figuras.	1	2	3
3. Tamanho e forma irregular do núcleo. Um ponto, se núcleos são relativamente uniformes em tamanho, forma e coloração; três pontos, se pleomorfismo marcado.	1	2	3
Avaliar cada característica e adicionar os <i>scores</i> para determinar o grau histológico de malignidade:			
Score Total	Grau de Malignidade		
3-5	I		
6-7	II		
8-9	III		

Nota: não existe sistema de graduação histológica para sarcomas mamários.

10. Tratamento

As opções terapêuticas para o tratamento de tumores mamários em cadelas contemplam cirurgia, radioterapia, terapia hormonal, quimioterapia, terapia alvo e viroterapia oncolítica (Nosalova et al. 2024). A medida terapêutica de referência para a maioria dos tumores mamários é a excisão cirúrgica. As duas exceções à abordagem cirúrgica são os carcinomas inflamatórios e os casos onde existem metástases à distância, em que o prognóstico é mau e a cirurgia não melhora o tempo de sobrevivência (Misdorp 2002; Lana 2007; Johnston and Tobias 2018; Fossum et al. 2019). A excisão cirúrgica também é recomendada para nódulos pequenos e que não sofreram crescimento durante longos períodos, uma vez que também estes podem evoluir para metastização e, conseqüentemente, tornarem-se inoperáveis (Johnston and Tobias 2018).

10.1. Cirurgia

Existe uma grande diversidade de técnicas cirúrgicas utilizadas para a remoção de tumores mamários em cadela, nomeadamente, nodulectomia, mastectomia, mastectomia regional e mastectomia unilateral ou bilateral. A escolha da técnica cirúrgica depende das margens e dose cirúrgica a utilizar. A sobrevivência do animal não depende da técnica cirúrgica utilizada, desde que se remova todo o tumor. Para além de curativa, a excisão cirúrgica também permite fazer a análise histopatológica do tumor e caracterizar o seu tipo, dando informações valiosas quanto à necessidade de intervenções cirúrgicas futuras, uma vez que esta análise só é feita após a excisão cirúrgica. No caso de múltiplas massas, é importante que todas sejam removidas e analisadas, uma vez que massas diferentes podem corresponder a tipos de tumor diferentes. Neste sentido, devem ser respeitadas as margens cirúrgicas, que para tumores entre 0,5 a 1,0 cm ou que mostrem sinais de invasão de tecidos adjacentes devem ser de 2 a 3 cm. As massas de maior tamanho ou grau de invasão podem necessitar de uma abordagem cirúrgica mais invasiva. Quando é impossível realizar a excisão completa do tecido mamário na mesma cirurgia devem aguardar-se 3 a 6 semanas para a realização de uma segunda cirurgia, permitindo a recuperação da pele (Misdorp 1988; Lana 2007; Johnston and Tobias 2018; Fossum et al. 2019; Nosalova et al. 2024).

Com efeito, surgem algumas questões quanto à agressividade da cirurgia que deve ser levada a cabo pelo cirurgião. Alguns cirurgiões são a favor de uma abordagem mais conservadora, removendo apenas os tumores, enquanto outros preferem uma abordagem mais radical, incluindo a remoção de cadeias mamárias completas. Os primeiros argumentam que, dado mais de 50% dos tumores mamários em cadelas serem benignos, se devem poupar os animais de cirurgias mais invasivas, podendo estas ser realizadas mais tarde nos 40 a 50% de animais que apresentem uma análise histopatológica compatível com um tumor mamário maligno. Contrariamente, os segundos argumentam que os procedimentos cirúrgicos mais invasivos são os que mais provavelmente removem todo o tumor, reduzindo também o risco de recidiva (Lana 2007). Assim, foi feita uma revisão da literatura por Hörnfeldt and Mortensen (2023) que não encontraram uma associação significativa entre o grau de invasão da técnica cirúrgica e o resultado geral do animal, afirmando que a escolha da técnica cirúrgica deve depender dos fatores de prognóstico e da probabilidade de complicações, ao invés da escolha de acordo somente com a drenagem linfática e a probabilidade de outras glândulas mamárias já estarem afetadas (Hörnfeldt and Mortensen 2023).

Relativamente à OVH, esta pode realizar-se no mesmo tempo cirúrgico da mastectomia. Como referido anteriormente, a realização de OVH em idades mais avançadas vai permitir uma redução do risco de aparecimento de tumores mamários benignos (Lana 2007). Permitindo também a prevenção de doenças uterinas, como piómetra e metrite, enquanto elimina a fonte de hormonas ováricas para os tumores já existentes. Sendo de notar que deve ser realizada primeiro a OVH e só depois a mastectomia para impedir a contaminação da cavidade abdominal com células tumorais (Fossum et al. 2019). Deste modo, Kristiansen et al. (2016) conduziram um estudo em que colocam a realização da OVH concomitante com a mastectomia como benéfica para casos de cadelas com tumores mamários em estadio 2 e positivo para os RE ou com um aumento peri-cirúrgico das concentrações sericás de estradiol (Kristiansen et al. 2016).

10.1.1. Nodulectomia

A nodulectomia está recomendada para tumores mamários de pequenas dimensões (<0,5cm), superficiais, não aderentes à parede abdominal e firmes. Correspondendo esta descrição normalmente a massas benignas, não estando esta técnica recomendada para tumores malignos. A técnica cirúrgica passa pela incisão da pele, excisão da massa e de uma porção de tecido mamário normal à volta desta, devendo esta porção ser superior a 1cm. Após a cirurgia deve ser feita a análise histopatológica da massa e a classificação do tumor permitindo ao cirurgião avaliar se as suas margens cirúrgicas são suficientes para conter o tumor. Para esta avaliação deve ser tido em conta que para tumores benignos ainda que as margens cirúrgicas sejam curtas ou a excisão cirúrgica não seja completa, a probabilidade de recidiva é baixa. No caso de tumores malignos, mas bem circunscritos e de pequenas dimensões margens de 1 a 2 cm podem ser aceitáveis. Contudo, se a excisão for incompleta e o tumor maligno recomenda-se uma segunda cirurgia mais agressiva para excisão da totalidade da glândula mamária (Lana 2007; Papazoglou 2012; Johnston and Tobias 2018; Fossum et al. 2019).

10.1.2. Mastectomia simples

A mastectomia simples corresponde à remoção de uma glândula mamária, estando indicada para tumores com localização central na glândula, com mais de 1 cm e que podem mostrar algum grau de fixação à pele ou fáscia. Esta técnica é composta por uma incisão elíptica da pele à volta da glândula mamária, utilizando margens

cirúrgicas de 2 a 3 cm. No caso de aderências à parede abdominal e músculo, estes devem fazer parte das margens cirúrgicas. Contudo, esta técnica não pode ser utilizada em alguns casos, uma vez que, muitas vezes as glândulas 1 a 3 e as glândulas 4 a 5 estão fundidas, tornando a remoção de uma só glândula complicada. Quando isto se verifica é preferível optar por uma mastectomia regional das glândulas 1 a 3 e as glândulas 4 a 5 (Lana 2007; Papazoglou 2012; Johnston and Tobias 2018; Fossum et al. 2019; Nosalova et al. 2024)

10.1.3. Mastectomia regional

A mastectomia regional está indicada quando os tumores mamários são grandes, localizados em glândulas mamárias contíguas ou entre duas glândulas mamárias. Esta técnica cirúrgica baseia-se nos conceitos da comunicação vascular e linfática entre glândulas mamárias, elencadas no capítulo de revisão anatómica. Neste sentido, faz-se a remoção em bloco, normalmente das glândulas mamárias 1 a 3 ou das glândulas mamárias 3 a 5, dado serem estas as que apresentam uma maior comunicação. Para além da remoção das glândulas mamárias, também se procede à remoção do primeiro linfonodo para onde estas glândulas drenam. Neste caso, o linfonodo inguinal superficial é sempre removido com as glândulas mamárias, uma vez que está envolvido pela gordura aderente à glândula. Já o linfonodo axilar só é removido se estiver aumentado, aderente ao tecido tumoral ou pela confirmação citológica ou histológica de que está contaminado com células tumorais (Lana 2007; Papazoglou 2012; Johnston and Tobias 2018; Fossum et al. 2019; Nosalova et al. 2024).

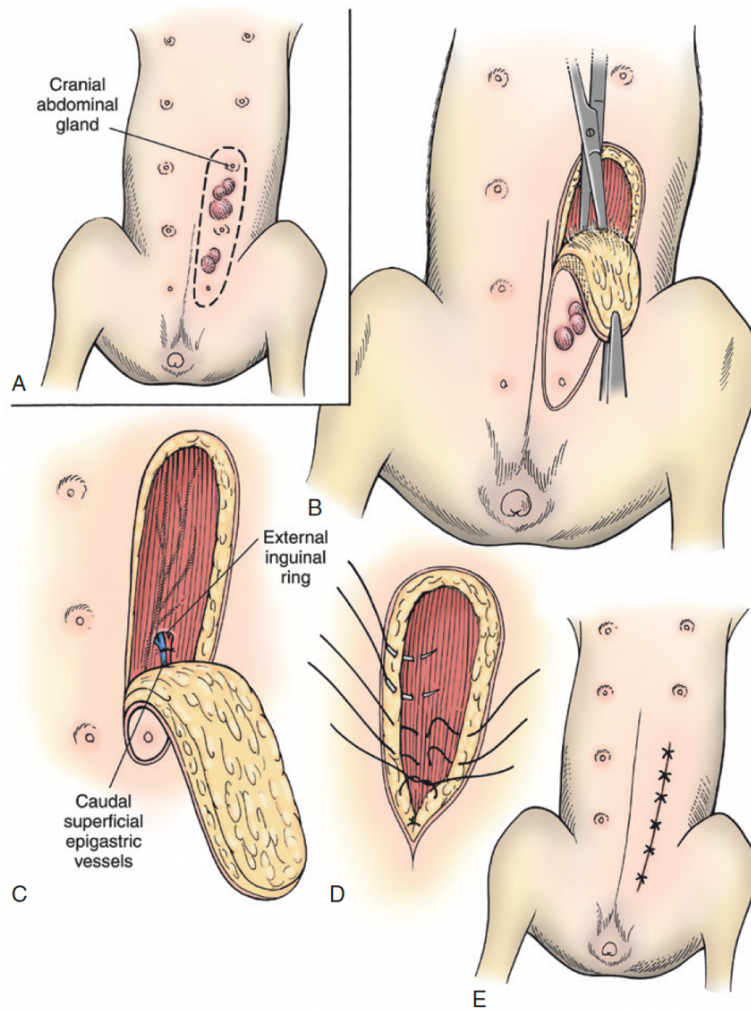


Figura 1. Demonstração da técnica cirúrgica de mastectomia regional de 3 glândulas mamárias.

