

**MARIA MANUEL AMOREIRA CASTELEIRO ALVES**

**ESTUDO ANATOMOPATOLÓGICO DE TUMORES  
MAMÁRIOS DA GATA – PERSPECTIVAS E  
ENQUADRAMENTO CLÍNICO**

**Orientadora:** Prof. Doutora Joana Tavares de Oliveira

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias**

**Faculdade de Medicina Veterinária**

**Lisboa**

**2014**

**MARIA ALVES**

**ESTUD  
O  
ANATO  
MOPAT  
OLÓGIC  
O DE  
TUMOR  
ES  
MAMÁR  
IOS DA  
GATA –  
PERSP  
ECTIVA  
S E  
ENQUA  
DRAME  
NTO  
CLÍNIC  
O**

**FMV-ULHT**

**Lisboa**

**2014**

**MARIA MANUEL AMOREIRA CASTELEIRO ALVES**

**ESTUDO ANATOMOPATOLÓGICO DE TUMORES  
MAMÁRIOS DA GATA – PERSPECTIVAS E  
ENQUADRAMENTO CLÍNICO**

**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**

**Orientadora: Prof. Doutora Joana Tavares de Oliveira**

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias**

**Faculdade de Medicina Veterinária**

**Lisboa**

**2014**

## Epígrafe

*Seja você a mudança que quer ver no  
Mundo.*

*Mahatma Ghandi*

## **Agradecimentos**

O meu agradecimento vai para todos os que de alguma forma permitiram a realização deste trabalho. Sem eles, sei que não conseguiria finalizar esta etapa.

Em primeiro lugar gostaria de agradecer ao meu pai, pelo apoio que me deu durante a concretização de mais esta etapa académica, pelo enorme esforço, carinho, incentivo e confiança que depositou nas minhas capacidades. Sem ele, não era de todo possível concretizar a realização deste curso. És sem dúvida o melhor pai que alguém pode ter.

À minha mãe, porque não existe melhor mãe no Mundo, quero agradecer pelo carinho, amizade e apoio despendidos ao longo de todo o curso de Medicina Veterinária. Pela ajuda que sempre esteve disposta a dar, pelos sorrisos e abraços e por estar sempre presente.

Da mesma forma, quero agradecer ao meu irmão, porque o meu irmão é o melhor presente que tenho na vida. Porque sem ele sem dúvida alguma que não tinha concluído este curso. Obrigado por todos os dias que partilhamos e por toda a ajuda que sempre me deste. Eternamente juntos.

À minha cunhada, por toda a ajuda que me deu tanto na realização desta dissertação de mestrado como, de todo o curso de Medicina Veterinária.

Ao meu querido avô, que apesar de já não estar entre nós, está sempre presente no meu coração e estará presente em todos os dias da minha vida.

Deixo um agradecimento muito especial a todos os meus restantes familiares, que de uma forma ou de outra, me apoiaram e ajudaram na conclusão desta caminhada.

Ao meu namorado, por estar sempre presente, pelo apoio, amor, amizade, carinho e cumplicidade. Porque apesar da distância que nos separava foste sempre capaz de me apoiar e de me fazer sorrir. Por todos os momentos proporcionados. Pelo passado, presente e futuro.

Agradeço profundamente à minha orientadora Prof. Doutora Joana Tavares de Oliveira pela sua enorme dedicação, empenho, força de vontade e energia contagiante. As suas explicações, observações, o seu precioso tempo perdido comigo foram determinantes para o meu sucesso neste projecto. Obrigado pelas agradáveis conversas proporcionadas ao longo do ano e pela sua constante alegria e optimismo.

A todo o corpo clínico e pessoal da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias pelos conhecimentos partilhados.

Ao Dr. Hugo Brancal, por ter aceite que eu fizesse parte da sua «casa» para a realização do meu estágio curricular, pelo tempo despendido e por todos os ensinamentos que me proporcionou. Sei que não poderia ter melhor mestre.

A todo o corpo clínico e pessoal da Clínica Veterinária da Covilhã. Obrigado Dr.<sup>a</sup> Daniela Silva, Dr. José Branco, Engenheiro Vasco Bom-Jesus, Nuno Pranto, Francisco Fidalgo e Ana Lourenço por todos os conhecimentos partilhados e momentos proporcionados.

Ao Professor Luís Lourenço, por me ter ajudado na realização do estudo estatístico da presente dissertação.

Não poderia faltar o meu enorme agradecimento a todos os meus amigos, por me terem acompanhado durante toda a minha vida, pela entreaajuda em momentos difíceis, por partilharmos tantos momentos de alegrias e por todas as boas recordações que passámos juntos, as quais ficarão para sempre retidas na minha memória com o maior saudosismo. É graças a vocês também que termino mais esta fase da minha vida. O meu muito obrigado Diana Santos, Pedro Carvalho, Ana Catarina Valério, Maria Inês Figueiredo, Ana Rita Mineiro, Ana Carolina Santos, Luís Ferreira, Miguel Machado, Romão Vieira, Pedro Proença, Daniel Piedade, Gonçalo Félix, José Varejão, João Oliveira, Marta Medina, Rita Barros, Isabel Tavares e Diana Soares, por todos os momentos passados e por todos aqueles que hão-de vir.

## Resumo

Tem vindo a observar-se nos últimos anos um crescimento significativo da incidência de tumores a nível mundial, sendo as neoplasias mamárias o terceiro tumor mais frequente em gatas. A maioria das neoplasias mamárias da espécie felina é maligna, tendo um comportamento muito agressivo e, embora tenham sido realizados alguns estudos nesta área, há, ainda, poucos dados epidemiológicos relativos à mesma.

Nesta dissertação foi realizado um estudo retrospectivo, procedendo-se à análise de amostras de gatas com diagnóstico histopatológico de neoplasia mamária maligna (N=56), presentes à consulta veterinária entre 2010 e 2014 no Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária (FMV) da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias (ULHT) e da Clínica Veterinária da Covilhã (CVC). Procedeu-se à análise estatística dos dados recolhidos nas fichas clínicas dos animais e dos relatórios histopatológicos, de modo a comparar as características morfológicas e histopatológicas nelas contidas com a informação presente na bibliografia pesquisada.

No presente estudo, a média de idades observada em gatas com tumores mamários malignos foi de 9,9 anos, sendo a maioria gatas inteiras. Registaram-se neoplasias mamárias malignas em 65% das gatas, tendo sido o carcinoma túbulo-papilar o mais frequentemente observado. A maioria dos tumores mamários malignos apresentava-se necrosado e com um diâmetro superior a 3 cm, sendo que metade possuía invasão vascular. Quanto à metastização, esta foi identificada quer nos gânglios linfáticos quer nos pulmões. Além disso, foi observada uma percentagem de recidivas de 66,6% e a maioria das gatas não sobreviveu até aos 12 meses de vida após detecção do tumor mamário maligno.

Paralelamente foi estudada a relação entre variáveis morfológicas e histopatológicas, tendo-se observado uma associação estatisticamente significativa entre o grau histológico e as seguintes variáveis: tamanho; capacidade invasiva; metástases presentes nos gânglios linfáticos; presença de recidivas e sobrevida aos 24 meses das gatas com tumores mamários malignos. Da mesma forma, foi estudada a relação entre a capacidade invasiva e: necrose e metástases presentes nos gânglios linfáticos.

Considerando-se que a incidência de neoplasias mamárias em gatas está a aumentar, o estudo anatomopatológico das mesmas é muito importante, sendo o presente estudo um avanço importante na área da oncologia veterinária.

Palavras-chave: Neoplasias mamárias; Gatas; Grau histológico; Capacidade invasiva; Metástases.

## **Abstract**

*It has been observed in recent years a significant increase in the incidence of tumors worldwide, with mammary tumors being the third most common tumor in cats. Most of mammary tumors in the feline species are malignant and exhibit a very aggressive behavior, and, although some studies have been conducted in this area, there are still few epidemiological data on the same.*

*In this study it has been developed a retrospective study, proceeding to the analysis of samples from cats with the histopathological diagnosis of malignant mammary tumor (N=56), that have been presented to veterinary consultation between 2010 and 2014, to the Veterinary Hospital of the Faculty of Veterinary Medicine (FMV) of the Lusophone University of Humanities and Technologies (ULHT) and Covilhã Veterinary Clinic (CVC).*

*The data collected from the clinical records of the animals and from the histopathological reports, was statistically analyzed, in order to compare the morphological and the histopathological features contained therein to the present in the literature researched information.*

*In the present study, the mean age observed in cats with malignant mammary tumors was 9,9 years, and most cats whole. We observed malignant mammary tumors in 65% of cats, being the tubulo-papillary carcinoma the most frequent. Most malignant mammary tumors had become necrotic, with a size over 3 cm in diameter and half of them had vascular invasion. As to metastasis, it was identified both in lymph nodes or lungs. Furthermore, we observed a percentage of relapse of 66,6% and most of the cats didn't survived until 12 months after the diagnosis.*

*In parallel, we studied the relationship between the morphological and histopathological variables, having observed a statistically significant association between histological grade and the following variables: size, invasiveness, metastases in lymph nodes, presence of relapse and survival at 24 months of cats with the diagnosis. Similarly, we analyzed the relationship between the invasiveness and: necrosis and metastases in lymph nodes.*

*Since the incidence of mammary tumors in cats is increasing, it's very important to proceed to the anatomopathological study of them, being this study an important step forward on the veterinary oncological field.*

**Keywords:** *Mammary tumors; Cats; Histological grade; Invasiveness; Metastases.*

## Abreviaturas, siglas e símbolos

**ADN** – Ácido desoxirribonucleico

**AgNORs** – Regiões Organizadoras Nucleolares Argirofílicas

**APA** – *American Psychological Association* (Associação psicológica americana)

**Caderina-E** – Caderina epitelial

**CID** – Coagulação Intravascular Disseminada

**Cm** – Centímetros

**COX-2** – Ciclooxigenase-2

**CVC** – Clínica Veterinária da Covilhã

**EGFR** – *Epidermal growth factor receptor* (Receptor do factor de crescimento epidérmico)

**FeLV** – Vírus da Leucemia felina

**FMV** – Faculdade de Medicina Veterinária

**HER2/neu (ErbB2)** – *Human epidermal growth factor receptor - type 2* (Receptor do factor de crescimento epidérmico humano – tipo 2)

**IGF-I** – *Insulin-like growth factor-I* (Factor de crescimento semelhante à insulina I)

**ILD** – Intervalo Livre de Doença

**Kg** – Quilograma

**MMPs** – Metaloproteinases da matriz

**m<sup>2</sup>** – Metro quadrado

**mg** – Miligrama

**M** – Metastização à distância (Sistema de classificação TNM)

**N** – Gânglios linfáticos regionais (Sistema de classificação TNM)

**N=** – Tamanho da população

**n=** – Tamanho da amostra

**OMS** – Organização Mundial de Saúde

**OVH** – Ovariohisterectomia

**p** – *p-value* ou nível de significância

**PAAF** – Punção Aspirativa com Agulha Fina

**p53** – Proteína citoplasmática, de massa molecular 53 kDa

**r** – Coeficiente de Correlação de *Pearson*

**r<sub>s</sub>** – Coeficiente de Correlação de *Spearman*

**r<sub>pb</sub>** – Coeficiente de Correlação Ponto-Bisserial

**RD-114** – *Replication-competent feline endogenous retrovirus* (Retrovírus felino endógeno de replicação competente)

**SPSS** – *Statistical Package for Social Sciences*

**T** – Tamanho da neoplasia primária (Sistema de classificação TNM)

**TAC** – Tomografia axial computadorizada

**TGF** – *Tumoral Growth Factor* (Factor de crescimento tumoral)

**TNM** – Tumor-Gânglio-Metástase (Sistema de classificação TNM)

**TM** – Tumores mamários

**TMF** – Tumores mamários felinos

**ULHT** – Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

**VEGF** – *Vascular Endothelial Growth Factor* (Factor de crescimento do endotélio vascular)

**VSSO** – *Veterinary Society of Surgical Oncology* (Sociedade Veterinária de Cirurgia Oncológica)

$\chi^2$  – *Qui-quadrado de Pearson*

# Índice geral

Epígrafe .....	1
Agradecimentos .....	2
Resumo .....	4
Abstract .....	5
Abreviaturas, siglas e símbolos .....	6
Índice geral .....	8
Índice de Tabelas .....	11
Índice de Figuras .....	12
Índice de Gráficos .....	13
I. Revisão bibliográfica. Neoplasias mamárias na espécie felina .....	14
1. Introdução .....	14
2. Epidemiologia .....	15
3. Etiologia .....	17
3.1. Factores endócrinos .....	17
3.2. Factores genéticos .....	18
3.3. Outros factores .....	20
4. Fisiopatologia .....	21
5. Apresentação clínica .....	23
6. Diagnóstico .....	25
7. Metástases .....	27
8. Diagnósticos diferenciais .....	29
9. Tipos histológicos e classificação .....	30
10. Estadiamento clínico .....	32
11. Tratamento .....	35
11.1. Cirurgia .....	35
11.2. Quimioterapia .....	36
11.3. Radioterapia .....	38
11.4. Imunoterapia .....	39
11.5. Outras terapias .....	39
12. Prognóstico .....	39
II. Estudo estatístico .....	45
1. Materiais e Métodos .....	45

1.1. Amostragem .....	45
1.2. Estatística descritiva .....	46
1.3. Estatística inferencial.....	46
1.4. Curva de <i>Kaplan-Meier</i> .....	48
2. Resultados.....	49
2.1. Idade .....	49
2.2. Realização de OVH.....	49
2.3. Utilização de anovulatórios.....	50
2.4. Estímulo iatrorópico/Sintomatologia/Presença de neoplasias mamárias anteriores..	50
2.5. Relação entre neoplasias malignas e benignas.....	50
2.6. Tipo histológico .....	51
2.7. Tamanho .....	51
2.8. Localização da glândula mamária afectada.....	52
2.9. Ulceração .....	52
2.10. Capacidade invasiva .....	52
2.11. Presença de necrose.....	53
2.12. Ocorrência de metástases nos gânglios linfáticos .....	53
2.13. Grau histológico .....	54
2.14. Recidivas.....	54
2.15. ILD .....	54
2.16. Ocorrência de metástases à distância .....	55
2.17. Sobrevida aos 24 meses e Tempo de Sobrevida .....	55
2.18. Realização de quimioterapia .....	56
2.19. Relação entre o grau histológico e o tamanho dos TMF malignos.....	57
2.20. Relação entre o grau histológico e a capacidade invasiva dos TMF malignos.....	57
2.21. Relação entre o grau histológico e as metástases presentes nos gânglios linfáticos dos TMF malignos.....	57
2.22. Relação entre o grau histológico e a presença de recidivas dos TMF malignos .....	58
2.23. Relação entre o grau histológico e a sobrevida aos 24 meses dos TMF malignos ..	58
2.24. Relação entre o tipo histológico e a necrose dos TMF malignos .....	58
2.25. Relação entre o tipo histológico e a ocorrência de metástases à distância dos TMF malignos.....	59
2.26. Relação entre a necrose e a capacidade invasiva dos TMF malignos.....	59
2.27. Relação entre a capacidade invasiva e as metástases presentes nos gânglios linfáticos dos TMF malignos .....	59

2.28. Análise de sobrevivência <i>Kaplan-Meier</i> para o tempo de sobrevida em gatas com TM malignos classificados com grau histológico I, II e III.....	60
3. Discussão de resultados.....	61
4. Conclusão.....	69
Bibliografia.....	71
Apêndice I.....	I
Apêndice II.....	V

## Índice de Tabelas

Tabela 1 - Classificação histológica de TM do gato definida pela OMS .....	31
Tabela 2 - Sistema de classificação TNM para neoplasias mamárias de felinos.....	32
Tabela 3 - Versão modificada do sistema original de estadiamento de neoplasias mamárias de felinos .....	33
Tabela 4 - Protocolo quimioterápico com utilização de doxorrubicina .....	37
Tabela 5 - Protocolo quimioterápico com utilização de doxorrubicina e ciclofosfamida .....	37
Tabela 6 - Testes de associação utilizados na estatística inferencial.....	47

