

**Mestrado Integrado em Medicina Veterinária**  
**Ciências Veterinárias**

Neoplasias mamárias dos carnívoros domésticos  
– Estudo retrospectivo –

Carla Filipa Cróccia Ferreira de Carvalho

*Orientador:* Professor Doutor Carlos Alberto Antunes Viegas



**UNIVERSIDADE DE TRÁS-OS-MONTES E ALTO DOURO**  
**VILA REAL, 2012**

**Mestrado Integrado em Medicina Veterinária**  
**Ciências Veterinárias**

Neoplasias mamárias dos carnívoros domésticos  
– Estudo retrospectivo –

Carla Filipa Cróccia Ferreira de Carvalho

***Orientador:* Professor Doutor Carlos Alberto Antunes Viegas**



**UNIVERSIDADE DE TRÁS-OS-MONTES E ALTO DOURO**  
**VILA REAL, 2012**

## Resumo

Tem vindo a observar-se nos últimos anos um crescimento significativo da incidência de tumores a nível mundial, sendo esta uma das principais causas de morte dos animais de companhia. As neoplasias mamárias são o tumor mais comum nas cadelas e o terceiro mais frequente nas gatas, sendo o estudo desta doença muito importante em Medicina Comparada.

Nesta dissertação foi realizado um estudo retrospectivo, procedendo-se à análise de uma amostra de cães e gatos com diagnóstico histopatológico de neoplasia mamária, presentes à consulta veterinária entre 2003 e 2011 no Hospital Veterinário da Póvoa. As amostras foram colhidas por nodulectomia ou mastectomia, sendo posteriormente enviadas para o laboratório de histopatologia para a emissão de um diagnóstico definitivo. Procedeu-se à análise estatística dos dados recolhidos nas fichas clínicas dos animais da amostra, de modo a comparar as características morfológicas e histopatológicas nelas contidas, com a informação presente na bibliografia pesquisada.

Dos animais afectados 90% eram cadelas e 10% gatas, tendo sido registado um cão macho afectado por esta doença. Foi ainda observado que 51,5% das cadelas e apenas 22,2% das gatas eram de raça pura, tendo sido registada uma maior frequência da raça Caniche nas cadelas e exclusivamente a Siamesa nas gatas. A média de idades observada foi de 9,6 anos em cadelas e de 11,4 anos em gatas e notou-se ainda que a maioria dos animais era inteiro e quando sujeito a ovariectomia era-o numa idade mais tardia. Registaram-se neoplasias mamárias malignas em 65,6% das cadelas e em 88,9% das gatas, tendo sido o carcinoma simples o mais frequentemente observado em cadelas e o carcinoma tubulopapilar o mais diagnosticado nas gatas. Quanto à metastização, esta foi identificada maioritariamente nos linfonodos regionais seguida do pulmão.

A sensibilização dos proprietários para esta temática e o incentivo à ovariectomia precoce são essenciais na diminuição do risco de aparecimento ou no tratamento eficaz desta doença.

## **Abstract**

It has been found a significant increase in the incidence of tumors worldwide in recent years, being this disease a leading cause of death in pets. Mammary neoplasms are the most common tumor in the bitch and the third more frequent in the queen, and the study of this disease is very important in what concerns Comparative Medicine.

This dissertation was a retrospective study, doing an analysis of a sample of dogs and cats with histopathological diagnosis of breast cancer, attending to the veterinary appointment between 2003 and 2011 at Póvoa's Veterinary Hospital. Samples were collected by lumpectomy or mastectomy, and later sent to the histopathological laboratory to issue a definitive diagnosis. We carried out the statistical analysis of data collected from medical records of animals of the sample in order to compare the morphological and histopathological features contained therein, with the information present in the researched literature.

From all the affected animals, 90% were dogs and 10% were cats, and it was also recorded a male dog affected by this disease. It was observed that 51,5% of dogs and only 22,2% of the cats were pure bred, having been recorded more frequently in the Poodle breed dogs and exclusively in Siamese cats. The average age of appearance was 9,6 years in dogs and 11,4 years in cats and it was also verified that most of the animals weren't neutered, and when subjected to ovariectomy the animals had an older age. There were malignant mammary tumors in 65,6% of dogs and in 88,9% of the cats and simple carcinoma was most often observed in bitches. On the other hand, tubulopapilar carcinoma was the most diagnosed tumor in cats. The metastasis was found mainly in lymph nodes followed by the lungs.

Owners' awareness about this theme and the incentive of early neutering are essential to lower the risk of appearance or for an effective treatment against this disease.

## Índice

Índice de figuras.....	VII
Índice de gráficos.....	VIII
Índice de tabelas.....	VIII
Lista de siglas.....	IX
I. Revisão bibliográfica.....	1
1. Introdução.....	1
2. Etiologia.....	3
2.1. Factores hormonais.....	3
2.1.1. Esteróides sexuais.....	3
2.1.2. Receptores dos esteróides sexuais.....	3
2.1.3. Ovariohisterectomia.....	4
2.1.4. Tratamento hormonal.....	5
2.1.5. Outros factores hormonais.....	5
2.2. Factores genéticos.....	6
2.2.1. Genes supressores de tumores.....	6
2.2.2. Oncogenes.....	6
2.2.3. Alterações no ADN.....	6
2.3. Factores raciais.....	7
2.4. Idade.....	8
2.5. Alimentação e obesidade.....	9
2.6. Enzimas.....	9
2.7. Outros factores.....	10
3. Sintomatologia.....	11
4. Diagnóstico.....	14
4.1. Exame clínico.....	14
4.2. Exame citológico e histopatológico.....	15
4.3. Classificação e estadiamento tumoral.....	17
5. Tratamento.....	21
5.1. Cirúrgico.....	21

5.2. Quimioterapia .....	23
5.3. Radioterapia .....	24
5.4. Hormonoterapia .....	24
5.5. O uso de inibidores da COX-2.....	25
6. Factores de prognóstico .....	26
II. Material e métodos .....	30
1. Selecção dos animais .....	30
2. Recolha e diagnóstico das amostras.....	30
3. Recolha dos dados .....	31
4. Análise de dados .....	32
III. Resultados .....	33
IV. Discussão .....	43
V. Conclusões .....	49
VI. Bibliografia .....	50
VII. Anexos.....	XI

## Índice de figuras

Figura 1 - Neoplasia mamária com características tipicamente malignas .....	11
Figura 2 – Radiografia que revela a presença de derrame pleural numa gata com neoplasia mamária. ....	13
Figura 3 – Radiografia que revela metastização pulmonar numa gata com neoplasia mamária. .	15
Figura 4 – Preparação do animal para uma segunda mastectomia unilateral .....	21
Figura 5 – Sutura de mastectomia unilateral .....	21
Figura 6 – Metastização no linfonodo. HE 10x. ....	27
Figura 7 – Metastização esplénica. HE 10x.....	27
Figura 8 – Sarcoma indiferenciado. HE 40x.....	28
Figura 9 – Carcinoma sólido. HE 40x .....	28
Figura 10 - Animal com presença de vários nódulos mamários.....	XI
Figura 11 - Animal com presença de um único nódulo mamário.....	XI
Figura 12 - Animal com presença de nódulo com inflamação .....	XI
Figura 13 - Parte de cadeia mamária, após mastectomia unilateral.....	XII
Figura 14 - Nódulo após remoção, com grande tamanho e ulceração.....	XII
Figura 15 - Recipiente contendo um nódulo mamário, para envio para o laboratório de histopatologia.....	XII
Figura 16 - Recipiente contendo um nódulo mamário, para envio para o laboratório de histopatologia.....	XII
Figura 17 - Adenoma simples. HE 40x.....	XIII
Figura 18 - Adenoma complexo. HE 20x .....	XIII
Figura 19 - Carcinoma tubulopapilar. HE 20x .....	XIII
Figura 20 - Fibroadenoma. HE 10x .....	XIII
Figura 21 - Papiloma intraductal. HE 10x .....	XIII
Figura 22 - Tumor misto benigno. HE 40x.....	XIII

## **Índice de gráficos**

Gráfico 1 - Frequência de raças puras em relação aos cruzamentos na cadela e na gata. ....	33
Gráfico 2 - Frequência de tumores mamários em cada classe de idades nas cadelas e nas gatas. ....	35
Gráfico 3 - Frequência dos tumores mamários nas diferentes localizações nas cadelas. ....	36
Gráfico 4 - Frequência dos tumores mamários nas diferentes localizações nas gatas. ....	36
Gráfico 5 - Frequência de indivíduos nos diferentes momentos de realização de OVH nas cadelas e nas gatas. ....	37
Gráfico 6 - Frequência de tumores mamários por cada classe de tamanho nas cadelas e nas gatas. ....	38
Gráfico 7 - Frequência de tumores malignos, benignos ou ambos nas cadelas e nas gatas. ....	39

## **Índice de tabelas**

Tabela 1 – Classificação histológica de tumores mamários do cão definida pela OMS .....	18
Tabela 2 – Classificação histológica de tumores mamários do gato definida pela OMS .....	19
Tabela 3 – Sistema de estadiamento de neoplasias mamárias de animais de companhia. ....	20
Tabela 4 - Frequência e número de casos de tumores mamários nas raças de cadelas. ....	34
Tabela 5 - Caracterização etária do aparecimento de tumores mamários nas cadelas e nas gatas. ....	35
Tabela 6 - Número de casos de metastização nas cadelas e nas gatas. ....	38
Tabela 7 - Estadiamento das neoplasias mamárias nas cadelas. ....	39
Tabela 8 - Estadiamento das neoplasias mamárias nas gatas. ....	39
Tabela 9 - Caracterização etária dos tumores mamários benignos nas cadelas e nas gatas. ....	40
Tabela 10 - Caracterização etária dos tumores mamários malignos nas cadelas e nas gatas. ....	40
Tabela 11 - Frequência e número de casos de cada tipo de tumor nas cadelas. ....	41
Tabela 12 -Frequência e número de casos de cada tipo de tumor nas gatas. ....	41

## Lista de siglas

ADN – Ácido desoxirribonucleico

AINEs – Anti-inflamatórios não esteróides

AgNORs – Regiões Organizadoras

Nucleolares Argirofílicas

BRCA1 – *Breast Cancer type 1*

BRCA2 – *Breast Cancer type 2*

CI – Carcinoma inflamatório

CID – Coagulação intravascular  
disseminada

COX-1 – Cicloxigenase-1

COX-2 – Cicloxigenase-2

EGF – Factor de crescimento epidérmico

GH – Hormona do crescimento

HE – Hematoxilina-Eosina

HER2 – Receptor do factor de crescimento  
humano tipo 2

HV – Hospital veterinário

ICBAS – Instituto de Ciências Biomédicas  
de Abel Salazar

IGF-1 – Factor 1 de crescimento tipo  
insulina

IGF-2 – Factor 2 de crescimento tipo  
insulina

Lab. Anat. Pat. – Laboratório de Anatomia  
Patológica

M1 – Glândula mamária torácica cranial

M2 – Glândula mamária torácica caudal

M3 – Glândula mamária abdominal cranial

M4 – Glândula mamária abdominal caudal

M5 – Glândula mamária inguinal

OMS – Organização Mundial de Saúde

OVH – Ovariohisterectomia

PAAF – Punção aspirativa por agulha fina

PCNA – Antígeno Nuclear de Proliferação  
Celular

RE – Receptores de estrogénio

RP – Receptores de progesterona

SRD – Sem raça definida

TGF – Factor de transformação do  
crescimento

TNM – “tumor-node-metastasis”

VIF – Vírus da imunodeficiência felina

VLF – Vírus da leucemia felina

VSSO – Veterinary Society of Surgical  
Oncology

## **Agradecimentos**

Gostaria de agradecer a todos que, de uma forma directa ou indirecta, contribuíram para a realização deste trabalho. Deste modo agradeço:

Ao Magnífico Reitor e à Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro pelas condições proporcionadas;

Ao Professor Doutor Carlos Alberto Antunes Viegas, pela disponibilidade, dedicação, paciência e ajuda;

A todo o corpo clínico e pessoal do Hospital Veterinário da Póvoa, nomeadamente ao Dr. Carlos Sousa, à Dra. Sheila Pereira, à Dra. Renata Pinto, à Dra. Sandra Araújo, à Fátima Silva, à Liliana Aguiar e à Renata Araújo.

À Dra. Ana Canadas do Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar e ao Dr. Hugo Carvalho do Cedivet, pela cedência de material indispensável à realização deste trabalho.

Ao meu pai, o meu anjo da guarda;

À minha mãe e minha melhor amiga, pelo amor, força, carinho, confiança e apoio que sempre me deu, contribuindo para o que sou hoje;

Às minhas irmãs, Cláudia e Andreia, pela amizade, amor e força que me dão todos os dias;

Ao meu namorado António, pelo amor e apoio que me dá, mesmo estando distante;

A todos os meus amigos e aos meus cunhados, por todos os bons momentos que passamos juntos e apoio nos momentos menos bons;

Ao meu cão e companheiro Nero, que contribuiu para a escolha deste curso.

A todos os que não mencionei, mas que fazem parte da minha vida, o meu muito obrigada!

## **Objectivos**

Com este trabalho pretende-se contribuir para a caracterização dos tumores mamários em cadelas e gatas, através da elaboração de um estudo retrospectivo que englobou as características clínicas destas neoplasias.

Tendo por base esta finalidade definiram-se os seguintes objectivos:

- Estimar a prevalência de tumores malignos em cadelas e gatas com nódulos mamários;
- Estimar a idade de aparecimento destas neoplasias;
- Estimar a diferença de prevalência entre cadelas e gatas ovariohisterectomizadas ou não;
- Identificar outros factores potenciadores destes tipos de tumores;
- Identificar o tratamento com maior taxa de sucesso;
- Identificar as principais diferenças entre as cadelas e as gatas;
- Contribuir para a prevenção do aparecimento destes tumores ou para o seu tratamento.

## I. Revisão bibliográfica

### 1. Introdução

Partindo do princípio que à medida que um indivíduo envelhece a probabilidade de ocorrer uma divisão celular aberrante aumenta e de que os mecanismos imunitários responsáveis pela detecção e eliminação dessas células aberrantes se tornam menos eficazes, conclui-se que o cancro é uma doença típica da velhice (Kitchell e Dervisis, 2010). Assim, o aumento da esperança média de vida dos animais, como resultado de um maior investimento na sua saúde por parte dos proprietários, conduz ao incremento de doenças próprias desta faixa etária. Desta forma, tem-se observado nos últimos anos um aumento significativo das neoplasias a nível mundial, sendo actualmente esta patologia uma das principais causas de mortalidade nos animais de companhia (Moulton *et al.*, 1999; Cassali *et al.*, 2011).

As neoplasias mamárias são o tipo de tumor mais comum nas cadelas, com uma incidência de cerca de 25% a 50 % de todos os tumores descritos (Moulton *et al.*, 1999; Millanta *et al.*, 2005; Munson e Moresco, 2007). Por outro lado, nas gatas é o terceiro tumor mais frequente, logo depois dos tumores cutâneos e hematopoiéticos, com uma representação de 17% de todas as neoplasias (MacVean *et al.*, 1978; Misdorp e Weijer, 1980; Misdorp, 2002). Os machos de ambas as espécies também são afectados, mas a prevalência é substancialmente inferior, sendo de cerca de 1% nos cães e de 1% a 5% nos gatos (MacEwen e Withrow, 1996; Skorupski *et al.*, 2005; Todorova, 2006). Deste modo, o estudo deste tipo de neoplasia reveste-se de grande importância em Medicina Comparada, já que as neoplasias mamárias tanto dos cães como dos gatos, são bons modelos comparativos com as neoplasias dos humanos, pois partilham características em comum, nomeadamente morfológicas, histológicas e comportamentais (Queiroga e Lopes, 2002; Sassi *et al.*, 2010).

Vários factores têm sido apontados como estando relacionados com o desenvolvimento de neoplasias mamárias, incluindo factores ambientais, de crescimento, genéticos, hormonais e nutricionais (Misdorp, 2002; Bergman, 2007). Os dois factores de risco mais importantes são a idade e a exposição a hormonas (Sorenmo *et al.*, 2010). Deste modo, observa-se que animais mais novos desenvolvem mais frequentemente neoplasias benignas, sendo que o aparecimento das malignas aumenta com a idade do animal (Goldschmidt *et al.*, 2001). Além disso, fêmeas não ovariectomizadas possuem uma probabilidade bastante superior de desenvolver

tumores mamários, uma vez que se encontram sob a influência das hormonas sexuais (Travassos, 2004; Bergman, 2007; Munson e Moresco, 2007).

O diagnóstico inicial das neoplasias mamárias é efectuado através da exploração dos sinais clínicos, mas a histopatologia é essencial para um diagnóstico definitivo (Kumar *et al.*, 2010). Assim, tendo por base a histopatologia, cerca de um terço até metade dos tumores mamários em cadelas são malignos, ao passo que nas gatas, apesar desta patologia ter menor representação em relação às cadelas, esta percentagem é superior e encontra-se entre os 80% e os 90%, podendo mesmo superar este último valor (MacVean *et al.*, 1978; Sorenmo, 2003; Bergman, 2007; Kustritz, 2007). Clinicamente, pode estar presente um ou mais nódulos mamários, numa probabilidade de 50% cada, em uma ou em ambas cadeias mamárias, tanto do mesmo tipo como de tipos histológicos diferentes (Lana *et al.*, 2007; Kumar *et al.*, 2010; Sorenmo *et al.*, 2010). Por sua vez, as neoplasias mamárias podem metastizar para os linfonodos regionais, assim como para órgãos distantes, como o pulmão, constituindo um sinal de malignidade do tumor (Moulton, 1990; Pérez-Alenza *et al.*, 2000; Kumar *et al.*, 2010).

A abordagem terapêutica de eleição para os tumores mamários, tanto em cadelas como em gatas, é a excisão cirúrgica, desde que estes sejam operáveis, sendo que se entende como tumores operáveis os que têm um tamanho adequado para cirurgia, assim como os que revelem a inexistência de metástases e desde que não sejam classificados como carcinomas inflamatórios (Misdorp, 2002; Queiroga e Lopes, 2002; Lana *et al.*, 2007). No entanto, outros tratamentos têm vindo a ser estudados, como por exemplo a quimioterapia utilizada no tratamento de tumores mamários malignos, nos casos de haver um elevado risco de metastização, aumentando a sobrevivência do animal e proporcionando-lhe uma melhor qualidade de vida (Sorenmo, 2003; Todorova *et al.*, 2005).

## **2. Etiologia**

Vários factores têm sido apontados como estando relacionados com o desenvolvimento de neoplasias mamárias, incluindo factores ambientais, de crescimento, genéticos, hormonais e nutricionais (Misdorp, 2002; Bergman, 2007).

### **2.1. Factores hormonais**

#### **2.1.1. Esteróides sexuais**

Os tumores mamários são hormono-dependentes, sendo os esteróides sexuais femininos fundamentais para o desenvolvimento deste tipo de tumores nas cadelas e nas gatas (Novosad, 2003; Rutteman e Kirpensteijn, 2003). Os estrogénios estimulam a proliferação do epitélio mamário, incrementando a probabilidade de ocorrerem erros genéticos, podendo originar mutações com potencial oncogénico (Dickon e Stancel, 1999). Por sua vez, a progesterona pode aumentar a produção da hormona de crescimento (GH), que actua através da indução de factores de crescimento semelhantes ao IGF (factor de crescimento tipo insulina) 1 e 2, estimulando a proliferação do epitélio mamário, o qual quando alterado conduz ao desenvolvimento tumoral (Garderen *et al*, 1997; Misdorp, 2002). Assim sendo, Rutteman e colaboradores, em 2001, referem a relação da GH e da progesterona, de forma directa ou indirecta, com o desenvolvimento dos tumores mamários. Além disso, no estudo realizado por Queiroga e colaboradores, em 2010, os níveis da GH presente nas neoplasias malignas foram claramente superiores aos níveis desta hormona encontrados nos tumores benignos.