Adaptado de Fossum et al. (2019).

10.1.4. Mastectomia unilateral e bilateral

A mastectomia unilateral está recomendada quando se verificam múltiplas massas tumorais ao longo da cadeia mamária. Esta consiste na remoção das glândulas mamárias 1 a 5 como um todo, sendo mais rápida e fácil de executar do que múltiplas nodulectomias. A mastectomia bilateral também está recomendada quando existem múltiplas massas em ambas as cadeias mamárias, permitindo a remoção de mais de 95% de todo o tecido mamário. Contudo, muitos animais não permitem a realização desta técnica no mesmo tempo cirúrgico, uma vez que a pele não permite a realização de uma sutura suficientemente segura, pelo que, o mais frequente é a realização de duas mastectomias unilaterais distadas de 3 a 6 semanas, permitindo a recuperação da

pele (Lana 2007; Papazoglou 2012; Johnston and Tobias 2018; Fossum et al. 2019; Nosalova et al. 2024).

10.1.5. Técnica de mastectomia

Neste trabalho, não será feito um descritivo detalhado da técnica cirúrgica, contudo, devem ser elencados alguns pormenores importantes em relação à técnica cirúrgica. Deste modo, deve evitar-se incidir o tecido mamário, apesar da dificuldade, uma vez que, algumas glândulas por vezes estão fundidas. Relativamente ao suprimento sanguíneo, pequenos ramos de vasos sanguíneos podem ser laqueados com o auxílio do eletrocautério. Os vasos de maiores dimensões devem ser laqueados após a realização de ligaduras, sendo os mais importantes a artéria e veia epigástrica superficial cranial, ao nível dos dois primeiros pares de glândulas mamárias e a artéria e veia epigástrica superficial caudal, ao nível do quinto par de glândulas mamárias. A parte mais desafiante desta cirurgia pode ser o encerramento da ferida cirúrgica, uma vez que, a remoção de grandes porções de pele e tecido pode ter implicações na redução do espaço morto e realização da sutura de pele, podendo por vezes ter de se recorrer a *flaps*. Esta redução do espaço morto pode ser obtida com recurso à utilização de drenos (Lana 2007; Papazoglou 2012; Johnston and Tobias 2018; Fossum et al. 2019).

10.2. Terapêuticas adjuvantes

A quimioterapia é o tratamento de eleição para o cancro da mama em mulheres, contudo, em medicina veterinária a sua utilização de forma recorrente carece de mais estudos, uma vez que a literatura existente é escassa (Lana 2007; Johnston and Tobias 2018). Deste modo, foi conduzido um estudo por Karayannopoulou et al. (2001) com 16 cães com tumores mamários de estadio III, em que 8 foram tratados com um protocolo quimioterápico de 5-fluoracil e ciclofosfamida após mastectomia e os 8 restantes foram tratados apenas com recurso a mastectomia. Sendo os tempos de recidiva de 2 anos para os animais tratados com quimioterápicos em combinação com cirurgia e 2 meses para os animais tratados só com cirurgia. Já o tempo de sobrevivência também foi de 2 anos para os primeiros e 6 meses para os segundos (Karayannopoulou et al. 2001). Neste sentido, as combinações de agentes quimioterápicos, como a ciclofosfamida e 5-fluoracil, a ciclofosfamida, mitoxantrona e vincristina aumentaram significativamente os tempos de sobrevivência (Nosalova et al. 2024). Dominguez et al. (2009) chegaram a uma resposta de 13% numa amostra de 18 animais tratados com protocolos

combinando a carboplatina e gentamicina (Dominguez et al. 2009). Contrariamente, os tratamentos apenas com gentamicina, docetaxel em combinação com doxorubicina, combinações de doxorubicina, ciclofosfamida e 5-fluoracil não mostraram diferenças significativas no que diz respeito ao tempo de sobrevivência, bem como ao tempo de aparecimento de metástases (Nosalova et al. 2024).

A radioterapia é utilizada apenas como terapia adjuvante da cirurgia para cadelas com carcinomas inflamatórios, metastáticos ou quando a excisão do tumor não foi completa. Esta terapêutica carece de estudos em medicina veterinária apesar de ter obtido resultados promissores em alguns estudos como forma de tratamento paliativo (Lana 2007; Johnston and Tobias 2018; Nosalova et al. 2024). De notar também a difícil aplicabilidade da técnica no contexto português.

Relativamente à terapia hormonal, os efeitos da OVH e a sua utilidade já foram abordados anteriormente. Deste modo, deve destacar-se como terapêutica hormonal sistémica o tamoxifeno, um inibidor seletivo dos RE, utilizado no cancro mamário em mulheres. Contudo, em medicina veterinária, um estudo mostrou que os efeitos secundários eram incompatíveis com a sua utilização, uma vez que, de 18 animais, 10 apresentaram efeitos secundários. Estes efeitos incluem inchaço vulvar, descargas vaginais, incontinência, infeção do trato urinário, piómetra e outros sinais de estro (Lana 2007; Vazquez et al. 2023; Nosalova et al. 2024).

Como referido anteriormente, os tumores mamários em cadela estão relacionados com um aumento da expressão das COX-2. Neste sentido, está descrito que o uso de inibidores das COX-2 apresenta um potencial terapêutico, inibindo a tumorigénese e proliferação, modelando a apoptose, reduzindo o potencial metastático e suprimindo o crescimento das células tumorais (Lana 2007; Vazquez et al. 2023; Nosalova et al. 2024). Um estudo mostrou que o uso de firocoxib aumenta o tempo de recidiva e sobrevivência (Arenas et al. 2016). Outro estudo verifica que o uso de piroxicam também aumenta o tempo de sobrevivência (de M Souza et al. 2009). Adicionalmente, Xu et al. (2021) demonstram que o uso de aspirina inibe a proliferação, migração e invasão de células tumorais, podendo ser útil como ferramenta para conter o processo de metastização (Xu et al. 2021).

A viroterapia oncolítica já é investigada há algumas décadas, estando hoje aprovados 2 vírus para o tratamento do cancro da mama em mulheres. Deste modo, decorrem estudos sobre a sua utilização para os tumores mamários em cadelas, sendo os mais estudados os *reovirus*, *myxoma virus* e *vaccinia*. Os resultados são promissores, contudo, carecem de mais estudos que permitam instituir estes vírus como meios terapêuticos em cães (Sánchez et al. 2018).

11. Prognóstico

Não existem estudos publicados relativamente ao prognóstico e ao estado clínico de cadelas com tumores mamários que não foram submetidas a qualquer tratamento, uma vez que quase todos os estudos com avaliação de prognóstico estão inseridos num contexto de extirpação cirúrgica (Misdorp 2002).

De um modo geral, o prognóstico para cadelas com tumores mamários benignos é bom. No caso dos tumores malignos, o prognóstico é variável e depende de vários fatores, como o tipo histológico de tumor, estadio aquando do diagnóstico, tamanho, estado reprodutivo da cadela e a presença de metástases (Fossum et al. 2019). Como referido anteriormente, tumores malignos estão associados a massas de maiores dimensões, sendo as medianas de sobrevivência, após excisão cirúrgica, 22 meses e 14 meses para massas de diâmetro inferior e superior a 3 cm, respetivamente, segundo Philibert et al. (2003). De acordo com este estudo, também a presença de metástases afeta negativamente o prognóstico, sendo a mediana de sobrevivência de 5 meses para cadelas que evidenciavam metastização e 28 meses para cadelas sem metástases. O tipo de tumor que apresenta menor mediana de sobrevivência é o carcinoma anaplásico, com 2.5 meses (Philibert et al. 2003). De acordo com o estadiamento TNM, a mediana de sobrevivência, após excisão cirúrgica, para tumores mamários com classificação IV e V é de 6 meses, sendo muito superior para graus mais precoces do desenvolvimento tumoral, chegando aos 24 meses após a remoção de tumores de grau I (Philibert et al. 2003; Chang et al. 2005).

Como referido anteriormente, também os biomarcadores têm valor prognóstico. Os índices de proliferação de Ki-67 são significativamente menores em tumores benignos em comparação com tumores malignos. Os valores altos deste biomarcador também estão associados à presença de metástases, tempos de sobrevivência baixos e tempos até recidiva também baixos (Zuccari et al. 2004). Para além deste, também as contagens altas das regiões organizadoras nucleolares argirofílicas (AgNORs) estão associadas a malignidade, assim como a um mau prognóstico (Bostock et al. 1992). A expressão dos RP está associada a sobrevivência de 1 ano após a excisão cirúrgica do tumor, segundo Chang et al. (2009). Deste modo, cadelas com tumores mamários que expressam RE e RP estão associadas a maiores taxas de sobrevivência, contrariamente a cadelas em que os tumores expressam apenas os RE (Chang et al. 2009).

III. Tumores mamários em cadela – um estudo retrospectivo

O tumor mamário é das neoplasias mais frequentes em cadelas inteiras, representando 50% a 70% de todos os tumores reportados (Dobson et al. 2011). Este é associado à exposição a hormonas como o estrogénio e a progesterona. O tratamento é maioritariamente cirúrgico, sendo o prognóstico bom para tumores mamários benignos. Para os tumores mamários malignos as medianas de tempo de sobrevivência variam de 14 a 22 meses após cirurgia de excisão tumoral (Philibert et al. 2003). Neste sentido, o diagnóstico precoce e o tratamento, por meio da cirurgia, são fundamentais para controlar esta doença.

