

INÊS COSTA DE SOUSA

***AVALIAÇÃO DA RESPOSTA À TERAPÊUTICA
CITOTÓXICA EM TUMORES MAMÁRIOS EM
GATAS***

Orientadora: Doutora Margarida Alves

Co-orientador: Dr. Joaquim Henriques

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2015

INÊS COSTA DE SOUSA

***AVALIAÇÃO DA RESPOSTA À TERAPÊUTICA
CITOTÓXICA EM TUMORES MAMÁRIOS EM
GATAS***

Dissertação apresentada para a obtenção do
Grau de Mestre em Medicina Veterinária no
curso de Mestrado Integrado em Medicina
Veterinária conferido pela Universidade
Lusófona de Humanidades e Tecnologias.

Juri constituído por:

Doutora Laurentina Pedroso

Doutor Augusto Matos

Doutora Margarida Alves

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2015

Para a minha mãe, que ao longo de 24 anos me tem demonstrado um amor e apoio incondicional. Por me demonstrar todos os dias uma força sobre-humana e me ensinar por exemplo. Para agradecer por tudo o que sou, porque sem o seu esforço, não seria possível.

Obrigada por seres uma mãe fantástica, um pai rigoroso e uma amiga honesta.

Agradecimentos

Em primeiro lugar quero agradecer ao meu co-orientador, o Professor Joaquim Henriques, por todo o apoio ao longo dos últimos 4 anos, por todos os ensinamentos e por continuamente apostar em mim e me proporcionar as melhores oportunidades possíveis. Por me perguntar quais os meus objectivos e me ajudar a realizá-los.

À minha orientadora, a Professora Margarida Alves, minha professora desde o 1º ano de faculdade, que me acompanhou até ao final, pela ajuda e apoio neste que tem sido um percurso sinuoso.

À ULHT-FMV e a todos os seus docentes, pelo seu currículo tão completo que permitiu muita aplicação prática dos conhecimentos, e por me ajudar tornar-me na melhor veterinária que possa ser.

A todo o corpo clínico do Centro Veterinário Berna em Lisboa, onde estagiei, por todo o apoio e ensinamentos ao longo dos últimos 3 anos. Gostaria de agradecer mais especificamente à auxiliar Liliana Sousa, por toda a paciência a discernir as fichas clínicas e também em todos os outros aspectos da vida clínica diária. Ao Dr. Ricardo Felisberto por me ter orientado a nível de estudos mas também nesta dissertação, por me testar todos os dias e me incentivar a ir mais além. À enfermeira veterinária Joana Farinha por ter tido a paciência inicial de me ensinar e me permitir treinar, supervisionada, todos os procedimentos básicos de internamento entre outros, para além de todos os truques práticos que não nos ensinam na faculdade, e que só se aprende com a experiência.

Ao corpo clínico do Hospital Clínic Veterinari da Universitat Autònoma de Barcelona, onde terminei o meu período de estágio, por complementarem o treino que iniciei em Lisboa, por me permitirem a oportunidade de estar presente em diversas discussões diagnósticas, me permitirem acompanhar casos, realizar consultas supervisionadas e controladas, e por todos os ensinamentos fantásticos. Nomeadamente ao Dr. Josep Pastor, por me permitir esta oportunidade única, por me ensinar tão zelosamente e me ajudar com este estudo. Também ao auxiliar Roger Vicent pela enorme paciência ao procurar as inúmeras fichas necessárias e que muitas vezes já não se encontravam no armazém a uso. Não esquecendo o Dr. Albert Lloret, a Dra. Marta Planellas e o Dr. Xavier Roura pela enorme paciência a

explicar os casos mais complicados e garantir que percebia sempre, e por me deixarem acompanhá-los até ao fim, introduzindo uma subida exponencial à minha curva de aprendizagem. Também à residente de medicina interna Rebeca Movilla e a todos os internos que acompanhei. Para além de todos os outros serviços que me permitiram acompanhar os casos.

Ao Dr. João Ribeiro Lima pela ajuda preciosa no tratamento estatístico dos dados.

Aos meus colegas e amigos que me ajudaram ao longo destes 6 anos de curso, que estiveram lá para mim nas minhas fases boas, mas também quando as coisas se complicaram. Por me porem a cabeça no sitio sempre que desesperava e por me permitirem muitos momentos de diversão ao longo deste curso de malucos. Nomeadamente José Henriques, Clarisse Breda, Miguel Varelas, Maria Sampaio, entre outros.

Também aos meus outros amigos, que não partilhando o mesmo curso, sempre me incentivaram e proporcionaram momentos de distração.

Mas principalmente, queria agradecer à minha família, à minha mãe, Isabel Sousa, por tudo. Por me ter educado, por ter sido minha amiga ao mesmo tempo que me mantinha sob regras estritas, por me mostrar que se pode ter uma boa vida, com diversão e responsabilidade. É possível ter tudo. E finalmente por me ter ajudado nestes últimos 6 anos, pelo apoio, pela ajuda, pelo incentivo, e pelas facilidades que me permitiu. Aos meus avós, Maria Mestra Costa e Ernesto Costa, porque sem eles não seria possível ter realizado este curso, por me mostrarem o que é amor incondicional, puro e honesto, por me mostrarem o valor dos laços familiares, por tudo o que sou, por serem as melhores pessoas que conheço e me darem fé na humanidade e em mim própria. À minha irmã, Sofia Sousa, por ser irritantemente fantástica e me obrigar a estar sempre a tentar acompanhar, pela sua eximia ética de trabalho que me faz querer ser sempre melhor, e por nunca desistir de mim.

Ainda aos meus cães, Riven, Kiara, Junior e Nala, por me motivarem, acompanharem e tornarem os meus dias mais divertidos.

Resumo

Os tumores mamários são, frequentemente, observados na prática de medicina veterinária, sendo localmente invasivos e altamente metastáticos. Devido ao seu elevado potencial metastático, os doentes são, regra geral, tratados com quimioterapia adjuvante com base na doxorrubicina, existindo, todavia, poucos dados a comprovar o efeito desta estratégia.

Com o presente trabalho pretendeu-se avaliar se a quimioterapia adjuvante com doxorrubicina ou a quimioterapia adjuvante com doxorrubicina mais um protocolo de resgate melhora a sobrevida de gatas com tumor mamário em comparação com gatas que apenas haviam sido submetidas a cirurgia.

Assim, foram consultados os registos médicos de 82 gatas com neoplasia mamária, entre Janeiro de 2008 e Dezembro de 2013, apresentadas à consulta em dois hospitais de referência diferentes: o Centro Veterinário Berna, em Lisboa, e o Hospital Clínic Veterinari da Universitat Autònoma de Barcelona.

Das 82 gatas observadas, 43 faziam parte do grupo de controlo, 31 foram submetidas a quimioterapia adjuvante com doxorrubicina e sete foram submetidas a um protocolo de resgate. O tempo de sobrevida médio destes grupos foi de 1030, 1238 e 1033 dias, respectivamente, não tendo, estes resultados, sido estatisticamente significativos.

Os valores obtidos não evidenciaram benefícios na quimioterapia adjuvante ou no protocolo de resgate, comparativamente à cirurgia.

Abstract

Mammary gland tumours are often observed in the practice of veterinary clinics, being locally invasive and highly metastatic. Because of its high metastatic potential, patients are often treated with adjuvant doxorubicin-based chemotherapy, although there is little data to evaluate the effect of this strategy.

With the present work, we aimed to assess whether the adjuvant chemotherapy with doxorubicin or adjuvant chemotherapy with doxorubicin and rescue protocol further improves survival in female cats mammary tumors when compared to those who only underwent surgery.

Between January 2008 and December 2013, medical records from 82 female cats with mammary neoplasia, seen at two reference veterinary hospitals – Centro Veterinário Berna, in Lisbon, and Hospital Clínic Veterinari de la Universitat Autònoma de Barcelona – were reviewed.

Of the 82 cats observed, 43 were in the control group, 31 still underwent adjuvant chemotherapy with doxorubicin and seven were further subjected to a rescue protocol. The median survival time of these groups was 1030, 1238 and 1033 days, respectively. However, these results did not show statistical relevance.

The results obtained did not show a benefit in the adjuvant chemotherapy or rescue protocol when compared to surgery.

Abreviaturas e símbolos

A1	Glândula Mamária Abdominal Cranial
A2	Glândula Mamária Abdominal Caudal
AgNORs	Regiões Organizadoras Nucleolares Argirofílicas, do inglês “Argyrophilic Nucleolar Organiser Region”
Akt	Protein kinase B
Cdk	Quinase dependente da Ciclina, do inglês “Cyclin-Dependent Kinases”
CID	Coagulação Intravascular Disseminada
cm	Centímetro
CMG	Carcinoma Mamário da Gata
COX-2	Cyclooxygenase-2
CVB	Centro Veterinário Berna
DNA	Acido Desoxirribonucleico, do inglês “Deoxyribonucleic Acid”
Fase G0	Fase de Repouso
Fase G1	Fase de Pré-síntese
Fase G2	Fase de Crescimento Pré-mitótico
Fase M	Fase de Mitose
Fase S	Fase de Síntese
FeLV	Vírus da Leucemia Felina, do inglês “Feline Leukemia Vírus”
fig.	Figura
FIV	Vírus da Imunodeficiência Felina, do inglês “Feline Immunodeficiency Vírus”
GH	Hormona de Crescimento, do inglês “Growth Hormone”
HCVUAB	Hospital Clínic Veterinari da Universitat Autònoma de Barcelona
HE	Hematoxilina-Eosina

HER-2	Receptor do Factor de Crescimento Humano tipo 2, do inglês “Human Epidermal growth factor Receptor 2”
IGF	Factor de Crescimento tipo Insulina, do inglês “Insulin-like Growth Factor”
ILD	Intervalo Livre de Doença
Kg	Quilograma
MEC	Matriz Extracelular
mg	Miligrama
OMS	Organização Mundial de Saúde
OVH	Ovariohisterectomia
PAAF	Punção Aspirativa por Agulha Fina
PCNA	Antigénio Nuclear de Proliferação Celular, do inglês “Proliferating Cell Nuclear Antigen”
PCR	Reacção em Cadeia da Polimerase, do inglês “Polymerase Chain Reaction”
PTEN	Fosfatase e homólogo de tensina, do inglês “Phosphatase and Tensin homolog”
RE	Receptores de Estrogénio
RP	Receptores de Progesterona
RTK	Receptor Tirosina Quinase
STAT	Transdutor de Sinal e Activador da Transcrição, do inglês “Signal Transducer and Activator of Transcription”
T1	Glândula Mamária Torácica Cranial
T2	Glândula Mamária Torácica Caudal
TMG	Tumor Mamário de Gatas
TMS	Tempo Médio de Sobrevida
TNM	Tumor-Nódulo-Metástase

TopBP1	Proteína de Ligação à Topoisomerase II β , do inglês “Topoisomerase II - Binding Protein 1”
TRAP	Protocolo de Replicação Repetida de Telomerase, do inglês “Telomeric Repeat Amplification Protocol”
TS	Tempo de Sobrevida
VEGF	Factor de Crescimento Endotelial, do inglês “Vascular Endothelial Growth Factor”
vs	Versus

Índice Geral

1. Introdução	1
1.1. Epidemiologia	2
1.1.1. Incidência.....	2
1.1.2. Raça	2
1.1.3. Idade.....	3
1.1.4. Género.....	4
1.1.5. Tumores malignos <i>versus</i> tumores benignos	4
1.2. Etiologia	4
1.2.1. Factores Genéticos	4
1.2.1.1. Oncogenes.....	5
1.2.1.2. Genes Supressores de tumores	6
1.2.1.3. Alterações no conteúdo de ADN	6
1.2.2. Factores Endócrinos	7
1.2.2.1. Hormonas Endógenas.....	7
1.2.2.2. Receptores Hormonais.....	8
1.2.2.3. Ovariohisterectomia (OVH).....	10
1.2.2.4. Hormonas Exógenas	10
1.2.3. Nutrição e Obesidade	11
1.2.4. Enzimas	13
1.2.5. Outros Factores	13
1.3. Apresentação Clínica	14
1.4. Diagnóstico	16
1.4.1. Diagnóstico clínico e características macroscópicas	16
1.4.1.1. Estadiamento Clínico.....	17
1.4.2. Diagnóstico por Imagem	19
1.4.3. Diagnóstico Laboratorial.....	20
1.4.3.1. Análises sanguíneas e suas alterações.....	20

1.4.3.2.	Diagnóstico Citológico	20
1.4.3.3.	Diagnóstico Histopatológico	23
1.4.3.3.1.	Classificação Histológica	25
1.5.	Comportamento Biológico	26
1.6.	Terapêutica	28
1.6.1.	Cirúrgica	28
1.6.2.	Médica	30
1.6.2.1.	Quimioterapia	31
1.6.2.2.	Radioterapia	33
1.6.2.3.	Imunoterapia	33
1.6.2.4.	Hormonoterapia	34
1.6.2.5.	Terapias adjuvantes não citotóxicas	35
1.7.	Prognóstico	36
2.	Material e Métodos	41
3.	Resultados	43
3.1.	Caracterização da amostra	43
3.1.1.	Variáveis Epidemiológicas	43
3.1.2.	Caracterização dos tumores	44
3.1.3.	Tratamento	46
3.2.	Tempo de Sobrevida	47
4.	Discussão de resultados	55
5.	Conclusão	60
6.	Bibliografia	62

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Classificação TNM, da OMS, dos tumores de mama em gatas	18
Tabela 2 – Cálculo da fase evolutiva dos tumores mamários com base na classificação TNM (WHO, 1980)	19
Tabela 3 – Classificação Histológica de Tumores Mamários da Gata, definida pela OMS (Adaptado de Misdorp <i>et al.</i> , 1999)	25
Tabela 4 – Classificação dos tumores apresentados nas gatas em estudo	45
Tabela 5 – <i>Crosstabulation</i> de Grau e Fármaco	47

Índice de Figuras

Figura 1 - Os 4 pares de glândulas mamárias no gato, com os linfonodos e drenagem linfática associada (adaptado de Giménez et al., 2010).	14
Figura 2 - Capacidades adquiridas do tumor (Hanahan & Weinberg, 2000)	39
Figura 3 - Gráfico demonstrando a distribuição de idades dos animais estudados	43
Figura 4 – Gráfico com representação da distribuição das raças das gatas estudadas.....	44
Figura 5 – Gráfico demonstrativo da distribuição dos tamanhos tumorais dos animais estudados	45
Figura 6 - Diagrama de caixa demonstrando a distribuição de idades nos diferentes grupos.	46
Figura 7 – Curva de Kaplan Meier a relacionar a história de administração de contraceptivos com a sobrevida.	47
Figura 8 - Curva de Kaplan Meier a relacionar a realização de OVH com a sobrevida.....	48
Figura 9 - Curva de Kaplan Meier a relacionar o tamanho tumoral com a sobrevida. T – diâmetro maior do tumor.	49
Figura 10 - Curva de Kaplan Meier a relacionar a presença de invasão tumoral dos linfonodos locais com a sobrevida. N – Infiltração tumoral dos linfonodos regionais.	50
Figura 11 - Curva de Kaplan Meier a relacionar o grau tumoral com a sobrevida.	51
Figura 12 - Curva de Kaplan Meier a relacionar os grupos de tratamento do estudo com a sobrevida.	52
Figura 13 – Curva de Kaplan Meier a relacionar o tratamento cirúrgico e cirúrgico com quimioterapia baseada na doxorrubicina com a sobrevida.....	53
Figura 14 - Curva de Kaplan Meier a relacionar o número de sessões de quimioterapia com a sobrevida.	54

1. Introdução

O cancro é uma causa importante de morte ou de eutanásia em animais de companhia. Os carcinomas mamários são o terceiro tipo de neoplasia mais comum em gatos, afectando, maioritariamente, as fêmeas, apresentando um pico de incidência aos seis anos, e uma idade média ao diagnóstico de 10 a 12 anos (Dorn *et al.* 1968; Weijer *et al.* 1972; Hayes *et al.* 1981; Weijer & Hart 1983; Viste *et al.* 2002).

Factores como a idade, raça, sexo, estado fértil, ambiente e órgãos afectados influenciam frequências relativas e os riscos associados ao tumor (Weller, 2004).

A etiopatogenia do carcinoma mamário da gata (CMG) é muito controversa. Existem causas intrínsecas e extrínsecas, como a idade, influências hormonais e predisposição genética (Hayes *et al.*, 1981; Overley *et al.*, 2005).

Encontra-se descrito que entre 86,6 a 94,3% dos tumores mamários em gatas (TMG) são malignos (Hayes & Mooney, 1985; Bostock, 1986; Hayden & Nielsen, 1971; Amorim *et al.*, 2006). O seu comportamento é caracterizado pela invasão local dos vasos sanguíneos e linfáticos, tecidos envolventes e por disseminação à distância, incluindo drenagem linfática, pulmões e outros locais (Dorn *et al.* 1968; Hayden & Nielsen, 1971; Weijer *et al.* 1972; Hayes *et al.* 1981; Weijer & Hart 1983; Hayes & Mooney, 1985; Hahn *et al.* 1994; Ito *et al.* 1996).

O diagnóstico e o tratamento de neoplasias representam um grande desafio para o médico veterinário de animais de companhia e a avaliação histopatológica nem sempre é suficiente para prever o comportamento dos TMG's. Assim, nos últimos anos têm-se desenvolvido novos parâmetros biológicos de classificação com o objectivo de providenciar informações diagnósticas e prognósticas mais precisas (Ivanyi *et al.*, 1993).

O tratamento convencional consiste na excisão cirúrgica radical, o que resulta numa redução da taxa de recorrência. No entanto, não se observam diferenças no tempo de sobrevida (TS) quando comparado com o tratamento por cirurgia conservadora (MacEwen *et al.*, 1984; Hayes & Mooney, 1985).

Os protocolos de quimioterapia mais utilizados para o tratamento de CMG incluem doxorrubicina como agente único ou em combinação com outros agentes, como por

exemplo, ciclofosfamida (Jeglum *et al.*, 1985; Mauldin *et al.*, 1988; Novosad *et al.*, 2006). Um estudo recente descreveu TS's elevados em gatos tratados com cirurgia seguida por quimioterapia, mas não avaliou o papel real da quimioterapia adjuvante com doxorubicina, porque não foi incluída uma população controlo (Novosad *et al.*, 2006).

Vários autores têm avaliado o prognóstico de gatas com carcinoma mamário, com o objectivo de se aprimorarem métodos de análise de malignidade e recorrência, visando estabelecer uma correlação com os tumores de mama na mulher (MacEwen *et al.*, 1984; Bostock, 1986; Viste *et al.*, 2002).

1.1. Epidemiologia

1.1.1. Incidência

Os tumores mamários são a terceira neoplasia mais comum em gatos, depois das neoplasias hematopoiéticas e de pele, correspondendo a 10% do total de tumores não linfóides (Dorn *et al.* 1968; Carpenter *et al.*, 1987), a 12% das neoplasias em felinos domésticos e 17% das neoplasias das gatas (Dorn *et al.* 1968)

Um estudo realizado na Califórnia estimou uma incidência anual de neoplasias mamárias de 12,8 por 100.000 gatos e 25,4 por 100.000 gatas (Dorn *et al.* 1968). Estes dados, apesar de antigos, são, até à data, os mais actuais. Em Portugal ainda não foram realizados estudos que permitam definir esta incidência. No entanto, por ser difícil caracterizar o conjunto da população de gatos em estudo, os dados sobre estes tumores são, geralmente, pouco seguros (Peleteiro, 1994).

Quando comparada com a espécie humana ou o cão, a incidência no gato é de menos de metade (Lana *et al.*, 2007); no entanto, apesar da menor incidência, cerca de 90% são malignas (Hedlund, 2008).

1.1.2. Raça

Um estudo realizado por Hayden & Nielsen (1971) revelou não encontrar predilecção racial nos animais afectados por TMG. No entanto, estudos mais recentes indicam que os gatos de raças comum/doméstico de pêlo curto e siameses têm taxas de incidência de tumores mamários mais elevadas (Hayes *et al.*, 1981; Ito *et al.*, 1996; Lana *et al.*, 2007). Alguns autores afirmam que o risco de

desenvolvimento de tumores mamários é duas vezes superior nos siameses, quando comparado com as outras raças (Lana *et al.*, 2007).

Moore (2006) conduziu um estudo onde observou um risco duas vezes superior de aparecimento de neoplasias mamárias em gatos tricolores.

Por outro lado, Travassos (2004) sugere a raça Persa como a que apresenta menor probabilidade de desenvolver neoplasias mamárias.

Apesar disto, é importante referir que a proporção entre as diferentes raças existentes numa dada população de gatos é, no geral, mal conhecida. Assim, parece ser demasiado arriscado afirmar que existe predisposição racial (Peleteiro, 1994).

1.1.3. Idade

A incidência de neoplasias mamárias, tal como dos restantes tumores em geral, aumenta com a idade, por motivos como o aumento da exposição a agentes carcinogénicos, o comprometimento do sistema imunitário nos animais mais velhos, o que acresce o risco de desenvolvimento tumoral, encontrando-se assim, maioritariamente em gatas de meia-idade a idosas (Rutteman & Kirpensteijn, 2003; Knapp *et al.*, 2004; Moore, 2006). A idade média de manifestação de tumores da mama na gata varia consoante os autores, entre os 10,7 e os 12,6 anos (Hayes *et al.*, 1981; Peleteiro, 1994; Johnston *et al.*, 2001; Viste *et al.*, 2002; McNeill *et al.*, 2009), havendo registos de casos entre os nove meses e os 23 anos de idade (VSSO, 2008). A incidência aumenta dramaticamente após os seis anos e atinge o seu auge aos 10-11 anos de idade, após a qual diminui (Dorn *et al.*, 1968; Weijer & Hart, 1983).

Quando comparada com outras raças a idade média de aparecimento destas neoplasias na raça siamesa verifica-se mais cedo, sendo a idade média de manifestação aos nove anos, sugerindo uma predisposição genética (Hayes & Mooney, 1985; Ito *et al.*, 1996).

Em gatas jovens são mais frequentes as neoplasias benignas. No entanto, animais com tumores benignos demonstraram um risco elevado de desenvolver tumores malignos (Misdorp *et al.*, 1991; Rutteman & Kirpensteijn, 2003; Emerson, 2007).

1.1.4. Gênero

Os TMG são um problema praticamente exclusivo do sexo feminino. Nos machos ocorrem raramente, estando os poucos casos reportados correspondentes a animais castrados (Cotard, 1975; Peleteiro, 1994; Raharison & Sautet, 2006).

1.1.5. Tumores malignos versus tumores benignos

A prevalência de tumores mamários malignos é bastante elevada, com as percentagens a variar desde 86,6% (Cotchin, 1952) a 94,3% (Cotard, 1975) dependendo dos autores. Em vários estudos, mais de 80% dos gatos com tumor mamário maligno tinham metástases à eutanásia (Cotchin, 1952; Cotard, 1975; Lana *et al.*, 2007).

O rácio entre as neoplasias malignas e benignas varia de 4:1 (Misdorp *et al.*, 1991) a 9:1 (Hayes & Mooney, 1985).

Apesar das lesões benignas serem muito menos comuns que as malignas, são uma consideração importante no diagnóstico diferencial de massas na glândula mamária (Ogilvie, 1983). Aproximadamente 10-20% das massas mamárias em felinos domésticos são benignas (Allen, 1973; Carpenter, 1987). Numa revisão de diagnósticos em gatas em larga escala, num período de 10 anos, 5 em cada 55 TMG eram neoplasias benignas (Hayden & Nielsen, 1971)

Múltiplos tumores de tipo histológico e malignidade quer semelhante, quer diferente, são relativamente comuns (Weyer *et al.*, 1972).

1.2. Etiologia

O desenvolvimento de neoplasias mamárias tem sido relacionado com vários factores, abrangendo factores hormonais, genéticos e nutricionais (Misdorp, 2002; Bergman, 2007).

1.2.1. Factores Genéticos

Diversos estudos epidemiológicos revelaram a existência de uma predisposição racial para o desenvolvimento de TMG, demonstrando que os doméstico-de-pelo-curto e os siameses apresentam maiores taxas de incidência que as restantes raças. Em particular, os gatos siameses podem ter o dobro do risco face às outras raças e a idade ao diagnóstico tende a ser menor (Lana *et al.*, 2007; Misdorp, 2002;

Rutteman & Kirpensteijn, 2003). Outro estudo demonstrou ainda que o persa é a raça com menor probabilidade de desenvolver lesões mamárias (Travassos, 2004).

Assim, aferiu-se a existência de uma influência genética no que diz respeito à etiopatogenia de TMG, no entanto, até à data, ainda há pouca investigação nesta área, principalmente quando comparado com a investigação existente para os tumores mamários da cadela e da mulher.