#### **2.1.2. Receptores dos esteróides sexuais**

O estrogénio e a progesterona atravessam passivamente a membrana celular ligando-se a receptores específicos no citoplasma da célula alvo do tumor, alterando a função normal dessa célula (Fonseca e Daleck, 2000). Estes receptores, nomeadamente os receptores de estrogénio (RE) e os receptores de progesterona (RP), foram identificados em tecidos mamários normais e neoplásicos (Moulton, 1990). Por sua vez, tanto o estudo de Gerald e colaboradores, levado a cabo em 2000, como o de Rutteman e Misdorp, em 1993, demonstraram que em estádios neoplásicos avançados, ocorre diminuição do número de receptores hormonais, tanto em cadelas como em gatas. Nas cadelas, os RE e os RP estão presentes em 50% das neoplasias malignas, em 70% das benignas e no tecido mamário normal (Rutteman, 1995; MacEwen e Withrow, 1996). Contrariamente, nas gatas estes receptores demonstram baixa expressão, provavelmente pela

execução de ovariectomia (OVH) nestes animais muito antes da evidência de neoplasia (Rutteman *et al.*, 1991). No entanto, Todorova, em 2006, refere que nas gatas com tumores malignos o nível de RE é baixo mas os RP apresentam uma expressão significativa. Assim, Rutteman e Misdorp, num estudo realizado em 1993, referem que as neoplasias que não expressam receptores hormonais, apresentam um carácter mais agressivo e são menos diferenciadas, comparativamente àquelas que os possuem.

### 2.1.3. Ovariectomia

As cadelas não ovariectomizadas apresentam uma probabilidade 4 a 7 vezes superior de aparecimento de tumores mamários quando forem mais velhas, em relação àquelas que são submetidas a OVH, devido ao facto da origem das hormonas ter sido removida cirurgicamente (Sorenmo *et al.*, 2000; Queiroga, 2005a; Kustritz, 2007). Em cadelas, se a OVH for realizada antes do primeiro ciclo éstrico, a incidência de tumores mamários é de 0,05%, enquanto que em fêmeas esterilizadas entre o primeiro e o segundo cio, esta incidência eleva-se para cerca de 8%. Ao atingirem a maturidade sexual, cerca dos 2 a 2,5 anos, após o segundo cio, o efeito protector da OVH diminui, aumentando a probabilidade de desenvolvimento das neoplasias mamárias para cerca de 26% (Schneider *et al.*, 1969; Misdorp, 2002; Rutteman e Kirpensteijn, 2003). Dando como exemplo a Noruega onde a maioria das fêmeas não é sujeita a OVH, a prevalência de tumores mamários é de 53,3% tornando-o o tipo de cancro mais comum entre as cadelas (Moe, 2001).

Em relação às gatas, o efeito da OVH não é tão claro como nas cadelas (Moore, 2006). No entanto, Bergman, num estudo conduzido em 2007, refere uma redução de 50% na incidência de desenvolvimento dos tumores de mama em fêmeas esterilizadas em relação às não castradas, mencionando ainda uma frequência 4 vezes superior de aparecimento desta doença em gatas não sujeitas a OVH. Por sua vez, Dorn e colaboradores, em 1968, sugerem um risco 7 vezes superior de aparecimento destas neoplasias em gatas não ovariectomizadas. Além destes dados, Overley e colaboradores, num estudo efectuado em 2005, concluíram que as gatas esterilizadas antes dos primeiros 6 meses de vida, apresentavam apenas 9% de probabilidade de desenvolvimento de tumores de mama, ao passo que naquelas sujeitas a OVH previamente ao ano de idade mas após os 6 meses, a incidência aumentava para 14%. No entanto, é importante salientar que as cadelas e as gatas esterilizadas possuem maior risco de aparecimento de infecções do tracto urinário e, além disso, a incontinência urinária responsiva aos estrogénios é

relativamente frequente em cadelas esterilizadas, com uma frequência entre 4,9% a 20%, que pode ser superior se as fêmeas forem castradas antes dos 3 meses de idade (Kustritz, 2007).

#### **2.1.4. Tratamento hormonal**

Está descrito que o uso de hormonas sintéticas à base de estrogénios e progesterona, frequentemente utilizadas para controlo do ciclo éstrico, está directamente relacionado com o desenvolvimento de tumores mamários na cadela e na gata (Rodney e Page, 2001; Rutteman *et al.*, 2001; Travassos, 2004). Deste modo, o aparecimento de neoplasias benignas está associado à terapia prolongada com progesterona ou progestinas sintéticas, ao passo que altas doses de progestinas ou o tratamento combinado de progestina e estrogénio estão relacionados com as malignas (Misdorp, 2002). Desta forma, as gatas submetidas a estes tratamentos hormonais apresentam uma probabilidade 3 vezes superior de aparecimento de tumores mamários, tanto benignos como malignos (Rutteman *et al.*, 2003). No caso das cadelas, um estudo revelou que 39% dos animais com neoplasias mamárias teriam recebido tratamento hormonal, com acetato de medroxiprogesterona, ao passo que apenas 21% das cadelas sem indício tumoral teriam sido sujeitas a este tratamento (Stovring *et al.*, 1997). Porém, embora seja conhecido o potencial carcinogénico dos estrogénios, há autores que defendem que o tratamento prolongado com estrogénios sintéticos, como por exemplo o dietilestilbestrol, por si só não aumenta o aparecimento de tumores mamários (Misdorp, 2002).

#### **2.1.5. Outros factores hormonais**

Outra hormona relacionada com os tumores mamários é a prolactina, que estimula o crescimento das neoplasias mamárias pré-existentes, através da sensibilização das células epiteliais da glândula mamária aos estrogénios (Fonseca e Daleck, 2000). No estudo efectuado por Queiroga e colaboradores, em 2005c, os tumores malignos apresentaram níveis de prolactina tecidular significativamente superiores aos benignos e, também, em relação ao tecido mamário normal. Por sua vez, o facto da pseudogestação estar associada ao desenvolvimento de neoplasias mamárias em cadelas, não é consensual entre os vários autores. No entanto, Verstegen e Onclin, em 2003, sugerem que cadelas com história de pseudogestação, superior a 3 vezes durante a sua vida, apresentam uma maior probabilidade de vir a desenvolver esta patologia.

## 2.2. Factores genéticos

### 2.2.1. Genes supressores de tumores

As mutações que inactivam genes supressores de tumores resultam na oncogénese. Por outro lado, aquelas que activam proto-oncogenes transformando-os em oncogenes, conduzem ao crescimento tumoral (Weinberg, 1991). O gene p53 é um importante componente da família dos genes supressores de tumores, cuja perda de funcionalidade resulta na acumulação de danos genéticos que conduz ao descontrolo do organismo, ao crescimento de células malignas e mesmo à morte (Dhaygude, 2006). Haga e colaboradores, em 2001, demonstraram que a mutação no gene p53 indica um aumento do potencial de malignidade das neoplasias mamárias em cadelas. No entanto, nas gatas ainda não se comprovou a relação entre a mutação do gene p53 e a malignidade dos tumores mamários (Lana et al., 2007). Por sua vez, um outro estudo demonstrou a diminuição da expressão da caveolina-1, uma proteína estrutural, em tecidos mamários neoplásicos comparativamente aos tecidos normais, sugerindo assim que esta actua como gene supressor de tumor (Zuccari *et al.*, 2012). Por outro lado, um estudo realizado em cadelas relacionou as metilações do ADN com o desenvolvimento tumoral, sugerindo que a metilação da caderina-E, que é um gene supressor tumoral, se encontra presente tanto em neoplasias mamárias malignas como em benignas (Chuammitri, 2009).

### 2.2.2. Oncogenes

O oncogene HER2 (receptor do factor de crescimento humano tipo 2), também designado por c-neu ou c-erbB-2, responsável pela expressão de factores de crescimento, encontra-se presente na maioria das neoplasias mamárias malignas nas cadelas, estando ausente nas benignas (Rutteman e Kirpensteijn, 2003; Lana *et al.*, 2007). Também nas gatas este gene se encontra sobre-expresso (Lana *et al.*, 2007). Por sua vez, foram detectadas mutações hereditárias nos genes BRCA 1 e BRCA 2 em cadelas com tumores mamários (Schafer *et al.*, 1998). No entanto, no estudo de Lloyd e colaboradores, em 2005, não foi detectada uma predisposição familiar. No que diz respeito às gatas, não foi ainda comprovada uma relação entre estes genes e uma herança genética (Sousa, 2010).

### 2.2.3. Alterações no ADN

Quanto às anomalias no conteúdo do ácido desoxirribonucleico (ADN) nuclear, ou seja, aneuploidia cromossómica, estas são encontradas em número superior nas neoplasias mamárias

malignas caninas, comparativamente às benignas (Misdorp, 2002). No entanto, o facto de ser encontrada nos tumores benignos, parece estar associado ao seu potencial de progressão para a malignidade (Rutteman e Kirpensteijn, 2003; Lana *et al.*, 2007). Além disso, está associado com a aneuploidia um aumento da fracção de células na fase S do ciclo celular, estando ambos factores relacionados com um prognóstico reservado (Misdorp, 2002; Rutteman e Kirpensteijn, 2003).

### 2.3. Factores raciais

Vários estudos foram realizados com o intuito de relacionar o aparecimento de tumores mamários com as diferentes raças de cães e gatos, não havendo um consenso entre os vários autores. No que respeita às cadelas, alguns autores afirmam que tal relação não existe, ao passo que outros apontam uma maior predisposição para cães de raça pura, comparativamente aos de raça indeterminada (Misdorp, 2002; Cassali, 2003). Parece ainda existir uma maior prevalência de neoplasias malignas em cadelas de médio a grande porte relativamente às de pequeno porte (Itoh *et al.*, 2005). Além disso, Madewell e Theilen, em 1987, defendem que raças com aptidão para a caça, como por exemplo o Epagneul Breton, o Pointer e o Setter possuem uma maior incidência desta patologia. Já o Boxer e o Chihuahua são descritos por vários autores como as raças que apresentam menor risco de aparecimento de tumores mamários (Cohen *et al.*, 1974; Zatloukal *et al.*, 2005). Ao contrário do que sucede nos restantes tipos de tumores, a raça Boxer apresenta menor susceptibilidade ao desenvolvimento de neoplasias mamárias, apesar de quando afectados, estas surgirem numa idade precoce, contrariamente ao que sucede nas outras raças (Rutteman e Kirpensteijn, 2003). No entanto, Egenvall e colaboradores, em 2005, apontam esta raça como tendo alto risco de desenvolver esta neoplasia. Por outro lado, o estudo levado a cabo por Dhami e colaboradores, em 2010, o de Rekha, em 2007 e o de Dhaygude, em 2006, concluíram que o maior número de casos ocorreu na raça Pastor Alemão, sendo que nesta raça, os tumores mamários parecem apresentar um maior grau de malignidade em relação a outras raças (O'Keefe, 1995). Outras raças com elevado risco de aparecimento desta patologia incluem o Caniche, o Cocker Spaniel, o Doberman, o Labrador Retriever, o Pointer, o Teckel, entre outras (Frye *et al.*, 1967; MacVean *et al.*, 1978; Sorenmo, 2003; Adak, 2005). Esta variação da predisposição pode ter a ver com a distinta popularidade das diferentes raças nas diferentes localizações geográficas e com o tipo de estudo efectuado (Egenvall *et al.*, 2005; Dhaygude, 2006). Além disso, num estudo efectuado em Beagles, foram avaliadas duas colónias com

fenótipos distintos, em que uma se revelou resistente enquanto outra foi susceptível ao desenvolvimento de tumores mamários (Misdorp, 2002).

No que respeita aos gatos, as raças com maior taxa de incidência de neoplasias mamárias são a Siamesa e outras raças orientais e a raça Americano de pêlo curto (Misdorp, 2002; Rutteman e Kirpensteijn, 2003; Todorova, 2006; Kustritz, 2007; Lana *et al.*, 2007). No caso particular da raça Siamesa, está descrito que esta apresenta o dobro da probabilidade de desenvolver este tipo de tumor, quando comparada com as restantes raças (Misdorp, 2002; Rutteman e Kirpensteijn, 2003). Além disso, Moore, num estudo conduzido em 2006, refere que os gatos tricolores apresentam um risco duas vezes superior de aparecimento de neoplasias mamárias, e o estudo de Travassos, em 2004, sugere o Persa como a raça com menor probabilidade de desenvolver lesões mamárias.

#### **2.4. Idade**

A exposição a agentes carcinogénicos aumenta com a idade do animal e animais mais velhos possuem o sistema imunitário comprometido, o que acresce o risco de desenvolvimento tumoral (Knapp *et al.*, 2004). Assim sendo, a incidência de neoplasias mamárias, tal como nos restantes tumores em geral, aumenta com a idade, encontrando-se maioritariamente em cadelas e gatas de meia-idade a idosas (Rutteman e Kirpensteijn, 2003; Moore, 2006). A idade média de manifestação neoplásica, nas cadelas, situa-se entre os 10 e os 11 anos, ao passo que nas gatas, encontra-se entre os 10 e os 12 anos (Rutteman e Kirpensteijn, 2003; Lana *et al.*, 2007). Porém, na raça Siamesa, a idade média de aparecimento destas neoplasias verifica-se mais cedo, aos 9 anos (Lana *et al.*, 2007). O risco de desenvolvimento de tumores mamários em cadelas aumenta a partir dos 6 anos de idade, enquanto que em animais com menos de 4 anos raramente é exibida esta doença (Pérez-Alenza, 1994; Todorova, 2007). Assim sendo, tanto em gatas como em cadelas mais jovens são mais frequentes as neoplasias benignas, contudo vários autores defendem que os animais que apresentam tumores benignos possuem um aumento do risco de desenvolver tumores malignos (Misdorp *et al.*, 1991; Rutteman e Kirpensteijn, 2003; Emerson, 2007).

## 2.5. Alimentação e obesidade

Estudos realizados tanto em humanos como em animais sugerem que a obesidade e dietas ricas em gordura aumentam o risco de desenvolvimento de tumores mamários (Misdorp, 2002). Um estudo revelou que cadelas obesas ao ano de idade apresentam um risco acrescido de desenvolver neoplasias mamárias, tanto benignas como malignas (Pérez-Alenza *et al.*, 1998). Também está descrito que a alimentação à base de comida caseira em detrimento da ração comercial e a ingestão de carnes vermelhas, ao invés da proveniente de aves, potencia a susceptibilidade de aparecimento de neoplasias mamárias (Pérez-Alenza *et al.*, 1998). Além disso, o facto de nos herbívoros os tumores mamários apresentarem uma baixa prevalência quando comparados com os carnívoros, faz supor que uma alimentação à base de fibras vegetais e pobre em gordura é benéfica em relação à dieta pobre em fibras e com elevada quantidade de gordura (Munson e Moresco, 2007). Em humanos, pensa-se que o processo pelo qual a obesidade e as dietas ricas em gordura contribuem para a oncogénese esteja associado ao aumento da insulina sérica e dos níveis de IGF-1 e, ainda, à diminuição da hormona sexual ligada à globulina, conduzindo à elevação dos níveis séricos de estrogénio e, logo, ao aumento do risco de desenvolvimento de tumores mamários (Sorenmo, 2003).

## 2.6. Enzimas

A enzima cicloxigenase-2 (COX-2) cataliza a reacção de conversão do ácido araquidónico em prostaglandinas e tromboxanos, essenciais à homeostase celular (Taketo, 2008). Esta enzima encontra-se sobre-expressa em várias neoplasias caninas, incluindo a mamária, estando relacionada com o tipo histológico do tumor. Assim, quanto mais indiferenciados são os tumores, maior é a frequência e intensidade da expressão da COX-2, em relação aos mais diferenciados, como por exemplo o adenocarcinoma (Heller *et al.*, 2005). Desta forma, o estudo efectuado por Dore e colaboradores, em 2003, e o de Heller e colaboradores, em 2005, demonstraram que 56% a 62% dos carcinomas mamários caninos expressaram a COX-2. Adicionalmente, nas gatas também estão descritos níveis elevados desta enzima, estando presente em 87% a 96% de todos os carcinomas mamários (Millanta *et al.*, 2006; Sayasith *et al.*, 2009). Além disto, um estudo efectuado em murganhos concluiu que a sobre-expressão da COX-2 nas células mamárias por si só foi suficiente para induzir o desenvolvimento de neoplasia mamária (Liu *et al.*, 2001).

Outras enzimas, as caspases, são essenciais à coordenação da apoptose celular, tendo sido a caspase-3 encontrada num pequeno número de neoplasias mamárias benignas e carcinomas inflamatórios, observando-se altos níveis desta enzima nos carcinomas primários metastáticos e nas metástases pulmonares. Desta forma, verifica-se uma disfunção apoptótica, que possibilita uma maior longevidade das células tumorais, levando à expansão neoplásica (Selmi *et al.*, 2007). Por outro lado, a aromatase está descrita como uma enzima importante na etiologia dos tumores mamários caninos, tendo sido demonstrada uma maior expressão desta enzima nos tecidos mamários neoplásicos, em relação aos normais (Marinelli *et al.*, 2004; Morales *et al.*, 2005). Está ainda descrita a elevação da expressão de proteínas anti-apoptóticas, nomeadamente bcl-2 e bcl-Xl, como impulsionadora do desenvolvimento neoplásico (Lana *et al.*, 2007).

### **2.7. Outros factores**

Em neoplasias mamárias felinas, nomeadamente nos carcinomas, está descrita a presença de partículas virais A e C, antigénios de vírus da leucemia felina, e de vírus análogos ao vírus do tumor mamário dos murinos, ao passo que nas neoplasias benignas e em tecidos normais, tal ocorrência não foi verificada (Misdorp, 2002; Szabo *et al.*, 2005). Por outro lado, o factor de crescimento epidérmico (EGF) e o factor de transformação do crescimento (TGF) parecem estar envolvidos na carcinogénese mamária, uma vez que estão relacionados com a presença de RE e RP nos tumores mamários malignos (Donnay e tal., 1996; Gobello e Corrada, 2001).

### 3. Sintomatologia

Quando são detectados nódulos mamários no exame clínico deve ser estabelecida uma lista de diagnósticos diferenciais, nomeadamente hiperplasias ou displasias mamárias, mastite, neoplasias cutâneas ou subcutâneas e tumores mamários benignos e malignos (Misdorp et al., 1999). Uma alteração relativamente frequente é a hiperplasia fibroepitelial, que afecta gatas jovens, geralmente com menos de 2 anos de vida, possuindo uma evolução rápida e exuberante. Além disso, devido ao facto de esta afecção estar associada a uma estimulação hormonal excessiva da glândula mamária, é comum a ocorrência logo após o primeiro cio ou durante a gestação (Rutteman e Kirpensteijn, 2003).

Regra geral, as neoplasias mamárias benignas, tanto em cadelas como em gatas, são pequenas, firmes à palpação e bem circunscritas, não sendo aderentes aos tecidos subjacentes (Bergman, 2007). Por sua vez, as malignas apresentam características típicas dessa mesma malignidade (figura 1), como aderência a planos profundos ou à pele, grande tamanho, metastização ganglionar e/ ou à distância, pouca definição das margens do tumor, presença de inflamação, rápido crescimento, secreções mamárias e ulceração cutânea (Pérez-Alenza et al., 2000; Lana et al., 2007).