1. Objetivos

Foi realizado um estudo retrospectivo de um grupo de cadelas submetidas a cirurgia para resolução de tumores mamários na CVMC do Exército Português, num período de 1 de janeiro de 2020 até 1 de março de 2024.

Os objetivos do presente estudo passam por:

- Caracterizar o grupo de indivíduos incluído quanto à raça, idade aquando do diagnóstico do tumor, estado reprodutivo das cadelas e classificação histológica do tumor de cada animal.
- Descrever a ocorrência de recidiva tumoral, presença de metástases e o tempo de sobrevivência do animal após cirurgia.
- Relacionar o caráter de malignidade com o prognóstico.
- Relacionar a técnica cirúrgica utilizada com o desfecho de cada animal.
- Comparar os resultados obtidos com a bibliografia atual.

Assim, este estudo permitirá dar a conhecer o estado da arte desta patologia, munindo os médicos veterinários de conhecimento de modo a promover um diagnóstico precoce e um tratamento mais eficiente.

2. Materiais e métodos

Este estudo corresponde a um estudo retrospectivo. Os critérios de inclusão utilizados são a o diagnóstico de tumor mamário e a realização de cirurgia com análise histopatológica concomitante das cadelas recebidas na CVMC durante o período de 1 de janeiro de 2020 e 1 de março de 2024. Algumas das cadelas em estudo foram acompanhadas diretamente durante o estágio curricular na CVMC. Foram incluídas cadelas independentemente das suas idades, raças e estados reprodutivos. Os dados utilizados foram obtidos a partir das fichas clínicas da CVMC e dos relatórios de

histopatologia elaborados pelo laboratório de análises DNAtech. Estes dados foram trabalhados e compilados numa base de dados que contém as idades, raças, análise histopatológica, metastização, recidivas e sobrevivência. Os dados e os gráficos resultantes dos mesmos foram trabalhados com recurso ao *software Microsoft® Excel Office 365*. Para avaliar a dependência de duas variáveis foi utilizado o teste exato de Fisher com recurso, também, ao *software Microsoft® Excel Office 365*. A mediana de sobrevivência do grupo de animais estudados assim como a percentagem de sobreviventes ao final de 2 anos foi definido com recurso a uma curva de Kaplan- Meier. Para este efeito recorreu-se ao *software SPSS® Statistics Standard Edition*. Os animais que se encontravam ainda vivos no final do período de estudo, assim como aqueles cuja morte não foi relacionada com a doença foram considerados censurados. Os eventos foram definidos como aqueles animais cuja morte ocorreu relacionada com a neoplasia mamárias (metástases).

3. Resultados

3.1. Caracterização do grupo de indivíduos

Neste estudo contabilizou-se um total de 23 cadelas que cumpriam os critérios de inclusão definidos. Do grupo de cadelas em estudo, 4 foram acompanhadas diretamente durante o estágio curricular na CVMC. A caracterização do grupo de indivíduos em estudo quanto ao género não se revelou importante, uma vez que todos são fêmeas.

3.1.1. Idade

A idade das cadelas com tumores mamários variou dos 4 aos 15 anos, não se verificando animais com idade inferior a 4 anos ou superior a 15 anos. Dentro deste leque de idades, existem animais em todos os anos intermédios, com a exceção dos 8 anos de idade. O maior número de casos verificou-se para a idade de 10 anos (5 cadelas; 21,7%). A média de idades dos animais em estudo foi de 9,95 anos, sendo os valores da moda e mediana de 10 anos. O desvio padrão foi de 3,40 e 95% dos animais observados estavam entre os 8 e os 11 anos de idade.

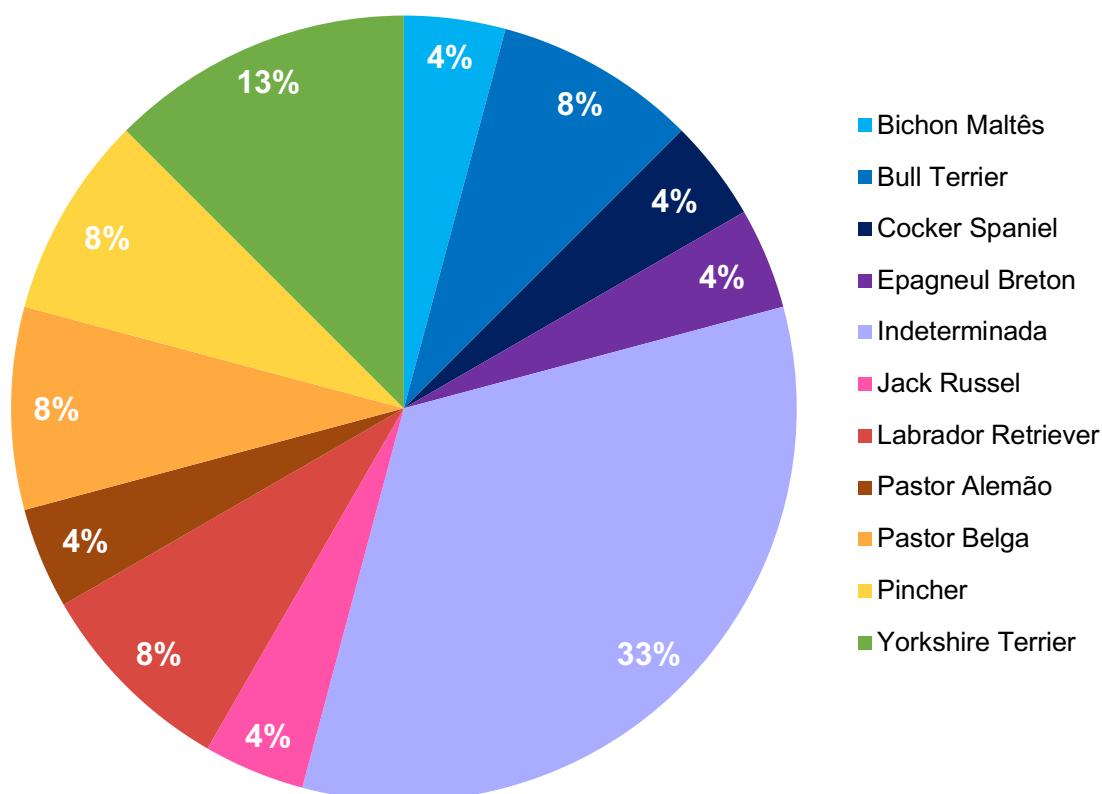
3.1.2. Distribuição das neoplasias benignas e malignas

Considerando o total de casos neste estudo, verificou-se que as neoplasias benignas e malignas correspondiam a 14 (61%) e 9 (39%), respetivamente. Constatou-se, assim, uma predominância das neoplasias benignas em relação às malignas. Quando feita a comparação entre as idades ao diagnóstico de neoplasias mamárias benignas e malignas, verificou-se que as neoplasias benignas estavam distribuídas dos 4 aos 15 anos de idade. No caso das malignas verificaram-se casos aos 7, 10, 11, 12 e 15 anos de idade. Para esta comparação verifica-se uma idade média de 9,64 anos para neoplasias benignas e 10,44 para neoplasias malignas. O teste exato de Fisher realizado não permitiu estabelecer uma relação entre a idade das cadelas e a presença de neoplasias mamárias benignas ou malignas para $p < 0,05$. Neste caso a variável idade foi dividida em dois grupos, idade inferior a 10 anos e idade igual ou superior a 10 anos.

3.1.3. Raça

Quando analisadas as raças dos animais em estudo, verifica-se que existem dois grupos principais: os animais de raça pura e os animais de raça indeterminada, representando, respetivamente, dois terços e um terço da amostra (Gráfico 1). Das raças puras identificadas, a mais frequentemente registada foi a *Yorkshire Terrier* (3 cadelas; 13%), seguida de *Bull Terrier* (2 cadelas; 8%), Pastor Belga (2 cadelas; 8%), *Pinscher* (2 cadelas; 8%) e *Labrador Retriever* (2 cadelas; 8%). De notar que as cadelas de raça indeterminada correspondem ao maior número de animais deste estudo (8 cadelas, 33%), em relação a qualquer raça pura individualmente considerada.

Gráfico 1. Distribuição das cadelas em estudo de acordo com a raça.



3.1.4. Estado reprodutivo

Relativamente ao estado reprodutivo, observam-se dois grupos, o de cadelas inteiras e o de cadelas submetidas a OVH prévia (Gráfico 2). A esmagadora maioria das cadelas eram inteiras à data da realização da mastectomia (19 cadelas; 83%). Por outro lado, 4 cadelas (17%) tinham sido submetidas a OVH, tendo as OVH sido realizadas em 2015, 2016, 2019. A data da realização da OVH de uma das cadelas não foi obtida, uma vez que, a cirurgia tinha sido realizada noutra clínica e não constava na ficha clínica.

Quando feita a comparação entre o estado reprodutivo das cadelas e os tumores mamários benignos e malignos (Gráfico 3), verificou-se que, das 4 cadelas que já tinham sido submetidas a OVH antes do diagnóstico de tumor mamário, 2 cadelas tiveram diagnóstico de tumor mamário benigno e as outras 2 o diagnóstico de tumor maligno. No caso das cadelas inteiras, verificou-se que 12 (63%) apresentavam tumor mamário benigno, e 7 (37%) apresentavam tumor maligno. Com significância estatística ($p < 0,05$), o teste exato de Fisher realizado não permitiu estabelecer uma relação entre o estado reprodutivo das cadelas e a presença de tumores mamários benignos ou malignos. Também não foi possível realizar o Teste exato de Fisher para avaliar a relação entre o estado reprodutivo e a presença de tumores mamários, uma vez que, todas as cadelas em estudo já têm tumores mamários.

Gráfico 2. Estado reprodutivo das cadelas em estudo.