É, no entanto, consensual que existe a necessidade de ocorrerem várias alterações genéticas antes da transformação de uma célula normal numa célula neoplásica (Rutteman & Kirpensteijn, 2003). Da Silva e colaboradores (2004) caracterizam a carcinogénese como mutações genéticas herdadas ou adquiridas pela acção de agentes ambientais, químicos, hormonais, radioactivos e virais. As neoplasias desenvolvem-se como resultado do efeito cumulativo de múltiplas alterações, genéticas e epigenéticas, que ocorrem durante um longo período de tempo e que levam a alterações no crescimento, diferenciação e apoptose celular, nos mecanismos de reparação do ADN e noutras vias celulares críticas, resultando em modificações progressivas da biologia celular (Kusewitt & Rush, 2007; Da Silva et al., 2004).

Neste sentido, têm-se desenvolvido inúmeros estudos com o objectivo de mapear genes que desempenhem um papel na carcinogénese (Lana et al., 2007).

1.2.1.1. Oncogenes

Os proto-oncogenes são genes-chave no controlo do crescimento e proliferação celular e, os seus papéis são complexos, sendo, nomeadamente, responsáveis pela codificação tanto de factores de crescimento como dos seus receptores celulares (Misdorp, 2002; Da Silva et al., 2004). No seu estado nativo não possuem a capacidade inata para o desenvolvimento de tumores, no entanto, podem, pelo meio de mutações, ser alterados e activados inapropriadamente para levarem à malignidade, transformando-os em oncogenes (Kusewitt, 2007).

Os oncogenes têm um papel-chave no desenvolvimento de fenótipos cancerígenos, e podem ser activados de forma excessiva, promovendo assim o crescimento tumoral (Misdorp, 2002).

O oncogene mais estudado em TMG, pela sua relevância no estudo do tumor da glândula mamária da mulher, é o oncogene que codifica o receptor do factor de crescimento humano tipo 2 (HER-2, do inglês “Human Epidermal growth factor

Receptor 2”), também designado por c-neu ou c-erbB-2 (Lana *et al.*, 2007). Um estudo, realizado por Milanta *et al.* (2005) demonstrou que 59,6% das 47 amostras de CMG apresentavam um aumento da expressão de HER-2, que se revelou superior ao encontrado por Rungsipipat *et al.* (1999) na espécie canina e até mesmo superior que o encontrado por Suo *et al.* (2002) na mulher. Estes valores, relacionados com a maior malignidade histológica demonstrada pelos CMG, suporta a ideia da maior expressão de HER-2 estar relacionada com uma malignidade superior e como tal, a um menor período de sobrevivência (Lana *et al.*, 2007; Milanta *et al.*, 2005).

1.2.1.2. Genes Supressores de tumores

Originalmente, os genes que inibiam o crescimento celular foram designados de genes supressores tumorais. Com o tempo, esta classe expandiu-se para incluir vários tipos diferentes de genes relacionados com neoplasias que, quando inativados por meios genéticos ou epigenéticos, permitem proliferação ou crescimento tumoral descontrolados. Isto inclui genes que controlam o ciclo celular, apoptose, reparação do ADN, e outras vias fundamentais (Kusewitt, 2007).

A proteína supressora de tumores, p53, é um dos agentes supressores e inibidores de crescimento mais estudados e melhor caracterizados. Desempenha um papel importante na manutenção da estabilidade do genoma e faz parte de uma via de resposta ao *stress* para vários sinais de danos de ADN, exógenos e endógenos, controlando a replicação do ADN, a proliferação celular e a apoptose (Da Silva *et al.*, 2004; Klopffleisch *et al.*, 2011; Kusewitt, 2007). A perda de funcionalidade desta proteína resulta na acumulação de danos genéticos que conduzem ao descontrolo do organismo e ao crescimento de células malignas (Dhaygude, 2006).

Na gata, no entanto, as investigações não têm produzido resultados consistentes, não se confirmando a associação entre a malignidade das neoplasias mamárias e a mutação do gene p53 (Lana *et al.*, 2007).

1.2.1.3. Alterações no conteúdo de ADN

Kusewitt & Rush (2007) descrevem a existência de uma progressão ordenada desde o estado de lesão pré-maligna até ao de tumor maligno e, desde que esta não apresenta características de neoplasia invasiva até ao surgimento de metástases. Os mesmos autores notam que a evolução tumoral culmina numa diminuição da capacidade de reparação do ADN e um aumento da instabilidade

genómica, o que acelera a acumulação de mutações genéticas nas células neoplásicas.

Assim, uma das principais consequências é a presença de anomalias no conteúdo do ácido desoxirribonucleico (ADN), ou seja, aneuploidia cromossômica, que consiste na alteração do número cromossômico normal do ADN da célula.

Um estudo identificou 50 a 62% das amostras de tecidos mamários neoplásicos malignos de gata e 15 a 25% das amostras de tumores mamários benignos de gata com alterações, quer aumento, quer diminuição, do conteúdo do ADN. De entre os tumores aneuploides, é verificou-se mais frequente a hipoploidia (Misdorp, 2002).

Esta diferença de proporção de tumores benignos e malignos com aneuploidia sugere uma possível relação com a progressão para a malignidade (Lana *et al.*, 2007; Misdorp, 2002; Rutteman & Kirpensteijn, 2003). Contudo, até à data, não foi possível demonstrar uma correlação entre aneuploidia e o tipo histológico tumoral, a permeação vascular, o tamanho tumoral e o grau de malignidade histológica (Misdorp, 2002).

Frequentemente associada à aneuploidia, verifica-se um aumento de células na fase S do ciclo celular, fase em que ocorre a replicação celular. A junção destes dois factores foi correlacionada a um prognóstico reservado (Misdorp, 2002; Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

1.2.2. Factores Endócrinos

Os factores hormonais detêm um papel fundamental na etiologia dos tumores mamários da gata e, como tal, são os mais estudados (Pérez-Alenza *et al.* 2000).

A grande prevalência no sexo feminino e as diferenças significativas entre gatas esterilizadas e inteiras, relativamente ao risco de ocorrência de TMG foram factores que levaram a uma investigação da influência hormonal nos tumores mamários (Misdorp, 2002; Lana *et al.*, 2007)

1.2.2.1. Hormonas Endógenas

O desenvolvimento de tumores mamários é hormono-dependente, sendo que vários estudos associaram os esteróides sexuais femininos à origem deste tipo de neoplasias (Novosad, 2003; Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

Destes esteróides sexuais femininos, estudou-se o efeito dos estrogénios, que têm como função, entre outras, a estimulação da proliferação do epitélio mamário. Dickson & Stancel (1999) observaram que desequilíbrios da proliferação epitelial mamária e sua apoptose contribuem para a instabilidade genómica podendo originar mutações com potencial carcinogénico.

Para além da acção dos estrogénios, também se estudou os efeitos da progesterona. Esta pode aumentar a produção da hormona de crescimento (GH, do inglês “Growth Hormone”), que por sua vez estimula os factores de crescimento semelhantes ao factor de crescimento tipo insulina (IGF, do inglês “Insulin-like Growth Factor”) 1 e 2, aumentando a proliferação do epitélio mamário que, como descrito anteriormente, conduz ao desenvolvimento tumoral (Misdorp, 2002).

Com este conhecimento, foi realizado um estudo onde se objectiva relacionar a GH e a progesterona, de forma directa ou indirecta, com o desenvolvimento dos tumores mamários. Apesar de ter sido observado um aumento da GH induzido pela progesterona em algumas neoplasias malignas, não ficou totalmente esclarecido se esta indução tem algum efeito no desenvolvimento de tumores mamários. No entanto, verificou-se o aumento dos níveis sanguíneos de IGF-1 e 2, simultaneamente à produção de GH, capazes de estimular a proliferação celular da glândula mamária (Lana *et al.*, 2007).

1.2.2.2. Receptores Hormonais

O estrogénio e a progesterona atravessam, passivamente, a membrana celular ligando-se a receptores proteicos específicos no citoplasma da célula-alvo do tumor, o que altera a função celular (Fonseca & Daleck, 2000). Estes receptores, os receptores de estrogénio (RE) e os receptores de progesterona (RP), têm vindo a ser alvo de estudos, com o objectivo de os identificar e mesmo quantificar, nas células da glândula mamária normal e em tumores mamários benignos e malignos (Peleteiro, 1994).

Observou-se que a glândula mamária normal marca positivamente para REs e RPs, assim como as neoplasias mamárias benignas. Para além disso, esta positividade observou-se significativamente superior quando comparada com a dos carcinomas mamários, reflectindo a sua dependência hormonal (Peleteiro, 1994).

Um estudo realizado por Milanta *et al.* (2005) avaliou a expressão de REs em tecidos mamários e verificou a sua expressão em 100% dos tecidos normais e displásicos e 95% dos tecidos benignos, no entanto, apenas 62% dos carcinomas

analisados expressaram estes receptores. Outros estudos demonstraram, também, que em estádios neoplásicos avançados, ocorre uma diminuição do número de receptores hormonais (Rutteman & Misdorp, 1993). Todorova (2006) observou que o nível de RE é baixo nas gatas com tumores malignos, no entanto, os RP apresentam uma expressão significativa. Vários autores descreveram que os níveis de REs se mantinham elevados nas neoplasias benignas, e que existia uma diminuição considerável nas neoplasias malignas, apresentando-se mais de metade das gatas sem qualquer tipo de receptor; no entanto, os RPs pareceram estar diminuídos nas neoplasias malignas, mantendo alguns destes receptores nas neoplasias benignas (Lana *et al.*, 2007; Rutteman & Kirpensteijn, 2003; VSSO, 2008).

Noutro estudo, foram analisados sete casos de metástases ganglionares, onde foi testado o tumor primário e o gânglio linfático para a presença de REs e RPs. Neste, a presença de ambos foi negativa, o que sugere uma perda de dependência hormonal por parte dos tumores malignos (Lana *et al.*, 2007).

Misdorp (2002) refere que a positividade para REs e RPs é significativamente maior para tumores benignos que para carcinomas, e Rutteman e Misdorp (1993) acrescentam que neoplasias com expressão diminuída de receptores hormonais, exibem um comportamento mais agressivo, quando comparadas com as que os possuem.

Ou seja, enquanto que o número de tumores benignos com expressão positiva de REs e RPs é elevado, apenas uma parte dos tumores malignos apresenta estes receptores e em concentrações inferiores (Da Silva *et al.*, 2004). Esta situação observa-se, particularmente, nas neoplasias de maior grau de malignidade ou nas fases mais avançadas da doença (Peleteiro, 1994). Assim, Misdorp (2002) conclui que os carcinomas simples, que apresentam um grau de diferenciação menor e um pior prognóstico, possuem menos receptores quando comparados aos carcinomas complexos, menos agressivos e com melhor prognóstico.

Para além da malignidade, também o tamanho tumoral parece relacionar-se com a dependência hormonal. Neste sentido, Chiarrelli *et al.* (2000) realizaram um estudo onde observaram que a expressão de RPs em tumores de diâmetro superior a 5 cm é inferior.

1.2.2.3. Ovariohisterectomia (OVH)

A realização da OVH e a altura da sua realização têm vindo a ser estudados ao longo dos anos como potencial redutor de incidência de tumores mamários nas gatas. Nesta espécie, este potencial não está tão bem descrito como se encontra para a cadela, no entanto, o estudo da diversa literatura disponível indica que a OVH é o melhor método de prevenção do desenvolvimento de CMG (Lana et al., 2007; Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

Bergman (2007) afirma que há uma redução de 50% na incidência de CMG como resultado de esterilização precoce e, sugere ainda, uma frequência quatro vezes superior de aparecimento desta doença em gatas não sujeitas a OVH.

Já Misdorp (1991) observou uma representação 7 vezes superior de gatas intactas diagnosticadas com tumores mamários malignos quando comparada com a população de controlo de gatas esterilizadas aos 6 meses. Estes dados são consistentes com os observados por Dorn *et al.* (1968) e Hayes *et al.* (1981), que estimam que as gatas esterilizadas apresentam um risco relativo de aparecimento de CMG de 0,64 e 0,6, respectivamente, do experienciado em gatas intactas.

Mais recentemente, Overley *et al.* (2005) reportou uma redução estatisticamente significativa no risco de aparecimento de tumores mamários para gatas esterilizadas antes do primeiro ano de vida, especificamente uma redução 91% para gatas esterilizadas antes dos 6 meses de idade, e de 86% nas gatas esterilizadas antes do primeiro ano de vida, quando comparadas com gatas intactas.

Além disso, Liptak (2008) considera que o risco de aparecimento de TMG diminui 40 a 60% independentemente da idade a que se realize a esterilização.

1.2.2.4. Hormonas Exógenas

Considerando a dependência hormonal demonstrada pelos TMG, têm sido realizados estudos com o objectivo de averiguar se a administração de hormonas sintéticas, à base de estrogénio e/ou progesterona, normalmente utilizadas no controlo do estro, apresenta algum tipo de influência no desenvolvimento de neoplasias mamárias nas gatas.

Nesse sentido, foi avaliada a contracepção com recurso à administração prolongada de estrogénios e, apesar do conhecido potencial carcinogénico destes esteróides sexuais, não foi demonstrado um efeito potenciador de desenvolvimento de neoplasia mamária com a sua utilização sem combinações (Lana *et al.*, 2007;

Misdorp, 2002). Quando analisada a administração prolongada de progesterona ou progestinas sintéticas, verificou-se um aumento do risco de desenvolvimento de neoplasias mamárias (Misdorp, 1991). North e Banks (2009) descrevem um aumento de 10% do risco quando realizado o tratamento com recurso a progesterona.

Apesar do aumento de risco verificado com o tratamento regular de progestinas e progesteronas, quando se avaliou a realização do tratamento de forma irregular, não se verificou qualquer influência no desenvolvimento destes tumores, quer benignos, quer malignos (Misdorp, 2002).

Contudo, o desenvolvimento de neoplasias mamárias malignas ocorreu principalmente quando se utilizaram doses altas de progesterona ou uma combinação de estrogénios e progestinas (Lana *et al.*, 2007; Misdorp, 2002; Rutteman & Kirpensteijn, 2003). Um estudo revelou que a utilização desta combinação hormonal apresenta um risco de desenvolvimento de neoplasias mamárias, tanto benignas como malignas, três vezes maior face aos animais não medicados (Lana *et al.*, 2007; Misdorp, 2002; Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

1.2.3. Nutrição e Obesidade

O estudo de factores nutricionais e da obesidade como potenciais agentes etiológicos de neoplasias mamárias é uma área de investigação recente. Os estudos realizados neste campo foram na sua maioria direccionados para a espécie humana, roedores e ainda alguns com cães. Infelizmente, não há estudos direccionados especificamente para as gatas neste aspecto, no entanto, supõem-se que semelhanças com os cães sejam aceitáveis.

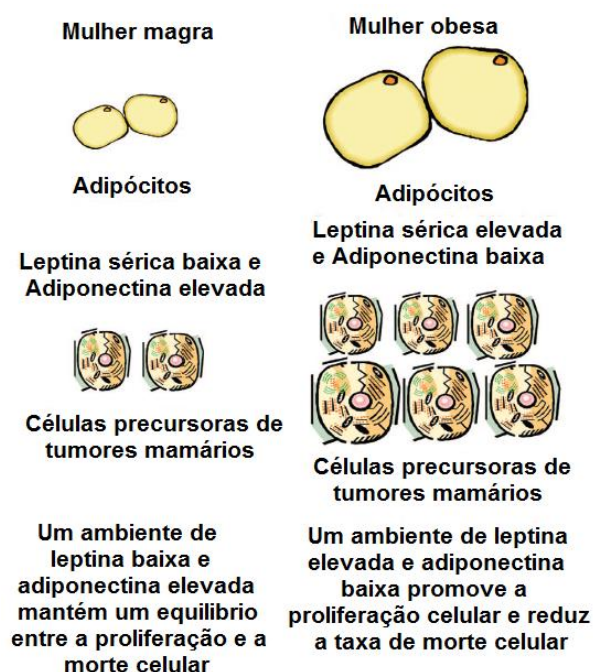
Diversos estudos epidemiológicos sugerem que uma condição corporal elevada, dietas ricas em gordura, uma alimentação exclusiva com dietas caseiras, em vez das dietas comerciais e o consumo de carnes vermelhas, ao invés de carne proveniente de aves aumentam o risco de desenvolvimento de tumores mamários (Perez-Alenza *et al.*, 1998; Misdorp, 2002; Rutteman & Kirpensteijn, 2003; Lana *et al.*, 2007). A baixa prevalência de tumores mamários em herbívoros, quando comparados com os carnívoros, ajuda a cimentar 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). Zhang & Hayek

(2006) verificaram que a ingestão de compostos antioxidantes pode diminuir o risco de desenvolvimento de neoplasias mamárias.

Um estudo realizado em cães verificou que nem uma dieta rica em gordura, nem a obesidade um ano antes do diagnóstico aumentaram o risco de desenvolvimento de tumores de mama. Contudo, o mesmo estudo isolou as cadelas esterilizadas, e verificou que as que apresentavam uma condição corporal normal a baixa entre os nove e os 12 meses de vida demonstraram um risco significativamente reduzido de desenvolvimento destas neoplasias, indicando que os factores nutricionais em idades mais prematuras desempenham um papel na etiologia dos tumores mamários (Sonnenschein *et al.*, 1991).

Apesar de ser ainda pouco claro qual o processo pelo qual a obesidade e os factores nutricionais contribuem para a carcinogénese, tem-se demonstrado que altera a concentração e a disponibilidade hormonal (Misdorp, 2002).

De entre estes factores, os mais importantes a considerar são o estrogénio, a leptina e a adiponectina. O estrogénio, para além de ser produzido pelos ovários, também pode ser produzido pela conversão de androgénios pelo tecido adiposo, aumentando a exposição da glândula mamária a estas hormonas sexuais. A leptina é uma hormona produzida pelo tecido adiposo com capacidade de induzir a proliferação celular e de inibir a apoptose. A adiponectina, também é produzida pelos adipócitos, porém, os seus níveis séricos a diminuem com o aumento da massa corporal gorda, promove a apoptose e inibe a proliferação celular, sendo antagonista da leptina (Cleary *et al.*,



2010). Assim, considerando os efeitos da leptina e da adiponectina, a interacção destas adipocitoquinas na glândula mamária pode promover o desenvolvimento de neoplasias mamárias (fig.1).

Figura 1 – Relação entre a condição corporal, as concentrações séricas de leptina e adiponectina e o desenvolvimento de tumor mamário, proposta por Cleary e colaboradores (2010).

Ainda, Garofalo *et al.* (2014) observou uma sobreexpressão significativa de leptina e dos seus receptores em tumores mamários primários e metastáticos quando comparado com tecidos não neoplásicos. Vários estudos observaram, também, uma relação entre o aumento de expressão de leptina e dos seus receptores em tecido mamário neoplásico com a presença de metástases à distância (Ishikawa *et al.*, 2004), o grau de malignidade III (Garofalo *et al.*, 2006) e o aumento da expressão de REs e do tamanho tumoral (Konopleva *et al.*, 1999; Artwohl *et al.*, 2002).

1.2.4. Enzimas

As enzimas cicloxigenase-2 (COX-2) têm sido foco de estudo devido ao seu possível papel na carcinogénese, ao serem responsáveis pela libertação de prostaglandinas que promovem a angiogénese e inibem a apoptose (Morrison, 2007). Estudos revelaram um aumento desta enzima em CMG, tendo sido observada em 87% a 96% de todos os carcinomas mamários (Millanta *et al.*, 2006; Sayasith *et al.*, 2009).

Outras enzimas como as caspases, essenciais para a coordenação da apoptose celular, e as aromatases, responsáveis pela transformação de androgénios em estrogénios, têm sido relacionadas com o desenvolvimento de tumores mamários na cadela, no entanto para o CMF ainda não existem estudos que comprovem esta relação (Da Silva, 2010).

1.2.5. Outros Factores

Tem sido considerada a hipótese de uma influência viral no desenvolvimento de tumores mamários e, nesse sentido, vários estudos têm demonstrado a presença de partículas virais nos CMG, nomeadamente A e C, antigénios de vírus da leucemia felina (FeLV), de RD-114 e de vírus análogos ao vírus do tumor mamário dos murinos em carcinomas, contudo, estes não foram observados em neoplasias benignas ou em tecidos mamários normais (Calafa *et al.*, 1977; Misdorp, 2002; Szabo *et al.*, 2005). Calafa *et al.* (1977) realizaram um estudo onde avaliaram a presença de retrovírus (FeLV e RD-114) em amostras de tecido mamário normal e neoplásico. Estes vírus não foram detectados tanto nos tecidos mamários normais como em neoplasias benignas, contudo, verificou-se que 30,6% e 55,5% dos carcinomas apresentavam expressão de antigénios do FeLV e do RD-114, respectivamente.

Outros estudos verificaram, ainda, uma relação entre a infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Felina (FIV) e o desenvolvimento de carcinomas mamários, todavia, ainda não está clara a natureza desta associação (Modiano & Breen, 2007).

Tem sido também considerado o factor da radiação. Estudos realizados em cães não demonstraram qualquer efeito a irradiação através de raios X na incidência de tumores mamários, no entanto, verificou-se que esta exposição predisponha ao desenvolvimento destas neoplasias numa idade mais prematura (Misdorp, 2002).

1.3. Apresentação Clínica

Os felinos possuem quatro pares de glândulas mamárias, as torácicas craniais (T1), as torácicas caudais (T2), as abdominais craniais (A1) e as abdominais caudais (A2) (fig. 2) (Lana *et al.*, 2007). Alguns autores defendem que há probabilidade idêntica para qualquer glândula de ser sede de um processo neoplásico (Lana *et al.*, 2007); no entanto, outros estudos indicam que as glândulas mamárias torácicas são as mais afectadas (Cotchin, 1957; Hayden & Nielsen, 1971; Weijer *et al.*, 1972; Cotard, 1975). Ainda Weijer & Hart (1983) referem ser o primeiro e o quarto par os que possuem uma maior incidência.

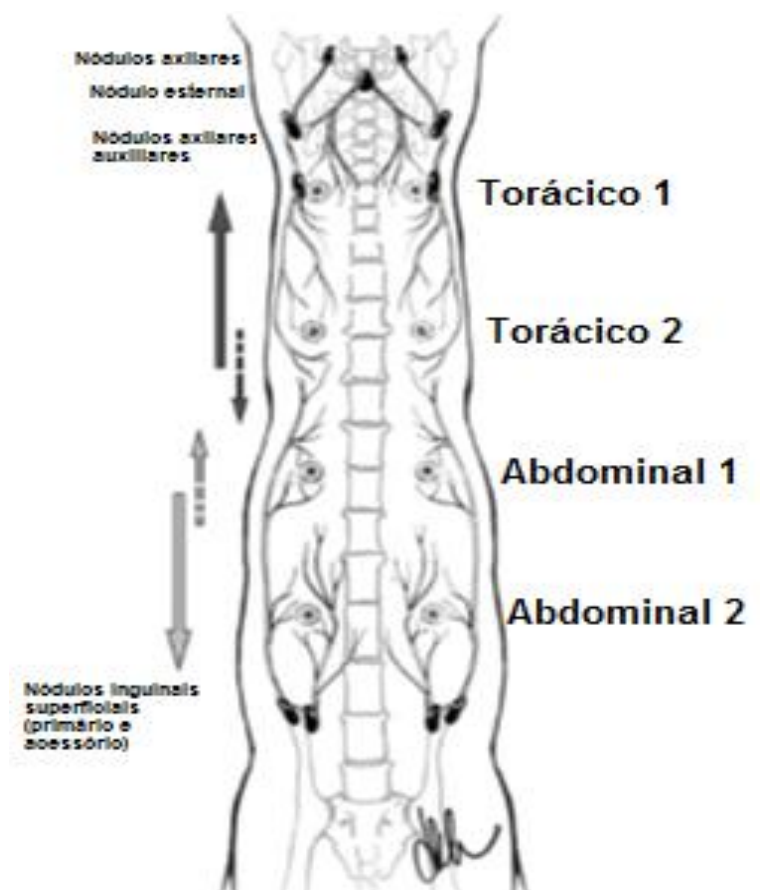


Figura 2 - Os 4 pares de glândulas mamárias no gato, com os linfonodos e drenagem linfática associada (adaptado de Giménez *et al.*, 2010).

Além disso, está descrito que 40% dos casos têm várias glândulas envolvidas (Misdorp, 2002), podendo atingir toda a cadeia mamária do mesmo lado (Hayden & Nielsen, 1971; Weijer *et al.*, 1972; Cotard, 1975). É ainda possível encontrar mais

de uma massa tumoral na mesma glândula (Hayden & Nielsen, 1971; Weijer *et al.*, 1972; Cotard, 1975). Deste modo, é possível considerar os tumores multicêntricos.