**Figura 1** - Neoplasia mamária com características tipicamente malignas (Gentilmente cedida pelo HV Póvoa).

Anatomicamente, as cadelas possuem duas cadeias mamárias, esquerda e direita, cada uma com 5 glândulas mamárias, nomeadamente as torácicas cranial e caudal, as abdominais cranial e caudal e, a mais caudal, a glândula inguinal (Barone, 1999). A maioria dos cães com tumores mamários apresentam-se clinicamente saudáveis, sendo as lesões identificadas pelo proprietário ou pelo médico veterinário durante o exame físico (Sorenmo, 2003). Estes tumores

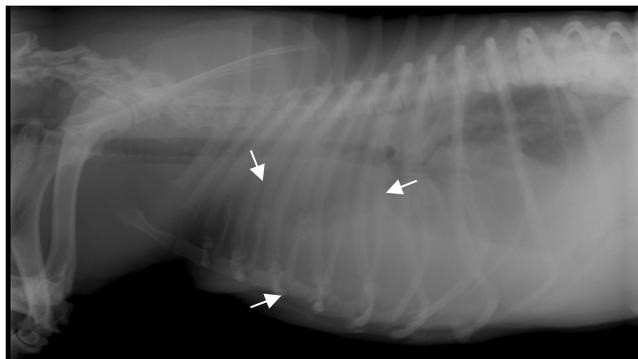
podem envolver os mamilos ou, mais frequentemente, estarem associados ao tecido glandular (Lana *et al.*, 2007). Por sua vez, as neoplasias podem ser únicas ou, em 50% a 70% dos casos múltiplas, e afectar uma ou várias glândulas mamárias (Bergman, 2007; Sorenmo *et al.*, 2010). Quando está presente mais que um tumor, estes podem ser do mesmo ou de diferentes tipos histológicos (Misdorp *et al.*, 1999). A frequência de tumores mamários nas cadelas aumenta das glândulas craniais para as caudais, sendo de 60% a 70% nas mamas abdominais caudais e inguinais (Rutteman *et al.*, 2001; Misdorp, 2002). Por outro lado, num estudo conduzido por Sontas e colaboradores, em 2009, verificou-se que 22,5% das neoplasias mamárias localizavam-se nas glândulas torácicas, 30,1% nas abdominais e 47,4% nas inguinais. Assim, a glândula mamária inguinal é tida como a mais afectada por esta doença, chegando a frequência de tumores mamários nesta glândula até aos 60% (Moulton, 1990). Possíveis explicações para este facto incluem o maior volume de parênquima destas glândulas e a maior quantidade de receptores hormonais nelas presentes, aumentando, assim, a proliferação celular (Sontas *et al.*, 2009).

No que diz respeito às gatas, estas apresentam apenas 4 pares de glândulas mamárias, nomeadamente, as torácicas craniais, as torácicas caudais, as abdominais craniais e as abdominais caudais (Lana *et al.*, 2007). Alguns autores defendem a mesma probabilidade de aparecimento de neoplasia em qualquer uma destas glândulas (Lana *et al.*, 2007), no entanto, Weijer e colaboradores, em 1983, referem que os primeiro e quarto pares possuem uma maior incidência. Além disso, 40% a 50% dos animais apresentam tumores em várias glândulas, e quase sempre são malignos (Misdorp, 2002; Bergman, 2007). Quando estes tumores são detectados, normalmente já se encontram num estágio avançado, com dimensões consideráveis e ulcerados (Moore, 2006).

No caso de existir metastização ganglionar, os linfonodos proximais às glândulas mamárias tornam-se palpáveis, podendo ser um sinal da existência dessa mesma metastização, especialmente se forem dolorosos à manipulação (Tyler, 2000). Com o decorrer da doença, pode desenvolver-se uma dispneia, derivada do desenvolvimento de um derrame pleural (figura 2) e/ou do aparecimento de metástases pulmonares (figura 3) ou pleurais (Misdorp e Weijer, 1980; Rutteman e Kirpensteijn, 2003). Outros sinais que podem ser observados incluem o tenesmo, por compressão dos linfonodos ilíacos internos quando apresentam metastização, e dermatite vesiculo-pustular, devido a metastização cutânea (VSSO, 2008). Por sua vez, Sellon, num estudo

efectuado em 2008, aponta a presença de síndromes paraneoplásicas associadas a este tipo de tumor, nomeadamente eosinofilia, hipoglicemia, hipercalemia e neuropatias periféricas.

Uma excepção às restantes neoplasias mamárias é o carcinoma inflamatório (CI), relativamente raro, representando 4% a 18% de todos os tumores mamários, sendo um tipo de carcinoma extremamente agressivo (Pérez-Alenza *et al.*, 2001; VSSO, 2008). Clinicamente, o CI é caracterizado por um aparecimento súbito e fulminante, pela presença de edema, eritema, prurido, lesões em forma de placas, firmes, quentes, dolorosas e mal circunscritas, notando-se, também, um espessamento da pele e úlceras cutâneas, com ou sem a presença de nódulos, contrariamente ao que sucede nas restantes neoplasias mamárias (Lana *et al.*, 2007; Clemente *et al.*, 2010). Além disto, os mamilos podem encontrar-se retraídos no tecido envolvente devido ao marcado edema (Rutteman e Kirpensteijn, 2003). Ainda se verifica frequentemente a ocorrência de oclusão de vasos linfáticos, originando linfedema numa ou em ambas as extremidades posteriores, causando assim o aparecimento de claudicação (Pérez-Alenza *et al.*, 2001; Lana *et al.*, 2007). Sinais sistémicos geralmente acompanham o CI, nomeadamente fraqueza generalizada, dor, anorexia e perda de peso, assim como poliúria e polidipsia (Pérez-Alenza *et al.*, 2001). Devido à presença destes sinais clínicos, é importante fazer o diagnóstico diferencial entre o CI e outras afecções como mastite, abscesso mamário ou dermatite (Pérez-Alenza *et al.*, 2001; Lana *et al.*, 2007).



**Figura 2** – Radiografia que revela a presença de derrame pleural (setas) numa gata com neoplasia mamária (Gentilmente cedida pelo HV Póvoa).

#### 4. Diagnóstico

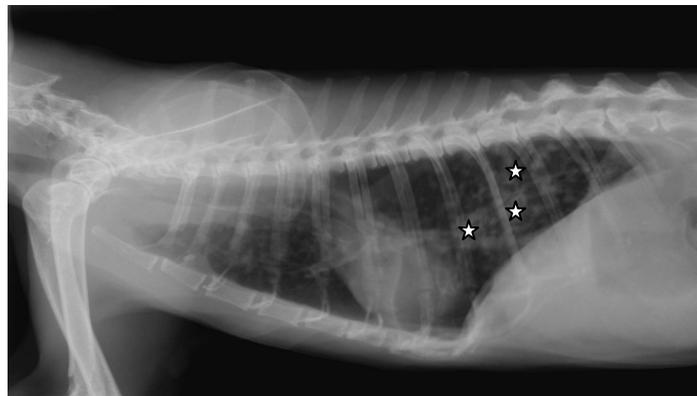
Um correcto diagnóstico é o principal pré-requisito para uma terapia adequada, que é crucial para a sobrevivência de doentes com cancro (Chu *et al.*, 2011). Desta forma, a Anatomia Patológica é essencial na pesquisa de características histológicas, que juntamente com as informações do exame clínico, confere dados fundamentais para o estadiamento dos tumores, emissão de um prognóstico e instauração de um tratamento adequado (Pires *et al.*, 2003).

##### 4.1. Exame clínico

Durante o exame clínico, deve ser obtida uma história pregressa completa, nomeadamente informações sobre a idade, a raça, o sexo, uma possível administração de hormonas esteróides, dados sobre a vida reprodutiva (castração, história de pseudogestação, número de ninhadas e de cachorros, regularidade dosaios), data de aparecimento e taxa de crescimento do tumor (Gobello e Corrada, 2001; Cassali *et al.*, 2011). O exame físico deve ser efectuado de forma minuciosa, de modo a possibilitar a identificação de outras afecções, e deve incluir a palpação de ambas as cadeias mamárias e a identificação de cada tumor, incluindo o seu tamanho, possível aderência à pele ou aos tecidos profundos, consistência, presença de inflamação, ulceração e secreções mamárias (Cassali *et al.*, 2011). Além disso, devem ser realizadas análises sanguíneas, nomeadamente hemograma e bioquímica sérica, análise de urina e, no caso dos gatos, um teste de diagnóstico de VIF (vírus da imunodeficiência felina) e VLF (vírus da leucemia felina) (Gobello e Corrada, 2001; Moore, 2006). Algumas alterações sanguíneas que podem ser detectadas incluem a eosinofilia, hipoglicemia e hipercalcemia, já as trombocitopenias e a coagulação intravascular disseminada (CID) são síndromes paraneoplásicas características do CI. Desta forma, devem ser realizadas provas de coagulação quando é observada uma reacção inflamatória intensa, uma vez que pode ser consequência de CID (Lana *et al.*, 2007; Sellon, 2008). É igualmente importante efectuar a palpação dos linfonodos, especialmente os axilares e os inguinais superficiais, para detectar uma possível linfadenopatia, que quando presente deverá ser complementada com uma punção aspirativa por agulha fina (PAAF) dos linfonodos afectados, e posterior exame citológico, de forma a diagnosticar metástases (Gobello e Corrada, 2001). No entanto, a palpação é um método pouco sensível para a detecção de metástases, devendo a PAAF ser realizada independentemente dos linfonodos se apresentarem ou não palpáveis (Bergman, 2007). Além disto, o toque rectal pode revelar-se útil

na determinação de linfadenopatias no linfonodo ilíaco interno (Lana *et al.*, 2007). Outras anomalias no exame físico devem ser tidas em conta, nomeadamente a claudicação ou a presença de outras massas, que devem ser analisadas de forma a descartar, ou não, possíveis metástases do tumor mamário (Bergman, 2007).

Os métodos de diagnóstico por imagem revelam-se extremamente úteis no que respeita à detecção de metástases (figura 3). Assim, devem ser realizadas radiografias torácicas num mínimo de 3 projecções, lateral direita e esquerda e ventrodorsal, para pesquisa de metastização pulmonar e do linfonodo esternal. Para uma detecção precoce de lesões metastáticas inferiores a 6 mm pode ser ainda realizada uma tomografia computadorizada (Sorenmo, 2003). Apesar do pulmão ser o local mais comum de aparecimento de metástases de tumores mamários, outros locais devem ser explorados, com o auxílio de radiografia abdominal e da ecografia, como os linfonodos abdominais e os órgãos abdominais. Estes exames revestem-se de especial importância no caso de as neoplasias afectarem as glândulas mamárias mais caudais em cadelas e qualquer uma das glândulas nas gatas, uma vez que 25% destas possuem metástases abdominais (Bergman, 2007; Lana *et al.*, 2007).



**Figura 3** – Radiografia que revela metastização pulmonar (asteriscos) numa gata com neoplasia mamária (Gentilmente cedida pelo HV Póvoa).

#### 4.2. Exame citológico e histopatológico

O diagnóstico de um tumor mamário é efectuado microscopicamente, através de citologia ou histopatologia, não sendo suficiente a avaliação macroscópica do nódulo mamário para se estabelecer um diagnóstico definitivo (Misdorp *et al.*, 1999; Lana *et al.*, 2007). Torna-se assim essencial uma avaliação citológica ou histopatológica da massa, de forma a determinar se se trata

de uma neoplasia mamária, de outro tipo de tumor ou ainda de um processo não neoplásico (Bergman, 2007). Assim, a citologia por PAAF revela-se útil para descartar diagnósticos diferenciais de tumores mamários, como dermatites, lipomas, mastites e mastocitomas, além de ser um método pouco invasivo, barato e fácil de executar (Misdorp, 2002; Queiroga e Lopes, 2002; Lana *et al.*, 2007). Além disso, é um método importante para a avaliação dos linfonodos quando estes se apresentam clinicamente alterados, apresentando 100% de sensibilidade e 96% de especificidade para a identificação de metástases nos linfonodos (Sorenmo, 2003). Devem ser realizados 3 a 5 esfregaços celulares obtidos por PAAF, sendo secos ao ar ou fixados rapidamente numa solução de etanol a 70%, devendo evitar-se a contaminação excessiva com sangue, pêlo e outros materiais, uma vez que estes podem comprometer a qualidade da amostra (Cassali *et al.*, 2011). Porém, apesar da citologia apresentar as referidas vantagens, possui igualmente limitações, nomeadamente a dificuldade em distinguir lesões benignas de malignas, devido ao facto de muitos destes tumores serem bem diferenciados (Bergman, 2007). Assim sendo, o diagnóstico definitivo das neoplasias mamárias deve basear-se no exame histopatológico após biópsia, pois este oferece informação minuciosa acerca da histomorfologia do tumor, como por exemplo o grau de diferenciação, o índice mitótico, o pleomorfismo nuclear, a presença de necrose tumoral e a precisão da excisão, importantes para avaliar o grau de malignidade do tumor (Misdorp *et al.*, 1999). A biópsia pode ser incisional ou excisional, sendo que a primeira apresenta pouca vantagem, uma vez que a maioria dos casos apresentam indicação cirúrgica, especialmente no caso das gatas, cuja maioria das neoplasias são malignas (Lana *et al.*, 2007). No entanto, a biópsia incisional é útil quando os proprietários não permitem a realização do tratamento cirúrgico e quando se quer obter informação acerca do tumor antes de se definir um tratamento, como no caso do CI, para confirmação do diagnóstico e onde a biópsia excisional não é recomendada (Rutteman e Kirpensteijn, 2003; Rassnick, 2005). Por sua vez, a biópsia excisional permite o diagnóstico e o tratamento em simultâneo do tumor, tornando-se ainda possível a observação das margens da biópsia, confirmando a sua completa remoção (Withrow, 2007). No entanto, podem ocorrer erros no exame histopatológico, calculando-se que a percentagem de tumores malignos diagnosticados como benignos nas cadelas seja cerca de 10%, ao passo que nas gatas estima-se que esta percentagem seja bastante inferior (Misdorp *et al.*, 1999). Além disso, o estudo de Chu e colaboradores, em 2011, sugere uma variação considerável entre patologistas veterinários no que respeita ao diagnóstico morfológico das neoplasias mamárias caninas. Desta forma, a elevada complexidade dos tumores mamários

devida à variabilidade de comportamentos clínicos, assim como à inconstância a nível histológico destes tumores, constitui um desafio tanto para clínicos como para patologistas (Misdorp *et al.*, 1999; Lana *et al.*, 2007).

### **4.3. Classificação e estadiamento tumoral**

É essencial a adopção de um sistema de classificação universal de tumores mamários, para que seja possível a comparação de resultados entre os diferentes estudos de investigação (Misdorp *et al.*, 1999). Existem vários tipos de classificação histológica, que se baseiam em critérios descritivos, histogénicos ou em critérios de prognóstico sendo que o sistema actualmente mais utilizado para cães é o proposto pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (tabela 1) (Misdorp *et al.*, 1999; Misdorp, 2002). Este sistema assenta na morfologia descritiva, e contempla igualmente os factores de prognóstico, possibilitando uma gradação que reflecte o grau de malignidade das neoplasias, e encontra-se dividido em quatro grandes grupos, nomeadamente tumores malignos (organizado por ordem crescente de malignidade), tumores benignos, tumores não classificados e, por último, hiperplasias ou displasias mamárias (Misdorp *et al.*, 1999). No entanto, este sistema de classificação não contempla o CI, por não ser um subtipo histológico específico, referindo apenas um nome genérico dado a um carcinoma mamário com marcada inflamação (Misdorp, 2002). Assim, Goldschmidt e colaboradores, em 2011, propuseram uma nova classificação histológica, em que o CI já aparece como uma entidade específica. No que se refere aos gatos, esta espécie possui um sistema de classificação independente estabelecido pela OMS (tabela 2), devido à incapacidade de classificação dos carcinomas baseado nos factores de prognóstico. Este sistema assenta igualmente na morfologia do tumor mamário e a sua divisão nos quatro grupos é a mesma das cadelas (Misdorp *et al.*, 1999). Deve ser tido em conta que na mesma lesão mamária podem estar presentes simultaneamente áreas histológicas benignas e malignas (Lana *et al.*, 2007). Por sua vez, os carcinomas podem apresentar mais do que um tipo histológico, devendo ser denominado pela combinação dos nomes desses tumores, referindo em primeiro lugar o tipo predominante, como por exemplo carcinoma sólido-tubular (Misdorp *et al.*, 1999).

**Tabela 1** – Classificação histológica de tumores mamários do cão definida pela OMS (Adaptada de Misdorp *et al.*, 1999).

<b>Tumores Malignos</b>	Carcinoma não infiltrativo ( <i>in situ</i> )	
	Carcinoma complexo	
	Carcinoma simples	Carcinoma tubulopapilar
		Carcinoma sólido
		Carcinoma anaplásico
	Carcinomas de tipos especiais	Carcinoma de células fusiformes
		Carcinoma de células escamosas
		Carcinoma mucinoso
		Carcinoma rico em lípidos
	Sarcoma	Fibrossarcoma
		Osteossarcoma
Outros sarcomas		
Carcinossarcoma		
Carcinoma ou Sarcoma em tumor benigno		
<b>Tumores Benignos</b>	Adenoma	Adenoma simples
		Adenoma complexo
		Adenoma basalóide
	Fibroadenoma (tecido fibroso e epitelial neoplásico)	
	Tumor misto benigno	
Papiloma ductal		
<b>Tumores não Classificados</b>		
<b>Hiperplasias / Displasias Mamárias</b>	Hiperplasia ductal	
	Hiperplasia lobular	Hiperplasia epitelial
		Adenose
	Quistos	
	Ectasia ductal	
	Fibrose focal (Fibroesclerose)	
Ginecomastia		

**Tabela 2** – Classificação histológica de tumores mamários do gato definida pela OMS (Adaptada de Misdorp *et al.*, 1999).

<b>Tumores Malignos</b>	Carcinoma não infiltrativo ( <i>in situ</i> )	
	Carcinoma tubulopapilar	
	Carcinoma sólido	
	Carcinoma cribiforme	
	Carcinoma das células escamosas	
	Carcinoma mucinoso	
	Carcinossarcoma	
	Carcinoma ou Sarcoma em tumor benigno	
<b>Tumores Benignos</b>	Adenoma	Adenoma simples
		Adenoma complexo
	Fibroadenoma	
	Tumor misto benigno	
	Papiloma ductal	
<b>Tumores não Classificados</b>		
<b>Hiperplasias/ Displasias Mamárias</b>	Hiperplasia ductal	
	Hiperplasia lobular	Hiperplasia epitelial
		Adenose
		Alteração fibroadenomatosa
	Quistos	
	Ectasia ductal	
Fibrose focal (Fibroesclerose)		

De forma a estabelecer um prognóstico e instituir a terapêutica mais adequada a cada caso, deve ser determinado o estadiamento do tumor segundo o sistema TNM (“tumor-nodo-metastasis”) proposto pela OMS (tabela 3). Este sistema é o mais utilizado actualmente e prevê a avaliação de três parâmetros, nomeadamente o tamanho da lesão primária (T), a extensão da invasão dos linfonodos regionais (N) e a presença ou ausência de metástases à distância (M) (Cassali *et al.*, 2011).

**Tabela 3** – Sistema de estadiamento de neoplasias mamárias de animais de companhia (Adaptada de Lana *et al.*, 2007).

<b>Estádios Cão</b>	<b>Classificação T</b>	<b>Classificação N</b>	<b>Classificação M</b>
<b>I</b>	T1	N0	M0
<b>II</b>	T2	N0	M0
<b>III</b>	T3	N0	M0
<b>IV</b>	Qualquer T	N1	M0
<b>V</b>	Qualquer T	Qualquer N	M1
<b>Estádios Gato</b>	<b>Classificação T</b>	<b>Classificação N</b>	<b>Classificação M</b>
<b>I</b>	T1	N0	M0
<b>II</b>	T2	N0	M0
<b>III</b>	T1,2	N1	M0
	T3	Qualquer N	M0
<b>IV</b>	Qualquer T	Qualquer N	M1

Nos cães T1 corresponde a um diâmetro menor que 3 cm, ao passo que T2 equivale a um diâmetro entre 3 a 5 cm e T3 a mais de 5 cm (Lana *et al.*, 2007). No caso dos gatos, T1 diz respeito a um diâmetro menor que 2 cm, T2 compreende o intervalo entre os 2 e os 3 cm e T3 corresponde a um diâmetro maior que 3 cm (Travassos, 2004). Por sua vez, tanto nos cães como nos gatos, N0 significa a ausência de metástases nos linfonodos e N1 a sua presença, enquanto M0 corresponde à ausência de metastização à distância e M1 à sua presença (Travassos, 2004; Lana *et al.*, 2007).

