



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA  
Faculdade de Medicina Veterinária

ESTUDO CLÍNICO E ANATOMOPATOLÓGICO DE NEOPLASIAS MAMÁRIAS NA CADELA  
E NA GATA

**MARTA RAQUEL DA SILVA NEVES CAIXINHA**

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor Mário António Pereira da Silva  
Soares de Pinho

Doutor Jorge Manuel de Jesus Correia

Doutor Luís Miguel Alves Carreira

Dra. Cláudia Godinho Correia

ORIENTADOR

Dra. Cláudia Godinho Correia

CO-ORIENTADOR

Doutor Jorge Manuel de Jesus Correia

2011

LISBOA

---





UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA  
Faculdade de Medicina Veterinária

ESTUDO CLÍNICO E ANATOMOPATOLÓGICO DE NEOPLASIAS MAMÁRIAS NA CADELA  
E NA GATA

**MARTA RAQUEL DA SILVA NEVES CAIXINHA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor Mário António Pereira da Silva  
Soares de Pinho

Doutor Jorge Manuel de Jesus Correia

Doutor Luís Miguel Alves Carreira

Dra. Cláudia Godinho Correia

ORIENTADOR

Dra. Cláudia Godinho Correia

CO-ORIENTADOR

Doutor Jorge Manuel de Jesus Correia

2011

LISBOA

---

## DECLARAÇÃO

Nome \_\_\_\_\_

Endereço electrónico \_\_\_\_\_ Telefone \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Número do Bilhete de Identidade \_\_\_\_\_

Título: Dissertação  Tese

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Orientador(es)

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ Ano de conclusão \_\_\_\_\_

Designação do Mestrado ou do ramo de conhecimento do Doutoramento

\_\_\_\_\_

Nos exemplares das teses de doutoramento ou dissertações de mestrado entregues para a prestação de provas na Universidade e dos quais é obrigatoriamente enviado um exemplar para depósito legal na Biblioteca Nacional e pelo menos outro para a Biblioteca da FMV/UTL deve constar uma das seguintes declarações:

1. É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA TESE/TRABALHO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.
2. 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.
3. 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 UTL, \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

*“O futuro dependerá daquilo que fazemos  
no presente”*

Gandhi



## AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar faço um especial agradecimento à Dra. Cláudia Correia por todos os conhecimentos que me transmitiu, não só durante o estágio como ao longo do curso. Por todo o apoio que tornou possível a realização desta dissertação. Agradeço toda a paciência, disponibilidade e amizade, e o grande incentivo que deu à finalização do meu curso.

Ao Professor Doutor Jorge Correia por toda ajuda, ensinamentos, orientação e disponibilidade. Agradeço toda a paciência e tempo dispendidos comigo no processamento e análise das peças tumorais. Sem a sua ajuda este trabalho não teria sido possível.

À Professora Doutora Conceição Peleteiro pela prontidão com que me facultou artigos.

Ao Professor Doutor José Mestre Prates.

À Dra. Maria João Soares.

Ao Dr. João Martins pela sua amizade e por todo o conhecimento transmitido especialmente na área cirúrgica nas suas diversas vertentes, contribuindo para o desenvolvimento do meu gosto pela cirurgia.

À Dra. Patrícia Caleiro por todo o apoio, amizade e conhecimentos transmitidos.

À Bárbara e à Rosa pela ajuda, paciência e amizade.

Aos meus pais e irmãos pelo apoio incondicional ao longo da vida e do curso e pelo grande contributo que deram à realização desta dissertação.

À Anna e à Carina por partilharem comigo 5 anos de dificuldades e incertezas. Por todo o apoio, amizade e gargalhadas inesquecíveis.

À minha família e aos grandes amigos que sempre me apoiaram e incentivaram para chegar onde cheguei.

A todos, muito obrigada!



# **ESTUDO CLÍNICO E ANATOMOPATOLÓGICO DE NEOPLASIAS MAMÁRIAS NA CADELA E NA GATA**

## **Resumo**

Os tumores mamários têm sido alvo de vários estudos, não só por serem uma das neoplasias mais frequentes na cadela e na gata, como também pela sua semelhança aos tumores da mulher.

Pela sua grande diversidade morfológica constituem um desafio e incentivam o desenvolvimento de novos meios de diagnóstico, tratamento e indicadores de prognóstico.

Na presente dissertação foi realizado um estudo com 10 cadelas e 2 gatas com tumores mamários, sujeitos a análise histopatológica após mastectomia, no período decorrido entre Setembro de 2010 e Janeiro de 2011. O objectivo era caracterizar a ocorrência desta patologia, comparando os resultados com os de um estudo retrospectivo de 49 meses, de forma a identificar parâmetros com interesse na sua prevenção. Verificou-se que estes tumores surgem com maior frequência na cadela e 82% dos mesmos são malignos. A média de idades ao seu aparecimento é de 10,78 anos para a cadela e 16 anos para a gata.

As mamas inguinais foram as mais afectadas na cadela e o tipo histológico mais comum foi o túbulo-papilífero.

É aconselhável apostar na prevenção recorrendo à ovariosterectomia precoce.

**Palavras-chave:** Tumores mamários; Cadela; Gata; Histopatologia; Tratamento



# **CLINICAL AND ANATOMOPATHOLOGIC STUDY OF MAMMARY TUMORS IN THE BITCH AND THE QUEEN**

## **Abstract**

Mammary tumours have been the topic of several studies, not only for being one of the most frequent in the bitch and queen, but also for its resemblance to the mammary women tumours. Their high morphological diversity constitutes a challenge and a stimulus to the development of new diagnostic, treatment and prognostic tools.

Here the results of a histopathological analysis after mastectomy of ten dogs and two cats affected by mammary tumours are presented. This study was performed between September of 2010 and January of 2011. The aim of this work was to characterize the occurrence of this disease and to compare the results with those of a retrospective study of 49 months in order to identify potential relevant prevention parameters. These tumours arise more frequently in the bitch, in which 82% are malignant. The average age at onset is 10.8 years for the bitch and 16 years for the queen.

The inguinal glands were the most affected in the dog and the tubulopapillary type the most common in both species under study.

It is advisable to promote the prevention based on early ovariohysterectomy.

**Key-words:** Mammary tumors; Bitch; Queen; Histopathology; Treatment



# Índice Geral

<b>Capítulo 1. Descrição de actividades de estágio.....</b>	<b>1</b>
1.1. Introdução.....	3
1.2. A instituição.....	3
1.3. A Actividade.....	3
<b>Capítulo 2- Revisão bibliográfica.....</b>	<b>9</b>
2.1. Revisão anatómica e histológica da glândula mamária.....	11
2.2. Epidemiologia.....	13
2.2.1. Incidência.....	13
2.2.2. Sexo.....	13
2.2.3. Idade.....	14
2.2.4. Raça.....	15
2.2.5. Localização.....	15
2.3. Etiologia.....	16
2.3.1. Factores hormonais.....	16
2.3.2. Factores genéticos.....	18
2.3.3. Outros factores.....	19
2.4. Diagnóstico.....	21
2.4.1. Diagnóstico clínico.....	21
2.4.1.1. Estadiamento.....	22
2.4.2. Diagnóstico citológico.....	23
2.4.3. Diagnóstico histopatológico.....	26
2.4.3.1. Classificação histológica.....	27
2.4.3.1.1. Tumores mamários da espécie canina.....	29
2.4.3.1.1.1. Tumores malignos.....	29
2.4.3.1.1.2. Tumores benignos.....	33
2.4.3.1.1.3. Hiperplasias/Displasias.....	24
2.4.3.1.2. Tumores mamários da espécie felina.....	35
2.5. Tratamento.....	36
2.5.1. Cirurgia.....	36
2.5.1.1. Técnica cirúrgica.....	39
2.5.2. Quimioterapia.....	41

2.5.3. Terapêuticas adjuvantes não citotóxicas.....	44
2.5.4. Radioterapia.....	45
2.5.5. Imunoterapia.....	45
2.5.6. Hormonoterapia.....	47
<b>2.6. Metastização.....</b>	<b>49</b>
<b>2.7. Prognóstico.....</b>	<b>49</b>
<b>Capítulo 3- Breve revisão da casuística das cirurgias tumorais.....</b>	<b>53</b>
<b>3.1. Introdução.....</b>	<b>55</b>
<b>Capítulo 4- Estudo de casos.....</b>	<b>61</b>
<b>4.1. Objectivos.....</b>	<b>63</b>
<b>4.2. Material e métodos.....</b>	<b>63</b>
<b>4.3. Resultados.....</b>	<b>64</b>
4.3.1. População.....	64
4.3.2. Casos.....	64
4.3.3. Expressão gráfica dos resultados.....	73
<b>4.4. Discussão.....</b>	<b>79</b>
<b>4.5. Conclusão.....</b>	<b>81</b>
<b>Bibliografia.....</b>	<b>82</b>
<b>Anexos.....</b>	<b>87</b>
<b>Anexo 1. Casuística das consultas assistidas durante o estágio.....</b>	<b>89</b>
<b>Anexo 2. Casuística das consultas assistidas durante o estágio (continuação).....</b>	<b>91</b>
<b>Anexo 3. Casuística das consultas assistidas durante o estágio (continuação).....</b>	<b>93</b>
<b>Anexo 4. Casuística das consultas assistidas durante o estágio (continuação).....</b>	<b>95</b>
<b>Anexo 5. Casuística das consultas assistidas durante o estágio (continuação).....</b>	<b>97</b>
<b>Anexo 6. Casuística das cirurgias assistidas durante o estágio.....</b>	<b>99</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Decisão da realização de biópsia pré-operatória.....	9
Figura 2. Representação esquemática da drenagem linfática das glândulas mamárias caninas .....	38
Figura 3. Representação esquemática da drenagem linfática das glândulas mamárias felinas .....	38
Figura 4. Mastectomia total de gata: Incisão na pele .....	39
Figura 5. Aspecto final de mastectomia total de gata.....	41
Figura 6. Carcinoma túbulo-papilífero complexo grau I .....	65
Figura 7. Carcinoma túbulo-papilífero complexo grau I com epiteliose .....	65
Figuras 8. Carcinoma túbulo-papilífero complexo de grau I misto .....	65
Figura 9. Aspecto macroscópico de massa mamária de cadela .....	66
Figura 10. Carcinoma túbulo-papilífero simples de grau II com processo piogranulomatoso .....	67
Figura 11. Carcinoma túbulo-papilífero simples de grau II .....	67
Figura 12. Aspecto macroscópico de massa mamária discóide com extensa ulceração cutânea, em cadela .....	67
Figura 13. Aspecto macroscópico de massa mamária de cadela .....	68
Figuras 14. Carcinoma mamário simples de tipo sólido de grau II. Necrose .....	69
Figura 15. Carcinoma mamário simples de tipo sólido de grau II. Mitoses .....	69
Figura 16. Carcinoma mamário de células escamosas de grau III .....	69
Figura 17. Osteoma.....	70
Figuras 18. Aspecto macroscópico de massa mamária poliquística de gata .....	71
Figura 19. Fibroadenoma mamário quístico .....	71
Figura 20. Aspecto macroscópico de quistos mamários múltiplos em cadela .....	72
Figura 21. Quisto mamário de cadela.....	72
Figura 22. Carcinoma Cutâneo escamoso.....	73

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Rácio das diferentes espécies na consulta de ambulatório.....	5
Gráfico 2. Incidência de casos nas diversas áreas médicas relativamente à espécie canina .....	6
Gráfico 3. Incidência de casos nas diversas áreas médicas relativamente à espécie felina .....	7
Gráfico 4. Incidência de casos nas diferentes áreas cirúrgicas relativamente à espécie felina .....	8
Gráfico 5. Incidência de casos nas diferentes áreas cirúrgicas relativamente à espécie canina .....	8
Gráfico 6. Distribuição das cirurgias realizadas entre Janeiro de 2007 e Janeiro de 2011.....	55
Gráfico 7. Distribuição das cirurgias tumorais e da mama por espécie .....	56
Gráfico 8. Distribuição dos tumores por localização em canídeos e felídeos .....	56
Gráfico 9. Distribuição das gatas com tumores mamários em função da raça .....	57
Gráfico 10. Distribuição das cadelas com tumores mamários em função da raça .....	57
Gráfico 11. Caracterização da patologia mamária de cadelas e gatas .....	58
Gráfico 12. Distribuição das lesões mamárias das cadelas em função da idade .....	58
Gráfico 13. Distribuição das lesões mamárias das gatas em função da idade .....	59
Gráfico 14. Distribuição tumoral em função do estado reprodutivo e da idade em cadelas... ..	60
Gráfico 15. Distribuição tumoral em função do estado reprodutivo e da idade em gatas .....	60
Gráfico 16. Distribuição das lesões mamárias por espécie .....	74
Gráfico 17. Distribuição das cadelas com lesões mamárias pelas diferentes raças.....	74
Gráfico 18. Distribuição das lesões Mamarias quanto à malignidade em cadelas .....	75
Gráfico 19. Distribuição das lesões mamárias quanto à malignidade em gatas .....	75
Gráfico 20. Número de mamas afectadas por animal .....	76
Gráfico 21. Distribuição dos tumores por localização mamária nas cadelas .....	76
Gráfico 22. Distribuição dos tumores por localização mamária nas gatas .....	77
Gráfico 23. Relação entre a malignidade e dimensão tumoral na cadela .....	78
Gráfico 24. Relação entre complexidade e o grau de malignidade de tumores da cadela.....	78

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Classificação TMN dos tumores mamários de caninos e felinos .....	22
Tabela 2. Estadiamento dos tumores mamários de canídeos e felídeos.....	23
Tabela 3. Sistema de estadiamento histológico de carcinomas mamários da cadela e da gata.	27
Tabela 4. Classificação histológica de tumores mamários da espécie canina .....	28
Tabela 5. Classificação histológica de tumores mamários da espécie felina.....	29
Tabela 6. Distribuição dos tumores por idades em cadelas e gatas.....	77



## Lista de abreviaturas, siglas e símbolos utilizados

% - Percentagem

ADN - Ácido Desoxirribonucleico

AgNORs - Regiões Organizadoras Nucleolares Argirofílicas

AINEs - Anti-inflamatórios não esteróides

Cav - Cavidade

CDK - Quinases ciclina-dependentes

Cm - Centímetros

COX-2 - Ciclooxygenase-2

CTG - Cirurgias tumorais no geral

CTM – Cirurgias tumorais da mama

E.comum - Europeu comum

ERs - Receptores de estrogénios

FeLV - Vírus da leucemia felina

FMV - Faculdade de Medicina Veterinária

GH - *Growth Hormone* (Hormona do crescimento)

IGF-I - *Insulin-like growth factor-I* (Factor I de crescimento tipo insulina)

IGF-II - *Insulin-like growth factor-II* (Factor II de crescimento tipo insulina)

IgG - Imunoglobulina G

Kg - Quilograma

mg - Miligrama

ml – Mililitro

mm- Milímetro

ng - Nanograma

µg - Micrograma

MMP-2 - Metaloproteinases

PAAF - Punção Aspirativa com Agulha Fina

PCNA - Proliferating Cell Nuclear Antigen (Antigénio do núcleo de células em proliferação)

PRs - Receptores de progesterona

PRL - Prolactina

PRL-Rs - Receptores de prolactina

OMS - Organização Mundial de Saúde

OVH – Ovariohisterectomia

RC- Revisão da casuística de 49 meses

TIMP-2 - Inibidores das metaloproteinases



## **Capítulo 1**

### **Descrição das actividades de estágio**



## **1.1. Introdução**

O meu estágio curricular de fim de curso foi o culminar natural da actividade voluntária, que desenvolvi desde o 3º ano. Decorreu na clínica veterinária AlcabidecheVet, sob orientação científica da Dra. Cláudia Correia, que também desempenha funções de directora clínica.

Relativamente à carga horária, por minha opção e com o consentimento da minha orientadora, desenvolvi uma actividade média de 6 horas diárias, incluindo fins-de-semana e feriados, perfazendo 720 horas de prática médico-veterinária.

Apesar do período de estágio oficial ter sido realizado entre Setembro de 2010 e Janeiro de 2011, mantenho até ao presente essa actividade.

## **1.2. A instituição**

A clínica AlcabidecheVet tem uma equipa constituída por 3 médicos veterinários: Dra. Cláudia Correia, Dr. João Martins e Dra. Patrícia Caleiro; uma enfermeira veterinária e uma auxiliar.

Trata-se de um espaço projectado e construído de raiz para a prática de medicina veterinária, composto pela recepção, 2 gabinetes de consulta com funcionamento simultâneo, sala de urgência e pré-operatória e bloco operatório. Possui ainda, uma sala de internamento, com jaulas de dimensões variadas, permitindo internar em simultâneo cães e gatos.

Existe uma sala de imagiologia e análises clínicas com raio-X, ecógrafo, aparelhos de análises bioquímicas, hemograma, microscópio e electrocardiógrafo.

Para além disto, dispõe também de um escritório com uma pequena biblioteca e acesso à internet.

A clínica funciona todos os dias da semana, das 10.30h às 20.30h, estando também a funcionar aos fins-de-semana e feriados.

## **1.3. A actividade**

A actividade desenvolvida durante o estágio foi no âmbito médico-cirúrgico de animais de companhia, passando pelo internamento e meios complementares de diagnóstico, como a imagiologia e análises laboratoriais.

Na área médica foi-me permitido realizar anamneses e exames físicos, quer na vertente de consulta externa, quer no internamento. Realizei inúmeras venopunções para colheita de sangue e colocação de cateteres, bem como algaliações de cães e gatos.

Ainda na consulta de ambulatório e numa vertente preventiva, pude realizar vacinações e desparasitações internas e externas. Apliquei microchips e administrei fármacos por diversas vias.

Realizei diversas aplicações e mudanças de penso, familiarizando-me com as utilizações específicas de cada tipo.

Participei na discussão de diagnósticos e fui-me familiarizando com protocolos terapêuticos, com os nomes comerciais dos diversos fármacos e respectivas apresentações.

Assisti a consultas de animais exóticos, nomeadamente à vacinação, corte de unhas e desgaste de dentes em coelhos, drenagens de abscessos noutros pequenos roedores e tratamentos de feridas em aves.

Uma das vertentes inovadoras desta clínica, a que tive oportunidade de assistir, é a prática de acupunctura, como adjuvante da terapêutica tradicional, em casos de síndrome cauda equina, dermatite por lambadura acral e dor crónica em pacientes geriátricos.

Pude contactar com situações de emergência médico-cirúrgica acompanhando a receção e estabilização de animais politraumatizados, envenenados e em choque cardiogénico, térmico ou hipovolémico, entre outras situações.

No que concerne aos exames complementares de diagnóstico de apoio à consulta externa, ao internamento e à cirurgia, participei na realização de ecografias, ecocardiografias, radiografias simples e contrastadas e electrocardiogramas.

Executei e interpretei os resultados de análises de urina, hematológicas e bioquímicas sanguíneas, tendo ainda a possibilidade de observar ao microscópio esfregaços sanguíneos para pesquisa de hemoparasitas, sedimento urinário, raspagens cutâneas para pesquisa de ácaros e fungos, citologias vaginais, entre outras.

No âmbito da cirurgia, colaborei na preparação do paciente e do campo operatório. Tive oportunidade de participar activamente, desempenhando funções de anestesista (indução e manutenção anestésicas) e ajudante de cirurgião em inúmeras cirurgias de tecidos moles e ortopédicas.

Tive ainda o privilégio de desempenhar o papel de cirurgião em algumas orquiectomias felinas.

Acompanhei os animais durante o período pós-operatório, tanto no recobro como nas consultas de seguimento para avaliação da cicatrização, mudança de penso e remoção de suturas.

No que respeita ao internamento, fiz a monitorização dos animais e administrei fármacos por diversas vias. Prestei ainda cuidados de alimentação e higiene.

Participei em transfusões sanguíneas, tanto na parte da colheita, como no acto transfusional.

Pude acompanhar e participar na discussão de casos clínicos, que a equipa médica realiza diariamente.

Durante o período de estágio, de forma a enriquecer os meus conhecimentos, foi-me solicitada a apresentação semanal de um trabalho escrito, sobre um tema à escolha da minha orientadora. Estes trabalhos foram posteriormente corrigidos e discutidos.

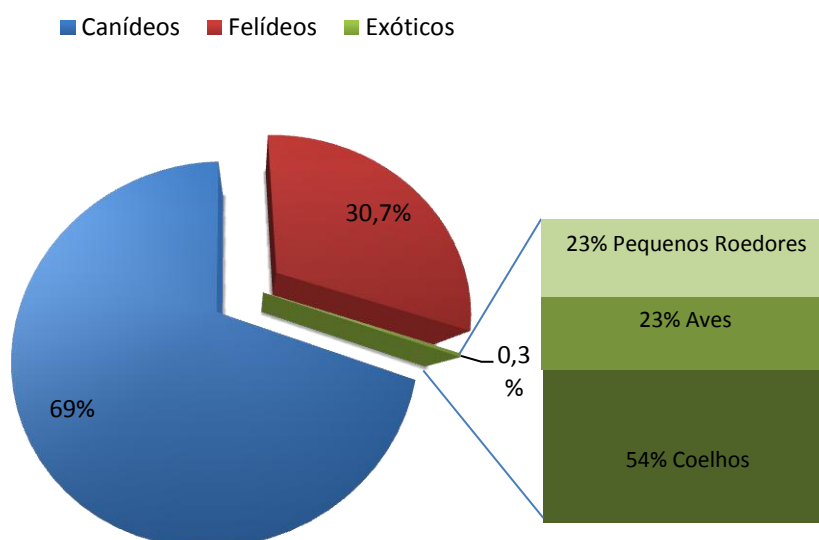
No decorrer da actividade prática e com o intuito de realizar esta dissertação, procedi à colheita de glândulas mamárias provenientes de mastectomias de cadelas e gatas, realizadas na clínica AlcabidecheVet, sendo estas amostras posteriormente processadas no laboratório de anatomia patológica da FMV- UTL.

Com o Professor Jorge Correia, colaborei no corte das peças anteriormente fixadas em formol e colocação dos fragmentos em cassetes, bem como na classificação histopatológica dos diversos tipos tumorais, com base em observação microscópica das alterações morfológicas.

Em seguida será apresentada a casuística relativa às áreas médico-cirúrgicas com as quais contactei durante o estágio, separadas por espécie (ver tabelas em anexo 1a6).

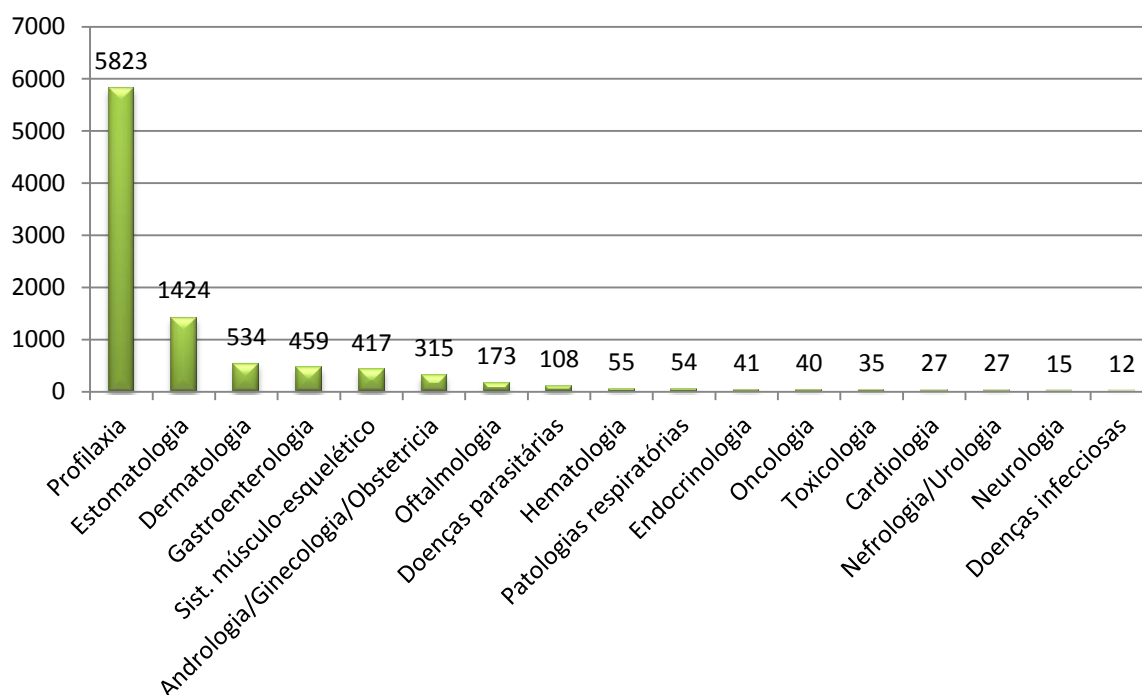
Na consulta de ambulatório, tendo em conta um universo de 4525 animais dos quais 3124 são canídeos, 1388 são felídeos e 13 são exóticos, observou-se a distribuição representada no gráfico 1.

**Gráfico 1.** Rácio das diferentes espécies na consulta de ambulatório



A incidência dos casos nas várias áreas médicas e cirúrgicas varia consoante a espécie animal. Nos canídeos (gráfico 2) verifica-se que a profilaxia e a estomatologia são as áreas que apresentam maior número de casos, seguidos da dermatologia e gastroenterologia.

**Gráfico 2.** Incidência de casos nas diversas áreas médicas relativamente à espécie canina



A porção mais volumosa da profilaxia corresponde ao despiste de parasitas hemáticos, sendo que a vacinação também contribui fortemente para o elevado número de casos nesta área.

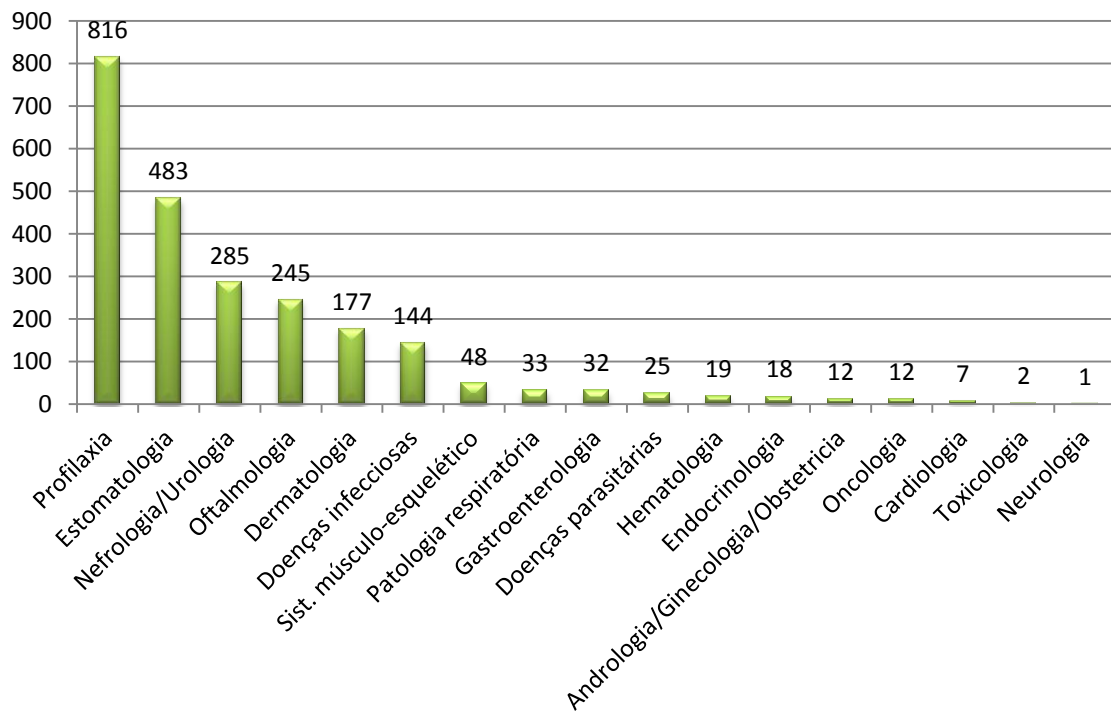
Relativamente à estomatologia, a maior percentagem de casos corresponde a situações de gengivite, tártaro dentário e periodontite.