## Índice de Figuras

Figura 1 - Neoplasia mamária felina com nódulos múltiplos que afecta apenas uma glândula mamária.....	24
Figura 2 (A) - Metástases na cavidade torácica de uma neoplasia mamária felina .....	27
Figura 2 (B) - Metástases pulmonares de uma neoplasia mamária felina .....	27
Figura 3 - Metástases no baço de uma neoplasia mamária felina.....	29

## Índice de Gráficos

Gráfico 1 - Representação da idade em gatas com TM malignos .....	49
Gráfico 2 - Representação do estado reprodutivo em gatas com TM malignos.....	49
Gráfico 3 - Representação do tipo histológico dos TM malignos em gatas .....	51
Gráfico 4 - Representação do tamanho dos TM malignos em gatas .....	51
Gráfico 5 - Representação da capacidade invasiva dos TM malignos em gatas .....	52
Gráfico 6 - Representação da presença de necrose dos TM malignos em gatas.....	53
Gráfico 7 - Representação da ocorrência de metástases nos gânglios linfáticos dos TM malignos em gatas.....	53
Gráfico 8 - Representação do grau histológico dos TM malignos em gatas .....	54
Gráfico 9 - Representação da ocorrência de metástases à distância dos TM malignos em gatas.....	55
Gráfico 10 - Representação da sobrevida aos 24 meses em gatas com TM malignos.....	55
Gráfico 11 - Representação do tempo de sobrevida em gatas com TM malignos.....	56
Gráfico 12 - Representação da realização de quimioterapia em gatas com TM malignos....	56
Gráfico 13 - Análise de sobrevivência <i>Kaplan-Meier</i> para o tempo de sobrevida em gatas com TM malignos classificados com grau histológico I, II e III .....	60

# **I. Revisão bibliográfica. Neoplasias mamárias na espécie felina**

## **1. Introdução**

A oncologia veterinária é uma área em crescente desenvolvimento devido, principalmente, ao crescente número de casos de pacientes com doença oncológica. A melhoria nos acessos a serviços médicos veterinários, bem como os cuidados prestados aos pacientes e ainda o aumento dos mecanismos e métodos de detecção destes problemas de saúde são a principal causa do desenvolvimento desta área específica. Uma das consequências associadas à evolução da oncologia veterinária é o aumento da esperança média de vida dos animais.

Nas últimas décadas os investigadores interessaram-se pelo estudo dos diversos problemas oncológicos associados aos animais de companhia, onde a elevada incidência de tumores mamários (TM) em cães e gatos aumentou a investigação nesta área em relação a outras inerentes, aliada à importância dada pelos donos aos seus animais de estimação, exigindo assim cuidados de saúde semelhantes aos prestados aos pacientes humanos (Peleteiro, 1994). Outro dos motivos que levou a investigação a centrar-se nos TM destes animais foi a semelhança existente com os tumores de mama da mulher (Silva, Serakides & Cassali, 2004).

Os modelos identificados nas neoplasias de cães e gatos caracterizam-se por válidos e apropriados ao estudo da biologia do tumor, assim como para investigar a ação de agentes terapêuticos, visto que a apresentação histopatológica e o comportamento biológico dos tumores nos animais de companhia são idênticos aos que acometem os seres humanos (MacEwen, 1990; Pang & Argyle, 2009). Neste sentido, surgiu recentemente a oncologia comparativa como uma disciplina que adiciona aos estudos gerais sobre a biologia do tumor as neoplasias de ocorrência natural em animais (Peleteiro, 1994; Hahn, Bravo & Avenell, 1994; Paoloni & Khanna, 2007).

Têm sido feitas mais descobertas no domínio da patogenia e da histogénese destes tumores, particularmente no que diz respeito aos marcadores de receptores hormonais, com especial importância para a expressão do gene receptor do factor de crescimento epidérmico humano - tipo 2 (HER2) como factor de prognóstico (Peleteiro, 1994; Rasotto, Caliari, Castagnaro, Zanetti, & Zappulli, 2011). Os factores de prognóstico para os TM na mulher e na gata apresentam várias semelhanças (Misdorp, 2002).

Com este trabalho pretende-se contribuir para a caracterização dos tumores mamários felinos (TMF), através da elaboração de um estudo retrospectivo que englobou as características clínicas e anatomopatológicas destas neoplasias, relacionar variáveis clínico-

patológicas entre si, relacionar as mesmas com os tempos de sobrevivência, cooperar na prevenção do aparecimento destes tumores, assim como contribuir para a realização de um tratamento efetivo e prolongar o tempo de sobrevivência dos felinos.

A presente dissertação está organizada em dois capítulos que mostram sequencialmente o processo de investigação desenvolvido. Este primeiro capítulo está dividido em vários subcapítulos e diz respeito à revisão bibliográfica relativa às neoplasias mamárias felinas. O segundo capítulo inclui a análise estatística propriamente dita e abrange os materiais e métodos, resultados e conclusão. No final da presente dissertação está descrita a bibliografia e apêndices. Esta dissertação está escrita de acordo com o antigo acordo ortográfico e a norma adoptada para a realização da bibliografia da presente dissertação é uma norma reconhecida pela comunidade científica internacional denominada de *American Psychological Association (APA)*, adoptada pela ULHT.

## **2. Epidemiologia**

As neoplasias da glândula mamária são a terceira neoplasia mais frequente nos felinos domésticos, depois das neoplasias cutâneas e dos linfomas (Misdorp e Weijer, 1980; Theilen & Madewell, 1987; Castagnaro, Casalone, Ru, Nervi, Bozzetta & Caramelli, 1998a; Morrison, 1998; Misdorp, Else, Hellmén & Lipscomb, 1999; Rutteman, Withrow & MacEwen, 2001; Misdorp, 2002; Tanabe, Nakadai, Furuoka, Oomachi, Kobayashi, Omata, *et al.*, 2002; Viste, Myers, Singh, & Simko, 2002). Assim, representam 12% da totalidade das neoplasias dos felinos e 17% das neoplasias das gatas (Dorn, Taylor, Schneider, Hibbard & Klauber, 1968; Rutteman, Withrow & MacEwen, 2001; Misdorp, 2002; Tanabe, Nakadai, Furuoka, Oomachi, Kobayashi, Omata, *et al.*, 2002; Viste, Myers, Singh, & Simko, 2002). Admite-se a existência de uma incidência anual de 25,4 casos desta patologia por cada 100.000 gatas inteiras (Dorn, Taylor, Schneider, Hibbard & Klauber, 1968), apesar da incidência desta ser difícil de determinar (Misdorp, 2002). As neoplasias mamárias em machos são raras (Dorn, Taylor, Schneider, Hibbard & Klauber, 1968; Theilen & Madewell, 1987; Moulthon, 1990; Jones, Hunt & King, 1997), porém de extrema agressividade, sendo a prevalência destas de 1 macho para 100 fêmeas (Barros & Nazário, 1994), surgindo numa frequência de apenas 1% a 5% (Viste, Myers, Singh, & Simko, 2002; Weijer, Head, Misdorp, & Hampe, 1972).

Em felinos a frequência de neoplasias mamárias é menor que nos canídeos mas, a menor frequência é contrabalançada por uma maior agressividade biológica (Moulthon, 1990; Jones, Hunt & King, 1997; Morris & Dobson, 2007). A relação entre as neoplasias malignas e benignas varia de 4:1 a 9:1. consoante as séries publicadas (Castagnaro, Casalone, Ru, Nervi, Bozzetta & Caramelli, 1998a; Castagnaro, Casalone, Bozzetta, De

Maria, Biolatti & Caramelli, 1998b; Rutteman, Withrow & MacEwen, 2001; Misdorp, 2002). As neoplasias benignas constituem apenas 15-20% das neoplasias de mama (Theilen e Madewell, 1987; Jones, Hunt & King, 1997), estimando-se que 80 a 90% das neoplasias mamárias de gatas sejam malignas (O'Keefe, 1997; Nelson & Couto, 2006; Lana, Rutteman & Withrow, 2007; Fossum, 2008; Magalhães, Oliveira, Hakata, *et al.*, 2009). Deste modo, a metastização linfática é comum, verificando-se que mais de 80% das gatas com neoplasias mamárias malignas apresentam metástases (Lana, Rutteman & Withrow, 2007), evidenciando um padrão metastásico similar ao da mulher (Preziosi *et al.*, 1995; Dincer, Jasani, Haywood, Mullins & Fuentalba, 2001).

Esta patologia é descrita em gatos com idade entre os nove meses e os 23 anos (Argyle, Turek & McDonald, 2008). No entanto a média de idades situa-se entre os 10 e os 12 anos (Rutteman & Kirpensteijn, 2003; Nelson & Couto, 2006; Lana, Rutteman & Withrow, 2007; McGavin & Zachary, 2002; Morris & Dobson, 2007). Em machos, a idade média relatada ao diagnóstico de neoplasia mamária é de 12,8 anos, sendo esta ligeiramente mais tardia que a das fêmeas (Skorupski, Overley, Shofer, Goldschmidt, Miller & Sorenmo, 2005). Em gatos siameses, esta patologia ocorre mais precocemente, verificando-se como idade média de aparecimento os 9 anos de vida (Lana, Rutteman & Withrow, 2007). Alguns estudos indicam que as neoplasias mamárias ocorrem mais frequentemente em raças como *Domestic Short Hair* e Siamês (Misdorp, 2002; Rutteman & Kirpensteijn, 2003; Bojrab, 2005; Lana, Rutteman & Withrow, 2007). De acordo com Argyle, Turek & McDonald (2008) os TM podem surgir em qualquer raça, contudo os siameses apresentam um maior risco de incidência destes tumores, sendo que o risco de desenvolvimento de TM nesta raça pode ser duas vezes maior do que nas outras (Hayes, Milne, & Mandell, 1981), o que vem reforçar a ideia de uma predisposição genética nesta raça. Esta predisposição racial pode estar associada ao facto dessa raça apresentar um risco elevado para vários tipos de tumores e não só TM, devido a alterações germinativas na susceptibilidade dos genes em relação aos tumores ou devido a uma deficiente função dos genes supressores de tumores (Sorenmo, Worley & Goldschmidt, 2013). No entanto, (Travassos, 2004; Costa, 2010; Silva & Gatenby, 2010) afirmam que a raça Europeu Comum é a mais frequentemente afectada por neoplasias mamárias. Peleteiro (1994) afirma no entanto que numa população felina, normalmente não se sabe ao certo qual a proporção entre as diferentes raças, pelo que se torna difícil afirmar que há predisposição de determinada raça.

A realização de ovariectomia (OVH) em gatas entre os 6 e os 12 meses de idade reduz a incidência de TM presentes nas mesmas (Jones, Hunt & King, 1997; Rutteman, Withrow & MacEwen, 2001; Overley, Shofer & Goldschmidt, 2005). Gatas ovariectomizadas até aos 6 meses apresentam risco reduzido de desenvolvimento de

neoplasias mamárias em 91%, as ovariectomizadas até um ano de idade sofrem uma redução de até 86% e a redução é de apenas 11% quando o animal tem entre 13 e 24 meses (Overley, Shofer & Goldschmidt, 2005; Lana, Rutteman & Withrow, 2007). Não são observados benefícios na prevenção de carcinoma mamário felino quando a OVH é executada após os 24 meses de idade (Overley, Shofer & Goldschmidt, 2005). De acordo com Overley, Shofer & Goldschmidt (2005) não há uma associação entre a nuliparidade/multiparidade e o risco de ocorrência de TM.

Considera-se que as fêmeas felinas são fotoperiódicas positivas, sendo em condições naturais poliéstricas contínuas nas regiões próximas à linha do Equador (Silva, 2003). Deste modo, é interessante salientar que uma gata ovariectomizada após os 24 meses de idade e criada nas áreas adjacentes à linha equatorial pode-se tornar mais predisposta ao desenvolvimento do carcinoma da glândula mamária devido à exibição de uma maior frequência de ciclos estrais até ao momento da cirurgia.

Outros estudos que não levam em conta a idade aquando a realização da OVH, mostram que gatas ovariectomizadas têm cerca de metade do risco de desenvolver neoplasias mamárias em comparação com gatas inteiras. A maioria das neoplasias (99%) ocorre em fêmeas inteiras (Misdorp, Romijn & Hart, 1991; Rutteman & Misdorp, 1993). Deve-se compreender, no entanto, que a maioria das gatas são ovariectomizadas, antes dos 6 anos de idade. No que diz respeito aos TM benignos parece existir uma diminuição do aparecimento destes, mesmo quando a OVH é efectuada em idades mais tardias (Misdorp, 2002; Rutteman & Kirpensteijn, 2003; Lana, Rutteman & Withrow, 2007).

### **3. Etiologia**

Diversos factores têm vindo a ser associados ao desenvolvimento de neoplasias mamárias em animais de companhia. Apesar destes factores estarem associados ao aparecimento da doença oncológica é importante referir que a exposição a um ou mais factores não conduz, obrigatoriamente, ao desenvolvimento de neoplasias mamárias numa determinada fase da vida do animal, bem como não se pode afirmar que a exposição a um determinado factor seja o agente causador do processo neoplásico (Moore, 2007).

#### **3.1. Factores endócrinos**

Os TM são mais comumente encontrados em fêmeas, embora também surjam em machos devido, na grande maioria dos casos, a distúrbios hormonais (Misdorp, 2002).

As patologias ginecológicas das fêmeas, como quistos ováricos e endometriais, piómetras, leiomiomas vaginais e tumores da glândula mamária, estão normalmente associadas a fêmeas inteiras de idade avançada, uma vez que se caracterizam por dependência hormonal (Klein, 2007).

Como foi dito anteriormente, a progesterona e o estrogénio têm um papel essencial no processo de crescimento e desenvolvimento das glândulas mamárias, e portanto, são igualmente considerados factores de risco no desenvolvimento de neoplasias das mesmas (Thuróczy *et al.*, 2007). A progesterona exógena em cães e gatos é responsável pela estimulação da hormona de crescimento na glândula mamária, o que gera a proliferação lóbulo-alveolar e consequente hiperplasia de elementos mioepiteliais e secretórios (Rodaski & Piekarz, 2009).

Os progestagénios injectáveis utilizados para evitar o estro, fazem aumentar ligeiramente o desenvolvimento de TM benignos. Contudo, apenas a administração regular destes agentes foi associada a um significativo aumento no risco de desenvolvimento de neoplasias mamárias felinas (Misdorp, Romijn & Hart, 1991). As lesões benignas da mama nos gatos, como hipertrofia mamária felina e fibroadenoma, estão aparentemente associadas a progesterona endógena (durante o período de gestação) ou a progesterona exógena (Allen, 1973; Hayden, Barnes & Johnson, 1989; Rodaski & Piekarz, 2009). A administração de estrógeno em doses elevadas combinada com progesterona tem o risco associado do desenvolvimento de tumores de mama malignos (Rodaski & Piekarz, 2009). Entretanto vários estudos observaram que os carcinomas em gatas apresentam expressão reduzida de receptores de estrógeno, um indicador da perda de dependência hormonal durante a progressão maligna (Misdorp, 2002; Millanta, Calandrella, Bari, Vannozzi & Poli, 2005). Este facto poderá possivelmente explicar a elevada agressividade biológica dos carcinomas da gata (Millanta, Calandrella, Bari, Vannozzi & Poli, 2005) uma vez que, os tumores malignos, com imunomarcagem negativa para receptores hormonais, crescem a uma taxa mais alta do que os tumores positivos (Geraldes, Gartner & Schmit, 2000).