Geralmente, os tumores mamários apresentam-se como nódulos bosselados, em regra, bem circunscritos, de dimensões variáveis mas que, raramente, ultrapassam os 8 cm de diâmetro (Peleteiro, 1994). A sua mobilidade sob a pele é variável, podendo ir dos tumores muito móveis e difíceis de fixar à palpação, aos tumores com extenso envolvimento cutâneo e, por vezes, muscular, geralmente acompanhados de intensa reacção inflamatória da pele, e que os clínicos designam por carcinomas inflamatórios (Ferguson, 1985; Lana *et al.*, 2007). É, ainda, possível a existência de tumores quísticos que, à palpação, se apresentam muito tensos, e processos neoplásicos que se caracterizam pela formação de finas massas nodulares dispostas em placa, palpáveis sob a pele. A ulceração dos tumores é frequente (Peleteiro, 1994).

Muitas neoplasias, especialmente as maiores e de comportamento mais invasivo, aderem à pele e/ou à parede abdominal e apresentam-se ulceradas, sendo que se verificou que 25% das gatas com neoplasias mamárias apresentam massas ulceradas (Lana *et al.*, 2007; Rutteman & Kirpensteijn, 2003). Se houver envolvimento dos mamilos estes podem apresentar vermelhidão, edema, e um exsudado de cor amarela mais ou menos escura (Lana *et al.*, 2007).

A velocidade de crescimento pode ser um dado importante na avaliação das neoplasias mamárias, dando indicações acerca da possível malignidade (Peleteiro, 1994). Os TMG já se encontram, geralmente, num estado avançado de desenvolvimento quando a gata é apresentada pela primeira vez à consulta (Lana *et al.*, 2007).

Os órgãos mais frequentemente atingidos por metástases de carcinomas mamários são os linfonodos regionais e o pulmão, embora outros possam também ser afectados, nomeadamente rim, fígado, baço, pele, encéfalo, e esqueleto (Peleteiro, 1994).

Neste sentido, há a possibilidade de sintomatologia respiratória, como consequência de carcinomatose pleural, com efusão, que contem frequentemente células malignas (Lana *et al.*, 2007; Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

Por vezes, surgem casos de metastização pulmonar sem sinais de envolvimento dos linfonodos locais. É sempre de admitir a possibilidade de as lesões dos

linfonodos não terem expressão macroscópica que os permita detectar (Peleteiro, 1994).

1.4. Diagnóstico

O principal requisito para a selecção de um tratamento adequado é um correcto diagnóstico, que é crucial para doentes com cancro. A simples identificação de uma massa anormal numa glândula mamária é insuficiente, não só para efeitos de diagnóstico diferencial com outros problemas, nomeadamente mamites ou hipertrofias reaccionais dos linfonodos regionais, como também no que se refere à necessidade de actuar para a resolução do problema ou a tentativa de diminuir ao máximo os seus efeitos nocivos nos casos irrecuperáveis (Peleteiro, 1994).

1.4.1. Diagnóstico clínico e características macroscópicas

A primeira abordagem a um doente com nódulos mamários deve basear-se numa aquisição da história pregressa o mais completa possível, incluindo informação acerca do género, raça e idade do animal, bem como a data de início das lesões e velocidade de crescimento (Peleteiro, 1994; Lana *et al.*, 2007). É digno de registo a apresentação de manifestação de prurido e de eliminação de secreção, bem como os dados relativos ao estado reprodutivo do animal, nomeadamente se estamos perante uma fêmea inteira ou esterilizada e, se esterilizada, idade à esterilização. Deve, ainda, avaliar-se a possibilidade de existência de uma pseudo-gestação ou de irregularidades nos ciclos éstricos, recolhendo também dados como a data do último cio, possível administração de hormonas esteróides e ocorrência de partos e lactações (Peleteiro, 1994).

De seguida, deve realizar-se um exame físico geral, que permita avaliar o estado geral do animal, e ainda examinar minuciosamente cada glândula mamária de ambas as cadeias. Deve considerar-se que a palpação da glândula mamária não permite a detecção de nódulos inferiores a 0,5 cm de diâmetro e, portanto, uma palpação negativa não indica a ausência de tumor. Os mamilos devem, ainda, ser, cuidadosamente, espremidos, para avaliar a presença de secreção (Peleteiro, 1994).

Deve ser registada a consistência, número, local e dimensão das lesões, para além de sinais de aderência aos tecidos envolventes, ulceração da pele, presença de inflamação, deformações dos mamilos e secreções mamárias quando existirem (Lana *et al.*, 2007; Misdorp, 2002; Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

O exame dos linfonodos regionais (axilares e inguinais superficiais) não pode ser descorado, devendo registrar-se o seu tamanho e consistência, e caso sejam considerados suspeitos de metástase, devem ser analisados, por punção aspirativa por agulha fina (PAAF) ou biópsia, para pesquisa de infiltração tumoral (Lana *et al.*, 2007; Misdorp, 2002; Rutteman & Kirpensteijn, 2003). Apesar de até 50% dos linfonodos regionais apresentarem infiltração tumoral, apenas cerca de 20% se encontram hipertrofiados (Liptak, 2008). Mesmo não existindo envolvimento dos linfonodos regionais no processo neoplásico, existe a possibilidade de disseminação tumoral sanguínea, promovendo a metastização à distância (Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

Sendo os TMG particularmente agressivos, é mais frequente a metastização pulmonar que a regional (Moore, 2006). Também a efusão pleural se encontra presente com mais frequência que a linfadenopatia esternal (Lana *et al.*, 2007; Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

É esperado que, 50 a 70% dos gatos com CMG que não apresentem sinais de metástases na altura do diagnóstico, venham a desenvolver, ou já apresentem em desenvolvimento, micrometástases, e ainda, 80% dos gatos com neoplasias de diâmetro superior a 3 cm irão desenvolver metástases à distância (Misdorp, 2002; Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

Segundo Misdorp *et al.* (1999) e Liptak (2008), no caso da apresentação clínica de nódulos mamários, os diagnósticos diferenciais a ter em conta são: tumores mamários benignos; tumores mamários malignos primários e secundários; hiperplasias/displasias mamárias; mastites; tumores cutâneos ou subcutâneos, primários e secundários.

Não é possível fazer a distinção entre estes diagnósticos diferenciais com recurso exclusivo à morfologia macroscópica. Assim, é essencial a avaliação microscópica para determinar um diagnóstico definitivo (Lana *et al.*, 2007; Misdorp *et al.*, 1999).

1.4.1.1. Estadiamento Clínico

O estadiamento clínico dos TMG é importante para auxiliar a decisão terapêutica e como indicador de prognóstico (Rutteman & Kirpensteijn, 2003; Lana *et al.* 2009).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estabeleceu um sistema de estadiamento Tumor-Nódulo-Metástase (TNM), proposto, em 1980, por Owen (Tabela 1), que possibilita a determinação do estado ou fase de evolução do processo neoplásico,

aplicável às neoplasias da glândula mamária. Este assenta na avaliação de três parâmetros, o tamanho do tumor primário, a presença ou ausência de metastização nos linfonodos regionais (inguinais superficiais e axilares) e a presença ou ausência de metastização à distância (Lana *et al.*, 2007; Rutteman & Kirpensteijn, 2003). As neoplasias múltiplas devem ser classificadas com TNM individual para cada tumor (WHO, 1980 modificado por Lana *et al.*, 2007).

Tabela 1 – Classificação TNM, da OMS, dos tumores de mama em gatas

T: Tumor primário	
0:	Sem evidência de tumor
1:	Tumor primário com diâmetro < 2 cm
a:	Não fixado
b:	Fixado à pele
c:	Fixado ao músculo
2:	Tumor primário com diâmetro 2 – 3 cm
a:	Não fixado
b:	Fixado à pele
c:	Fixado ao músculo
3:	Tumor primário com diâmetro > 3 cm
a:	Não fixado
b:	Fixado à pele
c:	Fixado ao músculo
4:	Tumor primário de qualquer tamanho, carcinoma inflamatório (invadindo a pele localmente, sem infecção ou trauma como causa)
X:	Impossível avaliar o tamanho do tumor primário
N: Linfonodos Regionais (LN Axilares e Inguinais)	
0:	Sem evidência de envolvimento dos linfonodos regionais
1:	Linfonodos regionais ipsilaterais envolvidos
a:	Não fixado
b:	Fixado
2:	Linfonodos regionais bilaterais envolvidos
a:	Não fixado
b:	Fixado
X:	Impossível avaliar a presença de envolvimento dos linfonodos regionais
M: Metástases distantes	
0:	Sem evidência de metástases à distância
1:	Presença de metástases à distância
X:	Impossível avaliar a existência de metástases à distância

Este sistema foi concebido com o objectivo de simplificar a determinação do prognóstico dos tumores mamários (Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

Com base na classificação TNM de uma neoplasia ou de um conjunto de neoplasias mamárias, pode estabelecer-se qual a fase evolutiva ou estágio do processo (Tabela 2), tendo em consideração que, nas neoplasias múltiplas, apenas a neoplasia de categoria T mais elevada e, portanto, de maior gravidade é considerada (Peleteiro, 1994).

Tabela 2 – Cálculo da fase evolutiva dos tumores mamários com base na classificação TNM (WHO, 1980)

FASE EVOLUTIVA	T	N	M
Grau 1	T1	N0	M0
Grau 2	T0 ou T1	N1	M0
	T2	N0	
Grau 3	T3	Qualquer N	M0
	Qualquer T	Nb	
Grau 4	Qualquer T	Qualquer N	M1

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

1.4.2. Diagnóstico por Imagem

Os métodos de diagnóstico por imagem revelam-se extremamente úteis no que respeita à detecção de metástases. Assim, é recomendada a realização sistemática de radiografias ao tórax, num mínimo de três projecções, lateral direita e esquerda e ventrodorsal, para pesquisa de metástases (Peleteiro, 1994). Estas surgem como um aumento da densidade intersticial, podendo ainda estar existir efusão pleural associada (Lana *et al.*, 2007).

É de salientar que um exame radiológico negativo não garante a inexistência de metástases, pois podem ser demasiado pequenas, nomeadamente menores que 0,5 cm, ou estar encobertas pelo coração ou pelos grandes vasos (Peleteiro, 1994). Para uma detecção precoce de lesões metastáticas inferiores a 6 mm, pode ainda realizar-se uma tomografia computadorizada (Sorenmo, 2003).

Apesar do pulmão ser o local mais comum para o aparecimento de metástases em tumores mamários, não se deve descorar as outras localizações possíveis de metástases, que devem ser exploradas através de radiografia abdominal e da ecografia. Nomeadamente, no caso das neoplasias que se localizem nos dois pares

de glândulas mais caudais, onde se deve pesquisar a presença de linfadenopatia metastática sub-lombar (Lana *et al.*, 2007). Isto é importante, visto que cerca de 25% dos gatos apresentam metástases abdominais (Bergman, 2007; Lana *et al.*, 2007).

1.4.3. Diagnóstico Laboratorial

1.4.3.1. Análises sanguíneas e suas alterações

É aconselhável a realização de análises sanguíneas, nomeadamente, hemograma, bioquímicas gerais e urianálise, sendo também aconselhável, a realização de provas de coagulação se existir uma reacção inflamatória intensa, visto que é causa frequente de coagulação intravascular disseminada (CID) (Rutteman & Kirpensteijn, 2003; Lana *et al.*, 2007). Também se deve realizar um teste de diagnóstico de FIV (Vírus de imunodeficiência felina) e FeLV (Vírus de leucemia felina) (Moore, 2006).

As alterações sanguíneas que podem ser observadas numa gata com tumor mamário são, principalmente, devidas à síndrome paraneoplásico. Entre estas alterações podemos observar anemia, que pode ser devido a doença crónica, sendo comum em doentes com doença disseminada ou metastática. Esta pode apresentar-se normocítica normocrómica, ou devida à perda de sangue, nomeadamente em tumores ulcerados com hemorragia, microcítica hipocrómica. Pode, também, apresentar trombocitose no caso de um carcinoma inflamatório ou metastático, e secundário a coagulação intravascular disseminada (CID) ou trombocitopenia, em situações de hemorragia ou vasculite secundária à neoplasia, metástases hepáticas ou CID. Para além destas ainda se pode observar hipoglicemia, em doença metastática, e hipercalcémia, chamada de hipercalcémia de malignidade, sendo uma alteração com várias causas e, se não for controlada, com várias consequências. A um terço dos gatos com hipercalcémia é diagnosticada uma neoplasia (Morrison, 2007; Sellon, 2008; Bergman, 2007).

1.4.3.2. Diagnóstico Citológico

Cada vez mais se sente a necessidade de meios de diagnóstico, para a detecção de neoplasias, rápidos e pouco dispendiosos. Preenchendo estes requisitos a citologia tem-se demonstrado uma ferramenta valiosa nas últimas décadas, apresentando-se também como uma técnica pouco invasiva e dolorosa, de fácil repetibilidade e não requerendo anestesia nem material sofisticado (Peleteiro *et al.*, 2009; Sangha *et al.*, 2011).

A citologia tem grande interesse, na medida em que, quando combinada com os achados clínicos, permite identificar a natureza da lesão como neoplásica, inflamatória ou hiperplásica (Lana *et al.*, 2007), descartando possíveis diagnósticos diferenciais como lipoma, mastocitoma e mastite, entre outros. Esta última diferencia-se das restantes, uma vez que as neoplasias apresentam poucas células inflamatórias e numerosos aglomerados de células epiteliais de grandes dimensões resultantes da exfoliação tumoral (Meuten *et al.*, 2005; Raskin *et al.*, 2005; Lana *et al.*, 2007). Também apresenta grande utilidade na detecção de metástases nos linfonodos, e na identificação de células neoplásicas malignas em líquido pleural (Ogilvie, 2005; Sangha *et al.*, 2011). Apesar de não ser uma ferramenta útil no diagnóstico pré-cirúrgico de neoplasias, a citologia deve ser a primeira escolha sempre que existirem incertezas quanto ao diagnóstico de neoplasia, em que os nódulos não se apresentam individualizados, em caso de recorrência ou em caso de aumento dos linfonodos (Peleteiro *et al.*, 2009).

As duas técnicas utilizadas para obtenção de esfregaços citológicos da glândula mamária são a aposição a partir do fluido resultante da compressão do teto (Solano-Gallego, 2010).

Segundo Magalhães *et al.* (2001), as amostras colhidas por PAAF são as que apresentam maior valor de diagnóstico. Sangha *et al.* (2011) mostraram pouca aplicabilidade da citologia da secreção do mamilo como meio de diagnóstico, identificando correctamente apenas 9% dos casos; no entanto, recomendam a realização simultânea da aposição e da PAAF para aumentar a precisão do diagnóstico.

A PAAF é uma técnica largamente utilizada e, como o nome indica, trata-se de um método que permite aspirar uma pequena porção de tecido por intermédio de uma agulha de fino calibre, possibilitando, assim, intervir com o mínimo traumatismo para o animal. Esta técnica tem a vantagem de poder ser executada sem recurso a anestesia e sutura, para além de não ser obrigatório o processamento do material obtido, visto ser imediatamente espalhado sobre a lâmina (Peleteiro & Rodrigues, 1991).

Devido à elevada heterogenicidade celular e tecidular correspondente a estas lesões, deve-se realizar uma amostragem em vários pontos do tumor ou tumores existentes no animal. Para que as amostras sejam representativas, estes pontos devem localizar-se na periferia da massa mamária, evitando a zona central, que é

composta, maioritariamente, por material necrosado e as áreas flutuantes, pois é provável que apenas se obtenha um líquido de baixa celularidade (Solano-Gallego, 2010). É frequente que as amostras sejam consideradas inadequadas, por conterem inúmeras células necrosadas, sangue, macrófagos em eritrofagia ou ainda, líquido, em quantidades consideráveis, no caso de tumores quísticos (Peleteiro, 1994). A obtenção de amostras inadequadas é um dos principais factores que contribuem para a dificuldade associada ao diagnóstico citológico, que se acresce à reduzida experiência dos patologistas veterinários no que diz respeito à citologia mamária (Peleteiro, 1994).

Na descrição microscópica, considerando a análise global inicial, a grande riqueza celular do esfregaço, o fraco grau de coesão e a presença de células nuas em abundância, são indicadores de malignidade (Peleteiro, 1994; Solano-Gallego, 2010). Quanto à avaliação mais pormenorizada, as células apresentam-se pleomórficas com anisocitose marcada (Carpenter *et al.*, 1987). Os critérios de malignidade nuclear são, normalmente, marcados e incluem variação moderada a marcada no tamanho nuclear, macrocariose, rácio núcleo-citoplasma elevado, moldagem nuclear, binucleação e multinucleação, nucléolos múltiplos e proeminentes, macronúcleolos e variação no formato dos nucléolos. Também podem estar presentes figuras mitóticas anormais e aumento da actividade mitótica (Mischke, 2014). O índice mitótico é, frequentemente, alto (duas ou mais células em mitose por campo) e a desmoplasia pode variar de leve a moderada, envolvendo proliferações epiteliais neoplásicas tubulares, papilares, císticas-papilares ou sólidas. Existe uma extensa necrose na maioria dos tumores, observável em pequenas áreas multifocais ou numa grande área central. Em tecido conectivo peri ou intra-neoplásico é frequentemente observável agregados de macrófagos, raros linfócitos e plasmócitos, acompanhados, às vezes, de colónias bacterianas. A invasão de vasos, quer linfáticos, quer venosos, é comum (Carpenter *et al.*, 1987).

A avaliação citológica de amostras de neoplasias mamárias de gatas tem uma sensibilidade de 65% e uma especificidade de 94% (Misdorp, 2002). Vários estudos consideram o exame citológico relativamente seguro quanto à sua capacidade para emitir um diagnóstico correcto de malignidade (valor preditivo positivo), no entanto não se verifica o mesmo aquando da avaliação de uma lesão benigna devido, essencialmente, ao facto da citologia aspirativa ser, regra geral, pobre em células (Allen *et al.*, 1986; Peleteiro, 1994). Segundo Peleteiro (1994) o diagnóstico de neoplasia maligna também se pode encontrar dificultado caso se obtenha um

número reduzido de células, podendo, inclusivamente, assumir a aparência de uma neoplasia benigna. Já Rutteman & Kirpensteijn (2003) afirmam que, por apresentarem poucos sinais citológicos indicativos da sua malignidade, muitos tumores malignos são, erroneamente, diagnosticados como benignos. Para dificultar, muitos processos tumorais possuem heterogenicidade tecidual, podendo, também, coexistir as neoplasias benignas e malignas (Queiroga, 2008). Esta diferenciação apresenta uma exactidão de apenas 19% (Misdorp, 2002). Pode dizer-se que na emissão de um diagnóstico, a exactidão da análise citológica depende, em parte, do tipo e da localização da neoplasia (Mills & Griffiths, 1984).

Até à data, não foi realizado nenhum estudo que relacionasse o diagnóstico citológico com o comportamento biológico, no entanto, a detecção de metástases nos linfonodos locais e nas metástases distantes pode ajudar a confirmar o diagnóstico (Solano-Gallego, 2010; Mischke, 2014).

1.4.3.3. Diagnóstico Histopatológico

Por oferecer informação meticulosa 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, o meio de diagnóstico mais preciso para determinar o grau de malignidade dos TMG é a avaliação histopatológica, que se realiza, geralmente, após a excisão cirúrgica das massas (Misdorp *et al.*, 1999).

A biópsia incisional, ou pré-cirúrgica, regra geral, não apresenta grande vantagem para o clínico, visto que, regra geral, a primeira abordagem terapêutica dos tumores mamários é a excisão cirúrgica, principalmente considerando que a grande maioria são histologicamente malignos, a biópsia pré-cirúrgica ou incisional não apresenta grande vantagem para o médico veterinário (Lana *et al.*, 2007). Esta abordagem só deve ser ponderada quando não está certa a possibilidade de excisão da massa, em caso de recidiva em animais idosos e quando os proprietários não têm disponibilidade para avançar com o tratamento cirúrgico (Rutteman & Kirpensteijn, 2003; Peleteiro, 1994). No entanto, caso se opte pela biópsia pré-cirúrgica, deve-se ter o cuidado de incisar numa zona que seja possível remover na sua totalidade aquando da cirurgia de excisão tumoral (Rassnick, 2007).

Quanto às amostras para análise histopatológica, é fundamental que sejam provenientes de vários pontos do tumor e que contenham, para além de tecido tumoral, zonas de transição com os tecidos sãos, para poder avaliar o grau de

invasão local, a reacção inflamatória envolvente, e verificar se existem lesões de displasia mamária (Peleteiro, 1994).

Das inúmeras competências da observação histopatológica, destacam-se a capacidade de (Misdorp *et al.*, 1999):

- › Identificar o tipo de tumor,
- › Avaliar o tipo de crescimento,
- › Avaliar o grau de infiltração dos tecidos e vasos envolventes,
- › Avaliar os detalhes da histomorfologia tumoral
- › Avaliar a presença de uma excisão completa da neoplasia.

Estes parâmetros são importantes para avaliar o prognóstico, devendo ser incluídos no relatório histopatológico destinado ao clínico (Misdorp *et al.*, 1999; Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

Para o diagnóstico histopatológico de malignidade, é necessário a observação microscópica de (Misdorp, 2002):

- › Crescimento infiltrativo ou destrutivo para os tecidos adjacentes
- › Descontinuidade ou ausência das membranas basais
- › Invasão dos vasos sanguíneos e linfáticos
- › Focos de necrose
- › Elevados índices de figuras mitóticas
- › Elevadas quantidades de marcadores de proliferação Regiões Organizadoras Nucleolares Argirofílicas (AgNORs, do inglês “Argyrophilic Nucleolar Organiser Region”) e Antígeno Nuclear de Proliferação Celular (PCNA, do inglês “Proliferating Cell Nuclear Antigen”)
- › Presença de anaplasia e pleomorfismo celular e nuclear

Contudo, mesmo com a análise histopatológica, o diagnóstico de malignidade pode ser dificultado pela presença de estruturas histomorfológicas que sugerem um grau de malignidade superior ao real (Misdorp *et al.*, 1999). No entanto, através da observação histopatológica, menos de 10% dos tumores mamários malignos são diagnosticados erroneamente como benignos (Misdorp *et al.*, 1999).

Actualmente, há um interesse crescente na marcação imuno-histoquímica de amostras histopatológicas, com o objectivo de facilitar a identificação da neoplasia e de factores de proliferação celular (Lorimier, 2007b; Vernau, 2005).

1.4.3.3.1. Classificação Histológica

Existem vários sistemas de classificação de TMG, cada um com os seus alicerces, que podem ser divididos em três tipos principais, histogenético, de morfologia descritiva e prognóstico, dependendo do método utilizado. Actualmente, o mais utilizado é o estabelecido pela OMS, que assenta na morfologia do tumor e é dividido em quatro grupos como mostra a tabela 3 (Misdorp *et al.*, 1999).

Tabela 3 – Classificação Histológica de Tumores Mamários da Gata, definida pela OMS (Adaptado de Misdorp *et al.*, 1999)

TUMORES MALIGNOS	Carcinoma não infiltrativo (<i>in situ</i>)		
	Carcinoma Tubulopapilar		
	Carcinoma Sólido		
	Carcinoma Cribiforme		
	Carcinoma das Células Escamosas		
	Carcinoma Mucinoso		
	Carcinossarcoma		
	Carcinoma ou Sarcoma em Tumores Benignos		
TUMORES BENIGNOS	Adenoma	{	Adenoma Simples
			Adenoma Complexo
	Fibroadenoma		
	Tumor misto benigno		
	Papiloma Ductal		
TUMORES NÃO CLASSIFICADOS			
HIPERPLASIAS/DISPLASIAS	Hiperplasia Ductal		
MAMÁRIAS	Hiperplasia Lobular	{	Hiperplasia Epitelial
			Adenose
			Alteração Fibroadenomatosa
			(Hipertrofia mamária felina, Hipertrofia Fibroepitelial)
	Quistos		
	Ectasia Ductal		
	Fibrose Focal (Fibroesclerose)		

Os carcinomas mamários, ou adenocarcinomas, são os tumores mamários mais frequentes na gata, correspondendo a mais de 80% da totalidade dos TMG, sendo, os mais comuns, os carcinomas do tipo tubulopapilar, sólido e cribriforme (Misdorp

et al., 1999; Lana *et al.*, 2007; Rutteman & Kirpensteijn, 2003). Os sarcomas, os restantes carcinomas e os carcinosarcomas são muito raros nos gatos (Lana *et al.*, 2007; Misdorp *et al.*, 1999; Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

Também é frequente que a mesma massa seja constituída, simultaneamente, por áreas benignas e malignas e, ainda, por mais que um tipo histológico diferente. Quando isto acontece, a caracterização deve ser feita através da combinação dos nomes desses tipos de neoplasia, referindo primeiro o tipo predominante (Misdorp *et al.*, 1999).