No que respeita à dermatologia, as feridas traumáticas e as alergias de origem alimentar são as patologias com maior representação na espécie canina.

Por último, na liderança das patologias gastrointestinais encontram-se as gastroenterites de origem alimentar.

Na espécie felina, é de notar que também a profilaxia e a estomatologia são as áreas com maior número de casos, precedendo a nefrologia/urologia e oftalmologia (gráfico 3).

**Gráfico 3.** Incidência de casos nas diversas áreas médicas relativamente à espécie felina



Tanto na estomatologia como na profilaxia felinas, as situações com maior número de casos são idênticas às verificadas na espécie canina.

Na área da nefrologia e urologia é importante destacar que cerca de 74% dos casos registados correspondem a cistite idiopática. Tendo sido também registados vários casos de síndrome urológico felino e insuficiência renal crónica, embora numa percentagem muito menor.

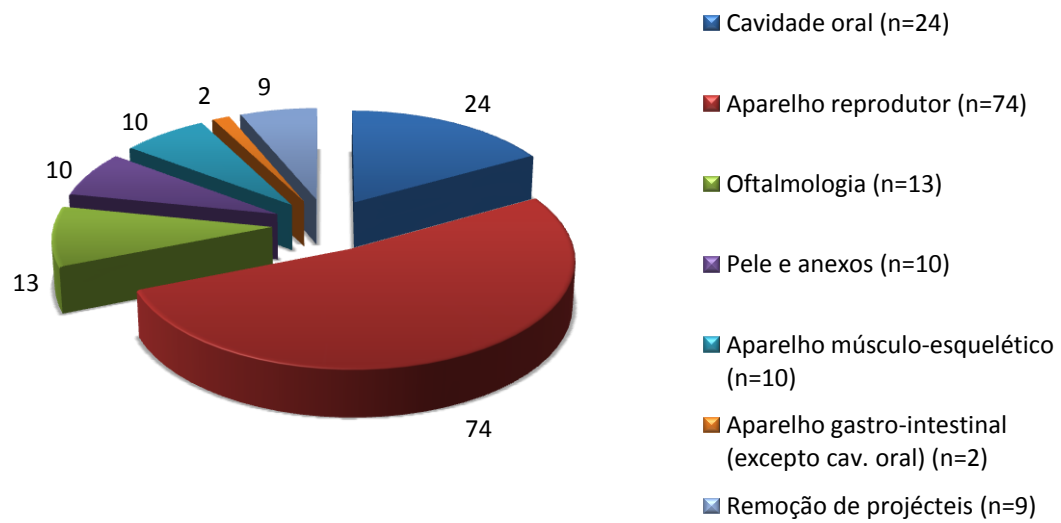
Relativamente à oftalmologia, a patologia com maior número de casos foi a conjuntivite com 215 registos.

No âmbito da cirurgia, tendo em conta um universo de 215 animais dos quais 126 são canídeos e 89 são felídeos, verifica-se que em ambas as espécies, a área com maior representação corresponde ao aparelho reprodutor e mama, seguida da cirurgia da cavidade oral. (gráficos 4 e 5).

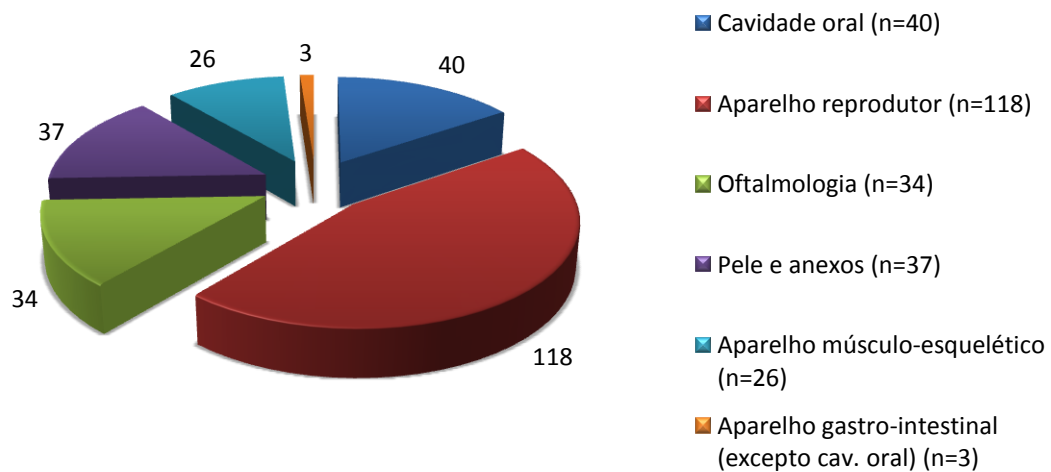
Na espécie canina 50% das cirurgias do aparelho reprodutor correspondem a OVH (ovariohisterectomia) electivas, 16% correspondem a mastectomias e 14% a orquiectomias.

Os felinos, por sua vez, registam um maior número de casos em orquiectomias (47%) e cerca de 29% das cirurgias correspondem a OVH electivas.

**Gráfico 4.** Incidência de casos nas diferentes áreas cirúrgicas relativamente à espécie felina



**Gráfico 5.** Incidência de casos nas diferentes áreas cirúrgicas relativamente à espécie canina



## **Capítulo 2**

# **Revisão Bibliográfica**



A importância do estudo dos tumores mamários na cadela e na gata tem vindo a aumentar nos últimos anos, devido por um lado às semelhanças em alguns aspectos com os tumores da mama que acometem a mulher, sendo importantes aliados na compreensão dos mesmos, e por outro lado pela elevada frequência com que surgem na prática médico-cirúrgica (Peleteiro, 1994).

Estes tumores, particularmente na cadela, constituem um desafio para clínicos, cirurgiões e patologistas que nenhum outro tipo de tumor consegue igualar. Trata-se da neoplasia com maior diversidade morfológica, surgindo de uma população celular variada, frequentemente associada no mesmo tumor (Peleteiro, 1994).

## **2.1 Revisão anatómica e histológica da glândula mamária**

A cadela tem cinco pares de glândulas mamárias, dispostas de cada lado da linha média, estendendo-se da parte ventral do tórax à região inguinal (Tyler, 2002). Excepcionalmente podem ter apenas quatro pares (Peleteiro, 1994).

As glândulas são denominadas e numeradas de acordo com a sua localização anatómica. Assim, no sentido craniocaudal, o número 1 corresponde às glândulas torácicas craniais (T1), o número 2 às torácicas caudais (T2), o 3 às abdominais craniais (A3), o 4 às abdominais caudais (A4) e o 5 às inguinais (I) (Tyler, 2002).

Cerca de 50% das cadelas não possui uma das glândulas abdominais craniais (Tyler, 2002).

Na espécie felina, existem apenas quatro pares de glândulas, numeradas de um a quatro, denominadas no sentido antero-posterior: torácicas craniais (T1), torácicas caudais (T2), abdominais craniais (A1) e abdominais caudais (A2) (Tyler, 2002).

Cada glândula mamária é formada por lóbulos de glândulas túbulo-alveolares compostas, separados entre si por septos de tecido conjuntivo denso e tecido adiposo. A secreção proveniente de cada lóbulo drena para o ducto interlobular e depois para o ducto galactóforo. Próximo à abertura do mamilo, os ductos galactóforos dilatam-se para formar os seios galactóforos (Junqueira & Carneiro, 2004). Cada um destes ductos abre de forma directa e independente no mamilo (Peleteiro, 1994). Na cadela, cada mamilo pode ter até 20 aberturas distintas, cada uma relacionada com um sistema de ductos e glândulas (Tyler, 2002).

Os ductos galactóforos são revestidos por uma dupla camada de células epiteliais cúbicas ou cilíndricas baixas. Os ductos interlobulares são constituídos por epitélio simples cilíndrico, podendo ser cúbico no caso dos ductos intralobulares (Peleteiro, 1994).

A glândula mamária sofre alterações estruturais de acordo com o sexo, idade e estado fisiológico (Junqueira & Carneiro, 2004). Desta forma, a glândula mamária de uma fêmea impúbere surge como um sistema tubular ramificado rudimentar, ligado aos ductos lactíferos ou galactóforos. Devido à acção dos estrogénios, aquando do primeiro cio, o sistema tubular desenvolve-se. No entanto, contrariamente ao que acontece na mulher, o aumento do número de células adiposas é pequeno, logo o volume externo das glândulas aumenta apenas ligeiramente e sobretudo nas mamas abdominais caudais e inguinais. Nesta fase verifica-se que o sistema tubular organizado em lobos e estes em lóbulos, está envolvido num denso estroma conjuntivo (Peleteiro, 1994).

A glândula mamária da fêmea gestante sofre grandes alterações, especialmente na fase final, em que há desenvolvimento dos alvéolos secretores, constituídos por epitélio cilíndrico simples e células mioepiteliais. Estas desempenham um importante papel na expulsão do leite no período de secreção, sob influência da ocitocina. No peri-parto, o estroma conjuntivo diminui consideravelmente e verifica-se a acumulação de colostro no lúmen dos alvéolos. Durante a gestação, a glândula mamária da cadela encontra-se sob a influência prolongada da progesterona, bem como durante o meta-estro. Este facto deve-se ao aumento da progesteronémia desde o fim do pro-estro, até atingir valores de 30 a 40 ng/ml entre os dias 10 e 25 do ciclo. Estes valores vão diminuir progressivamente, atingindo o seu nível basal entre o 80º e 100º dias, sensivelmente três meses depois. É importante salientar a existência de algumas situações frequentes, que na cadela provocam progesteronémia prolongada, e são elas: a persistência do corpo lúteo que leva a manifestações de pseudo-gestação e a administração de anticoncepcionais à base de progestagénios (Peleteiro, 1994).

Na fêmea lactante, os ductos e alvéolos estão bastante distendidos e desenvolvidos, porém no fim da lactação a maioria dos alvéolos é reabsorvida e a mama diminui de volume. As hormonas directamente envolvidas na lactogénese são a prolactina, a somatomotropina placentária e os glucocorticóides da supra-renal, e indirectamente estão envolvidos os estrogénios, a progesterona e a somatotropina. A ocitocina actua directamente sobre as células mioepiteliais (Peleteiro, 1994).

Visto que nos carnívoros não existe o equivalente à menopausa, a glândula mamária está sob influência hormonal até idades muito avançadas (Peleteiro, 1994).

## **2.2 Epidemiologia**

### **2.2.1 Incidência**

Os tumores mais frequentes na espécie canina são os da pele, seguidos dos da mama (Sangha, Singh, Sood & Gupta, 2011). Contudo, as neoplasias da mama são as mais frequentes na cadela, representando cerca de 52% dos processos tumorais, sendo que destes 41 a 53% correspondem a tumores malignos (Andrade, Figueiroa, Bersano, Bissacot & Rocha, 2010).

Alguns autores defendem que a percentagem de malignidade na espécie canina varia de 36 a 91,4% (De Oliveira, De Oliveira, Loretto, Rodrigues & Driemeier, 2003).

Segundo Misdorp (2002) 60 a 70% das lesões mamárias da cadela são benignas.

Comparando com a espécie humana, a incidência de tumores na cadela é cerca de 3 vezes superior. (Misdorp, 2002) É sabido que a incidência aumenta em cadelas submetidas a progestagénios inibidores do estro e diminui com a prática da ovariectomia (OVH). O risco de desenvolvimento de tumores malignos em cadelas esterilizadas antes do primeiro cio é de 0,05%, aumentando para 8% se for esterilizada depois do primeiro cio e para 26% depois do segundo cio (Lana, Rutteman & Withrow, 2009).

Relativamente à espécie felina são as terceiras neoplasias mais frequentes, depois das neoplasias cutâneas e dos linfomas (Lana et al, 2009). Representam 12% da totalidade das neoplasias dos felídeos e 17% das neoplasias das gatas (Misdorp, 2002). A incidência nesta espécie é menos de metade da verificada na espécie humana ou nos canídeos, (Lana et al, 2009) no entanto, cerca de 90% das neoplasias mamárias são malignas (Hedlund, 2008). Segundo Misdorp (2002), o rácio entre as neoplasias malignas e benignas nesta espécie varia de 4:1 a 9:1.

Tal como nas cadelas, a OVH diminui a incidência de tumores mamários na espécie felina. Se for realizada antes dos seis meses de idade apresenta um risco de desenvolvimento tumoral de 9%. O risco de desenvolvimento de carcinomas aumenta para 14% se for realizada entre os seis e doze meses de idade (Hedlund, 2008). Liptak (2008) considera que o risco diminui 40 a 60% independentemente da idade a que se realize a esterilização.

### **2.2.2 Sexo**

Os tumores mamários são quase exclusivos do sexo feminino. Quando surgem no cão estão geralmente associados a tumores produtores de estrogénios, como os sertolinomas (Misdorp, 2002). Porém, isto nem sempre se verifica podendo surgir em animais sem tumores

testiculares e que nunca foram sujeitos a tratamentos hormonais, como se observou num estudo realizado com 27 tumores mamários provenientes de 18 cães machos (3 inteiros e 15 castrados). Todos os tumores eram benignos sendo 26 adenomas simples e um adenoma complexo (Bearss, Schulman & Carter, 2011).

Um estudo retrospectivo realizado por Saba, Rogers, Newman, Mauldin e Vail (2007) verificou que a cadela tem sessenta e duas vezes mais probabilidade de desenvolver tumores mamários do que o cão. Concluiu que as neoplasias mamárias no cão são raras e geralmente benignas, tendo surgido apenas um animal com tumor maligno nos oito estudados.

Contrariamente ao que foi dito até então, há autores que afirmam que a maioria dos tumores que surgem na glândula mamária de cães machos são malignos (VSSO, 2008a).

Na espécie felina também foram reportados tumores mamários em machos, com uma frequência de 1 a 5% (Lana et al, 2009).

Os casos reportados na literatura correspondem a animais castrados. (Peleteiro, 1994)

Skorupski et al. (2005) verificou num estudo com trinta e nove gatos com carcinoma mamário, que as neoplasias mamárias no macho apresentam geralmente um carácter maligno e 36% surgem associadas a administração de progestinas.

### **2.2.3 Idade**

Na espécie canina, a população de risco no que se refere aos tumores mamários é constituída por cadelas com idades compreendidas entre os 6 e os 12 anos. Embora raros, foram descritos casos de tumores em animais entre os 2 e os 17 anos de idade. A idade de maior susceptibilidade situa-se entre os 9 e 11 anos (Peleteiro, 1994).

Misdorp (2002) refere que os tumores mamários na espécie felina são detectados por volta dos 10 ou 11 anos, podendo surgir entre os 2,5 e os 13 anos.

A idade média de desenvolvimento de tumores da mama na gata varia consoante os autores, entre os 10 e os 12,6 anos (Peleteiro, 1994). No entanto há registos de casos entre os 9 meses e os 23 anos (VSSO, 2008b).

Um estudo registou que a idade média de desenvolvimento de tumores mamários em gatos machos rondava os 12,8 anos, sendo ligeiramente superior à idade registada nas gatas (Skorupski et al, 2005).

#### **2.2.4 Raça**

Um estudo com 101 tumores (60 de raças pequenas e 40 de raças grandes) verificou que 25% dos cães de raça pequena apresentavam neoplasias malignas, contrastando com 58% de raças grandes. Este estudo sugere que a incidência de tumores malignos é maior em raças grandes (Itoh et al, 2005). No entanto, não tem sido possível estabelecer uma predisposição racial para as neoplasias mamárias. Alguns autores apontam para uma maior incidência no Poodle, Spaniel inglês, Setter inglês, Pointer, Cocker Spaniel, Fox Terrier e Terrier de Boston (Peleteiro, 1994). Outros autores, para além das raças já referidas, encontraram frequências elevadas em Samoiedos, Pastor dos Pirinéus, Labrador Retriever e Dachshund (Hedlund, 2008). Contrariamente ao que se verifica com as neoplasias em geral, a raça Boxer parece ser menos susceptível aos tumores da mama. Contudo, surgem numa idade mais precoce, comparativamente com as outras raças (Peleteiro, 1994). A raça Beagle também foi referida como apresentando menor risco de contrair tumores da mama (Queiroga & Lopes, 2002). Conclui-se que não existe portanto uma predisposição racial evidente para a espécie canina (Queiroga & Lopes, 2002).

Nos felinos há algumas evidências que indicam predisposição racial para os tumores mamários. Os gatos europeu comum e os da raça Siamesa parecem ter taxas de incidência mais elevadas. É possível que os siameses tenham o dobro do risco de vir a desenvolver neoplasias mamárias, que qualquer outra raça (Lana et al.; 2009).

Peleteiro (1994) defende que é arriscado afirmar que existe predisposição racial, visto ser mal conhecida a proporção das diferentes raças numa dada população.

#### **2.2.5 Localização**

Os tumores podem estar associados ao mamilo ou com mais frequência, ao tecido glandular (Lana et al.; 2009). A frequência de tumores na espécie canina aumenta das glândulas mamárias craniais para as caudais ou seja, no sentido antero-posterior (Misdorp, 2002). Desta forma, 65 a 70% das lesões localizam-se nas mamas abdominais caudais e inguinais, provavelmente devido ao grande volume de parênquima mamário (Lana et al.; 2009).

É frequente haver mais de uma glândula afectada e por vezes toda a cadeia do mesmo lado. É ainda possível encontrar mais de uma massa tumoral na mesma glândula, sendo as neoplasias consideradas multicêntricas (Peleteiro, 1994).

Nas gatas, as neoplasias podem afectar todas as glândulas mamárias de uma cadeia ou apenas parte delas. Não existe pré-disposição para a cadeia mamária esquerda ou direita, nem para as

mamas craniais ou caudais (Lana et al.; 2009). No entanto Peleteiro (1994) afirma serem as mamas torácicas as mais afectadas, podendo o tumor ter características de multicêntrico e atingir toda a cadeia mamária do mesmo lado. Em mais de metade dos casos há múltiplas glândulas afectadas (Lana et al.; 2009).

## **2.3 Etiologia**

A etiologia dos tumores mamários da cadela é multifactorial (Pérez-Alenza *et al.*, 2000).

### **2.3.1 Factores hormonais**

Os factores hormonais são os mais amplamente estudados e têm um papel fundamental na carcinogénese mamária na cadela e na gata (Pérez-Alenza *et al.*, 2000).

Sabe-se que o desenvolvimento destes tumores na cadela é hormono-dependente e como tal verificam-se diferenças significativas entre cadelas esterilizadas e inteiras, relativamente ao risco de ocorrência de tumores mamários (Lana et al.; 2009). As fêmeas ovariectomizadas antes das primeiras manifestações de cio apresentam um risco mínimo, comparativamente às que são esterilizadas depois do segundo ciclo éstrico (Peleteiro, 1994). No entanto, apesar da esterilização tardia não diminuir o risco do desenvolvimento de tumores malignos, mostrou alguma influência na prevenção de tumores benignos, mesmo em idades avançadas (Lana et al; 2009).

A progesterona, os estrogénios, os androgénios, a prolactina (PRL) e a hormona de crescimento (GH) são as hormonas que com maior frequência estão implicadas no desenvolvimento tumoral (Da Silva, Serakides & Cassali, 2004).

Tal como acontece na mulher, a glândula mamária normal da cadela e da gata apresenta receptores de estrogénios (ERs) e de progesterona (PRs). Estes receptores têm vindo a ser identificados e quantificados tanto na mama normal, como em neoplasias benignas e malignas (Peleteiro, 1994). Misdorp (2002) refere que cerca de 40 a 60% dos tumores benignos e malignos apresentam positividade para ERs, PRs e para receptores de prolactina, bem como para receptores de androgénios. Um estudo realizado por Milanta e seus colaboradores (2005, citado por Lana et al; 2009) verificou a presença de ERs em 100% dos tecidos mamários normais e displásicos estudados e em 95% dos tecidos benignos. Relativamente aos carcinomas analisados, apenas 62% evidenciaram a presença destes receptores. Outro estudo analisou sete casos de metástases ganglionares, sendo o tumor primário e o gânglio linfático

testados para a presença de ERs e PRs. Ambos foram considerados negativos, o que sugere perda de dependência hormonal por parte dos tumores malignos (Lana et al; 2009).

A proporção de tumores benignos positivos para ERs e PRs é elevada, no entanto, no que respeita aos tumores malignos, apenas uma parte apresenta estes receptores e em menor concentração (Da Silva et al; 2004). Segundo Peleteiro (1994), este facto verifica-se particularmente nas neoplasias de maior grau de malignidade ou nas fases mais avançadas da doença. Desta forma, Misdorp (2002) refere que os carcinomas com menor grau de diferenciação apresentam um menor número de receptores. Defende também que os carcinomas complexos, com melhor prognóstico, possuem mais receptores hormonais dos que os carcinomas simples.

A dimensão tumoral também parece relacionar-se com a dependência hormonal. Chiarrelli et al. (2000, citado por Da Silva et al, 2004) verificaram que a expressão de receptores hormonais para a progesterona diminui em tumores com dimensão superior a 5cm.

O envolvimento da glândula hipofisária na génese tumoral também tem sido alvo de estudos, na medida em que esta controla a secreção de PRL e da GH, necessárias ao normal desenvolvimento e funcionamento da glândula mamária. A PRL está envolvida na actividade secretória, não tendo influência directa na proliferação celular da glândula mamária, no entanto facilita a acção mitótica do estrogénio, promovendo o aumento do número de ER. (Fonseca & Daleck, 2000). Foram detectados níveis sanguíneos e tecidulares de PRL significativamente mais elevados em cadelas com neoplasias malignas, comparativamente ao verificado em glândulas mamárias normais (Lana et al; 2009). Segundo Misdorp (2002), alguns estudos sugeriram que os desequilíbrios entre as concentrações de PRL e de GH estariam implicados na génese tumoral. Contudo, outros estudos rejeitaram esta associação entre as duas hormonas.

Os progestagénios sintéticos usados para inibição do estro na cadela e na gata têm sido alvo de alguns estudos, de forma a avaliar a sua possível relação com o desenvolvimento de tumores mamários (Lana et al; 2009). Verificou-se que o uso prolongado de progestinas aumenta ligeiramente o risco de desenvolvimento de tumores benignos na cadela, porém não influencia o desenvolvimento de tumores malignos. Por outro lado, na espécie felina, a administração regular destes contraceptivos demonstrou aumentar significativamente o risco de desenvolver tanto neoplasias benignas, como malignas (Misdorp, 2002).

A recorrência a tratamentos combinados de progestinas e estrogénios ou a altas doses de progesterona está na origem do aparecimento de tumores malignos em ambas as espécies (Misdorp, 2002). Na espécie felina, a utilização destes compostos demonstrou que o risco de

desenvolver neoplasias mamárias, tanto malignas como benignas, é três vezes maior face aos animais não medicados (Lana et al; 2009).

A progesterona exógena estimula a síntese de GH por parte da glândula mamária canina e felina, com proliferação lóbulo-alveolar e consequente hiperplasia dos elementos mioepiteliais e secretórios, induzindo assim a formação de lesões benignas, ao passo que o estrogénio estimula o crescimento ductal (Da Silva et al., 2004).

Não está totalmente esclarecido se a GH induzida pelos progestagénios tem algum efeito no desenvolvimento tumoral da mama. Contudo, paralelamente à produção de GH, verificou-se o aumento dos níveis sanguíneos de factor I de crescimento semelhante à insulina (IGF-I) e factor II de crescimento semelhante à insulina (IGF-II), capazes de estimular a proliferação celular da glândula mamária (Lana et al., 2009).

### **2.3.2 Factores genéticos**

A maioria dos tumores surge por mutação ou activação anormal dos genes que controlam o crescimento das células, resultando em modificações progressivas da biologia celular. Estas modificações são caracterizadas por alterações na proliferação, diferenciação e na interacção das células com o meio extracelular. Os principais alvos das alterações genéticas são proto-oncogenes, os genes supressores tumorais e os genes que controlam a apoptose. Pensa-se que os genes responsáveis pela reparação do ADN também desempenham um papel importante na carcinogénese, uma vez que qualquer alteração nestes genes predisporia a alterações no genoma e a subsequente transformação neoplásica (Da Silva et al., 2004).

Os proto-oncogenes são genes promotores do crescimento e da diferenciação celular que controlam a divisão mitótica. Podem ser transformados em oncogenes pelo descontrolo da expressão genética, ou pela mutação, translocação ou rearranjo dos genes, resultando na síntese de oncoproteínas. Os oncogenes e os seus produtos podem aumentar a expressão dos genes das ciclinas e das quinases ciclina-dependentes (CDK) responsáveis pela progressão ordenada das células nas diferentes fases do ciclo celular. As mutações nestas proteínas favorecem a proliferação celular descontrolada (Da Silva et al., 2004).

A expressão do oncogene HER-2, responsável pela codificação de receptores para factores de crescimento, surge aumentada em tumores malignos da espécie, não tendo sido observada em tumores benignos (Lana et al., 2009). Relativamente à espécie felina, um estudo realizado por Millanta et al. (2005) verificou que a 59,6% dos 47 carcinomas mamários analisados apresentavam sobre-expressão deste oncogene.

O grupo dos genes supressores tumorais engloba os que regulam a transcrição nuclear e o ciclo celular (Rb, p53, BRCA-1, BRCA-2), os que regulam a transdução de sinais (NF-1, APC) e os receptores de superfície celular (receptores do TGF- $\beta$  e caderinas). (Deng & Brodie, 2001; citado por Da Silva et al., 2004).

O gene p53 é um dos agentes supressores e inibidores de crescimento melhor caracterizados (Klopfleisch et al., 2011). Produz uma proteína que controla a replicação do ADN, a proliferação celular e a apoptose (Da Silva et al., 2004). Um estudo verificou a presença de uma mutação neste gene em 17% dos 69 carcinomas mamários caninos analisados, estando este facto associado ao aumento do risco de recidivas (Lana et al; 2009).

Os genes BRCA desempenham um papel importante na preservação da estabilidade genómica, actuando na indução de genes reparadores do ADN. Apesar da mutação nestes genes influenciar o prognóstico dos tumores da mama na mulher, nenhum dos estudos realizados em canídeos revelou qualquer associação entre o pleomorfismo genómico do BRCA-1 e BRCA-2 e o desenvolvimento ou presença de tumores mamários caninos (Klopfleisch et al., 2011).

Vários tipos de moléculas expressas na superfície das células controlam o crescimento e comportamento celular, tais como os receptores do TGF- $\beta$  que entre outras funções regulam a adesão celular por parte das caderinas. Foi demonstrada a correlação positiva entre a agressividade do tumor e a mutação nos genes CDH1 que codifica as caderinas (Da Silva et al., 2004).

Os genes que impedem (Bcl 2, Bcl-XL) ou que induzem (Bax, Bad) a apoptose desempenham um importante papel na carcinogénese. A morte celular induzida pelo Bcl 2 pode ocorrer em qualquer fase do ciclo celular, desta forma, uma alteração ocorrida neste gene aumentará o tempo de sobrevivência das células favorecendo a acção de oncogenes sobre elas (Da Silva et al., 2004).