## 5. Tratamento

A abordagem terapêutica de eleição para os tumores mamários, tanto em cadelas como em gatas, é a excisão cirúrgica (Misdorp, 2002). No entanto, outros tratamentos têm vindo a ser estudados, como a quimioterapia ou a radioterapia, mas como estes implicam elevados custos torna-se necessário decidir quais os animais que podem beneficiar com estas terapias (Queiroga e Lopes, 2002).

### 5.1. Cirúrgico

O tratamento cirúrgico permanece a terapia de eleição tanto para cães como para gatos com neoplasias mamárias, excepto no caso do CI e na presença de metastização à distância (Pérez-Alenza *et al.*, 1998; Lana *et al.*, 2007). Existem várias técnicas cirúrgicas, nomeadamente a nodulectomia, a mastectomia simples, a mastectomia regional e ainda a mastectomia unilateral (figura 4 e figura 5) ou bilateral, sendo que a escolha de uma destas depende do tamanho do tumor, número de glândulas mamárias afectadas, localização, adesão aos tecidos profundos e ainda do próprio estado clínico do animal (Gobello e Corrada, 2001).



**Figura 4** – Preparação do animal para uma segunda mastectomia unilateral.



**Figura 5** – Sutura de mastectomia unilateral.

A nodulectomia refere-se à exérese do nódulo e da margem circundante de pelo menos 1 cm de tecido mamário aparentemente normal, ao passo que a mastectomia simples inclui a excisão de toda a glândula afectada. Por outro lado, a mastectomia regional refere-se à remoção das glândulas afectadas e das adjacentes, sendo realizada quando existem múltiplos tumores em glândulas contíguas da mesma cadeia mamária, ou quando o nódulo mamário se encontra entre duas glândulas. Por sua vez, a mastectomia unilateral é utilizada quando estão presentes vários tumores ao longo de toda a cadeia mamária, podendo ser menos morosa e menos traumática que

as nodulectomias ou mastectomias múltiplas (Fossum *et al.*, 1999). No caso de existirem várias massas em ambas cadeias mamárias deve optar-se pela realização de uma mastectomia bilateral, mas aconselha-se que esta seja realizada de um modo faseado, ou seja, efectuem-se duas mastectomias unilaterais com um intervalo de duas a seis semanas, uma vez que este processo é melhor tolerado pelo animal e na mastectomia bilateral a sutura cutânea pode ser extremamente difícil ou mesmo impossível de realizar (Fossum *et al.*, 1999; Lana *et al.*, 2007; VSSO, 2008). Desta forma, a nodulectomia pode ser efectuada no caso de tumores menores do que 0,5 cm sem sinais de malignidade, ao passo que na presença das restantes neoplasias deve optar-se pela mastectomia, tanto simples no caso de lesões sem aderências nem ulcerações, entre 2 e 4 cm, como regional ou unilateral, dependendo da drenagem linfática da glândula afectada (Lana *et al.*, 2007; Cassali *et al.*, 2011). No entanto, o tipo de técnica cirúrgica não influencia necessariamente a sobrevivência do animal, desde que seja garantida a total remoção do tumor, ou seja, que a lesão esteja contida nas margens da exérese (Rassnick, 2005). Deste modo, as vantagens da exérese local e da radical nas cadelas têm sido extensamente estudadas entre vários autores, não havendo um consenso entre eles. Assim, alguns defendem que não existem diferenças no que respeita às recidivas e à sobrevivência entre estas técnicas, ao passo que outros sugerem que toda a cadeia mamária deve ser retirada, independentemente do número e tamanho dos tumores ao longo dessa cadeia, uma vez que é registada uma alta frequência de aparecimento de novas neoplasias no tecido mamário que resta após mastectomia regional (Stratmann *et al.*, 2008; Cassali *et al.*, 2011). No caso dos gatos, devido à elevada incidência de tumores mamários malignos e ao comportamento tipicamente invasivo que estes possuem, é aconselhada uma técnica cirúrgica agressiva, nomeadamente a mastectomia uni ou bilateral, que permite desta forma diminuir a frequência de recidivas, que é de dois terços no caso de ser efectuada uma cirurgia mais conservadora (Misdorp, 2002; Rutteman e Kirpensteijn, 2003; Moore, 2006; Lana *et al.*, 2007).

O sistema linfático constitui uma das principais vias de metastização dos tumores mamários malignos (Cassali *et al.*, 2011). Desta forma, o linfonodo inguinal superficial deve ser sempre removido, mesmo não apresentando alterações, quando são afectadas as glândulas do par mais caudal, isto é, as inguinais nas cadelas e as abdominais caudais nas gatas. Por outro lado, o linfonodo axilar só deve ser extraído quando se apresentar hipertrofiado ou for positivo para a presença de infiltração tumoral, uma vez que se encontra aderido aos tecidos envolventes (Rutteman e Kirpensteijn, 2003; Lana *et al.*, 2007). Por sua vez, a importância da OVH como

tratamento adjuvante das neoplasias mamárias nas cadelas ainda não está esclarecida, no entanto Fonseca e Daleck, num estudo realizado em 2000, referem que a OVH realizada no momento da mastectomia não possui um efeito protector sobre as recidivas e aparecimento de metástases, nem mesmo sobre a sobrevivência do animal. Por outro lado, Sorenmo e colaboradores, também em 2000, observaram um aumento da sobrevivência de cães que foram sujeitos a OVH no momento da remoção do primeiro tumor mamário ou em menos de 2 anos após o aparecimento deste. No que se refere aos gatos, não se encontra descrito nenhum benefício terapêutico na realização de OVH juntamente com a mastectomia (Lana *et al.*, 2007).

## 5.2. Quimioterapia

A quimioterapia é essencial no tratamento de neoplasias mamárias em humanos, e mais recentemente nos animais de companhia, uma vez que previne a disseminação tumoral através do controlo da rápida proliferação metastática (Todorova *et al.*, 2005). Este tipo de terapia tem vindo a ser utilizada no tratamento de tumores mamários malignos, nos casos de haver um elevado risco de metastização, aumentando a sobrevivência do animal e proporcionando-lhe uma melhor qualidade de vida (Sorenmo, 2003; Todorova *et al.*, 2005). No entanto, o uso de quimioterapia é controverso e há uma informação relativamente limitada quanto à eficácia deste tipo de tratamento (MacEwen e Withrow, 1996; Sorenmo, 2003). A carboplatina, a cisplatina, a ciclofosfamida, a doxorubicina e o 5-fluorouracil estão descritos como fármacos que possuem actividade anti-tumoral tanto *in vitro* como *in vivo* nos tumores mamários dos cães (Cassali *et al.*, 2011). Estes quimioterápicos podem ser utilizados quer isolados quer associados uns aos outros, estando descritos alguns protocolos, nomeadamente a combinação da doxorubicina com a ciclofosfamida, do 5-fluorouracil com a ciclofosfamida e da doxorubicina alternada com a cisplatina (Rassnick, 2005). No caso dos gatos, são sugeridos dois tipos de protocolos, nomeadamente o uso de doxorubicina isolada ou associada à ciclofosfamida, que induziu uma resposta positiva em mais de metade dos animais com metastização à distância ou com tumores inoperáveis (Rutteman e Kirpensteijn, 2003; Lana *et al.*, 2007). Por sua vez, o paclitaxel é um inibidor mitótico que tem sido utilizado com sucesso, aumentando a sobrevivência tanto de gatos como de cães, em alguns casos em que já existe metastização pulmonar ou de outros órgãos (Kitchell, 2008; Cassali *et al.*, 2011).

A quimioterapia está, porém, associada a alguns efeitos secundários, nomeadamente alopecia, anemia, alterações gastrointestinais, como a anorexia, a diarreia e o vómito, febre,

letargia, neutropenia, entre outros (Todorova *et al.*, 2005). No entanto, apenas 25% dos animais apresentam efeitos adversos e somente 5% requerem hospitalização derivada da gravidade dos sintomas, devendo neste caso diminuir-se a dose dos fármacos ou mesmo alterá-los, de forma a evitar novos episódios (Rassnick, 2007). Quanto às reações dermatológicas e à alopecia, estes são sinais menos comuns nos animais de companhia do que nos humanos, contudo algumas raças caninas possuem maior propensão para a alopecia, como o Caniche, o Old English Sheepdog e alguns Terrier. Além disso, os gatos e alguns cães podem inclusive perder todos os seus bigodes (Todorova *et al.*, 2005; Rassnick, 2007). Por outro lado, os distúrbios gastrointestinais como a perda de apetite e o vômito são os efeitos secundários mais reportados (Rassnick, 2007).

### 5.3. Radioterapia

A eficácia da radioterapia no tratamento de tumores mamários não está bem documentada (Lana *et al.*, 2007). No entanto, é um tratamento a ter em conta para a prevenção de recidivas locais do carcinoma mamário e no caso de neoplasias inoperáveis, como por exemplo o CI e aquelas que apresentam um tamanho excessivo para serem removidas cirurgicamente na sua totalidade (Moore, 2006; Bergman, 2007; Lana *et al.*, 2007). Deste modo, são necessários mais estudos no sentido de explorar os efeitos terapêuticos da radioterapia em animais com tumores mamários, de forma a avaliar a sua utilidade (Lana *et al.*, 2007).

### 5.4. Hormonoterapia

A presença de receptores hormonais nos tumores mamários sugere que a terapia hormonal pode representar um tratamento alternativo nos animais, assim como no caso dos humanos (Sorenmo, 2003). Desta forma, o tamoxifeno é um bloqueador dos RE utilizado no tratamento de mulheres com neoplasias mamárias que possuem este tipo de receptores, contudo existem poucos estudos acerca da eficácia deste fármaco nos animais de companhia. No entanto, em alguns estudos foi observado um efeito anti-tumoral pronunciado deste fármaco nos animais, ao passo que outros sugeriram que não apresenta qualquer efeito. Além disso, o uso de tamoxifeno em gatas e cadelas está contra-indicado, devido aos efeitos adversos que acarreta, nomeadamente alopecia parcial, hiperplasia vaginal, infecções do tracto urinário e incontinência urinária, piómetra, entre outros (Gobello e Corrada, 2001; Bergman, 2007). Assim, uma vez que os estudos efectuados não comprovam efeitos benéficos nos animais de companhia, não está

recomendada a sua utilização (Bergman, 2007). Por outro lado, foi demonstrado que os antagonistas de hormonas hipotalâmicas e hipofisárias, como por exemplo a goserelina, possuíram um efeito anti-neoplásico em 53% dos cães com carcinomas mamários que apresentavam RE (VSSO, 2008). Além disso, o uso de anti-progestagénios, como a aglepristona, pode ser benéfico no tratamento de tumores mamários com RP, apesar de deverem ser levados a cabo novos estudos que comprovem a sua eficácia (Gobello e Corrada, 2001).

### **5.5. O uso de inibidores da COX-2**

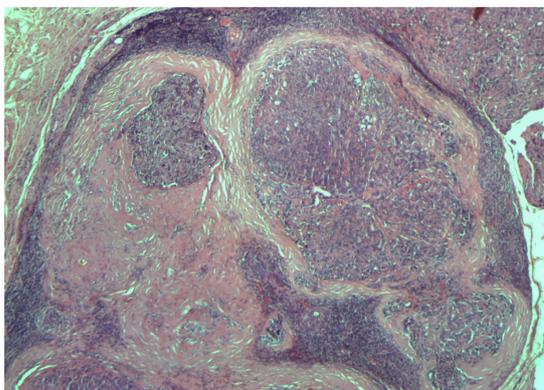
Os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), nomeadamente os inibidores da COX-2 poderão apresentar benefícios no tratamento de tumores mamários altamente malignos, uma vez que é neste tipo de neoplasias que se encontra um maior nível de expressão desta enzima (Queiroga *et al.*, 2007). Alguns estudos experimentais efectuados em modelos animais demonstraram que o Celecoxib, um inibidor específico da COX-2, diminuiu tanto o volume dos tumores mamários, como o risco de desenvolvimento de novas neoplasias (Queiroga, 2005a). Por sua vez, a administração de Piroxicam em cães, um inibidor não específico da ciclooxigenase-1 (COX-1) e da COX-2, resultou na apoptose tumoral e na redução da angiogénese tumoral de neoplasias invasivas da bexiga e ainda foi detectada, noutra estudo, uma melhoria das condições clínicas e aumento da sobrevivência de cães com CI (Queiroga *et al.*, 2005b; Cassali *et al.*, 2011). Assim, Queiroga e colaboradores, em 2005b, referem a importância da realização de novos estudos acerca dos benefícios da terapia de tumores mamários malignos com fármacos inibidores da COX-2.

## 6. Factores de prognóstico

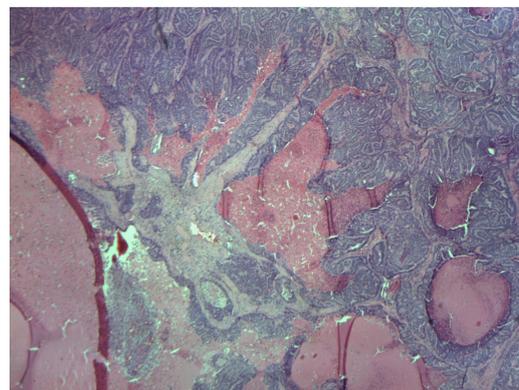
Os factores de prognóstico podem ser definidos como parâmetros biológicos, clínicos e patológicos do animal e dos seus tumores que permitem predizer o desenlace clínico e a sobrevivência do indivíduo (Cassali *et al.*, 2011). Para uma característica ser considerada como indicador de prognóstico deve ser capaz de estimar o aparecimento de metástases e a ocorrência de recidivas (Gobello e Corrada, 2001). Além disso, estes parâmetros devem ser avaliados de acordo com a sua capacidade para predizer a sobrevida livre de doença, ou seja o tempo que decorre entre a cirurgia e o aparecimento de metástases e/ ou recidivas, e ainda a sobrevida total, isto é, o tempo que sucede desde a cirurgia até à morte do animal (Queiroga, 2005a). Deste modo, o conhecimento dos factores de prognóstico auxilia o veterinário no que respeita à elucidação do proprietário quanto à evolução da doença do seu animal, assim como possibilita a tomada de decisões acerca do tratamento a estabelecer em cada caso particular (Bergman, 2007).

Nas cadelas, várias características estão descritas como indicadores de prognóstico, nomeadamente a aderência à pele e/ ou aos tecidos subjacentes, assim como o crescimento intravascular, ou seja, a presença de êmbolos neoplásicos nos vasos, ambos associados a um pior prognóstico nos cães (Gobello e Corrada, 2001; Misdorp, 2002; Martín de las Mulas *et al.*, 2005; Goldschmidt *et al.*, 2011). Por sua vez, o grau nuclear define as várias apresentações que o núcleo de uma célula neoplásica pode adquirir, sendo que os animais que apresentam tumores com elevado pleomorfismo nuclear, exibem menor sobrevida total (Queiroga e Lopes, 2002). Quanto à idade, alguns estudos sugerem que cadelas mais velhas no momento da cirurgia apresentaram uma menor sobrevida em relação às mais jovens, ao passo que outros não detectaram uma diferença significativa da sobrevida nos distintos grupos etários (Pérez-Alenza *et al.*, 2000; Queiroga and Lopes, 2002; Sorenmo, 2003). No que diz respeito à invasão neoplásica dos linfonodos regionais (figura 6), vários estudos descrevem tal parâmetro como sendo um importante factor de prognóstico em cadelas (Misdorp, 2002; Queiroga e Lopes, 2002). Desta forma, a metastização dos linfonodos está associada a um pior prognóstico, tendo sido observado num estudo que 85,7% das cadelas com tumores mamários malignos que apresentaram invasão dos linfonodos morreram num período de 2 anos após mastectomia, ao passo que apenas 21% dos animais com os mesmos tipos de tumores mas sem metastização dos linfonodos morreram durante esse mesmo intervalo de tempo (Karayannopoulou *et al.*, 2005). Outro estudo revelou ainda uma sobrevivência 3 vezes superior nas cadelas sem metástases nos linfonodos regionais em relação às que apresentaram metastização destes linfonodos (Moore, 2006). Também a

metastização à distância (figura 7) é um factor de prognóstico relevante, e a presença desta metastização está associada a uma diminuição da sobrevida total dos cães (Queiroga e Lopes, 2002). Estes animais possuem uma sobrevida média de 5 meses, o que contrasta com os 28 meses de sobrevida das cadelas sem metástases (Rassnick, 2005). Além disso, os tumores malignos metastizam frequentemente num período de 2 anos após a cirurgia, sendo mais comum entre o primeiro e os 9 meses, representando a metastização a principal causa de morte nas cadelas (Gobello e Corrada, 2001; Sorenmo, 2003).



**Figura 6** – Metastização no linfonodo. HE 10x (Gentilmente cedida pelo Lab. Anat. Pat. ICBAS).

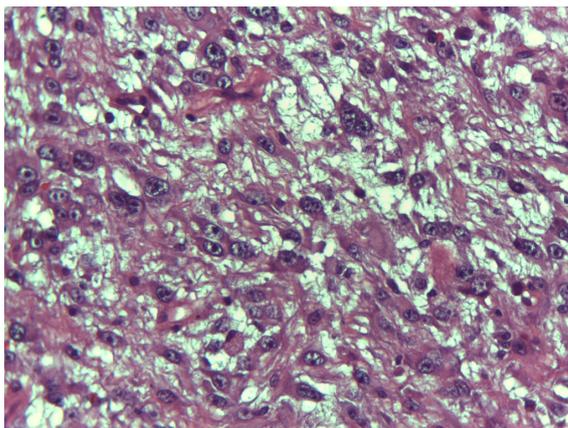


**Figura 7** – Metastização esplênica. HE 10x (Gentilmente cedida pelo Lab. Anat. Pat. ICBAS).

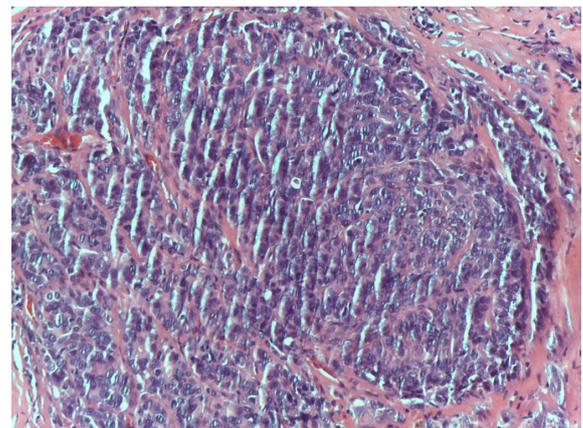
Por sua vez, o tamanho tumoral é reconhecido como tendo valor prognóstico nos cães pela maioria dos estudos, uma vez que os tumores com menor diâmetro estão relacionados, geralmente, a um melhor prognóstico comparativamente com os de maior tamanho (Misdorp, 2002). Num estudo foi observada uma sobrevida média de 22 meses em cadelas com neoplasias menores ou iguais a 3 cm, comparativamente aos 14 meses de sobrevida notada em animais com tumores maiores que 3 cm (Rassnick, 2005). Além disso, num estudo efectuado com 236 neoplasias mamárias, foi demonstrado que os tumores malignos apresentavam um tamanho significativamente maior em relação aos benignos, sendo que apenas 1% dos tumores malignos possuíam menos de 1 cm de diâmetro, ao passo que esta percentagem era de 48% para as neoplasias benignas (Sorenmo *et al.*, 2009).