Os tumores mamários benignos surgem muito menos frequentemente que os malignos, compreendendo apenas 20% dos tumores totais, sendo os mais frequentes, dentro destes, os adenomas e os fibroadenomas (Misdorp *et al.*, 1999; Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

1.5. Comportamento Biológico

Os CMG são tumores altamente infiltrativos, que apresentam 88% dos tumores com infiltração em tecidos moles, 53% com invasão vascular e, ainda, 27% dos linfonodos regionais em amostras de recessão cirúrgica em bloco (Weijer & Hart, 1983).

Os tumores malignos são, frequentemente, invasivos, infiltrando o tecido adjacente normal, sem respeito pelas barreiras anatómicas. Pelo contrário, os tumores benignos são geralmente expansivos, em vez de invasivos, sendo, normalmente, bem visíveis as fronteiras entre a neoplasia e os tecidos adjacentes. No entanto, o aspecto mais importante na distinção entre tumores malignos e benignos, é a capacidade de metastizar apresentada pelos tumores malignos, embora existam algumas não metastáticas (Kusewitt & Rush, 2007). Quando colónias de células tumorais se situam a alguma distância do tumor primário, temos metástases. Para a metastização, as células tumorais podem seguir pela via transcelómica, linfática e hematogénea.

Regra geral, a maioria dos CMG utiliza o sistema linfático como meio de metastização, e os sarcomas utilizam, preferencialmente, a via hematogénea. No entanto, em alguns carcinomas e sarcomas, pode existir permeação de vasos sanguíneos e linfáticos, respectivamente.

Quando é utilizada a via linfática, o envolvimento dos linfonodos é, normalmente, dependente da drenagem linfática, ou seja, os primeiros linfonodos metastizar são os mais próximos do tumor, e só depois, as células neoplásicas invadem estruturas distantes (Kusewitt & Rush, 2007).

Há um consenso geral que, nas gatas, as glândulas mamárias drenam cranialmente para o centro linfático axilar, e caudalmente para o centro linfático inguinal superficial (Silver, 1966). No entanto, Raharison & Sautet (2006) descrevem que T2 e A1 podem drenar, caudalmente, para o centro linfático inguinal superficial e/ou, cranialmente, para os linfonodos axilares enquanto T1 e A2 drenam apenas cranialmente e caudalmente, respectivamente. Os mesmos autores verificaram, ainda, que T1, T2 e A1 drenam, frequentemente, para os linfonodos esternais craniais, sendo que 100% das T2 analisadas drenam em direcção a estes linfonodos.

No mesmo estudo não foram encontradas conexões entre glândulas adjacentes (T1 e T2, T2 e A1, A1 e A2) ou entre glândulas direitas e esquerdas (Raharison & Saulet, 2006; Raharison & Saulet, 2007), ao contrário de Mailot *et al.* (1980) que reportaram conexões linfáticas entre T1 e T2 e entre A1 e A2. No entanto, este estudo realizou-se em glândulas mamárias normais, assim, recomenda-se incidir o estudo em glândulas mamárias neoplásicas, para comprovar se há alterações à unilateralidade da drenagem linfática pelo processo neoplásico nas gatas (Raharison & Sautet, 2006).

Quanto à via sanguínea, os tumores invadem mais frequentemente as veias, visto que as artérias apresentam uma maior espessura de parede. De seguida podem atingir a veia cava e/ou o sistema portal e alojarem-se ao nível dos pulmões e/ou fígado respectivamente (Kusewitt & Rush, 2007).

A irrigação arterial de T1 e T2 é assegurada pelos vasos torácicos laterais e internos e os intercostais, a de A1 é assegurada pela artéria epigástrica superficial cranial e a A2 pela artéria epigástrica superficial caudal (Silver, 1966). As veias das glândulas mamárias felinas seguem de perto as artérias, excepto algumas pequenas veias que atravessam a linha média, que se pensa serem as responsáveis pela propagação de tumores mamários malignos entre pares de glândulas (Silver, 1966; Hayden & Nielsen, 1971). Da mesma maneira, a drenagem venosa das glândulas A1 e A2 através da parede torácica ou veias intercostais,

poderá permitir a propagação do tumor mamário para a cavidade torácica (Silver, 1966, Ogilvie, 1983).

Os TMG metastizam, principalmente, para os linfonodos regionais e pulmões e, mais raramente, para o fígado, baço, rins, pele, coração, esqueleto, encéfalo e glândulas adrenais (Peleteiro, 1994; Fossum, 2007). É ainda frequente a presença de metástases na pleura, associadas a um derrame pleural (Queiroga, 2010).

Está descrito que os sarcomas metastizam mais precocemente que os carcinomas, no entanto, a frequência relativa dos sarcomas é significativamente inferior que a dos carcinomas, sugerindo que esta conclusão será questionável (Peleteiro, 1994; Fossum, 2007).

1.6. Terapêutica

As opções terapêuticas que têm sido estudadas para os CMG são a excisão cirúrgica, a quimioterapia, a imunoterapia, a radioterapia e a hormonoterapia (Johnston *et al.*, 2001).

As neoplasias largamente disseminadas e/ou metastáticas podem apenas ser tratadas com quimioterapia. Tumores bem localizados que ainda não invadiram extensivamente tecidos adjacentes são melhor tratados cirurgicamente. Tumores bem localizados e superficiais, mas localmente invasivos são melhor tratados com radioterapia (Rutteman *et al.*, 2010).

Assim, será abordada de forma mais específica cada opção terapêutica.

1.6.1. Cirúrgica

A abordagem terapêutica de referência para os TMG é a excisão cirúrgica da cadeia mamária, excepcionando-se os casos de neoplasias inoperáveis, como os os nódulos de grandes dimensões e os carcinomas inflamatórios, ou quando são detectadas metástases à distância (Lana *et al.*, 2007; Misdorp, 2002). No entanto, quando se detectam metástases à distancia, podem ainda ser referidos para cirurgia paliativa os casos em que os tumores afectem a qualidade de vida do animal, como é o caso de nódulos ulcerados e/ou muito grandes, podendo impedir a movimentação normal (Liptak, 2008). Esta opção deve ser considerada pelo binómio proprietário-médico veterinário (Peleteiro, 1994).

Por vezes ignoram-se os pequenos nódulos indolentes, no entanto, a evolução pode transformar uma condição operável numa condição inoperável pela invasão local e metastização (Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

As vantagens da excisão cirúrgica incluem a possibilidade da realização do exame histológico, poder melhorar a qualidade de vida do doente, evitar a progressão da doença ou, mesmo, a possibilidade de cura (Hedlund, 2008).

Estão descritas diversas técnicas cirúrgicas para a exérese de TMG. A selecção da técnica vai depender do tamanho e número de tumores, da sua localização na cadeia mamária, do estado clínico do animal e da preferência do cirurgião (Hedlund, 2008).

Na gata estão indicadas técnicas cirúrgicas agressivas, como a mastectomia uni ou bilateral, para a grande maioria dos casos, devido à elevada incidência de tumores malignos e ao seu comportamento tipicamente invasivo (Rutteman & Kirpensteijn, 2003; Moore, 2006; Lana *et al.*, 2007). O objectivo das cirurgias mais agressivas é a redução do risco de recorrência local, que ascende a 2/3 quando se utilizam cirurgias mais conservadoras (Misdorp, 2002; Rutteman & Kirpensteijn, 2003). Se apenas uma cadeia mamária se encontrar afectada, é aceitável a realização da respectiva mastectomia unilateral, no entanto, se ambas as cadeias se encontrarem afectadas, deve realizar-se a mastectomia bilateral ou, se não existir pele suficiente para o encerramento, pode optar-se por duas mastectomias unilaterais, intervaladas duas a seis semanas (Lana *et al.*, 2007).

Uma cirurgia oncológica acarreta riscos para além dos habituais de uma cirurgia, que se podem tentar evitar, tomando as devidas precauções, nomeadamente garantir que todos os locais de biopsia assim como as cicatrizes de mastectomias anteriores são completamente removidos, manipular o menos possível os tecidos neoplásicos, manipular os tecidos limítrofes das glândulas mamárias removidas com instrumentos cirúrgicos e não manualmente, não pressionar as neoplasias durante a sua remoção, pois existe um risco de provocar trombos ao impulsionar a passagem das células tumorais para a circulação sanguínea, lavar abundantemente o campo cirúrgico após a excisão do tumor para eliminar possíveis células esfoliadas e considerar o tumor “material contaminado”, manuseando-o como tal (Farese, 2008; Kessler, 2006; Ogilvie, 2005).

Quando o tumor está localizado no par mais caudal das glândulas mamárias (A2), deve remover-se, para além da glândula ou cadeia mamária, o linfonodo inguinal

superficial ipsilateral. A remoção do linfonodos axilar só é recomendada quando este se apresentar hipertrofiado ou com diagnóstico citológico ou histopatológico de invasão neoplásica, uma vez que a sua remoção profilática não demonstrou benefícios terapêuticos (Rutteman & Kirpensteijn, 2003; Lana *et al.*, 2007).

A realização da OVH aquando da mastectomia é controversa, havendo estudos que recomendam e, outros que acreditam que a esterilização apresenta pouco valor terapêutico (Hayes *et al.*, 1981; Carpenter, 1987; Rutteman & Misdorp, 1993).

Após a excisão cirúrgica é importante o envio da peça excisada na sua integridade com a marcação das margens cirúrgicas para análise histopatológica, pois a integridade histológica de ressecção tem sido correlacionada com a sobrevida e é comum a coexistência de nódulos de diferentes tipos histológicos na mesma glândula, factor que poderá alterar o prognóstico (Weijer & Hart, 1983).

Depois da recuperação pós-cirúrgica, deve manter-se controlo sobre o animal, verificando a presença de recorrências locais e o envolvimento dos linfonodos regionais ao fim do primeiro mês após a cirurgia e, caso tudo se encontre bem, repetir a avaliação a cada três meses durante um ano, podendo depois espaçar as avaliações, tornando-as semestrais (Rutteman & Kirpensteijn, 2003). Se a neoplasia for maligna, também se deve descartar a possibilidade de já existirem micrometástases que se irão desenvolver. Assim, deve-se realizar-se radiografias torácicas e ecografias abdominais a cada seis meses após a mastectomia (Liptak, 2008).

A sobrevida de gatos com adenocarcinomas mamários tratados apenas com cirurgia depende do grau da doença à apresentação que por sua vez, está directamente relacionado com o tamanho do tumor e a presença ou ausência de metástases. O intervalo médio entre a detecção do tumor primário e a morte em gatos não tratados é de cerca de 12 meses (Hahn & Adams, 1997).

1.6.2.Médica

Embora a cirurgia permaneça como o tratamento primário a ser instituído para a maioria dos tipos de tumores malignos, o uso concomitante de quimioterapia, hormonoterapia, radioterapia e imunoterapia tem vindo a aumentar. Em geral, uma terapia que associe mais que um tipo de tratamento é mais eficiente (Carpenter *et al.*, 1987).

1.6.2.1. Quimioterapia

Devido ao elevado potencial metastático dos CMG, há uma grande percentagem de gatas que irão morrer devido à disseminação sistêmica. Em humanos, e mais recentemente nos animais de companhia, a quimioterapia tem-se demonstrado essencial no tratamento de neoplasias mamárias. Este tipo de terapêutica é utilizada no tratamento adjuvante de tumores mamários malignos, que apresentam alto risco metastático, pois previne a disseminação tumoral através do controlo da rápida proliferação celular, aumentando a sobrevida e proporcionando uma melhor qualidade de vida (Sorenmo, 2003; Todorova *et al.*, 2005). O uso de quimioterapia nos nossos animais de companhia é, no entanto, ainda controverso, pois a informação existente, relativamente à eficácia deste tipo de tratamento, é bastante limitada (Lana *et al.*, 2007; Sorenmo, 2003).

Estudos realizados com linhas celulares derivadas de CMG primário *in vitro* demonstraram uma sensibilidade para fármacos antineoplásicos semelhantes aos utilizados para a mulher com tumor de mama, como por exemplo, metotrexato, ciclofosfamida, prednisona, vincristina, doxorubicina, 5-fluorouracil, sendo que este último está associado com neurotoxicidade letal em gatos (Giménez *et al.* 2010).

Assim, para as gatas, estão descritos dois protocolos quimioterápicos, um consiste na administração intravenosa lenta de doxorubicina na dose 25 mg/m² a cada três semanas e o outro a administração intravenosa lenta de doxorubicina na dose 25 mg/m² a cada três semanas juntamente com a administração oral de ciclofosfamida nas doses 50 a 100 mg/m² nos dias três, quatro, cinco e seis após a doxorubicina (Lana *et al.*, 2007; Rutteman & Kirpensteijn, 2003) que induziram resposta a curto prazo, em mais de metade dos animais com desenvolvimento metastático local ou com neoplasias inoperáveis (Lana *et al.*, 2007; Rutteman & Kirpensteijn, 2003). Os estudos mostraram uma regressão tumoral superior a 50% em 9/14 gatas sujeitas ao protocolo 1 e em 7/14 gatas sujeitas ao protocolo 2, não existindo, contudo, uma variação na esperança média de vida notável, quando comparadas com as gatas não sujeitas ao tratamento (Lana *et al.*, 2007; Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

Jeglum *et al.* (1985) administraram uma combinação de doxorubicina e ciclofosfamida a 14 gatas com carcinomas mamários inoperáveis e verificaram que em 45% dos casos era observável uma resposta ao tratamento, com um aumento do tempo de sobrevivência. Também Mauldin *et al.* (1988), com o mesmo protocolo e 14 gatas com metástases ou carcinomas mamários inoperáveis, verificaram que o

tratamento induzia uma resposta completa ou parcial a curto prazo em 50% das gatas.

Num estudo mais recente, por Novosad *et al.* (2006), 67 gatas com carcinoma mamário foram submetidas a mastectomia e tratamento adjuvante, pós-cirúrgico, com doxorrubicina e verificaram-se tempos de sobrevida maiores em gatos com doença em estadio avançado quando comparado com os valores reportados historicamente para a cirurgia como tratamento único. Observaram um tempo de sobrevida médio de 448 dias, com 58,9% da amostra viva ao fim de um ano, 37,2% viva ao fim de dois anos e 17% viva ao fim de cinco anos, verificando um tempo médio livre de doença de 225 dias. Contudo, este estudo não baseou as suas comparações num grupo controlo.

Surgiu então, posteriormente, um estudo retrospectivo realizado por McNeill *et al.* (2009), com 73 gatas, das quais 37 foram sujeitas apenas a cirurgia e 36 foram sujeitas a cirurgia e quimioterapia com doxorrubicina e ciclofosfamida. No entanto, este estudo, com um grupo controlo, não observou diferenças significativas entre os dois grupos.

Antes de utilizar qualquer um dos protocolos referidos, deve avaliar-se sempre a função hepática e renal, visto que, a ciclofosfamida é activada pelo fígado e excretada pelos rins, e a doxorrubicina é metabolizada pelo fígado, sendo apenas ≈5% excretada na urina, mas o suficiente para que os gatos sofram de nefrotoxicidade a este agente citostático (Smith, 2005).

Para além da doxorrubicina e da ciclofosfamida existem outros fármacos que, apesar de menos utilizados, podem ser úteis quando há reacções adversas. Estes incluem a vincristina, que pode ser associada à doxorrubicina e à ciclofosfamida, a mitoxantrona, que pode substituir a doxorrubicina quando há sinais de cardiotoxicidade e o metotrexato, associado à ciclofosfamida (Cirillo, 2008). Kitchell (2008) sugere também o paclitaxel, um inibidor mitótico, demonstrando o seu sucesso, visto que em alguns casos aumentou a sobrevida de gatos, quando já se verificava metastização.

Infelizmente, estes tratamentos estão associados a alguns efeitos secundários visto que os quimioterápicos atacam células em intensa actividade proliferativa, tornando células normais em constante mitose, como as do epitélio das vilosidades intestinais, da medula óssea e do epitélio dos folículos pilosos, alvos da quimioterapia. Estes efeitos incluem mielosupressão, anemia e neutropénia, febre,

letargia, alterações gastrointestinais, como a anorexia, a diarreia e o vômito, e alopecia (Cirillo, 2008).

No entanto, menos de um em cada quatro animais desenvolvem reacções adversas à quimioterapia e apenas 5% necessitam de ser hospitalizados devido à gravidade dos sintomas. Nestes casos, é aconselhável reduzir a dose dos fármacos ou alterá-los (Rassnick, 2007). Normalmente, a principal preocupação dos proprietários de animais sujeitos a tratamento quimioterápico é a perda de pêlo, no entanto, este sinal é menos comum nos animais de companhia quando comparado com os humanos, sendo raramente observado; no entanto, pode haver perda parcial ou total das vibrissas (Todorova *et al.*, 2005; Rassnick, 2007). As afecções gastrointestinais, como o vômito e a perda de apetite, são os principais efeitos adversos descritos, sendo a anorexia grave o mais importante, uma vez que a mielossupressão tende a ser moderada (Rutteman & Kirpensteijn, 2003; Rassnick, 2007).

1.6.2.2. Radioterapia

No que respeita aos TMG, a eficácia da radioterapia está muito pouco estudada, no entanto, a sua utilização tem-se revelado interessante, sobretudo, na diminuição da dimensão de neoplasias para que se tornem extirpáveis (Rutteman & Kirpensteijn, 2003; Lana *et al.*, 2007).

No entanto, mostra ainda pouca eficiência quando utilizada isoladamente tendo, ainda desvantagens, como a perda de pelos, o retardar da cicatrização da ferida cirúrgica e distúrbios gastrointestinais (Carpenter *et al.*, 1987; Lana *et al.*, 2007). Actualmente, não há estudos que demonstrem que o tratamento radioterápico aumenta a sobrevida de gatas com neoplasias mamárias, sendo assim, pouco utilizada (Lana *et al.*, 2007).

Esta é uma área que carece de mais estudos que explorem os possíveis efeitos terapêuticos da irradiação de animais com CMG para se avaliar da sua utilidade (Lana *et al.*, 2007).

1.6.2.3. Imunoterapia

A imunoterapia é um método de tratamento oncológico que acarreta a administração de imunomoduladores para estimular a resposta imunitária do hospedeiro às células tumorais (MacEwen, 1977).

O tratamento com adjuvantes biológicos como o bacillo de Calmette-Guérin, ou a vacina de *Corynebacterium parvum* administrados quer intratumoral ou subcutâneo em combinação com cirurgia não foi bem sucedido (Rutten *et al.*, 1990).

O modificador da resposta biológica lipossoma encapsulado com muramil tripéptido fosfatidiletanolamina (MTP-PE), utilizado para estimular a actividade dos monócitos citotóxicos após a mastectomia também não melhoraram o intervalo livre de doença (ILD) ou o tempo de sobrevida (TS) de gatos, quando comparados a gatos tratados com placebo (Fox *et al.*, 1995).

Ainda, o tratamento oral com levamisol (5mg/kg, 3 vezes por semana) como adjuvante à cirurgia também foi ineficiente em alterar a taxa de recorrência da doença e não aumentou o tempo de sobrevida dos gatos tratados comparativamente ao grupo de controlo (MacEwen *et al.*, 1984).

Assim, até à data, os imunomodeladores têm-se demonstrado sem êxito no tratamento de TMG.

1.6.2.4. Hormonoterapia

A demonstração da flutuação do número de receptores hormonais nos tecidos mamários normais e neoplásicos, revela a hormono-dependencia das neoplasias mamárias, o que sugere que a terapia hormonal pode representar um tratamento alternativo, tanto em animais, como em humanos. Em medicina humana o recurso à manipulação hormonal no tratamento dos tumores da mama é frequente (Sorenmø, 2003).

O Citrato de Tamoxifeno é um inibidor selectivo dos RE ao nível da glândula mamária utilizado na medicina humana, em tumores mamários que possuam estes receptores; contudo, a sua utilização em animais de companhia está pouco estudada (Tavares *et al.*, 2010).

Alguns estudos realizados com este fármaco em animais, mostraram, nalguns, um efeito anti-tumoral pronunciado, enquanto outros não evidenciaram qualquer efeito. Independentemente disto, o uso de tamoxifeno em gatas está contra-indicado, devido aos seus efeitos adversos, como a alopecia parcial, hiperplasia vaginal, piómetra, infecções do tracto urinário, incontinência urinária, entre outros. Assim, uma vez que os estudos não concordam nos efeitos benéficos, não está recomendada a sua utilização (Bergman, 2007).

O recurso à OVH como adjuvante terapêutico de tumores mamários é controverso, dividindo-se entre a sua utilização para prevenir o crescimento e progressão do tumor ou para prevenir o seu desenvolvimento noutras glândulas (Fonseca & Daleck, 2000). Segundo Hedlund (2008), a OVH não previne o desenvolvimento de neoplasias mamárias, nem evita recidivas. No entanto, pode ser realizada aquando da mastectomia, com o objectivo de evitar doenças do foro ginecológico como piómetras e metrites, mas deve ser realizada antes da mastectomia, para evitar a queda de células tumorais para a cavidade abdominal.

1.6.2.5. Terapias adjuvantes não citotóxicas

É muito importante garantir a qualidade de vida dos animais, portanto, uma analgesia eficaz antes e após a mastectomia é essencial, visto que as neoplasias mamárias podem causar dor quer por invasão e destruição dos tecidos envolventes, quer por metastização regional ou à distância e ainda por inflamação intensa (Moore, 2006; Lorimier, 2007a). A OMS tem proposto uma abordagem à dor oncológica baseada em três etapas. A primeira etapa é a dor leve, que deve ser tratada com fármacos não opioides, geralmente anti-inflamatórios não esteróides (AINEs). A segunda etapa é a dor moderada, ou a persistência da dor leve após o tratamento, onde se deve introduzir um opióide fraco, como o tramadol. Finalmente, a terceira etapa é a dor severa, ou dor persistente após tratamento, onde se deve introduzir um opióide mais forte, como a morfina ou a petidina (Lorimier, 2007a).

Para além do seu efeito analgésico, os AINEs, nomeadamente os inibidores das COX-2, podem também ter algum efeito anti-tumoral, visto que alguns estudos afirmam que cerca de 50% dos TMG apresentam sobre-expressão de COX-2 (Lorimier, 2007a; Rassnick, 2005). Contudo, Borrego *et al.* (2009) estudou o efeito do tratamento com um inibidor de COX-2, o meloxicam, como adjuvante da cirurgia e da quimioterapia e concluiu que não havia alterações nos tempos de sobrevida comparativamente ao grupo de controlo, não suportando este tratamento como anti-tumoral.

Aos gatos que estejam a receber agentes citostáticos, deve ser implementada um tratamento de suporte, com o objectivo de minimizar os efeitos adversos, que são, sobretudo, gastrointestinais. Assim, recomendam-se a antieméticos, como o Maropitant, de suplementos alimentares e de estimulantes do apetite, como a ciproheptadina que é o estimulante do apetite mais utilizado (2 mg/gato PO BID), para assegurar uma melhor recuperação, e ainda, para impedir a perda de peso (Moore, 2006; Simon, 2006).

Para além dos suplementos alimentares e estimulantes de apetite, os estudos revelam que os animais com carcinomas mamários que recebam, após a cirurgia, uma dieta baixa em gordura e rica em proteína apresentam um aumento da esperança média de vida (Moore, 2006). Para além disso, a suplementação com aminoácidos, como a glutamina, cisteína e arginina, parece favorecer a eficácia dos agentes citostáticos, estimular a resposta imunitária anti-tumoral e potenciar a cicatrização dos tecidos (Ogilvie, 2006). Outro estudo demonstrou que, apesar da incidência da neoplasia nos dois grupos ser semelhante, os animais submetidos a uma alimentação *ad libitum* apresentavam uma esperança média de vida inferior aos alimentados restritamente, quando desenvolveram tumores mamários (Moore, 2007).

Finalmente, aquando da excisão cirúrgica das massas, a manipulação do tecido tumoral causar a disseminação de células neoplásicas para a circulação sanguínea. Neste contexto, foi estudado, em cadelas inteiras, o uso da Desmopressina, um derivado sintético da hormona anti-diurética com propriedades hemostáticas, que é capaz de inibir a metastização pulmonar e linfática, tendo sido observada uma diminuição da recorrência local e minimização da disseminação e sobrevida de células tumorais residuais, levando a um aumento do intervalo livre de doença e da sobrevida. Este tratamento não demonstrou com efeitos adversos, apesar de ainda não estarem bem claros os mecanismos de acção. Para o futuro, serão necessários estudos em gatos (Hermo *et al.*, 2008).