Níveis anormais de expressão de genes mediadores da apoptose, de genes reparadores do ADN, de proto-oncogenes e de genes supressores tumorais entre outros, estão claramente envolvidos na génese tumoral da mama, sendo os estes genes e as proteínas por ele codificadas, um potencial alvo terapêutico, no entanto será necessário aprofundar a investigação nesta área (Klopfleisch et al., 2011).

### **2.3.3 Outros factores**

A obesidade foi recentemente identificada como um factor de risco para desenvolvimento de neoplasias mamárias na mulher, pós-menopausa (Cleary, Grossmann & Ray, 2010).

Experiências realizadas em roedores e estudos epidemiológicos em humanos demonstram que uma dieta rica em gordura e uma condição corporal obesa aumentam o risco de tumores mamários (Lana et al., 2009).

Um estudo demonstrou que o risco de desenvolvimento de tumores mamários em animais esterilizados encontrava-se significativamente reduzido naqueles que entre os 9 e os 12 meses de idade, tivessem uma condição corporal normal a magra (Lana et al., 2009).

Através da realização de vários estudos foi sugerido que a obesidade diminui o período de latência para detecção destes tumores e/ou aumenta a sua incidência (Cleary et al., 2010).

Os factores responsáveis pelo impacto da obesidade na génese tumoral são o estrogénio, a leptina e a adiponectina. O estrogénio desempenha um papel importante no desenvolvimento e manutenção da mama normal e também na indução e manutenção das neoplasias mamárias, sendo um importante elo de ligação entre a gordura corporal e a indução tumoral. A conversão de androgénios em estrogénios por parte do tecido adiposo aumenta a exposição da glândula a estas hormonas (Cleary et al., 2010).

Relativamente à leptina, sabe-se que é produzida pelo tecido adiposo e que os seus receptores se localizam em células normais e tumorais em todo o organismo. Através de estudos em cultura de células, identificou-se a capacidade indutora de proliferação celular e de inibição da apoptose, desta hormona. No entanto o mecanismo através do qual este processo ocorre está ainda sob investigação (Cleary et al., 2010). Ishikawa et al. (2004, citado por Cleary et al., 2010) verificou que o aumento dos níveis séricos da leptina e dos seus receptores no tecido mamário está associada à presença de metastização à distância.

Tal como a leptina, a adiponectina é produzida pelos adipócitos. Porém, contrariamente à primeira, os níveis sanguíneos de adiponectina diminuem com o aumento da massa corporal gorda. Estudos *in vitro* demonstraram que a adiponectina promove a apoptose e inibe a proliferação celular, actuando de forma antagonista à leptina (Cleary et al., 2010).

É importante considerar o efeito da interacção entre a leptina e a adiponectina na glândula mamária. Assim, numa mulher obesa, os níveis séricos de leptina estão elevados e os de adiponectina estão baixos, havendo equilíbrio entre a proliferação celular e a apoptose. No caso de uma magra, verifica-se a situação inversa, havendo diminuição da apoptose e estimulação da proliferação celular (Cleary et al., 2010).

Os factores nutricionais têm evidenciado importância na etiologia dos tumores mamários, alterando a concentração e a disponibilidade hormonal (Misdorp, 2002). Segundo Lana (2009), os animais alimentados a comida caseira apresentam maior risco de desenvolvimento tumoral, comparativamente com os que são alimentados a ração comercial.

Foi considerada a hipótese de etiologia viral para os tumores da mama, tendo vários estudos demonstrado a presença de partículas virais em carcinomas felinos. 30,6% dos tumores analisados apresentaram antígenos de FeLV e 55,5% demonstraram a presença de antígenos do retrovirus RD 114. Estes antígenos não foram detectados em tumores benignos nem em tecido mamário normal (Misdorp, 2002).

Relativamente à possibilidade de indução tumoral por radiação-X, não foi verificada qualquer relação entre incidência de tumores e a exposição à radiação. Contudo, um estudo realizado com cães da raça Beagle verificou que os animais expostos à radiação desenvolviam tumores em idades mais precoces face aos animais do grupo controlo (Misdorp, 2002).

## **2.4 Diagnóstico**

### **2.4.1 Diagnóstico clínico**

O diagnóstico clínico tem como base a obtenção de uma história pregressa mais completa possível, incluindo informação acerca do sexo, raça e idade do animal, bem como a data de início das lesões, dimensão, número e velocidade de crescimento (Peleteiro, 1994). É também importante ter em conta a localização e consistência das lesões, presença ou ausência de ulceração e fixação ou não à pele e tecidos envolventes (Lana et al; 2009). As manifestações de prurido e a eliminação de secreção são informações dignas de registo, bem como os dados relativos ao estado reprodutivo do animal (fêmea inteira ou esterilizada, regularidade dosaios, existência de pseudo-gestação, ocorrência de partos e lactações e administração de progestagénios) (Peleteiro, 1994).

Seguidamente deve proceder-se à realização de um exame físico minucioso com palpação de todas as glândulas mamárias e linfonodos regionais, tendo em conta a palpação da glândula mamária não permite a detecção de nódulos inferiores a 0,5 cm de diâmetro. Os mamilos devem ser espremidos para avaliar a presença de secreção (Peleteiro, 1994).

É recomendada a realização sistemática de radiografias ao tórax para pesquisa de metástases. Porém, um exame radiológico negativo não garante a sua inexistência, pois as metástases podem ter dimensões reduzidas (inferiores a 0,5 cm) ou estar tapadas pelo coração ou pelos grandes vasos (Peleteiro, 1994).

O estado geral do animal deve ser avaliado através de análises hematológicas, bioquímicas sanguíneas e urianálise, fornecendo informação relativa à possibilidade de existência de síndrome paraneoplásicos (Hedlund, 2008). Os animais suspeitos de carcinoma inflamatório

deverão ainda realizar provas de coagulação pois correm o risco de desenvolver coagulação intravascular disseminada (Lana et al; 2009).

A análise clínica das neoplasias deve conduzir à determinação do estadio ou fase de evolução do processo (Peleteiro, 1994).

### 2.4.1.1 Estadiamento

O estadiamento clínico das neoplasias mamárias é importante como indicador de prognóstico e na definição sequencial do tratamento (Lana, et al. 2009). Dessa forma a Organização mundial de saúde (OMS) estabeleceu o sistema TNM, criado por Owen em 1980, para classificação das neoplasias mamárias (tabela 1). Tendo em conta a avaliação de determinados aspectos como, a dimensão do tumor primário (T), a presença ou ausência de metastização nos linfonodos regionais homolaterais (axilares e inguinais) (N) e a presença ou ausência de metastização à distância (pulmão, fígado ou linfonodos esternais e sublombares), este sistema apenas se aplica a carcinomas (Queiroga & Lopes, 2002).

No caso de tumores múltiplos, deve ser atribuída uma classificação individual a cada neoplasia (Peleteiro & Correia, 1993).

**Tabela 1.** Classificação TNM dos tumores mamários de caninos e felinos

		Tumor primário			
<b>C A N Í D E O S</b>	< 3cm de diâmetro máximo	T1	< 2cm de diâmetro máximo	<b>F E L Í D E O S</b>	
	3-5cm de diâmetro máximo	T2	2-3cm de diâmetro máximo		
	>5cm de diâmetro máximo	T3	>3cm de diâmetro máximo		
	<b>Linfonodo regional</b>				
	Ausência de metástases	N0	Ausência de metástases		
	Presença de metástases	N1	Presença de metástases		
	<b>Metástases à distância</b>				
	Sem metástases detectadas	M0	Sem metástases detectadas		
	Com metástases detectadas	M1	Com metástases detectadas		

(Adaptada de Lana et al 2009)

Desta forma, a categorias T1 a T3 são ainda classificáveis de a, b ou c consoante o tumor não esteja aderente, esteja aderente aos planos superficiais ou esteja aderente aos planos profundos, respectivamente (Peleteiro & Correia, 1993).

A categoria N1 apresenta também subdivisões em a e b, correspondendo a primeira a linfonodos móveis e a segunda a linfonodos fixos ao tecidos adjacentes (Peleteiro & Correia, 1993).

Quanto à existência de metástases, Peleteiro e Correia (1993) consideram a existência de uma categoria não contemplada na tabela 1, que diz respeito à impossibilidade de avaliar a existência de metástases, designada Mx.

Uma vez classificada uma neoplasia ou um conjunto de neoplasias, é possível estabelecer-se qual a fase ou estadio de evolução do processo (tabela 2). Nos casos em que se verifique a presença de múltiplas neoplasias, considera-se sempre a fase da neoplasia de categoria T mais elevada, ou seja a de maior gravidade (Peleteiro & Correia, 1993).

**Tabela 2.** Estadiamento dos tumores mamários de canídeos e felídeos

CANÍDEOS	Estadio	FELÍDEOS
T1 N0 M0	I	T1 N0 M0
T2 N0 M0	II	T2 N0 M0
T3 N0 M0	III	T1, 2 N1 M0
		T3 qualquer N M0
qualquer T N1 M0	IV	qualquer T qualquer N M1
qualquer T qualquer N M1	V	

(Adaptada de Lana et al 2009)

Ao classificar uma neoplasia mamária, o clínico fornece informações precisas ao anatomopatologista sobre o material enviado para análise (Peleteiro & Correia, 1993).

#### 2.4.2 Diagnóstico citológico

A citologia tem sido nas últimas décadas, de uma forma geral, uma valiosa ferramenta de diagnóstico (Peleteiro et al.; 2009). Regista-se actualmente, a nível mundial, uma tendência cada vez maior de procura de meios de diagnóstico rápidos e pouco dispendiosos, para detecção de tumores. A citologia preenche estes requisitos, apresentando-se como uma técnica pouco dolorosa, de fácil repetibilidade, não requerendo material sofisticado, nem anestesia (Sangha et al, 2011).

O material biológico para a realização de esfregaços citológicos pode ser obtido por aposição, por colheita das secreções do mamilo ou por punção aspirativa com agulha fina (PAAF) (Allen, Prasse, & Mahaffey, 1986). Segundo Magalhães, Ramadilha, Barros e Peixoto (2001)

as amostras colhidas por este último método são as que apresentam maior valor de diagnóstico. No entanto, Sangha et al. (2011) não partilham da mesma opinião, afirmando que a citologia por aposição é a melhor forma de obter um diagnóstico citológico, seguido da PAAF. Porém, recomendam a realização simultânea dos dois exames para aumentar a precisão do diagnóstico. A secreção do mamilo mostrou pouca aplicabilidade como meio de diagnóstico, apenas em 9% dos casos.

É reconhecida a dificuldade do diagnóstico citológico de tumores da mama, pelo facto de frequentemente se obterem amostras inadequadas, com inúmeras células necrosadas, sangue ou macrófagos, ou constituídas por consideráveis quantidades de líquido no caso de tumores quísticos, o que dificulta a obtenção de um bom esfregaço (Peleteiro, 1994).

As principais características de malignidade a ter em conta na avaliação de um esfregaço citológico são: a presença de grande densidade celular no esfregaço, com baixo grau de coesão entre as células e a presença de células nuas em abundância. Ao nível do núcleo, há que ter em conta a grande variabilidade dimensional (anisocariose), a presença de padrões irregulares de distribuição da cromatina (granular ou reticular), a presença de figuras de mitose normais ou anormais e ainda, a presença de vários nucléolos no mesmo núcleo ou de macronúcleolos. Contudo, a ausência destas características não implica que a neoplasia seja benigna (Allen et al, 1986).

Na mulher registou-se uma elevada precisão da PAAF, no diagnóstico de tumores mamários. (Allen et al, 1986) No entanto, contrariamente ao que acontece em medicina humana, a possibilidade de utilização da citologia nos animais, tem gerado alguma controvérsia, especialmente no que diz respeito à fiabilidade de diagnóstico. Existem vários estudos comparativos entre a citologia e a histopatologia, sendo a informação existente na literatura, discordante (Sangha et al., 2011).

Um dos estudos defende que a PAAF não deve ser utilizada isoladamente pois tem baixa sensibilidade (73%) (Zuccari, Santana & Rocha, 2001). No entanto, Sangha et al. (2011) registaram, relativamente à citologia, valores bastante elevados de sensibilidade e especificidade, na ordem dos 87.5% e 85.7%, respectivamente.

A maioria dos autores considera que a PAAF não é o método de diagnóstico mais indicado, visto que a distinção entre neoplasias benignas e malignas não iria alterar a abordagem terapêutica, sendo recomendada a excisão cirúrgica (Zuccari et al, 2001). Contudo, se se verificar a presença de uma neoplasia benigna, a cirurgia pode ser adiada ou antecipada com segurança, se o animal tiver concomitantemente outros problemas clínicos mais graves (Allen et al., 1986).

Outro aspecto que leva alguns autores a não considerarem a citologia útil, como meio de diagnóstico é o facto de grande parte dos tumores mamários das cadelas serem mistos, o que faz com que seja necessário colher amostras de vários pontos da lesão (Zuccari et al, 2001). Todavia, há autores que defendem que a citologia é a ferramenta mais valiosa no diagnóstico rápido de lesões mamárias, e que contrariamente ao que alguns autores afirmam, a implantação de células tumorais após a colheita citológica, é muito rara (Sangha et al., 2011). A capacidade de emissão de um diagnóstico correcto de malignidade é bastante boa, através do exame citológico, (Allen et al., 1986; Zuccari et al, 2001; Sangha et al., 2011) contrariamente ao que acontece na detecção de lesões benignas. Peleteiro (1994) justifica esta dificuldade pelo facto do material recolhido pela PAAF ser geralmente pobre em células e por poder conter vários elementos típicos de uma mama normal como adipócitos, sangue e algumas células do revestimento ductal. Contudo, o diagnóstico de uma neoplasia maligna nem sempre é fácil sobretudo se o material colhido for escasso. A ausência de formas citológicas anormais pode fazer com que a neoplasia seja classificada erradamente como benigna (Peleteiro, 1994). Desta forma, Queiroga e Lopes (2002) afirmam que o exame citológico só é conclusivo se indicar malignidade.

Um estudo muito recente verificou que a correlação entre a citologia e a histopatologia, no diagnóstico de neoplasias malignas, era bastante elevada, na ordem dos 90%. No entanto, a detecção de tumores benignos rondava apenas os 66%, sendo este valor pouco satisfatório, comparativamente com os 96.7% registados em medicina humana (Sangha et al., 2011).

Allen et al. (1986) defendem que a PAAF pode dar indicações de como deve ser realizada a cirurgia, em caso de múltiplos nódulos mamários benignos e malignos. No caso de se tratar de uma neoplasia inoperável, o diagnóstico citológico evita a realização de procedimentos mais invasivos, como a biópsia.

A citologia não é uma ferramenta útil no diagnóstico pré-cirúrgico de neoplasias. Porém, deve ser a primeira escolha sempre que houver dúvidas se se trata de uma lesão neoplásica, em que não há nódulos individualizados, em casos de recorrência ou em casos de hipertrofia dos linfonodos (Peleteiro et al.; 2009).

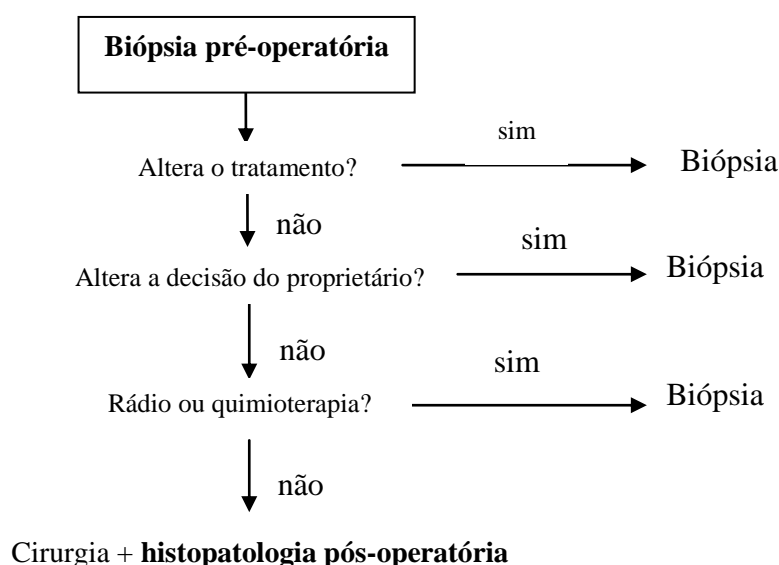
É aceite por vários autores que a citologia tem grande interesse, na medida em que permite identificar a natureza da lesão: neoplásica, inflamatória ou hiperplásica, (Queiroga & Lopes, 2002; Lana et al; 2009; Sangha et al., 2011) descartando possíveis diagnósticos diferenciais como mastite, lipoma e mastocitoma, entre outros (Queiroga & Lopes; 2002; Lana et al; 2009). Está também descrita a sua utilidade na detecção de metástases a nível dos linfonodos regionais (Sangha et al., 2011).

### 2.4.3 Diagnóstico histopatológico

A análise histopatológica é a técnica de eleição no diagnóstico, devendo ser realizado em todas as circunstâncias, pois permite o estabelecimento do prognóstico com elevada precisão (Peleteiro et al.; 2009). Pode ser realizada através de biópsia incisional (fragmento de biópsia cirúrgica) ou excisional (após a remoção cirúrgica do tumor) (Cassali, 2009). De modo geral, a histopatologia é realizada sobre a totalidade do tumor, visto que em medicina veterinária a excisão cirúrgica é o tratamento de eleição. Desta forma não se justifica a realização de biópsia, excepto por exemplo em caso de recidiva de neoplasias em animais idosos (Peleteiro, 1994). Morris e Dobson (2001) defendem que a biópsia é útil para diferenciar tumores de outras lesões não neoplásicas que não carecem de cirurgia.

Argyle, Brearley e Turek (2008) propuseram o seguinte diagrama relativo à decisão de realização de biópsia pré-operatória ou exame histopatológico pós-cirúrgico (figura 1).

**Figura 1.** Decisão da realização de biópsia pré-operatória



(Adaptado de Argyle et. al (2008) Decision Making in Small Animal Oncology)

Para além da sua importância na classificação das lesões, o exame histopatológico permite avaliar a arquitectura tecidual, a infiltração dos tecidos adjacentes e vasos sanguíneos, por parte das células neoplásicas, bem como fornece informação histomorfológica detalhada sobre o grau de diferenciação, presença ou ausência de pleomorfismo, índice mitótico e presença ou

ausência de necrose. É ainda possível avaliar se as margens cirúrgicas de segurança foram satisfatórias (Cassali, 2009).

Para que a análise histopatológica seja fiável, é necessário recolher amostras de vários pontos do tumor, procurando abranger zonas de transição entre as lesões e os tecidos aparentemente sãos. Assim, é possível avaliar o grau de invasão local, a reacção inflamatória envolvente e a existência de lesões de displasia (Peleteiro, 1994).

Para atribuição do grau de malignidade histológica à neoplasia (grau I, II ou III) é necessário ter em consideração determinados critérios como o grau de diferenciação das células tumorais, o grau de anaplasia reflectido na anisocariose (diferenças na dimensão dos núcleos) e número de mitoses por campo (Peleteiro & Correia, 1993). A cada um destes critérios será atribuído pontos, de acordo com as características evidenciadas (tabela 3), que serão somados de forma a obter o grau de malignidade histológica (Misdorp, 2002).

**Tabela 3.** Sistema de estadiamento histológico de carcinomas mamários da cadela e da gata

		<b>Pontos</b>
<b>Diferenciação</b>	Generalizada	1
	Em focos	2
	Ausência de túbulos	3
<b>Anisocariose</b>	Ligeira	1
	Moderada	2
	Acentuada	3
<b>Mitoses</b>	0 a 4	1
	5 a 9	2
	mais que 10	3

Ao número total de pontos obtidos é atribuído um grau de malignidade. Assim, uma pontuação de 3 a 5 pontos corresponde ao grau I de malignidade, 6 ou 7 pontos correspondem ao grau II e por fim, 8 ou 9 pontos equivalem ao grau III de malignidade (Misdorp, 2002).

Queiroga e Lopes (2002) afirmam que o diagnóstico definitivo obtém-se através da análise histopatológica.

#### **2.4.3.1 Classificação histológica:**

A classificação histológica seguidamente apresentada é reconhecida pela Organização

Mundial de Saúde (OMS) e encontra-se dividida em tumores malignos, benignos e lesões não neoplásicas ( hiperplasias e displasias), separada por espécie (tabela 4 e 5).

**Tabela 4.** Classificação histológica de tumores mamários da espécie canina (adaptado de Misdorp et al. 1999)

Tumores Malignos	Carcinoma não-infiltrativo (in situ)
	Carcinoma Complexo
	Carcinoma Simples
	Carcinoma Túbulo-papilífero
	Carcinoma Sólido
	Carcinoma Anaplásico
	Carcinomas de Tipos Especiais
	Carcinoma de Células Fusiformes
	Carcinoma de Células Escamosas
	Carcinoma Mucinoso
	Carcinoma Rico em Lípidos
	Sarcoma
	Fibrosarcoma
	Osteosarcoma
	Outros sarcomas
Carcinosarcoma	
Carcinoma ou Sarcoma em tumores benignos	
Tumores Benignos	Adenoma
	Adenoma Simples
	Adenoma Complexo
	Adenoma Basalóide
	Fibroadenoma
	Fibroadenoma de alta-celularidade
	Fibroadenoma de baixa-celularidade
	Tumor Benigno Misto
Papiloma Ductal	
Hiperplasias/Displasias	Hiperplasia Ductal
	Hiperplasia Lobular
	Hiperplasia Epitelial
	Adenose
	Quistos
	Ectasia Ductal
	Fibrose Focal (Fibroesclerose)
	Ginecomastia

**Tabela 5.** Classificação histológica de tumores mamários da espécie felina (adaptado de Misdorp et al. 1999)

Tumores Malignos	Carcinoma não-infiltrativo ( <i>in situ</i> )
	Carcinoma Túbulo-papilífero
	Carcinoma Sólido
	Carcinoma Cribiforme
	Carcinoma de Células Escamosas
	Carcinoma Mucinoso
	Carcinosarcoma
	Carcinomas ou Sarcomas em tumores benignos
Tumores Benignos	Adenoma
	Adenoma Simples
	Adenoma Complexo
	Fibroadenoma
	Fibroadenoma de alta-celularidade
	Fibroadenoma de baixa-celularidade
	Tumor Benigno Misto
	Papiloma Ductal
Hiperplasias/Displasias	Hiperplasia Ductal
	Hiperplasia Lobular
	Hiperplasia Epitelial
	Adenose
	Alteração Fibroadenomatosa
	Quistos
	Ectasia Ductal
	Fibrose Focal (Fibroesclerose)

#### 2.4.3.1.1 Tumores mamários da espécie canina

##### 2.4.3.1.1.1 Tumores malignos

- **Carcinoma não-infiltrativo (*in situ*):** Neoplasia constituída por nódulos bem demarcados de tecido neoplásico que não invade a membrana basal dos ductos (Goldschmidt, Peña, Rasotto & Zappulli, 2011).

- **Carcinoma Complexo:** Neoplasia relativamente comum no cão e rara no gato. Constituída tanto pela componente epitelial luminal como mioepitelial, em que as células epiteliais luminais se organizam segundo um padrão túbulo-papilífero ou sólido. As células mioepiteliais, por sua vez, dispõem-se de acordo com um padrão reticulado.

Apesar do crescimento infiltrativo ser comum, o grau de invasão linfático é bastante baixo, cerca de 10% (Misdorp, 2002).

- **Carcinoma Simples:** É o tipo mais comum de tumores mamários na cadela e na gata, sendo constituído apenas por um tipo de células, epiteliais luminais ou mioepiteliais. Apresenta uma elevada tendência para invadir tecidos adjacentes e vasos sanguíneos e linfáticos, cerca de 50% dos casos (Misdorp, 2002).

Consoante a sua diferenciação e comportamento biológico, este tipo de tumores subdivide-se em três tipos, ordenados por grau crescente de malignidade: carcinoma túbulo-papilífero, carcinoma sólido e carcinoma anaplásico (Misdorp, 2002).

- **Carcinoma túbulo-papilífero:** Neoplasia frequente no cão e no gato, caracterizada pela formação de túbulos com ou sem projecções papilíferas (Misdorp, 2002).

- **Carcinoma sólido:** É comum no cão e no gato e caracteriza-se pelo facto das células tumorais se organizarem em densos “lençóis”, cordões ou ninhos (Misdorp, 2002).

- **Carcinoma anaplásico:** É o carcinoma mais maligno da glândula mamária (Goldschmidt et al, 2011).

Tumor difuso e infiltrativo, constituído por células epiteliais de grandes dimensões, geralmente com núcleo bizarro e rico em cromatina, podendo ser multinucleadas (Misdorp, 2002). O prognóstico deste tipo de lesão é mau pois as recidivas são frequentes e tem grande tendência a metastizar (Misdorp, 2002).

Este tipo de carcinoma surge ocasionalmente no cão, não tendo sido descrito no gato (Misdorp, 2002).

- **Carcinoma de Células fusiformes:** É um tumor relativamente raro no cão e muito raro no gato. É constituído por células fusiformes organizadas segundo um padrão epitelial,

envolvidas por fibras de reticulina. Provavelmente alguns tumores deste tipo terão origem mioepitelial (Misdorp, 2002).

**Carcinoma de células escamosas:** É pouco frequente no cão, não tendo sido descrito no gato. Esta neoplasia é constituída por sólidos cordões celulares com zonas de cornificação. A zona central do tumor é composta por queratina lamelar com células tumorais necrosadas, enquanto que à periferia se encontram células basalóides (Misdorp, 2002).

É um tumor altamente infiltrativo que geralmente invade a circulação linfática (Misdorp, 2002).

- **Carcinoma mucinoso:** É uma neoplasia rara tanto no cão como no gato, caracterizada pela presença de grande quantidade de material mucinoso, produzido pelas células epiteliais (Misdorp, 2002).

- **Carcinoma rico em lípidos:** Apresenta-se com células de arredondadas, de citoplasma abundante e grandes vacúolos, contendo grande quantidade de lípidos neutros. É no entanto uma neoplasia extremamente rara no cão (Misdorp, 2002).

- **Fibrossarcoma:** É um tumor pouco comum da glândula mamária (Goldschmidt et al; 2011).

Caracteriza-se pela proliferação de células fusiformes (fibroblastos) e pela presença de fibras de reticulina e colagénio (Misdorp, 2002).

- **Osteossarcoma:** É o tumor mesenquimatoso mais comum na glândula mamária canina (Goldschmidt et al; 2011).

É caracterizado pela produção osteóide por parte das células neoplásicas. Nesta categoria tumoral encontram-se os osteosarcomas puros ou combinações de tecido ósseo, fibroso e cartilágneo (Misdorp, 2002).

Este tumor metastiza por via hematógica, nos pulmões (Goldschmidt et al; 2011).

- **Outros sarcomas:** O condrossarcoma é um tumor pouco comum e é geralmente multilobado (Goldschmidt et al;2011).

- **Carcinossarcoma:** Neoplasia pouco comum no cão e rara no gato, constituída por células morfológicamente semelhantes às células epiteliais malignas (luminais e/ou mioepiteliais) e ao tecido conjuntivo (Misdorp, 2002).

O tempo de sobrevivência após extirpação cirúrgica é relativamente longo, cerca de 18 meses. As metástases são de tipo carcinomatoso, sarcomatoso ou misto (Misdorp, 2002).