Em relação às progestinas, nas gatas não foi observado um aumento da hormona do crescimento induzido pelas mesmas, com excepção de algumas neoplasias malignas, provavelmente devido a uma produção independente semelhante à observada nas cadelas (Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

### **3.2. Factores genéticos**

No campo da genética existem, igualmente, vários estudos que tentam relacionar as incidências de TM e as diferentes raças felinas.

Como já foi referido anteriormente, estudos epidemiológicos obtiveram resultados que provam a predisposição racial para o desenvolvimento destes tumores, uma vez que as raças *Domestic Short Hair* e Siamês apresentaram maiores taxas de incidência que as restantes raças, sendo que os gatos siameses podem elevar o risco relativo até duas vezes superior às restantes raças (Misdorp, 2002; Rutteman & Kirpensteijn, 2003; Lana, Rutteman & Withrow, 2007). Outro estudo realizado em animais domésticos prova que as mutações genéticas capazes de causar tumores ocorrem, comumente, em células somáticas mas também na linhagem germinal, originando informação transmitida à descendência (Rassnick, 2007).

Diversos estudos têm vindo a surgir tendo como objectivo mapear genes cuja transcrição se traduza em alterações carcinogénicas (Lana, Rutteman & Withrow, 2007). Os oncogenes são os genes responsáveis pela codificação de factores de crescimento e também de receptores celulares para esses factores, entre outras moléculas promovendo, dessa forma, a divisão celular. O oncogene HER2 é o agente responsável pela expressão de receptores para factores de crescimento e foi objecto de diversos estudos, por vezes com resultados discordantes. A hipótese considerada mais viável é que o HER2 está sobre-exposto em neoplasias mamárias malignas, embora não seja encontrado em TM benignos (Rutteman & Kirpensteijn, 2003; Lana, Rutteman & Withrow, 2007). Este foi reportado com uma taxa de 59% dos animais com neoplasias mamárias, estando associado a um menor período de sobrevivência (Lana, Rutteman & Withrow, 2007).

Por outro lado, o gene da proteína citoplasmática, de massa molecular 53 kDa (p53) tem reconhecidas propriedades supressoras tumorais e é o gene mais estudado em processos neoplásicos humanos, embora, em gatas os estudos desenvolvidos nesta área não tenham produzido resultados tão sólidos. Não é possível confirmar a associação entre as neoplasias mamárias malignas e a mutação deste gene na espécie felina (Lana, Rutteman & Withrow, 2007). A caveolina-1 parece ser um gene supressor tumoral. Em tecidos mamários neoplásicos verificou-se uma diminuição da expressão da caveolina-1 face aos tecidos normais (Zuccari, Terzian, Castro, Frade, Tajara, Pivaro, *et al.*, 2007).

As caspases são enzimas com um resíduo de cisteína capazes de clivar outras proteínas depois de um resíduo de ácido aspártico, uma especificidade incomum entre proteases. O nome «caspase» é derivado dessa função molecular característica: cysteine-aspartic-acid-proteases. Estas enzimas são essenciais na apoptose celular, um dos principais tipos de morte celular programada durante o desenvolvimento e em outras fases da vida adulta, sendo a caspase-3 um dos seus membros mais importantes. Um estudo identificou um pequeno número de TM benignos e de carcinomas inflamatórios com expressão. No entanto, foi em carcinomas primários metastásicos e metástases pulmonares

que foi vista uma maior expressão desta enzima. A disfunção na apoptose celular permite aumentar o período de vida das células cancerígenas, o que na prática se traduz numa situação ideal para a expansão neoplásica (Selmi, De Nardi, Daleck, Amorim, Rodaski, Hauer, *et al.*, 2007).

Rutteman & Kirpensteijn (2003) defendem que o processo de transformação de uma célula normal numa célula neoplásica é precedido de diversas alterações genéticas. A nível celular, um estudo em animais domésticos provou que no decurso de alterações (aumento ou diminuição) do conteúdo do ácido desoxirribonucleico (ADN) (aneuploidia) surgiram tecidos mamários neoplásicos malignos, em 50% a 62% dos casos. De igual forma, a aneuploidia estava também presente nos casos benignos destes tumores (15% a 25% dos casos), facto que sugere uma possível progressão para o estado maligno (Misdorp, 2002; Rutteman & Kirpensteijn, 2003; Lana, Rutteman & Withrow, 2007). O aumento de células na fase S do ciclo de replicação celular está também relacionado, na maior parte dos casos, à aneuploidia, correlacionando-se ambos com um prognóstico reservado (Misdorp, 2002; Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

### **3.3. Outros factores**

Para além dos factores apresentados anteriormente, existem ainda muitos outros factores potenciadores do desenvolvimento de TM benignos e malignos. Vários estudos em animais domésticos revelaram um acréscimo do risco de desenvolvimento de neoplasias mamárias malignas, após uma anterior detecção positiva de neoplasias benignas (Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

Um campo recente da investigação é a nutrição. Como factor etiológico de TM ficou provado recentemente que dietas ricas em gorduras, alimentação exclusiva com dietas caseiras (contrariamente a dietas comerciais) e a obesidade, aumentam o risco de desenvolvimento de TM em animais experimentais (Rutteman & Kirpensteijn, 2003; Lana, Rutteman & Withrow, 2007).

A contribuição da obesidade para a carcinogénese é, ainda pouco clara, prefigurando-se o aumento da aromatase, da insulina e do factor de crescimento semelhante à insulina I (IGF-I) como possíveis intervenientes (Cleary, 2007). Em pequenos roedores foi também reportado um aumento da leptina sérica e uma diminuição da adiponectina, tendo-se colocado a hipótese destes factores, em conjunto, estimularem a proliferação das células neoplásicas e inibirem a sua apoptose (Cleary, 2007). Outro estudo epidemiológico realizado em humanos e confirmado experimentalmente em pequenos

roedores revelou que a ingestão de compostos antioxidantes pode diminuir o risco de desenvolvimento de neoplasias mamárias (Zhang & Hayek, 2006).

As enzimas cicloxigenase-2 (COX-2) estão a ser alvo de estudo devido ao seu possível papel como agentes carcinogénicos, visto que estas são responsáveis pela libertação de prostaglandinas que, por sua vez, participam na promoção da angiogénese e na inibição da apoptose, e dado que também há expressão consistentemente elevada da Ciclooxygenase-2 (COX-2) em TM malignos (Morrison, 2007).

Existem ainda alguns estudos que tentam estabelecer uma relação entre as neoplasias mamárias e os vírus como agentes etiológicos, embora se incida essencialmente no vírus da leucemia felina (FeLV) e o retrovírus felino endógeno de replicação competente (RD-114), ambos retrovírus que afectam os felinos. O FeLV e o RD-114 foram detectados em 30,6% e 55,5%, respectivamente, dos tumores malignos objectos de estudo, sendo que nos tecidos glandulares normais e também nas lesões mamárias benignas não foram detectados quaisquer vestígios destes vírus (Misdorp, 2002).

Sendo assim, vários factores contribuem para o desenvolvimento de um determinado tumor, e visto que alguns desses factores podem ser removidos do meio ambiente, algumas neoplasias poderiam ser, hipoteticamente, prevenidas (Alberts, Bray, Lewis, Raff, Watson, Cancer, 1994).

#### **4. Fisiopatologia**

A glândula mamária é uma glândula apócrina com diversas ramificações complexas de células produtoras de leite. A pele que a reveste é fina, flexível, macia e rica em glândulas sudoríparas e sebáceas, que se encontram mais desenvolvidas na base do teto (Barone, 1978). Para o desenvolvimento da glândula mamária é necessária a presença de factores hormonais. Estes terão também influência nas alterações cíclicas que estão relacionadas com as diferentes fases do ciclo éstrico (Russo & Russo, 1987).

A nível histológico a glândula mamária possui três componentes essenciais: o corpo glandular, que abrange o parênquima glandular, o estroma conjuntivo fibroelástico e o teto (Barone, 1978). A glândula mamária é suportada estruturalmente por um estroma conjuntivo, este contém uma matriz rica em fibras de elastina e colagénio e populações celulares de linfócitos e plasmócitos, que apresentam um aumento durante os períodos de secreção activa. O suporte ao sistema de ductos, vasos sanguíneos e nervos que irrigam todo o órgão é também realizado pela estrutura fibroelástica que divide a glândula mamária em lobos e lóbulos, resultando numa forma granular que se observa macroscopicamente na superfície de corte (Barone, 1978). Os felinos possuem quatro pares de glândulas

mamárias, dois torácicos e dois abdominais, designando-se, no sentido cranial para o caudal: torácicas, abdominais anteriores, abdominais posteriores e inguinais ou primeiras, segundas, terceiras e quartas, respectivamente (Peleteiro, 1994), dispostas bilateralmente em duas linhas simétricas que se estendem da região torácica ventral até à abdominal ventral (Schwarze & Schroder, 1972).

Os vasos arteriais, venosos e linfáticos fazem parte do sistema circulatório que supre a glândula mamária da gata. O suprimento sanguíneo da circulação arterial é realizado pelas artérias intercostais, ramos cutâneos da artéria torácica externa e interna, artéria torácica lateral, artéria pudenda externa, artéria epigástrica superficial, artéria intercostal caudal e artéria circunflexa ilíaca profunda (Cunningham & Bradley, 2008). A drenagem venosa é realizada pelas veias axilares, dos ramos das veias torácicas internas, veia epigástrica superficial cranial, veias intercostais e veia epigástrica superficial caudal. É importante notar que algumas veias de menor calibre podem cruzar a linha média, penetrar a parede torácica e conseqüentemente provocar a disseminação de êmbolos de TM.

O suporte linfático é constituído pelos gânglios linfáticos inguinais superficiais, esternais craniais, axilares e esternais caudais (Schwarze & Schroder, 1972; Johnston, Kustritz & Olson, 2001). Este permite o correcto funcionamento da actividade fisiológica das glândulas mas também a disseminação de células tumorais podendo assim contribuir para o aparecimento de metástases (Rutteman, Withrow & MacEwen, 2001). Quanto à drenagem linfática, normalmente esta não cruza a linha média, isto é, não permite a comunicação entre as cadeias direita e esquerda, no entanto põe em contacto algumas glândulas homolaterais. É de ressaltar ainda que, nesta espécie, a circulação linfática da cadeia mamária faz-se de modo independente no que diz respeito às duas glândulas anteriores e posteriores. Existem ainda anastomoses entre os vasos linfáticos das glândulas torácicas e abdominais anteriores homolaterais, sendo que a sua drenagem é feita para as glândulas do centro linfático axilar propriamente dito. Também existem anastomoses a nível da rede linfática das glândulas abdominais posteriores e das inguinais, drenando estas para os gânglios do centro linfático inguinal superficial. Na presença de neoplasia, o fluxo linfático pode estar alterado e podem ocorrer metástases por via retrógrada por meio do plexo linfático ou gânglios linfáticos poplíteos (Sorenmo, Rasotto, Zappulli & Goldschmidt, 2011).

O desenvolvimento de neoplasias é um processo complexo que pode ser caracterizado em diferentes passos não necessariamente sequenciais. Classicamente descreve-se que uma célula sofre uma mutação inicial, sendo que para que uma neoplasia se desenvolva são necessárias diversas mutações adicionais. A rapidez deste processo está ligada à presença de iniciadores tumorais, assim como de promotores tumorais que, alteram a expressão de um determinado gene, estimulam a proliferação celular e afectam o

equilíbrio entre as células mutadas e não mutadas. Estes processos repetem-se e potenciam-se numa população de células que têm capacidade proliferativa e resistência à morte celular programada. Quando esta população se torna capaz de destruir e invadir tecidos circundantes estamos em presença de uma neoplasia maligna. Esta poderá ainda ser capaz de adquirir vantagens adaptativas que lhe permitam extravasar, sobreviver em circulação e colonizar órgãos distantes, características de uma neoplasia metastática.

Em relação à neoplasia mamária propriamente dita sabe-se que existe uma fase clínica mais longa que a da maioria dos outros tumores, com um padrão de crescimento e disseminação heterogéneo. Do mesmo modo, o período compreendido entre o aparecimento da primeira célula maligna, a transformação de um tumor *in situ* em invasivo, a formação de metástases e o aparecimento de um tumor com tamanho ou características adequadas ao diagnóstico clínico também é longa, sendo esta primeira fase denominada de fase pré-clínica (Barros & Nazário, 1994). Posteriormente à instalação do tumor primário ocorrerá a sua disseminação podendo esta ser por via directa (atingindo sequencialmente os ductos, parênquima mamário, tecido perimamário o que culmina na invasão de tecidos adjacentes), por via linfática que surge concomitantemente com a disseminação sanguínea, através da embolização das células neoplásicas ao serem transportadas pela linfa e por via vascular originando-se a partir de pequenas veias perimamárias (Peleteiro, 1994; Chagas, 1997).

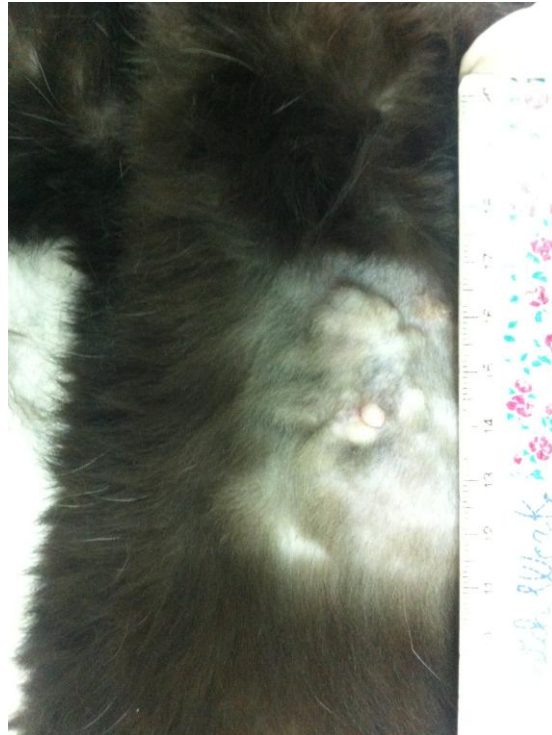
## 5. Apresentação clínica

A extensão e o estadió da doença em TMF depende em grande parte, do tempo de apresentação. Clinicamente um animal com uma neoplasia mamária pode apresentar uma massa na região torácica ventral ou abdominal que tanto pode estar na glândula mamária propriamente dita como pode aparecer distante em relação às mesmas.

Muitas gatas com neoplasias mamárias apresentam-se à consulta para avaliação de um nódulo palpável observado pelo proprietário, contudo noutras situações o achado pode ser acidental, durante um exame físico de rotina (Henry, 2010). É importante realizar um exame físico cuidadoso das restantes glândulas mamárias na avaliação de uma gata com história prévia de TM, visto que o aparecimento de novos tumores primários é comum (Sorenmo, Worley & Goldschmidt, 2013).

As neoplasias mamárias nestes animais são de fácil detecção no exame físico (Sorenmo, Worley & Goldschmidt, 2013). Se os mamilos estiverem afectados estes podem apresentar rubor, edema, e um exsudado de cor amarela mais ou menos escura (Lana, Rutteman & Withrow, 2007). Os TMF não são tão bem delimitados como em canídeos.

Apresentam-se sob a forma de massa ou nódulos solitários ou múltiplos, do mesmo ou de diferentes tipos histológicos, afectando uma ou mais glândulas (Theilen & Madewell, 1987; Moulthon, 1990; Jones, Hunt & King, 1997; Misdorp, 2002, Henrik, 2010).