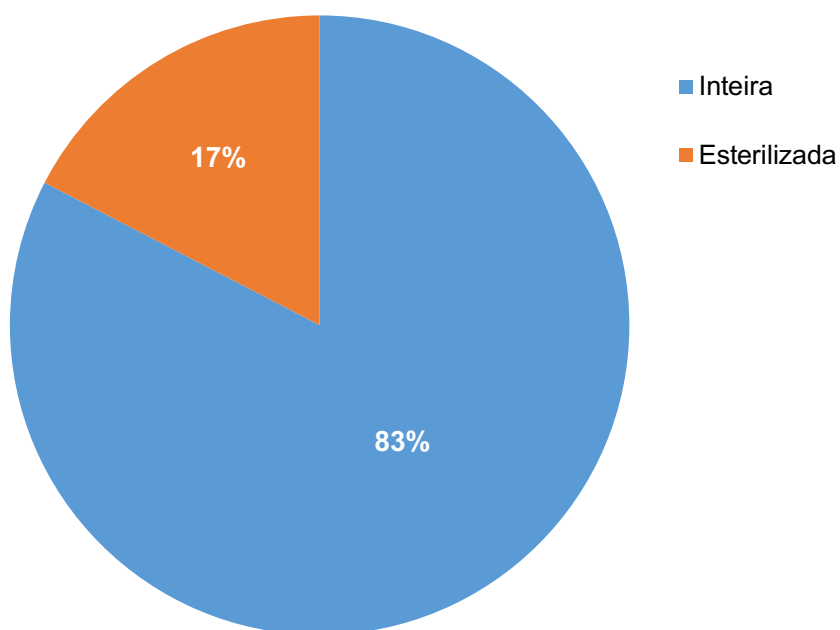
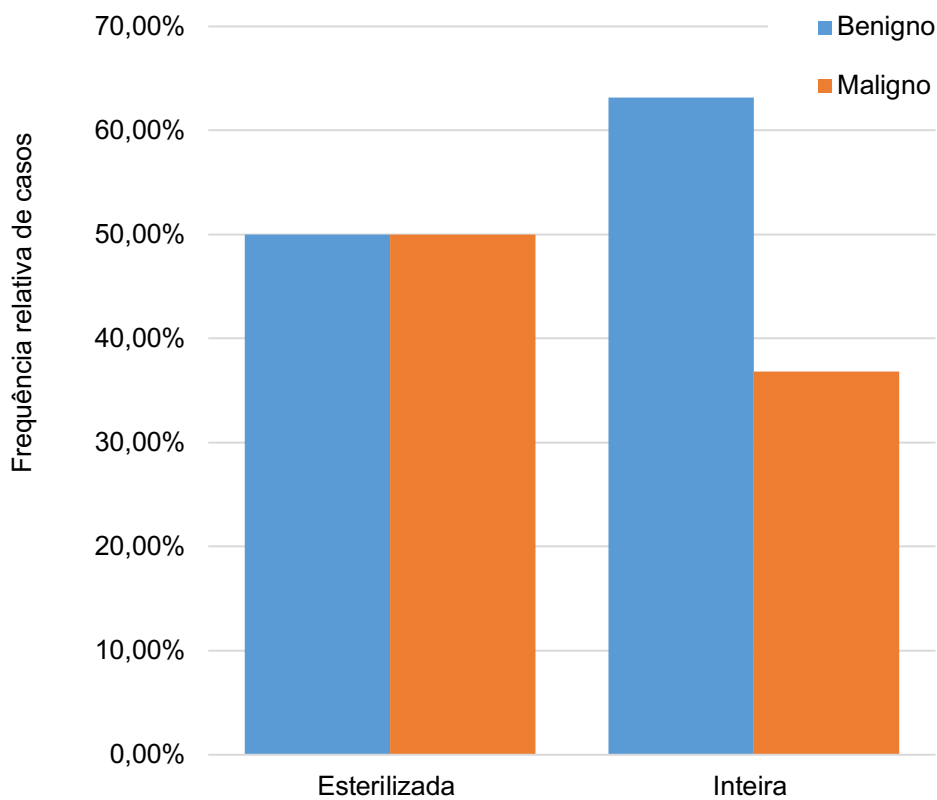


Gráfico 3. Distribuição dos tumores mamários benignos e malignos em função do estado reprodutivo.



3.1.5. Técnica cirúrgica

Houve 4 abordagens cirúrgicas diferentes utilizadas nas mastectomias deste estudo: mastectomia unilateral e mastectomia regional de 2, 3 e 4 glândulas mamárias. No total, registaram-se 7 (27%) mastectomias unilaterais, em que 2 (8%) foram da cadeia mamária direita e 5 (19%) da cadeia mamária esquerda. As mastectomias regionais foram realizadas em 19 (73%) casos sendo que 6 (23%) foram de 2 glândulas mamárias, 10 (38%) de 3 glândulas mamárias e 3 (12%) de 4 glândulas mamárias. É importante referir que o número total de mastectomias corresponde a 26, uma vez que, uma das cadelas realizou duas mastectomias unilaterais em tempos cirúrgicos diferentes; outra das cadelas fez uma mastectomia regional de 3 glândulas mamárias e uma mastectomia regional de 2 glândulas mamárias; e outra cadela fez uma mastectomia unilateral da cadeia esquerda e uma mastectomia regional de 4 glândulas mamárias posteriormente.

3.1.6. Metástases

Quanto à presença de metástases, em 2 (9%) cadelas não foram analisados os linfonodos. Deste modo 3 (13%) tinham metastização nos linfonodos regionais, enquanto 18 (78%) não apresentavam metastização. Quando feita a comparação entre a presença de metástases e os tumores benignos ou malignos, verifica-se que das 3 cadelas em que se observam metástases, todas têm tumores mamários malignos.

3.1.7. Classificação histopatológica

Os tumores mamários mais diagnosticados foram os adenomas mamários do tipo complexo e o carcinoma mamário, ambos com um número de casos contabilizados de 8 (30%) (Tabela 4). Dos carcinomas mamários, destaca-se o carcinoma tubular, em que se contabilizam 5 casos (19%), de vários graus de malignidade, sendo um deles compatível com carcinoma inflamatório. Quanto ao grau de malignidade, estes carcinomas tubulares distribuem-se do grau I ao grau III, com 2 casos (7,4%) de grau I, 1 caso (3,7%) de grau II e 2 casos (7,4%) de grau III. Dos tumores mamários benignos, para além dos adenomas, destacam-se 5 casos (19%) de tumor misto benigno. De notar também a presença de um tumor de pele, classificado como mastocitoma, em que se verifica a infiltração do estroma de vários lóbulos mamários. Quanto à presença de diferentes tipos de tumor mamário no mesmo animal, verificou-se que, uma cadela tinha um adenoma mamário do tipo complexo numa das glândulas mamárias e adenose da glândula mamária na outra. Uma das cadelas tinha um carcinoma mamário tubular de grau I, um adenoma mamário do tipo complexo e um tumor misto benigno, distribuídos

individualmente por 3 glândulas mamárias. Outra das cadelas tinha um adenoma mamário do tipo complexo numa glândula mamária e um carcinoma mamário tubular de grau III noutra. O facto de algumas cadelas apresentarem neoplasias de diferentes classificações, leva a que as frequências relativas apresentadas na tabela 4 não estejam de acordo com as descritas no capítulo 3.1.2, uma vez que para esse capítulo foi considerado que cadelas com neoplasias benignas e malignas, concomitantemente, seriam inseridas na classe de cadelas com neoplasias malignas.

Tabela 4. Distribuição das frequências absolutas e relativas das classificações histopatológicas das neofomações mamárias das cadelas em estudo.

Classificação histopatológica	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
Ectasia ductal quística	2	7,4
Adenose da glândula mamária	1	3,7
Tumor misto benigno	5	18,5
Adenoma mamário do tipo complexo	8	29,6
Fibroadenoma mamário	1	3,7
Adenoma papilar intraductal	1	3,7
Carcinoma mamário do tipo complexo	1	3,7
Carcinoma mamário papilar intraductal	1	3,7
Carcinoma mamário do tipo simples sólido	1	3,7
Carcinoma mamário tubular	4	14,8
Carcinoma mamário tubulo-papilar	1	3,7
Tumor de pele (Mastocitoma)	1	3,7