- **Carcinoma ou Sarcoma em tumores benignos:** Surge ocasionalmente na cadela e caracteriza-se por focos de células atípicas com características malignas, em tumores mistos benignos ou em adenomas complexos. É difícil de determinar se o componente maligno surgiu associado ao tumor benigno ou se o invadiu posteriormente (Misdorp, 2002).

Não há informação disponível relativamente ao prognóstico deste tipo de lesões (Misdorp, 2002).

### **Carcinoma inflamatório**

A maioria dos carcinomas pode ter associado uma componente inflamatória, denominando-se carcinoma inflamatório.

O carcinoma inflamatório mamário é a variante mais agressiva das neoplasias malignas da cadela e da mulher, expressando-se como uma doença de progressão fulminante e com elevada mortalidade (Marconato et al.; 2009).

Surge em animais significativamente mais velhos do que os que apresentam outros tumores mamários e a sua incidência varia entre os 4 e os 18% das neoplasias malignas. (VSSO, 2008a) É mais comum na espécie canina, porém, foram registados três casos em felinos (Lana et al.; 2009).

Existe apenas uma apresentação clínica para esta entidade, que pode afectar uma ou as duas cadeias mamárias ou parte delas, traduzindo-se num rápido crescimento de massas mamárias, afectando múltiplas glândulas e a pele que as recobre. Caracteriza-se por calor, edema, eritema, espessamento e dor. Pode ocorrer edema pronunciado dos membros adjacentes às lesões, por obstrução dos vasos linfáticos (Lana et al.; 2009).

Apesar do carcinoma inflamatório não se referir a um tipo histológico específico, apresenta histologicamente características de carcinoma pouco diferenciado, com extensa infiltração celular de leucócitos e neutrófilos, bem como edema. (Lana et al.; 2009) Através da análise histopatológica verifica-se a invasão da derme e das estruturas linfáticas (Marconato et al.; 2009).

Pode confundir-se com mastite aguda (VSSO, 2008a). O diagnóstico pode ser feito com recurso à biópsia, no entanto à palpação o carcinoma inflamatório tende a ser bastante firme

com inflamação difusa, enquanto que a mastite costuma ser localizada e surge geralmente após o cio, a gestação ou a pseudo-gestação (Lana et al.; 2009).

O desenvolvimento desta entidade clínica está associado ao diestro. A progesterona desempenha uma acção directa ou indirecta na sua progressão (VSSO, 2008a).

Não há tratamento eficaz para o carcinoma inflamatório. Em medicina humana associa-se quimioterapia, radioterapia e hormonoterapia à mastectomia. Em medicina veterinária, utilizam-se antibióticos, corticóides e AINEs, como tratamento paliativo. A cirurgia não é uma opção a considerar devido à extensão e à elevada recidiva loco-regional e metastização à distância (Marconato et al.; 2009).

A identificação de elevadas concentrações de ciclooxigenases sugere a possibilidade de utilização de inibidores destas enzimas, no combate ao carcinoma inflamatório, no entanto não existe informação sobre a sua utilização (Marconato et al.; 2009).

#### 2.4.3.1.1.2 Tumores benignos

- **Adenoma simples:** Surge muito raramente na cadela e na gata (Misdorp, 2002).

Apresenta-se como lesões nodulares, bem delimitadas, constituídas por células mioepiteliais ou epiteliais luminais. Ao ser constituído por células epiteliais luminais, o tumor é de tipo tubular, podendo conter secreção (Goldschmidt et al; 2011).

Na cadela, podem também surgir mioepiteliomas, com padrão sólido, constituídos por células fusiformes benignas (Misdorp, 2002).

- **Adenoma complexo:** Neoplasia mais comum na cadela do que na gata (Misdorp, 2002).

Constituído por células epiteliais luminais e por células morfologicamente semelhantes a mioepiteliais (Misdorp, 2002).

É por vezes difícil, a distinção entre esta neoplasia e os tumores benignos mistos, fibroadenomas e hiperplasia lobular. Porém, o facto de ser encapsulado e apresentar um baixo índice mitótico, bem como ausência de necrose e células atípicas, permite diferencia-lo dos outros tipos tumorais (Misdorp, 2002).

- **Adenoma Basalóide:** É uma neoplasia constituída por cordões de células epiteliais monomórficas, que podem apresentar cornificação. Este tumor distingue-se do adenoma simples por possuir à periferia células em palissada, sobre uma fina membrana basal.

O aparecimento desta lesão foi reportado pela primeira vez em cadelas Beagle, sujeitas à administração de progestinas (Misdorp, 2002).

- **Fibroadenoma:** Tumor relativamente comum tanto na cadela como na gata (Misdorp, 2002).

É constituído por um misto de células epiteliais luminais e do estroma, podendo por vezes surgir associadas células mioepiteliais. Estas últimas dificultam a distinção entre este tipo tumoral e o adenoma complexo (Misdorp, 2002).

- **Tumor benigno misto:** Surge frequentemente na cadela, sendo extremamente raro na gata (Misdorp, W. 2002).

Resulta da proliferação de células epiteliais luminais e mioepiteliais, associadas a células de tipo mesenquimatoso, produtoras de tecido fibroso. Identificam-se focos de cartilagem e/ou osso, podendo ainda estar presente tecido adiposo. O tecido ósseo, neste tipo de tumores, surge por ossificação endocondral da cartilagem formada pelas células mioepiteliais ou por ossificação do estroma do tecido conjuntivo (Goldschmidt et al; 2011).

- **Papiloma ductal:** Neoplasia rara tanto na cadela como na gata (Goldschmidt et al; 2011). Surge no interior de um ducto distendido, apresentando crescimento papilar ou arborescente. É constituído por células epiteliais e/ou mioepiteliais, sendo rara a presença de mitoses (Goldschmidt et al; 2011).

#### 2.4.3.1.1.3 Hiperplasias/ Displasias (lesões não neoplásicas)

- **Hiperplasia ductal:** Lesão caracterizada pela proliferação intraductal de células epiteliais normais ou atípicas, podendo levar à obliteração total ou parcial do ducto (Misdorp, 2002).

Estas lesões podem ser difusas ou multifocais e quando o grau de atipia é elevado, passa a designar-se hiperplasia ductal atípica (Misdorp, 2002).

- **Hiperplasia lobular:** Existem dois tipos de hiperplasia lobular, adenose e epitelióse (Misdorp, 2002). A adenose consiste no aumento do número de ductos e ácinos por lóbulo (Goldschmidt et al; 2011). A epitelióse por sua vez caracteriza-se pela proliferação de células epiteliais nos ductos intralobulares (Misdorp, 2002).

- **Quistos e ectasias ductais:** Nem sempre é fácil distinguir estas duas lesões.

As ectasias ductais são o resultado da dilatação progressiva dos ductos, (por vezes secundárias à oclusão luminal devido a lesões intraductais) com acumulo de secreção lipídica (Goldschmidt et al; 2011).

Os quistos são lesões geralmente múltiplas e podem atingir dimensões consideráveis, especialmente no gato (Misdorp, 2002).

- **Fibrose focal (fibroesclerose):** Esta lesão pode surgir em qualquer tipo de displasia, porém é mais frequente encontrar-se associada à hiperplasia lobular ou ductal (Misdorp, 2002).

- **Ginecomastia:** Consiste no aumento da glândula mamária em cães machos, devido a hiperplasia ductal e do estroma, podendo afectar mais do que uma glândula. Esta alteração está associada a Sertolinomas (Goldschmidt et al; 2011).

#### 2.4.3.1.2 Tumores mamários da espécie felina

A classificação histológica dos tumores mamários da espécie felina difere da espécie canina, nomeadamente no facto de não haver divisão dos carcinomas em simples e complexo e por surgirem determinados tipos tumorais exclusivamente registados em felinos:

- **Carcinoma cribiforme:** Neoplasia maligna, comum no gato e altamente invasiva. Apresenta-se como carcinoma sólido com pequenas aberturas semelhantes a uma peneira (Misdorp, 2002).

- **Alteração fibroadenomatosa:** Pertencente ao grupo das hiperplasias lobulares, esta lesão é geralmente não capsulada, pode afectar uma ou várias glândulas mamárias e tem crescimento rápido (Misdorp, 2002).

Surge em gatas gestantes ou sujeitas a tratamentos com progestagénios (Misdorp, 2002) sendo resultado da estimulação hormonal do tecido glandular (Lana, et al. 2009).

As massas podem apresentar-se eritematosas, ulceradas ou necróticas e é comum a presença de edema subcutâneo (Lana, et al. 2009). Por ser hormono-responsiva irá regredir após o término do estímulo hormonal (Misdorp, 2002).

## 2.5 Tratamento

### 2.5.1 Cirurgia

A excisão cirúrgica é a abordagem terapêutica de eleição para a maioria dos tumores mamários dos canídeos e felídeos, exceptuando obviamente os casos inoperáveis como os carcinomas inflamatórios e os casos em que existam metástases à distância (Lana et al., 2009). As vantagens da excisão tumoral prendem-se com o facto de permitir o exame histológico, de poder ser curativa, poder melhorar a qualidade de vida do paciente ou evitar a progressão da doença. Existem diversas técnicas cirúrgicas para a exérese de tumores mamários, dependendo do tamanho, do número de tumores e da localização na cadeia mamária, bem como do estado clínico do paciente e da preferência do cirurgião (Hedlund, 2008).

Se por um lado há quem defenda que uma cirurgia mais invasiva diminuirá o risco de recorrência e evitará a progressão de lesões benignas a malignas, outros há que preferem evitar procedimentos mais radicais diminuindo o tempo da cirurgia, alegando uma diminuição da morbilidade e dos custos que a cirurgia acarreta. Contudo é necessário frisar que apesar de uma cirurgia mais invasiva poder diminuir o risco de recidivas, não terá qualquer efeito inibitório do desenvolvimento de metástases ocultas à distância (Lana et al., 2009).

Após a excisão cirúrgica é importante o envio dos tumores para análise histopatológica, pois é comum, tanto na cadela como na gata, a coexistência de nódulos de diferentes tipos histológicos na mesma glândula, factor que poderá alterar o prognóstico (Queiroga & Lopes, 2002).

Seguidamente serão descritas as quatro técnicas cirúrgicas utilizadas na extirpação dos tumores mamários:

- Lumpectomia ou nodulectomia: consiste na remoção isolada da massa, com uma margem de 1 a 2 cm de tecido normal em redor. Está indicada para nódulos inferiores a 5mm, localizados à periferia da glândula, firmes, superficiais e que não apresentem aderência aos tecidos adjacentes (características habitualmente associadas a benignidade). (Lana et al., 2009) É contra-indicada quando as lesões são múltiplas ou apresentem sinais de malignidade (Misdorp, 2002).

Regra geral, deve ser realizada apenas em situações de biopsia excisional (Morris & Dobson, 2001).

Após a excisão deve ser feita a avaliação histopatológica da massa. Se a lesão for classificada como maligna e as margens não estiverem limpas de células neoplásicas, é necessária uma nova intervenção mais invasiva com remoção completa da cadeia mamária afectada (Lana et al., 2009).

- Mastectomia simples: consiste na excisão da glândula afectada. Utiliza-se quando o tumor tem mais de 1cm, se localiza na região central da glândula e apresenta algum grau de fixação aos tecidos adjacentes (pele e fáscia) (Lana et al., 2009).

Se cada glândula for uma unidade anatómica individualizada é aceitável a remoção selectiva da mesma, caso contrário será mais fácil remover as glândulas T1,T2 e A1 como uma unidade ou as glândulas A2 e I como outra unidade, ao invés de tentar separar o tecido glandular normal, que se estende entre as várias glândulas (Lana et al., 2009).

Segundo Misdorp (2002) tanto a nodulectomia como a mastectomia simples aumentam o risco de recorrência local, comparativamente com a mastectomia regional ou de cadeia, se o tumor for maligno e invadir a circulação linfática.

- Mastectomia regional: compreende a excisão da glândula mamária acometida e das glândulas adjacentes. Esta técnica está indicada quando existem múltiplos tumores nas glândulas adjacentes da mesma cadeia, ou quando as lesões se localizam entre duas glândulas (Hedlund, 2008).

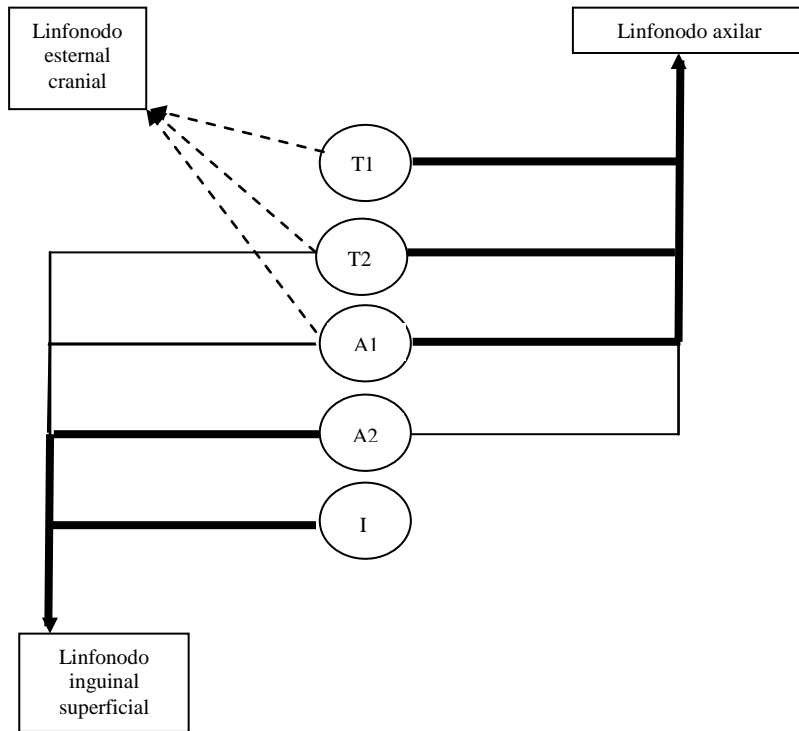
O fundamento desta técnica baseia-se no sistema de drenagem linfática da mama.

A drenagem linfática das glândulas mamárias da espécie canina é bastante complexa e envolve os linfonodos axilar, inguinal superficial, sublombar e esternal cranial.

Sabe-se que apesar de poder haver drenagem linfática entre todas as glândulas da mesma cadeia mamária, as conexões mais importantes são estabelecidas entre as glândulas T1 e T2 e as glândulas A1 e I. As glândulas T1, T2, A1 e ocasionalmente A2 drenam para o linfonodo axilar e esternal cranial, enquanto as glândulas A1, A2, I e ocasionalmente T2 drenam para o linfonodo inguinal superficial (figura 2), que por sua vez irá drenar para o linfonodo ilíaco medial, enviando a linfa para o tronco lombar e para a cisterna quilo. Na espécie felina a drenagem linfática das glândulas torácicas é feita pelo linfonodo axilar, sendo que as glândulas abdominais drenam para o linfonodo inguinal superficial (Lana et al., 2009) (figura 3).

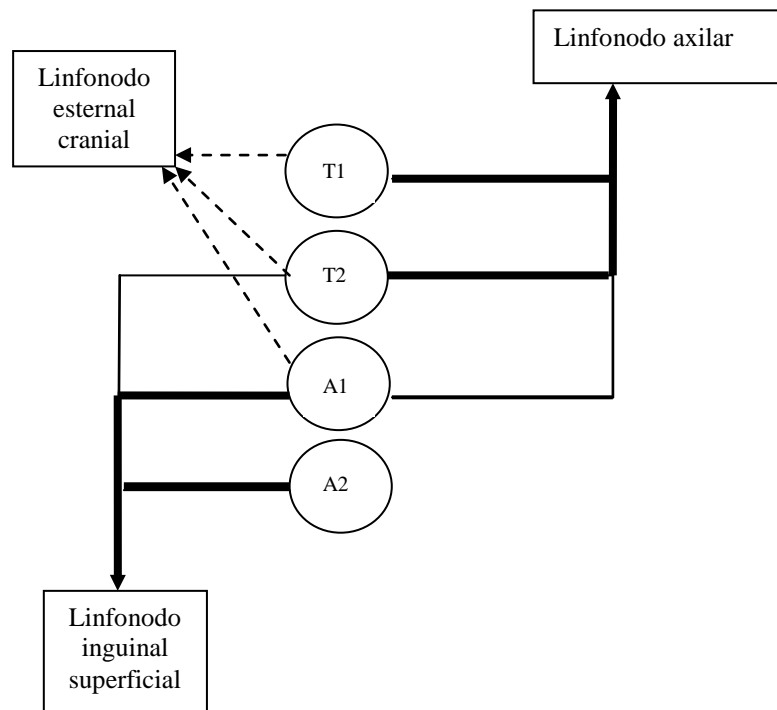
É de salientar o facto de existirem anastomoses linfáticas entre as cadeias mamárias contralaterais, sobretudo em casos de neoplasias mamárias (Pereira et al; 2003).

**Figura 2.** Representação esquemática da drenagem linfática das glândulas mamárias caninas



(adaptado de Sautet et.al (1992) Canine Practice, 17 (2): 30-33)

**Figura 3.** Representação esquemática da drenagem linfática das glândulas mamárias felinas



(adaptado de Raharison & Sautet (2006) Journal of Morphology 267: 292-299)

Assim sendo, deve ser feita a remoção em bloco das glândulas T1, T2 e A1 se qualquer uma delas apresentar lesões tumorais. Se as lesões se localizarem nas glândulas A2 e/ou I, estas devem ser removidas juntamente com o linfonodo inguinal superficial (Lana et al., 2009).

- Mastectomia unilateral ou bilateral: consiste na exérese da cadeia mamária completa de um ou de ambos os lados. Está indicada em situações de múltiplos tumores ao longo de toda a cadeia mamária (Lana et al., 2009).

A mastectomia unilateral é geralmente melhor tolerada (Lana et al., 2009).

Se for necessário realizar uma mastectomia total bilateral, deverá ser feita em dois tempos cirúrgicos, ou seja, duas mastectomias unilaterais espaçadas de três a quatro semanas, permitindo assim a cicatrização e o relaxamento da pele (Hedlund, 2008).

Lana (2009) defende a extirpação dos linfonodos inguinais sempre que se remova a glândula mamária inguinal visto que estas duas estruturas estão intimamente associadas, ou quando o linfonodo se encontrar hipertrofiado ou houver confirmação citológica da presença de células malignas. Por outro lado, relativamente ao linfonodo axilar, afirma que este é raramente invadido por células cancerígenas, devendo ser removido apenas se existirem alterações de tamanho ou se houver positividade para células tumorais.

Na espécie felina, devido à elevada incidência de tumores com características malignas, é recomendado uma abordagem mais invasiva, recorrendo a mastectomia uni ou bilateral (Lana et al., 2009).

Está também descrito para esta espécie animal que a recidiva local diminui quando é realizada uma mastectomia unilateral em vez da lumpectomia (Hedlund, 2008).

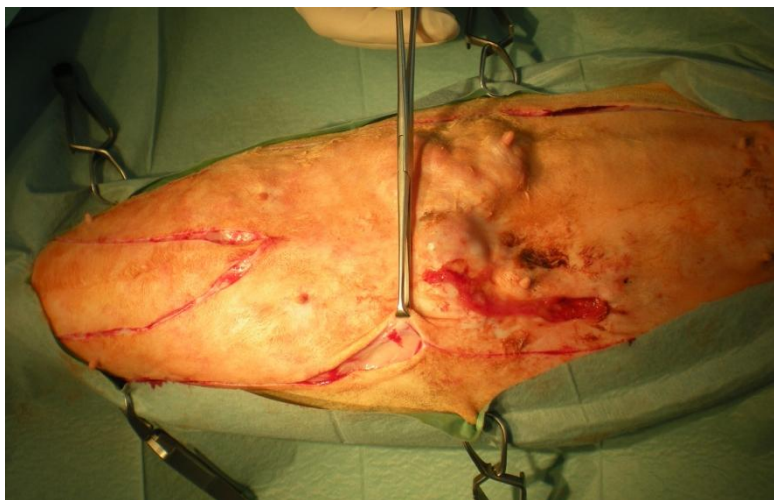
#### **2.5.1.1 Técnica cirúrgica**

Para a realização de uma cirurgia mamária é necessária a colocação do paciente em decúbito dorsal, fixando os membros anteriores cranialmente e os posteriores caudalmente. Na preparação do campo cirúrgico, é necessário realizar tricotomia do tórax caudal e do abdómen, seguida da preparação asséptica desta zona (Hedlund, 2008).

A cirurgia inicia-se com uma incisão elíptica na pele, em torno das glândulas mamárias a remover (afectadas e adjacentes), a pelo menos 1cm das lesões. A incisão vai ser aprofundada

através do tecido subcutâneo até à fáscia muscular da parede abdominal externa (Hedlund, 2008) (figura 4).

**Figura 4.** Mastectomia total de gata: Incisão na pele (original).



As hemorragias devem ser controladas através de pinças hemostáticas e de electrocoagulação. Ao ser alcançada a parede muscular, realiza-se o desbridamento (com o auxílio de uma tesoura) separando o tecido subcutâneo da fáscia peitoral até ao recto abdominal, elevando a ponta cranial do segmento para facilitar a dissecação, tendo o cuidado de não incidir vasos de grande calibre ou tecido mamário. As fáscias devem ser removidas se houver invasão tumoral do tecido subcutâneo (Hedlund, 2008).

O linfonodo inguinal superficial é removido em simultâneo com a glândula mamária inguinal pois estão intimamente associados. Tal não acontece com o linfonodo axilar aquando da extirpação da glândula mamária T1 (Hedlund, 2008).

Os principais vasos da zona (artérias epigástrica superficial cranial, epigástrica superficial caudal e pudenda externa) devem ser laqueados (Hedlund, 2008).

A ferida cirúrgica deverá ser encerrada por planos, sendo o espaço morto fechado através de suturas de aproximação. Se necessário poderá ser colocado um dreno Penrose para evitar a acumulação de líquido inflamatório. A pele deverá ser aproximada através de suturas hipodérmicas e por fim suturada com pontos simples ou agrafos (Hedlund, 2008) (figura 5).

**Figura 5.** Aspecto final de mastectomia total de gata (original)



Hedlund (2008) afirma que deve ser feita uma cobertura antibiótica pré-cirúrgica de vários dias, nos casos em que se verifique a presença de massas ulceradas e infectadas, de forma a reduzir a inflamação e a permitir uma melhor avaliação macroscópica das margens do tumor. Deve ser feita uma reavaliação dos pacientes, quanto à reincidência local e a metástases, a cada três a quatro meses.

### **2.5.2 Quimioterapia**

Existe pouca informação relativamente à eficácia de quimioterápicos na espécie canina, contrariamente à espécie humana (Lana et al., 2009).

Não há estudos clínicos que demonstrem qual o melhor fármaco ou o melhor protocolo terapêutico para os tumores mamários caninos e a grande heterogeneidade verificada nestes tumores dificulta a caracterização da quimiossensibilidade dos diferentes tipos histológicos.

A dificuldade de utilização destes fármacos é acrescida pelo facto de nem sempre as metástases à distância terem as mesmas características do tumor primário, nem reagirem da mesma forma à quimioterapia (Queiroga & Lopes, 2002).

Os principais quimioterápicos utilizados em neoplasias mamárias são a Ciclofosfamida, a Doxorrubicina e o 5-Fluouracil. A Ciclofosfamida é um agente alquilante, utilizado na dose de 50 a 250 mg/m<sup>2</sup> administrada por via oral ou endovenosa e tem como efeitos secundários, após ter sido metabolizada no fígado, mielosupressão e cistite hemorrágica. A Doxorrubicina

é um dos mais eficazes quimioterápicos usados como adjuvante terapêutico de primeira linha, no carcinoma mamário da mulher (Simon, Schoenrock, Baumgärtner & Nolte, 2006).

É um antibiótico antitumoral, utilizado na dose de  $30 \text{ mg/m}^2$ , administrada exclusivamente por via endovenosa. Como efeito colateral registra-se cardiotoxicidade em cães e nefrotoxicidade em gatos (Cirillo, 2008). Está também descrita mielosupressão e anorexia na espécie felina (Morris & Dobson, 2001).

O 5-Fluouracil, por sua vez, é um antimetabolito utilizado na dose de  $150 \text{ mg/m}^2$ , administrado por via endovenosa. A sua utilização está totalmente contra-indicada na espécie felina, em virtude da neurotoxicidade que provoca a morte do animal, mesmo em doses baixas (Cirillo, 2008).

Os carcinomas são tumores pouco sensíveis aos quimioterápicos e como tal foram registados apenas ligeiros aumentos no intervalo de tempo livre de doença. Porém, foi demonstrada actividade antitumoral da Doxorubicina em alguns ensaios *in vitro*, apesar dos seus efeitos a nível clínico serem variáveis (Morris & Dobson, 2001).

Foi realizado um estudo com dezasseis cadelas, com tumores mamários malignos de vários tipos histológicos de estadio III (de acordo com a classificação da OMS), todas sujeitas ao mesmo tipo de intervenção cirúrgica para excisão tumoral. Apenas metade foi sujeita a um protocolo terapêutico pós-cirúrgico com 5-fluouracil e ciclofosfamida por via endovenosa, na dose de  $150 \text{ mg/m}^2$  e  $100 \text{ mg/m}^2$  de superfície corporal, respectivamente, uma vez por semana, durante quatro semanas consecutivas. Verificou-se um resultado positivo na sobrevida e um maior intervalo livre de doença (Karayannopoulou; Kaldrymidou; Constantinidis & Dessiris, 2001).

Um estudo semelhante foi realizado, utilizando trinta e um animais com tumores mamários malignos de vários tipos histológicos de estadio II a IV (segundo a OMS). Um dos grupos foi apenas sujeito a intervenção cirúrgica, enquanto ao outro foi também administrada quimioterapia adjuvante com  $30 \text{ mg/m}^2$  de Doxorubicina ou Docetaxel por via endovenosa, de três em três semanas, cinco vezes. Não houve diferença significativa entre os dois grupos, relativamente ao intervalo livre de doença, ao tempo de metastização e à sobrevida (Simon, et al, 2006).

Paclitaxel é um inibidor mitótico que a par com o Docetaxel mostrou eficácia no tratamento de tumores mamários em humanos. Docetaxel está aprovado desde 1996 para tratamento de tumores metastáticos e apresenta benefícios no tratamento precoce de carcinoma mamário. Contudo estas substâncias não são utilizadas por rotina em medicina veterinária (Simon, et al, 2006). Foram registadas reacções anafiláticas após administração de Paclitaxel em cães (Cirillo, 2008).

Marconato, Lorenzo, Abramo, Ratto e Zini (2008), efectuaram um estudo com o objectivo de avaliar os efeitos benéficos da Gemcitabina relativamente ao tempo de recorrência local, tempo de aparecimento de metástases à distância e ao tempo de sobrevida, num grupo de 19 cadelas com tumores mamários de vários tipos histológicos em grau IV ou V (segundo a OMS). Tal como nos estudos anteriores, procedeu-se à excisão cirúrgica dos tumores de todos os animais, mas somente a metade do grupo foi administrada Gemcitabina por infusão endovenosa na dose de  $800\text{mg}/\text{m}^2$ , semanalmente, durante quatro semanas. Os autores concluíram que não houve diferenças significativas relativamente aos dois grupos testados e que o tratamento com Gemcitabina foi bem tolerado, não havendo sinais de toxicidade gastrointestinal ou hematológica. Desta forma não recomendam o uso deste quimioterápico em animais com carcinomas mamários agressivos.