A presença de metastização nos linfonodos e/ ou à distância, tal como o tamanho do tumor são parâmetros do estadiamento das neoplasias mamárias que, por sua vez, é ele próprio um importante factor de prognóstico. Desta forma, o período médio de sobrevivência nas cadelas no estágio I da doença é de 17 meses, sendo significativamente maior em relação aos restantes

estádios, nomeadamente 14 meses no estágio II, 7 meses no estágio III e 3 meses no estágio IV (Moore, 2006). De todos os factores estudados, o tipo de tumor é aquele que reúne um maior consenso entre os vários autores, como relevante indicador de prognóstico independente (Misdorp *et al.*, 1999). De um modo geral, quanto mais diferenciado for o tumor, melhor será o prognóstico do animal (Moore, 2006). Deste modo, os sarcomas (figura 8) e os carcinosarcomas são tidos como os tipos histológicos de pior prognóstico nos cães, seguidos pelos carcinomas sólidos (figura 9), enquanto que um melhor prognóstico está associado aos carcinomas *in situ* e aos adenocarcinomas em geral, possuindo os complexos um melhor prognóstico em relação aos simples (Pérez-Alenza *et al.*, 2000; Queiroga, 2005a). Karayannopoulou e colaboradores, num estudo levado a cabo em 2005, encontraram uma correlação entre o tipo histológico e o grau de malignidade do tumor, sendo que este último indicador quantifica a anaplasia, a actividade mitótica, a formação tubular e o pleomorfismo nuclear. No caso dos carcinomas mamários das cadelas, é atribuída uma pontuação a cada parâmetro, que no final é somada de forma a classificar o grau de malignidade em I, II e III (Misdorp, 2002). Por sua vez, tendo em conta que a presença de receptores de estrogénios é mais frequente nas neoplasias benignas e está associada a um menor tamanho dos tumores, assim como a uma menor frequência de metastização dos linfonodos, vários autores sugerem que a ausência destes receptores nas neoplasias malignas estão directamente relacionadas com uma maior sobrevida total e livre de doença (Misdorp, 2002; Martín de las Mulas *et al.*, 2005; Moore, 2006).



**Figura 8** – Sarcoma indiferenciado. HE 40x (Gentilmente cedida pelo Lab. Anat. Pat. ICBAS).



**Figura 9** – Carcinoma sólido. HE 40x (Gentilmente cedida pelo Lab. Anat. Pat. ICBAS).

Por outro lado, a presença de ulceração cutânea na superfície do tumor está associada com a malignidade tumoral e com uma menor sobrevida (Pérez-Alenza *et al.*, 1998; Moore,

2006). Assim, o estudo conduzido por Queiroga e Lopes, em 2002, constatou que a ulceração cutânea foi exclusiva dos tumores malignos. Além disso, outro estudo detectou que 54% das neoplasias ulceradas metastizaram, ao passo que em apenas 18% das não ulceradas foram detectadas metástases (Rassnick, 2005).

Nos últimos anos tem-se verificado um esforço crescente na investigação de novos indicadores de prognóstico para as cadelas, que auxiliem a decisão clínica do veterinário e, também, o patologista (Queiroga e Lopes, 2002). Desta forma, são exemplos de bons factores de prognóstico a análise da ploidia do ADN por citometria de fluxo, a imunexpressão de receptores de estrogénio, a detecção da imunoreactividade para o gene p53, a determinação dos marcadores de proliferação celular KI-67 e PCNA (antigénio nuclear de proliferação celular) por análise imunohistoquímica, permitindo assim a ampliação do conhecimento biopatológico dos tumores mamários (Queiroga e Lopes, 2002; Sorenmo, 2003; Kumar *et al.*, 2010). Outros factores que têm vindo a ser estudados e associadas a um mau prognóstico incluem contagens elevadas de AgNORs (Regiões Organizadoras Nucleolares Argirofílicas), dietas ricas em proteína e gordura, elevadas proporções de células na fase S de replicação e reactividade com anticorpos monoclonais para células mioepiteliais combinada com ausência dessa mesma reactividade para células epiteliais (Misdorp *et al.*, 1999). Por outro lado, certas variáveis reprodutivas, como por exemplo o estado reprodutivo, a história de pseudogestações, a idade ao primeiro cio e a regularidade do ciclo éstrico, assim como a raça dos cães parecem não afectar o prognóstico dos animais (Queiroga, 2005a).

No que diz respeito às gatas, os estudos dos factores de prognóstico são escassos, porém, sabe-se que estes factores são semelhantes aos da mulher e da cadela (Misdorp, 2002). Deste modo, vários indicadores estão associados a um mau prognóstico, nomeadamente contagens elevadas de AgNORs, o diâmetro maior que 2 a 3 cm e o maior estadio tumoral, a idade avançada, o maior grau tumoral (pouca diferenciação, aumento de figuras mitóticas, presença de necrose), a presença de metástases nos linfonodos e à distância, a raça Siamesa e gatos tricolores, o tratamento efectuado por cirurgia conservativa em vez de mastectomia radical, entre outros factores (Bergman, 2007).

## II. Material e métodos

### 1. Selecção dos animais

Partindo do universo dos animais que frequentam o Hospital Veterinário da Póvoa efectuámos um levantamento entre o ano de 2003 e o de 2011 (estudo retrospectivo) de todos os animais que apresentaram nódulos mamários, nódulos esses que foram posteriormente sujeitos a exame histopatológico (nos laboratórios Gram, Inno e nos laboratórios de histopatologia da Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro e do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar), permitindo desta forma diagnosticar tumores e/ ou displasias mamárias em 187 destes animais, sendo 168 cadelas e 19 gatas. Posteriormente através da análise exaustiva das fichas clínicas dos referidos animais, foram recolhidos todos os dados que considerámos poderem veicular as informações mais pertinentes e relevantes, de acordo com as citadas na revisão bibliográfica previamente realizada, sendo que os mesmos se encontram armazenados num sistema de gestão de base de dados que utiliza o software VetWin®.

### 2. Recolha e diagnóstico das amostras

Todos os animais avaliados neste estudo foram sujeitos à excisão dos nódulos ou a mastectomia, tendo estes nódulos ou as cadeias mamárias sido colocados em recipientes com formol a 10%, para posteriormente serem enviados para o laboratório. Já no laboratório, procede-se à observação das amostras efectuando finos cortes com partes representativas da lesão, colocando-os nas cassetes. Seguidamente, as cassetes vão para o processador de tecidos e depois seguem para o aparelho de inclusão com parafina líquida e para a placa fria, sendo posteriormente levadas para o micrótomo para efectuar os cortes de 2 µm. Por último, as lâminas com os respectivos cortes são coradas com Hematoxilina-Eosina (HE), procedendo-se de seguida à sua observação e à emissão do diagnóstico definitivo.

No caso dos animais sujeitos a mastectomia uni ou bilateral, foi sempre removido o linfonodo inguinal superficial correspondente, uma vez que este deve ser sempre removido, mesmo não apresentando alterações, quando estão afectadas as glândulas do par mais caudal. Por outro lado, só se procedeu à exérese do linfonodo axilar quando este se apresentava hipertrofiado

ou apresentava infiltração tumoral, pois este linfonodo encontra-se aderido aos tecidos envolventes (Rutteman e Kirpensteijn, 2003; Lana *et al.*, 2007).

### **3. Recolha dos dados**

Foram recolhidas informações referentes à espécie, raça, peso, tipo e tamanho da lesão, idade, estado reprodutivo, cadeia (s) mamária (s) e mama (s) afectadas, número de nódulos, tipo de tratamento efectuado, sobrevivência, presença de metastização e recidivas. O peso dos animais foi classificado em baixo peso, peso ideal ou excesso de peso, de acordo com o peso normal para cada raça. Já o tipo de lesão foi dividido em displasia ou tumor e dentro destes em benigno ou maligno, sendo posteriormente determinada a percentagem de cada tipo de tumor. Por sua vez, os tumores foram estadiados de acordo com o sistema TNM proposto pela OMS, onde para os cães, e com vista à classificação do tamanho dos tumores T1 corresponde a tumores menores que 3 cm, T2 a tumores entre 3 e 5 cm e T3 àqueles maiores que 5 cm. No caso dos gatos T1 diz respeito a neoplasias menores que 2 cm, T2 a neoplasias entre 2 a 3 cm e T3 àquelas maiores que 3 cm. Para ambas as espécies foi classificado como N0 a ausência de metastização nos linfonodos regionais e como N1 a sua presença e como M0 a ausência de metastização à distância e M1 a sua presença (Lana *et al.*, 2007). Além disso, foram considerados como tendo grande tamanho tumoral aqueles com tamanho igual ou superior a 3 cm em cadelas e igual ou superior a 2 cm em gatas, tal como o referido por Bergman em 2007.

No que respeita à idade, os cães foram agrupados em três grupos, nomeadamente jovens (até aos dois anos), meia-idade (entre os três e os oito anos) e idosos (superior a oito anos de idade), tal como no estudo de Pires e seus colaboradores em 2003. Quanto ao estado reprodutivo foi avaliado se o animal tinha ou não sido submetido a OVH e a altura de realização desta, antes do primeiro cio, entre o primeiro e o segundo cios, depois do segundo cio ou ainda se a OVH foi efectuada como terapia adjuvante. Além disto foi também registado se o animal teve gestações durante a sua vida. As cadeias mamárias foram divididas em direita e/ ou esquerda e as mamas em M1 (torácica cranial), M2 (torácica caudal), M3 (abdominal cranial), M4 (abdominal caudal) e M5 (inguinal) para as cadelas e, no caso das gatas em torácicas craniais (M1), as torácicas caudais (M2), as abdominais craniais (M3) e as abdominais caudais (M4). Em relação ao número de nódulos, estes foram divididos em únicos (apenas um nódulo) ou múltiplos (dois ou mais nódulos). No que diz respeito ao tratamento, foram tidos em conta aqueles animais sujeitos a

mastectomia regional, unilateral e/ ou bilateral, apenas a nodulectomia e ainda aqueles que foram sujeitos a OVH como terapia adjuvante. Além disso, o tratamento foi dividido em radical (mastectomia uni ou bilateral) ou conservativo (nodulectomia ou mastectomia regional).

#### **4. Análise de dados**

A análise estatística foi descritiva, recorrendo-se à análise univariável, tendo sido o tratamento da informação do tipo quantitativo. Efectuou-se a análise, recorrendo a medidas de frequência absoluta e relativa. Para análise estatística da associação entre variáveis independentes e dependentes foi usado o teste de Qui-quadrado ( $\chi^2$ ). Um nível de probabilidade ( $p$ ) < 0,05 foi considerado estatisticamente significativo na associação de variáveis.

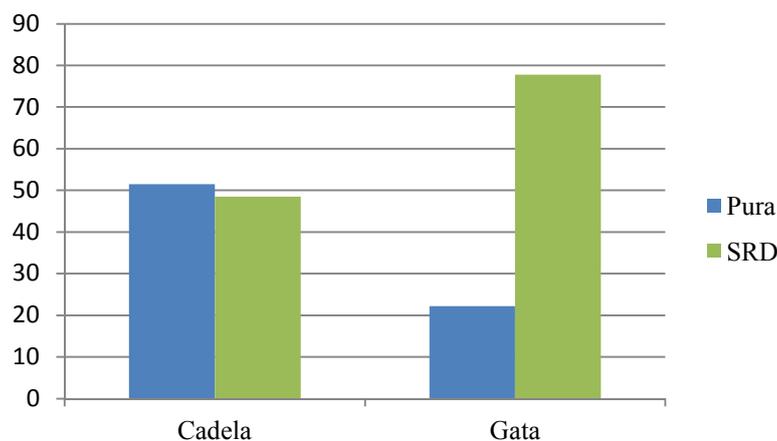
### III. Resultados

#### Caracterização da população

Neste trabalho foram apenas avaliados os animais com um diagnóstico histopatológico de tumor ou displasia mamária apresentados à consulta no Hospital Veterinário da Póvoa, tendo-se observado uma percentagem de 90% de cadelas em relação aos 10% de gatas afectadas. Assim, 163 cadelas apresentaram pelo menos um tumor mamário, sendo que 6 destas apresentavam também displasia ou hiperplasia mamária, e 5 apenas displasia ou hiperplasia mamária, enquanto que nas gatas foram registadas 18 com pelo menos um tumor mamário e uma apenas com diagnóstico de displasia ou hiperplasia mamária. Dentro das displasias ou hiperplasias mamárias registaram-se 6 hiperplasias lobulares, 2 quistos epidérmicos, uma ectasia ductal, uma fibroesclerose e uma hiperplasia ductal, todas em cadelas e uma alteração fibroadenomatosa numa gata. Além disto, foi observado um cão macho com diagnóstico de neoplasia mamária, não tendo, no entanto, sido incluído na análise estatística deste estudo.

#### Raça do animal

Quanto à raça, 51,5% das cadelas eram de raça pura (n=84) e 48,5% sem raça determinada (n=79). No que diz respeito às gatas, 14 eram Europeu Comum (77,8%) e 4 da raça Siamês (22,2%). No gráfico 1 encontra-se representada a distribuição dos tumores mamários consoante os tipos de raça, pura ou sem raça definida (SRD) em ambas as espécies.



**Gráfico 1** - Frequência de raças puras em relação aos cruzamentos na cadela e na gata.

Dentro das raças puras de cadelas, a maior incidência de tumores registou-se na raça Caniche com uma percentagem de 21,4% (n=18), seguido do Cocker Spaniel e do Labrador Retriever com uma representação de 10,7% cada (ambos com n=9), do Pastor Alemão e do Pinscher numa percentagem de 7,1% (ambos com n=6) e do Boxer com uma frequência de 5,9% (n=5). Seguidamente registou-se o Epagneul Breton com 4,7% de todas as neoplasias registadas (n=4), o Fox Terrier, o Husky Siberiano, o Samoyedo e o Yorkshire Terrier com uma representação de 3,6% cada (todos com n=3), o Dogue Argentino, o Rottweiler, o Schnauzer e o Teckel com uma probabilidade de 2,4% cada (todos com n=2). Outras raças também registadas incluem o Cão D'água Português, o Collie, o Old English Sheepdog, o Pequinois, o Pitbull, o São Bernardo e o Setter Irlandês, todos com uma percentagem de 1,2% (n=1). A tabela 4 apresenta a distribuição dos canídeos com neoplasias mamárias segundo a raça.

**Tabela 4** - Frequência e número de casos de tumores mamários nas raças de cadelas.

Raça	% tumores	n	Raça	% tumores	n
Caniche	21,4	18	Dogue Argentino	2,4	2
Cocker Spaniel	10,7	9	Rottweiler	2,4	2
Labrador Retriever	10,7	9	Schnauzer	2,4	2
Pastor Alemão	7,1	6	Teckel	2,4	2
Pinscher	7,1	6	Cão D'água Português	1,2	1
Boxer	5,9	5	Collie	1,2	1
Epagneul Breton	4,7	4	Old English Sheepdog	1,2	1
Fox Terrier	3,6	3	Pequinois	1,2	1
Husky Siberiano	3,6	3	Pitbull	1,2	1
Samoyedo	3,6	3	São Bernardo	1,2	1
Yorkshire Terrier	3,6	3	Setter Irlandês	1,2	1

### Peso do animal

Foram registados os pesos médios das raças de cães e a partir daí avaliou-se a percentagem de animais com excesso de peso, apresentando uma percentagem de 38% (n=31) ou dentro do peso ideal, correspondendo a 64% das cadelas (n=50). É de salientar que o peso foi avaliado apenas em 81 animais com raça definida e peso conhecido, não havendo dados quanto à classe de peso nos restantes animais. Além disso, não foi registado nenhum animal com caquexia tumoral, o que não quer dizer que não existisse, mas não haviam registos que apontassem para essa diminuição de peso.

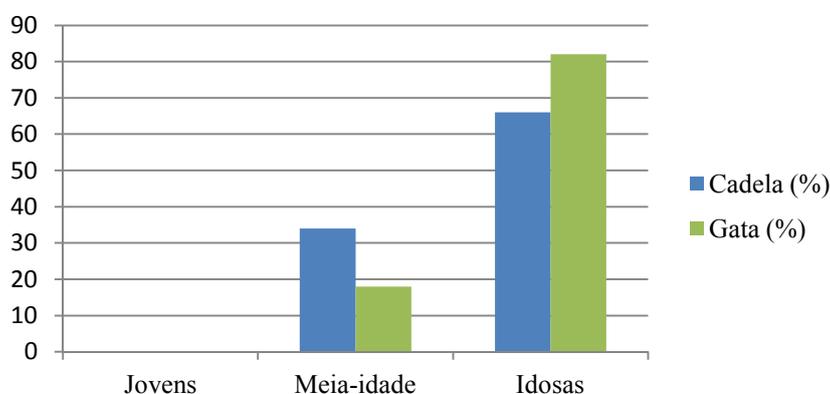
### Idade do animal

No que diz respeito à idade, os tumores em cadelas foram registados entre os 4 e os 16 anos de idade, enquanto que nas gatas o intervalo de idades compreendeu-se entre os 6 e os 17 anos. A média de idades nas cadelas foi de 9,6 anos, com uma maior incidência aos 10 anos ( $n=31$ ; 19,6%), ao passo que nas gatas a média observada foi de 11,4 anos com uma maior incidência aos 12 anos ( $n=5$ ; 27,8). É de salientar o facto de estarem apenas representados 158 cadelas em vez das 163 da amostra inicial, uma vez que a idade desses 5 animais em falta não era conhecida. A caracterização etária da população canina e felina com neoplasias mamárias encontra-se representada na tabela 5.

**Tabela 5** - Caracterização etária do aparecimento de tumores mamários nas cadelas e nas gatas.

	Cadelas (anos) n=158	Gatas (anos) n=18
Máximo	16	17
Mínimo	4	6
Média	9,6	11,4
Moda	10	12
Mediana	10	12
Desvio-padrão	2,6	3

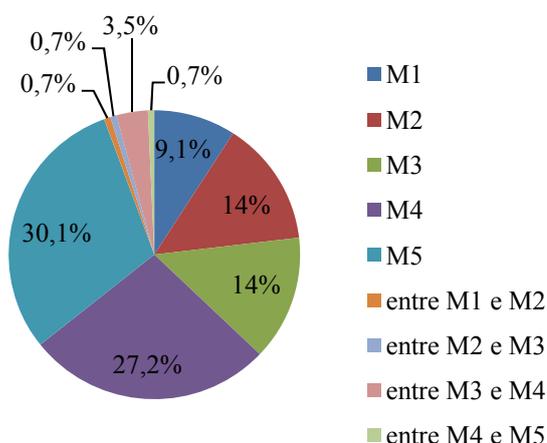
Assim, registaram-se 66% de cadelas idosas ( $n=110$ ) e 34% das cadelas eram de meia-idade ( $n=59$ ). Por outro lado, nas gatas 82% eram idosas ( $n=9$ ) e 18% de meia-idade ( $n=2$ ). Estes valores encontram-se representados no gráfico 2.



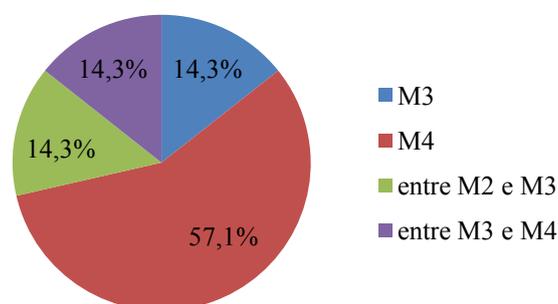
**Gráfico 2** - Frequência de tumores mamários em cada classe de idades nas cadelas e nas gatas.