3.1.8. Recidivas

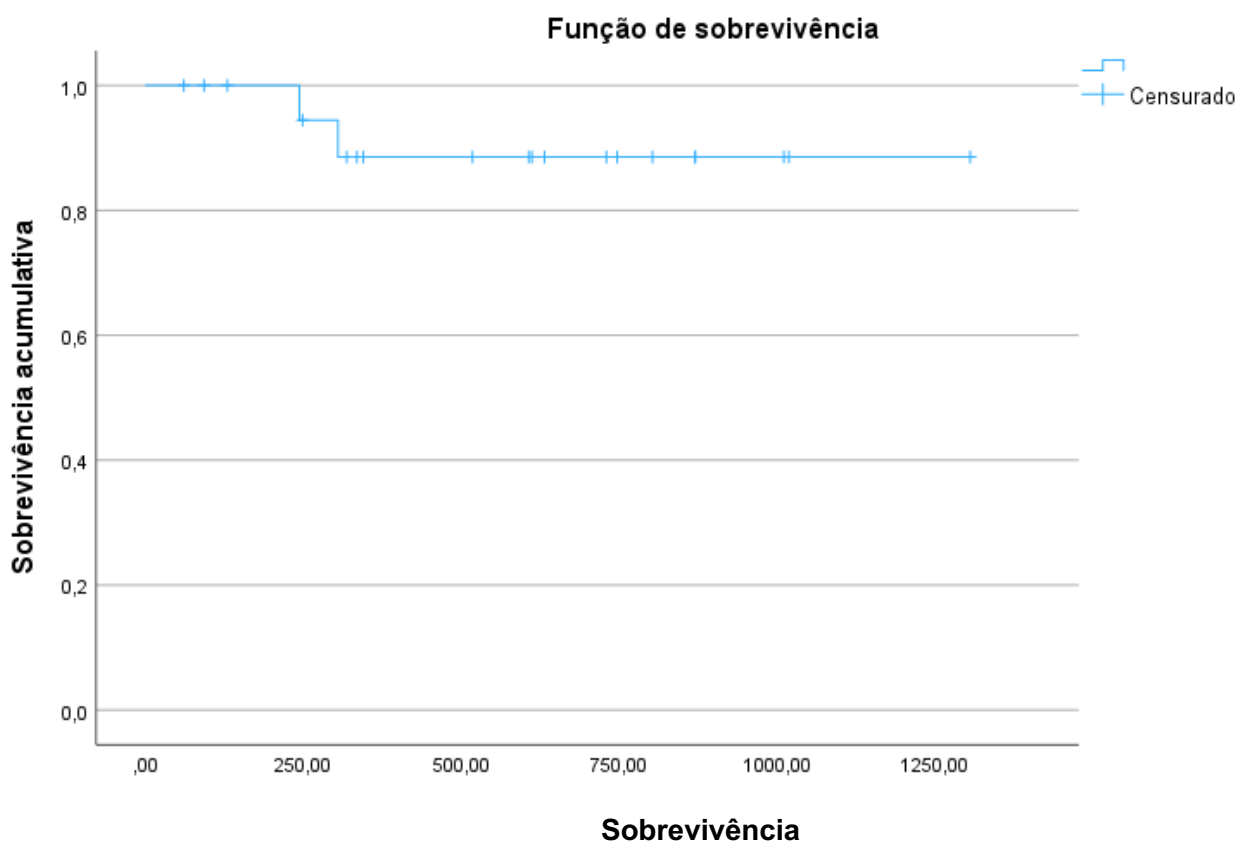
Relativamente às recidivas, verificou-se que 18 (86%) das cadelas não apresentaram recidivas, ao passo que 3 (14%) cadelas apresentaram recidivas do tumor mamário inicialmente diagnosticado. As recidivas manifestaram-se passados 6, 12 e 24 meses após a mastectomia ter sido realizada, tendo aparecido sob a forma de tumores mamários nas glândulas mamárias contralaterais em dois casos e num caso com dispersão da massa para a cavidade abdominal. De notar que, nesta amostragem, apenas se encontram 21 das 23 cadelas inicialmente em estudo, uma vez que foi impossível estabelecer contacto com dois tutores e estes dois animais em questão deixaram de ser seguidos na CVMC após a cirurgia. Quando feita a comparação entre as recidivas e a presença de tumores mamários benignos ou malignos, verificou-se que, de 13 casos de tumores mamários benignos, apenas um recidivou, enquanto que, para os 8 tumores mamários malignos, 2 casos apresentaram recidivas. Assim, a distribuição é de 8% e 25% de tumores mamários benignos e malignos que apresentaram recidivas, respetivamente.

3.1.9. Sobrevivência

Em relação à sobrevivência das cadelas, verificou-se que, à data da realização deste estudo, 15 (71%) cadelas se encontram saudáveis, 5 (24%) foram eutanasiadas e 1 (5%) cadela faleceu por causas naturais. As 5 cadelas foram eutanasiadas passados 2, 8, 10, 11 e 24 meses após a realização da mastectomia, respetivamente. A cadela que faleceu de forma natural, faleceu 19 meses após a realização da mastectomia. Destas cadelas, uma foi eutanasiada por rotura de uma massa esplénica, e outra por episódio prolongado de anorexia e vômito com alterações hepáticas à ecografia abdominal. Uma das cadelas foi eutanasiada com 17 anos apresentando incapacidade de locomoção e dor articular. O motivo da eutanásia das restantes cadelas está relacionado com o tumor mamário, destacando-se a cadela que teve dispersão da massa na cavidade abdominal e a cadela que tinha carcinoma mamário compatível com carcinoma inflamatório. A cadela que faleceu de forma natural não apresentava sinais relevantes antes do falecimento, pelo que os donos não quiseram investigar a causa da morte. De notar, novamente, que esta amostragem está feita para 21 cadelas pelos motivos elencados no capítulo anterior. Quando feita a comparação entre o estado de sobrevivência e a presença de recidivas, verificou-se que do total de 18 cadelas sem recidivas, 4 (22%) foram eutanasiadas, enquanto 14 (78%) permanecem saudáveis.

Relativamente aos 3 animais com recidivas, verifica-se que 1 cadela foi eutanasiada, outra faleceu e outra permanece saudável. Uma das cadelas foi eutanasiada pela dispersão da massa na cavidade abdominal, a cadela que faleceu não apresentava sinais à data do falecimento. Quando comparado o estado de sobrevivência em função dos tumores mamários benignos e malignos, verificou-se que dos animais com tumores benignos, 3 (23%) foram eutanasiados e 10 (77%) permanecem saudáveis. No que diz respeito aos animais com tumores mamários malignos, verificou-se que 2 (25%) foram eutanasiados, 1 (13%) faleceu de forma natural e os 5 (63%) restantes permanecem saudáveis. A análise de sobrevivência também foi feita, tendo-se obtido uma curva de Kaplan- Meier (Gráfico 4).

Gráfico 4 – gráfico de sobrevivência de 21 cadelas com tumores mamários submetidas a cirurgia.



4. Discussão

O estudo epidemiológico realizado teve como objetivo caracterizar o grupo de indivíduos incluído quanto à idade, estado reprodutivo, classificação histológica dos tumores, ocorrência de recidivas, presença de metástases, tempo de sobrevivência após cirurgia e relação entre o caráter de malignidade e o prognóstico. Esta análise incidiu em 23 cadelas, nas quais foi realizado um total de 26 mastectomias.

Caracterização da população com tumores mamários

Na caracterização da população com tumores mamários e em relação à idade a faixa etária das cadelas inseridas no presente estudo variou dos 4 aos 15 anos de idade. A média de idades foi de 9,95 anos, a mediana e moda foram de 10 anos. A avaliação etária destas cadelas permitiu também determinar o intervalo de confiança (95%) para a população com tumores mamários de 8,48 a 11,42 anos. Segundo Kurzman and Gilbertson (1986) a idade média de aparecimento de tumores mamários em cadelas é entre os 9 e os 10 anos, verificando-se casos dos 2 aos 16 anos, estando os valores obtidos no presente estudo de acordo com o indicado pelo autor. Quando se observam as idades de aparecimento dos tumores mamários benignos e malignos, está descrito por Sorenmo et al. (2009) que a idade média de aparecimento é de 8,5 e 9,5 para tumores mamários benignos e malignos, respetivamente. No presente estudo a média de idades de aparecimento foi de 9,64 anos para os tumores benignos e 10,44 anos para os tumores malignos. Apesar de diferentes, estes valores obtidos não divergem muito dos descritos na revisão bibliográfica, permitindo, também confirmar que os tumores mamários benignos têm um aparecimento ligeiramente mais precoce que os malignos. Alenza et al. (2000) descrevem que os tumores mamários malignos em cadela são raros até aos 5 anos de idade, afirmação essa que se verifica no presente estudo, uma vez que, a cadela mais jovem a ter um tumor mamário maligno tinha 7 anos de idade. Quando realizado o Teste exato de Fisher, observou-se que não havia uma relação de dependência entre as idades das cadelas e a presença de tumores mamários benignos ou malignos para $p < 0,05$, quando divididas as idades entre um grupo de idade inferior a 10 anos e outro de idade igual ou superior a 10 anos. Este resultado pode dever-se ao facto da amostra populacional em estudo não ser suficientemente significativa.

Quando analisadas as raças dos animais em estudo, verificou-se uma predominância das cadelas de raça indeterminada (8 cadelas, 33%), face às cadelas de raças puras. Está descrito por Misdorp (2002) que existe uma maior predisposição para as raças puras, justificada pela elevada consanguinidade, explicada por Egenvall et al.

(2005). No presente estudo, apesar do grupo mais expressivo ser o de cadelas de raça indeterminada, verifica-se que, quando divididas entre cadelas de raça indeterminada e cadelas de raça pura, as segundas são predominantes (15 cadelas, 66,6%). Quando se observam as raças mais predispostas descritas por Egenvall et al. (2005) e Euler (2016), verifica-se a presença de *Yorkshire Terrier* (3 cadelas, 12,5%), *Cocker Spaniel* (1 cadela, 4%) e Pastor Alemão (1 cadela, 4%).

Em relação ao estado reprodutivo está descrito por Rao et al. (2009), que a promoção do crescimento do tecido mamário, sustentada pelas hormonas ováricas, aumenta a probabilidade de aparecimento de tumores mamários. Neste sentido, diversos autores descrevem que a realização de OVH é a melhor estratégia preventiva para o aparecimento de tumores mamários (Sorenmo et al. 2000; Misdorp 2002; Lana 2007; Dobson et al. 2011). Por outro lado, Beauvais et al. (2012) afirmam que as conclusões sobre o efeito preventivo da OVH sobre os tumores mamários, retiradas dos estudos anteriores, não apresentam evidência suficiente para se poder concluir que a OVH corresponde ao melhor método preventivo. Analisando as cadelas em estudo, verificou-se que, à data de aparecimento do tumor, 4 cadelas (17%) tinham sido submetidas a OVH, encontrando-se as restantes 19 (83%) inteiras. Com significância estatística ($p < 0,05$), o teste exato de Fisher realizado não permitiu estabelecer uma relação entre o estado reprodutivo das cadelas e a presença de tumores mamários benignos ou malignos. Este resultado pode dever-se ao facto da amostra populacional em estudo não ser suficientemente expressiva. Já quando se relaciona a presença de tumor e o estado reprodutivo, o teste exato de Fisher não pode ser realizado, uma vez que, a presença de tumor mamário resolvido cirurgicamente era um critério de inclusão no estudo.