Na espécie felina, devido ao comportamento agressivo das neoplasias e ao seu elevado potencial metastático, a quimioterapia deve ser sempre utilizada (Cirillo, 2008).

Alguns estudos apontam para um relativo grau de sucesso no uso pós-cirúrgico de Doxorrubicina associada ou não à Ciclofosfamida nesta espécie. No entanto o avançado desenvolvimento tumoral e a sua agressividade fazem com que a quimioterapia não seja muito eficaz (Morris & Dobson, 2001).

Estão descritos dois protocolos quimioterápicos com Doxorrubicina para a espécie felina, que induziram resposta a curto prazo, em metade dos gatos com doença metastática. Um deles consta da administração por via endovenosa lenta de  $25\text{ mg}/\text{m}^2$  deste fármaco, a cada três semanas, e o outro associa a Doxorrubicina à Ciclofosfamida ( $50$  a  $100\text{ mg}/\text{m}^2$  administrada por via oral, nos dias 3,4,5 e 6 após a Doxorrubicina) (Lana et al., 2009).

Recentemente foi feito um estudo retrospectivo com setenta e três felinos, com o objectivo de avaliar factores prognósticos para a sobrevida e tempo livre de doença. Foram recolhidas informações clínicas dos animais, dos quais trinta e sete foram sujeitos apenas a cirurgia e trinta e seis foram sujeitos a cirurgia e quimioterapia com Doxorrubicina e Ciclofosfamida, não tendo sido verificadas diferenças significativas entre os dois grupos (McNeil, Sorenmo, Shofer, Gibeon, Durham, Barber & Overley, 2009).

Para além dos fármacos já referenciados existem outros, menos utilizados, como a Vincristina que pode ser associada à Doxorrubicina e à ciclofosfamida; Mitoxantrona, em substituição da Doxorrubicina devido à cardiotoxicidade; Metotrexato, associado à Ciclofosfamida e ao 5-Fluouracil (Cirillo, 2008).

Os efeitos secundários mais comuns associados à quimioterapia são a mielosupressão, alterações gastrointestinais e alopecia, pelo facto dos quimioterápicos terem como alvo células em intensa actividade proliferativa. Desta forma, células normais em constante mitose,

como as do epitélio das vilosidades intestinais, da medula óssea e do epitélio dos folículos pilosos são também alvos não premeditados dos quimioterápicos (Cirillo, 2008).

### **2.5.3 Terapêuticas adjuvantes não citotóxicas**

Foi sugerido que a manipulação do tecido tumoral, aquando da excisão cirúrgica das massas, é responsável pela disseminação de células malignas para a corrente sanguínea. A Desmopressina é um derivado sintético da hormona anti-diurética com propriedades hemostáticas, capaz de inibir a metastização pulmonar e linfática, num estudo realizado em ratos. Com o objectivo de testar o efeito perioperativo da Desmopressina em cães, realizou-se um estudo com 21 cadelas inteiras, com tumores mamários no estadio III e IV. A 11 animais foi administrada Desmopressina numa solução salina, 30 minutos antes e 24 horas após a remoção cirúrgica dos tumores, e ao grupo controlo foi administrada apenas a solução salina no mesmo horário. No grupo ao qual foi administrada Desmopressina, registou-se um efeito positivo tanto no período livre de doença (523 dias), como no período de sobrevivência (267 dias). Concluiu-se portanto que o uso de Desmopressina diminui a recorrência local e minimiza a disseminação e sobrevivência de células tumorais residuais, prolongando o período livre de doença e o período de sobrevivência. Apesar dos mecanismos de acção não estarem bem claros, não foram registados efeitos secundários, sendo no entanto necessária a realização de estudos e larga escala (Hermo; Torres; Ripoll; Scursoni; Gomez; Alonso & Gobello, 2008).

Um estudo retrospectivo com 23 casos pretendeu analisar a eficácia do tratamento de adenocarcinomas mamários em gatas, associando Meloxicam, um inibidor das ciclooxigenases (COX-2) à excisão cirúrgica e à quimioterapia. Todos os animais foram sujeitos a cirurgias invasivas e tratamentos quimioterápicos com Doxorubicina, tendo o Meloxicam sido administrado por via oral, 24 horas após a cirurgia e por um período de tempo indefinido. Não se verificaram diferenças significativas no intervalo livre de doença nem na sobrevivência geral, comparativamente a outros estudos que não utilizaram inibidores das COX-2 (Borrego, Cartagena & Engel, 2009).

No caso particular do carcinoma inflamatório, devido ao seu comportamento agressivo e à forte capacidade infiltrativa nos tecidos subcutâneos, alguns autores defendem o uso de anti-inflamatórios como o piroxicam, uma vez por dia, na dose de 0,3 mg/kg per os, pois actua como antagonista da prostaglandina E2. Este fármaco tem mostrado actividade anti-tumoral

em carcinomas da bexiga na espécie canina, no entanto serão necessários mais estudos para determinar o seu valor terapêutico em tumores da mama (Queiroga & Lopes, 2002).

#### **2.5.4 Radioterapia**

A par do que acontece na quimioterapia, há pouca informação disponível relativamente à utilização de radiação ionizante no tratamento de tumores da mama em animais (Lana et al., 2009).

O interesse da radioterapia está relacionado com a redução de extensão tumoral, permitindo que estes sejam posteriormente removidos cirurgicamente (Lana et al., 2009).

Segundo Misdorp (2002) a radioterapia foi testada em canídeos, em tumores inoperáveis e em carcinomas inflamatórios, tendo sido registado um elevado aumento da mortalidade a curto prazo.

Na espécie felina não há qualquer evidência de que a radiação aumente a taxa de sobrevivência de pacientes com tumores mamários não sendo por tanto, utilizada (Lana et al., 2009).

#### **2.5.5 Imunoterapia**

Tendo como ponto de partida estudos de imunomodulação não específica aplicados a tumores mamários, a OMS realizou um estudo com cento e trinta cadelas com tumores mamários, sujeitas a mastectomia uni ou bilaterais, sendo os animais divididos em três grupos. Um dos grupos foi injectado com *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) por via endovenosa, o segundo grupo recebeu a vacina de *Corynebacterium parvum* e ao terceiro grupo foi-lhe administrado apenas uma solução salina por via endovenosa. Durante três anos consecutivos não se verificaram diferenças estatisticamente relevantes na taxa de sobrevivência dos três grupos em estudo (Lana et al., 2009).

Outro estudo foi realizado com o objectivo de avaliar o efeito da administração por via endovenosa de L-MTP (liposoma-Muramil-tripéptido fosfatidiletanolamina), um derivado da parede celular de *Mycobacterium sp.* encapsulado em lipossomas, em cadelas com tumores mamários invasivos sujeitos a mastectomias. Comparando com o grupo controle ao qual foi administrado o lipossoma vazio, não se verificaram diferenças significativas na taxa de recidivas (Lana et al., 2009).

Tem sido testada laboratorialmente a actividade do Interferão- $\omega$  felino recombinante (INF- $\omega$ ), sozinho ou associado a quimioterápicos, em linhas celulares de carcinoma mamário canino e felino, bem como em putativas “tumor initiating-cells”(TIC), tendo sido registada actividade antitumoral. Neste estudo verificou-se que as células caninas apresentam maior sensibilidade ao INF-  $\omega$  que as felinas e que as células-filhas são mais sensíveis que as TIC. Contudo serão necessários mais ensaios experimentais (Penzo; Ross, Muirhead, Else & Argyle, 2009).

Foi levado a cabo um outro estudo, para testar a utilização do vírus vacinal oncolítico (GLV-1h68) no tratamento de tumores mamários caninos. O vírus infectou e destruiu com sucesso linhas celulares de adenoma mamário canino *in vitro*, inibiu a proliferação tumoral, reduziu o volume da neoplasia e replicou-se em xenotransplantes (Gentshev, Stritzker, Hofmann, Weibel, Yu, Chen, Zhang, Bullerdiek, Nolte & Szalay, 2009).

Tem sido alvo de estudos recentes a actividade antitumoral do factor de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF) associado a polietilenoglicol (PEG), em 15 cães em fase terminal, cuja terapêutica falhou ou foi abandonada. TNF é uma citoquina com elevado poder antitumoral, contudo a toxicidade provocada e a semi-vida curta, limitam a sua utilização. A conjugação com PEG melhora a bioactividade e aumenta a semi-vida (Thamm, Kurzman, Clark, Ehrhart, Kraft, Gustafson & Vail, 2010).

Os resultados obtidos indicam que a toxicidade é dose-dependente, estabelecendo-se a dose máxima tolerada nos 26,7  $\mu\text{g}/\text{Kg}$ . Verificou-se actividade biológica em todas as doses e foi registado aumento do fluxo sanguíneo tumoral, bem como respostas tumorais leves e transitórias. Os resultados deste estudo justificam a avaliação clínica de utilização de PEG-TNF, em tumores da espécie humana (Thamm et al., 2010).

Bird, Deinnocentes, Church Bird, van Ginkel, Lindquist e Smith (2011) estudaram a aplicação de uma vacina autóloga de fusão de células dendriticas-células tumorais mamárias, em cães.

A injeção da vacina, guiada por ultrasons, em linfonodos poplíteos de cães saudáveis induziu a produção significativa de IgG, comparativamente ao grupo controlo. Não se registaram efeitos secundários. Demonstrou-se ainda que os anticorpos IgG caninos tiveram a capacidade de reconhecer antigénios de células tumorais em cultura (Bird et al, 2011).

Outro estudo foi realizado em canídeos, utilizando vacinas genéticas de síntese que têm como alvo as telomerasas transcriptase reversa (TERT) e a oncoproteína HER-2 expressas pelos tumores mamários, ambas constituindo antigénios associados a tumor (TAA). Animais saudáveis receberam injeções intramusculares da vacina e foi registada resposta imunológica significativa, bem como ausência de auto-imunidade ou outros efeitos adversos. Estudos mais aprofundados terão de ser feitos nesta área (Peruzzi, Mesiti, Ciliberto, La Monica & Aurisicchio, 2010).

Ainda não foi demonstrada a eficácia de nenhum método capaz de modificar a resposta biológica, em felinos com tumores mamários (Lana et al., 2009).

### 2.5.6 Hormonoterapia

É sabido que as hormonas sexuais femininas, principalmente os estrogénios, desempenham um importante papel no desenvolvimento de tumores mamários.

Os benefícios da realização de ovariectomia (OVH) em fêmeas jovens, para prevenção do aparecimento destes tumores, estão já aceites e documentados. No entanto, os benefícios da realização de OVH como adjuvante terapêutico gerou controvérsia e não está ainda esclarecido (Lana et al., 2009).

Um estudo antigo mostrou que a taxa de sobrevivência de cadelas com tumores mamários, submetidas a OVH aquando da excisão tumoral, era superior à das cadelas apenas sujeitas a mastectomia (Fonseca & Daleck, 2000). Porém, estudos recentes indicam que não existe qualquer benefício relativo ao aumento da sobrevida total, ao associar OVH à exérese tumoral (Lana et al., 2009). Assim como também não se verifica, efeito protector relativamente ao aparecimento de novos tumores e metástases (Fonseca & Daleck, 2000).

Queiroga e Lopes (2002) defendem que a realização de OVH em cadelas de idade não muito avançada (inferior a 10 anos) é benéfica em casos de tumores mamários benignos, pois evita o aparecimento de novas neoplasias deste tipo.

O tratamento hormonal está indicado em tumores que exibam receptores de estrogénio, progesterona ou prolactina (VSSO, 2008a).

Em medicina humana é frequente o recurso à manipulação hormonal, no tratamento dos tumores da mama. Citrato de Tamoxifeno é um inibidor selectivo dos receptores de estrogénio ao nível da glândula mamária (Tavares et al., 2010).

Foi demonstrada *in vitro* a acção anti-proliferativa do tamoxifeno, em linhas celulares de tumores mamários caninos, num reduzido número de casos (Lana et al., 2009).

Um estudo *in vivo* demonstrou acção anti-proliferativa em 71% (5/7) dos casos de cadelas com tumores metastáticos, não tendo no entanto mostrado qualquer efeito em tumores inoperáveis (VSSO, 2008a).

Um estudo recente demonstrou os efeitos adversos do tamoxifeno em cadelas saudáveis. Para isso foram criados quatro grupos com igual número de elementos, dois deles com cadelas inteiras e dois com cadelas submetidas a OVH, noventa dias antes do início do estudo. O tamoxifeno foi administrado a todos os grupos, durante 120 dias, na dose de 0.5 mg/kg/dia a

um grupo de cadelas inteiras e a um grupo de cadelas esterilizadas e 0.8 mg/kg/dia aos outros dois grupos. Verificou-se a presença de edema da vulva e corrimento vaginal purulento, 10 dias após o início da exposição ao tamoxifeno. Nos dois grupos de cadelas inteiras foram diagnosticadas piómetras, cerca de 90 dias após o início do estudo. Mais de 50% dos animais de ambos os grupos desenvolveram retinite (Tavares et al., 2010).

Este estudo concluiu que devido ao elevado risco de desenvolvimento de piómetras, o tamoxifeno deve ser administrado apenas a cadelas esterilizadas. Os autores concluem também que, visto não ter havido diferença entre a dose mais alta e a mais baixa, a nível de outros efeitos secundários induzidos pelo tamoxifeno, deve ser administrada a dose mais alta, aumentando assim as hipóteses de sucesso terapêutico (Tavares et al., 2010).

Goserilina é um análogo das hormonas hipofisárias e hipotalâmicas, com capacidade de reduzir os níveis circulantes de estradiol e progesterona. Tem a capacidade de reduzir a actividade tumoral em 53% dos canídeos com tumores mamários, com receptores de estrogénios (VSSO, 2008a).

Os efeitos da OVH como adjuvante terapêutico para tumores mamários têm gerado alguma controvérsia. As opiniões dividem-se em relação à realização da OVH após a detecção tumoral, como forma de prevenção do crescimento e progressão do mesmo ou como forma de prevenir o seu desenvolvimento noutras glândulas (Fonseca & Daleck, 2000).

Inicialmente pensou-se que a esterilização das cadelas promoveria a regressão dos tumores mamários por remoção da influência estrogénica. Alguns autores defendem que a taxa de sobrevivência aumenta quando a OVH é associada à mastectomia, comparando com cadelas com o mesmo tipo de tumores que foram apenas sujeitas à mastectomia. No entanto, a maioria dos estudos publicados verificou que a OVH realizada aquando da excisão tumoral, não tem qualquer efeito protector sobre o aparecimento de metástases, de novos tumores ou sobre o prolongamento da vida do animal, ou seja, não tem qualquer efeito a nível de prognóstico (Fonseca & Daleck, 2000). Misdorp (1988, citado por Fonseca & Daleck, 2000) relatou o possível efeito protector da OVH contra recidivas, em algumas cadelas portadoras de tumores mamários, porém não conseguiu suporte estatístico para defesa desta teoria.

Verifica-se desta forma que a supressão do estímulo hormonal na idade adulta, através da OVH, não exerce qualquer efeito benéfico a nível mamário, mesmo que associado à excisão tumoral. Contudo, a esterilização precoce das fêmeas parece ser actualmente, a única forma de evitar o desenvolvimento tumoral, na medida em que elimina as variações hormonais que ocorrem durante o ciclo éstrico e que estão relacionadas com o aparecimento desta patologia (Fonseca & Daleck, 2000).

Segundo (Hedlund, 2008), embora a OVH não vá prevenir o desenvolvimento de tumores mamários nem evitar recidivas, pode ser realizada aquando da mastectomia, de forma a evitar doenças do foro ginecológico como piómetras e metrites. Contudo, salienta que esta deve ser realizada antes da mastectomia, evitando que células tumorais caiam na cavidade abdominal.

## **2.6 Metastização**

As neoplasias mamárias malignas podem metastizar por via linfática através dos linfonodos regionais ou por via sanguínea podendo desta forma surgir metástases em qualquer órgão (Lana et al., 2009). O órgão mais frequentemente atingido é o pulmão, podendo contudo surgir metástases no rim, fígado, baço, pele, encéfalo e esqueleto (Peleteiro, 1994).

Segundo Peleteiro (1994) nem sempre as metástases pulmonares implicam a existência de sinais de invasão tumoral nos linfonodos.

É recomendada a realização de ecografia abdominal e de radiografias torácicas em três planos (lateral esquerdo, lateral direito e ventrodorsal) para despiste da presença de metástases. Estas surgem na radiografia como um aumento da densidade intersticial, podendo estar associadas a efusão pleural significativa (Lana et al.; 2009).

## **2.7 Prognóstico**

Segundo Misdorp (2002) não existe informação relativa ao prognóstico de cadelas com tumores mamários não sujeitas a tratamento.

Os principais factores de prognóstico estão relacionados com as características clínicas e histológicas do tumor. Relativamente às características clínicas, há a considerar o tamanho, presença de ulceração cutânea, o crescimento rápido e recente, a afecção do gânglio linfático e presença de metastização à distância (Queiroga & Lopes, 2002). As características histológicas a ter em conta são o tipo histológico, o grau de malignidade, o grau de diferenciação nuclear (o número de células em fase S), a evidência de reactividade linfóide, grau de invasão e o crescimento intravascular (Lana et al., 2009).

Segundo Queiroga e Lopes (2002), tumores com dimensão inferior a 3 cm, bem circunscritos, sem invasão ganglionar nem ulceração cutânea estão associados a bom prognóstico, enquanto que os tumores com características antagónicas a estas e ainda associados a aderências e a presença de carcinoma inflamatório têm mau prognóstico. Estes autores referem ainda que

determinadas características como a idade, raça, peso, castração, o tipo de cirurgia, o número de tumores e a sua localização, não têm qualquer relação com o prognóstico. No entanto existe controvérsia relativamente à idade no momento do diagnóstico (Lana et al., 2009).

Um estudo realizado por Ferreira et al. (2009), demonstrou que a dimensão é importante na avaliação do comportamento biológico tumoral, tendo sido estabelecida uma associação entre o grau de diferenciação e a dimensão das massas tumorais. Os tumores com dimensão superior a 5 cm eram geralmente malignos e com pior prognóstico.

Segundo um estudo realizado por Viste, Myers, Singh e Simko (2002), o período de sobrevida em gatas com adenocarcinomas mamários é inversamente proporcional à dimensão do tumor. Neste estudo os autores verificaram que a tumores com diâmetro superior a 3cm estava associada uma sobrevida de 4 a 12 meses, sendo que aos de diâmetro inferior correspondia uma sobrevida que varia entre os 3 e os 54 meses. A dimensão tumoral tem maior relevância a nível de prognóstico em tumores maiores que 3 cm. Desta forma, para os de dimensão inferior é necessário avaliar outros parâmetros a fim de estabelecer um prognóstico.

Segundo Sarli, Preziosi, Benazzi, Castellani e Marcato (2002) o grau histológico como indicador de prognóstico é de importância superior à dimensão tumoral.

Relativamente à invasão dos linfonodos por células tumorais, um estudo de dois anos verificou que 86% dos animais com metastização linfática morreu devido à doença, contra apenas 21% dos animais sem metastização linfática (Lana et al., 2009).

Um estudo com 158 cães verificou a existência de correlação entre o grau histológico e o intervalo livre de doença após a mastectomia. 60% dos animais com carcinomas de grau I e 97% dos animais com grau II, apresentaram recidivas ou metástases 2 anos após a cirurgia, no entanto, este facto apenas se verificou em 19% dos cães com carcinoma *in situ*. Desta forma, verificou-se que o prognóstico é muito bom para animais com carcinomas não invasivos. O grau de diferenciação nuclear como indicador de prognóstico, evidenciou que o risco de desenvolvimento de um carcinoma recorrente ou metastático em menos de 2 anos após a mastectomia foi de 90% em cadelas com tumores pouco diferenciados, 68% para os moderadamente diferenciados e de 24% em tumores bem diferenciados (Lana et al., 2009).

Estudos recentes apontam para novos indicadores de prognóstico no âmbito da biologia molecular (Queiroga & Lopes, 2002): actividade dos receptores hormonais (PR e ER), marcadores de proliferação celular (Ki-67 e PCNA), gene supressor tumoral p53, regiões organizadoras nucleolares argirofílicas (AgNORs) (Ferreira et al., 2009) e ainda as metaloproteinases (MMP-2) e inibidores das metaloproteinases (TIMP-2) (Santos et al.; 2011). No que diz respeito aos receptores hormonais, a presença simultânea de PR e ER está associada a um período de sobrevivência superior, relativamente aos tumores que expressam

apenas ER. O facto de apenas PR estarem associados à sobrevivência pós-operativa de canídeos com tumores mamários malignos sugere que estes receptores hormonais possam ser usados na avaliação prognóstica (Chang et al., 2009)

De acordo com um estudo realizado por Kadthur et al. (2011) há uma clara associação entre a morte causada por neoplasias mamárias e o índice de Ki-67. Vários autores defendem que existe uma correlação positiva entre os elevados níveis deste marcador e a existência de metástases, de morte e de um curto período de tempo livre de doença (Kadthur et al., 2011).

Em relação aos níveis de PCNA (antigénio nuclear de proliferação celular) foi também verificada correlação positiva entre estes e o grau histológico e o grau de diferenciação nuclear (Peña, Nieto, Pérez-Alenza, Cuesta & Castaño, 1998).

O gene p53 está associado a mau prognóstico, na medida em que ao sofrer mutações o risco de recidiva tumoral e morte é elevado (Lana et al., 2009).

Segundo Santos et al. (2011), a expressão das MMPs-2 (enzimas proteolíticas implicadas na degradação dos vários componentes da matriz extracelular) e das TIMP-2 encontra-se mais elevada em tumores malignos do que no tecido mamário normal ou nos tumores benignos. O facto da expressão de TIMP-2 estar aumentada nas neoplasias malignas, está fortemente associado ao desenvolvimento de metástases à distância e à baixa sobrevida e ao curto período livre de doença (Santos et al., 2011).

O baixo valor das AgNORs é considerado bom factor de prognóstico, estando associado a cerca de 22 meses de sobrevivência (Lana et al.; 2009).

Peleteiro (1994) salienta que pelo facto da eutanásia a pedido dos donos ser bastante frequente, não se pode determinar com precisão o tempo de sobrevida, sendo mais correcto determinar o período de ausência de processo neoplásico identificável.



## **Capítulo 3**

### **Breve revisão da casuística das cirurgias tumorais (2007-2011)**

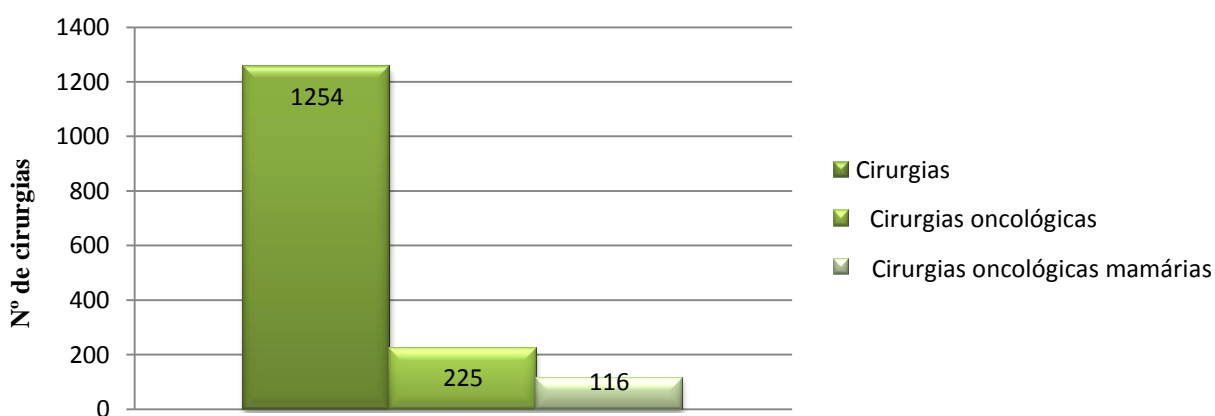


### 3.1 Introdução

Aquando da análise retrospectiva da casuística cirúrgica relativa aos últimos 49 meses (Janeiro de 2007 a Janeiro de 2011) na clínica AlcabidecheVet, foi criada uma base de dados em Microsoft Office Access 2007®, da qual consta a informação que foi possível obter, tal como a espécie, raça, idade, sexo, estado reprodutivo e o órgão ou tecido afectado. Quanto à classificação histológica, nem sempre foi possível obter informações relativas ao diagnóstico, estando por vezes apenas referenciado se a lesão era benigna ou maligna. Desta forma, a informação relativa à classificação histológica da mama será apenas referida como benigna, maligna ou não tumoral.

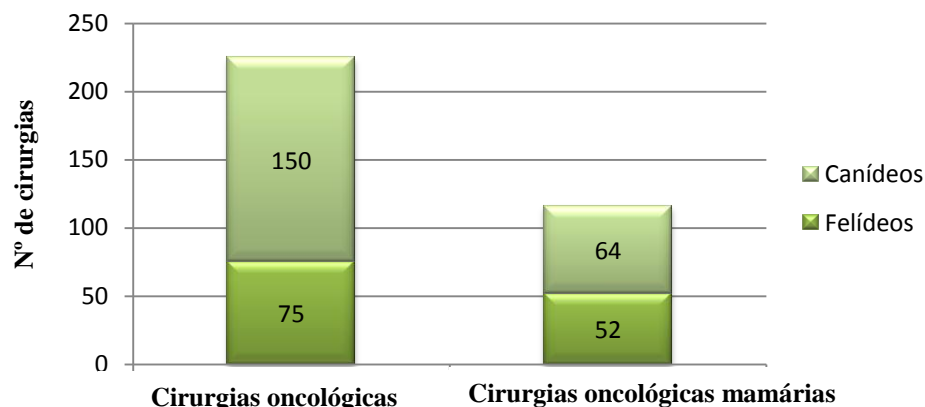
Pela análise do gráfico 6 verificou-se que em 1254 cirurgias, 225 eram cirurgias tumorais e destas, 50,6% correspondiam a cirurgias mamárias.

**Gráfico 6.** Distribuição das cirurgias realizadas entre Janeiro de 2007 e Janeiro de 2011



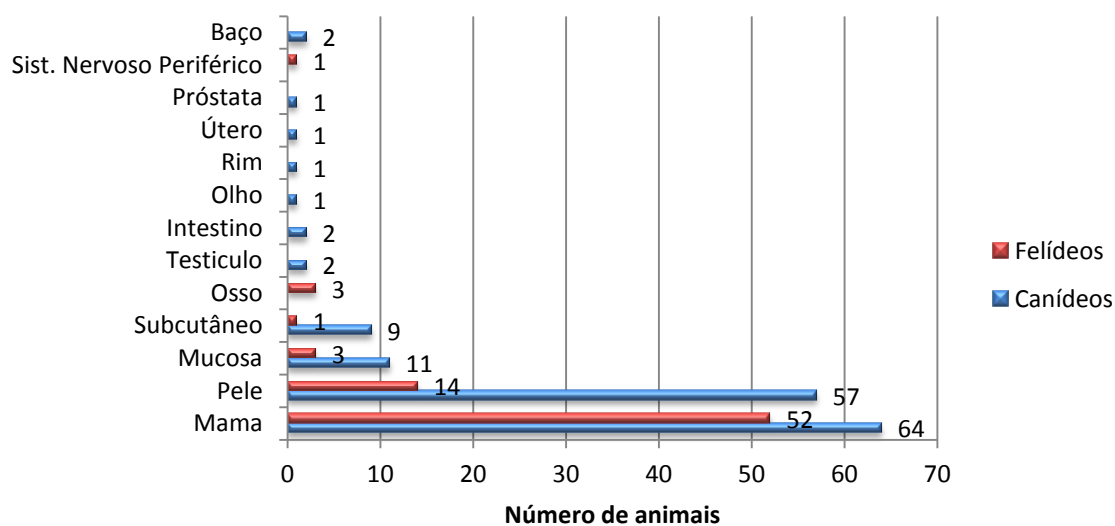
O número de cirurgias tumorais no geral (CTG) apresenta diferenças significativas entre as duas espécies, tendo sido realizadas em maior frequência nos canídeos. Já no que se refere às cirurgias tumorais mamárias (CTM) os resultados são semelhantes para ambas as espécies (gráfico 7).