**Figura 1** – Neoplasia mamária felina com nódulos múltiplos que afecta apenas uma glândula mamária (Fotografia gentilmente cedida pela Prof. Doutora Joana Tavares de Oliveira, 16/07/2014)

A probabilidade de encontrar um tumor é igual para qualquer uma das glândulas mamárias sendo que 40% dos casos têm várias glândulas envolvidas (Misdorp, 2002; Lana, Rutteman & Withrow, 2007). No entanto, há estudos que sugerem que em gatas os tumores desenvolvem-se com maior frequência nas mamas torácicas (Morris & Dobson, 2001). De acordo com Weijer, Head, Misdorp & Hampe (1972) os tumores múltiplos são comuns nas gatas, quer sejam de diferentes tipos histológicos como do mesmo tipo. No entanto, as gatas são menos propensas a apresentar simultaneamente lesões benignas e malignas (Henry, 2010). Os tumores da glândula mamária felina podem aderir à pele superficial, à musculatura e encontrar-se ou não ulcerados (Morris & Dobson, 2007). As neoplasias de comportamento mais agressivo ou de grandes dimensões têm uma elevada tendência para aderir à pele e/ou à parede abdominal e para ulcerar (Rutteman & Kirpensteijn, 2003; Lana, Rutteman & Withrow, 2007). Alguns destes tumores segregam substâncias que podem ser confundidas com lactação (Stephens, 1997).

O tamanho de uma neoplasia mamária felina é muito variável e caso uma metástase ocorra, os gânglios linfáticos inguinais e/ou axilares podem também estar aumentados (Nelson & Couto, 2006). O tamanho do(s) tumor(es) raramente ultrapassa os 8 cm de diâmetro (Peleteiro, 1994), no entanto isto depende da precocidade na detecção e da agressividade do(s) mesmo(s) (Morris & Dobson, 2001; Henrik, 2010).

Os efeitos sistémicos das neoplasias surgem em estadios avançados da doença. É comum os animais desenvolverem anorexia, perda de peso e letargia. A caquexia ocorre como resultado do estado avançado da neoplasia. A pressão de órgãos ocasionada pelo tumor e a dor, que acontece na maioria das vezes, fazem com que o animal fique o mais quieto possível, sem se deslocar e até mesmo sem se alimentar. Para além disso, a competição do tumor por nutrientes e a indução tumoral de anomalias dos metabolismos de hidratos de carbono, lípidos e proteínas também podem causar caquexia. Actualmente presume-se que a presença de um tumor maligno causa aumento do metabolismo basal. Adicionalmente, o controlo da saciedade-apetite está directamente relacionado à actividade neurológica, em resposta à distensão do trato gastrointestinal ou a alterações na concentração de várias hormonas, como insulina, glucagon e colecistoquinina. Todos esses mecanismos, somados ao aumento do gasto energético podem estar alterados em pacientes oncológicos, podendo causar anorexia (Argilés; Anker; Evans; Morley; Fearon; Strasses *et al.*, 2010).

O aumento de volume dos gânglios linfáticos regionais, dispneia, tosse, linfedema, claudicação, uveíte anterior e deficiência do sistema nervoso central são também sinais clínicos que podem ser detectados em gatas afectadas por neoplasias mamárias.

## 6. Diagnóstico

A abordagem geral para a avaliação de uma neoplasia mamária inclui: anamnese completa do paciente, exame físico e meios complementares de diagnóstico. No que diz respeito à anamnese é importante incluir dados como: nome e procedência do animal; tipo de alimentação; idade; sexo; raça; estado reprodutivo; data da realização da OVH (se ovariectomizada); ciclos reprodutivos; data do último cio; número de partos normais e/ou distócicos; número de lactações; registos de casos de neoplasias mamárias nos seus progenitores; terapias à base de progestagénios; cirurgias anteriores e tratamentos anteriormente realizados (Feitosa, 2008).

Quanto à lesão propriamente dita, deve-se ter em atenção informações como a data em que a mesma surgiu, assim como o número de TM presentes, a localização, o tamanho, a consistência, os sinais inflamatórios, a presença ou ausência de ulceração, a

fixação à pele e/ou tecidos profundos e a presença ou ausência/características da secreção do leite. O exame físico deve começar por uma avaliação da condição física geral do animal. A palpação deve ser realizada com o animal em decúbito lateral iniciando-se das glândulas aparentemente saudáveis para as visivelmente alteradas (Feitosa, 2008). De seguida deve-se palpar todo o tecido das glândulas mamárias de ambas as cadeias mamárias, assim como os gânglios linfáticos regionais (axilares e inguinais) e gânglios linfáticos distantes (pré-escapulares).

Como exames complementares de diagnóstico é essencial realizar perfis hematológicos e bioquímicos, assim como urianálise que embora possam não apresentar alterações específicas para o estudo da neoplasia (Henrik, 2010), são importantes para identificar doenças geriátricas simultâneas, síndromes paraneoplásicas, distúrbios de coagulação, comuns em estágios avançados da doença e também para avaliar o risco anestésico antes da provável cirurgia. Estas análises permitem ainda avaliar a função geral dos diversos órgãos, de modo a auxiliar a pesquisa de desenvolvimento metastático em casos confirmados de tumor mamário. É vital a realização de provas de coagulação no caso de existir reacção inflamatória intensa, uma vez que é uma das causas mais frequentes de Coagulação Intravascular Disseminada (CID) (Rutteman & Kirpensteijn, 2003; Lana, Rutteman & Withrow, 2007).

Os meios imagiológicos são cruciais a fim de avaliar a presença de metástases à distância. Estes incluem radiografias torácicas com as seguintes projecções: latero-lateral direita e esquerda e ventro-dorsal (Peleteiro, 1994; Nelson & Couto, 2006; Henrik, 2010), tomografia axial computadorizada (TAC), ecografia abdominal e citologia por Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF). A PAAF é geralmente utilizada no diagnóstico de hiperplasia fibroepitelial e de outros tumores primários. Caso os gânglios linfáticos estejam aumentados, especialmente no caso dos axilares, os mesmos devem também ser submetidos a uma PAAF antes da cirurgia para decidir se devem ser incluídos ou não na mastectomia (Henrik, 2010), pesquisando a presença de células neoplásicas malignas. Esta técnica pode portanto ser útil no diagnóstico de metástases (Henry, 2010; Henrik, 2010).

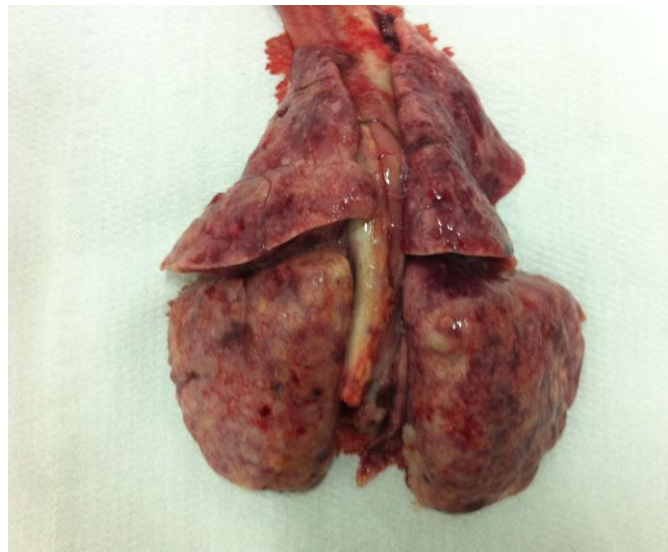
A fim de encontrar características ecográficas que distinguissem os tumores benignos e malignos foi realizado um estudo com 70 cadelas (41 tumores malignos e 29 tumores benignos) através de modo B e de *doppler* verificando-se uma maior irregularidade na forma dos tumores malignos e um aumento do número de áreas anecogénicas e de vascularização face aos benignos. A maioria das neoplasias era hiperecogénica, possuindo, por vezes, zonas de mineralização focal. Apesar dos dados referidos as diferenças não se revelaram estatisticamente significativas (Novellas, Ruiz de Gopegui, Dominguez, García, Solanas, Puig, *et al.*, 2007).

## 7. Metástases

As neoplasias malignas compostas por células anaplásicas com alta taxa mitótica, pleomorfismos e núcleo grande, com frequência invadem a membrana basal e metastizam (Thomson, 1990; Carlton & McGavin, 1998). As características primordiais de um tumor são a invasão e as metástases que este provoca sendo que a capacidade de invadir os tecidos do hospedeiro é uma propriedade intrínseca das células neoplásicas (Cheville, 1994). As neoplasias malignas possuem a capacidade de invadir os tecidos adjacentes através de êmbolos que percorrem o sistema arterial produzindo enfarte em outros órgãos, principalmente pulmões, por se instalar no interior das paredes das veias e artérias e obstruir o canal vascular, desencadeando o mecanismo metastático (Cheville, 1994; Moulton, 2002). Para que uma metástase se desenvolva, este processo passa por múltiplas etapas devendo iniciar-se com o destacamento de células do tumor primário as quais se deslocarão até órgãos distantes originando tumores (Cheville, 1994).



**Figura 2 (A)** – Metástases na cavidade torácica de uma neoplasia mamária felina (Fotografia gentilmente cedida pela Prof. Doutora Joana Tavares de Oliveira, 16/07/2014)



**Figura 2 (B)** – Metástases pulmonares de uma neoplasia mamária felina (Fotografia gentilmente cedida pela Prof. Doutora Joana Tavares de Oliveira, 16/07/2014)

Normalmente, o rápido crescimento, a invasão local dos tecidos e a ulceração são características de tumores malignos (Birchard & Sherding, 1998). A principal causa de morte nos gatos com neoplasias mamárias é a metastização e/ou a recorrência tumoral (61% dos casos) (Misdorp, 2002). Nesta espécie as metástases estão presentes em mais de 90% dos

gatos com TM malignos, podendo ocorrer nos pulmões (84%), gânglios linfáticos regionais (83%), pleura, baço, tecido adiposo, omento, pâncreas, glândulas adrenais, rins, ovários, coração e coluna vertebral (Slatter, 2009).

No que diz respeito aos TM malignos, ainda que não sejam detectadas metástases numa primeira apresentação, a maioria dos gatos irão desenvolver ou já desenvolveram micrometástases (Misdorp, 2002).

Segundo Moore (2006), nesta espécie é mais frequente a metastização pulmonar do que a metastização regional. De modo a monitorizar o aparecimento de metástases à distância, os seus possíveis locais de aparecimento devem ser regularmente examinados, incluindo os gânglios linfáticos distantes (pré-escapulares, ilíaco medial e esterno) e os pulmões. As radiografias torácicas podem demonstrar densidades intersticiais no pulmão, pois cerca de 25% a 50% dos casos de neoplasias mamárias malignas metastizam para o tórax (Slatter, 2009). Os sinais de metástase podem ir de pequenas a grandes opacidades nodulares ou miliares na radiografia torácica (Henrik, 2010). Porém, em alguns casos podem também apresentar-se alterações intersticiais ao invés das típicas lesões metastáticas nodulares (Argyle, Turek & McDonald, 2008). Com relativa frequência, o padrão pontilhado de múltiplas lesões miliares intersticiais é visualizado, por vezes em conjunto com derrame pleural. Um exame citológico deste líquido é muitas vezes diagnóstico (Rutteman & Kirpensteijn, 2003; Lana, Rutteman & Withrow, 2007). Sempre que seja removido fluido pleural, deve realizar-se uma citologia do mesmo, de forma a pesquisar a presença de células neoplásicas malignas (Ogilvie, 2005). Nos casos em que as metástases possuem uma pequena dimensão ou estão escondidas pelo coração ou grandes vasos, a detecção das mesmas torna-se difícil (Peleteiro, 1994). Nos pacientes geriátricos são ainda comuns as alterações nos pulmões e na pleura, que aliadas às lesões inflamatórias inactivas podem originar algumas dúvidas na avaliação de uma radiografia torácica (Henrik, 2010). Por último, um exame radiográfico negativo não é sinónimo de inexistência de metástases (Peleteiro, 1994).

Devem ser realizadas radiografias abdominais ou ecografias, caso as neoplasias mamárias se localizem nos dois pares de glândulas mais caudais. Através da ecografia podemos verificar a presença de linfadenopatia metastática sublombar (Lana, Rutteman & Withrow, 2007). As radiografias abdominais são bastante importantes para a detecção de hipertrofia dos gânglios linfáticos ilíacos. As metástases abdominais ocorrem em cerca de 25% dos felinos ao longo do desenvolvimento do processo neoplásico (Bergman, 2007), apesar das metástases torácicas serem geralmente as mais comuns (Henrik, 2010).



**Figura 3** – Metástases no baço de uma neoplasia mamária felina (Fotografia gentilmente cedida pela Prof. Doutora Joana Tavares de Oliveira, 16/07/2014)

É importante salientar que se um animal não apresentar sinais específicos de doença metastática, o tratamento não deve ser adiado, devido à natureza agressiva dos TMF. A elevada taxa de tumores malignos, requer que seja obrigatória uma abordagem agressiva, alcançando o diagnóstico através do exame histopatológico das massas retiradas na mastectomia. Uma biopsia pré-operatória não é aconselhável e a PAAF seguida de citologia também é raramente recomendada antes da cirurgia, contudo pode ser útil para descartar condições inflamatórias (Henrik, 2010) e lesões cutâneas ou subcutâneas de origem não mamária (Henry, 2010). Com a análise clínica do tumor mamário pretende-se determinar o estado ou a fase de evolução do processo tendo em conta as características da neoplasia mamária e a sua possibilidade de extensão além dos limites do tecido a partir do qual se formou (Peleteiro & Correia, 1993).

## **8. Diagnósticos diferenciais**

Um diagnóstico presuntivo de uma neoplasia mamária pode ser feito no exame clínico e aquando da palpação na maioria dos casos (Morris & Dobson, 2001), contudo devem ser tomados cuidados para diferenciar situações de inflamação (mastite), hiperplasias ou quistos de TM malignos ou benignos (Solano-Gallego, 2010).

Quando nos deparamos com uma apresentação clínica compatível com nódulos mamários os diagnósticos diferenciais a averiguar são: TM malignos; TM benignos; tumores

cutâneos e subcutâneos; mastites; quistos e hiperplasias/displasias mamárias (Misdorp, Else, Hellmén & Lipscomb, 1999). Segundo Misdorp, Else, Hellmén & Lipscomb (1999) este último grupo consiste num conjunto de lesões proliferativas e/ou degenerativas da glândula mamária, que podem se confundir com alterações malignas, apesar de serem alterações não neoplásicas de comportamento benigno. A hiperplasia fibroepitelial é um desses exemplos que afecta gatas jovens, geralmente com menos de 2 anos de idade. Esta patologia está associada a uma estimulação exagerada da glândula mamária por hormonas sexuais desenvolvendo-se de forma rápida e exuberante. Surge frequentemente logo após o primeiro estro que muitas vezes é silencioso ou durante a gravidez (Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

A distinção entre os diagnósticos diferenciais mencionados não é possível recorrendo apenas à morfologia macroscópica dos mesmos. É necessária avaliação microscópica, por citologia ou por histopatologia, para se estabelecer um diagnóstico definitivo (Misdorp, Else, Hellmén & Lipscomb, 1999; Lana, Rutteman & Withrow, 2007). A PAAF, em lesões preferencialmente sólidas e não quísticas, é utilizada por citologistas experientes no diagnóstico de patologias mamárias (Rutteman & Kirpensteijn, 2003). O diagnóstico definitivo é baseado na avaliação histopatológica, que continua a ser o método mais confiável para o diagnóstico desta condição.

## **9. Tipos histológicos e classificação**

Têm sido utilizados vários sistemas para classificar as lesões de TMF, numa tentativa de prever o seu comportamento clínico. Segundo Misdorp, Else, Hellmén & Lipscomb (1999) estes esquemas de classificação podem ser divididos em três tipos principais, consoante o método utilizado: histogenéticos, de morfologia descritiva e prognósticos. A classificação histogenética tem como base a determinação do tipo celular que deu origem ao tumor. Visto que ainda não há certeza quanto à origem de células específicas de alguns componentes tumorais como o tecido cartilágneo, fibroso ou ósseo dos tumores mistos, este método não reúne consenso entre a comunidade científica (Misdorp, Else, Hellmén & Lipscomb, 1999).