1.7. Prognóstico

Os TMG são caracterizados por um prognóstico reservado, visto que, nesta espécie, mais de 85% dos tumores são malignos e, para além disso, apresentam um comportamento altamente invasivo com uma forte tendência para recidivar e metastizar (Misdorp *et al.*, 1999, WHO). Um estudo avaliou os carcinomas mamários e revelou que 88% dos animais apresentavam infiltração nos tecidos adjacentes, 53% invasão vascular e 27% invasão dos linfonodos regionais (Misdorp, 2002). Outro estudo revelou ainda que 66% dos gatos sujeitos a mastectomia acabam por ter recorrência local (Ogilvie, 2005).

Com o objectivo de encontrar factores prognósticos dos tumores de mama, foram analisadas várias características de gatas com estas neoplasias e foram encontrados 17 factores com relevância prognóstica. Destes, apenas seis permaneceram como factores de prognóstico independentes, após um estudo

multivariável, designadamente a idade, o diâmetro do tumor primário, o índice mitótico, a quantidade de necrose ao nível da lesão tumoral, a presença de linfonodos com infiltração neoplásica e a excisão cirúrgica (Misdorp *et al.*, 1999). Assim, com o aumento da idade do animal e do diâmetro do tumor primário, presença de um elevado índice mitótico, grandes quantidades de tecido necrosado e de infiltração neoplásica a nível do linfonodos regionais, e com a excisão cirúrgica incompleta da massa tumoral o prognóstico encontra-se agravado (Misdorp *et al.*, 1999).

Destes factores de prognóstico, o mais importante em gatos com neoplasia mamária é o tamanho do tumor, que afecta significativamente tanto o ILD como o TS. MacEwen *et al.* (1984) descreveram que os gatos diagnosticados com tumores de tamanho inferior a 2 cm sobreviviam por uma média de 54 meses, enquanto os que apresentavam tumores com 2-3 cm de diâmetro sobreviviam por uma média de 24 meses. Rutteman e Kirpensteijn (2003) observaram que, em gatas com tumores mamários de diâmetro superior a 3 cm, a esperança média de vida é de quatro a seis meses após a mastectomia, e as gatas com neoplasias inferiores a 2 cm têm mais de três anos de esperança média de vida. Dada esta associação entre o tamanho tumoral e o tempo de sobrevida, o diagnóstico e tratamento precoces têm um impacto importante no prognóstico de gatos com tumores mamários malignos (Lana *et al.*, 2007).

Também, segundo um estudo realizado por Viste *et al.* (2002), o tempo de sobrevida em gatas com adenocarcinomas mamários é inversamente proporcional à dimensão do tumor. Verificaram também, que tumores com diâmetro superior a 3 cm estavam associados a uma sobrevida de quatro a 12 meses, enquanto os de diâmetro inferior apresentavam uma sobrevida entre os três e os 54 meses. Concluíram então que, a nível de prognóstico, a dimensão tumoral tem maior relevância em tumores de diâmetro superior a 3 cm. Assim, é necessário avaliar outros parâmetros para as neoplasias de dimensão inferior, para se poder estabelecer um prognóstico.

Quanto ao número de figuras mitóticas encontradas nos tecidos tumorais, foram observados tempos de sobrevida mais longos em animais com tumores que exibiam menos de duas figuras mitóticas por campo de grande ampliação (Weijer & Hart, 1983). Verificou-se que os elevados índices mitóticos diminuíam a esperança média de vida de 22,4 meses, observados nos animais com tumores com estes índices baixos, para 12,4 meses (VSSO, 2008).

Também tem sido demonstrada uma associação entre o tempo de sobrevida e o grau histopatológico. Jeglum *et al.* (1985) verificou uma taxa de mortalidade a um ano após a cirurgia de 0% em gatos com carcinomas bem diferenciados, e de 100% nos carcinomas pouco diferenciados. No entanto, não houve uma boa correlação entre o tempo de sobrevida e os carcinomas moderadamente diferenciados.

Para avaliação da influência da excisão cirúrgica, MacEwen *et al.*, (1984) compararam os resultados da cirurgia conservadora e da mastectomia radical em gatos com adenocarcinoma mamário maligno e verificaram que gatos que tinham sido submetidos a mastectomia radical tinham uma redução significativa de recorrência local comparando com os gatos submetidos a cirurgia conservadora. A realização de técnicas cirúrgicas mais invasivas, ao invés das cirurgias mais conservadoras, aumentou o período livre de doença neoplásica de 300 a 325 dias para 575 a 1300 dias, no entanto, não aumentou a esperança média de vida (Fan, 2007; Misdorp, 2002; Moore, 2006).

O estado clínico da doença à apresentação é outro factor que tem sido demonstrado como estando significativamente associado ao tempo de sobrevida. Ito *et al.* (1996) verificaram tempos de sobrevida média para gatos com estádios I, II, III e IV de doença de 29, 12.5, 9 e 1 mês(es) respectivamente, o que corrobora a importância do diagnóstico e tratamento precoces.

A tendência para metastizar e recorrer localmente, associa os carcinomas simples, e de células escamosas e os sarcomas a um mau prognóstico, que apresentam um tempo vida médio pós-cirúrgico de 10 meses (Misdorp, 2002). Os carcinomas não infiltrativos e os carcinossarcomas, por sua vez, estão associados a um prognóstico mais favorável, apresentando um tempo de sobrevida médio superior a 18 meses (Misdorp, 2002).

Um estudo avaliou as causas de morte em gatas com neoplasias mamárias e verificou que, com 61% dos casos, a metastização e/ou recorrência tumoral eram as principais, sendo que, à necropsia, 76% apresentavam metástases pulmonares e 40% pleurais (Misdorp, 2002). Devido a este comportamento agressivo dos TMG, o tratamento exclusivamente cirúrgico não se tem revelado efectivo, verificando-se que 47% a 50% dos animais estavam vivos um ano após a cirurgia e apenas 32% dois anos após a cirurgia (Fan, 2007).

Tem vindo a surgir um interesse pelo estudo de marcadores moleculares como indicadores de prognóstico, pelo papel que desempenham nos diferentes processos de oncogénese (Lana *et al.*, 2007).

Assim, para além do índice mitótico, estão a ser estudados outros marcadores de proliferação celular para avaliar TMG, sendo os principais a Ki67, o Antígeno Nuclear de Proliferação Celular (PCNA, do inglês “Proliferating Cell Nuclear Antigen”) e as AgNORs (Hughes & Dobson, 2012).

Hughes & Dobson (2012) publicaram um estudo, onde fizeram uma revisão de todos os marcadores estudados na área de TMG, e descreveram as suas pontencialidades, agrupando-os de acordo com as capacidades adquiridas pelos tumores, descritas por Hanahan & Weinberg (2000) (fig. 3). Estas seis características iniciais do cancro fornecem uma base que pode ser utilizada para melhor perceber a génese tumoral e, por consequência, auxiliar na elaboração de um prognóstico.

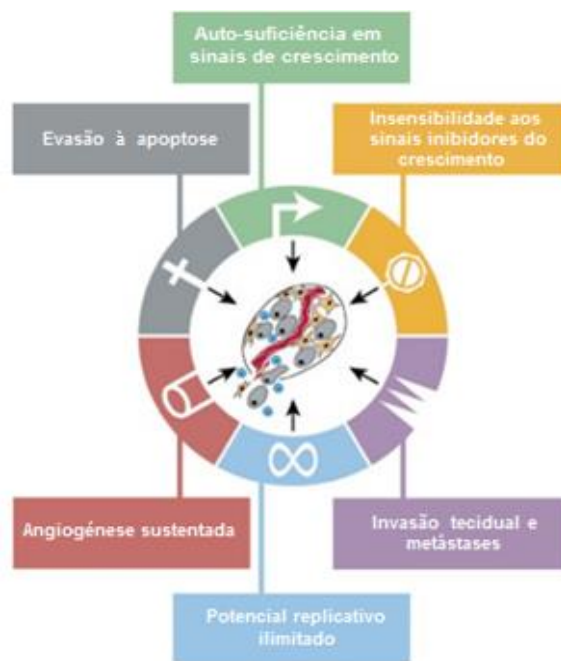


Figura 3 - Capacidades adquiridas do tumor (Hanahan & Weinberg, 2000)

Existem muitos estudos realizados em tumores mamários da cadela. No entanto, em gatas, a informação é mais escassa. Sendo tumores mais agressivos e com maior mortalidade, para o clínico é importante ter informação actualizada e precisa. Ainda, é importante saber preparar o proprietário para o desenrolar da doença, do tratamento, e das vantagens e desvantagens que este acarreta. Saber seleccionar o melhor tratamento para cada caso individual pode fazer a diferença.

Para além disso, o TMG, devido à incidência relativamente alta de alguns tumores, ao menor tempo de vida geral, ao facto de partilharem um estilo de vida semelhante aos humanos, aos seus tumores serem geneticamente heterogéneos, semelhante a

grupos de pacientes humanos seleccionados aleatoriamente, à sua grande agressividade, e se apresentarem maioritariamente negativos para receptores hormonais, têm sido propostos como o modelo ideal para o tumor mamário humano (De Maria *et al.*, 2005). Estes demonstram, ainda, uma incidência para a idade, histopatologia e padrão de metástases (Weijer *et al.*, 1972; MacEwen, 1990) semelhante ao tumor mamário humano e, em particular, a falta de dependência de estrogénio na maioria dos tumores (De las Mulas *et al.*, 2000), sugere que o TMG poderá ser um modelo animal adequado para o tumor mamário humano irresponsível a hormonas. Assim, estes estudos podem também, constituir um contributo para o desenvolvimento de novos e melhores tratamentos para o tumor de mama da mulher.

Actualmente, existem poucos estudos que avaliem a eficiência da quimioterapia adjuvante nos TMG faltando, principalmente, a comparação com grupos de controlo.

Assim, pretendeu-se com o presente trabalho, a realização de um estudo retrospectivo para de avaliar a eficácia da quimioterapia no tratamento do TMG. O objectivo principal foi a comparação da sobrevida de gatas com tumores mamários submetidas apenas a cirurgia com a de gatas submetidas a cirurgia seguida de um protocolo quimioterápico baseado na doxorrubicina. Os objectivos secundários foram a avaliação da sobrevida relativamente a parâmetros como o historial de administração de contraceptivos e o estado de fertilidade ou características tumorais como tamanho, invasão dos nódulos linfáticos regionais e grau e o número de sessões de quimioterapia a que foram submetidas.

2. Material e Métodos

No presente estudo foram consultados, retrospectivamente, todos os casos de tumor de mama em gata diagnosticados ao longo de cinco anos (2008-2013) num hospital veterinário em Lisboa, Centro Veterinário Berna (CVB) e num hospital veterinário em Barcelona, Hospital Clínic Veterinari da Universitat Autònoma de Barcelona (HCVUAB).

A informação foi recolhida por consulta das fichas clínicas dos animais, por entrevistas telefónicas aos proprietários e aos veterinários que referiram e, muitas vezes, seguiram os casos.

Todos os casos de gatas que se apresentaram à consulta com neoplasias mamárias foram incluídos no estudo. Destes, foram excluídos os que, à apresentação, apresentavam metástases à distância, e os que não foram submetidos a cirurgia.

O tratamento simultâneo com fármacos que, provavelmente, não irão afectar a progressão tumoral, como antibióticos, foi permitido. Gatas com outras doenças concomitantes foram registadas, tendo sido avaliada a sua causa de morte. Quando não foi possível provar que a causa de morte foi doença progressiva neoplásica, excluiu-se do estudo.

Através da análise exaustiva das fichas clínicas foram recolhidos, analisados e registados todos os dados considerados pertinentes, de acordo com as informações recolhidos para a revisão bibliográfica. Nestes incluem-se a idade, raça, estado de fertilidade, história de administração de contraceptivos, idade ao diagnóstico, características do tumor e presença e localização de metástases.

Registou-se, também, informação adicional, como número de cirurgias e respectivas datas, data de diagnóstico, número de sessões de quimioterapia, fármacos utilizados, data e causa de morte.

As gatas foram estadiadas de acordo com os critérios de estadiamento da OMS modificados por Lana *et al.* (2007) (Tabelas 1 e 2). Relativamente ao tamanho dos tumores e presença de linfonodos com infiltração tumoral utilizou-se a classificação TNM modificada a partir da apresentada pela Organização Mundial de Saúde.

Os linfonodos foram considerados positivos para metástases sempre que se encontrassem aumentados e negativos se fossem reportados normais à palpação,

ou se não fossem removidos e não reportados anormais no exame físico. As medidas dos tumores também foram registadas.

O tempo de sobrevida (ST) foi definido como o intervalo temporal entre a data de diagnóstico e a data de morte. Gatas que estavam vivas ao fecho do estudo foram censuradas até à data de 31 de Dezembro de 2013 e as gatas cujo acompanhamento foi perdido, foram censuradas até à data da última consulta.

Para avaliar a eficácia dos diferentes tipos de tratamento, foram criados três grupos distintos de gatas. O grupo de controlo, denominado de Grupo 0, foi constituído pelas gatas submetidas apenas a cirurgia excisional. O grupo de estudo foi constituído pelos animais que, para além da cirurgia excisional, foram também submetidas a um protocolo quimioterápico baseado na doxorrubicina. Este, por sua vez, foi constituído por dois grupos, um denominado de Grupo 1, constituído pelos animais que foram submetidos ao tratamento quimioterápico apenas com doxorrubicina, e o outro, denominado de Grupo 2, constituído pelos animais que, para além da doxorrubicina, ainda foram submetidos a um protocolo de resgate, através de fármacos como ciclofosfamida metronómica ou carboplatina.

Para o presente estudo, a informação mais relevante e importante foi a avaliação da sobrevida da amostra. Assim, foram aproveitadas as várias informações recolhidas e avaliadas, não só a sobrevida relativamente aos vários tipos de tratamento, mas também a sobrevida relativamente aos outros factores tumorais e terapêuticos.

Assim, com esse objectivo, foi analisada a história clínica para avaliar se seria observável uma diferença estatisticamente significativa entre a existência de história de administração de contraceptivos e sobrevida.

Todos os dados foram registados no programa Microsoft[®] Excell e analisados pelo programa informático estatístico SPSS Statistics 20 (IBM). A caracterização epidemiológica da população foi feita relativamente às variáveis: idade, raça, estado de fertilidade, historial de administração de contraceptivos e caracterização de tumor (tamanho, presença de infiltração tumoral nos linfonodos regionais, grau e classificação histopatológica). Os testes de sobrevida foram realizados com recurso a gráficos de Kaplan-Meyer.

3. Resultados

3.1. Caracterização da amostra

3.1.1. Variáveis Epidemiológicas

No estudo, foram incluídas 82 gatas com uma idade média ao diagnóstico de 10,51 anos (desvio padrão 2,71) (fig. 4) num intervalo de 4 a 16 anos. A raça mais representada foi a Europeu Comum com 80,5% (66/82) dos casos e, em segundo lugar, a Siamês com 8,5% (7/82) dos casos (fig. 5). A maioria das gatas havia sido esterilizada, constituindo 78% (64/82) da amostra. Verificou-se, ainda, que 29,3% (24/82) tinham história de administração de contraceptivos, 13,4% (11/82) nunca foram submetidas a esse tipo de terapia hormonal, não tendo sido possível obter essa informação em 57,3% (47/82) das gatas, quer por incerteza dos proprietários, quer por se tratarem de animais de associação, adotados ou de familiares.

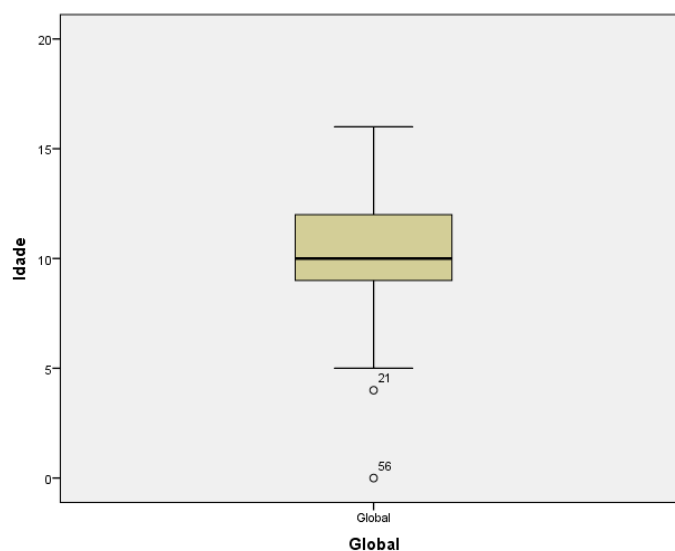


Figura 4 - Gráfico demonstrando a distribuição de idades dos animais estudados

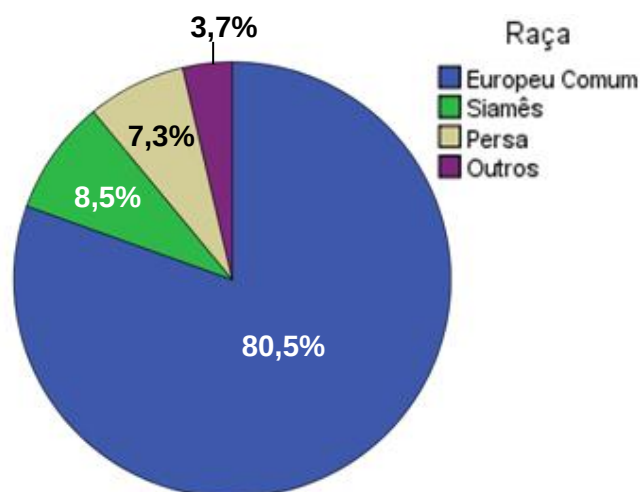


Figura 5 – Gráfico com representação da distribuição das raças das gatas estudadas

3.1.2. Caracterização dos tumores

Para caracterizar os tumores, avaliou-se o seu tamanho, a presença de infiltrado tumoral nos linfonodos regionais, o seu grau de acordo com a classificação TNM e, ainda, a sua classificação histopatológica.

Dos casos observados, 12,2% (10/82) apresentavam tumores de tamanho inferior a 2 cm de diâmetro maior, 30,5% (25/82) apresentavam um diâmetro compreendido entre os 2 e os 3 cm e 26,8% (22/82) apresentavam um diâmetro superior a 3 cm (fig. 6). Ainda, em 30,5% (25/82) dos casos, não foi possível indicar o tamanho dos tumores primários por, à altura da consulta, já terem sido removidos, e a informação não ter sido disponibilizada pelos clínicos ou proprietários. A maioria dos casos não apresentava infiltração dos nódulos linfáticos ao diagnóstico, representando 69,5% (57/82) dos casos, enquanto 30,5% (25/82) apresentavam infiltração dos linfonodos locais.

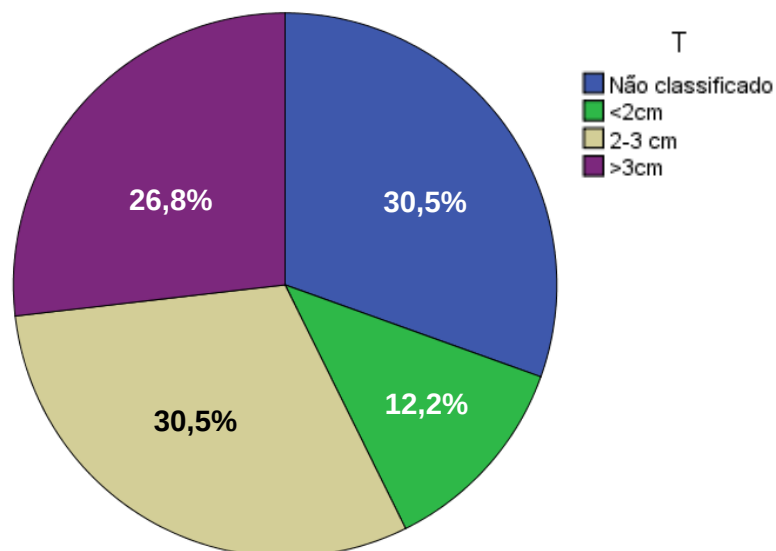


Figura 6 – Gráfico demonstrativo da distribuição dos tamanhos tumorais dos animais estudados

Os tumores foram agrupados em graus baseados na classificação clínica TNM. Assim, 7,3% (6/82) eram grau I, 20,7% (17/82) pertenciam ao grau 2 e 52,4% (43/82) ao grau 3. Em 19,5% dos casos não foi possível determinar o grau do tumor ao diagnóstico por se tratarem de animais que vinham à consulta pós cirúrgica para avaliar a necessidade de quimioterapia, e essa informação não ter sido fornecida nem pelo proprietário, nem pelos clínicos responsáveis pela cirurgia inicial.

Para além da classificação clínica, foi ainda realizada a classificação histopatológica, encontrando-se os respectivos resultados apresentados na tabela 4.

Tabela 4 – Classificação dos tumores apresentados nas gatas em estudo

Classificação histopatológica	Frequência (n)	Percentagem (%)
Não classificado	36	43,9
Carcinoma	12	14,6
Carcinoma Cribiforme	9	11,0
Carcinoma Tubular	12	14,6
Carcinoma Papilar	2	2,4
Carcinoma Tubulopapilar	10	12,2
Sarcoma	1	1,2
Total	82	100,0

3.1.3. Tratamento

O grupo 0 foi composto por 53,7% (44/82) das gatas com uma média de idade de 10,7 anos (desvio padrão de 3,062) (fig. 6), com três casos de tumores de grau I, 13 casos de tumor grau II e 18 casos de tumor grau III e dez casos de tumores de grau desconhecido (Tabela 5).

O grupo 1 foi constituído por 37,8% (31/82) das gatas, com uma idade média de 10,42 anos (desvio padrão de 2,391) (fig. 7), com dois casos de tumor com grau I, quatro tumores de grau II e 19 tumores de grau III, para além de seis tumores não classificados (Tabela 5).

O grupo 2 foi constituído por 8,5% (7/82) das gatas, que apresentavam uma idade média de 9,71 anos (desvio padrão de 1,604) (fig. 6), com um caso de tumor de grau I e seis casos de tumor de grau III (Tabela 5).

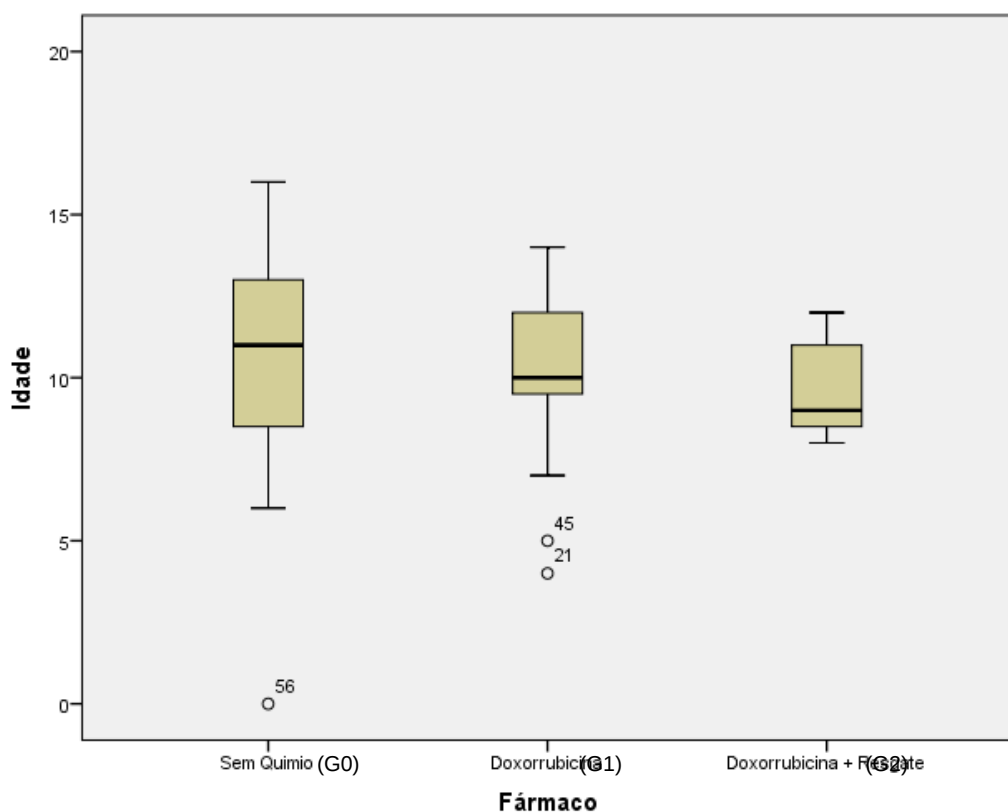


Figura 7 - Diagrama de caixa demonstrando a distribuição de idades nos diferentes grupos.