### Localização do tumor

Quanto à cadeia mamária afectada nas cadelas, o maior número de tumores registou-se na cadeia mamária esquerda com uma percentagem de 41% (n=43), 32 animais apresentaram lesões na cadeia mamária direita, ou seja 31% das cadelas e 29 em ambas as cadeias (28%). No caso das gatas, 4 animais apresentaram lesões no lado direito (45%), 2 na cadeia mamária esquerda (22%) e 3 em ambas as cadeias (33%). Por sua vez, nas cadelas a mama mais afectada foi a M5 com uma representação de 30,1% (n=43), seguida da M4 atingindo 27,2% das cadelas (n=39), 20 animais apresentaram lesões na M3 (14%), 20 na M2 (14%) e 13 na M1 (9,1%). Também foram registados tumores entre a M1 e a M2 (n=1), entre a M2 e M3 (n=1), entre a M3 e M4 (n=5) e entre a M4 e M5 (n=1) com uma frequência total de 5,6%. Nas gatas foram registados 4 tumores na M4 (57,1%), 1 na M3, 1 entre a M2 e M3 e 1 entre a M3 e M4 cada um com uma frequência de 14,3%. Os gráficos 3 e 4 ilustram a frequência de tumores mamários nas diferentes localizações em ambas espécies.



**Gráfico 3** - Frequência dos tumores mamários nas diferentes localizações nas cadelas.

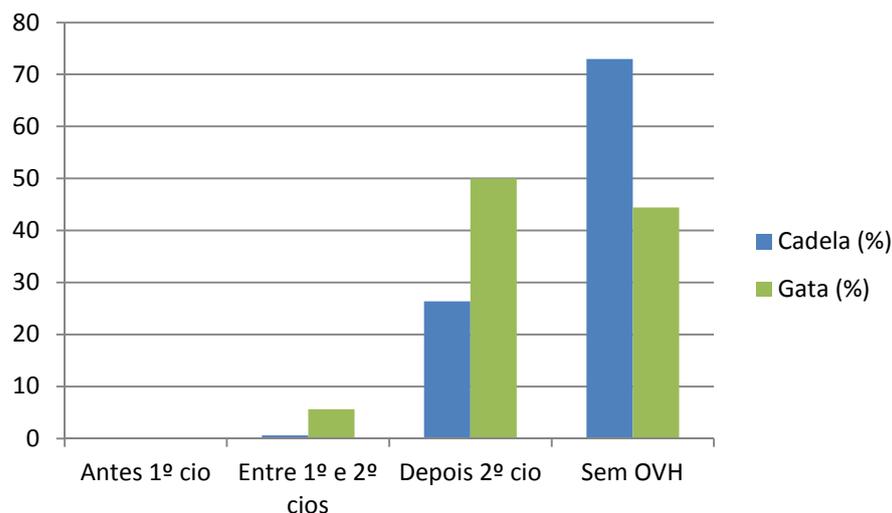


**Gráfico 4** - Frequência dos tumores mamários nas diferentes localizações nas gatas.

### Estado reprodutivo do animal

No que respeita ao estado reprodutivo do animal, apenas uma cadela e uma gata foram sujeitas a OVH entre o primeiro e o segundoaios (0,6% e 5,6%, respectivamente), 43 cadelas e 9 gatas depois do segundo aiao (26,4% e 50%, respectivamente) e 119 cadelas e 8 gatas nunca foram ovariohisterectomizadas antes do diagnóstico de tumor (73% e 44,4%, respectivamente).

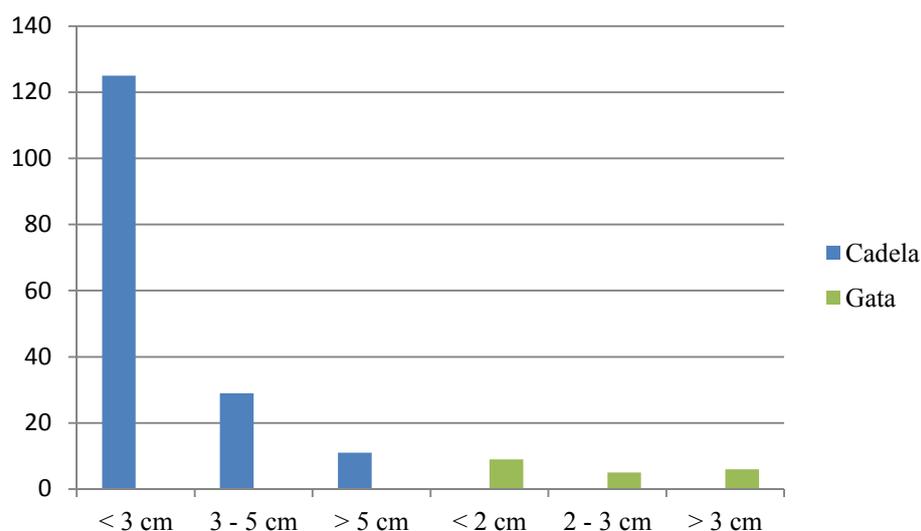
O gráfico 5 demonstra a frequência de animais sujeitos ou não a OVH nos diferentes momentos, em ambas as espécies. Quanto ao número de gestações, a maioria das cadelas, especificamente 88,3% delas (n=144) e todas as gatas (n=18) não apresentaram qualquer gestação, 14 cadelas registaram uma única gestação, em 3 foram observadas 2 gestações e em 2 cadelas três gestações, ou seja numa percentagem de 11,7% das cadelas foi registada pelo menos uma gestação.



**Gráfico 5** - Frequência de indivíduos nos diferentes momentos de realização de OVH nas cadelas e nas gatas.

### Tamanho do tumor

Quanto ao tamanho do tumor, nas cadelas foram registados 125 nódulos com tamanho menor que 3 cm (76%), 29 com um diâmetro entre 3 e 5 cm (17%) e 11 maiores que 5 cm (7%). No caso das gatas, foram observados 9 tumores com tamanho menor que 2 cm (43%), 5 com um diâmetro entre 2 e 3 cm (24%) e 6 com um tamanho maior que 3 cm (33%). Desta forma, encontra-se esquematizado no gráfico 6 a frequência de tumores por cada classe de tamanho em ambas as espécies.



**Gráfico 6** - Frequência de tumores mamários por cada classe de tamanho nas cadelas e nas gatas.

### Metastização regional e à distância

Quanto à metastização, esta foi registada em 20 cadelas (12,3%) e 2 gatas (11,1%). Assim, foram observadas 11 metastizações nos linfonodos, 10 em cadelas e uma em gatas, 5 no pulmão, 4 em cadelas e uma em gatas e 3 no tecido cutâneo, 2 ósseas e uma nos órgãos abdominais, todas em cadelas. O número de casos de metastização registados em ambas as espécies está representado na tabela 6.

**Tabela 6** - Número de casos de metastização nas cadelas e nas gatas.

Metastização	Cadela (n)	Gata (n)
Linfonodos	10	1
Pulmão	4	1
Tecido cutâneo	3	0
Osso	2	0
Órgãos abdominais	1	0

### Estadiamento do tumor

Desta forma, foi possível determinar o estadiamento do tumor segundo o sistema TNM. Assim, a maioria das cadelas (67,9%) estava no estadio I, 15,42% no estadio II, 5,56% dos animais encontravam-se no estadio III, 5,56% no estadio IV e também 5,56% no estadio V. Já nas gatas, a maioria dos animais apresentavam o tumor no estágio III (33,3%) e, com a mesma frequência de 33% no estadio I. Seguidamente, 27,8% das gatas encontravam-se no estágio II e

5,6% no estágio IV. As tabelas 7 e 8 demonstram a frequência e o número de animais nos diferentes estádios tumorais. Com a realização do teste do  $\chi^2$ , não se observou uma diferença estatisticamente significativa entre os diferentes estádios e as recidivas ( $p > 0,05$ ) (cálculos não apresentados neste trabalho).

**Tabela 7** - Estadiamento das neoplasias mamárias nas cadelas.

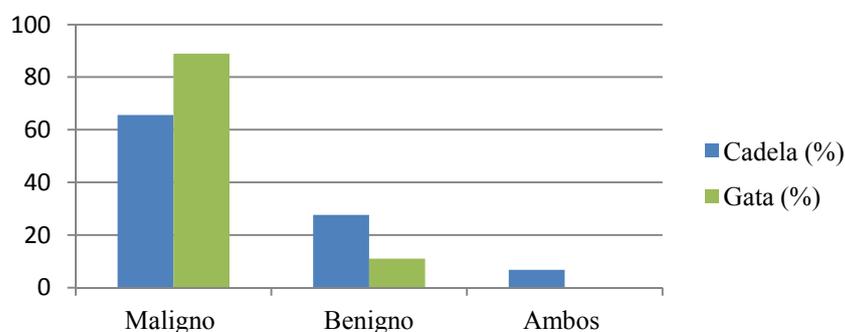
Estadio	n	%
I	110	67,9
II	25	15,42
III	9	5,56
IV	9	5,56
V	9	5,56

**Tabela 8** - Estadiamento das neoplasias mamárias nas gatas.

Estadio	n	%
I	6	33,3
II	5	27,8
III	6	33,3
IV	1	5,6

### Número e tipo de tumores

Em 85 cadelas e em 8 gatas (52% e 44%, respectivamente) foram detectados vários nódulos onde em 36 destas cadelas e numa gata (40% e 12,5%, respectivamente) foram observados tipos histológicos diferentes. Por outro lado, 51 cadelas e 7 gatas (60% e 87,5%, respectivamente) apesar de apresentarem vários nódulos, todos eles partilhavam o mesmo tipo histológico e 78 cadelas e 10 gatas (48% e 56%, respectivamente) possuíam um único nódulo. Por sua vez observou-se que 65,6% (n=107) dos tumores mamários em cadelas eram malignos, 27,6% (n=45) eram benignos e 6,8 % (n=11) das cadelas apresentavam ambos os tipos de tumores. Por outro lado, nas gatas verificou-se que 88,9% (n=16) das neoplasias eram malignas, ao passo que apenas 11,1% (n=2) eram benignas. A frequência dos diferentes tipos de tumores mamários, em ambas as espécies, está representada no gráfico 7.



**Gráfico 7** - Frequência de tumores malignos, benignos ou ambos nas cadelas e nas gatas.

Além disto, foi efectuada uma descrição entre a idade dos animais e ocorrência de tumores benignos ou malignos, que se encontra representada nas tabelas 9 e 10. Desta forma, observou-se uma média de 9 anos em cadelas e 6,5 em gatas que possuíam tumores benignos. Por outro lado, verificou-se uma média de 9,8 anos em cadelas e 12 anos em gatas com neoplasias malignas. É de notar que do universo de 158 cadelas com idade conhecida, apenas estão consideradas aquelas que possuem apenas um tipo de tumor (n=147), tendo sido excluídas 11 cadelas que apresentavam simultaneamente tumores benignos e malignos.

**Tabela 9** - Caracterização etária dos tumores mamários benignos nas cadelas e nas gatas.

	<b>Cadela (anos) n=41</b>	<b>Gata (anos) n=2</b>
Máximo	16	7
Mínimo	4	6
Média	9	6,5
Moda	10	-
Mediana	9	6,5
Desvio-padrão	2,4	0,7

**Tabela 10** - Caracterização etária dos tumores mamários malignos nas cadelas e nas gatas.

	<b>Cadela (anos) n=106</b>	<b>Gata (anos) n=16</b>
Máximo	16	17
Mínimo	4	8
Média	9,8	12
Moda	10	12
Mediana	10	12
Desvio-padrão	2,7	2,5

### Tipo histológico do tumor

No que respeita ao tipo de tumor, nas cadelas foram observados 64 carcinomas simples (31,5%), 48 carcinomas complexos (23,6%), 24 tumores mistos benignos (11,8%), 23 adenomas complexos (11,3%), 15 adenomas simples (7,4%), 13 carcinomas em tumor benigno (6,4%), 6 carcinosarcomas (3%), 4 carcinomas de células escamosas (2%), 2 carcinomas *in situ* (1%) e 1 carcinoma mucinoso, 1 fibroadenoma, 1 papiloma ductal e 1 sarcoma indiferenciado numa percentagem de 0,5% cada. Além disso, dentro dos carcinomas simples 46 eram do tipo tubulopapilar, 9 sólidos e 1 anaplásico. Estes dados encontram-se agrupados na tabela 11.

**Tabela 11** - Frequência e número de casos de cada tipo de tumor nas cadelas.

<b>Tipo de tumor cadela</b>	<b>%</b>	<b>n</b>
Carcinoma <i>in situ</i>	1	2
Carcinoma complexo	23,6	48
Carcinoma tubulopapilar	22,7	46
Carcinoma sólido	4,4	9
Carcinoma anaplásico	0,5	1
Carcinoma simples	3,9	8
Carcinoma de células escamosas	2	4
Carcinoma mucinoso	0,5	1
Sarcoma indiferenciado	0,5	1
Carcinossarcoma	3	6
Carcinoma em tumor benigno	6,4	13
Adenoma simples	7,4	15
Adenoma complexo	11,3	23
Fibroadenoma	0,5	1
Tumor misto benigno	11,8	24
Papiloma ductal	0,5	1

No caso das gatas, registaram-se 10 carcinomas tubulopapilares (52,7%), 4 carcinomas sólidos (21%), 2 carcinomas cribriformes e 2 fibroadenomas numa percentagem de 10,5% cada e 1 adenoma simples (5,3%). A tabela 12 reúne a frequência e o número de casos dos diferentes tipos histológicos dos tumores mamários da espécie felina.

**Tabela 12** -Frequência e número de casos de cada tipo de tumor nas gatas.

<b>Tipo de tumor gata</b>	<b>%</b>	<b>n</b>
Carcinoma tubulopapilar	52,7	10
Carcinoma sólido	21	4
Carcinoma cribriforme	10,5	2
Adenoma simples	5,3	1
Fibroadenoma	10,5	2

## Tratamento

Quanto ao tratamento, 49 cadelas e 6 gatas foram submetidas a mastectomia bilateral, 46 cadelas e 7 gatas realizaram mastectomia unilateral, em que 3 destas cadelas tinha sido efectuada anteriormente uma mastectomia regional, 68 cadelas e 5 gatas realizaram apenas nodulectomia e

ainda foram registadas 54 cadelas e 3 gatas que foram sujeitas a OVH como terapia adjuvante ao tratamento. Deste modo, 95 cadelas realizaram um tipo de tratamento radical e as restantes 68 um tratamento conservativo, ao passo que nas gatas o tratamento radical foi registado em 13 animais e o conservativo em 5. Ao efectuar o teste de  $\chi^2$ , não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre o tipo de tratamento realizado e as recidivas observadas (cálculos não apresentados neste trabalho).

### **Sobrevida**

Este parâmetro não foi possível de determinar, uma vez que muitos dos animais morreram de outras causas que não a neoplasia mamária e noutros não se determinou a data da morte pois não se efectuou o acompanhamento clínico desses animais.

### **Recidivas**

Por último, foram registadas 58 recidivas em cadelas, o que equivale a uma percentagem de 36% e 5 nas gatas, ou seja em 26% destas. No entanto, deve ser tido em conta que muitos animais podem ter sofrido recidivas que não foram registadas devido à falta de acompanhamento clínico posterior desses mesmos animais.

## IV. Discussão

### Caracterização da população

Foi observado neste trabalho uma percentagem de 90% de cadelas com neoplasias mamárias em relação aos 10% de gatas afectadas por esta patologia, o que seria de esperar uma vez que este tipo de tumor é o mais comum em cadelas e o terceiro mais frequente nas gatas (Misdorp, 2002; Munson e Moresco, 2007). Desta forma, as cadelas têm uma maior prevalência de aparecimento tumores mamários em relação às gatas, sendo que 105 em cada 100.000 cadelas se encontram em risco de desenvolvimento de neoplasias mamárias, ao passo que apenas 25,4 em cada 100.000 gatas apresentam esse mesmo risco (Munson e Moresco, 2007; Quaresma, 2008). Além disso, foi observado um cão macho com diagnóstico de neoplasia mamária, o que equivale a uma percentagem de 0,6%, e nenhum gato macho foi registado. De facto os machos de ambas espécies também são afectados por esta patologia, mas numa proporção bastante inferior em relação às fêmeas, sendo cerca de 1% nos cães e de 1% a 5% nos gatos (MacEwen e Withrow, 1996; Skorupski *et al.*, 2005; Todorova, 2006).

### Raça do animal

Misdorp, em 2002 refere as raças puras caninas como mais susceptíveis ao aparecimento de neoplasias mamárias, em relação àquelas sem raça determinada. De facto, este trabalho sugere isso mesmo, uma vez que 51,5% das estudadas eram de raça pura e 48,5% de raça indeterminada, apesar de esta diferença de percentagens não ser estatisticamente significativa. Por sua vez, nas cadelas a maior percentagem de animais com neoplasia mamária foi verificada na raça Caniche, já referida por alguns autores como apresentando predisposição para desenvolver esta patologia (Lana *et al.*, 2007). Por conseguinte, a raça Boxer teve uma representação significativa neste estudo (5,9%), o que vai de encontro com o estudo de Egenvall e colaboradores, em 2005, que apontam esta raça como possuindo um alto risco de desenvolvimento desta neoplasia. No entanto é de ter em conta que a variação da predisposição racial poderá estar relacionada com as diferenças na popularidade das diferentes raças em diferentes localizações geográficas e com o tipo de estudo realizado (Egenvall *et al.*, 2005; Dhaygude, 2006). Quanto aos gatos apenas 4 eram de raça pura, nomeadamente da raça Siamês. Apesar dos poucos exemplares, isto vai de encontro com os estudos que sugerem uma maior taxa de incidência na raça Siamês, estando ainda descrito que esta raça apresenta o dobro da

probabilidade de desenvolver neoplasias mamárias em relação às restantes (Misdorp, 2002; Rutteman e Kirpensteijn, 2003).

### **Peso do animal**

Vários estudos revelam que a obesidade aumenta o risco de aparecimento de tumores mamários (Misdorp, 2002). No entanto, neste estudo apenas 38% dos animais apresentavam excesso de peso, o que poderá dever-se ao facto desta determinação ter sido efectuada apenas nos animais de raça pura e cujos pesos eram conhecidos, não havendo informação relativa à classe de peso dos animais de raça indeterminada.

### **Idade do animal**

No que diz respeito à idade, todos os animais em estudo eram de meia-idade e idosos, não se tendo registado nenhuma neoplasia mamária em animais jovens. Estes resultados vão de encontro com a generalidade dos estudos, onde as neoplasias mamárias se verificam maioritariamente em cadelas e gatas de meia-idade a idosas (Rutteman e Kirpensteijn, 2003; Moore, 2006). A idade média de manifestação neoplásica, nas cadelas, situa-se entre os 10 e os 11 anos, ao passo que nas gatas se encontra entre os 10 e os 12 anos (Rutteman e Kirpensteijn, 2003; Lana *et al.*, 2007). Desta forma, os resultados obtidos neste estudo em relação à idade não divergiram muito dos encontrados na bibliografia utilizada, em ambas as espécies.