Relativamente à classificação histopatológica, os tumores mamários mais diagnosticados são os malignos, contabilizando-se 56% dos casos, de acordo com Ariyaratna et al. (2022). Durante a realização de um estudo, estes autores verificaram que os subtipos histológicos de neoplasias mamárias mais frequentes eram o carcinoma simples, complexo e ductal, para as malignas, enquanto o tumor misto benigno e o adenoma complexo foram as neoplasias benignas mais frequentes (Ariyaratna et al. 2022). No entanto, verificou-se uma predominância de tumores benignos (14 cadelas, 61%), sobre os tumores malignos (9 cadelas 39%). Estes resultados podem ser explicados pela amostra populacional em estudo não ser suficientemente significativa. Outra explicação para estes resultados pode ser a predisposição para intervir precocemente em lesões iniciais, uma vez que, como defendido por Sorenmo et al. (2009), os tumores mamários malignos desenvolvem-se de lesões pré-existentes em tumores mamários benignos. Dos tumores benignos, o mais frequente foi o adenoma

mamário do tipo complexo (8 cadelas, 30%) e o tumor misto benigno (5 cadelas, 19%). No caso dos tumores malignos, o mais frequente foi o carcinoma (8 cadelas, 30%), de onde se destaca o carcinoma tubular (5 cadelas, 19%), com graus de malignidade diferentes. Neste sentido, verifica-se que alguns dos tipos de tumor mais frequentes neste estudo estão em linha com o descrito na literatura, como o caso do tumor misto benigno e dos vários tipos de carcinoma, mas não do adenoma mamário do tipo complexo. Estas divergências podem explicar-se pelo facto da amostra populacional em estudo não ser suficientemente significativa. Quanto à presença de diferentes tipos de tumor mamário no mesmo animal, verificou-se a presença de massas histologicamente diferentes em 3 cadelas. Estes resultados reforçam a recomendação feita por Lana (2007), Johnston and Tobias (2018) e Fossum et al. (2019), de que no caso da presença de múltiplas massas, é importante que todas sejam removidas e analisadas, uma vez que diferentes massas podem corresponder a classificações histológicas diferentes apesar de serem retiradas do mesmo animal.

Quanto à metastização, não se verifica a presença de massas pulmonares, uma vez que, para as cadelas com metastização pulmonar a cirurgia não foi realizada, pelo que, não entraram no estudo. Relativamente à metastização nos linfonodos regionais, verificou-se que 3 cadelas (13%) apresentavam metastização, ao passo que 18 cadelas (78%) não apresentavam. Sobrando 2 cadelas (9%) em que a análise histopatológica não conseguiu observar os linfonodos regionais. Todas as cadelas que apresentaram metástases tinham neoplasias malignas, sendo que uma tinha carcinoma de grau III, compatível com carcinoma inflamatório, outra tinha um carcinoma tubular de grau III, e por fim, uma tinha um mastocitoma cutâneo com invasão do tecido mamário. Estes resultados estão de acordo com o descrito por Sorenmo (2003), que diz que todos os tumores malignos têm potencial metastático, dependendo do tipo e classificação histológica.

As cadelas que apresentaram recidivas após mastectomia representam apenas 3 (14%) das cadelas em estudo, enquanto 18 (86%) não apresentaram recidivas à data da realização deste estudo. De notar que a amostra para esta variável conta apenas com 21 cadelas, dada a impossibilidade de estabelecer contacto com os tutores das duas cadelas restantes. Das cadelas que apresentaram recidivas, uma tinha um adenoma mamário do tipo complexo, outra tinha um carcinoma mamário tubular de grau II, enquanto que a última tinha um carcinoma mamário tubular de grau I. De notar que estas cadelas realizaram apenas mastectomias regionais. Deste modo, os resultados apresentados corroboram a metodologia apresentada por Lana (2007), em que aquando do debate sobre a agressividade da técnica cirúrgica, os defensores de uma técnica mais radical afirmam que esta tem uma maior probabilidade de remover todo o tumor,

diminuindo os riscos de recidiva. Também Stratmann et al. (2008) estudaram estas teorias, chegando à conclusão de que, no seu estudo, 57 cadelas não teriam de ser submetidas a uma segunda cirurgia se tivessem optado por uma técnica cirúrgica mais radical. Neste sentido, Misdorp and Hart (1979) recomendam a mastectomia radical como melhor terapêutica cirúrgica, tal como Ferguson (1985) que recomenda a mastectomia radical quando há mais de um tumor mamário quer numa cadeia mamária ou em duas. Por outro lado, Gilbertson et al. (1983) defendem que a técnica cirúrgica deve ser mais conservadora, de modo a não submeter as cadelas a cirurgias muito agressivas. À luz dos resultados apresentados, verifica-se que animais submetidos a técnicas cirúrgicas mais radicais não apresentaram recidivas. Contudo, esta teoria não pode ser completamente aceite com os resultados deste estudo, uma vez que, para alguns animais passou muito pouco tempo desde a realização da mastectomia até à data da realização deste estudo.

Relativamente à sobrevivência das cadelas após a realização da mastectomia, verificou-se que, à data da realização deste estudo, 15 (71%) das cadelas se encontram saudáveis, 5 (24%) foram eutanasiadas e 1 (5%) faleceu por causas naturais. De notar que nesta amostra voltamos a ter apenas 21 cadelas, dada a impossibilidade de estabelecer o contacto com os tutores. As eutanásias decorreram passados 2, 8, 10, 11 e 24 meses após a mastectomia, a cadela que faleceu de causas naturais, faleceu passados 19 meses. As cadelas que foram eutanasiadas tinham, adenoma mamário do tipo complexo, um carcinoma de grau III do tipo inflamatório, uma ectasia ductal quística, um fibroadenoma mamário e um carcinoma tubular de grau II. A cadela que faleceu tinha um carcinoma mamário tubular de grau I. Relacionando estes dados com os dados sobre as recidivas, verifica-se que uma foi eutanasiada, outra faleceu e a outra encontra-se saudável. Esta cadela que se encontra saudável tinha um adenoma mamário do tipo complexo e foi submetida a nova mastectomia. Está descrito por Fossum et al. (2019), que para tumores mamários benignos o prognóstico é, de um modo geral, bom. Enquanto que no caso dos tumores mamários malignos o prognóstico é variável. De acordo com os resultados deste estudo, observa-se que das 6 cadelas que pereceram, 3 tinham tumores mamários benignos. Este facto pode ser explicado pela idade avançada das mesmas, que tinham 9, 14 e 15 anos de idade. As cadelas com tumores mamários malignos, pereceram passados 8, 10 e 19 meses após a cirurgia. Está descrito por Philibert et al. (2003), que as medianas de sobrevivência, para tumores mamários malignos, após a excisão cirúrgica se situam entre os 14 e os 22 meses, consoante o diâmetro das massas. Neste sentido, verifica-se um desvio quanto ao descrito na literatura relativamente à mediana de sobrevivência após excisão tumoral para tumores mamários malignos. No que diz respeito à causa da morte verificou-se

que apenas 2 cadelas tiveram uma relação direta com a neoplasia, mais concretamente, a dispersão da massa para a cavidade abdominal e o caso da cadela com tumor mamário maligno compatível com carcinoma inflamatório. As restantes faleceram de causas sem relação aparente com o tumor mamário, não sendo possível confirmar com exatidão esta afirmação pelo facto de não ter sido feita uma investigação rigorosa das causas que levaram ao seu falecimento.

5. Limitações do estudo

O presente estudo teve várias condicionantes e limitações do estudo, nomeadamente a amostra populacional de reduzidas dimensões. Também o estudo da incidência de tumores mamários em raças puras, foi condicionado, uma vez que, muitas cadelas presentes neste estudo eram de raça indeterminada. Deste modo, não foi possível estabelecer um paralelismo real com os estudos publicados no que concerne a predisposição racial. Sendo um estudo retrospectivo outra das condicionantes, materializou-se na impossibilidade de fazer o acompanhamento clínico após a realização da mastectomia e avaliar, assim, o *desfecho* da cirurgia. Isto deve-se ao facto de alguns animais terem recorrido à CVMC apenas para a realização do diagnóstico, cirurgia e para o acompanhamento imediato da recuperação pós-cirúrgica, recorrendo mais tarde às clínicas onde já eram acompanhados. Neste sentido, o acompanhamento do estado de saúde e a presença de recidivas de alguns animais foi feito através do contacto com os tutores destas cadelas. Para além desta condicionante, o tempo que decorreu desde a cirurgia até à realização deste estudo não permitiu avaliar de forma mais rigorosa a evolução das cadelas relativamente às recidivas e estado de sobrevivência. A falta de informações clínicas detalhadas de algumas cadelas também dificultou a análise e elaboração da base de dados, em grande parte pelos tutores com quem não foi possível estabelecer o contacto. Por fim, o facto da população não ser controlada também dificulta a avaliação estatística deste estudo, uma vez que, algumas correlações com os estudos publicados não se observaram.

6. Conclusões

O presente estudo retrospectivo permitiu observar de forma retrospectiva uma série de casos de neoplasias mamárias em cadelas trazendo um tema muito frequente na prática clínica e reflexo de um interesse pessoal pela cirurgia. Os resultados obtidos foram ao encontro da literatura consultada em particular no que diz respeito à mediana de sobrevivência obtida nesta série de casos permitindo concluir que as práticas terapêuticas aplicadas no centro de atendimento médico-veterinário onde o estudo decorreu assemelham-se às realizadas em outros centros médico veterinários que serviram de base para os estudos publicados até ao momento.

Seria interessante realizar um estudo mais amplo envolvendo uma amostra representativa de centros médico-veterinários em Portugal de forma a compreender se as abordagens terapêuticas cirúrgicas para neoplasias de mama são homogêneas e vão ao encontro da literatura existente.

Por fim, a componente prática deste estágio curricular e extracurricular revelou-se muito enriquecedora, não só pelos conhecimentos teóricos e práticos adquiridos, mas também, pela aprendizagem de inúmeras competências (*soft skills*) resultantes, também, da convivência com médicos veterinários e militares muito experientes. Assim, o autor perspetiva uma visão muito positiva da sua vida profissional futura, com um sentimento de que teve a melhor formação possível.

7. Referências bibliográficas

Abdelmegeed S, Mohammed S. 2018 Apr 2. Canine mammary tumors as a model for human disease (Review). *Oncol Lett*. doi:10.3892/ol.2018.8411.