Tabela 5 – Crosstabulation de Grau e Fármaco

Grau	Fármaco			Total
	Grupo 0	Grupo 1	Grupo 2	
Não classificado	10	6	0	16
I	3	2	1	6
II	13	4	0	17
III	18	19	6	43
Total	44	31	7	82

3.2. Tempo de Sobrevida

Os resultados mostram que a média de tempo de sobrevida (TS) para os casos que foram submetidos a tratamento com contraceptivos foi de 1318,6 dias enquanto a média de TS para animais que não foram submetidos a este tipo de tratamento foi de 747,6 dias (fig. 8), que é inferior. No entanto, pela avaliação do *p-value*, que apresenta um valor de 0,662, concluiu-se que esta diferença não é estatisticamente relevante. Assim, com esta amostra, não é possível afirmar que a administração de contraceptivos afecta o tempo de sobrevida dos animais.

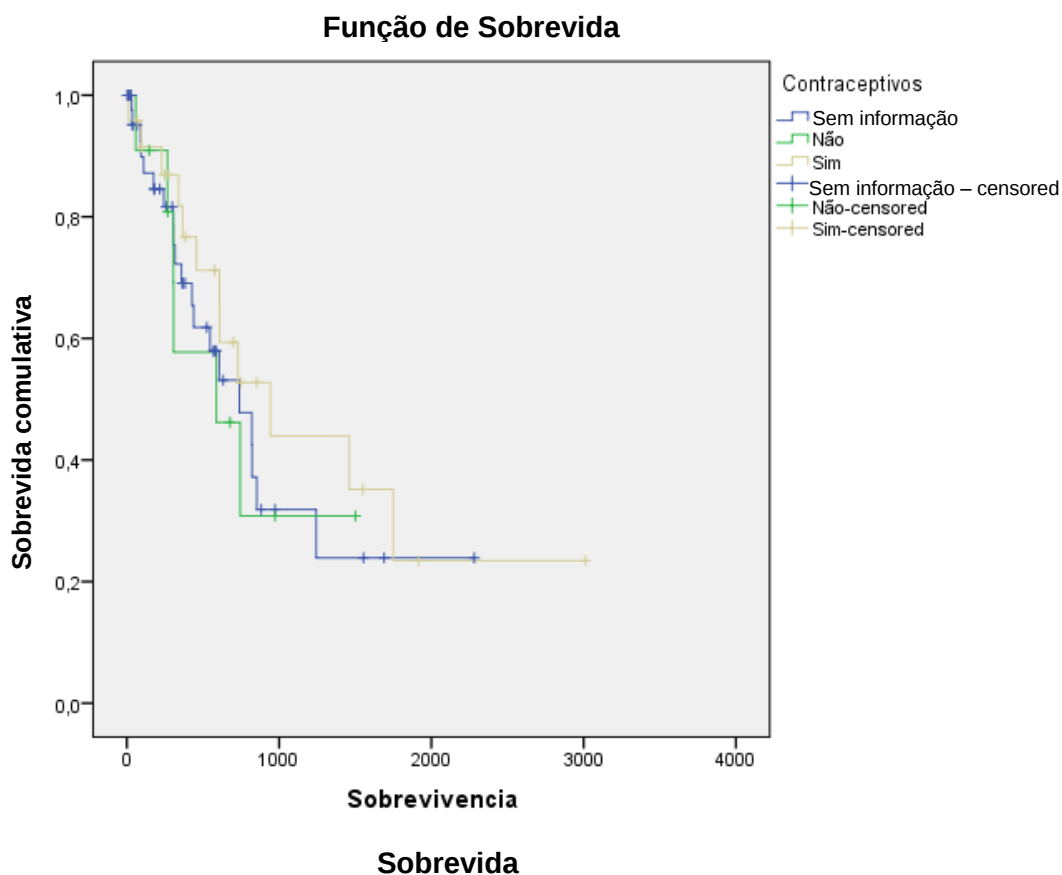


Figura 8 – Curva de Kaplan Meier a relacionar a história de administração de contraceptivos com a sobrevida.

A avaliação da relação entre a realização de ovariectomia e a sobrevida mostrou que as gatas submetidas a OVH apresentavam um TS médio de 1253,9 dias e as que não haviam sido submetidas a este procedimento cirúrgico apresentavam um TS médio de 792,4 (fig. 9). Apesar deste último valor ser claramente inferior, pela avaliação do *p-value* obteve-se um valor de 0,403, não sendo, assim, esta diferença estatisticamente significativa. Como tal, com esta amostra, não é possível afirmar que a realização de OVH pode aumentar a esperança de vida das gatas.

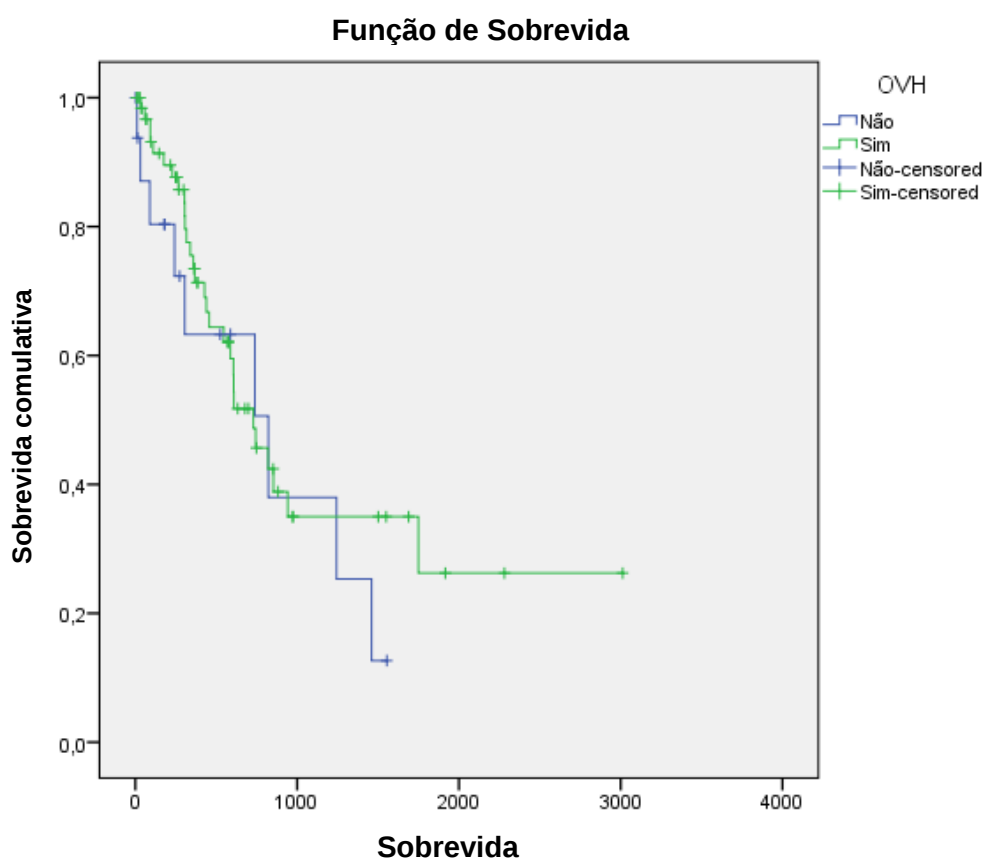


Figura 9 - Curva de Kaplan Meier a relacionar a realização de OVH com a sobrevida.

A relação entre o diâmetro tumoral ao diagnóstico e o tempo de sobrevida foi, também, avaliada. As gatas com diâmetro maior de tumor mamário primário inferior a 2 cm apresentavam um TS médio de 1069,6 dias, aquelas com diâmetro maior de 2 a 3 cm apresentavam um TS médio de 702,1 dias e as com diâmetro maior superior a 3 cm apresentavam um TS médio de 1161,7 dias (fig. 10). Nas gatas com tumor de diâmetro maior entre 2 a 3 cm foi observado um TS médio inferior relativamente aos outros dois grupos. No entanto, o valor de *p-value* obtido – 0,560 – mostrou que esta diferença não é estatisticamente significativa. Deste modo, com

esta amostra, não é possível afirmar que o tamanho do tumor primário tem influência na sobrevida.

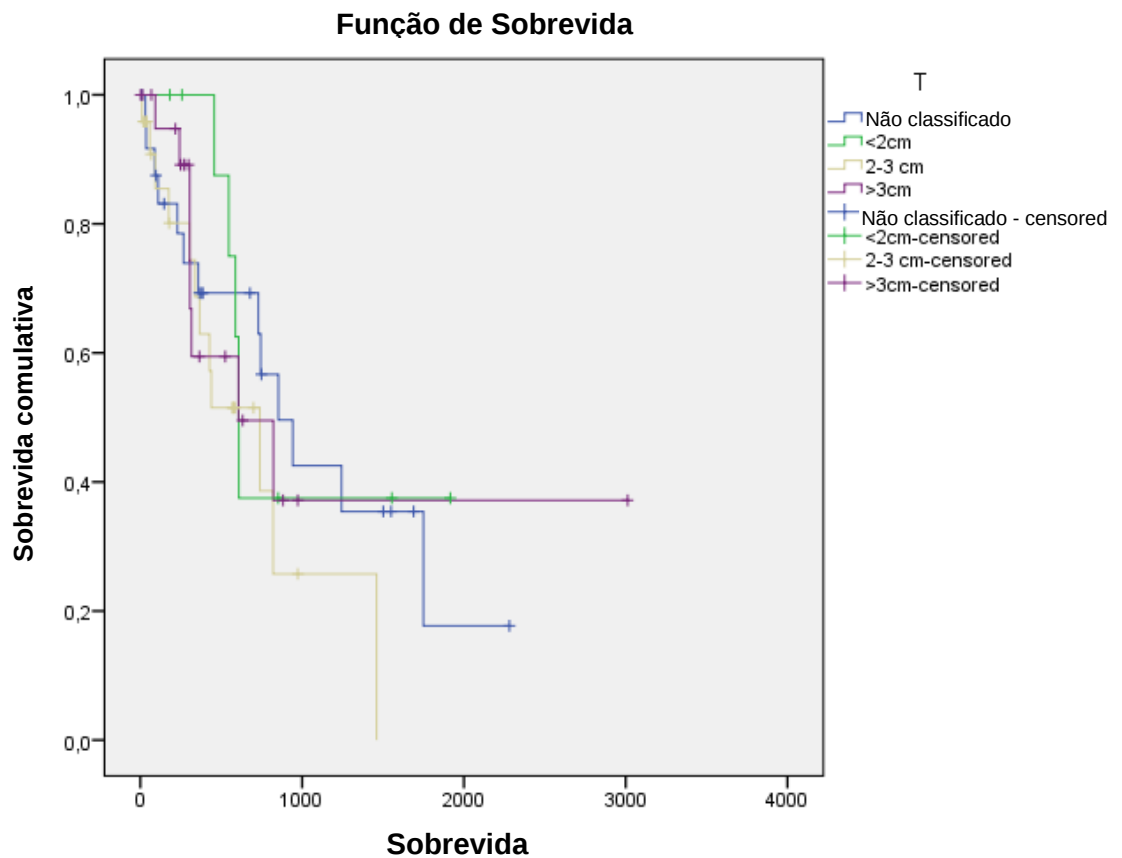


Figura 10 - Curva de Kaplan Meier a relacionar o tamanho tumoral com a sobrevida. T – diâmetro maior do tumor.

A relação entre a presença de invasão tumoral linfática local ao diagnóstico e a sobrevida foi, também, avaliada. As gatas sem invasão linfática local apresentaram um TS médio de 1352,9 dias enquanto nas com invasão linfática local se encontrou um TS médio de 805,8 dias (fig. 11), valor bastante inferior ao anterior. Após estudo do *p-value*, foi obtido um valor de 0,186, que mostra não ser, esta diferença, estatisticamente significativa. Assim não é possível afirmar, com base nesta amostra, que a invasão tumoral dos linfonodos locais tem influência no TS das gatas.

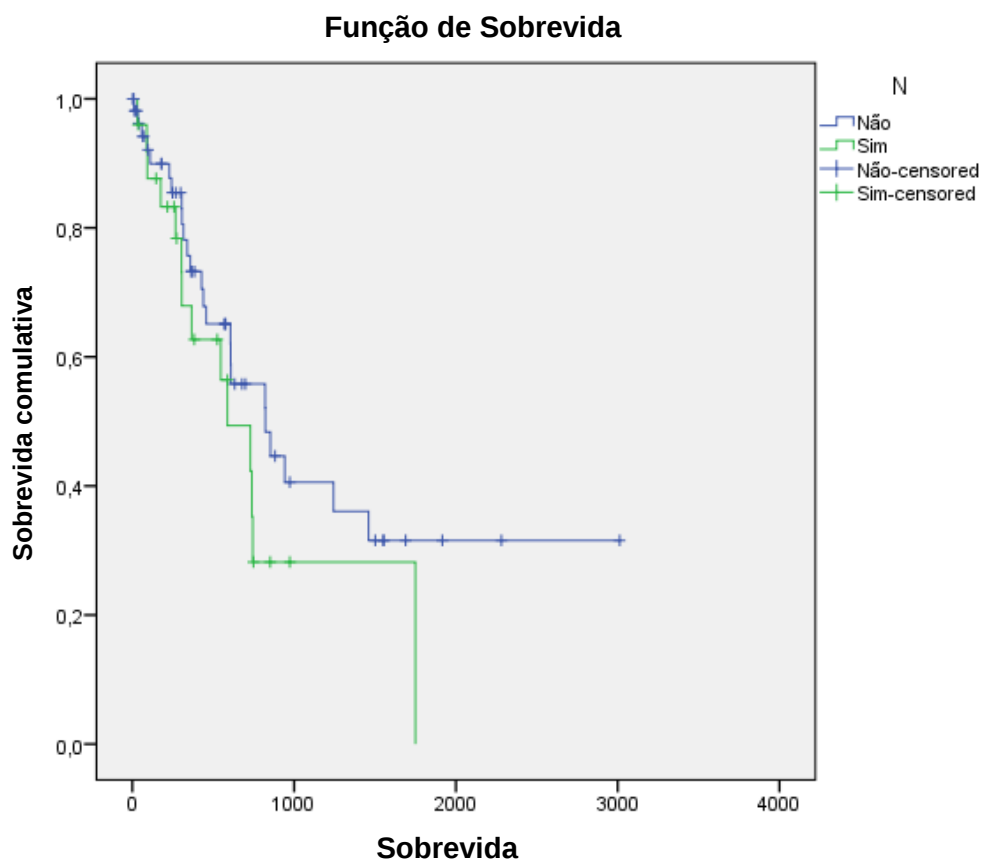


Figura 11 - Curva de Kaplan Meier a relacionar a presença de invasão tumoral dos linfonodos locais com a sobrevida. N – Infiltração tumoral dos linfonodos regionais.

Foi, ainda, avaliada uma eventual relação entre o grau tumoral e o tempo de sobrevida. As gatas que apresentavam tumor de grau I tinham um TS médio de 1101,2 dias, as que apresentavam grau II tinham um TS médio de 774,2 dias e as que apresentavam grau III tinham um TS médio de 1039,8 dias (fig. 12). As gatas com tumores de grau II apresentaram uma sobrevida inferior às dos outros dois grupos. No entanto, o valor de *p-value* obtido – 0,451 - mostrou que esta diferença não é estatisticamente significativa. Deste modo, com esta amostra, não é possível afirmar que o grau tumoral pode influenciar a sobrevida.

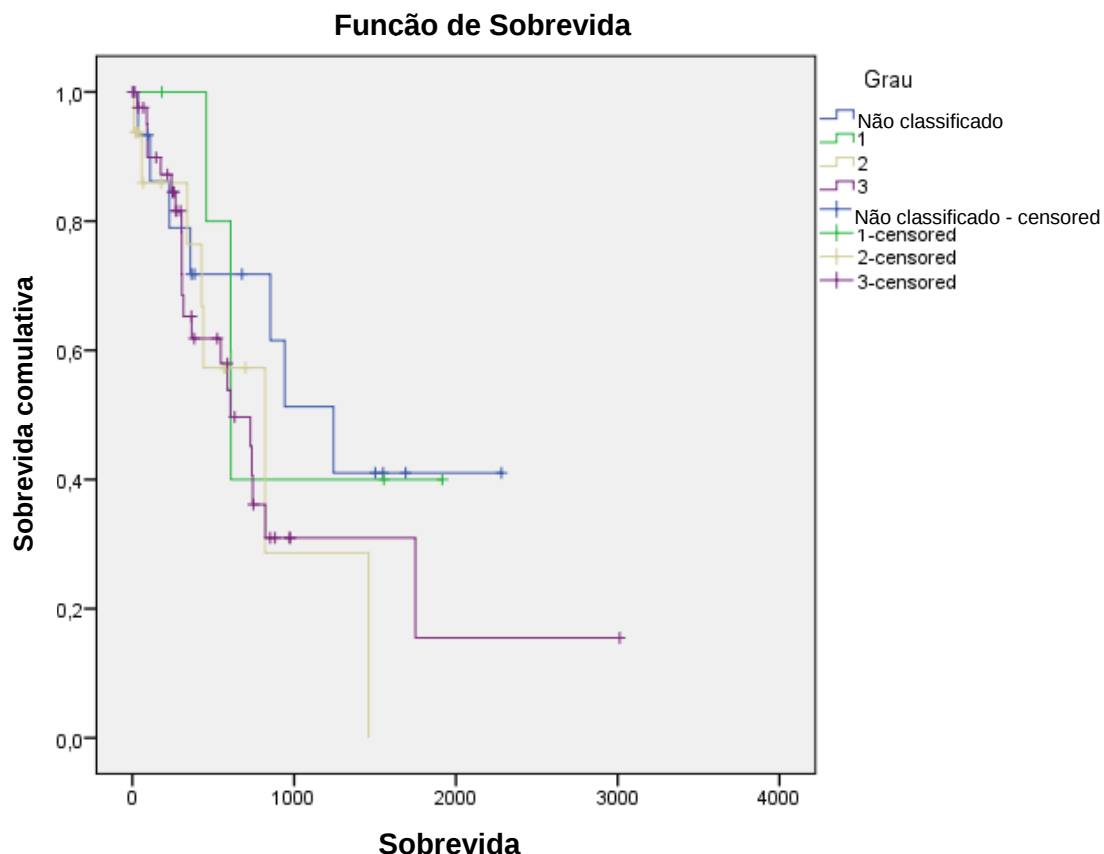


Figura 12 - Curva de Kaplan Meier a relacionar o grau tumoral com a sobrevida.

No que respeita à relação entre o tipo de tratamento e a sobrevida, foi observado que o TS médio nos animais do grupo 0 foi de 1029,7 dias, no grupo 1 foi de 1237,9 dias e no grupo 2 de 1032,9 dias (fig. 13), não sendo evidente diferenças entre os 3 grupos. No entanto, o grupo 1 aparenta ter um TS médio ligeiramente superior aos outros dois grupos. A avaliação do *p-value*, com um valor de 0,864, mostra que esta diferença não é estatisticamente significativa. Assim, com esta amostra, não é possível afirmar que a adição de quimioterapia ao tratamento cirúrgico de tumores de mama em gatas pode aumentar a sua esperança média de vida.

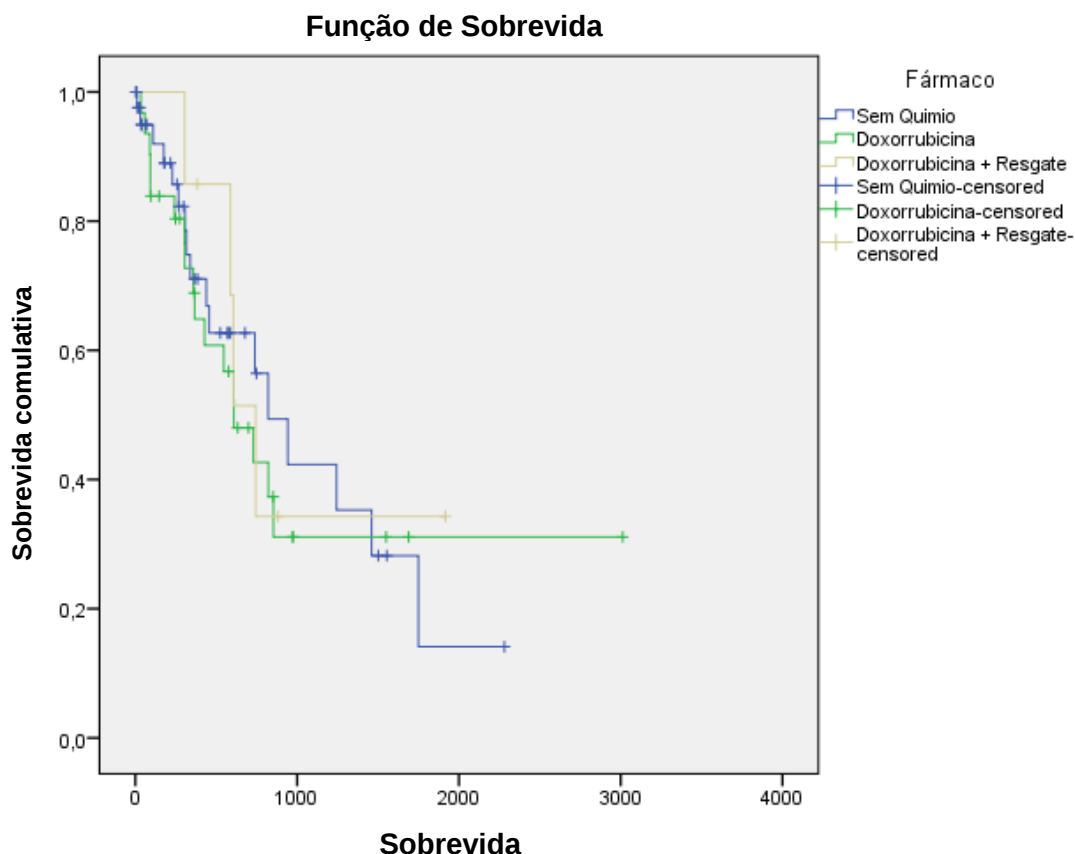


Figura 13 - Curva de Kaplan Meier a relacionar os grupos de tratamento do estudo com a sobrevida.

Como não foi observada uma diferença significativa entre o grupo 1 e 2 e, para que fosse possível a comparação directa entre o presente estudo e o estudo realizado por McNeill *et al.* (2009), o único, até à data, com o mesmo objectivo e a utilizar um grupo de controlo, procedeu-se à junção destes grupos. As gatas no grupo 0 apresentaram na mesma 1029,7 dias de TS médio, visto que este grupo não foi alterado, e, no grupo da cirurgia com quimioterapia adjuvante baseada na doxorrubicina (Grupos 1 + 2), o TS médio foi de 1271,6 dias (fig. 14). Não sendo a diferença significativa, o grupo 1 + 2 apresenta um TS médio superior ao grupo 0. No entanto, também nesta modalidade de agrupamento, o *p-value* apresenta um valor de 0,837, o que demonstra que esta diferença não é estatisticamente significativa. Deste modo, não é possível afirmar que a quimioterapia baseada na doxorrubicina aumenta o TS das gatas.