A classificação das lesões mamárias da Organização Mundial de Saúde (OMS) para os felinos baseia-se em critérios morfológicos (Misdorp, Else, Hellmén & Lipscomb, 1999; Rutteman, Withrow & MacEwen, 2001; Misdorp, 2002). Esta classificação é efectuada com base exclusivamente em padrões arquiteturais, e o diagnóstico é obtido pela combinação dos vários padrões morfológicos, referenciando-se o predominante em primeiro

lugar, por exemplo: carcinoma sólido túbulo-papilar (Misdorp, Else, Hellmén & Lipscomb, 1999).

Assim, a classificação histológica usada em Medicina Veterinária não é completamente uniforme e carece de base molecular que poderia contribuir para uma melhor avaliação terapêutica como prognóstica (Misdorp, 2002). A classificação histológica de TM utilizada na espécie felina está representada na tabela 1.

**Tabela 1** – Classificação histológica de TM do gato definida pela OMS (Adaptada de Misdorp, Else, Hellmén & Lipscomb, 1999)

Tumores Malignos	Carcinoma <i>in situ</i>	
	Carcinoma Complexo	
	Carcinoma Simples	Carcinoma Tubulopapilar
		Carcinoma Sólido
		Carcinoma Anaplásico
	Tipos Especiais de Carcinoma	Carcinoma das Células Fusiformes
		Carcinoma das Células Escamosas
		Carcinoma Mucinoso
		Carcinoma Rico em Lípidos
	Sarcoma	Fibrosarcoma
		Osteosarcoma
		Outros sarcomas
		Carcinosarcoma
	Carcinoma ou Sarcoma em Tumores Benignos	
Tumores Benignos	Adenoma	Adenoma Simples
		Adenoma Complexo
		Adenoma Basilóide
	Fibroadenoma	
	Tumor Misto Benigno	
	Papiloma Ductal	
Tumores não classificados		
Hiperplasias/Displasias Mamárias	Hiperplasia Ductal	
	Hiperplasia Lobular	Hiperplasia Epitelial
		Adenose
		Alteração Fibroadenomatosa (Hipertrofia mamária Felina, Hipertrofia Fibroepitelial)
	Quistos	
	Ectasia Ductal	
	Fibrose Focal (Fibroesclerose)	

Mais de 80% da totalidade dos TMF correspondem a carcinomas (Rutteman & Kirpensteijn, 2003; Lana, Rutteman & Withrow, 2007). Dentro destes os que mais se

evidenciam são os carcinomas do tipo túbulo-papilar, sólido e fusiforme (cribiforme) (Misdorp, Else, Hellmén & Lipscomb, 1999; Lana, Rutteman & Withrow, 2007). Os restantes carcinomas, sarcomas e carcinosarcomas, são muito raros nos gatos (Misdorp, Else, Hellmén & Lipscomb, 1999; Rutteman & Kirpensteijn, 2003; Lana, Rutteman & Withrow, 2007). Embora em menos frequência que em cães, nestes animais também é frequente surgirem lesões mamárias malignas compostas por dois ou mais tipos histológicos de neoplasias (Lana, Rutteman & Withrow, 2007).

Como já referido anteriormente, nesta espécie, os TM benignos surgem numa proporção muito inferior aos malignos, correspondendo a 20% do total (Misdorp, Else, Hellmén & Lipscomb, 1999; Rutteman & Kirpensteijn, 2003). Dentro deste grupo de neoplasias, os adenomas e os fibroadenomas são os mais frequentes (Misdorp, Else, Hellmén & Lipscomb, 1999).

## 10. Estadiamento clínico

A abordagem terapêutica mais correcta para cada caso de estudo é feita em parte através do estadiamento clínico dos TM (Rutteman & Kirpensteijn, 2003). A OMS desenvolveu um sistema de estadiamento TNM (Tumor, Gânglio e Metástase) (Owen, 1980) para as neoplasias da glândula mamária. Este sistema tem em conta a avaliação de três parâmetros: tamanho do tumor primário; metastização nos gânglios linfáticos regionais (inguinais superficiais e axilares) e metastização à distância (Tabela 2) (Rutteman & Kirpensteijn, 2003; Lana, Rutteman & Withrow, 2007).

**Tabela 2** – Sistema de classificação TNM para neoplasias mamárias de felinos (Adaptada de Peleteiro & Correia, 1993)

T – Tumor primário	
Gatos	Classificação
<1 cm de diâmetro máximo	T <sub>1</sub>
1-3 cm de diâmetro máximo	T <sub>2</sub>
>3 cm de diâmetro máximo	T <sub>3</sub>
Carcinoma inflamatório	T <sub>4</sub>
N – Envolvimento ganglionar	
Sem Metástases	N <sub>0</sub>
Metástases no gânglio linfático Ipsilateral	N <sub>1</sub>
Metástases no gânglio linfático contra-lateral	N <sub>2</sub>
M – Metástases à distância	
Sem Metástases à distância	M <sub>0</sub>
Com Metástases à distância	M <sub>1</sub>

O T<sub>1</sub> corresponde a um tumor que, numa gata, tenha até 1 cm de diâmetro e envolvimento cutâneo mínimo. A nível de envolvimento cutâneo o T<sub>2</sub> é igual ao T<sub>1</sub> sendo que as suas dimensões neste caso estão entre 1 e 3 cm. Em T<sub>3</sub>, a dimensão do tumor é superior a 3 cm. Quando já há um extenso envolvimento, reacção inflamatória da pele e fixação das massas tumorais à parede torácica ou abdominal, é atribuída a classificação T<sub>4</sub>. Este grau indica um processo de gravidade máxima e prognóstico muito reservado. As categorias de T<sub>1</sub> a T<sub>3</sub> estão ainda subdivididas consoante a fixação do tumor em a, b ou c, consoante o tumor não esteja fixo, esteja fixo à pele ou esteja fixo ao músculo, respectivamente (Peleteiro & Correia, 1993; Peleteiro, 1994).

No que diz respeito ao envolvimento dos gânglios linfáticos regionais (N) são atribuídas as seguintes designações: N<sub>0</sub> que se referem ao não envolvimento evidente dos gânglios linfáticos regionais; N<sub>1</sub> que relatam o envolvimento dos gânglios linfáticos homolaterais e N<sub>2</sub> que se referem a gânglios linfáticos bilaterais envolvidos. As categorias N<sub>1</sub> e N<sub>2</sub> subdividem-se em a ou b, consoante os gânglios linfáticos se apresentem móveis ou fixos, respectivamente. Estas classificações podem ainda ser implementadas com o sinal (+) ou (-) a seguir à classificação da lesão consoante o exame histopatológico confirme ou não o envolvimento dos gânglios linfáticos (Peleteiro & Correia, 1993; Peleteiro, 1994).

Relativamente às metástases à distância, podem ser classificadas em M<sub>0</sub> (sem metástases evidentes), M<sub>1</sub> (metástases à distância, incluindo gânglios linfáticos não considerados regionais) e M<sub>x</sub> (impossível avaliar a existência de metástases) (Peleteiro & Correia, 1993; Peleteiro, 1994).

A fim de facilitar a determinação do prognóstico dos TM, foi concebido um novo sistema (Rutteman & Kirpensteijn, 2003). A Tabela 3 representa esquematicamente o mesmo.

**Tabela 3** – Versão modificada do sistema original de estadiamento de neoplasias mamárias de felinos (Adaptada de Argyle, Turek & McDonald, 2008).

Estadiamento TNM - Gatos			
Estadiamento	Classificação T	Classificação N	Classificação M
I	T <sub>1</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
II	T <sub>2</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
III	T <sub>1,2</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>3</sub>	N <sub>0,1</sub>	M <sub>0</sub>
IV	Qualquer T	Qualquer N	M <sub>1</sub>

Legenda: T, tumor primário; T1 <2 cm de diâmetro máximo; T2, 2-3 cm de diâmetro máximo; T3 >3 cm de diâmetro máximo; N, gânglio linfático regional; N0, sem metástases no gânglio linfático

regional; N1, com metástases no gânglio linfático regional; M, metástases à distância; M0, sem metástases à distância; M1, com metástases à distância.

Neste sistema de estadiamento os estadios passam de I a II e a III, consoante o tamanho do tumor primário aumente de inferior a 2 cm, a 2 a 3 cm ou no último caso, seja maior que 3 cm (Sorenmo, Worley & Goldschmidt, 2013). O estadio III inclui tumores T<sub>1</sub> ou T<sub>2</sub> com metástases nos gânglios linfáticos sendo que não é necessário que existam metástases nos gânglios linfáticos dos tumores T<sub>3</sub>. O estadio IV é um estadio de doença que abrange tumores com qualquer diâmetro, quaisquer metástases nos gânglios linfáticos e com metástases à distância (McNeill, Sorenmo, Shofer, Gibeon, Durham, Barber, *et al.*, 2009) Este sistema de estadiamento não deve ser usado em sarcomas da glândula mamária (Sorenmo, Worley & Goldschmidt, 2013). Caso se trate de uma neoplasia múltipla, a fase a considerar correta é sempre a da neoplasia de categoria T mais elevada e por conseguinte de maior gravidade (Peleteiro & Correia, 1993).

Geralmente, os TM, têm indicação para extirpação cirúrgica, no entanto alguns destes já se encontram numa fase muito avançada do desenvolvimento neoplásico. Nestas situações, a decisão de proceder a uma abordagem cirúrgica paliativa deve ser considerada pelo médico veterinário e pelo proprietário do animal em questão.

É esperado que 40 a 60% dos TM malignos da gata apresentem micrometástases no momento da apresentação clínica, podendo causar a morte do animal (Misdorp, 2002). Outros estudos estimam que 50% a 70% dos gatos com carcinomas de mama, que não apresentem sinais de metástases na sua primeira avaliação clínica, venham a desenvolver micrometástases (Misdorp, 2002; Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

Na mulher, está comprovado que, independentemente dos factores de prognóstico clássicos serem favoráveis uma percentagem de tumores está associado a comportamento biológico agressivo. A identificação de doentes sem metástases regionais no momento do diagnóstico e/ou com micrometástases, associados a mau prognóstico, é uma preocupação constante e, quando os critérios clássicos não são suficientes, o recurso a marcadores moleculares é essencial (Reis-Filho, Milanezi, Carvalho, Simpson, Steele, Savage, *et al.*, 2005).

Estima-se que 80% dos gatos com neoplasias mamários de diâmetro superior a 3 cm desenvolverão metástases à distância em locais como os gânglios linfáticos, pulmões, pleura, fígado e rins (Rutteman e Kirpensteijn 2003). Em gatos com um tumor mamário com mais de 3 cm de diâmetro é esperado que o tempo médio de sobrevida após a cirurgia seja de 4-6 meses enquanto que em gatos com um diâmetro inferior a 2 cm, esse mesmo tempo

seja superior a 3 anos. Este facto sublinha a importância do diagnóstico precoce e tratamento (Stephens, 1997; Fossum, 2008).

## **11. Tratamento**

### **11.1. Cirurgia**

O principal método para o tratamento das neoplasias mamárias em gatas é a mastectomia. Todavia, as taxas curativas são baixas, pois é o comportamento do tumor que determina o destino final do paciente (Harvey, 1996).

Em gatos é recomendado a mastectomia radical (unilateral completa) devido à elevada recidiva de TM malignos felinos e ao comportamento tipicamente invasivo que a maioria exhibe (Rutteman & Kirpensteijn, 2003; Moore, 2006; Lana, Rutteman & Withrow, 2007; Morris & Dobson, 2007), reduzindo-se deste modo, o risco de recorrência local, que ascende a 2/3 quando se utilizam cirurgias mais conservativas (Misdorp, 2002; Rutteman & Kirpensteijn, 2003). A excisão permite o diagnóstico histológico e pode ser realizada com objectivo de ser terapêutica, melhorar a qualidade de vida ou alterar a progressão da doença.

A OVH pode ser realizada desde que antes da mastectomia, de modo a evitar que as células tumorais cheguem à cavidade abdominal. Esta, embora não previna futuros desenvolvimentos de TM, evita doenças uterinas como piómetras e metrites e elimina a influência de hormonas reprodutivas sobre os tumores existentes (Fossum, 2008).

Para que a realização da mastectomia unilateral completa seja bem realizada devemos ter em conta a anatomia da drenagem linfática da glândula mamária em questão. Os gânglios linfáticos inguinais são excisados como parte da mama inguinal, no entanto, os gânglios linfáticos axilares somente serão removidos se estiverem aumentados ou demonstrarem células neoplásicas no exame citológico (Rutteman & Kirpensteijn, 2003; Bojrab, 2005; Lana, Rutteman & Withrow, 2007). Quando existem várias formações presentes nas duas cadeias mamárias, deve ser realizada primeiramente a mastectomia de uma das cadeias, sendo que o segundo procedimento deve ser realizado quatro a seis semanas após a retirada dos pontos de sutura da primeira intervenção cirúrgica. Esse período permite a reparação e o relaxamento da pele que foi esticado (Fossum, 2008). No caso da hiperplasia fibrosa, frequentemente a remoção cirúrgica destas lesões não é indicada.

Após a excisão cirúrgica do tumor mamário, o material removido deve ser enviado para observação histopatológica numa solução de 3-4% de formaldeído. Preferencialmente

devem ser enviadas várias amostras, devidamente separadas e etiquetadas em contentores apropriados (Lorimier, 2007).

Os animais devem ser avaliados após a cirurgia, repetindo-se este procedimento a cada três meses (Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

Das complicações pós-operatórias associadas à mastectomia podemos destacar a formação de seroma, a deiscência de sutura e o edema de um ou de ambos os membros pélvicos. O seroma pode ser tratado através do uso de compressas húmidas e mornas. A deiscência de sutura será tratada como ferida séptica, e cicatrizada por segunda intenção. O edema de membros pélvicos poderá ser manejado com compressas mornas, diuréticos e tempo, pois deve-se à ausência temporária de drenagem linfática (Bojrab, 2005).

O comportamento agressivo dos TMF não permite que a abordagem terapêutica destes seja feita apenas exclusivamente por cirurgia, não se revelando suficiente, verificando-se uma taxa de sobrevivência de um ano após a cirurgia de 47% a 50% e dois anos após a cirurgia de 32% (Fan, 2007).

## **11.2. Quimioterapia**

A quimioterapia é um tratamento farmacológico de tumores que utiliza fármacos que não são selectivos na destruição exclusiva de células tumorais, já que a maioria desses agentes farmacológicos actua em um ou vários estágios do ciclo celular. Esta envolve aplicação sistémica ou regional destes mesmos fármacos. As células e os tecidos com maiores taxas de divisão são mais afectados (Rodaski & Nardi, 2008).

Devem receber uma terapêutica adjuvante com quimioterápicos, todos os animais que possuïrem um risco elevado de desenvolverem metástases devido à presença de factores agravadores do prognóstico (Bergman, 2007). Os quimioterápicos devem ser administrados na dose máxima tolerada e durante o menor tempo possível de modo a que ocorra maior destruição das células tumorais. A sua posologia tem que ser ajustada ao estado do paciente, ao estadiamento da doença ou à disfunção orgânica (Rodaski & Nardi, 2008).

Nos gatos existem dois protocolos quimioterápicos que induziram uma resposta a curto prazo em mais de metade dos animais com metástases à distância ou com neoplasias que não foram sujeitas a cirurgia (Rutteman & Kirpensteijn, 2003; Lana, Rutteman & Withrow, 2007). Os protocolos são:

Protocolo 1 – 25 mg/m<sup>2</sup> de doxorrubicina (intravenoso lentamente) ou 1 mg/Kg (intravenoso), administrado em 15 a 30 minutos, após aplicação de difenidramina (1 mg/Kg intramuscular).

O protocolo 1 está representado na tabela 4.