Alenza DP, Rutteman GR, Peña L, Beynen AC, Cuesta P. 1998. Relation between Habitual Diet and Canine Mammary Tumors in a Case-Control Study. *J Vet Intern Med*. 12(3):132–139. doi:10.1111/j.1939-1676.1998.tb02108.x.

Alenza MDP, Pena L, Castillo N del, Nieto AI. 2000. Factors influencing the incidence and prognosis of canine mammary tumours. *Journal of Small Animal Practice*. 41(7):287–291. doi:10.1111/j.1748-5827.2000.tb03203.x.

Alenza MDP, Tabanera E, Peña L. 2001. Inflammatory mammary carcinoma in dogs: 33 cases (1995–1999). *J Am Vet Med Assoc*. 219(8):1110–1114. doi:10.2460/javma.2001.219.1110.

Araújo MR, Campos LC, Damasceno KA, Gamba CO, Ferreira E, Cassali GD. 2016. HER-2, EGFR, Cox-2 and Ki67 expression in lymph node metastasis of canine mammary carcinomas: Association with clinical-pathological parameters and overall survival. *Res Vet Sci*. 106:121–130. doi:10.1016/j.rvsc.2016.03.020.

Arenas C, Peña L, Granados-Soler JL, Pérez-Alenza MD. 2016. Adjuvant therapy for highly malignant canine mammary tumours: Cox-2 inhibitor versus chemotherapy: a case–control prospective study. *Veterinary Record*. 179(5):125–125. doi:10.1136/vr.103398.

Ariyaratna H, Aberdein D, Thomson N, Gibson I, Munday J. 2022. Canine mammary gland disease in New Zealand: a review of samples from 797 dogs. *N Z Vet J*. 70(2):95–100. doi:10.1080/00480169.2021.2004953.

Beauvais W, Cardwell JM, Brodbelt DC. 2012. The effect of neutering on the risk of mammary tumours in dogs—a systematic review. *British Small Animal Veterinary Association Journal of Small Animal Practice*. 53:314–322. doi:10.1111/j.1748-5827.2012.01220.x. <https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions>.

Ben-Jonathan N, Mershon JL, Allen DL, Steinmetz RW. 1996. Extrapituitary Prolactin: Distribution, Regulation, Functions, and Clinical Aspects*. *Endocr Rev*. 17(6):639–669. doi:10.1210/edrv-17-6-639.

Bloom HJ, Richardson WW. 1957. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer*. 11(3):359–77. doi:10.1038/bjc.1957.43.

Borge KS, Børresen-Dale AL, Lingaas F. 2011. Identification of genetic variation in 11 candidate genes of canine mammary tumour. *Vet Comp Oncol*. 9(4):241–250. doi:10.1111/j.1476-5829.2010.00250.x.

Bostock DE, Moriarty J, Crocker J. 1992. Correlation between Histologic Diagnosis Mean Nucleolar Organizer Region Count and Prognosis in Canine Mammary Tumors. *Vet Pathol.* 29(5):381–385. doi:10.1177/030098589202900502.

Burrai GP, Baldassarre V, Brunetti B, Iussich S, Maniscalco L, Mariotti F, Sfacteria A, Cocumelli C, Grieco V, Millanta F, et al. 2022. Canine and feline in situ mammary carcinoma: A comparative review. *Vet Pathol.* 59(6):894–902. doi:10.1177/03009858221105060.

Carvalho MI, Guimarães MJ, Pires I, Prada J, Silva-Carvalho R, Lopes C, Queiroga FL. 2013. EGFR and microvessel density in canine malignant mammary tumours. *Res Vet Sci.* 95(3):1094–1099. doi:10.1016/j.rvsc.2013.09.003.

Cassali GD. 2013. Comparative mammary oncology: canine model. *BMC Proc.* 7(S2):K6. doi:10.1186/1753-6561-7-S2-K6.

Chang C-C, Tsai M-H, Liao J-W, Chan JP-W, Wong M-L, Chang S-C. 2009. Evaluation of hormone receptor expression for use in predicting survival of female dogs with malignant mammary gland tumors. *J Am Vet Med Assoc.* 235(4):391–396. doi:10.2460/javma.235.4.391.

Chang S-C, Chang C-C, Chang T-J, Wong M-L. 2005. Prognostic factors associated with survival two years after surgery in dogs with malignant mammary tumors: 79 cases (1998–2002). *J Am Vet Med Assoc.* 227(10):1625–1629. doi:10.2460/javma.2005.227.1625.

Concannon PW. 2011. Reproductive cycles of the domestic bitch. *Anim Reprod Sci.* 124(3–4):200–210. doi:10.1016/j.anireprosci.2010.08.028.

Denkert C, Winzer K-J, Hauptmann S. 2004. Prognostic Impact of Cyclooxygenase-2 in Breast Cancer. *Clin Breast Cancer.* 4(6):428–433. doi:10.3816/CBC.2004.n.006.

Dobson JM, Lascelles BDX, British Small Animal Veterinary Association. 2011. *BSAVA manual of canine and feline oncology.* British Small Animal Veterinary Association.

Dominguez PA, Dervisis NG, Cadile CD, Sarbu L, Kitchell BE. 2009. Combined Gemcitabine and Carboplatin Therapy for Carcinomas in Dogs. *J Vet Intern Med.* 23(1):130–137. doi:10.1111/j.1939-1676.2008.0248.x.

Dyce KM, Sack WO, Wensing CJG. 2010. The Abdomen of the Dog and Cat. In: Dyce KM, Sack WO, Wensing CJG, editors. *TEXTBOOK OF VETERINARY ANATOMY.* 4th ed. St Louis MO: Elsevier Inc. p. 434–453.

Egenvall A, Bonnett BN, Öhagen P, Olson P, Hedhammar Å, Euler H von. 2005. Incidence of and survival after mammary tumors in a population of over 80,000 insured

female dogs in Sweden from 1995 to 2002. *Prev Vet Med.* 69(1–2):109–127. doi:10.1016/j.prevetmed.2005.01.014.

Euler H von. 2016. Tumours of the mammary glands . In: Dobson J, Lascelles BD, editors. *BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology.* 3a. Quedgeley: British small animal veterinary association . p. 237–247.

Evans HE, Lahunta A de. 2013. The Urogenital System. In: Evans HE, Lahunta A de, editors. *Miller's Anatomy of the Dog.* 4th ed. St. Louis (MS): Elsevier Inc.

Feliciano MAR, Uscategui RAR, Maronezi MC, Simões APR, Silva P, Gasser B, Pavan L, Carvalho CF, Canola JC, Vicente WRR. 2017. Ultrasonography methods for predicting malignancy in canine mammary tumors. *PLoS One.* 12(5):e0178143. doi:10.1371/journal.pone.0178143.

Ferguson HR. 1985. Canine Mammary Gland Tumors. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice.* 15(3):501–511. doi:10.1016/S0195-5616(85)50053-4.

Fossum TW, Cho J, Dewey C, Hayashi K, Huntingford J, MacPhail C, Quandt J, Radlinsky M, Schulz K, Willard; Michael, et al. 2019. *Small Animal Surgery.* 5th ed. Philadelphia: Elsevier.

Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. 2000. Prolactin: Structure, Function, and Regulation of Secretion. *Physiol Rev.* 80(4):1523–1631. doi:10.1152/physrev.2000.80.4.1523.

Gama A, Gärtner F, Alves A, Schmitt F. 2009. Immunohistochemical expression of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) in canine mammary tissues. *Res Vet Sci.* 87(3):432–437. doi:10.1016/j.rvsc.2009.04.016.

Gilbertson SR, Kurzman ID, Zachrau RE, Hurvitz AI, Black MM. 1983. Canine Mammary Epithelial Neoplasms: Biologic Implications of Morphologic Characteristics Assessed in 232 Dogs. *Vet Pathol.* 20(2):127–142. doi:10.1177/030098588302000201.

Goldschmidt M, Peña L, Rasotto R, Zappulli V. 2011. Classification and Grading of Canine Mammary Tumors. *Vet Pathol.* 48(1):117–131. doi:10.1177/0300985810393258.

Hörnfeldt MB, Mortensen JK. 2023. Surgical dose and the clinical outcome in the treatment of mammary gland tumours in female dogs: a literature review. *Acta Vet Scand.* 65(1):12. doi:10.1186/s13028-023-00674-1.

Johnston S, Tobias K. 2018. *Veterinary surgery: small animal.* 2nd ed. Missouri: Elsevier.

Karayannopoulou M, Kaldrymidou E, Constantinidis TC, Dessiris A. 2001. Adjuvant Post-operative Chemotherapy in Bitches with Mammary Cancer. *Journal of Veterinary Medicine Series A.* 48(2):85–96. doi:10.1046/j.1439-0442.2001.00336.x.

Kaszak I, Ruszczak A, Kanafa S, Kacprzak K, Król M, Jurka P. 2018. Current biomarkers of canine mammary tumors. *Acta Vet Scand.* 60(1):66. doi:10.1186/s13028-018-0417-1.

Kaszak I, Witkowska-Piłaszewicz O, Domrazek K, Jurka P. 2022. The Novel Diagnostic Techniques and Biomarkers of Canine Mammary Tumors. *Vet Sci.* 9(10):526. doi:10.3390/vetsci9100526.

Kooistra HS, Okkens AC. 2002. Secretion of growth hormone and prolactin during progression of the luteal phase in healthy dogs: a review. *Mol Cell Endocrinol.* 197(1–2):167–172. doi:10.1016/S0303-7207(02)00271-X.

Kristiansen VM, Peña L, Díez Córdova L, Illera JC, Skjerve E, Breen AM, Cofone MA, Langeland M, Teige J, Goldschmidt M, et al. 2016. Effect of Ovariohysterectomy at the Time of Tumor Removal in Dogs with Mammary Carcinomas: A Randomized Controlled Trial. *J Vet Intern Med.* 30(1):230–241. doi:10.1111/jvim.13812.

Kuppusamy K, Rajan A, Warriar A, Nadhan R, Patra D, Srinivas P. 2019. Cytological Grading of Breast Tumors—The Human and Canine Perspective. *Front Vet Sci.* 6. doi:10.3389/fvets.2019.00283.