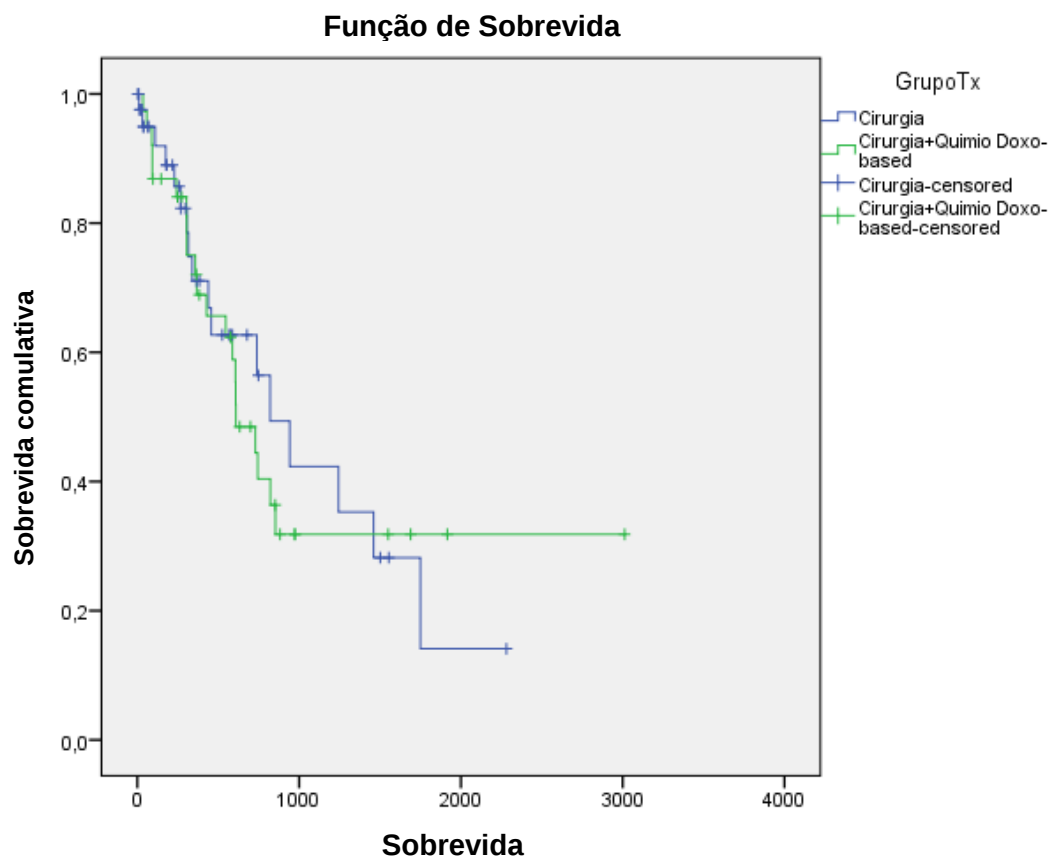


Figura 14 – Curva de Kaplan Meier a relacionar o tratamento cirúrgico e cirúrgico com quimioterapia baseada na doxorrubicina com a sobrevida

Por fim, avaliou-se se seria observável uma relação entre o número de sessões de tratamento quimioterápico com doxorrubicina e a sobrevida. Nas gatas submetidas a duas sessões ou menos de quimioterapia foi encontrado um TS médio de 299,2 dias, enquanto que nas submetidas a mais de duas sessões de quimioterapia foi obtido um TS médio de 1440,2 dias (fig. 15), um valor visivelmente superior ao anterior. O valor de *p-value* obtido – 0,001 – permitiu concluir que esta diferença é estatisticamente significativa. Deste modo, é possível afirmar que as gatas que são submetidas a mais de duas sessões têm uma esperança de vida superior às submetidas a duas ou menos sessões de quimioterapia.

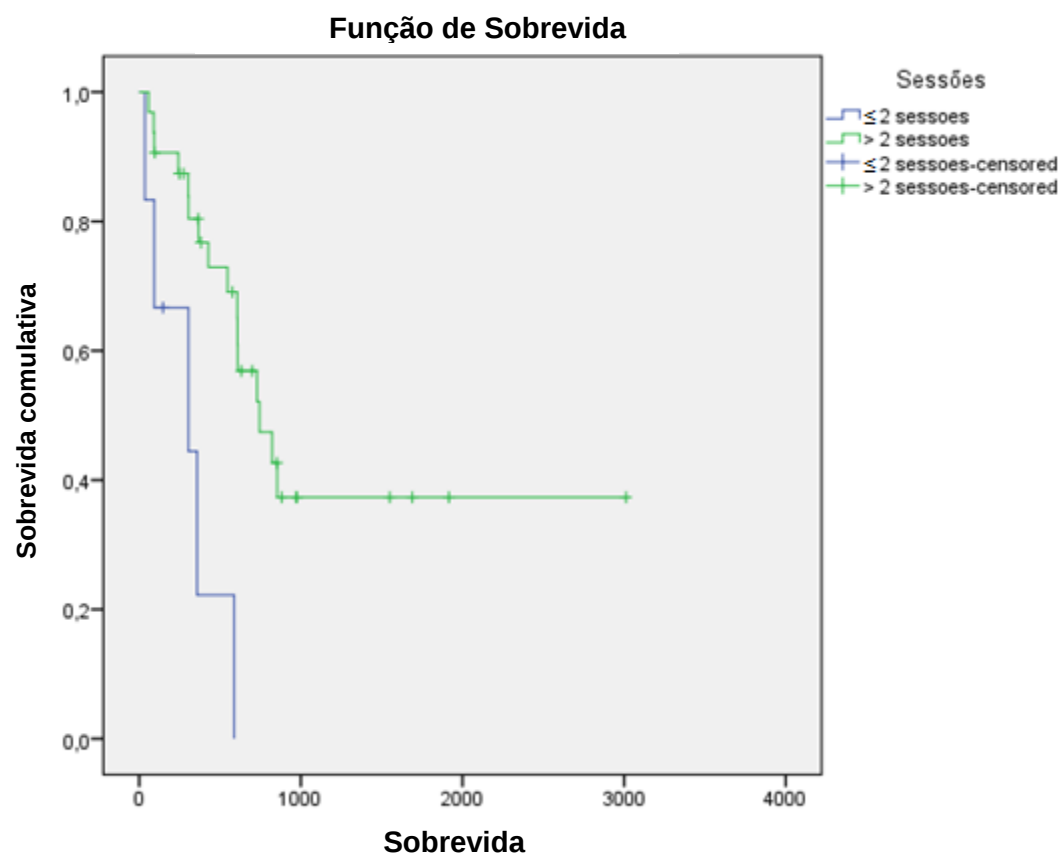


Figura 15 - Curva de Kaplan Meier a relacionar o número de sessões de quimioterapia com a sobrevida.

4. Discussão de resultados

Desde o primeiro Simpósio sobre Neoplasias Mamárias no Cão e no Gato, realizado no IX Congresso Anual da Associação Britânica de Veterinários de Pequenos Animais, em Londres, em 1966, que foram publicados aproximadamente 200 manuscritos na área dos TMG (Silver, 1966). De entre estes, apenas dois abordam a eficácia da quimioterapia baseada na doxorrubicina como adjuvante à cirurgia para o tratamento de TMG e, destes, apenas um incluiu um grupo controlo.

Com o objectivo de melhorar a compreensão nesta área, realizou-se o presente trabalho, onde, para além da proposta de avaliar a eficácia da quimioterapia e a sobrevida das gatas, também se pretendeu realizar uma análise epidemiológica numa população ibérica. Segundo o conhecimento da autora, este é o primeiro estudo com este tipo de abordagem.

A idade média neste estudo (fig. 4) está dentro dos intervalos observados por outros autores (Dorn *et al.*, 1968; Weijer *et al.*, 1972; Hayes *et al.*, 1981; Weijer & Hart, 1983; Hayes & Mooney, 1985; Peleteiro, 1994; Viste *et al.*, 2002; Novosad *et al.*, 2006; Moore, 2006; Borrego *et al.*, 2009), o mesmo não acontecendo com a distribuição das raças, que difere da maioria dos estudos publicados.

Ao contrário da maioria dos estudos que indicam ser a raça Siamesa a mais afectada (Novosad *et al.*, 2006; Viste *et al.*, 2006; Hayes *et al.*, 1981; Peleteiro, 1994; Ito *et al.*, 1996; Midorp, 2002), a maioria das gatas neste estudo era da raça Europeu Comum (fig. 5). A raça Europeu Comum é a mais frequente nos hospitais que participaram no presente estudo, representando 79,4% da população de gatos no CVB, embora não tenha sido possível obter o número exacto no HCVUAB. Apesar de a presente amostra ser, maioritariamente, representada pela raça Europeu Comum, a segunda mais representada foi a Siamesa, o que vai de encontro ao descrito por outros autores (Novosad *et al.*, 2006; Viste *et al.*, 2006; Hayes *et al.*, 1981; Peleteiro, 1994; Ito *et al.*, 1996; Midorp, 2002). É importante referir que os estudos que referenciam a raça Siamesa como a mais afectada têm uma amostra originária da América do Norte. Um estudo realizado em Espanha observou, também, uma maior representação da raça Europeu Comum com o resto da amostra a corresponder à raça Siamesa (Borrego *et al.*, 2009). Outra raça também descrita em artigos mais recentes, de várias partes do mundo, como frequentemente afectada é a “Domestic Shorthair” que, no fundo, não é mais do que um gato doméstico de pelo curto sem raça definida (Lana *et al.*, 2007; Moore,

2006; Straw *et al.*, 2005). A classificação de Europeu Comum tem sido atribuída a qualquer gato cuja raça não seja claramente definida. Assim, não será insensato considerar tratar-se da mesma raça, que a “Domestic Shorthair”. Se for considerada esta equivalência de classificação, os presentes resultados são semelhantes aos de outros autores. Todavia, diferentes estudos, dependendo do país ou continente de origem, apresentam prevalências variáveis, de acordo com as raças que são mais prevalentes e populares. Um trabalho realizado no Japão indicou as raças Siamesa e Doméstico Japonês como as mais afectadas (Ito *et al.*, 1996). Seria interessante a realização de estudos que comparassem a distribuição das raças com os resultados de prevalência da doença nesse local.

O presente trabalho mostrou que a história de administração de contraceptivos não afectou o TS das gatas (fig. 8). Vários estudos têm vindo a demonstrar que a administração de contraceptivos aumenta o risco de aparecimento de TMG (Rodney & Page, 2001; Rutteman *et al.*, 2001 e 2003; Travassos, 2004; Misdorp, 2002). Contudo, que seja do conhecimento da autora, em nenhum deles foi verificado se, para além disso, após o aparecimento do tumor, a história de administração de contraceptivos havia tido influência na sobrevida. Assim, não existem, actualmente, trabalhos possíveis de serem comparados com os resultados da presente investigação.

Também a realização de ovariectomia demonstrou não ter efeito no TS das gatas (fig. 9). Vários autores têm identificado o potencial redutor da OVH na incidência de TMG (Bergman, 2007; Dorn *et al.*, 1968; Overley *et al.*, 2005; Liptak, 2008). No entanto, a conhecimento da autora, nenhum avaliou se, após o aparecimento dos tumores, este factor teria alguma influência na sobrevida das gatas.

Quanto às características tumorais, contrariamente ao verificado por estudos anteriores (Weijer *et al.*, 1972; Weijer & Hart, 1983; MacEwen *et al.*, 1984; Ito *et al.*, 1996; Borrego *et al.*, 2009) não foi observada influência do tamanho tumoral no TS (fig. 10), não sendo perceptível uma justificação para esta discrepância. No entanto, também Viste *et al.* (2002) não verificou esta relação, que justificou pela falta de casos com acompanhamento devido e o amplo intervalo de sobrevidas – três a 54 meses – observado para tumores menores que 3 cm. Também no presente trabalho se observou que 32% (26/82) dos casos apresentavam um seguimento incompleto e que nos tumores de diâmetro menor que 3 cm o intervalo de sobrevida

foi de 10 dias a 63 meses, sendo ainda mais amplo que o observado por Viste *et al.* (2002).

Relativamente à invasão tumoral dos linfonodos regionais, não se observou relação com o TS (fig. 11), resultados semelhantes aos obtidos por outros autores (Borrego *et al.*, 2009; Lana *et al.*, 2007; Hayes & Mooney, 1985; Novosad *et al.*, 2006; Ito *et al.*, 1996). Contudo, na pesquisa bibliográfica realizada, foram encontrados vários autores que discordam destas observações, afirmando existir diferenças no TS (Seixas *et al.*, 2011; Weijer & Hart, 1983; Ito *et al.*, 1996; Moore, 2006).

Em concordância com trabalhos já referidos (Borrego *et al.*, 2009; Lana *et al.*, 2007; Hayes & Mooney, 1985; Novosad *et al.*, 2006; Ito *et al.*, 1996), o grau tumoral, baseado na classificação da OMS, não apresentou relação com o TS (fig. 12).

Até à data, muitos autores avaliaram o benefício da quimioterapia adjuvante para os TMG (Mauldin *et al.*, 1988; Jeglum *et al.*, 1985; Novosad *et al.*, 2006; McNeill *et al.*, 2009), existindo, no entanto, apenas um estudo com grupo controlo (McNeill *et al.*, 2009). Assim, comparativamente com este último autor, o TS observado no presente trabalho foi superior (848 vs 1272 dias) (fig. 14). Quando comparado com o grupo controlo, o tratamento adjuvante com doxorrubicina não demonstrou benefícios adicionais, estando em concordância com McNeill *et al.* (2009). Outros autores (Mauldin *et al.*, 1988; Jeglum *et al.*, 1985; Novosad *et al.*, 2006) observaram TS superiores nos tratamentos adjuvantes com doxorrubicina tendo, no entanto comparado os seus resultados, com valores de controlo da OMS, o que aumenta a possibilidade de desvios devido às eventuais diferenças entre os grupos. No presente trabalho foi avaliada a diferença entre as gatas que fizeram apenas doxorrubicina e as que foram submetidas a um protocolo de resgate, tendo sido observado que estes últimos não acrescentam ao TS das gatas. Neste âmbito, não foi encontrado na literatura nenhum estudo com este tipo de abordagem.

O número de sessões de quimioterapia realizadas foi, também, avaliado, com o intuito de verificar se mais de duas sessões aumentariam o TS quando comparado com duas sessões ou menos de quimioterapia adjuvante. Os resultados mostraram que o TS era significativamente superior nas gatas submetidas a mais de duas sessões de quimioterapia (fig. 15). Novosad *et al.* (2006) sugeriram que receber menos de cinco doses de doxorrubicina poderá estar associado a um pior prognóstico. No entanto, poderão existir motivos para não realizar o protocolo completo de tratamento, nomeadamente o desenvolvimento de efeitos adversos à

doxorrubicina, o desenvolvimento de doenças relacionadas com a doxorrubicina, o desenvolvimento de outras doenças que impliquem o cessamento do tratamento, o desenvolvimento da doença neoplásica ao ponto de já não justificar o tratamento ou a morte do animal. Qualquer uma destas situações piora significativamente o prognóstico do animal, e pelo observado nos dois hospitais de onde o presente trabalho foi realizado, o tratamento foi interrompido por morte do animal. Assim, não se torna surpreendente que os TS destes animais sejam mais curtos, visto que a grande maioria não suportou o tratamento completo.

Devido ao carácter retrospectivo deste estudo, surgiram várias limitações, sendo a primeira a natureza das gatas do estudo. Ambos os hospitais são conhecidos por serem de referência, pelo que, a maioria dos casos surgiu à consulta já com o diagnóstico e cirurgia inicial realizados. Ou seja, a decisão relativamente ao tipo de cirurgia a realizar dependeu de cada instituição e médico veterinário referente. Ainda, toda a informação obtida foi por meio de carta e apenas a necessária para a realização da quimioterapia. Em diversas circunstâncias não houve acesso a dados relativos ao aspecto inicial do tumor, nomeadamente o tamanho; pelo mesmo motivo, o exame histopatológico não foi realizado sempre pelo mesmo operador e nem sempre foi possível conhecer os resultados. Quando possível, contactou-se clínico ou os donos a pedir mais informações.

Nos dois hospitais, onde se realizou o presente estudo, quando não existia raio-X torácico prévio à consulta, este era imediatamente realizado, tal como quaisquer outras análises necessárias. Também o acompanhamento foi, muitas vezes, realizado com os médicos veterinários referentes sendo que as actualizações dos casos só eram enviadas a pedido.

Por estes motivos, relativamente à classificação dos tumores com base na OMS, infelizmente, nem todos foram possíveis de classificar, apresentando-se 19,5% da amostra não classificada.

O comprometimento monetário dos proprietários também influenciou, muitas vezes, esta classificação, tendo sido considerado que gânglios linfáticos não palpáveis seriam classificados como não invadidos pelo tumor, sem confirmação citológica por meio de PAAF; no entanto, vários estudos referem a possibilidade de invasão ganglionar não palpável (Liptak, 2008). Também as metástases à distância só foram avaliadas por meio de radiografias torácicas, não contando com acesso a

ecografia abdominal, a não ser que as análises ou o exame físico assim o sugerissem.

A classificação histopatológica nem sempre foi possível realizar, quer porque os casos haviam sido referenciados de outras clínicas que não forneceram essa informação, quer porque a peça não foi enviada para análise histopatológica ou, ainda, por perda da informação, o que resultou em 43,9% da amostra sem classificação histopatológica.

No sentido de solucionar estes problemas sugere-se a elaboração de um protocolo para o diagnóstico de tumores mamários, de maneira a ser fornecida toda a informação necessária e, ainda, uma selecção mais restrita dos casos. No anexo 1, é apresentada uma proposta de questionário, de forma a que não se perca nenhuma informação importante.

Conforme mencionado por Viste e colaboradores (2006), um dos principais obstáculos ao desenvolvimento da medicina veterinária baseada na evidência tem sido um número maior que o desejável de casos com informação de acompanhamento inadequada. Segundo os mesmos autores, este problema poderá ser superado através da publicação de estudos com um menor número de casos, embora com a consequente desvantagem da perda de relevância estatística. Deste modo, deverá ser feito, junto dos proprietários, um trabalho de consciencialização da importância do acompanhamento do caso clínico. É de igual modo, de enorme relevância a sensibilização dos médicos veterinários para o valor e o interesse da comunicação.

5. Conclusão

Os TMG são um tema ainda pouco desenvolvido. Apesar de existirem diversos estudos na área de neoplasias mamárias, a maioria são direccionadas para o cão e o Homem. Felizmente, há um interesse crescente pelo TMG visto que, para além de ser um tumor devastante na área da veterinária, tem sido demonstrado ser o melhor modelo animal para o estudo do tumor mamário humano.

Nesse sentido propusemo-nos realizar um estudo retrospectivo para avaliar o efeito dos dois tipos de protocolos quimioterápicos utilizados nesta espécie.

A análise dos dados recolhidos em dois hospitais de referência permitiu fazer uma classificação da população ibérica e compará-la com estudos realizados em TMG, noutras regiões demográficas. Apesar das diferenças nas prevalências das raças, os resultados do presente trabalho, no que respeita aos parâmetros de descrição da população foram bastante semelhantes aos descritos por outros autores.

A avaliação da correlação do TS com parâmetros como a administração de contraceptivos, a realização da OVH, o tamanho do tumor, a presença de invasão tumoral dos linfonodos regionais e o grau TNM, não evidenciaram diferenças significativas. Assim, concluiu-se que, na amostra estudada, a sobrevida não foi influenciada por nenhum dos referidos parâmetros, o que, para a sua maioria, era expectável. Apenas relativamente ao tamanho tumoral foram encontrados resultados divergentes com a literatura.

Quando se avaliou a sobrevida dos grupos de tratamento, verificou-se que qualquer um dos dois protocolos quimioterápicos praticados em TMG não parecem acrescentar tempo à sobrevida das gatas, quando comparados ao grupo controlo.

Este género de estudo, que avalia a eficácia do tratamento no TMG é pioneiro em Portugal, na Península Ibérica, na Zona Mediterrânica e na Europa, permitindo aos clínicos europeus basearem-se em valores mais próximos dos da sua realidade, devido aos elementos ambientais e populacionais.

Na realidade, é um estudo pioneiro a nível mundial, no sentido em que apresenta um grupo controlo e avalia, individualmente, não só o uso de doxorubicina mas também o uso de doxorubicina com protocolo de resgate.

Este é, ainda, um tema importante, na medida em que poderá permitir aos tomar decisões baseadas na evidência e esclarecer melhor os proprietários quanto às possibilidades de tratamento desta doença e seu prognóstico.

Os objectivos deste estudo foram cumpridos na totalidade, tendo ainda sido possível recolher mais informação que a esperada inicialmente, nomeadamente no que respeita à influencia de contraceptivos e estado fértil, das características tumorais na sobrevida das gatas.

O presente trabalho despertou, na autora, interesse para continuar esta linha de investigação, devido à percepção de que há, ainda, muita falta de informação sobre o tema. Nesse sentido, é sua intenção começar por implementar o protocolo apresentado e realizar um estudo com informação mais completa.

6. Bibliografia

- Allen, H.L. (1973) Feline mammary hypertrophy. *Vet Pathol* 10:501-508.
- Amorim, F.V., Souza, H.J., Ferreira, A.M., Fonseca, A.B. (2006). Clínic, cytological and histopatological evaluation of mammary masses in cats from Rio de Janeiro, Brazil. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 8, 379-388.
- Balmain A., Brown K. (1988). Oncogene activation in chemical carcinogenesis. *Adv Cancer Research* 51:147-182.
- Bergman, P. J. (2007). Mammary gland tumors. In L. A. V. Conference (Ed.), *The Latin American Veterinary Conference*, Lima, Perú, 2007. Lima, Perú: LAVT.
- Bloom, H.J.G & Richardson, W.W. (1957). Histological grading and prognosis in breast cancer. *British Journal of Cancer*, 11, 359-377.
- Borrego, J.F., Cartagena, J.C., Engel, J. (2009). Treatment of feline mammary tumours using chemotherapy, surgery and a COX-2 inhibitor drug (meloxicam): a retrospective study of 23 cases (2002–2007). *Veterinary and Comparative Oncology*, 7, 4, 213–221.
- Bostock, D.E. (1986). Canine and feline mammary neoplasms. *British veterinary Journal*, 142, 506-515.
- Carpenter, J.L., Andrews, L.K. & Holtzworth, J. (1987). Tumours and tumour-like lesions. In J. Holtzworth (Ed.), *Diseases of the cat: medicine and surgery*, vol.1. (pp. 406-596). London: WB Saunders.
- Chiarelli, I. M.; Cassali, G.D.; Schmitt, F. (2000). O tamanho da massa tumoral pode ser indicativo de diferenciação das neoplasias da mama. In: *Semana de Iniciação Científica*, 9., Anais... Belo Horizonte : UFMG/ Pró-Reitoria de pesquisa, 2000. p.95.
- Cirillo, J. V. (2008) Tratamento quimioterápico das neoplasias mamárias em cadelas e gatas, *Rev Inst Ciênc Saúde*, 26(3), 325-327.
- Clifford, C. A. (2005). Cancer and non-steroidal drugs. In N. A. V. Conference (Ed.), *North American Veterinary Conference: Veterinary Technicians and Practice Managers*, Orlando, Florida, USA, 8-12 January. Gainesville, Florida, USA: NAVC.
- Cotard, M.P. (1975). Contribution pour l'étude des tumeurs mammaires dans l'espèce feline. Thèse pour le Doctorat Vétérinaire. Alfort, n.9.

- Cotchin E. (1952). Neoplasms in cats. *Proc. Roy. Soc. Med.* 45:17-20.
- Cotchin, E. (1957). Neoplasia in the cat. *Vet Rec*, 69, 425-434.
- Da Silva, A.E.; Serakides, R. & Cassali, G.D. (2004). Carcinogenese hormonal e neoplasias hormônio-dependentes. *Ciência Rural*, 34 (2), 625-633.
- De las Mulas, J.M., Van Niel, M., Millan, Y., Blankenstein, M.A., van Mil, F., Misdorp, W. (2000). Immunohistochemical analysis of estrogen receptors in feline mammary gland benign and malignant lesions: comparison with biochemical assay. *Domest Anim Endocrinol* 18:111–25.
- De Maria, R., Maggiora, P., Biolatti, B., Prat, M., Comoglio, P.M., Castagnaro, M., Di Renzo, M.F. (2002). Feline STK gene expression in mammary carcinomas. *Oncogene* 21, 1785-1790.
- De Maria, R., Olivero, M., Iussich, S., Nakaichi, M., Murata, T., Biolatti, B., Di Renzo, M.F. (2005). Spontaneous Feline Mammary Carcinoma Is a Model of HER2 Overexpressing Poor Prognosis Human Breast Cancer. *Cancer Res* 65: (3) 907-912.
- De Vico, G., Maiolino, P. (1997). Prognostic Value of Nuclear Morphometry in Feline Mammary Carcinomas. *J. Comp. Path.* Vol. 117, 99-105.
- Derenzini, M. (2000). The AgNORs. *Micron* 31, 117–120.
- Dhaygude VS. (2006). 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.
- Dickon RB, Stancel MS. (1999). Estrogen Receptor-Mediated Processes in Normal and Cancer Cells. *Journal of the National Cancer Institute Monographs* 8:135-145.
- Dincer, Z., Jasani, B., Haywood, S., Mullins, J.E., Fuentealba, I.C. (2001). Metallothionein expression in canine and feline mammary and melanotic tumours. *Journal of Comparative Pathology* 125, 130–136.
- Emerson RW. (2007). Basic types of cancer and their biological behavior. In: Villalobos A, Kaplan L, eds. *Canine and Feline Geriatric Oncology: Honoring the Human-Animal Bond*. 1a ed. Oxford, United Kingdom: Blackwell Publishing 89-102.

Fan, T. M. (2007). Feline mammary tumors: current and future therapies. In N. A. V. Association (Ed.), North American Veterinary Conference: Small Animal and Exotics Section, Orlando, Florida, USA, 2007. Orlando, Florida, USA: North American Veterinary Association.