**Tabela 4** – Protocolo quimioterápico com utilização de doxorubicina (Adaptada de Rodaski & Nardi, 2008)

Dia	Doxorubicina
1º	X
28º	Repetir a aplicação de doxorubicina, prosseguir a administração a cada quatro semanas, num total de quatro sessões.

No entanto, é importante referir que a doxorubicina é nefrotóxica para felinos. Assim, recomenda-se a avaliação da função renal (ureia, creatinina sérica e urianálise tipo I) e da função hepática (Smith, 2005). Antes da administração desta substância deve-se realizar auscultação cardíaca, electrocardiograma e ecocardiografia ao animal em terapia. Nos animais com carcinomas mamários este protocolo é indicado para combater possíveis micrometástases.

Protocolo 2 – 25 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina (intravenoso) ou 1mg/Kg (intravenoso) + ciclofosfamida 100 a 150 mg/m<sup>2</sup> (intravenoso ou *per os*). O protocolo 2 está representado na tabela 5.

**Tabela 5** – Protocolo quimioterápico com utilização de doxorubicina e ciclofosfamida (Adaptada de Rodaski & Nardi, 2008)

Dia	Doxorubicina	Ciclofosfamida
1º	X	
3º ao 5º		X
22º	Repetir todo o ciclo, a cada três semanas, num total de três sessões.	

O segundo protocolo não é indicado para pacientes com cardiomiopatias. Antes de cada sessão é importante salvaguardar a realização de provas hematológicas e bioquímicas, urianálise e exames de avaliação cardíaca. Este protocolo pode ser indicado como quimioterapia adjuvante após a realização da cirurgia. A doxorubicina é metabolizada pelo fígado, sendo apenas mais de 5% excretada na urina, enquanto que a ciclofosfamida é activada pelo fígado e excretada pelos rins. Estes protocolos têm como principais efeitos secundários a anorexia e o vômito (Rassnick, 2007). A mielossupressão tende a ser moderada (Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

Foi observada uma regressão tumoral superior a 50% em nove de catorze gatas sujeitas ao protocolo 1 e em sete de catorze gatas sujeitas ao protocolo 2. Todavia não houve muita variação na esperança média de vida destes animais face aos mesmos não sujeitos a agentes quimioterápicos (Rutteman & Kirpensteijn, 2003; Lana, Rutteman & Withrow, 2007). Noutro estudo foram avaliadas 67 gatas sujeitas à excisão cirúrgica do tumor mamário seguido de uma dose de 1mg/Kg de doxorubicina intravenosa cada três semanas. O acompanhamento destes animais revelou um período médio de sobrevivência de 448 dias, com 59% dos animais vivos ao fim de um ano, 37% vivos ao fim de dois anos e 17% vivos ao fim de cinco anos. O período médio livre de doença foi de 255 dias (Lana, Rutteman & Withrow, 2007).

Outra opção para o tratamento de tumores em gatos como terapia adjuvante é o uso de carboplatina. A carboplatina é um agente antineoplásico análogo à cisplatina, que apresenta efeitos de toxicidade diminuídos. Esta pode ajudar a aumentar a sobrevida de um animal quando associado ao tratamento cirúrgico, por exemplo em carcinomas fusiformes que possuem um alto risco de recidiva (Nunes, Camargo, Sprandel, Silva, Scopel, Fortes, *et al.*, 2001).

Segundo Rassnick (2007), menos de um em cada quatro animais desenvolve reacções adversas à quimioterapia, e apenas 5% requerem hospitalização. Pode haver perda parcial ou total dos bigodes (Rassnick, 2007). No entanto, a perda de pêlo raramente acontece.

### **11.3. Radioterapia**

No que diz respeito aos TMF, infelizmente a radioterapia também tem sido muito pouco estudada (Rutteman & Kirpensteijn, 2003; Lana, Rutteman & Withrow, 2007). Para se chegar a uma evidência científica seriam necessários mais estudos (Lana, Rutteman & Withrow, 2007).

A radioterapia tem sido muito utilizada para a diminuição da extensão de neoplasias, que sem a ajuda desta terapia, seriam demasiado grandes para serem extirpadas cirurgicamente na sua totalidade. Deste modo, a radioterapia não é significativa como terapia adjuvante no caso de tumores malignos totalmente removidos (Lana, Rutteman & Withrow, 2007). No entanto, a radioterapia associada à cirurgia de TM em ratos diminui o risco de recidiva loco-regional e aumenta o tempo livre de doença (Miziara, 1997). Deste modo, a sua indicação mais usual é após cirurgias radicais em pacientes com alto risco de recidiva local e após cirurgias conservadoras em tumores invasivos, *in situ*, e tumores ocultos da mama. No pré-operatório, esta terapia pode ser utilizada nos carcinomas

inflamatórios com uma resposta negativa à quimioterapia e paliativamente, em metástases ósseas, ganglionares, cerebrais e com compressão medular. (Leite, 1999).

Os efeitos colaterais agudos relativos à radioterapia são aqueles que ocorrem durante o tratamento, com duração de poucas semanas, estando associados à dose total. As reacções agudas mais comuns são eritema, descamação e necrose de pele (Benk, Souhami & Faria, 1994). Em gatas, a fadiga é uma reacção pouco comum. Os efeitos tardios, tais como: telangiectasia; edema difuso da mama; retracção de pele; alterações na pigmentação da mama; fibrose; necrose gordurosa; pneumonite actínica, linfedema; entre outros costumam aparecer após alguns meses (Benk, Souhami & Faria, 1994).

#### **11.4. Imunoterapia**

Até à data, não foi encontrado nenhum modificador de resposta biológica eficaz no tratamento adjuvante das neoplasias mamárias desta espécie (Lana, Rutteman & Withrow, 2007).

#### **11.5. Outras terapias**

Outra opção válida, como terapia adjuvante em neoplasias mamárias é a electroquimioterapia, apesar de ainda não ter sido testada em gatas. Esta combina a quimioterapia com a electroporação. Está indicada como tratamento localizado de diversos tipos de tumores sólidos, sejam eles cutâneos ou subcutâneos. O aumento da permeabilidade da membrana celular, através de formação de poros hidrofílicos, designa-se de electroporação. Este processo tem como objectivo facilitar a entrada de moléculas, que normalmente não são permeáveis à membrana celular, para dentro da célula. Actualmente, este método tem sido amplamente utilizado em medicina veterinária para o transporte de fármacos para dentro das células, no tratamento de diversas neoplasias (Rangel, Fernandes, Nagamine, Fukumasu, Oliveira, Lowe, *et al.*, 2008).

### **12. Prognóstico**

Uma vez que na espécie felina a proporção de tumores histologicamente malignos é muito superior à de tumores benignos, apresentando ainda um comportamento tipicamente invasivo, as neoplasias mamárias felinas caracterizam-se por ter um prognóstico reservado (Misdorp, Else, Hellmén & Lipscomb, 1999).

Sabe-se que os factores de prognóstico do cancro de mama da mulher, cadela e gata são similares, apesar da falta de estudos nesta última (Misdorp, 2002). Os factores de prognóstico clássicos associados ao cancro da mama da mulher são: o tamanho do tumor, o tipo e o grau histológico, a invasão vascular linfática/venosa, o envolvimento dos gânglios linfáticos regionais e os índices proliferativos (Van de Vijver, He, Van't Veer, Dai, Hart, Voskuil, *et al.*, 2002; Ellis, Schmitt & Sastre-Garau, 2003; Reis-Filho, Milanezi, Carvalho, Simpson, Steele, Savage, *et al.*, 2005). Destes, a maioria é também factor de prognóstico nos carcinomas de mama da cadela (Queiroga & Lopes, 2002). Posteriormente foram efectuados alguns estudos que sugerem que o tamanho, a extensão da cirurgia e o grau histológico têm implicações no prognóstico da espécie felina (Rutteman, Withrow & MacEwen, 2001). Porém os estudos de seguimento são poucos, sendo necessários novos trabalhos para pesquisar factores de prognóstico, histológicos clássicos e marcadores moleculares.

Gatos com neoplasias mamárias menores que oito centímetros cúbicos de volume, com um índice mitótico baixo e/ou sem invasão linfática ou vascular obtém um melhor prognóstico (Fossum, 2008). Outros estudos revelaram ainda que existe um maior risco de desenvolvimento de metástases e de diminuição do tempo de sobrevivência se suceder um aumento do tamanho do tumor primário.

A avaliação de carcinomas mamários por (Misdorp, 2002) revelou que em gatas 88% dos animais exibiam infiltração nos tecidos adjacentes, 53% invasão vascular e 27% invasão neoplásica nos gânglios linfáticos regionais. Além disso, 66% dos gatos sujeitos a mastectomia acabam por ter recorrência local (Ogilvie, 2005). Talvez seja este o motivo para que o número de estudos prognósticos seja diminuto em relação ao existente para a espécie canina.

Segundo Misdorp (2002) a presença de infiltrados linfóides peri-tumorais está associada a uma diminuição do período de sobrevivência dos animais, ao contrário da espécie canina. As contagens de Regiões Organizadoras Nucleolares Argirofílicas (AgNORs) também têm sido estudadas na espécie felina tendo-se verificado um agravamento do prognóstico com o aumento das contagens (Bergman, 2007)

Um estudo prognóstico do diâmetro da neoplasia e da presença de metastização regional e à distância realizada por (Moore, 2006) permitiu calcular a esperança média de vida em gatas ovariectomizadas consoante o estadio implementado pela OMS, determinado pelo sistema TNM. Desse modo, chegou-se à conclusão que as gatas que se inserem no estadio I têm uma esperança média de vida de 29 meses; as do estadio II, de 12,5 meses, as do estadio III de 9 meses e por fim as do estadio IV de 1 mês.

Os carcinomas simples, os carcinomas das células escamosas e os sarcomas apresentam um período médio de vida pós-cirúrgico de 10 meses, visto que estão associados a um mau prognóstico devido à sua tendência para metastizar e recorrer localmente (Misdorp, 2002). Porém, os carcinomas *in situ* e os carcinosarcomas apresentam prognósticos mais favoráveis, com períodos de sobrevivência médios superiores a 18 meses (Misdorp, 2002).

É importante ressaltar que a realização de técnicas cirúrgicas mais invasivas tais como a mastectomia uni ou bilateral aumentou significativamente o período livre de doença neoplásica, quando comparadas com a realização de cirurgias mais conservativas como a mastectomia simples ou regional, de 300 a 325 dias para 575 a 1300 dias. Porém, a esperança média de vida destes animais não aumentou (Misdorp, 2002; Moore, 2006; Fan, 2007). Para além disso, um estudo revelou que os gatos que apresentem neoplasias indiferenciadas e em que se observem muitas figuras mitóticas tendem a sobreviver menos tempo que os animais com neoplasias diferenciadas e com baixos índices mitóticos (Ogilvie, 2005). Deste modo, chegou-se à conclusão que os felinos com neoplasias muito indiferenciadas não atingem os 12 meses de tempo de sobrevida somando que os altos índices mitóticos diminuem a esperança média de vida para 12,4 meses, face aos 22,4 meses observados nos animais com tumores com estes índices baixos (VSSO, 2008).

Como já foi referido anteriormente neste trabalho, quando os critérios clássicos não são suficientes, o recurso a marcadores moleculares é essencial (Reis-Filho, Milanezi, Carvalho, Simpson, Steele, Savage, *et al.*, 2005). Recentemente emergiu um interesse particular pelo estudo de marcadores celulares como indicadores de prognóstico, devido ao papel que desempenham nos diferentes processos de tumorigénese (Lana, Rutteman & Withrow, 2007). Na mulher há vários biomarcadores que fornecem informação de prognóstico, por exemplo o aumento de HER2, o p53, o factor de crescimento do endotélio vascular (VEGF) e a ciclina E no tumor primário predizem o risco de doença metastática (Leppa, Saarto, Vehmanen, Blomqvist & Elomaa, 2004). Como na gata os carcinomas evidenciam alta agressividade biológica é muito importante a pesquisa de factores de prognóstico.

Vários estudos associaram o desenvolvimento de metástases em várias neoplasias malignas (Brown, Bukholm, Nesland, Kåresen, Jacobsen & Borresen-Dale, 1998) com a expressão de caderina-E (caderina epitelial), tais como neoplasias gástricas, da próstata, da mama (Kowalski, Rubin & Kleer, 2003; Marques, Fonsechi-Carvasan, Andrade & Bottcher-Luiz, 2004; Charpin, Garcia, Bouvier, Devictor, Andrac, Choux, *et al.*, 2005), do pulmão (Yoshida, Kimura, Harada & Ohuchi, 2001), do cérvix (Rodrigues & Lopes 2004) e do ovário (Yoshida, Kimura, Harada & Ohuchi, 2001; Rodrigues, Macedo-Pinto, Pereira, Ferreira,

Lopes, 2004). A caderina-E (Gamallo, Palacios, Suarez, Pizarro, Navarro, Quintanilha, *et al.*, 1993; Petersen, Nielsen, Gudjonsson, Villadsen, Ronnov-Jessen & Bissell, 1998; Kowalski, Rubin & Kleer, 2003; Rodrigues, Macedo-Pinto, Pereira, Ferreira, Lopes, 2004) e as cateninas (Rodrigues, Macedo-Pinto, Pereira, Ferreira, Lopes, 2004) têm sido reconhecidas como moduladoras do fenótipo celular normal e maligno. No entanto, (Restucci, Papparella, De Vico & Maiolino, 1997) assumiu que é pouco provável que apenas as moléculas de adesão sejam responsáveis pela aquisição do fenótipo invasor. De modo inverso, a caderina-E, molécula de adesão celular, foi reportada como ausente ou diminuída em 70% dos carcinomas mamários felinos comparativamente com o tecido mamário normal (Lana, Rutteman & Withrow, 2007).

As metaloproteinases da matriz (MMPs) interferem na biologia tumoral por vários mecanismos: a acção proteolítica remove as barreiras físicas à invasão pela degradação das membranas basais e matriz extracelular (Sternlicht & Werb, 2001; Coussens, Fingleton & Matrisian, 2002; Wolf, Mazo, Leung, Engelke, Von Andrian, Deryugina, *et al.*, 2003); as MMPs têm capacidade de modular a adesão celular (Kleiner & Stetler-Stevenson, 1999; Vu & Werb, 2000; Fuchs, Hermannstädter, Specht, Knyazev, Ullrich, Rosivatz, *et al.*, 2005); influenciam a actividade da caderina-E (Sternlicht & Werb, 2001; Fuchs, Hermannstädter, Specht, Knyazev, Ullrich, Rosivatz, *et al.*, 2005) promovendo a invasão e alteram a ligação das células à matriz destruindo os receptores integrínicos (Sternlicht & Werb, 2001); direccionam a migração celular (Giannelli, Falk-Marzillier, Schiraldi, Stetler-Stevenson & Quaranta, 1997; Fata, Werb & Bissel, 2004); podem promover o crescimento e invasão tumoral ao libertar factores de crescimento (DeClerck, Mercurio, Stack, Chapman, Zutter & Muschel, 2004; Miyata, Kanda, Nomata, Hayashida & Kanetake, 2004; Sottile, 2004) e factores angiogénicos como o VEGF, sequestrados na matriz extracelular (Sternlicht & Werb, 2001), podem libertar factores de crescimento e expor receptores presentes na membrana celular (Chang & Werb, 2001; Visse & Nagase, 2003) ou gerar fragmentos com actividade biológica (Loo, Cheung & Chow, 2004; Sottile, 2004). No entanto, não existem estudos suficientes em gatas para afirmar que estas interferem na biologia tumoral, sendo importante a realização dos mesmos.