**Gráfico 7.** Distribuição das cirurgias oncológicas e oncológicas da mama por espécie



Quanto à distribuição das CTG operadas por espécie, verifica-se predomínio dos tumores da mama e da pele em ambas espécies, como se observa no gráfico 8.

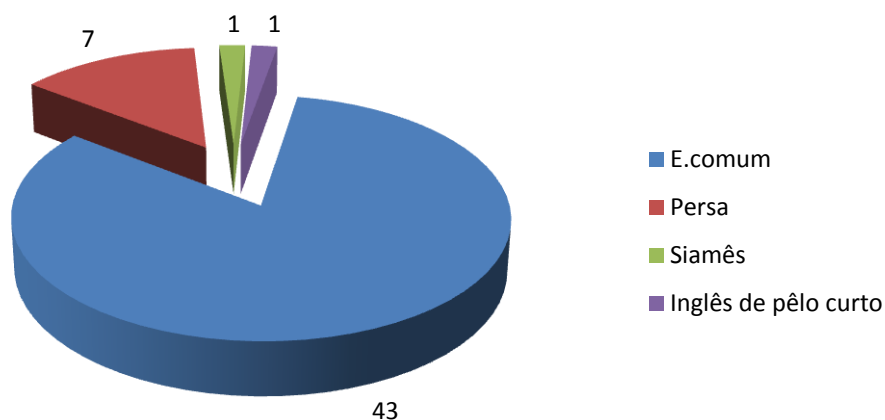
**Gráfico 8.** Distribuição dos tumores por localização em canídeos e felídeos



Constatando-se uma maior prevalência de tumores mamários relativamente aos restantes em ambas as espécies, e porque o tema da tese incide sobre estes tumores, os dados apresentados de agora em diante serão apenas relativos à mama.

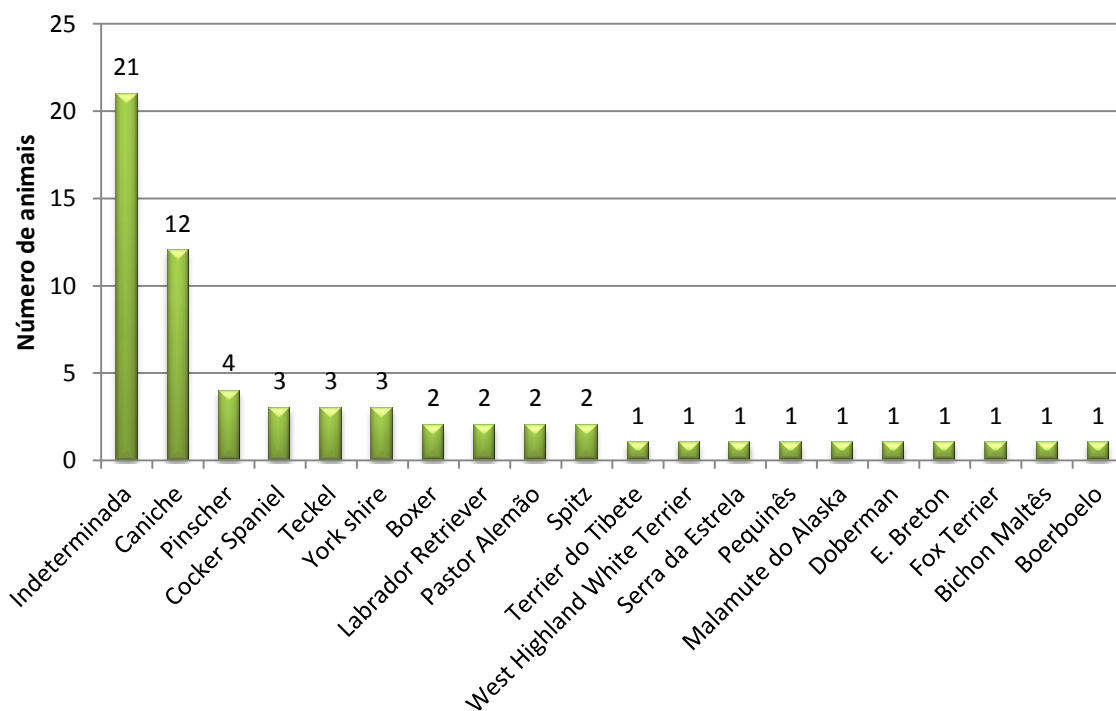
Relativamente aos felinos, verificou-se que as gatas de raça europeu comum se encontravam em maior número que as restantes, representando 82,6% dos indivíduos desta espécie com tumores mamários (gráfico 9).

**Gráfico 9.** Distribuição das gatas com tumores mamários em função da raça



Quanto à espécie canina, há um evidente predomínio de cadelas de raça indeterminada (38,2%) seguidas das de raça Caniche (18,7%) como se observa no gráfico 10.

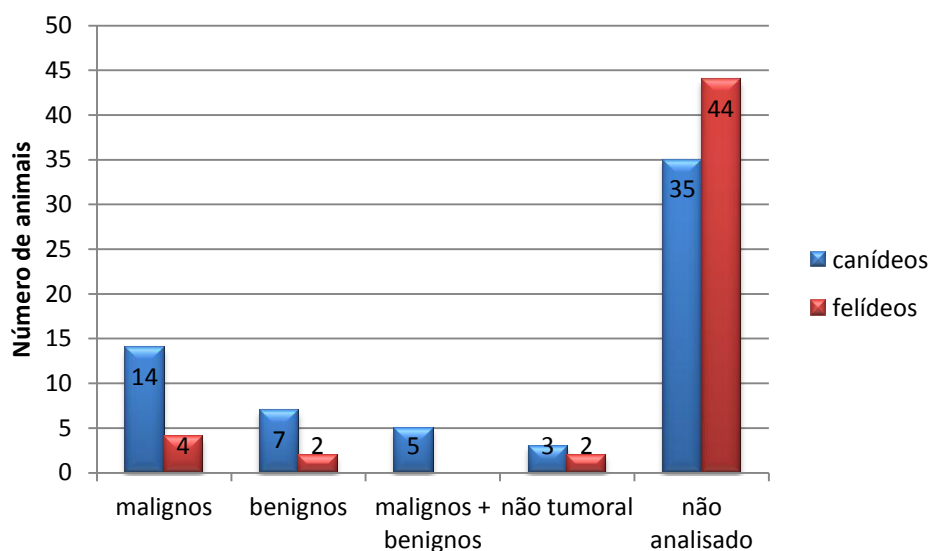
**Gráfico 10.** Distribuição das cadelas com tumores mamários em função da raça



Aquando da recolha dos dados, não foi possível aceder à classificação histológica detalhada, tendo unicamente referência de maligno ou benigno.

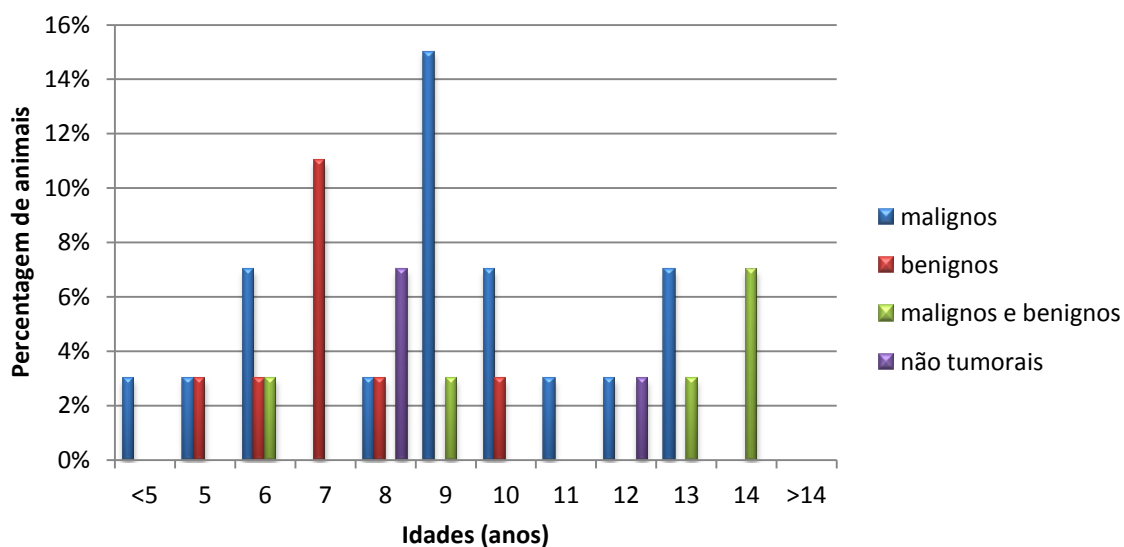
De acordo com gráfico 11, a maioria dos tumores não foi analisada por opção dos proprietários dos animais, pelo que serão excluídos da casuística dos próximos gráficos

**Gráfico 11.** Caracterização da patologia mamária de cadelas e gatas

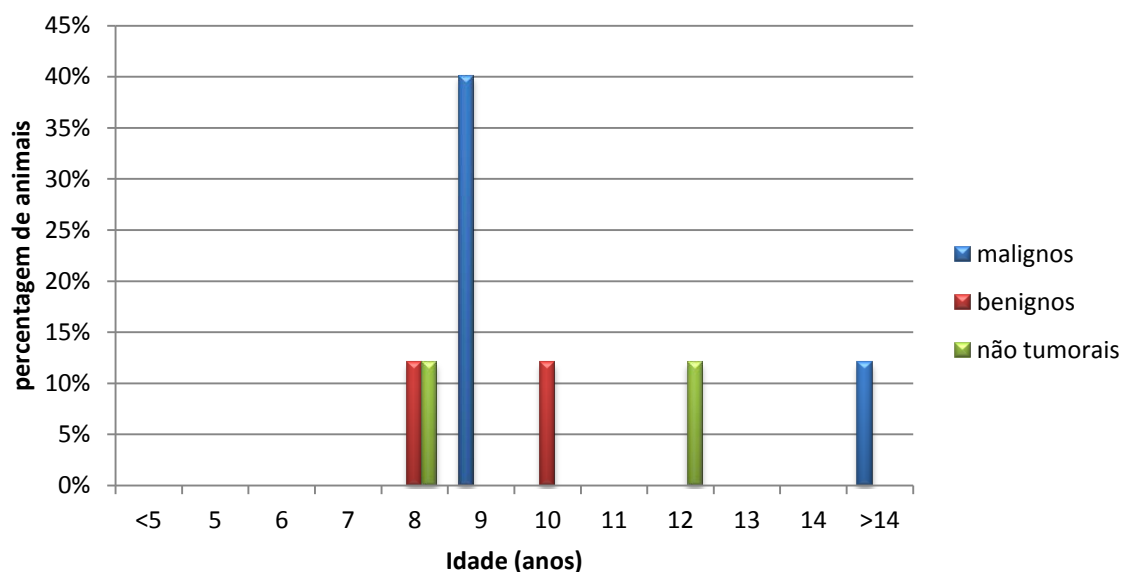


Relativamente às CTM calculou-se a percentagem de animais com lesões malignas, benignas, não tumorais (displasias e hiperplasias) e ainda a coexistência de tumores malignos e benignos, em ambas as espécies (gráfico 12 e 13).

**Gráfico 12.** Distribuição das lesões mamárias das cadelas em função da idade



**Gráfico 13.** Distribuição das lesões mamárias das gatas em função da idade



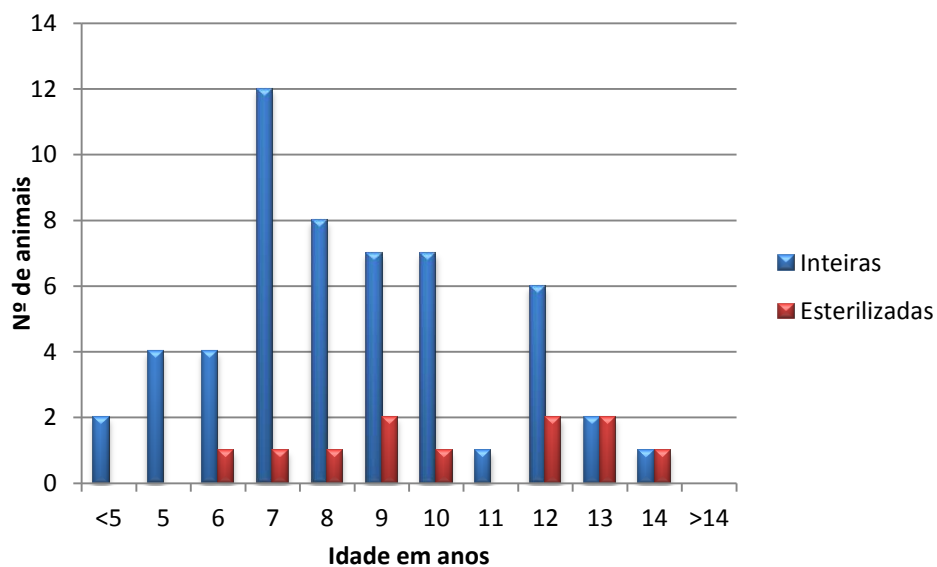
Na espécie canina, verificou-se maior incidência de tumores malignos aos 9 anos e de benignos aos 7. Observa-se uma grande amplitude do intervalo de idades, sendo de salientar a existência de 3% de tumores malignos em idades inferiores a 5 anos.

Na espécie felina, 40% dos tumores malignos ocorreram aos 9 anos. Não se verificou a coexistência de tumores benignos e malignos e a amplitude do intervalo de idades é menor que a encontrada nos canídeos, tendo início aos 8 anos e estendendo-se para além dos 14.

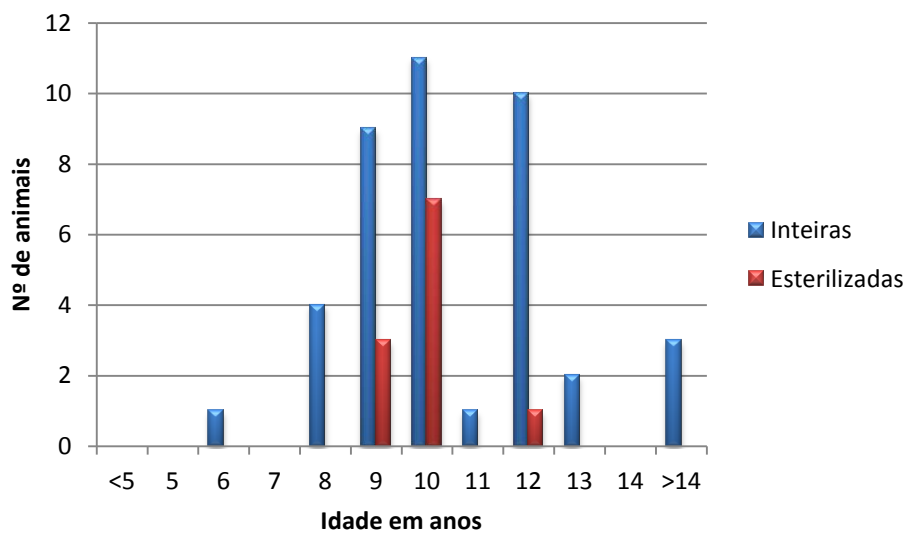
Relativamente ao estado reprodutivo das fêmeas registou-se um predomínio de lesões mamárias em animais inteiros relativamente aos esterilizados (gráficos 14 e 15).

Nas cadelas inteiras com idades compreendidas entre os 7 e os 10 anos, encontrou-se o segmento mais significativo da população. Nas gatas é entre os 8 e 10 anos que se concentra o maior número de animais inteiros com lesões mamárias.

**Gráfico 14.** Distribuição tumoral em função do estado reprodutivo e da idade em cadelas



**Gráfico 15.** Distribuição tumoral em função do estado reprodutivo e da idade em gatas



# **Capítulo 4**

## **Estudo de Casos**



#### 4.1 Objectivo

Face à grande incidência de tumores mamários encontrados na revisão da casuística cirúrgica dos últimos 49 meses na clínica AlcabidecheVet, o objectivo deste estudo é caracterizar a ocorrência das neoplasias durante o período de estágio, relacionando-as com a literatura, de forma a procurar parâmetros com interesse na prevenção desta patologia.

#### 4.2 Material e Métodos

**População alvo:** Todos os canídeos e felídeos com diagnóstico clínico de neoplasia mamária que foram consultados na Clínica AlcabidecheVet, durante o período compreendido entre Setembro de 2010 a 15 de Janeiro de 2011, e cujos donos concordaram em submete-los a mastectomia.

**Crítérios de inclusão:** animais de raça definida e indeterminada, de todas as idades, inteiros e esterilizados.

**Crítério de exclusão:** confirmação histológica de tumor não mamário localizado na mama.

Todas as peças anatómicas resultantes da mastectomia foram sujeitas a exame histopatológico no Laboratório de Anatomia Patológica da FMV-UTL, segundo os critérios de classificação de neoplasias da OMS.

O exame foi feito para cada mama envolvida, do que resulta um maior número de tumores do que a população aceite no estudo. Por outro lado, os parâmetros raça, espécie e idade serão referentes ao número efectivo de animais contidos na população em estudo.

Todas as peças foram fixadas em formol a 10%, posteriormente foram seleccionados fragmentos de cada mama e do linfonodo regional e incluídos em parafina. Após este processo foram realizados, com o auxílio de um micrótomo, cortes de 4µm e seguidamente corados com Hematoxilina & Eosina.

Foi criada uma base de dados em Microsoft Access 2007®, onde foram registados o nome, espécie, raça, idade, sexo, estado reprodutivo, mamas afectadas, dimensão tumoral em centímetros, tipo histológico, complexidade, grau de malignidade histológica e presença ou ausência de permeação vascular.

Em relação ao tipo histológico há que ter em conta que os tumores de tipo tubular foram denominados túbulo-papilíferos.

Nenhum animal tomava contraceptivos orais.

Todos os animais realizaram análises hematológicas e bioquímicas gerais antes da cirurgia, sendo que apenas serão referenciados os que apresentaram alterações.

### 4.3 Resultados

#### 4.3.1 População

O tamanho da amostra foi de 12 animais, todos do sexo feminino, sendo 10 cadelas e 2 gatas. Foi excluída do estudo uma cadela que apresentava um carcinoma cutâneo escamoso de localização mamária. Este caso será abordado em separado

Nenhum dos casos estudados apresentou permeação vascular ou invasão dos linfonodos, por células malignas.

#### 4.3.2 Casos

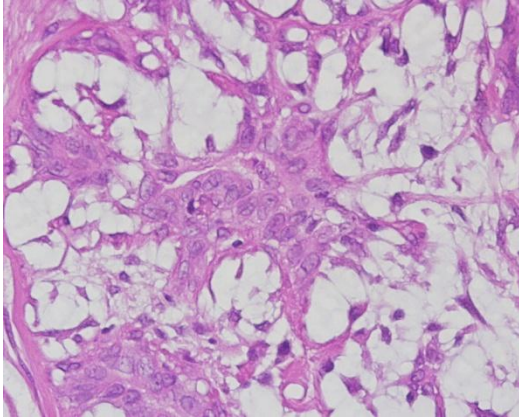
##### **Carcinoma mamário túbulo-papilífero complexo:**

Observaram-se 5 fragmentos de lesões carcinomatosas de tipo túbulo-papilífero complexo em 4 animais.

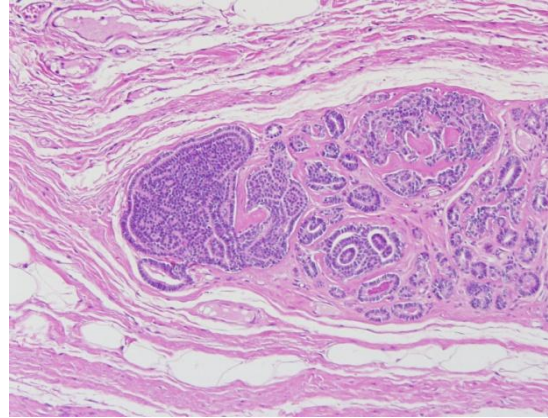
- **Rita:** Yorkshire Terrier; 13 anos; inteira; apresentava sinais clínicos compatíveis com síndrome paraneoplásico, como prostração, anemia ligeira (glóbulos vermelhos  $4,2 \times 10^6$  e hematócrito a 32%) e leucocitose e neutrofilia. Foi realizada terapêutica pré-cirúrgica recorrendo a fluidoterapia e antibioterapia.

Apresentava massa com 1,5cm de eixo maior, de grau I de malignidade. A neoplasia é bem delimitada e identificou-se hiperplasia ductal. Na mama abdominal caudal direita observou-se massa com 1cm de eixo maior, com as mesmas características que a anterior. (figuras 6 e 7).

**Figura 6.** Carcinoma túbulo-papilífero complexo grau I. 400X (original)

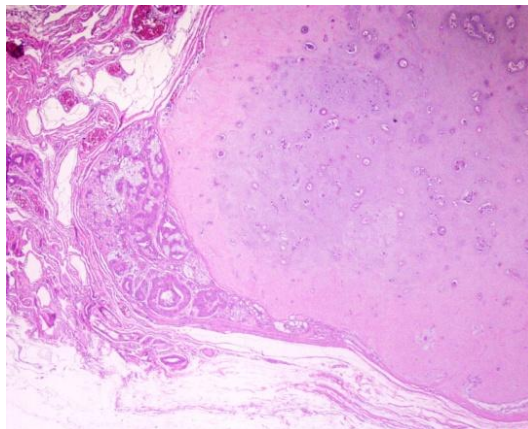


**Figura 7.** Carcinoma túbulo-papilífero complexo grau I com epitelióse. 100X (original)



- **Teresinha:** Cadela; raça indeterminada; 13 anos; esterilizada; apresentava lesão nodular com 3mm de diâmetro, de grau I de malignidade, na mama abdominal caudal. A neoplasia apresentava zona com diferenciação cartilaginosa (tumor misto) (figura 8).

**Figura 8.** Carcinoma túbulo-papilífero complexo de grau I misto. 40X (original)



- **Miss:** Cadela; Yorkshire Terrier; 4 anos; inteira; apresentava massa com 1,5 cm de eixo maior, de grau I de malignidade, nas mamas torácica caudal e abdominal cranial. A neoplasia era bem delimitada e apresentava zonas com diferenciação cartilaginosa (tumor misto).

- **Sasha:** Cadela; Caniche; 9 anos; inteira; apresentava massa discóide com 4 cm de diâmetro, de grau II de malignidade, na mama abdominal caudal direita. A neoplasia é multifocal e apresenta zonas com diferenciação cartilaginosa (tumor misto).

### **Carcinoma mamário túbulo-papilífero simples:**

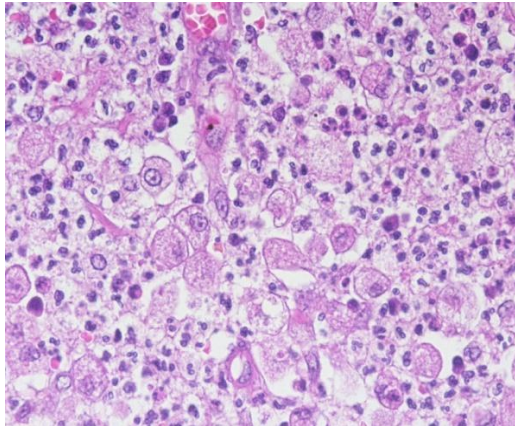
Observaram-se 8 fragmentos de lesões carcinomatosas de tipo túbulo-papilífero simples em 7 animais.

- **Rita:** Cadela;(animal já apresentado anteriormente) apresentava uma massa com 3 cm de eixo maior , de grau II de malignidade, na mama abdominal caudal esquerda. A neoplasia apresentava processo inflamatório piogranulomatoso e era multifocal (figuras 9, 10 e 11).

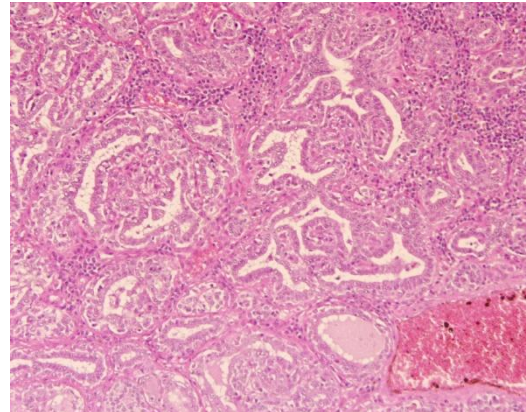
**Figura 9.** Aspecto macroscópico de massa mamária de cadela (original)



**Figura 10.** Carcinoma túbulo-papilífero simples de grau II com processo piogranulomatoso. 400X (original)



**Figura 11.** Carcinoma túbulo-papilífero simples de grau II 400X (original)



- **Nani:** Cadela; Cocker Spaniel; 14 anos; esterilizada; apresentava massa com 5 mm de eixo maior, de grau I de malignidade, na mama inguinal direita. A neoplasia apresentava igualmente lesão de osteoma (tumor misto).
- **Mascarilha:** Cadela; raça indeterminada; 9 anos; inteira; apresentava massa com 3 cm de eixo maior, de grau II de malignidade, nas mamas abdominal caudal e inguinal direitas. A neoplasia apresentava zona de necrose central.
- **Farrusca:** Gata; Europeu comum; 16 anos; inteira; apresentava massa discóide com 5cm de diâmetro e com úlcera cutânea (figura 12), de grau III de malignidade, na mama torácica caudal esquerda.

**Figura 12.** Aspecto macroscópico de massa mamária discóide com extensa ulceração cutânea, em gata (original)



- **Mingas:** Cadela; Caniche; 11 anos; inteira; apresentava massa com 3 cm de eixo maior, de grau III de malignidade, nas mamas torácica caudal e abdominal cranial esquerdas. A neoplasia apresenta extensa zona de necrose central.
- **Java:** Cadela; raça indeterminada; 13 anos; esterilizada; apresentava massa com 3cm de eixo maior, de grau III de malignidade, nas mamas abdominal caudal e inguinal direitas. A neoplasia apresentava zonas com diferenciação escamosa e observaram-se extensas zonas com necrose hemorrágica. Observaram-se igualmente, inúmeros focos de hiperplasia ductal.
- **Minie:** Cadela; Caniche; 11 anos; inteira; apresentava massa com 3cm de eixo maior, de grau II de malignidade, na mama abdominal cranial direita. A neoplasia apresentava zona com diferenciação cartilágnea (tumor misto) e extensas zonas de necrose. Identificaram-se ectasias ductais múltiplas.  
Na mama abdominal cranial esquerda surgiu um processo semelhante com 1 cm de eixo maior, apresentando lesões de hiperplasia ductal.