### **Localização do tumor**

No que diz respeito à cadeia mamária afectada, Lana e colaboradores, num estudo conduzido em 2007, referem que não existe qualquer predisposição quanto às cadeias mamárias afectadas nos processos tumorais de ambas as espécies. No entanto, nas cadelas foi observado que a maioria dos animais apresentava tumores em apenas uma cadeia mamária (72%), com maior frequência na cadeia esquerda. Da mesma forma, também nas gatas foi registado um maior número de casos com afecção unilateral (67%), apesar do escasso número de casos com registo da localização da lesão. Nas cadelas, o último par glandular foi o mais afectado, correspondendo a uma frequência relativa de 30,1%. Estes resultados estão de acordo com o estudo de Moulton (1990), onde se observou que a M5 foi a mama mais afectada por esta doença. Por sua vez, a ocorrência de tumores na M4 foi também elevada (27,2%) e nas restantes mamas registou-se uma frequência menor. Assim, os resultados registados neste estudo são

semelhantes aos encontrados na bibliografia, sendo que nas cadelas a frequência de tumores mamários aumenta das glândulas craniais para as caudais, alcançando uma percentagem de 60% a 70% nas mamas abdominais caudais e inguinais (Rutteman *et al.*, 2001; Misdorp, 2002). No caso das gatas, o registo da localização do tumor apenas foi efectuado em 7 animais, não permitindo, desta forma uma avaliação precisa sobre esta característica. Porém, é de salientar que em 4 destes animais o tumor localizava-se em M4 (57,1%), indo de encontro com o estudo de Travassos, realizado em 2004, que apontou o quarto par mamário como aquele que apresentou maior incidência de tumores mamários.

### **Estado reprodutivo do animal**

Em cadelas, se a OVH for realizada antes do primeiro ciclo éstrico, a incidência de tumores mamários é de 0,05%, se for entre o primeiro e o segundoaios a probabilidade de aparecimento destas neoplasias aumenta para 8% e após o segundo cio para 26% (Schneider *et al.*, 1969; Misdorp, 2002; Rutteman e Kirpensteijn, 2003). Assim, verificou-se que de entre as cadelas que foram submetidas a OVH antes do aparecimento do tumor, nenhuma o tenha sido antes do primeiro cio, apenas uma (2,2%) entre os primeiro e segundoaios e 44 depois do segundo cio (97,8%). As restantes 123 cadelas ou nunca foram esterilizadas ou apenas o foram durante o tratamento da neoplasia. No caso das gatas, Overley e colaboradores, num estudo efectuado em 2005, observaram que as gatas esterilizadas antes dos primeiros 6 meses de vida, apresentaram uma probabilidade de 9% desenvolvimento de tumores de mama, ao passo que naquelas sujeitas a OVH previamente ao ano de idade mas após os 6 meses, a incidência aumentava para 14%. Neste estudo, dentro das gatas cujo aparecimento do tumor foi posterior à OVH, 90,9% (n=10) foram esterilizadas depois do segundo cio, 9,1% (n=1) entre os primeiro e segundoaios e nenhuma antes do primeiro cio. As restantes 8 gatas ou nunca foram sujeitas a OVH ou foram apenas durante o tratamento. Por sua vez, neste estudo observou-se que a maioria das cadelas e todas as gatas não tiveram nenhuma gestação durante a sua vida. De facto, a gestação, o número de ninhadas e de crias, assim como o seu tamanho, não representam factores de risco para o aparecimento de tumores mamários (Zatloukal *et al.*, 2005).

### **Tamanho do tumor**

Um tamanho tumoral igual ou superior a 3 cm ou 2 cm nos cães e nos gatos, respectivamente, está associado a um pior prognóstico do que quando as neoplasias apresentam

uma menor dimensão (Bergman, 2007). Assim, neste trabalho 24% das cadelas e 57% das gatas possuem um tamanho tumoral de grandes dimensões. No entanto, nas cadelas apenas 27% das neoplasias malignas apresentam grande tamanho, ao passo que 73% são de pequeno diâmetro. Por outro lado, dentro dos tumores benignos, 77% são de pequeno tamanho e somente 23% possuem grande diâmetro. No caso dos gatos, 47% das neoplasias malignas apresentam grande tamanho e 53% um pequeno diâmetro, e nos benignos 100% eram de grande dimensão, isto porque apenas foi registada um tumor benigno cujo tamanho era conhecido. Desta forma, comparando o tamanho tumoral com a presença de metastização, que também é um factor associado a um mau prognóstico (Queiroga e Lopes, 2002), 70,6% dos animais que apresentaram metastização possuíam um tumor de pequeno tamanho e apenas 29,4% apresentaram uma neoplasia de grandes dimensões. Nos gatos apenas foi detectado um animal com metástases e a neoplasia era de pequeno tamanho. Assim sendo, com estes dados não se conseguiu estabelecer a relação entre o grande diâmetro tumoral e um pior prognóstico.

### **Metastização regional e à distância**

Os carcinomas mamários metastizam mais frequentemente nos linfonodos regionais, e de seguida no pulmão. Outros locais como o cérebro, o fígado ou o osso são menos frequentes em medicina veterinária quando comparados com a medicina humana (Lana *et al.*, 2007). Também neste estudo, os linfonodos foram os mais afectados pela metastização, tendo ocorrido em 10 cadelas e numa gata. Seguidamente, o pulmão foi o segundo local mais afectado, apesar de esta metastização ter sido registada posteriormente ao diagnóstico do tumor, uma vez que é protocolo do referido hospital não realizar qualquer tipo de intervenção cirúrgica em animais que apresentam metastização pulmonar. Ou seja, na presença de um nódulo mamário, são realizadas radiografias pulmonares, e no caso de metastização, não é efectuado o diagnóstico histopatológico do nódulo, facto que subestima neste trabalho a presença de metastização pulmonar em doentes com tumor mamário, uma vez que só foram avaliados animais com diagnóstico de tumor, displasia ou hiperplasia mamária. Além disso, a falta de acompanhamento clínico de muitos dos animais avaliados neste estudo, também contribui para a falta de detecção de metástases que apenas seriam reveladas numa fase posterior.

**Número de tumores**

No que diz respeito ao número de tumores, 52% das cadelas apresentaram neoplasias mamárias múltiplas, estando de acordo com os estudos de Bergman, em 2007, e de Sorenmo e colaboradores, em 2010, que referem que 50% a 70% dos animais apresentam neoplasias mamárias múltiplas. Pelo contrário, nas gatas foi observado um maior número de animais que apresentavam tumores únicos (56%), não sendo este um resultado coerente com a bibliografia utilizada. Além disso, deve ter-se em conta que na presença de tumores múltiplos poderá ter ocorrido uma disseminação metastática a partir do tumor primário por via linfática ou hematogénica (Misdorp, 2002).

**Classificação histopatológica do tumor**

Quanto à classificação histopatológica dos tumores, cerca de 50% em cadelas e 90% em gatas são do tipo maligno (Misdorp *et al.*, 1999; Bergman, 2007). No caso das gatas, esta frequência é semelhante à observada neste estudo, no entanto nas cadelas, as neoplasias malignas apresentaram uma maior representação (65,6%). Tal facto foi também constatado nos estudos de Misdorp, levado a cabo em 2002 e de Rutteman e Kirpensteijn, efectuado em 2003, e pode dever-se à falta de sensibilização dos proprietários em encaminharem os seus animais à consulta médico veterinária aquando da presença de nódulos de pequena dimensão. Além disso, nem todos estão dispostos à remoção cirúrgica desses mesmos nódulos de forma a se proceder à sua análise histopatológica. Por sua vez, neste estudo verificou-se que os tumores benignos ocorreram numa média de idades mais precoce em relação aos malignos, em ambas espécies. Estes resultados estão de acordo com a bibliografia utilizada, já que tanto em gatas como em cadelas mais jovens são mais frequentemente observados tumores benignos, contudo vários autores defendem que os animais que apresentam este tipo de tumores apresentam um maior risco de desenvolver neoplasias malignas (Misdorp *et al.*, 1991; Rutteman e Kirpensteijn, 2003; Emerson, 2007). Por sua vez, Misdorp e colaboradores, num estudo levado a cabo em 1999, referem o carcinoma simples como o tipo histológico mais frequente em cadelas, estando de acordo com o observado neste estudo. Foi também detectada uma elevada frequência de carcinomas complexos, tendo os restantes tipos sido encontrados mais raramente. No caso das gatas, o tumor mais frequentemente registado foi o carcinoma tubulopapilar, o que corrobora com o estudo de Lana e colaboradores, realizado em 2007, que descreve este tipo de tumor como o mais comum na espécie felina.

**Outros**

É importante referir que, além da pequena dimensão da amostra disponível para estudo, outros factores condicionantes foram os problemas de uniformidade e escassez de critérios na recolha e armazenamento de informação clínica, na base de dados consultada, assim como o não acompanhamento clínico de muitos dos animais da amostra populacional. Isto impediu que fossem relacionadas várias características pelo teste do  $\chi^2$  e quando possível de relacionar não tivessem sido obtidas análises estatisticamente significativas.

### V. Conclusões

Nas condições deste trabalho, e tendo em conta as limitações da amostra podem elencar-se as seguintes conclusões:

Neste estudo, as neoplasias mamárias foram mais frequentemente observadas em cadelas do que em gatas, no entanto um maior número de tumores malignos foram registados na gata, espécie onde esta doença tende a ser mais agressiva.

Parecem existir raças com uma maior susceptibilidade de aparecimento deste tipo de tumores, como a Caniche ou a Siamês, mas este facto carece de confirmação, pois pode dever-se à popularidade das diferentes raças em diferentes regiões.

Os animais mais velhos foram mais frequentemente afectados por esta doença em ambas as espécies, sendo que nos animais mais jovens foram mais comuns os tumores benignos.

Tanto em cadelas como em gatas, o último par glandular foi onde se encontrou mais frequentemente a neoplasia mamária.

Na presença de um tumor mamário devem ser realizadas radiografias torácicas, para detecção de metástases, já que o pulmão foi o local mais frequente de metastização à distância destas neoplasias.

O incentivo à ovariectomia precoce das fêmeas de ambas espécies e a sensibilização e elucidação dos proprietários quanto a esta doença são essenciais e indispensáveis para uma diminuição da incidência e a obtenção de um melhor prognóstico nos casos diagnosticados.

**VI. Bibliografia**

Adak A. Immunopathological study of canine mammary tumors. Dissertação de mestrado, Maharashtra Animal and Fishery Sciences University. 2005.

Barone R. Esplanchnologie II. In: Barone R, eds. Anatomie Comparée des Mammifères Domestiques. 2ª ed. Paris, France: Vigot. 1999:449-500

Bergman PJ. Mammary gland tumors. In: Latin American Veterinary Conference. 2007. Acedido em Mar. 6, 2012 from <http://www.ivis.org/proceedings/lavc/2007/bergman2.pdf>

Cassali GD. Patologia da glândula mamária. In: Nascimento EF, Santos RL, eds. Patologia da reprodução dos animais domésticos. 2ª ed. Rio de Janeiro, Brasil: Guanabara Koogan. 2003:119-133.

Cassali GD. Perspectives for diagnosis, prognosis and treatment of mammary neoplasms in dogs. 2009. In: 34th World Small Animal Veterinary Congress WSAVA. Acedido em Mar. 4, 2012 from <http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2009/lecture30/29.pdf?LA=1>

Cassali GD, Lavalle GE, De Nardi AB, Ferreira E, Bertagnolli AC, Estrela-Lima A, Alessi, AC, Daleck CR, Salgado BS, Fernandes CG, Sobral RA, Amorim RL, Gamba CO, Damasceno KA, Auler PA, Magalhães GM, Silva JO, Raposo JB, Ferreira AM, Oliveira LO, Malm C, Zuccari DA, Tanaka NM, Ribeiro LR, Campos LC, Souza CM, Leite JS, Soares LM, Cavalcanti MF, Fonteles ZG, Schuc, ID, Paniago J, Oliveira TS, Terra EM, Castanheira TL, Felix AO, Carvalho GD, Guim TN, Guim TN, Garrido E, Fernandes SC, Maia FC, Dagli ML, Rocha NS, Fukumasu H, Grandi F, Machado JP, Silva SM, Bezerril JE, Frehse MS, Paes de Almeida EC, Campos CB. Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*. 2011;4:153-180.

Chu P, Liao AT, Liu C. Interobserver variation in the morphopathological diagnosis of canine mammary gland tumor among veterinary pathologists. *International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*. 2011;9:388-391.

Chuammitri P, Gooding LM, Watts M, Kisseberth WC, Rush LJ. Alterations in DNA methylation are a feature of canine cancer. 2006. Acedido em Mar. 4, 2012 from <http://www.ivis.org/proceedings/keystone/2006/sessionB/rush/chapter.asp?la=1>

Clemente M, Pérez-Alenza MD, Illera JC, Peña L. Histologic, immunologic and ultrastructural description of vasculogenic mimicry in canine mammary cancer. *Veterinary Pathology* 2010;47:256-274.

Cohen D, Reif JS, Brodey RS, Keiser H. Epidemiological analysis of the most prevalent sites and types of canine neoplasia observed in a veterinary hospital. *Cancer Research*. 1974;34:2859-2868.

Dhaygude VS. The study of canine mammary tumors with special reference to mutations in p53 tumor suppressor gene by PCR-SSCP. *Dissertação de mestrado, Anand Agricultural University*. 2006.

Dickon RB, Stancel MS. Estrogen Receptor-Mediated Processes in Normal and Cancer Cells. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 1999;8:135-145.

Donnay I, Devleeschower N, Wouters-Ballman P, Leclercq G, Verstegen J. Relationship between receptors for epidermal growth factor and steroid hormones in normal, dysplastic and neoplastic canine mammary tissues. *Research in Veterinary Science*. 1996;60:251-254.

Dore M, Lanthier I, Sirois J. Cyclooxygenase-2 expression in canine mammary tumors. *Veterinary Pathology*. 2003;40:207-212.

Dorn CR, Taylor DON, Schneider R, Hibbard HH, Klauber MR. Survey of animal neoplasms in Alameda and Contra Costa counties California: II Cancer morbidity in dogs and cats from Alameda county. *Journal of the National Cancer Institute*. 1968;40:307-318.

Dhami MA, Tank PH, Karle AS, Vedpathak HS, Bhatia AS. Epidemiology of Canine Mammary Gland Tumours in Gujarat. *Veterinary World*. 2010;3:282-285.

Egenvall A, Bonnett BN, Ohagen P, Olson P, Hedhammar A, von Euler H. Incidence of and survival after mammary tumors in a population of over 80,000 insured female dogs in Sweden from 1995 to 2002. *Preventive Veterinary Medicine*. 2005;69:109-127.

Emerson RW. Basic types of cancer and their biological behavior. In: Villalobos A, Kaplan L, eds. *Canine and Feline Geriatric Oncology: Honoring the Human-Animal Bond*. 1<sup>a</sup> ed. Oxford, United Kingdom: Blackwell Publishing. 2007:89-102.

Frye FL, Dom CR, Taylor D, Hibbard HH, Klauber MR. Characteristics of canine mammary gland tumor cases. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 1967;3:1-12.

Fonseca CS, Daleck CR. . Neoplasias mamárias em cadelas: influência hormonal e efeito da ovariectomia como terapia adjuvante. *Ciência Rural*. 2000; 30:731-735.

Fossum TW, Hedlund CS, Hulse DA, Johnson AL, Seim HB, Willard MD, Carroll GL. Cirugía de los sistemas reproductivos e genital. In: Cirugía en pequeños animales. 3ª ed. Buenos Aires, Argentina: Editorial Inter-Médica. 1999:583-588.

Garderen EV, Wit M, Voorhout WF, Rutteman GR, Mol JA, Nederbragt H, Misdorp W. Expression of growth hormone in canine mammary tissue and mammary tumors: evidence for a potential autocrine/paracrine stimulatory loop. *American Journal of Pathology*. 1997;150:1037-1047.

Geraldes M, Gartner F, Schmitt F. Immunohistochemical study of hormonal receptors and cell proliferation in normal canine mammary glands and spontaneous mammary tumours. *Veterinary Record*. 2000; 146:403-406.

Gobello C, Corrada Y. Canine Mammary Tumors: An Endocrine Clinical Approach. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*. 2001;23:705-710.

Goldschmidt M, Peña L, Rasotto R, Zappulli V. Classification and Grading of Canine Mammary Tumors. *Veterinary Pathology*. 2011;48:117-131.

Haga S, Nakayama M, Tatsumi K, Maeda M, Imai S, Umesako S, Yamamoto H, Hilgers J, Sarkar NH. Overexpression of the p53 gene product in canine mammary tumors. *Oncology Reports*. 2001;8:1215-1219.

Heller DA, Clifford CA, Goldschmidt MH, Holt DE, Shofer FS, Smith A, Sorenmo KU. Cyclooxygenase-2 Expression is Associated with Histologic Tumor Type in Canine Mammary Carcinoma. *Veterinary Pathology*. 2005;42:776-780.

Itoh T, Uchida K, Ishikawa K, Kushima K, Kushima E, Tamada H, Moritake T, Nakao H, Shii H. Clinicopathological Survey of 101 Canine Mammary Gland Tumors: Differences between Small-Breed Dogs and Others. *Journal of Veterinary Medical Science*. 2005;67:345-347.

Karayannopoulou M, Kaldrymidou E, Constantinidis TC, Dissiris A. Histological Grading and Prognosis in Dogs with Mammary Carcinomas: Application of a Human Grading Method. *Journal of Comparative Pathology*. 2005;133:246-252.

Kitchell BE. Advances in feline oncology. In: World Small Animal Veterinary Association. 2008. Acedido em Mar. 6, 2012 from <http://felinelymphoma.org/docs/pdf/AdvancesInFelineOncology.pdf>

Kitchell BE, Dervisis NG. Pathophysiology and tumor cell Growth. In: Henry CJ, Higginbotham, eds. Cancer management in small animal practice. 1ª ed. Missouri, E.U.A.: Saunders, Elsevier. 2010:275-282.

Knapp DW, Waters DJ, Schmidt BR. Tumores do sistema urogenital e das glândulas mamárias. In: Knapp DW, Waters DJ, Schmidt BR, eds. Tratado de Medicina Interna Veterinária – Doenças do cão e do gato. 5ª ed. Rio de Janeiro, Brasil: Guanabara Koogan. 2004:577.

Kumar P, Pawaiya RVS, Madhu BP. Multiple mammary tumours in a bitch: analysis of mitotic index, AgNOR count and c-erbB2 expression status: a case report. *Veterinari Medicina*. 2010;12:631-635.

Kustritz MVR. Determining the optimal age for gonadectomy of dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2007;231:1665-1675.

Lana SE, Rutteman GR, Withrow SJ. Tumors of the Mammary Gland. In: Withrow SJ, Vail DM, eds. *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 4º ed. Missouri, E.U.A.: Saunders Elsevier, 2007:619-635.

Liu CH, Chang SH, Narko K, Trifan OC, Wu MT, Smith E, Haudenschild C, Lane TF, Hla T. Overexpression of cyclooxygenase-2 is sufficient to induce tumorigenesis in transgenic mice. *Journal of Biological Chemistry*. 2001;276:18563-18569.

Lloyd RD, Bruenger FW, Taylor GN, Miller SC. Search for a genetic link for mammary cancer in a beagle colony. *In Vivo*. 2005;19:723-727.

MacVean DW, Monlux AW, Anderson PS, Silberg SL, Roszel JF. Frequency of Canine and Feline Tumors in a Defined Population. *Veterinary Pathology*. 1978;15:700-715.

MacEwen EG, Withrow SJ. Tumors of the mammary glands. In: MacEwen EG, Withrow SJ, eds. *Small Animal Clinical Oncology*. 2ª ed. Philadelphia, E.U.A.: Saunders. 1996:356-372.

Madewell BR, Theilen GH. Tumours of the mammary gland. *Veterinary Cancer Medicine*. 1987;12:327-341.

Marinelli L, Gabai G, Wolfswinkel J, Mol JA. Mammary steroid metabolizing enzymes in relation to hyper plastic and tumor genesis in the dogs. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2004; 92:167-173.

Martín de las Mulas J, Millán Y, Dios R. A Prospective Analysis of immunohistochemically determined estrogen receptor  $\alpha$  and progesterone receptor expression and host and tumor factors as predictors of disease-free period in mammary tumors of the dog. *Veterinary Pathology*. 2005;42:200-212.