O VEGF é outro dos factores de prognósticos que está a ser estudado. Este é o factor angiogénico mais estudado em oncologia humana (Gasparini, 2000; Tse, Lui, Soon, Lung, Scolyer, Law, *et al.*, 2004; Valente, Mamo, Bena, Prudente, Cavaliere, Kerim, *et al.*, 2006). Alguns estudos relataram que o VEGF e os seus receptores estão sobre-expostos nos tumores (De Jong, Van Diest, Van Der Valk & Baak, 1998; Adams, Carder, Downey, Forbes, MacLennan, Allgar, *et al.*, 2000; Nakopoulou, Stefanaki, Panayotopoulou, Giannopoulou, Athanassiadou, Gakiopoulou-Givalou, *et al.*, 2002; Nakamura, Yasuoka,

Tsujimoto, Yang, Imabun, Nakahara, *et al.*, 2003). No que diz respeito ao cancro de mama da mulher a expressão de VEGF tem sido relacionada com: o aumento da vascularização (Gasparini, Toi, Gion, Verderio, Dittadi, Hanatani *et al.*, 1997; Cunningham & Bradley, 2008), com a recidiva (Milanta, Lazzeri, Vannozzi, Viacava, P. & Poli, 2002); o envolvimento ganglionar e o prognóstico (Nakamura, Yasuoka, Tsujimoto, Yang, Imabun, Nakahara, *et al.*, 2003). Os estudos desta molécula em Medicina Veterinária são ainda escassos. Porém, verificou-se que em gatas uma grande percentagem das células que marcaram positivamente para este factor se encontra correlacionada com um prognóstico desfavorável (Lana, Rutteman & Withrow, 2007).

O HER-2/neu é um receptor membranar da família do receptor do factor de crescimento epidérmico (EGF-R) (Medi, Sevelde, Czerwenka, Dobianer, Hanak, Hruza, *et al.*, 1995; Roetger, Merschiann, Dittmar, Jackish, Barnekow & Brandt, 1998; Ross & Walker 2003; Dahlberg, Jacobson, Dahal, Fink, Kratzke, Maddaus, *et al.*, 2004) que também é utilizado como factor de prognóstico. O aumento deste receptor está correlacionada com progressão tumoral, comportamento biológico mais agressivo e menor tempo de sobrevivência em várias neoplasias do Homem nomeadamente no cancro de mama (Roetger, Merschiann, Dittmar, Jackish, Barnekow & Brandt, 1998; Ménard, Tagliabue, Campiglio & Pupa, 2000; Konecny, Meng, Untch, Wang, Bauerfind, Epstein, *et al.*, 2004; Reis-Filho, Milanezi, Carvalho, Simpson, Steele, Savage, *et al.*, 2005). O HER-2/neu tem ainda valor preditivo da resposta a determinados agentes terapêuticos (De Maria, Olivero, Iussich, Nakaichi, Murata & Biolatti, 2005; Reis-Filho, Milanezi, Carvalho, Simpson, Steele, Savage, *et al.*, 2005). A utilização de inibidores contra este receptor em doentes com cancro de mama metastásico permite uma melhoria significativa da sobrevivência do Homem com esta patologia (Reis-Filho, Milanezi, Carvalho, Simpson, Steele, Savage, *et al.*, 2005). Em Medicina Veterinária o estudo desta molécula está ainda numa fase incipiente. Todavia, estes permitem entender as inter-relações que existem entre estas moléculas que intervêm na aquisição do fenótipo invasor e metastásico, bem como aprovam o recurso a terapias moleculares específicas direccionadas contra receptores com actividade tirosina cínase (HER-2/neu), factores de crescimento tumoral (TGF) (Reis-Filho, Milanezi, Carvalho, Simpson, Steele, Savage, *et al.*, 2005) e MMPs (Brown, 1998; Hidalgo & Eckhardt, 2001; Sternlicht & Werb, 2001; Wolf, Mazo, Leung, Engelke, Von Andrian, Deryugina, Strongin, *et al.*, 2003), que potencialmente podem vir a ser utilizadas nos carcinomas da gata permitindo diminuir a sua agressividade biológica. As gatas em que nos TMF foi detectada maior expressão do HER2 revelaram um pior prognóstico, apresentando uma esperança média de vida pós-cirúrgica de 14,6 meses face aos 18,7 meses de período médio de sobrevivência das gatas com TMF negativos para HER2 (Fan, 2007).

Um estudo dirigido à identificação da ciclina E, que é definida como a proteína reguladora da progressão do ciclo celular revelou que 46% dos TM malignos de gatas eram positivos para este marcador, enquanto todos os tecidos benignos eram negativos (Lana, Rutteman & Withrow, 2007)

## II. Estudo estatístico

### 1. Materiais e Métodos

#### 1.1. Amostragem

Os dados recolhidos para este estudo advêm da pesquisa de processos clínicos de gatas apresentadas à consulta veterinária entre 2010 e 2014 com lesões mamárias e de dois *softwares* de gestão clínica de centros veterinários (*BOOMMED b-vet®* e *QVet®*). Foram incluídos 86 casos de lesões da glândula mamária de felinos. Destes, 70 são provenientes do Hospital Veterinário da FMV da ULHT e 16 da CVC. Dos 70 casos recolhidos da ULHT, 56 não apresentavam *follow up* completo, enquanto dos 16 provenientes da CVC tal não aconteceu, sendo que neste caso se registaram todos os dados necessários. Dos 86 casos de lesões da glândula mamárias dos felinos, 56 foram classificadas como neoplasias mamárias malignas (N=56). Com base em toda a informação recolhida foi criada uma base de dados no programa *Microsoft Office Excel 2013®* (Apêndice I).

Para cada um dos animais com diagnóstico definitivo de tumor mamário maligno (N=56) foram registadas variáveis clínicas e variáveis histopatológicas. Assim, no que diz respeito aos dados clínicos foram avaliados: a idade (meses/anos); o número de gestações; a utilização de anovulatórios; o estado reprodutivo (inteiras/ovariectomizadas); o estado reprodutivo antes do primeiro cio (inteiras/ovariectomizadas); o estímulo iatrotópico; o tamanho; a sintomatologia e a presença de neoplasias mamárias anteriores.

O tamanho das lesões apresentadas neste estudo refere-se ao seu maior diâmetro. Para o tratamento estatístico esta variável foi categorizada em 3 grupos (inferior a 1 cm [T<sub>1</sub>]; de 1 a 3 cm [T<sub>2</sub>] e superior a 3 cm [T<sub>3</sub>]) de acordo com a classificação TNM para as neoplasias mamárias felinas. Utilizou-se esta classificação para que a diferenciação fosse maior, visto que neste estudo existiam muitos tumores mamários com um diâmetro entre 1 e 2 cm. A caracterização dos animais quanto ao género não se revelou necessária uma vez que apenas se observou um caso do sexo masculino, do qual não obtivemos os registos completos do mesmo. O mesmo aconteceu em relação à raça, visto que a maioria das gatas em estudo eram Europeu Comum, sendo apenas 1 Siamesa e outra Persa. Relativamente ao *follow up* foi analisado: a sobrevida aos 24 meses; o tempo de sobrevida (meses); a presença de recidivas; a ocorrência/localização/sintomatologia das metástases à distância e a realização/número de sessões/intervalo entre sessões de quimioterapia. Neste estudo, considerou-se recidiva, a existência de novas neoplasias mamárias no mesmo local ou

quando nas fichas clínicas dos animais era referido a existência de uma recidiva da neoplasia mamária anterior.

No que diz respeito à classificação histopatológica foram estudadas: o tipo histológico; a localização das glândulas mamárias afectadas; a capacidade invasiva; a presença de ulcerações cutâneas; a presença de necrose; a excisão (in)completa; a excisão/ocorrência de metástases dos gânglios linfáticos e o grau histológico. Estas variáveis estão representadas numa tabela (Apêndice II).

Os casos foram classificados relativamente ao tipo histológico de acordo com o sistema de classificação histológica de TM em animais de companhia da OMS (Misdorp, Else, Hellmén & Lipscomb, 1999).

O grau histológico foi classificado com base no resultado da soma da percentagem da área de formação tubular, do índice de pleomorfismo nuclear e do índice mitótico da massa.

A variável capacidade invasiva refere-se ao crescimento do tumor e englobou 3 parâmetros: crescimento expansivo, crescimento invasivo que ultrapassa a cápsula e crescimento invasivo com invasão de vasos sanguíneos ao qual se chamou invasão vascular.

## **1.2. Estatística descritiva**

A estatística descritiva é um ramo da estatística que aplica várias técnicas para descrever e sumarizar um conjunto de dados (Mann PS, 1995). Esta diferencia-se da estatística inferencial, ou estatística indutiva, pelo objectivo, organizar e sumarizar dados ao invés de usar os dados em aprendizado sobre a população. Esse princípio faz da estatística descritiva independente (Dodge, 2003). Uma das melhores formas de expor os resultados obtidos através da estatística descritiva são os gráficos. Estes foram realizados no programa *Microsoft Office Excel 2013®* e estão representados ao longo dos resultados deste trabalho.

## **1.3. Estatística inferencial**

No domínio da estatística inferencial, há dois grandes grupos de testes: os testes de associação e os testes de diferenças. Assim, o primeiro passo no processo de tomada de decisão de qual teste utilizar é identificarmos, com base na formulação da própria questão de investigação, qual destes dois grupos de testes nos permitirá responder à mesma (Carla Martins, 2011).

No âmbito dos testes de associação, o objectivo é avaliar se duas (ou mais) variáveis têm alguma relação entre si. Por outras palavras, este grupo de testes permite-nos averiguar se a variação de uma variável está associada à variação de outra(s). Assim, estes testes permitirão testar a existência (ou não) de uma associação estatisticamente significativa entre as variáveis em causa e, caso esta exista, a força dessa associação. Os testes de associação existentes são os que estão representados na tabela 6 (Carla Martins, 2011).

**Tabela 6** – Testes de associação utilizados na estatística inferencial (Adaptada de Carla Martins, 2011).

Escala de Medida das Variáveis	Testes de Associação
2 Variáveis Intervalares (Escala)	Coefficiente de Correlação de Pearson ( $r$ )
2 Variáveis Ordinais ou 1 Variável Ordinal e 1 Variável Intervalar (Escala)	Coefficiente de Correlação de Spearman ( $r_s$ )
1 Variável Nominal Dicotómica e 1 Variável Intervalar (Escala)	Coefficiente de Correlação Ponto-Bisserial ( $r_{pb}$ )
2 Variáveis Nominais ou 1 Variável Nominal e 1 Variável Ordinal	Teste do Qui-Quadrado ( $\chi^2$ )

Em qualquer teste de associação, a hipótese nula ( $H_0$ ), é a de que não há associação entre as variáveis A e B. Por seu turno, a hipótese alternativa ( $H_1$ ), postula que há associação entre as variáveis A e B. Esta formulação das hipóteses nula e alternativa é constante e independente da forma como a questão de investigação subjacente à utilização do teste de associação em causa está formulada (Carla Martins, 2011).

Os dados foram analisados por meio de construção de tabelas de frequência e a comparação entre as proporções das variáveis pesquisadas, pelo teste do *Qui-quadrado de Pearson* ( $\chi^2$ ), utilizando um nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ). O teste do  $\chi^2$  testa a independência entre as linhas e as colunas de uma tabela de contingência que cruza duas variáveis nominais, (ou uma variável nominal e outra ordinal), entre as quais se pretende averiguar a existência de uma associação. No entanto, é importante averiguar um pressuposto do teste do  $\chi^2$  que tem de ser cumprido para que os resultados obtidos sejam de confiança. Na tabela com os resultados do teste do  $\chi^2$ , há uma nota de rodapé que relata qual a percentagem de células da tabela de contingência que tem frequência esperada inferior a 5. Este teste apenas fornece resultados de confiança se a percentagem aqui relatada não for superior a 20%. Assim, sempre que nesta nota de rodapé surja uma percentagem superior a 20% de células da tabela de contingência com frequência esperada

inferior a 5, temos de ler o resultado na linha do teste de Fisher, dado que este teste ajusta os resultados na presença da violação deste pressuposto (Carla Martins, 2011).

Além do teste do  $\chi^2$ , foi utilizado neste estudo o Coeficiente de Correlação de *Pearson* ( $r$ ). Este averigua se duas (ou mais) variáveis intervalares estão associadas. Para além disso, e na presença de uma associação significativa entre as variáveis, este coeficiente de correlação permite-nos avaliar a direcção (positiva ou negativa) e magnitude (variando entre +1 e -1) dessa mesma associação. Uma correlação de +1 significa que há uma correlação positiva perfeita entre duas variáveis. Em contraste, uma correlação de -1 significa que há uma correlação negativa perfeita entre duas variáveis (Carla Martins, 2011).

#### **1.4. Curva de *Kaplan-Meier***

Na análise de sobrevivência a variável dependente é sempre o tempo até à ocorrência de determinado evento (Botelho, Silva & Cruz, 2009).

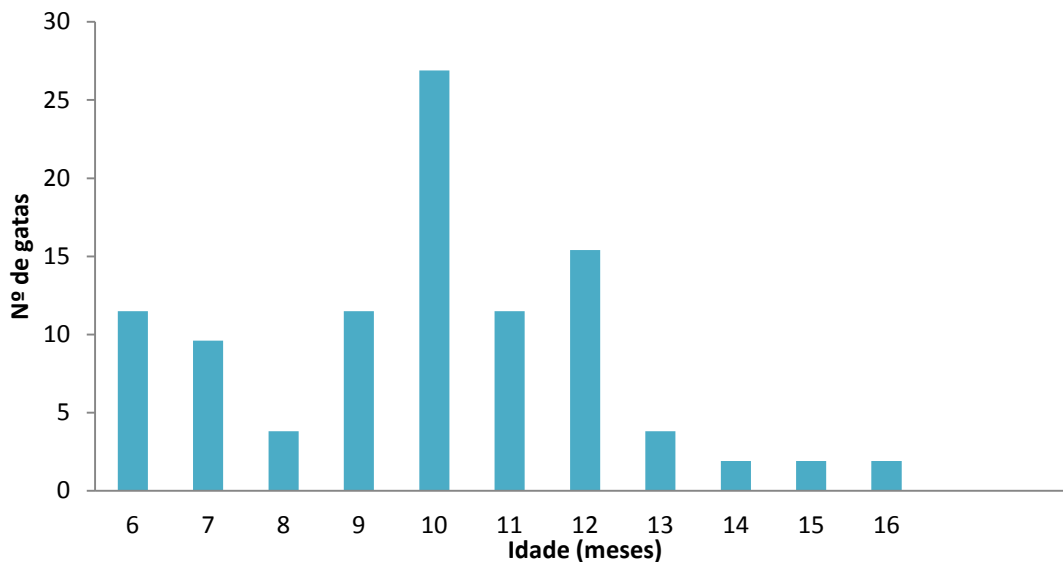
A grande vantagem da análise de sobrevivência é que permite utilizar a informação de todos os participantes até ao momento em que estes desenvolvem o evento ou são censurados. Assim a análise de sobrevivência é a prática ideal para analisar respostas binárias (ter ou não ter um evento) em estudos longitudinais que se caracterizam por um tempo de seguimento diferente entre os indivíduos e perdas de *follow-up* (Rebasa, 2005).

O método de *Kaplan-Meier* consiste em dividir o tempo de seguimento em intervalos, cujos limites correspondem ao tempo de seguimento em que houve eventos. Este é o método mais utilizado actualmente, pois utiliza a data exacta do evento, sendo os resultados mais precisos (Botelho, Silva & Cruz, 2009).

De modo a avaliar se essa diferença é estatisticamente significativa, ou seja, se é provável que se deva a efeitos aleatórios, utiliza-se tal como na análise clássica, o valor de  $p$  ou intervalo de confiança (Botelho, Silva & Cruz, 2008). Para calcular o valor de  $p$  na análise de sobrevivência, o teste de significância mais utilizado é o *Logrank test* (Botelho, Silva & Cruz, 2009). Este teste compara o número de eventos observados em cada grupo com o número de eventos que seria esperado com base no número de eventos dos dois grupos combinados, ou seja, não importa a que grupo pertence o indivíduo (Dawson & Trapp, 2003). Para a realização da análise estatística do presente estudo foi utilizado o programa *Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Statistics 20®*.