### **Carcinoma mamário simples de tipo sólido:**

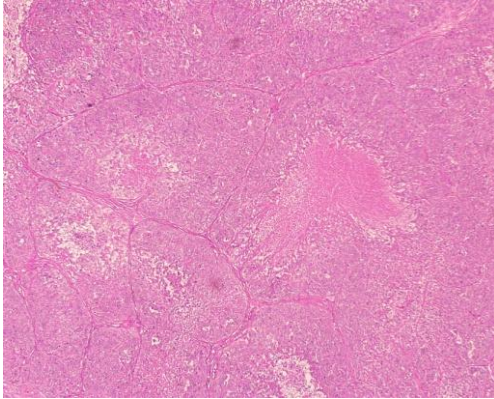
Apenas uma cadela apresentou este tipo tumoral.

- **Rita:** (animal já apresentado anteriormente) apresentava massa com 2 cm de eixo maior, de grau II de malignidade. A neoplasia apresentava extensas zonas de necrose central e elevado índice mitótico (figuras 13, 14 e 15).

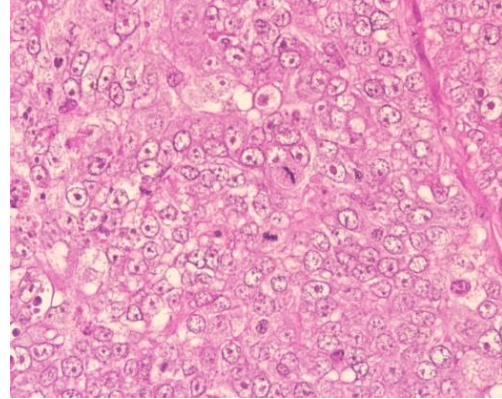
**Figura 13.** Aspecto macroscópico de massa mamária de cadela (original)



**Figura 14.** Carcinoma mamário simples de tipo sólido de grau II. Necrose 40X (Original).



**Figura 15.** Carcinoma mamário simples de tipo sólido de grau II. Mitoses 40X (Original).

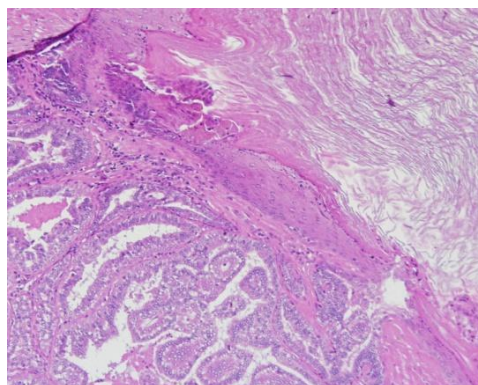


#### **Carcinoma mamário de células escamosas:**

Apenas uma cadela apresentou este tipo tumoral.

- **Miss:** (animal já apresentado anteriormente) apresentava massa com 4 cm de eixo maior, de grau III e malignidade. A neoplasia evidencia zonas com diferenciação papilífera, observando-se zonas com inflamação piogranulomatosa (figura 16).

**Figura 16.** Carcinoma mamário de células escamosas de grau III. 100X (original)

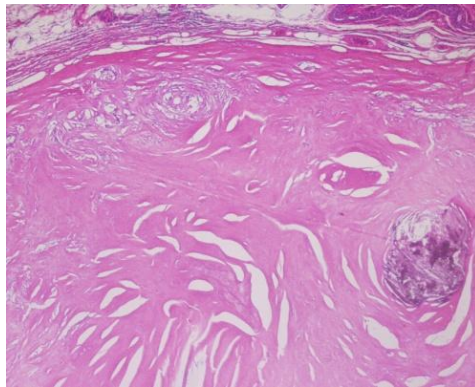


### **Osteoma:**

Apenas uma cadela apresentou este tipo tumoral.

- **Nani:** (animal já apresentado anteriormente) apresentava lesão nodular com 5 cm de eixo maior (figura 17).

**Figura 17.** Osteoma. 40X (original)

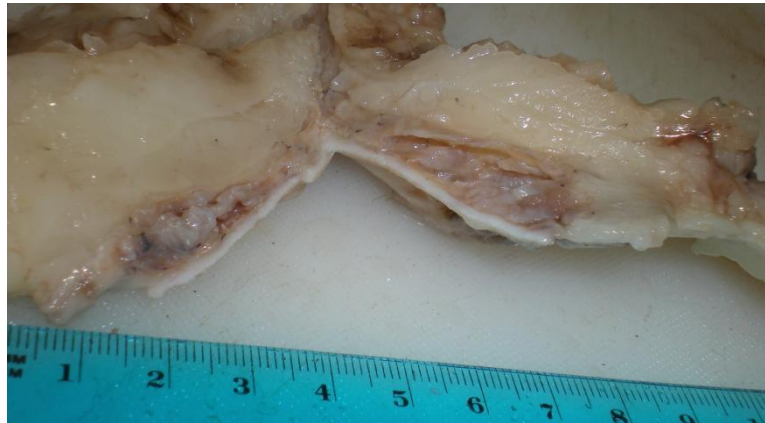


### **Fibroadenoma mamário:**

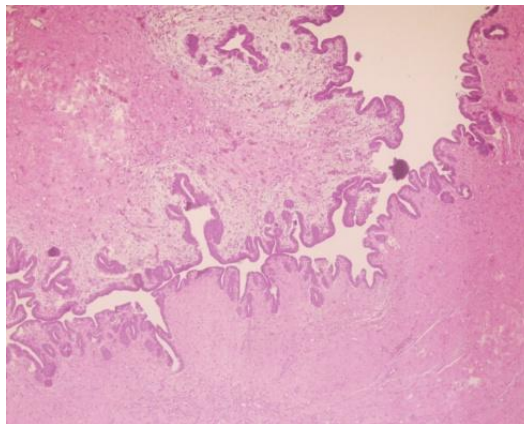
Apenas uma gata apresentou este tipo tumoral.

- **Tolas:** Gata; Europeu comum; 8 anos; inteira; apresentava massa poliquística com 3cm de eixo maior que corresponde a lesão de fibroadenoma mamário quístico (figuras 18 e 19).

**Figura 18.** Aspecto macroscópico de massa mamária poliquística de gata (original)



**Figura 19.** Fibroadenoma mamário quístico. 40X (original)

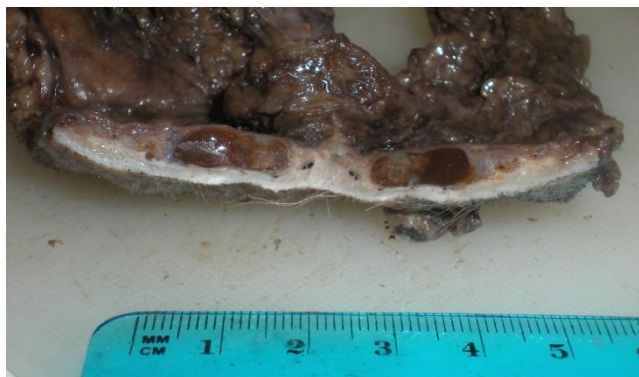


### **Quistos mamários:**

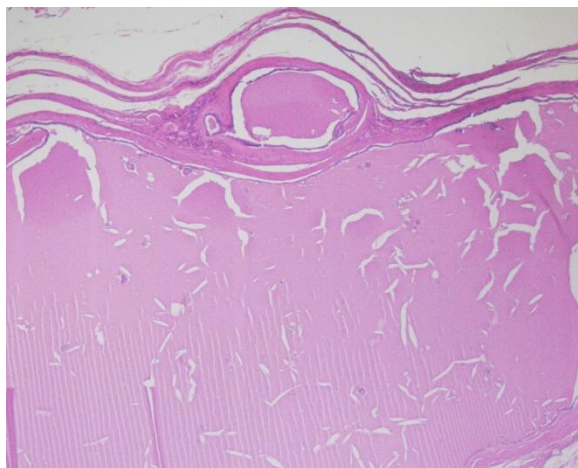
Apenas uma cadela apresentou este tipo tumoral.

- **Rita:** (animal já apresentado anteriormente) apresentava lesão com 2cm de eixo maior que correspondia a quistos mamários múltiplos (figura 20 e 21).

**Figura 20.** Aspecto macroscópico de quistos mamários múltiplos em cadela (original)



**Figura 21.** Quisto mamário de cadela. 40X (original)

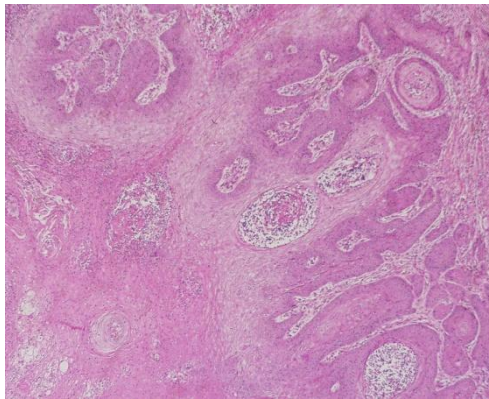


### **Carcinoma Cutâneo de tipo escamoso:**

Apenas uma cadela apresentou este tipo tumoral

- **Pissy:** Cadela; raça indeterminada; 9 anos; inteira; apresentava lesão nodular cutânea com 1 cm de diâmetro, na mama inguinal esquerda. A neoplasia é fortemente infiltrativa, observando-se abundante material queratinizado associado a processo inflamatório de tipo piogranulomatoso (figura 22).

**Figura 22.** Carcinoma Cutâneo escamoso 400X (Original).



Este tumor surgiu associado à pele da glândula mamária pelo que até ao exame histológico foi considerado da mama, sendo posteriormente excluído do estudo. Será apresentada uma pequena nota teórica baseada na revisão da literatura pela grande incidência com que surge na espécie canina.

O Carcinoma cutâneo de células escamosas é a neoplasia cutânea maligna mais comum nos felinos e a segunda mais comum nos canídeos, precedido pelo mastocitoma. A incidência varia dos 15 aos 49% em gatos e dos 3 aos 20% em cães, consoante a localização das lesões. (Cross, Ihrke, Walder & Affolter, 2005)

A exposição prolongada aos raios UVB está na origem de lesões neoplásicas cutâneas como o carcinoma escamoso, no entanto este nem sempre é induzido pela radiação solar (Morris & Dobson, 2001).

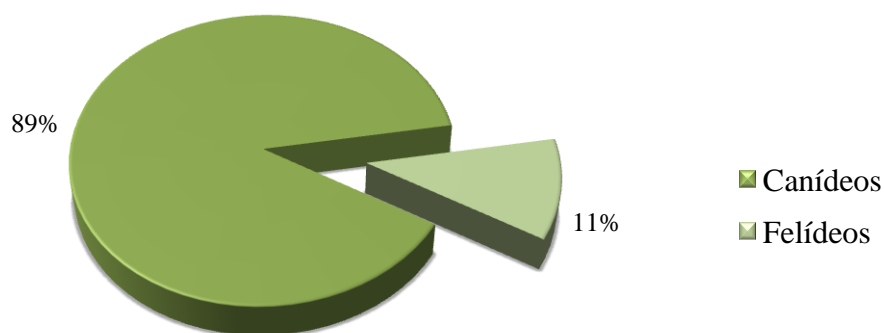
A localização mais frequente no cão é o abdómen ventral e o flanco, contudo os carcinomas escamosos de origem não-solar podem ocorrer em qualquer parte do corpo. É um tumor altamente infiltrativo localmente, sendo raras as metástases à distância (Cross et al.; 2005).

Caracteriza-se microscopicamente por hiperplasia da epiderme e hiperqueratose. O tratamento passa pela excisão cirúrgica, dependendo da localização, e quimioterapia com 5-fluorouracil associado ou não a ciplastina durante pelo menos 3 semanas (Goldschmidt & Hendrick, 2002).

#### **4.3.3 Expressão gráfica dos resultados**

Verificou-se que a incidência de lesões mamárias é superior nas cadelas (n=10) relativamente às gatas (n=2), como se observa no gráfico 16.

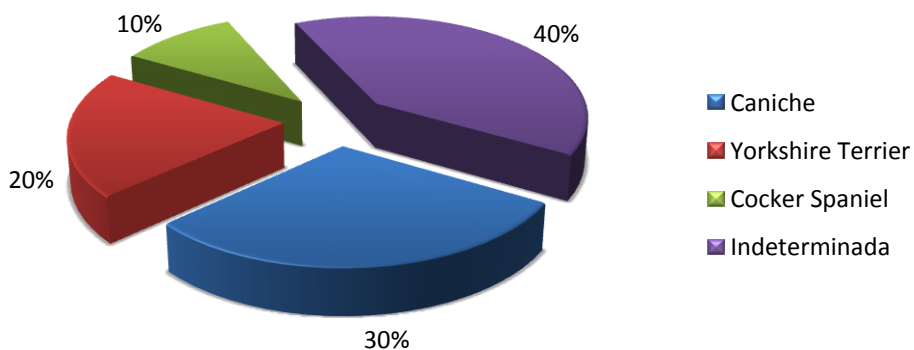
**Gráfico 16.** Distribuição das lesões mamárias por espécie.



Registou-se uma maior incidência de lesões em cadelas da raça Yorkshire Terrier (n=2). (gráfico 17).

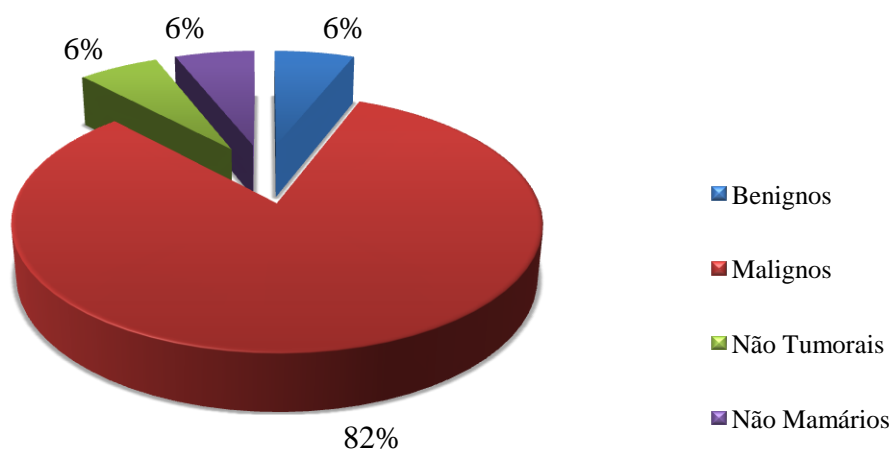
Relativamente à espécie felina, surgiram apenas duas gatas de raça europeu comum.

**Gráfico 17.** Distribuição das cadelas com lesões mamárias pelas diferentes raças



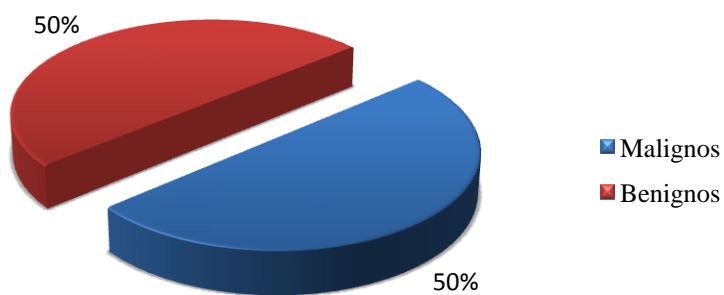
No que respeita à malignidade das lesões, verificou-se que a maioria era maligna (n=16), tendo as restantes surgido em porções iguais (gráfico 18).

**Gráfico 18.** Distribuição das lesões Mamarias quanto à malignidade em cadelas



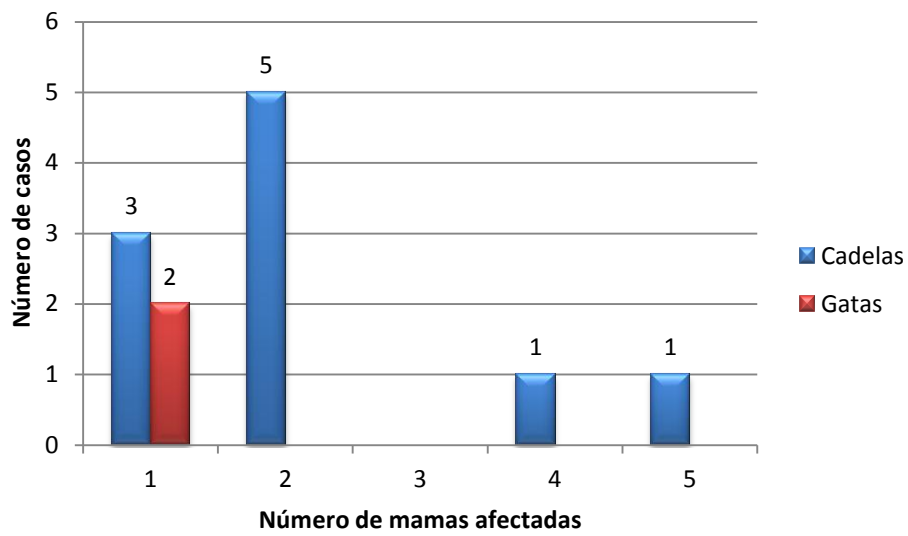
Relativamente à espécie felina registou-se um tumor benigno e um maligno, como se observa no gráfico 19.

**Gráfico 19.** Distribuição das lesões mamárias quanto à malignidade em gatas



Pela análise do gráfico 20, constata-se que a maioria das cadelas apresenta duas mamas afectadas, enquanto que ambas as gatas apresentam apenas uma.

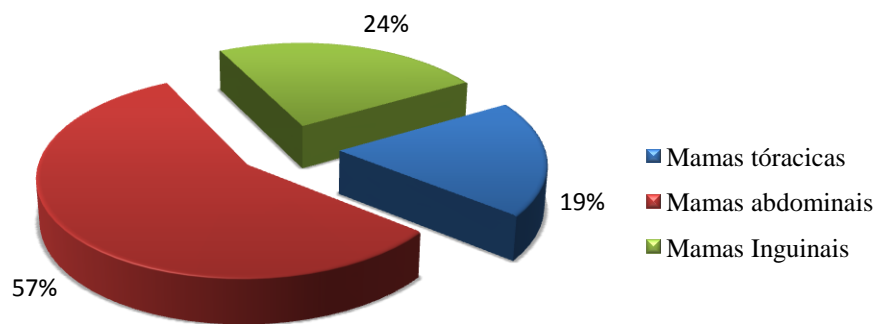
**Gráfico 20.** Número de mamas afectadas por animal



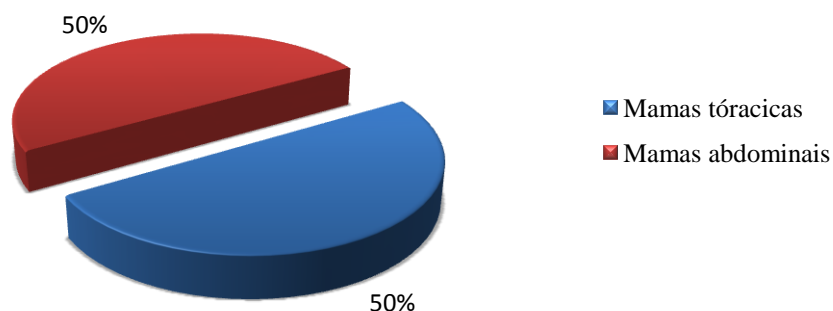
Houve uma maior incidência nas mamas abdominais das cadelas (n=12) como se observa no gráfico 21.

Nas gatas, a distribuição é equitativa nas mamas abdominais e torácicas (gráfico 22).

**Gráfico 21.** Distribuição dos tumores por localização mamária nas cadelas



**Gráfico 22.** Distribuição dos tumores por localização mamária nas gatas



De acordo com a tabela 6, no que diz respeito às cadelas verificou-se uma maior prevalência dos tumores malignos aos 13 anos (n=6).

Em relação às gatas não é possível estabelecer uma prevalência devido à pequenez da amostra, todavia o tumor maligno surgiu aos 16 anos.

**Tabela 6.** Distribuição dos tumores por idades em cadelas e gatas

Idade	Cadelas		Gatas	
	Benigno	Maligno	Benigno	Maligno
4	-	2	-	-
8	-	-	1	-
9	-	2	-	-
11	-	3	-	-
13	-	6	-	-
14	1	1	-	-
16	-	-	-	1

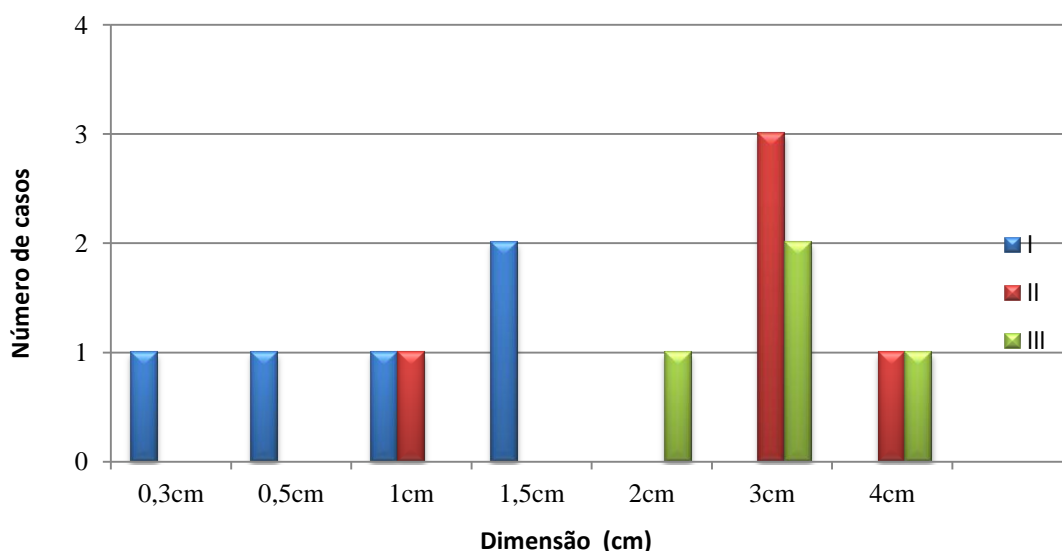
No que concerne às lesões não tumorais, registou-se apenas uma ocorrência aos 13 anos, correspondente a um animal que apresentava cinco mamas afectadas, quatro das quais com lesões tumorais.

De acordo com o gráfico 23 relativo à cadela verificou-se que os tumores de dimensões compreendidas entre os 0,3 e 1,5 cm correspondem ao grau I de malignidade. O grau III

surgiu associado neoplasias de dimensões compreendidas entre os 2 e 4 cm. Relativamente ao grau II é de notar um predomínio em lesões com 3 cm.

Quanto à espécie felina registou-se unicamente um caso com uma dimensão de 5cm e grau III de malignidade.

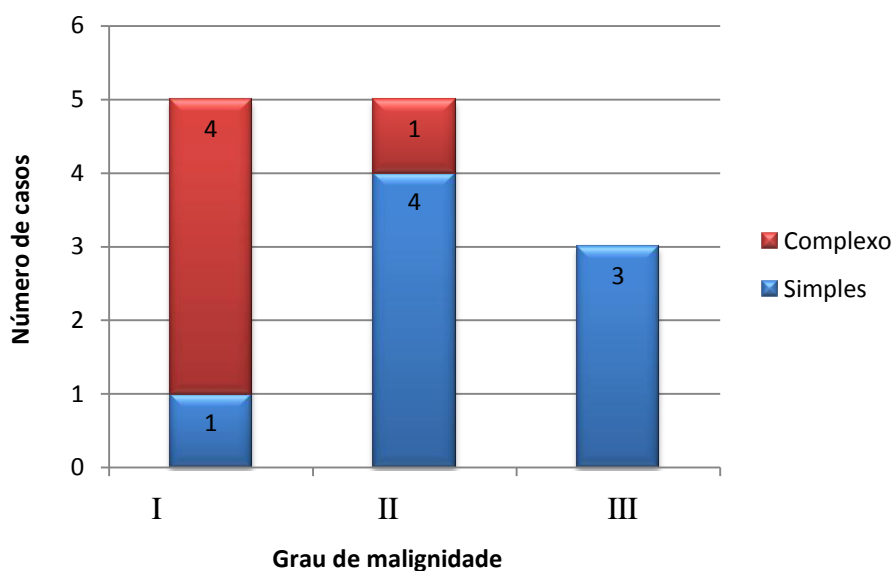
**Gráfico 23.** Relação entre a malignidade e dimensão tumoral na cadela



A complexidade das neoplasias malignas na cadela expressa-se de forma inversa ao grau de malignidade. Assim, os tumores de grau I de malignidade são maioritariamente complexos, ao passo que os de grau III são simples (gráfico 24).

Na gata, apesar de se ter registado apenas uma neoplasia maligna, verifica-se o mesmo padrão apresentando um tumor simples de grau III

**Gráfico 24.** Relação entre o grau de malignidade e tumores simples e complexos, na cadela



Não é possível apresentar dados relativos à sobrevivência dos animais estudados pois 8 meses após o término do estágio, encontram-se todos vivos.

#### **4.4 Discussão:**

Devido às dimensões reduzidas da amostra populacional obtida durante o período de estágio, os resultados são muito limitados em termos de variabilidade. Por outro lado, pelo facto de não ter sido possível obter os dados completos na revisão da casuística (RC) apresentada no capítulo 3, não foi possível aumentar a extensão da população juntando as duas bases de dados. Todavia e sempre que possível, serão feitas comparações entre ambas e a literatura publicada.

Relativamente à distribuição das lesões mamárias por espécie, os resultados obtidos estão de acordo com os referidos por Lana et al. (2009), sendo a incidência na espécie felina (11%) menos de metade da verificada nos canídeos (89%). Contudo, segundo os dados obtidos na RC, que se baseia numa amostra populacional superior (116 animais), a diferença entre as duas espécies é apenas de 10%

Contrariamente ao defendido por Itoh et al. (2005), nenhuma raça canina de grande porte surgiu na amostra, sendo que a maior percentagem corresponde a animais de raça indeterminada, que nesta população se tratava de animais de porte pequeno/médio (peso inferior a 20 kg). Do mesmo modo, em RC verificou-se a predominância da raça indeterminada, no entanto, a ausência de informação relativa ao peso dos animais, não permite tirar qualquer conclusão. A esta raça seguiu-se o Caniche, Pinscher e Cocker Spaniel. Apesar do número de felinos na amostra ser muito reduzido, a única raça encontrada (europeu comum) corresponde à descrita na literatura como sendo a que tem maior incidência de tumores. Também os dados obtidos na RC estão em concordância com a literatura, visto que 83% dos felinos pertence à raça europeu comum, seguida da raça Persa.

No entanto a prevalência de raças encontrada nos felídeos e nos canídeos depende muitas variáveis como o meio socioeconómico, a popularidade de determinadas raças e a região. Sendo Alcabideche a maior freguesia do concelho de Cascais e tendo uma componente rural semelhante à urbana em termos de área, com uma grande heterogeneidade do ponto de vista socioeconómico, permite o aparecimento de um vasto leque de raças bem como de animais de raça indeterminada, o que poderia sugerir uma amostra significativa. Por outro lado, segundo Peleteiro (1994) visto ser mal conhecida a proporção das diferentes raças numa dada população, não é possível estabelecer predisposição rácica.

Quanto à malignidade verificou-se que na espécie canina 82% das lesões eram malignas, facto que corroborado por Peleteiro et al. (1996) e De Oliveira et al. (2003). Desta forma, a percentagem de tumores benignos encontrados (6%) é bastante inferior à descrita por Misdorp (2002) (60 a 70%). No que respeita à espécie felina, mais uma vez devido à pequenez da amostra não foi possível obter qualquer conclusão, no entanto refira-se que às duas neoplasias encontradas uma era maligna e outra era benigna, não correspondendo aos 90% de malignidade descritos por Hedlund (2008).