Farese, J. P. (2008). Surgical oncology principles, XII Jornadas Internacionais de Medicina Veterinária da UTAD: Nutrição Clínica e Oncologia, Vila Real, Portugal, 14-16 Novembro. Vila Real, Portugal: Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro.

Fonseca, C.S & Daleck, C.R. (2000). Neoplasias mamárias em cadelas: influência hormonal e efeitos da ovarió-histerectomia como terapia adjuvante; *Ciência Rural* 30(4),731-735.

Fossum, T.W. (2007). Surgery of the reproductive and genital systems. In T.W. Fossum, C.S. Hedlund, A.L. Johnson, K.S. Schulz, H.B. Seim III, M.D. Willard, A. Bahr, G.L. Carroll (Eds.), *Small animal surgery* (3rd ed.). (pp.729-739). Missouri, UK: Mosby Elsevier.

Fox LE, MacEwen EG, Kurzman ID, *et al.* (1995). Liposome-encapsulated encapsulated muramyl tripeptide phosphatidylethanolamine for the treatment of feline mammary adenocarcinoma – a multicenter randomized double-blind study. *Cancer Biother* 10: 125–30.

Fox, L.E., McEwen, E.G., *et al.* (1994) L1-MTPPE treatment of feline mammary adenocarcinoma. *Proceeding 14th Annual Conference Veterinary Cancer Society*, pp. 107-108.

Giménez, F., Hecht, S., Craig, L.E., Legendre, A.M. (2010). Early detection, aggressive therapy: Optimizing the management of feline mammary masses. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 12, 214-224.

Hahn KA, Bravo L, Avenell JS. (1994). Feline breast carcinoma as a pathologic and therapeutic model for human breast cancer. *In Vivo* 8: 825–28.

Hahn, K.A. and Adams, W.H. (1997). Feline mammary neoplasia: biological behavior, diagnosis and treatment alternatives. *Feline Practice*, 25, 5-11.

Hanahan, D., Weinberg, R.A. (2000). The hallmarks of cancer. *Cell* 100, 57–70.

Hayden DW, Nielsen SW. (1971) Feline mammary tumours. *J Small Anim Pract* 12: 687–98.

Hayes, A (1977). Feline mammary gland tumors. *Vet Clin North Am* 7:205-212

Hayes, A.A. & Mooney, S. (1985). Feline mammary tumors. *Vet Clin N Amer*, 15, 513-520.

Hayes, H.M., Milne, K.L., and Mandell, C.P. (1981) Epidemiological studies of feline mammary carcinoma. *Vet Rec* 108:476-479.

Hedlund, C.S. (2008) Cirurgia dos sistemas reprodutivo e genital. In Fossum, T.W.; Hedlund, C.S.; Johnson, A.L.; Schulz, K.S.; Seim III, H.B.; Willard, M.D.; Bahr, A.& Carrol, G.L., *Cirurgia de pequenos animais* (3ª edição, pp. 729-734). Elsevier.

Hermo, G.A.; Torres, P.; Ripoll, G.V.; Scursoni, A.M.; Gomez, D.E.; Alonso, D.F. & Gobello, C. (2008) Perioperative desmopressin prolongs survival in surgically treated bitches with mammary gland tumours: a pilot study; *Vet J.* 178(1), 103-108.

Hughes, K., Dobson, J.M. (2012). Prognostic histopathological and molecular markers in feline mammary neoplasia. *The Veterinary Journal* 194, 19–26.

Ito T, Kadosawa T, Mochizuki M, Matsunaga S, Nishimura R, Sasaki N. (1996). Prognosis of malignant mammary tumor in 53 cats. *J Vet Med Sci* 58: 723–26.

Ivanyi, D., Groeneveld, E., Calafat, J., Minke, J.M.H.M., and Van Doorneweerd, G. (1993) Modulation of mammary carcinoma cell phenotype and keratin expression patterns by retinoid acid. *Cancer Lett* 73:191-205.

Jacobs, T.M., Hoppe, B.R., Poehlmann, C.E., Ferracone, J.D., Sorenmo, K.U. (2010). Mammary adenocarcinomas in three male cats exposed to medroxyprogesterone acetate (1990–2006). *Journal of Feline Medicine and Surgery* 12, 169–174.

Jeglum, K.A., and Young, K.M. (1985) Chemotherapy of advanced mammary adenocarcinoma in 14 cats. *J Amer Vet Med Assoc* 187:157-160.

Johnston S.D., Kustritz M.V.R., Olson P.N.S. (2001). Disorders of the feline ovaries. In: Johnston S.D., Kustritz M.V.R., Olson P.N.S., eds. *Canine and feline theriogenology* (1st ed., pp. 453–462). Philadelphia: WB Saunders.

Johnston S.D., Kustritz M.V.R., Olson P.N.S. (2001). Disorders of the mammary gland of the queen. In: Johnston S.D., Kustritz M.V.R., Olson P.N.S., eds. Canine and feline theriogenology (1st ed., pp. 474–485). Philadelphia: WB Saunders.

Keskin, A., Yilmazbas, G., Yilmaz, R., Ozyigit, M.O., Gumen, A. (2009). Pathological abnormalities after long-term administration of medroxyprogesterone acetate in a queen. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 11, 518–521.

Kessler, M. (2006). Cancer surgery is different! How to perform successful tumor surgery. In N. A. V. Conference (Ed.), *North American Veterinary Conference: Small Animal and Exotics Section - Orlando, Florida, USA*. Gainesville, Florida, USA: NAVC.

Kittchell, B. E. (2008). Advances in feline oncology. In M. Gething & B. Jones (Eds.), *Proceedings of 33rd World Small Animal Veterinary Association Congress*, Dublin, Ireland, 2008. Ireland: World Small Animal Veterinary Association.

Knapp DW, Waters DJ, Schmidt BR. (2004). 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 577.

Kusewitt, D.F. & Rush, L.J. (2007). Neoplasia and tumor biology. In M.D. McGavin & J.P. Zachary (Eds.), *Pathologic basis of veterinary disease*. (4rd ed.). (pp. 253-298). Missouri: Mosby Elsevier.

Lana, S. E., Rutteman, G. R., & Withrow, S. J. (2007). Tumors of the mammary gland. In S. J. Withrow & D. M. Vail (Eds.), *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology* (4th ed., pp. 619-636). St. Louis: Saunders Elsevier.

Liptak, J. (2008). Mammary tumors in cats and dogs. Acedido em Out., 2014, disponível em: <https://www.acvs.org/small-animal/mammary-tumors>

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

Lorimier, L. P. (2007a). Approach to cancer pain in companion animals. In N. A. V. Conference (Ed.), *North American Veterinary Conference: Small Animal and Exotics Section*, Orlando, Florida, USA, 2007. Orlando, USA: North American Veterinary Conference.

- Lorimier, L. P. (2007b). The histopathology report: how to read it and when to ask for more. In N. A. V. Conference (Ed.), North American Veterinary Conference: Small Animal and Exotics Section, Orlando, Florida, USA, 2007. Orlando, Florida, USA: North American Veterinary Conference.
- MacEwen E.G., Hayes A.A., Mooney S., *et al.* (1984). Evaluation of effect of levamisole on feline mammary cancer. *J Biol Response Mod* 3: 541–46.
- MacEwen, E.G. (1977). An immunologic approach to the treatment of cancer. *Vet Clin North Am* 7:65-75.
- MacEwen, E.G. (1990). Spontaneous tumors in dogs and cats: models for the study of cancer biology and treatment. *Cancer Metastasis Rev* 9:125–36.
- Magalhães, A.M., Ramadinha, R.R., Barros, C.S.L. & Peixoto, P.V. (2001). Estudo comparativo entre citopatologia e histopatologia no diagnóstico de neoplasias caninas. *Pesq Vet Bras*, 21(1), 23-3.
- Mailot, J.P., Lagneau, F., Parodi, A.L. & André, F. (1980). Particularités des tumeurs mammaires de la chatte. *Point Vétérin*, 11, 107-108.
- Mauldin GN, Matus RE, Patnaik AK, Bond BR, Mooney SC. (1988). Efficacy and toxicity of doxorubicin and cyclophosphamide used in the treatment of selected malignant tumors in 23 cats. *J Vet Intern Med* 2: 60–65.
- McAloose, D., Munson, L., Naydan, D.K. (2007). Histologic features of mammary carcinomas in zoo felids treated with melengestrol acetate (MGA) contraceptives. *Veterinary Pathology* 44, 320–326.
- McEwen, E.G., Hayes, A.A., Harvey, H.J., Patnaik, A.K., Mooney, S., and Passe, S. (1984) Prognostic factors for feline mammary tumors. *J Amer Vet Med Assoc* 185: 201-204.
- McNeil, C.J; Sorenmo, K.U; Shofer, F.S; Gibeon, L; Durham, A.C; Barber, J.L. & Overley, B. (2009), Evaluation of adjuvant doxorubicin-based chemotherapy for the treatment of feline mammary carcinoma, *J Vet Intern Med*, 23(1),123-129.
- Ménard, G., Fontaine, M. & Morin, M. (1986). Fine needle aspiration biopsy of malignant tumours in dogs and cats. A report of 102 cases. *Canadian Veterinary Journal*, 27,504-510.

Meuten, D. J., Raskin, R. E., & Rebar, A. H. (2005). Cytology of internal organs. In N. A. V. Conference (Ed.), *Proceeding of the North American Veterinary Conference*, Orlando, Florida, USA, 8-12 January. Orlando, Florida, USA: North American Veterinary Conference.

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

Mills, J.N & Griffiths, G.L. (1984). The accuracy of clinical diagnoses by fine-needle aspiration cytology. *Aust Vet J*, 61(8), 269-271.

Misdorp, W. (2002). Tumors of the mammary gland. In D.J. Meuten (Ed.), *Tumors in domestic animals* (4rd ed.). (pp. 575-606). Iowa: Iowa State Press.

Misdorp, W., Else, R. W., Hellmén, E. & Lipscomb, T. P. (1999). Histological classification of mammary tumors of the dog and the cat. In *World Health Organization international histological classification of tumors of domestic animals* (2nd ed., Vol. VII). Washington, D. C.: Armed Forces Institute of Pathology in cooperation with the American Registry of Pathology and the World Health Organization Collaborating Center for Worldwide Reference on Comparative Oncology

Misdorp, W., Romijn, A. & Hart, A.A.M. (1991). Feline mammary tumors: a case-control study of hormonal factors. *Anticancer Res*, 11, 1793-1798.

Modiano, J.F.& Breen, M. (2007). The etiology of cancer: Genetic factors. In S.J. Withrow & D.M. Vail (Eds.), *Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology*. (4th ed.).(pp. 3-12). Missouri: Saunders.

Moore, A. (2006). Advances in the treatment of mammary neoplasia. In M. Svoboda (Ed.), *Proceedings of the World Small Animal Veterinary Association*, Prague, Czech Republic. Czech Republic: World Small Animal Veterinary Association.

Moore, A. (2007). Environmental causes of cancer in pets. In J. Maddison & D. Church (Eds.), *Proceedings of the World Small Animal Veterinary Association*, Sydney Australia, 2007. Sydney, Australia: World Small Animal Veterinary Association.

Morris JS, Nixon C, Bruck A, Nasir L, Morgan IM, Philbey AW. (2008). Immunohistochemical expression of TopBP1 in feline mammary neoplasia in relation to histological grade, Ki67, ERalpha and p53. *Vet J* 175: 218–26.

Morris, J. & Dobson, J. (2001) Mammary gland. In: J. Morris & J. Dobson (Eds), *Small Animal Oncology*, (pp. 184-192), Iowa State: University Press

Morrison, W. B. (2007). Systemic syndromes associated with cancer. In N. A. V. Conference (Ed.), *North American Veterinary Conference: Small Animal and Exotics Section*, Orlando, Florida, USA, 2007. Orlando, Florida, USA, 2007: North American Veterinary Conference.

Novosad, C.A. (2003). Principles of Treatment for Mammary Gland Tumors. *Clínical Techniques in Small Animal Practice*, Vol 18, No 2, 107-109.

Novosad, C.A., Bergman, P.J., O'Brien, M.G., McKnight, J.A., Charney, S.C., Selting, K.A., Graham, J.C., Correa, S.S., Rosenberg, M.P., Gieger, T.L. (2006). Retrospective Evaluation of Adjunctive Doxorubicin for the Treatment of Feline Mammary Gland Adenocarcinoma: 67 Cases. *Journal of the American Animal Hospital Association*, Vol. 42, 110-120.

Ogilvie GK. (1983). Feline mammary neoplasia. *Compend Contin Educ Pract Vet* 5: 384 –91.

Ogilvie, G. K. (2005). Care beyond cure: Top 10 secrets for treating cats with cancer. In W. S. V. Association (Ed.), *Proceedings of the World Small Animal Veterinary Association*, Mexico City, Mexico, 2005. Mexico: WSAVA.

Ogilvie, G. K. (2006). Nutrition and cancer frontiers for cure! In M. Svoboda (Ed.), *Proceedings of the World Small Animal Veterinary Association*, Prague, Czech Republic, 2006. Czech Republic: WSAVA.

Overley B., Shofer F.S., Goldschmidt M.H., Sherer D., Sorenmo K.U. (2005). Association between ovariectomy and feline mammary carcinoma. *J Vet Intern Med* 19: 560–63.

Peleteiro M.C & Rodrigues, A.I.P (1991). O exame citológico em medicina veterinária, punção aspirativa com agulha fina. *Veterinária Técnica*, 1(2), 30-36.

Peleteiro, M.C & Correia, J.J. (1993). Classificação TNM dos tumores mamários de cadela e gata. *Medicina Veterinária*, 44, 47-50.

Peleteiro, M.C. (1994). Tumores mamários na cadela e na gata. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*, LXXXIX(509), 10-34.

Peleteiro, M.C.; Niza, M.; Ferreira, L.; Carreira, M.; Correia, J.; Carvalho, T.; Pissarra, H. & Figueiredo, R. (2009) The value of cytology in the diagnosis of mammary tumors in dog and cat. In *Journal of cytopathology: Abstracts of the 35th European congress of cytopathology* (Vol.20) (p.156) Oxford: Wiley-Blackwell

Pereira, P.D., Carvalheira, J., Gartner, F. (2004). Cell proliferation in feline normal, hyperplastic and neoplastic mammary tissue – an immunohistochemical study. *The Veterinary Journal* 168, 180–185.

Pérez-Alenza MD, Peña L, del Castillo N and Nieto AI (2000). Factors influencing the incidence and prognosis of canine mammary tumours. *Journal of Small Animal Practice* 41(7): 287-91

Pérez-Alenza, M.D., Peña, L., Del Castillo, N. & Nieto, A.I. (2000). Factors influencing the incidence and prognosis of canine mammary tumors. *Journal of Small Animal Practice*, 41: 287-291.

Preziosi, R., Sarli, G., Benazzi, C. & Marcato, P.S. (1995). Detection of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in canine and feline mammary tumors. *J Comp Pathol*, 113 (4), 301-13.

Preziosi, R., Sarli, G., Benazzi, C., Mandrioli, L. & Marcato, P.S. (2002). Multiparametric survival analysis of histological stage and proliferative activity in feline mammary carcinomas. *Res Vet Sci*, 73(1), 53-60.

Queiroga, F. (2008). Aspectos clínicos e abordagem terapêutica dos tumores de mama da cadela e da gata, XII Jornadas Internacionais de Medicina Veterinária da UTAD: Nutrição e Oncologia, Vila Real, Portugal, 14-16 Novembro. Vila Real, Portugal: Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro.

Queiroga, F.L. (2010). Clínica dos tumores da mama: o que é preciso saber. In *APMVEAC (Associação Portuguesa de Médicos Veterinários Especialistas em Animais de Companhia)* (Eds.), *Livro de Resumos: Medicina interna/doenças infecciosas, gastroenterologia, dermatologia, cirurgia de tecidos moles, exóticos e GIEs*, 19º Congresso nacional, 21 a 23 de Maio. Lisboa.

Raharison F, Sautet J. (2007). The topography of the lymph vessels of mammary glands in female cats. *Anat Histol Embryol* 36: 442–52.

Raharison, F. & Sautet, J. (2006). Lymph drainage of the mammary glands in female cats. *J Morphol*, 267(3), 292-299.

Raskin, R. E., Meuten, D. J., & Rebar, A. H. (2005). Cytology of neoplasia. In N. A. V. Conference (Ed.), *Proceeding of the North American Veterinary Conference*, Orlando, Florida, USA, 8-12 January. Orlando, Florida, USA: North American Veterinary Conference.

Rassnick, K. M. (2007). 10 Common questions from oncology clients. In J. Maddison & D. Church (Eds.), *Proceeding of the World Small Animal Veterinary Association*, Sidney, Australia, 2007. Australia: World Small Animal Veterinary Association.

Rodney L, Page MS. (2001). Prognostic factors for canine and feline mammary cancer. In: *Proceedings of the Atlantic Coast Veterinary Conference*. 2001. Acedido em Nov., 2014 disponível em: <http://www.vin.com/VINDBPub/SearchPB/Proceedings/PR05000/PR00393.htm>

Rutteman, G. R., & Kirpensteijn, J. (2003). Tumours of the mammary glands. In J. M. Dobson & B. D. X. Lascelles (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology* (2nd ed., pp. 234-242). Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.

Rutteman, G.R., and Misdorp, W. (1993) Hormonal background of canine and feline mammary tumours. *J Reprod Fert, Suppl* 47:483-487.

Rutten, V.P.M.G., Misdorp, W., Gauthier, A., Estrada, M., Mialot, J.P., Parodi, A.L., Rutteman, G.R., and Weyer, K. (1990) Immunological aspects of mammary tumors in dogs and cats: A survey including studies and pertinent literature. *Vet Immunol Immunopathol* 26:211-225.

Salisbury, J.R. (1997). Molecular histopathology. In: *Molecular Pathology*. Taylor and Francis, London, UK, pp. 107–115.

Sangha, S.; Singh, A.; Sood, N.K. & Gupta, K. (2011) Specificity and sensitivity of cytological techniques for rapid diagnosis of neoplastic and non-neoplastic lesions of canine mammary gland; *Braz J Vet Pathol*, 4(1), 13-22.

Sayasith, K., Sirois, J. & Doré, M. (2009). Molecular characterization of feline COX-2 and expression in feline mammary carcinomas. *Vet Pathol*, 46(3), 423-429.

Seixas, F., Palmeira, C., Pires, M.A., Bento, M.J., Lopes, C. (2001). Grade is an independent prognostic factor for feline mammary carcinomas: a clinicopathological and survival analysis. *Vet J*. 187(1):65-71.

Sellon, R. K. (2008). Paraneoplastic syndromes in small animal medicine. In N. A. f. C. A. Medicine (Ed.), *European Veterinary Conference - Voorjaarsdagen*, Amsterdam, Netherlands, 24 - 26 April. Amsterdam, Netherlands: Netherlands Association for Companion Animal Medicine.

Silver I.A. (1966). The anatomy of the mammary gland of the dog and cat. *J Small Anim Pract* 7: 689–696.

Simon, D. (2006). Palliative treatments in veterinary oncology. In N. A. V. Conference (Ed.), *North American Veterinary Conference: Small Animal and Exotics Section*, Orlando, Florida, USA, 2006. Orlando, Florida, USA: North American Veterinary Conference.

Smith, K. L. (2005). Chemo cocktails: when & how to use them, a guide to chemotherapy. In N. A. V. Conference (Ed.), *North American Veterinary Conference: Veterinary Technicians and Practice Managers*, Orlando, Florida, USA, 8-12 January. Orlando, Florida, USA: North American Veterinary Conference.

Solano-Gallego, L. (2010). Reproductive system. In R.E. Raskin, D.J. Meyer (Eds.), *Canine and feline cytology. A color atlas and interpretation guide*. (pp. 274-282). Missouri, UK: Saunders Elsevier.

Sorenmo K. (2003). Canine mammary gland tumors. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 33(3):573-96.

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

Tadrous, P.J. (2007). Breast. In: *Diagnostic Criteria Handbook in Histopathology: A Surgical Pathology Vade Mecum*. John Wiley, Chichester, UK, pp. 258–266.

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

Tavares, W.L.F.; Lavalle, G.E.; Figueiredo, M.S.; Souza, A.G.; Bertagnolli, A.C.; Viana, F.A.B.; Paes, P.R.O.; Carneiro, R.A.; Cavalcanti, G.A.O.; Melo, M.M. & Cassali, G.D. (2010) Evaluation of adverse effects in tamoxifen exposed healthy female dogs; *Acta Veterinaria Scandinavica*, 52-67.

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

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

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

Travassos, F.S. (2001). Lesões Mamárias Felinas. Contributo para a sua caracterização biopatológica. Dissertação apresentada ao Departamento de Ciências Veterinárias da Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro para obtenção do título de doutor, orientada pelo Professor Doutor Carlos da Silva Lopes, Vila Real.

Vail, D.M., MacEwen, E.G. (2000). Spontaneously occurring tumors of companion animals as models for human cancer. *Cancer Invest* 18:781–92.

Viste,J.R.; Myers, S.L.; Singh,B. & Simko, E. (2002). Feline mammary adenocarcinoma: tumor size as a prognostic indicator. *Can Vet J*, 43, 33–37.

VSSO. (2011). Veterinary Society of Surgical Oncology: Feline mammary tumors. Acedido em Set., 2014, disponível em: <http://www.vssso.org/index.php/9-education-1/education/348-mammary-tumors-feline>

Weijer, K., Hart, A.A. (1983). Prognostic factors in feline mammary carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 70: 709–16.

Weijer, K., Head, K.W., Misdorp, W., Hampe, J.F. (1972). Feline malignant mammary tumors. I. Morphology and biology: some comparisons with human and canine mammary carcinomas. *J Natl Cancer Inst*; 49:1697–704.

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

Anexo 1 – Questionário proposto para o diagnóstico de TMG para primeira consulta

interno: _____

Dados do paciente:

Nome: _____ Género: ☐ ♂ ☐ ♀ Raça: _____

Data de Nascimento: ____ / ____ / ____ Pelagem: _____

A preencher pelo proprietário:

1. É castrado/esterilizada? ☐ Sim ☐ Não

a. Se sim, porque foi esterilizada?

☐ Diagnóstico de tumor mamário

☐ Outros: _____

b. Se sim, quando foi esterilizada?

☐ Antes do 1º cio

☐ Depois do 1º cio, antes do 1º ano de vida

☐ Entre o 1º e o 2º ano de vida

☐ Depois do 2º ano de vida

2. Alguma vez tomou algum tipo de contraceptivo? ☐ Sim ☐ Não (Apenas fêmeas)

a. Se sim, quais? _____

b. Se sim, com regularidade? ☐ Sim ☐ Não

3. Durante o primeiro ano de vida, era ☐ Magro/a ☐ Normal ☐ Gordo/a

4. Quando lhe apareceu o nódulo? (mm/aaaa) ____ / ____

5. Quando lhe foi diagnosticado tumor mamário pela 1ª vez? (mm/aaaa) ____ / ____

a. Se já lhe havia sido diagnosticado previamente, a que tratamento foi submetido/a?

☐ Cirurgia. Quantas vezes? _____

☐ Quimioterapia. Com que fármaco? _____

☐ Nenhum

☐ Outros: _____

b. Que tamanho tinha? _____

Se não tiver a certeza, indique um intervalo:

☐ menos de 2 cm

☐ entre 2 a 3 cm

☐ mais de 3 cm

6. Tem impedimentos ao tratamento quimioterápico? ☐ Sim ☐ Não

a. Se sim, quais?

☐ Monetário

☐ Tem receio de efeitos secundários

☐ Não tem disponibilidade para tratamentos regulares

☐ Outros: _____

A preencher pelo Médico Veterinário:

Ao diagnóstico:

1. Idade: _____ anos

2. Tamanho do nódulo: _____ cm (diâmetro maior)

3. Nódulo apresenta-se ulcerado? ☐ Sim ☐ Não

4. Há invasão linfática? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não foi possível determinar

5. Há metastização há distância? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não foi possível determinar

6. Glândula Mamaria afectada: M _____

7. Condição corporal: _____ / 9

Na consulta:

8. Diagnóstico histopatológico: _____

9. Plano:

☐ Cirurgia

☐ Quimioterapia. Fármaco: _____ Nº sessões: _____

☐ Tratamento metronómico.

☐ Não se planeia realizar nenhum tratamento.

10. **Não esquecer** de indicar na ficha do paciente todos os tratamentos cirúrgicos (data e tipo) e quimioterápicos (doses e fármaco) realizados, para além de indicar caso existam recidivas (data e localização)

Com os melhores

agradecimentos

O médico veterinário