Kurzman ID, Gilbertson SR. 1986. Prognostic factors in canine mammary tumors. *Semin Vet Med Surg Small Anim.* 1(1):25–32.

Lana S. 2007. Tumors of the Mammary Gland. In: *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology.* Elsevier. p. 619–636.

Lantinga-Van Leeuwen IS, Van Garderen E, Rutteman GR, Mol JA. 2000. Cloning and cellular localization of the canine progesterone receptor: co-localization with growth hormone in the mammary gland. www.elsevier.com/locate/jsbmb.

Lavalle GE, Bertagnolli AC, Tavares WLF, Cassali GD. 2009. Cox-2 Expression in Canine Mammary Carcinomas. *Vet Pathol.* 46(6):1275–1280. doi:10.1354/vp.08-VP-0226-C-FL.

de M Souza CH, Toledo-Piza E, Amorin R, Barboza A, Tobias KM. 2009. Inflammatory mammary carcinoma in 12 dogs: clinical features, cyclooxygenase-2 expression, and response to piroxicam treatment. *Can Vet J.* 50(5):506–10.

Merlo DF, Rossi L, Pellegrino C, Ceppi M, Cardellino U, Capurro C, Ratto A, Sambucco PL, Sestito V, Tanara G, et al. 2008. Cancer incidence in pet dogs: Findings of the animal tumor registry of Genoa, Italy. *J Vet Intern Med.* 22(4):976–984. doi:10.1111/j.1939-1676.2008.0133.x.

Millanta F, Calandrella M, Bari G, Niccolini M, Vannozzi I, Poli A. 2005. Comparison of steroid receptor expression in normal, dysplastic, and neoplastic canine and feline mammary tissues. *Res Vet Sci.* 79(3):225–232. doi:10.1016/j.rvsc.2005.02.002.

Millanta F, Citi S, Della Santa D, Porciani M, Poli A. 2006. COX-2 expression in canine and feline invasive mammary carcinomas: correlation with clinicopathological features and prognostic molecular markers. *Breast Cancer Res Treat.* 98(1):115–120. doi:10.1007/s10549-005-9138-z.

Misdorp W. 1988. Canine mammary tumours: Protective effect of late ovariectomy and stimulating effect of progestins. *Veterinary Quarterly.* 10(1):26–33. doi:10.1080/01652176.1988.9694142.

Misdorp W. 2002. Tumors of the Mammary Gland. In: *Tumors in Domestic Animals.* Wiley. p. 575–606.

Misdorp W, Hart AAM. 1979. Canine mammary cancer. *Journal of Small Animal Practice.* 20(7):395–404. doi:10.1111/j.1748-5827.1979.tb06744.x.

Mitchell L, De la Iglesia FA, Wenkoff MS, Van Dreumel AA, Lumb G. 1974. Mammary tumors in dogs: survey of clinical and pathological characteristics. *Can Vet J.* 15(5):131–8.

Nosalova N, Huniadi M, Horňáková L, Valenčáková A, Horňák S, Nagoos K, Vozar J, Cizkova D. 2024. Canine Mammary Tumors: Classification, Biomarkers, Traditional and Personalized Therapies. *Int J Mol Sci.* 25(5):2891. doi:10.3390/ijms25052891.

Nowak M, Madej JA, Dziegiel P. 2007. Expression of E-cadherin, beta-catenin and Ki-67 antigen and their reciprocal relationships in mammary adenocarcinomas in bitches. *Folia Histochem Cytobiol.* 45(3):233–8.

Papazoglou L. 2012. Current Surgical Options for Mammary Tumor Removal in Dogs. *Journal of Veterinary Science & Medicine.* 1(1). doi:10.13188/2325-4645.1000007.

Patsikas MN, Dessiris A. 1996a. The Lymph Drainage of the Mammary Glands in the Bitch: a Lymphographic Study. Part I: The 1st, 2nd, 4th and 5th Mammary Glands. *Anat Histol Embryol.* 25:131–138.

Patsikas MN, Dessiris A. 1996b. The Lymph Drainage of the Mammary Glands in the Bitch: a Lymphographic Study. Part II: the 3rd Mammary Gland. *Gnat Histol Embryol.* 25:139–143.

Philibert JC, Snyder PW, Glickman N, Glickman LT, Knapp DW, Waters DJ. 2003. Influence of host factors on survival in dogs with malignant mammary gland tumors. *J Vet Intern Med.* 17(1):102–6. doi:10.1892/0891-6640(2003)017<0102:iohfos>2.3.co;2.

Queiroga FL, Alves A, Pires I, Lopes C. 2007. Expression of Cox-1 and Cox-2 in Canine Mammary Tumours. *J Comp Pathol.* 136(2–3):177–185. doi:10.1016/j.jcpa.2007.01.010.

Queiroga FL, Pérez-Alenza MD, Silvan G, Peña L, Lopes C, Illera JC. 2005. Role of steroid hormones and prolactin in canine mammary cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 94(1–3):181–187. doi:10.1016/j.jsbmb.2004.12.014.

Rao NAS, van Wolferen ME, Gracanin A, Bhatti SFM, Krol M, Holstege FC, Mol JA. 2009. Gene expression profiles of progestin-induced canine mammary hyperplasia and spontaneous mammary tumors. *J Physiol Pharmacol.* 60 Suppl 1:73–84.

Rutteman GR. 1990. Hormones and mammary tumour disease in the female dog: an update. *In Vivo.* 4(1):33–40.

Sánchez D, Cesarman-Maus G, Amador-Molina A, Lizano M. 2018. Oncolytic Viruses for Canine Cancer Treatment. *Cancers (Basel).* 10(11):404. doi:10.3390/cancers10110404.

Schneider R, Dorn CR, Taylor DON. 1969. Factors Influencing Canine Mammary Cancer Development and Postsurgical Survival. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* doi:10.1093/jnci/43.6.1249.

Silver IA. 1966. Symposium on Mammary Neoplasia in the Dog and Cat*-I The Anatomy of the Mammary Gland of the Dog and Cat. Pergamon Press Ltd.

Sleeckx N, de Rooster H, Veldhuis Kroeze E, Van Ginneken C, Van Brantegem L. 2011. Canine Mammary Tumours, an Overview. *Reproduction in Domestic Animals.* 46(6):1112–1131. doi:10.1111/j.1439-0531.2011.01816.x.

Soler M, Dominguez E, Lucas X, Novellas R, Gomes-Coelho KV, Espada Y, Agut A. 2016. Comparison between ultrasonographic findings of benign and malignant canine mammary gland tumours using B-mode, colour Doppler, power Doppler and spectral Doppler. *Res Vet Sci.* 107:141–146. doi:10.1016/j.rvsc.2016.05.015.

Sonnenschein EG, Glickman LT, Goldschmidt MH, McKee LJ. 1991. Body Conformation, Diet, and Risk of Breast Cancer in Pet Dogs: A Case-Control Study. *Am J Epidemiol.* 133(7):694–703. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a115944.

Sorenmo K. 2003. Canine mammary gland tumors. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice.* 33(3):573–596. doi:10.1016/S0195-5616(03)00020-2.

Sorenmo KU, Kristiansen VM, Cofone MA, Shofer FS, Breen AM, Langeland M, Mongil CM, Grondahl AM, Teige J, Goldschmidt MH. 2009. Canine mammary gland tumours; a histological continuum from benign to malignant; clinical and histopathological evidence. *Vet Comp Oncol.* 7(3):162–172. doi:10.1111/j.1476-5829.2009.00184.x.

Sorenmo KU, Rasotto R, Zappulli V, Goldschmidt MH. 2011. Development, Anatomy, Histology, Lymphatic Drainage, Clinical Features, and Cell Differentiation Markers of Canine Mammary Gland Neoplasms. *Vet Pathol.* 48(1):85–97. doi:10.1177/0300985810389480.

Sorenmo KU, Shofer FS, Goldschmidt MH. 2000. Effect of spaying and timing of spaying on survival of dogs with mammary carcinoma. *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*. 14(3):266–270. doi:10.1111/j.1939-1676.2000.tb01165.x.

Stan F, Gudea A, Damian A, Gal AF, Papuc I, Pop AR, Martonos C. 2020. Ultrasonographic Algorithm for the Assessment of Sentinel Lymph Nodes That Drain the Mammary Carcinomas in Female Dogs. *Animals*. 10(12):2366. doi:10.3390/ani10122366.

Stratmann N, Failing K, Ritcher A, Wehrend A. 2008. Mammary Tumor Recurrence in Bitches After Regional Mastectomy. *Veterinary Surgery*. 37(1):82–86. doi:10.1111/j.1532-950X.2007.00351.x.

Vascellari M, Capello K, Carminato A, Zanardello C, Baioni E, Mutinelli F. 2016. Incidence of mammary tumors in the canine population living in the Veneto region (Northeastern Italy): Risk factors and similarities to human breast cancer. *Prev Vet Med*. 126:183–189. doi:10.1016/j.prevetmed.2016.02.008.

Vazquez E, Lipovka Y, Cervantes-Arias A, Garibay-Escobar A, Haby MM, Queiroga FL, Velazquez C. 2023. Canine Mammary Cancer: State of the Art and Future Perspectives. *Animals*. 13(19):3147. doi:10.3390/ani13193147.

Veronesi MC, Battocchio M, Rizzi C, Sironi G. 2003. Relationship between Dysplastic and Neoplastic Mammary Lesions and Pseudopregnancy in the Bitch. *Vet Res Commun*. 27:245–247. doi:10.1023/B:VERC.0000014151.28411.7e.

Xu E, Hu M, Liu Y. 2021. Aspirin inhibits proliferation and metastasis of canine mammary gland tumor cells through Wnt signaling axis. *Transl Cancer Res*. 10(2):589–601. doi:10.21037/tcr-20-3172.

Zuccari DAPC, Santana AE, Cury PM, Cordeiro JA. 2004. Immunocytochemical study of Ki-67 as a prognostic marker in canine mammary neoplasia. *Vet Clin Pathol*. 33(1):23–28. doi:10.1111/j.1939-165X.2004.tb00345.x.