Millanta F, Calandrella M, Bari G, Vannozzi I, Poli A. Comparison of steroid receptor expression in normal, dysplastic, and neoplastic canine and feline tissues. *Research in Veterinary Science*. 2005;79:225-232.

Millanta F, Citi S, Della Santa D, Porciani M, Poli A. COX-2 expression in canine and feline invasive mammary carcinomas: correlation with clinicopathological features and prognostic molecular markers. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2006;98:115-120.

Misdorp W, Weijer K. Animal model of human disease: breast cancer. *American Journal of Pathology*. 1980;98:573-576.

Misdorp W, Romijn A, Hart AA. Feline mammary tumors: a case-control study of hormonal factors. *Anticancer Research*. 1991;11:1793-1797.

Misdorp W, Else RW, Hellmén E, Lipscomb E. Definitions and explanatory notes. *Who Histological Classification of Mammary Tumors of the Dog and Cat*. Armed Forces Institute of Pathology. 1999;3:18-27.

Misdorp W. Tumors of the mammary gland. In: Meuten DJ, eds. *Tumors in domestic animal*. 4<sup>a</sup> ed. Iowa, E.U.A.: Iowa State Press. 2002:575-606.

Moe L. Population-based incidence of mammary tumours in some dog breeds. *Journal of Reproduction and Fertility Supplement*. 2001;57:439-443.

Moore A. Advances in the treatment of mammary neoplasia. In: *World Congress WSAVA/FECAVA/CSAVA*. 2006:562-565.

Morales,L.,Neven,P and Paridaens,R. Choosing between an aromatase inhibitor and tamoxifen in the adjuvant setting. *Current Opinion in Oncology*. 2005;17:559-565.

Moulton JE. Tumors of the mammary gland. In: Moulton JE, eds. *Tumours in Domestic Animals*. 4<sup>a</sup> ed. Los Angeles, E.U.A.: University of California Press. 1990:518-552

Munson L, Moresco A. Comparative Pathology of Mammary Gland Cancers in Domestic and Wild Animals. *Breast Disease*. 2007;28:7-21.

Novosad CA. Principles of Treatment for Mammary Gland Tumors. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*. 2003;18:107-109.

O'Keefe D. Tumors of the genital system and mammary glands. In: Ettinger SJ, eds. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 3<sup>a</sup> ed. Philadelphia, E.U.A.: Saunders. 1995:1699-1704.

Overley B, Shofer FS, Goldschmidt MH, Sherer D, Sorenmo KU. Association between ovariectomy and feline mammary carcinoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2005;19:560-563.

Pérez-Alenza MD. Influencia de la nutrición, alteraciones genéticas y aspectos clínicos en los tumores mamarios caninos. *Dissertação de Doutorado*. Universidade Complutense de Madrid. 1994.

Pérez-Alenza MD, Rutteman GR, Peña L, Beynen AC, Cuesta P. Relation between habitual diet and canine mammary tumors in a case-control study. *Journal Veterinary Internal Medicine*. 1998;12:132-139.

Pérez-Alenza MD, Peña L, del Castillo N, Nieto AI. Factors influencing the incidence and prognosis of canine mammary tumours. *Journal of Small Animal Practice*. 2000;41:287-291.

Pérez-Alenza MD, Tabanera E, Peña L. Inflammatory mammary carcinoma in dogs: 33 cases (1995-1999). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2001;219:1110-1114.

Pires MA, Travassos FS, Pires I. Neoplasias em canídeos – Um estudo descritivo de 6 anos. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*. 2003;98:111-118.

Quaresma AM. Canine mammary tumours: new insights into prognosis and molecular classification. *Dissertação de doutoramento*. Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro. 2008.

Queiroga F, Lopes C. Tumores mamários caninos, pesquisa de novos factores de prognóstico. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*. 2002;97:119-127.

Queiroga, F. Tumores Mamários da Cadela Estudo de Factores Biológicos (Ciclooxigenases 1 e 2; Prolactina; Hormona do Crescimento; Factor I de Crescimento Tipo Insulina) e da sua Implicação Clínica e Prognóstica. *Dissertação de doutoramento*. Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro. 2005a.

Queiroga FL, Pérez-Alenza MD, Silvan G, Peña L, Lopes C, Illera JC. Cox-2 Levels in Canine Mammary Tumors, Including Inflammatory Mammary Carcinoma: Clinicopathological Features and Prognostic Significance. *Anticancer Research*. 2005b;25:4269-4276.

Queiroga FL, Pérez-Alenza MD, Silvan G, Peña L, Lopes C, Illera JC. Role of steroid hormones and prolactin in canine mammary cancer. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2005c; 94:181-187.

Queiroga FL, Alves A, Pires I, Lopes C. Expression of Cox-1 and Cox-2 in Canine Mammary Tumours. *Journal of Comparative Pathology*. 2007;136:177-185.

Queiroga FL, Pérez-Alenza MD, Silvan G, Pena C, Lopes C, Illera JC. Serum and intratumoral GH and IGF-1 levels: prognostic factors in the outcome of canine mammary cancer. *Research in Veterinary Science*. 2010;3:396-403.

Rekha MT. Pathology of Canine Mammary Tumours and Usefulness of AgNOR in Differentiating Benign and Malignant Canine Mammary Tumours. *Dissertação de Mestrado*. Anand Agricultural University. 2007.

Rassnick KM. How I treat canine mammary gland tumors. In: *Proceedings of the North American Veterinary Conference*. 2005:666-667.

Rassnick KM. 10 common questions from oncology clients. In: *Proceedings of the World Small Animal Veterinary Association*. 2007. Acedido em Mar. 4, 2012 from <http://www.dcavm.org/oncology5.pdf>

Rodney L, Page MS. Prognostic factors for canine and feline mammary cancer. In: *Proceedings of the Atlantic Coast Veterinary Conference*. 2001. Acedido em Mar. 4, 2012 from <http://www.vin.com/VINDBPub/SearchPB/Proceedings/PR05000/PR00393.htm>

Rutteman GR, Blankenstein MA, Minke J, Misdorp W. Steroid receptors in mammary tumours of the cat. *Acta Endocrinologica*. 1991;1:32-37.

Rutteman GR, Misdorp W. Hormonal background of canine and feline mammary tumours. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1993;47:483-487.

Rutteman GR. Mammary tumors in the dog. In: Bonagura JD, Abbott JA, Abrams KL, eds. *Kirk's Current Veterinary Therapy XII: Small Animal Practice*. 12<sup>a</sup> ed. Philadelphia, E.U.A.: Saunders. 1995:518-522.

Rutteman GR, Withrow SJ, MacEwen EG. Tumors of the mammary gland. In: Withrow SJ, MacEwen EG, eds. *Small Animal Clinical Oncology*. 3<sup>a</sup> ed. Philadelphia, E.U.A.: Saunders. 2001:455-477.

Rutteman GR, Kirpensteijn J. Tumours of mammary glands. In: Lascelles D, Dobson J, eds. *Manual of Canine and Feline Oncology*. 2<sup>o</sup> ed. Gloucester, U.K.: British Small Animal Veterinary Association, 2003:234-242.

Sassi F, Benazzi C, Castellani G, Sarli G. Molecular-based tumour subtypes of canine mammary carcinomas assessed by immunohistochemistry. *BioMed Central Veterinary Research*. 2010;6:1-9.

Sayasith K, Sirois J, Doré M. Molecular Characterization of Feline COX-2 and Expression in Feline Mammary Carcinomas. *Veterinary Pathology*. 2009;46:423-429.

Schafer KA, Kelly G, Schrader R, Griffith WC, Muggenburg BA, Tierney LA, Lechner JF, Janovitz EB, Hahn FF. A canine model of familial mammary gland neoplasia. *Veterinary Pathology*. 1998;35:168-177.

Schneider R, Dorn CR, Taylor DO. Factors influencing canine mammary cancer development and postsurgical survival. *Journal of the National Cancer Institute*. 1969;43:1249-1261.

Sellon RK. Paraneoplastic syndromes in small animal medicine. *European Veterinary Conference Voorjaarsdagen*. 2008;1:133-134.

Selmi AL, de Nardi AB, Daleck CR, Amorim RL, Rodaski S, Piekarcz CH, Magalhães C. Caspase-3 expression at mammary neoplasia of dogs. In: *World Small Animal Veterinary Association Congress*. 2007:374-374.

Skorupski KA, Overley B, Shofer FS, Goldschmidt MH, Sorenmo KU. Clinical characteristics of mammary carcinoma in male cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2005;19:52-55.

Sontas BH, Ozyogurtcu H, Gurel A, Ekicia H. Evaluation of clinical and pathological characteristics of 155 canines with mammary tumours: a retrospective study. *Archivos de Medicina Veterinaria*. 2009;41:53-59.

Sorenmo KU, Shofer FS, Goldschmidt MH. Effect of spaying and timing of spaying on survival of dogs with mammary carcinoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2000;14:266-270.

Sorenmo KU. Canine mammary gland tumors. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 2003;33:573-596.

Sorenmo KU, Kristiansen VM, Cofone MA, Shofer FS, Breen AM, Langeland M, Mongil CM, Grondahl AM, Teige J, Goldschmidt MH. Canine mammary gland tumours; a histological continuum from benign to malignant; clinical and histopathological evidence. *Veterinary and Comparative Oncology*. 2009;7:162-172.

Sorenmo KU, Rasotto R, Zappulli V, Goldschmidt MH. Development, Anatomy, Histology, Lymphatic Drainage, Clinical Features, and Cell Differentiation Markers of Canine Mammary Gland Neoplasms. *Veterinary Pathology*. 2010;48:85-97.

Sousa RP. A expressão da COX-2 em patologias da glândula mamária da gata. *Dissertação de Mestrado*. Universidade de Aveiro. 2010.

Stovring M, Moe L, Glatte E. A population-based case-control study of canine mammary tumours and clinical use of medroxyprogesterone acetate. *Acta Pathologica*. 1997;105:590-596.

Stratmann N, Failing K, Richter A, Wehrend A. Mammary tumor recurrence in bitches after regional mastectomy. *Veterinary Surgery*. 2008;37:82-86.

Szabo S, Haislip AM, Garry RF. Of Mice, cat, and men: is human breast cancer a zoonosis? *Microscopy Research and Technique*. 2005;68:197-208.

Taketo MM. Cyclooxygenase-2 inhibitors in tumorigenesis (part I). *Journal of the National Cancer Institute*. 1998;90:1529-1536.

Todorova I, Simeonova G, Simeonov R, Dinev D. efficacy and toxicity of Doxorubicin and Cyclophosphamide chemotherapy in dogs with spontaneous mammary tumours. *Trakia Journal of Sciences*. 2005;3:51-58.

Todorova I. Prevalence and etiology of the most common malignant tumours in dogs and cats. *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine*. 2006;9:85-98.

Travassos F. Lesões mamárias felinas: contributo para a sua caracterização biopatológica. Dissertação de doutoramento. Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro. 2004.

Tyler J. Exame clínico das glândulas mamárias. In: Ottom R, Mayhew IG, Houston DM, eds. *Exame Clínico e Diagnóstico em Veterinária*. 1ª ed. Rio de Janeiro, Brasil: Guanabara Koogans 2000:575-577.

Verstegen J, Onclin K. Etiopathogeny, classification and prognosis of mammary tumors in the canine and feline species. In: *Proceedings of the Annual Conference of the Society for Theriogenology*. 2003:230-238.

VSSO. Veterinary Society of Surgical Oncology: Canine mammary tumors. Acedido em Mar. 7, 2012 from [http://www.vssso.org/Mammary\\_Tumors\\_-\\_Canine.html](http://www.vssso.org/Mammary_Tumors_-_Canine.html). 2008.

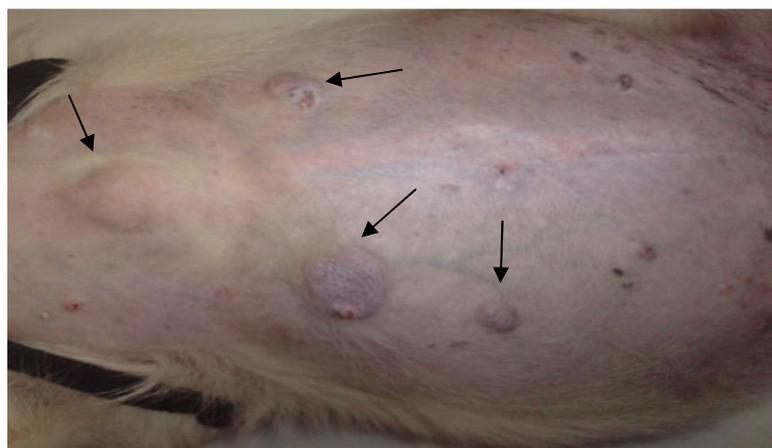
Weinberg RA. Tumor suppressor genes. *Science Magazine*. 1991;254:1138-1146.

Withrow SJ. Biopsy Principles. In: Withrow SJ, Vail DM, eds. *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 4º ed. Missouri, E.U.A: Saunders Elsevier, 2007:147-153.

Zatloukal J, Lorenzová J, Tichý F, Necas A, Kecová H, Kohout P. Breed and Age as Risk Factors for Canine Mammary Tumours. *Acta Veterinaria*. 2005;74:103-109.

Zuccari DA, Castro R, Gavioli AF, Mancini UM, Frade CS, Leone C. Immunohistochemical and molecular analysis of caveolin-1 expression in canine mammary tumor. *Genetics and Molecular Research*. 2012;11:153-165.

**VII. Anexos**



**Figura 10** - Animal com presença de vários nódulos mamários (setas).



**Figura 11** - Animal com presença de um único nódulo mamário.



**Figura 12** - Animal com presença de nódulo com inflamação.



**Figura 13** - Parte de cadeia mamária, após mastectomia unilateral.



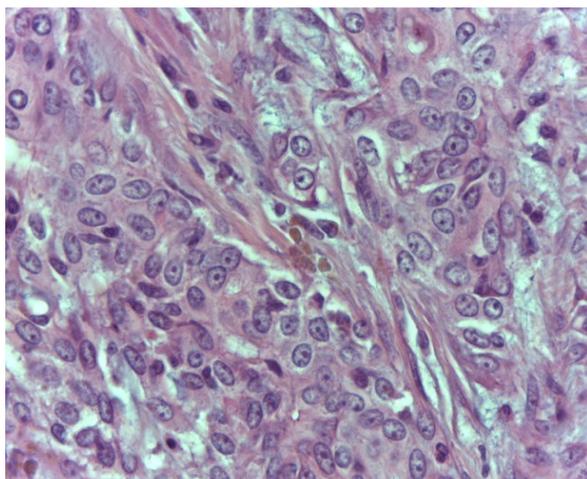
**Figura 14** - Nódulo após remoção, com grande tamanho e ulceração (Gentilmente cedida pelo HV Póvoa).



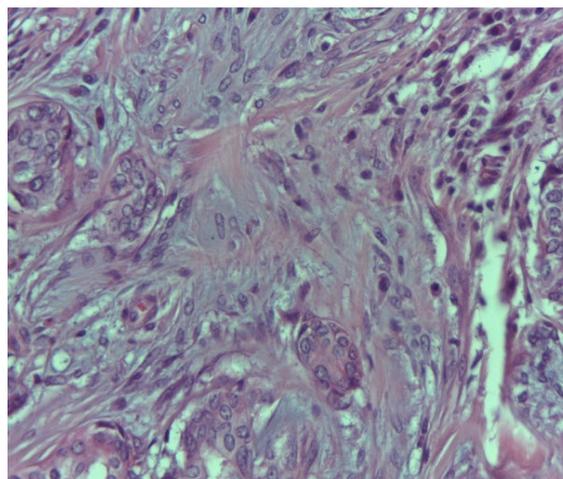
**Figura 15** - Recipiente contendo um nódulo mamário, para envio para o laboratório de histopatologia.



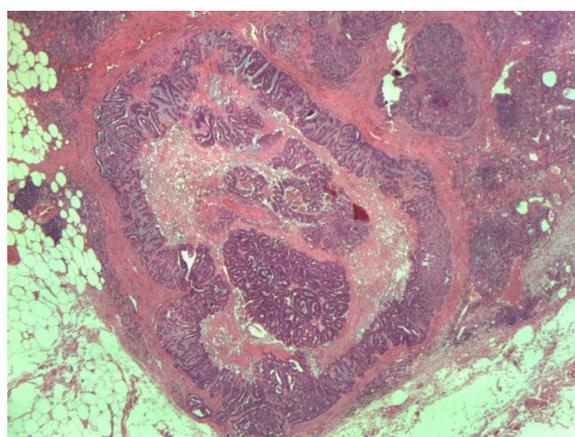
**Figura 16** - Recipiente contendo um nódulo mamário, para envio para o laboratório de histopatologia.



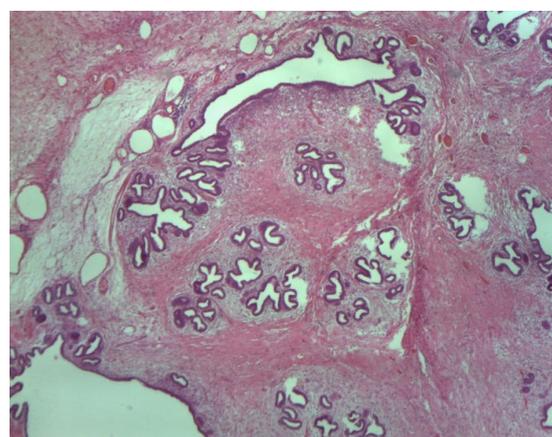
**Figura 17** - Adenoma simples. HE 40x (Gentilmente cedida pelo Lab. Anat. Pat. ICBAS).



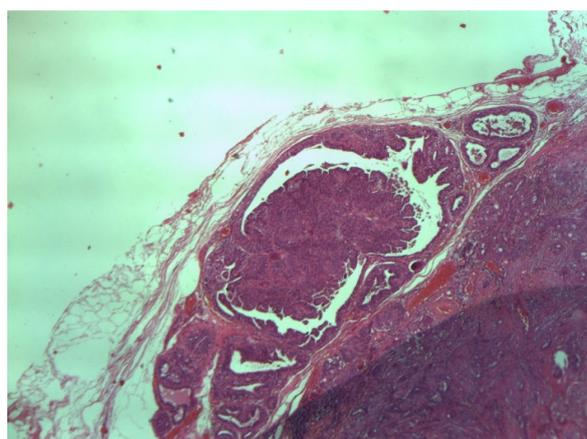
**Figura 18** - Adenoma complexo. HE 20x (Gentilmente cedida pelo Lab. Anat. Pat. ICBAS).



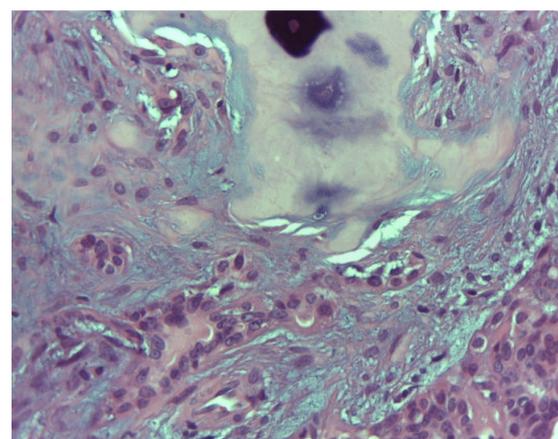
**Figura 19** - Carcinoma tubulopapilar. HE 20x (Gentilmente cedida pelo Lab. Anat. Pat. ICBAS).



**Figura 20** - Fibroadenoma. HE 10x (Gentilmente cedida pelo Lab. Anat. Pat. ICBAS).



**Figura 21** - Papiloma intraductal. HE 10x (Gentilmente cedida pelo Lab. Anat. Pat. ICBAS).



**Figura 22** - Tumor misto benigno. HE 40x (Gentilmente cedida pelo Lab. Anat. Pat. ICBAS).