No que concerne ao número de mamas afectadas por animal, os estudos afirmam que tanto na cadela como na gata é frequente existir mais de uma glândula atingida. Verificou-se que nas cadelas 50% dos casos tinham duas mamas envolvidas.

Na avaliação das mamas afectadas por localização, os resultados obtidos são semelhantes aos publicados, sendo que na cadela a maioria dos tumores surgiu associada às mamas abdominais (57%). Contrariamente ao publicado por Lana et al. (2009) as inguinais representaram apenas 24%. De acordo com Lana et al. (2009) nas gatas não existe predisposição para as mamas torácicas ou abdominais, facto que se verificou neste estudo pelo resultado equitativo.

Quanto à caracterização etária de cadelas com tumores mamários obteve-se uma média de 10,78 anos para os tumores malignos (n=14). Registou-se apenas um único caso de tumor benigno aos 14 anos. Peleteiro (1994) afirma que o período de maior incidência de tumores situa-se entre os 9 e os 11 anos, validando a média de idades anteriormente mencionada para os tumores malignos, já o tumor benigno excede ligeiramente este intervalo.

Na espécie felina, segundo VSSO (2008) as neoplasias surgem num intervalo etário muito vasto que vai dos 9 meses aos 23 anos. Dos dois casos encontrados neste estudo, o benigno surgiu aos 8 anos e o maligno aos 16, estando portanto enquadrados no período anteriormente referido. Pelo facto da amplitude do intervalo ser praticamente equivalente à esperança de vida do gato, parece mais coerente a comparação com o intervalo etário entre os 10 e os 12,6 anos, mencionado por Peleteiro (1994), estando deste modo os valores obtidos neste estudo, fora do intervalo.

Pela análise da RC, tanto os tumores malignos (média=10,75 anos) como os benignos (média=9 anos) da espécie felina se encontram no intervalo etário referido por Peleteiro (1994), contrariamente ao verificado na espécie canina em que a média de idade de aparecimento de neoplasias malignas é 7,14 anos e a de benignas é 8,26 anos.

O facto de não se ter verificado invasão dos linfonodos em nenhum dos casos sugere que os tumores são pouco invasivos ou que possivelmente foram detectados a tempo da excisão cirúrgica bem sucedida.

Faz-se ainda uma chamada de atenção para o caso da “Pissy” que preenchia os critérios de inclusão, porém aquando da análise histopatológica foi excluído do estudo por se tratar de um carcinoma cutâneo.

#### **4.5 Conclusão:**

O presente estudo teve várias condicionantes sendo a mais relevante a pequena dimensão da amostra populacional. Outro aspecto que parece influenciar a comparação dos resultados obtidos neste trabalho com os estudos publicados é a característica do meio socioeconómico em que se insere a recolha dos dados, nomeadamente em relação a parâmetros como incidência das raças.

A falta de diagnósticos definitivos dos tumores, por restrições impostas pelos proprietários dos animais como a não realização de exames histopatológicos.

A dificuldade na construção da base de dados RC, por falta de uniformidade dos registos e falta de informação clínica completa por insuficiência de exames complementares devido a restrição económica por parte dos donos, impediram a comparação de dados para além dos já apresentados e discutidos no ponto 4.4 deste capítulo.

Dos pontos de convergência obtidos entre os resultados deste trabalho e os provenientes dos estudos de vários autores, é possível retirar aplicações práticas para a clínica diária, como seja alertar os proprietários para a necessidade de prevenção, diagnóstico e terapêutica o mais precoces possíveis de modo a aumentar a esperança e a qualidade de vida dos seus animais e reduzindo custos. Cabe ao médico veterinário informar os proprietários, quanto ao elevado risco da não realização da OVH profiláctica e às desvantagens da contraceção hormonal como factores de risco do aparecimento de tumores mamários.

A falta de informação dos donos sobre os aspectos acabados de mencionar, o receio da realidade perante a possibilidade de um tumor maligno e motivos económicos levam ao diagnóstico tardio e muitas vezes à impossibilidade terapêutica.

Por fim, a detecção das dificuldades encontradas para a realização deste estudo servirão de guia correctora para elaboração de estudos futuros, numa área tão vasta e de tanto interesse para a prática clínica, como é a oncologia mamária.

## Bibliografia

- Allen, S.W., Prasse, K.W. & Mahaffey, E.A. (1986). Cytologic differentiation of benign and malignant canine mammary tumors. *Vet Pathol*, 23(6), 649-655
- Andrade, F.H.E.; Figueiroa, F.C.; Bersano, P.R.O.; Bissacot, D.Z. & Rocha, N.S. (2010) Malignant mammary tumor in female dogs: environmental contaminants. *Diagnostic Pathology*, 5: 45
- Bearss, J.J.; Schulman, F.Y. & Carter, D. (2011) Histologic, immunohistochemical and clinical features of 27 mammary tumors in 18 male dogs. *Vet Pathol*, 24. Aceite para publicação.
- Bird, R.C.; Deinnocentes, P.; Bird, A.E.C.; van Ginkel, F.W.; Lindquist, J. & Smith, B.F. (2011) An autologous dendritic cell canine mammary tumor hybrid-cell fusion vaccine; *Cancer Immunol Immunother*, 60(1), 87-97.
- Cassali, G. (2009). Perspectives for diagnosis, prognosis and treatment of mammary neoplasms in dogs, *Proceedings of the 34th World Small Animal Veterinary Congress, São Paulo, Brazil*
- Chang, C.-C.; Tsai, M.-H.; Liao, J.-W.; Weng Chan, J.P.; Wong, M.-L. & Chieh Chang, S. (2009). Evaluation of hormone receptor expression for use in predicting survival of female dogs with malignant mammary gland tumors. *JAVMA*, 235(4), 391-396.
- Cirillo, J. V. (2008) Tratamento quimioterápico das neoplasias mamárias em cadelas e gatas, *Rev Inst Ciênc Saúde*, 26(3), 325-327.
- Cleary, M.P., Grossmann, M.E. & Ray, A. (2010). Effect of obesity on breast cancer development. *Vet Pathol*, 47(2), 202-213.
- Cross, T.L., Ihrke, P.J.; Walder, E.J. & Affolter, V.K. (2005). *Skin disease of the dog and cat: Clinical and histopathologic diagnosis*. (2ª edição, pp. 581-589). Blackwell publishing.
- Da Silva, A.E.; Serakides, R. & Cassali, G.D. (2004). Carcinogênese hormonal e neoplasias hormônio-dependentes. *Ciência Rural*, 34 (2), 625-633.
- De Oliveira, L. O., De Oliveira, R. T., Loretto, A. P., Rodrigues, R. & Driemeier, D. (2003). Aspectos epidemiológicos da neoplasia mamária canina. *Acta Scientiae Veterinariae*, 31(2), 105-110.
- Ferreira, E.; Bertagnolli, A. C.; Cavalcanti, M. F.; Schmitt, F. C. & Cassali, G. D. (2009). The relationship between tumour size and expression of prognostic markers in benign and malignant canine mammary tumours. *Vet Comp Oncol*, 7 (4), 230-235.
- Fonseca, C.S & Daleck, C.R. (2000). Neoplasias mamárias em cadelas: influência hormonal e efeitos da ovariectomia como terapia adjuvante; *Ciência Rural* 30(4), 731-735.

- Gentschev, I., Stritzker, J., Hofmann, E., Weibel, S., Yu, YA, Chen, N., Zhang, Q., Bullerdiel, J., Nolte, I. & Szalay, A.A. (2009) Use of an oncolytic vaccinia virus for the treatment of canine breast cancer in nude mice: preclinical development of a therapeutic agent. *Cancer Gene Ther.* 16(4), 320-328.
- Goldschmidt, M. H. & Hendrick, M. J. (2002) Tumors of the skin and soft tissues. In D.J. Meuten (Ed.), *Tumors in domestic animals* (4rd ed.). (pp. 575-606). Iowa: Iowa State Press
- Goldschmidt, M., Peña, L., Rasotto, R. & Zappulli, V. (2011). Classification and grading of canine mammary tumors, *Vet Pathol*, 48(1), 117-131.
- Hedlund, C.S. (2008) Cirurgia dos sistemas reprodutivo e genital. In Fossum, T.W.; Hedlund, C.S.; Johnson, A.L.; Schulz, K.S.; Seim III, H.B.; Willard, M.D.; Bahr, A. & Carrol, G.L., *Cirurgia de pequenos animais* (3ª edição, pp. 729-734). Elsevier.
- Hermo, G.A.; Torres, P.; Ripoll, G.V.; Scursioni, A.M.; Gomez, D.E.; Alonso, D.F. & Gobello, C. (2008) Perioperative desmopressin prolongs survival in surgically treated bitches with mammary gland tumours: a pilot study; *Vet J.* 178(1), 103-108.
- Itoh, T., Uchida, K., Ishikawa, K., Kiyotaka, K., Kushima, E., Tamada, H., Maritake, T.; Nakao, H. & Shii, H. (2005). Clinicopathological survey of 101 canine mammary gland tumors: Differences between small-breed dogs and others. *J Vet Med Sci*, 67(3), 345-347.
- Junqueira, L.C. & Carneiro, J. (2004). Aparelho reprodutor feminino. In L.C. Junqueira, J. Carneiro (Eds.), *Histologia básica* (10ªed.). (pp.449-452). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Kadthur, J.C.; Rao, S.; Sonnahallipura, B.M.; Thimmanahalli, D.S. & Laxmikanth, S.M. (2011) Prognostic value of Ki-67 proliferation antigen in canine malignant mammary gland tumours. *Braz J Vet Pathol*, 4 (1), 36-40.
- Klopfleisch, R.; Von Euler, H.; Sarli, G.; Pinho, S.S.; Gärtner, F. & Gruber, A.D. (2011). Molecular carcinogenesis of canine mammary tumors: News from an old disease. *Vet Pathol*, 48(1), 98-116
- Lana, S.E.; Rutteman, G.R & Withrow, S. J. (2009). Tumores de la glándula mamaria. In S.J Withrow & D.M. Vails (Eds.) *Withrow & MacEwen's Oncología Clínica de pequeños animales* (4ª edición, pp. 605-622). Barcelona, España: Multimédica ediciones veterinárias.
- Liptak, J. (2008). *Mammary tumors in cats and dogs*. Acedido em Mai 2011 disponível em: <http://www.acvs.org/AnimalOwners/HealthConditions/SmallAnimalTopics/MammaryTumorsinCatsandDogs/>
- Magalhães A.M., Ramadilha R.R., Barros C.S.L. & Peixoto P.V. (2001). Estudo comparativo entre citopatologia e histopatologia no diagnóstico de neoplasias caninas. *Pesq Vet Bras*, 21 (1), 23-32

- Marconato L., Lorenzo R.M., Abramo F., Ratto A. & Zini E. (2008), Adjuvant gemcitabine after surgical removal of aggressive malignant mammary tumours in dogs. *Vet Comp Oncol.* 6(2), 90-101.
- Marconato, L.; Romanelli, G.; Stefanello, D.; Giacoboni, C.; Bonfanti, U.; Bettini, G.; Finotello, R.; Verganti, S.; Valenti, P.; Ciaramella, L. & Zini, E. (2009). Prognostic factors for 43 dogs with mammary inflammatory carcinoma: 43 cases (2003-2008). *JAVMA*, 235 (8), 967-972.
- McNeil, C.J; Sorenmo, K.U; Shofer, F.S; Gibeon, L; Durham, A.C; Barber, J.L. & Overley, B. (2009), Evaluation of adjuvant doxorubicin-based chemotherapy for the treatment of feline mammary carcinoma, *J Vet Intern Med*, 23(1),123-129.
- Millanta, F., Calandrella, M., Citi, S., Della Santa, D. & Poli, A. (2005). Overexpression of HER-2 in feline invasive mammary carcinomas: an immunohistochemical survey and evaluation of its prognostic potential. *Vet Pathol*, 42(1), 30-34
- Misdorp, W. (2002). Tumors of the mammary gland. In D.J. Meuten (Ed.), *Tumors in domestic animals* (4rd ed.). (pp. 575-606). Iowa: Iowa State Press.
- Misdorp, W., Else, R. W., Hellmén, E. & Lipscomb, T. P. (1999). Histological classification of mammary tumors of the dog and the cat. In *World Health Organization international histological classification of tumors of domestic animals* (2nd ed., Vol. VII). Washington, D. C.: Armed Forces Institute of Pathology in cooperation with the American Registry of Pathology and the World Health Organization Collaborating Center for Worldwide Reference on Comparative Oncology
- Morris, J. & Dobson, J. (2001) Mammary gland. In: J. Morris & J. Dobson (Eds), *Small Animal Oncology*, (pp. 184-192), Iowa State: University Press
- Peleteiro, M.C & Correia, J.J. (1993). Classificação TNM dos tumores mamários de cadela e gata. *Medicina Veterinária*, 44, 47-50.
- Peleteiro, M.C. (1994). Tumores mamários na cadela e na gata. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*, LXXXIX(509), 10-34.
- Peleteiro, C., Branco, S. & Correia, J. (1996). Estudo epidemiológico de tumores mamários em cadela. In C. Peleteiro, S. Branco & J. Correia, *Libro de Actas-VIII Reunion Sociedad Española de Anatomia Patológica Veterinária (SEAPV)*, p.66. Córdoba, Espanha.
- Peleteiro, M.C.; Niza, M.; Ferreira, L.; Carreira, M.; Correia, J.; Carvalho, T.; Pissarra, H. & Figueiredo, R. (2009) *The value of cytology in the diagnosis of mammary tumors in dog and cat*. In *Journal of cytopathology: Abstracts of the 35<sup>th</sup> European congress of cytopathology* (Vol.20) (p.156) Oxford: Wiley-Blackwell
- Peña, L.L., Nieto, A.I., Pérez-Alenza, D., Cuesta, P. & Castaño, M. (1998). Immunohistochemical detection of Ki-67 and PCNA in canine mammary tumors: relationship to clinical and pathologic variables. *J Vet Diagn Invest*, 10(3), 237-246.

- Penzo, C., Ross, M., Muirhead, R., Else, R. & Argyle, D.J. (2009). Effect of recombinant feline interferon-omega alone and in combination with chemotherapeutic agents on putative tumour-initiating cells and daughter cells derived from canine and feline mammary tumours. *Vet Comp Oncol*, 7, 222-229.
- Pereira, C. T., Rahal, S. C., Carvalho Balieiro, J. C. & Ribeiro, A. A. C. M. (2003). Lymphatic drainage on healthy and neoplastic mammary glands in female dogs: can it really be altered?. *Anatomia, Histologia e Embryologia*, 32, 288-290.
- Pérez, A.M.D.; Pena, L.; del Castillo N. & Nieto, A.I. (2000). Factors influencing the incidence and prognosis of canine mammary tumours. *J Small Anim Pract.* 41, 287-291.
- Peruzzi, D.; Mesiti, G.; Ciliberto, G.; La Monica, N. & Aurisicchio, L. (2010) Telomerase and HER-2/neu as targets of genetic cancer vaccines in dogs; *Vaccine*,28(5),1201-1208
- Queiroga, F. & Lopes, C. (2002). Tumores mamários caninos – Novas perspectivas. In: Congresso de Ciências Veterinárias, *Proceedings of the Veterinary Sciences Congress*, Oeiras, Portugal, 10-12 Outubro, pp. 183-190.
- Saba, C.F., Rogers, K.S., Newman, S.J., Mauldin, G.E. & Vail, D.M. (2007). Mammary gland tumors in male dogs. *J Vet Intern Med*, 21(5), 1056-1059.
- Sangha, S.; Singh, A.; Sood, N.K. & Gupta, K. (2011) Specificity and sensitivity of cytological techniques for rapid diagnosis of neoplastic and non-neoplastic lesions of canine mammary gland; *Braz J Vet Pathol*, 4(1), 13-22.
- Santos, A.; Lopes, C.; Frias, C.; Amorim, I.; Vicente, C.; Gärtner, F. & De Matos, A. (2011). Immunohistochemical evaluation of MMP-2 and TIMP-2 in canine mammary tumours: A survival study. *Vet J.* Aceite para publicação.
- Sarli, G.; Preziosi, R.; Benazzi, C.; Castellani, G.; Marcato, P.G. (2002). Prognostic value of histologic stage and proliferative activity in canine malignant mammary tumors. *J Vet Diagn Invest*, 14, 25-34
- Simon D, Schoenrock D, Baumgärtner W & Nolte I.(2006), Postoperative adjuvant treatment of invasive malignant mammary gland tumors in dogs with doxorubicin and docetaxel. *J Vet Intern Med.* 20(5), 1184-1190
- Skorupski, K.A.; Overley, B.; Shofer, F.S.; Goldschmidt, M.H.; Miller, C.A. & Sorenmo, K.U.(2005) Clinical characteristics of mammary carcinoma in male cats. *J Vet Intern Med*, 19(1), 52-5.
- Tavares, W.L.F.; Lavallo, G.E.; Figueiredo, M.S.; Souza, A.G.; Bertagnolli, A.C.; Viana, F.A.B.; Paes, P.R.O.; Carneiro, R.A.; Cavalcanti, G.A.O.; Melo, M.M. & Cassali, G.D. (2010) Evaluation of adverse effects in tamoxifen exposed healthy female dogs; *Acta Veterinaria Scandinavica*, 52-67.
- Thamm, D.H., Kurzman, I.D., Clark, M.A., Ehrhart, E.J. 3rd, Kraft, S.L., Gustafson, D.L. & Vail, D.M. (2010) Preclinical investigation of PEGylated tumor necrosis factor alpha in dogs with spontaneous tumors: phase I evaluation; *Clin Cancer Res.* 16(5), 1498-1508.

- Tyler, J. (2002). Exame clínico das glândulas mamárias. In Radostits, O.M.; Mayhew, I.G.J. & Houston, D.M.; *Exame clínico e diagnóstico em veterinária* (pp. 572-578). Rio de Janeiro, Brasil: Guanabara koogan
- Viste, J.R.; Myers, S.L.; Singh, B. & Simko, E. (2002). Feline mammary adenocarcinoma: tumor size as a prognostic indicator. *Can Vet J*, 43, 33–37.
- VSSO. (2008a). *Veterinary Society of Surgical Oncology: Canine mammary tumors*. Acedido em Jul 7, 2011, disponível em: [http://www.vssso.org/Mammary\\_Tumors\\_-\\_Canine.html](http://www.vssso.org/Mammary_Tumors_-_Canine.html)
- VSSO. (2008b). *Veterinary Society of Surgical Oncology: Feline mammary tumors*. Acedido em Jul. 7, 2011, disponível em: [http://www.vssso.org/Mammary\\_Tumors\\_-\\_Feline.html](http://www.vssso.org/Mammary_Tumors_-_Feline.html)
- Zuccari, D.A.P.C., Santana, A.E. & Rocha, N.S. (2001). Correlação entre a citologia aspirativa por agulha fina e a histologia no diagnóstico de tumores mamários de cadelas. *Braz J vet Res anim Sci*, 38 (1), 38-41

## **Anexos**



**Anexo 1.** Casuística das consultas assistidas durante o estágio

<b>Andrologia/Ginecologia/Obstetrícia</b>	<b>Canídeos</b>	<b>Felídeos</b>
Anticonceptivo	0	2
Balanopostite	2	0
Criptorquidismo	7	3
Diagnóstico de gestação	106	3
Eclâmpsia	5	1
Hiperplasia prostática	121	0
Indução de parto	5	0
Interrupção de gravidez	24	0
Mastite	4	0
Parto distócico	4	1
Piometra	11	2
Prostatite	4	0
Pseudogestação	22	0

<b>Toxicologia</b>	<b>Canídeos</b>	<b>Felídeos</b>
Mordedura de víbora	4	0
Intoxicação por dicumarínicos	8	0
Intoxicação por organofosforados	23	2

<b>Profilaxia</b>	<b>Canídeos</b>	<b>Felídeos</b>
Despiste de FIV/FeLV	0	302
Despiste de dirofilariose	1497	0
Despiste de leishmaniose	1006	0
Despiste de febres de carraça	710	0
Vacinações	2512	504
Aplicação de microchip	98	10

<b>Doenças infecciosas</b>	<b>Canídeos</b>	<b>Felídeos</b>
Esgana	1	0
FeLV	0	21
FIV	0	5
Leptospirose	1	0
Panleucopénia	0	5
Parvovirose	9	0
PIF	0	10
Síndrome coriza	0	103
Tétano	1	0



**Anexo 2.** Casuística das consultas assistidas durante o estágio (continuação)

<b>Endocrinologia</b>	<b>Canídeos</b>	<b>Felídeos</b>
Diabetes mellitus	4	6
Hiperadrenocorticismo	3	0
Hipertiroidismo	0	12
Hipotiroidismo	34	0

<b>Hematologia</b>	<b>Canídeos</b>	<b>Felídeos</b>
Anemia	54	17
Hemofilia	1	0
Leucemia linfoblástica secundária a FeLV	0	2

<b>Cardiologia</b>	<b>Canídeos</b>	<b>Felídeos</b>
Cardiomiopatia dilatada	7	0
Cardiomiopatia hipertrofica	0	4
Cardiomiopatia restritiva	0	1
Insuficiência cardíaca direita	5	0
Insuficiência cardíaca esquerda	15	0
Tromboembolismo aórtico	0	2

<b>Urologia/nefrologia</b>	<b>Canídeos</b>	<b>Felídeos</b>
Cistite idiopática	0	211
hematúria de origem traumática	3	4
hematúria renal benigna	1	0
Insuficiência renal aguda	12	1
Insuficiência renal crónica	3	21
Neoplasia renal	2	4
Prolapso uretral	1	0
Rim poliquístico	0	2
Síndrome urológico felino	0	28
Traumatismo renal	0	1
Traumatismo uretral	2	0
Urolitíase	3	13

<b>Doenças parasitárias</b>	<b>Canídeos</b>	<b>Felídeos</b>
Rickettsiose	64	0
Dirofilariose	1	0
Babesiose	2	0
Erliquiose	9	0
Leishmaniose	32	0
Mycoplasmosse	0	25



**Anexo 3.** Casuística das consultas assistidas durante o estágio (continuação)

<b>Aparelho respiratório</b>	<b>Canídeos</b>	<b>Felídeos</b>
Pneumonia	2	5
Laringo-traqueíte infecciosa	43	0
Corpo estranho	5	0
Edema pulmonar agudo cardiogénico	4	6
Asma	0	22

<b>Dermatologia</b>	<b>Canídeos</b>	<b>Felídeos</b>
Abcesso cutâneo	8	17
Alergia alimentar	103	4
Alergia por contacto	19	2
Atopia	5	0
Cheyletiella	8	0
Dermatite alérgica à picada da pulga(DAPP)	6	1
Dermatite miliar	0	2
Dermatite psicogénica	5	12
Dermatofitose	4	22
Feridas traumáticas	149	52
Fístulas por corpo estranho	45	1
Otite crónica	21	3
Otite parasitária	5	50
Otite por corpo estranho	23	3
Otite por malassezia	48	0
Otohematoma	12	1
Piodermatite (hot spot)	41	2
Pododermatite	3	0
Pododermatite linfoplasmocítica	0	4
Sarna demodécica	19	0
Sarna sarcóptica	4	0
Seborreia gorda	4	0
Seborreia seca	2	1

<b>Neurologia</b>	<b>Canídeos</b>	<b>Felídeos</b>
Ataque epileptiforme	5	0
Hérnia discal	9	1
Meningoencefalite granulomatosa	1	0



**Anexo 4.** Casuística das consultas assistidas durante o estágio (continuação)

<b>Estomatologia</b>	<b>Canídeos</b>	<b>Felídeos</b>
Epúlide	2	0
Estomatite	44	51
Gengivite	520	198
Glossite por proccessionária	2	0
Hiperplasia gengival secundária a ciclosporina	1	0
Hipoplasia do esmalte	2	0
Lesão reabsortiva felina	0	28
Mucocelo	2	0
Periodontite	417	19
Retenção de dentes decíduos	12	0
Tártaro dentário	422	187

<b>Aparelho músculo-esquelético</b>	<b>Canídeos</b>	<b>Felídeos</b>
Artrose	152	4
Claudicação	212	23
Displasia coxo-fémural	15	0
Fenda do palato duro congénita	9	0
Fenda do palato duro adquirida	0	12
Fractura de falange	2	0
Fractura da mandíbula	1	2
Fractura da tibia	0	1
Fractura de vértebra	2	0
Fractura do fémur	3	1
Fractura do rádio	0	1
Hérnia inguinal	10	0
Hérnia perineal	2	0
Hérnia umbilical	3	0
Luxação coxo-femural	5	2
Luxação da rótula	1	0
Osteomielite	0	2



**Anexo 5.** Casuística das consultas assistidas durante o estágio (continuação)

<b>Oftalmologia</b>	<b>Canídeos</b>	<b>Felídeos</b>
Cataratas	34	1
Conjuntivite	75	215
Desmetocélio	3	5
Entrópion	11	2
Glaucoma	3	2
Hiperplasia da glândula de harder	14	0
Prolapso globo ocular	4	0
Queratoconjuntivite seca	4	0
Símbefaro	0	5
Úlcera da córnea	21	13
Uveíte	4	2

<b>Gastroenterologia</b>	<b>Canídeos</b>	<b>Felídeos</b>
Abcedação das glândulas perianais	12	2
Colíte histiocítica	1	0
Gastroenterite alimentar	402	4
Gastroenterite hemorrágica	13	0
Gastroenterite parasitária	5	9
Hepatite aguda	3	5
Hérnia pericardio-peritoneal	0	1
Insuficiência pancreática exócrina	2	1
Megaesófago	3	2
Obstipação e/ou fecalomas	8	5
Obstrução intestinal por corpo estranho	7	1
Prolapso rectal	1	2
Torção/dilatação gástrica	2	0



**Anexo 6.** Casuística das cirurgias assistidas durante o estágio

<b>Oral</b>	<b>Canídeos</b>	<b>Felídeos</b>
Extracção dentária	17	15
Destartarização	23	9

<b>Pele e anexos</b>	<b>Canídeos</b>	<b>Felídeos</b>
Extracção de tumor cutâneo	32	9
Drenagem de otohematoma	5	1

<b>Aparelho reprodutor e mama</b>	<b>Canídeos</b>	<b>Felídeos</b>
Cesariana	7	1
Extracção de testículo ectópico	5	3
Mastectomia	19	8
Orquiectomia	16	35
OVH electiva	60	22
OVH para resolução de piómetra	11	2

<b>Aparelho músculo-esquelético</b>	<b>Canídeos</b>	<b>Felídeos</b>
Amputação de dedo	3	2
Amputação da cauda	4	1
Herniorrafia inguinal	5	0
Herniorrafia perineal	2	0
Herniorrafia umbilical	3	0
Luxação coxo-femural	5	2
Osteossíntese da mandíbula	1	2
Osteossíntese da tíbia	0	1
Osteossíntese do fémur	3	1
Osteossíntese do rádio	0	1

<b>Aparelho gastrointestinal</b>	<b>Canídeos</b>	<b>Felídeos</b>
Prolapso rectal	1	2
Torção/dilatação gástrica	2	0

<b>Oftalmologia</b>	<b>Canídeos</b>	<b>Felídeos</b>
Enucleação	2	4
Extirpação da glândula de harder	3	0
Extracção de pólipos palpebrais	13	0
Flap conjuntival	3	7
Resolução de entrópion	11	2
Resolução de prolapso de globo ocular	2	0

	<b>Canídeos</b>	<b>Felídeos</b>
Remoção de projecteis	0	9