## 2. Resultados

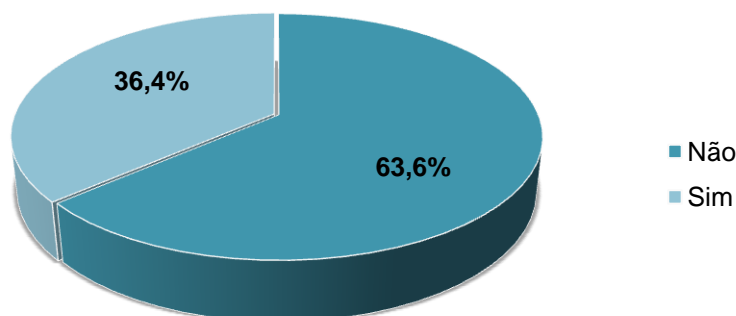
### 2.1. Idade



**Gráfico 1** – Representação da idade em gatas com TM malignos

A caracterização etária da população felina com neoplasias mamárias malignas encontra-se representada no gráfico acima (Gráfico 1). Em relação à variável idade, dos 56 casos de TMF malignos, 4 animais (7,1%) não apresentavam registos clínicos. A faixa etária das gatas com neoplasias mamárias malignas variou entre os 6 e os 16 anos de idade, sendo a média de 9,9 anos e o Intervalo de Confiança (95%), para a idade apresentada pelos felinos com tumores deste tipo, de 9,3 a 10,5 anos. A idade mais frequentemente observada foram os 10 anos.

### 2.2. Realização de OVH



**Gráfico 2** – Representação do estado reprodutivo em gatas com TM malignos

No presente estudo, dos 56 casos analisados, em relação à variável apresentada não foram obtidos dados em 34 animais (60,7%). O gráfico 2 demonstra a frequência de animais sujeitos ou não a OVH, sendo que dos 22 dados obtidos de TMF malignos, 63,6% eram fêmeas inteiras, enquanto que apenas 36,4% correspondiam a fêmeas ovariectomizadas.

O estado reprodutivo antes do primeiro cio e o número de gestações dos animais em estudo não foram possíveis avaliar estatisticamente, visto a falta de dados nas fichas clínicas.

### **2.3. Utilização de anovulatórios**

A administração de fármacos contraceptivos obteve números pouco significativos neste estudo devido à falta de dados (n=12). No entanto, dos 12 casos registados, a totalidade dos proprietários admitiu a utilização de anovulatórios, em toda, ou parte da vida do seu animal. O princípio activo utilizado nestes fármacos, também não estava descrito nas fichas clínicas.

### **2.4. Estímulo iatrotrópico/Sintomatologia/Presença de neoplasias mamárias anteriores**

Estas variáveis não foram analisadas de uma forma exaustiva, devido à falta de dados nas fichas clínicas, relativas às mesmas. No entanto, foi possível verificar que todas as gatas das quais obtivemos dados (n=20) apresentaram-se à consulta por suspeita de um nódulo na glândula mamária do seu animal de estimação.

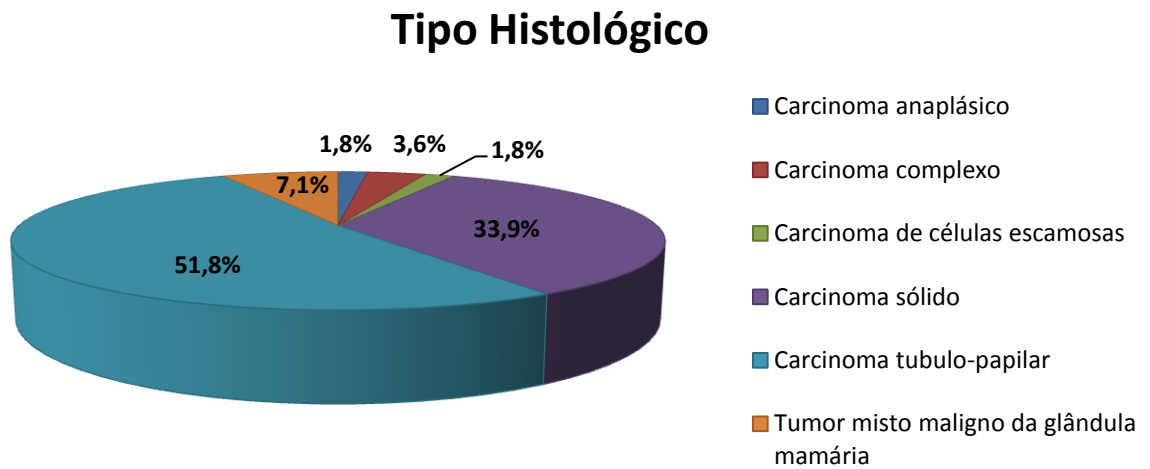
Os sintomas referidos pelos proprietários dos animais foram bastante inespecíficos, não estando directamente relacionados com a sintomatologia associada à doença oncológica. Assim, nenhum dos animais em estudo apresentou sintomas sistémicos de origem neoplásica, à consulta.

A presença de neoplasias mamárias anteriores, quer malignas quer benignas apenas foi descrita em 4 gatas (n=19).

### **2.5. Relação entre neoplasias malignas e benignas**

No presente estudo foram incluídos 86 casos de lesões da glândula mamária de felinos, em que aproximadamente 65% dos animais apresentavam neoplasias malignas, sendo as restantes (35%) benignas.

## 2.6. Tipo histológico

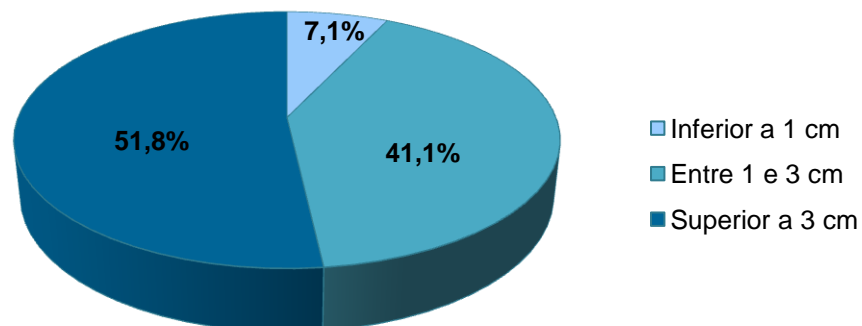


**Gráfico 3** – Representação do tipo histológico dos TM malignos em gatas

Neste estudo, dos 56 casos de felinos diagnosticados com TM malignos, apenas existia um tipo histológico de neoplasia presente na(s) glândula(s) mamária(s) de cada animal.

No total foram observados 29 (51,8%) carcinomas túbulo-papilares; 19 (33,9%) carcinomas sólidos; 4 tumores mistos malignos da glândula mamária (7,1%); 2 carcinomas complexos (3,6%); 1 (1,8%) carcinoma de células escamosas e 1 (1,8%) carcinoma anaplásico, conforme esquematizado no gráfico 3.

## 2.7. Tamanho



**Gráfico 4** – Representação do tamanho dos TM malignos em gatas

Como verificado no gráfico 4, dos 56 animais avaliados neste estudo, 51,8% apresentavam tumores com um diâmetro superior a 3 cm, 41,1% exibiam uma neoplasia com um diâmetro entre 1 e 3 cm, sendo 7,1% a percentagem de tumores com um diâmetro inferior a 1 cm.

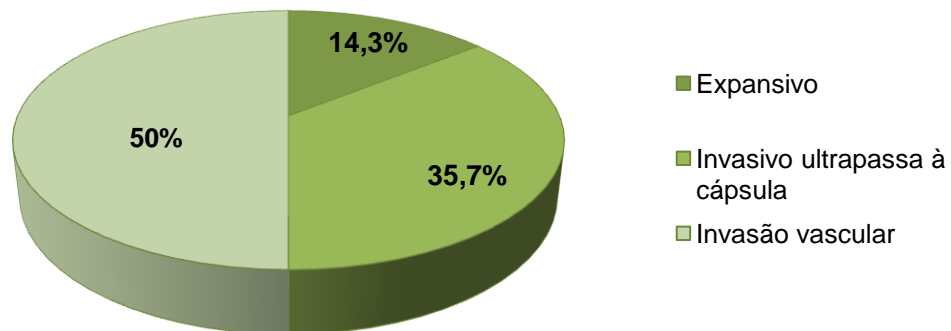
## 2.8. Localização da glândula mamária afectada

Esta variável não pôde ser estudada pela ausência de dados nas fichas clínicas dos animais em estudo.

## 2.9. Ulceração

No presente estudo, dos 56 animais avaliados verificou-se uma percentagem de tumores ulcerados de 25%, sendo que 75% dos TM não se encontravam ulcerados.

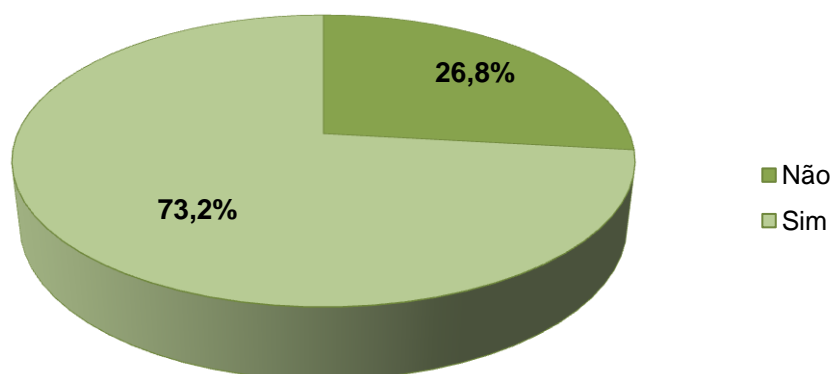
## 2.10. Capacidade invasiva



**Gráfico 5** – Representação da capacidade invasiva dos TM malignos em gatas

Analisando o gráfico 5, verificámos que dos 56 animais avaliados neste estudo, metade (50%) apresentava TM malignos com invasão vascular. Dos TM que não apresentavam invasão vascular (50%), 35,7% eram invasivos mas apenas ultrapassavam a cápsula, enquanto que 14,3% foram considerados expansivos.

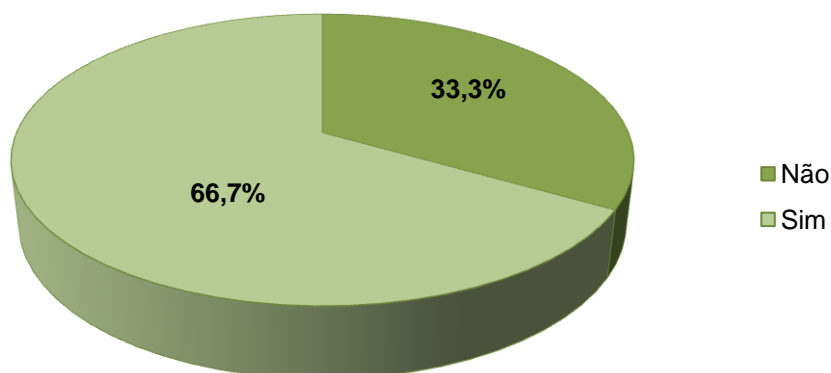
### 2.11. Presença de necrose



**Gráfico 6** – Representação da presença de necrose dos TM malignos em gatas

Analisando o gráfico 6, verificámos que das 56 neoplasias mamárias, 73,2% apresentavam necrose, sendo que apenas 26,8% não o exibiam.

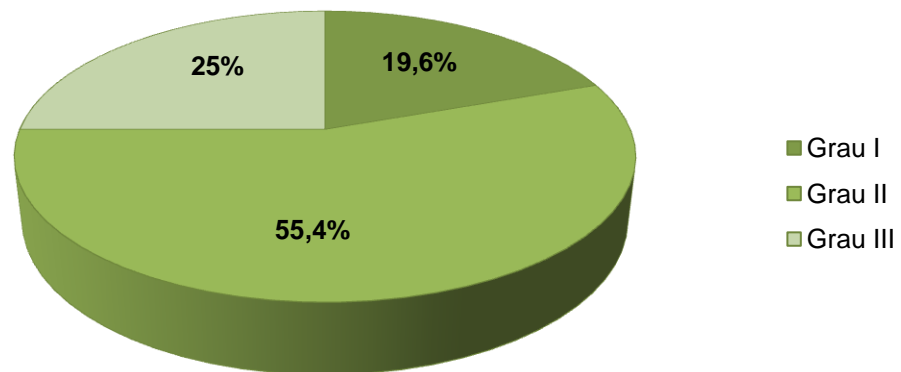
### 2.12. Ocorrência de metástases nos gânglios linfáticos



**Gráfico 7** – Representação da ocorrência de metástases nos gânglios linfáticos dos TM malignos em gatas

No presente estudo, dos 56 casos analisados, em relação à variável apresentada não foram obtidos dados em 29 animais (51,8%). Dos 27 dados obtidos de TMF malignos, 66,7% apresentavam metástases nos gânglios linfáticos, sendo que 33,3% não as exibiam (Gráfico 7).

### 2.13. Grau histológico



**Gráfico 8** – Representação do grau histológico dos TM malignos em gatas

Como verificado no gráfico 8, dos 56 TMF malignos, 11 casos (19,6%) foram categorizados em baixo grau (I), 31 casos (55,4%) em grau intermédio (II) e 14 casos (25%) em alto grau (III).

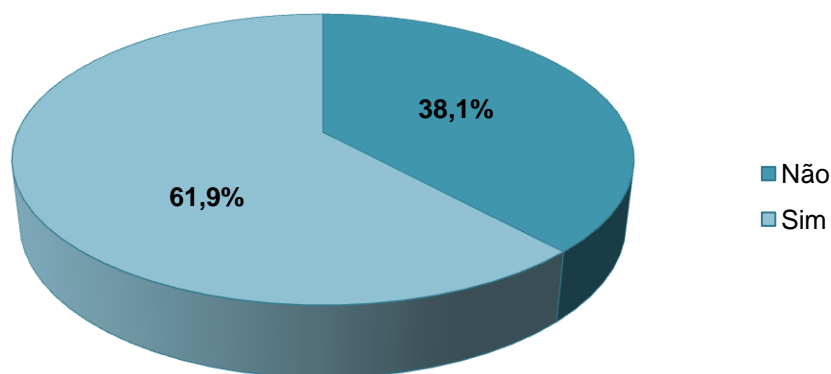
### 2.14. Recidivas

Neste estudo verificou-se uma percentagem de recidivas de 66,6%, sendo que apenas 33,4% das gatas com TM malignos não apresentaram recidivas.

### 2.15. ILD

Esta variável não pôde ser estudada pela ausência de dados nas fichas clínicas dos animais em estudo.

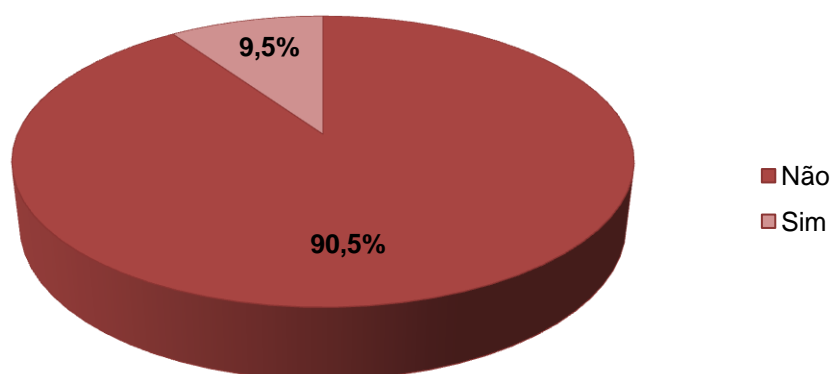
## 2.16. Ocorrência de metástases à distância



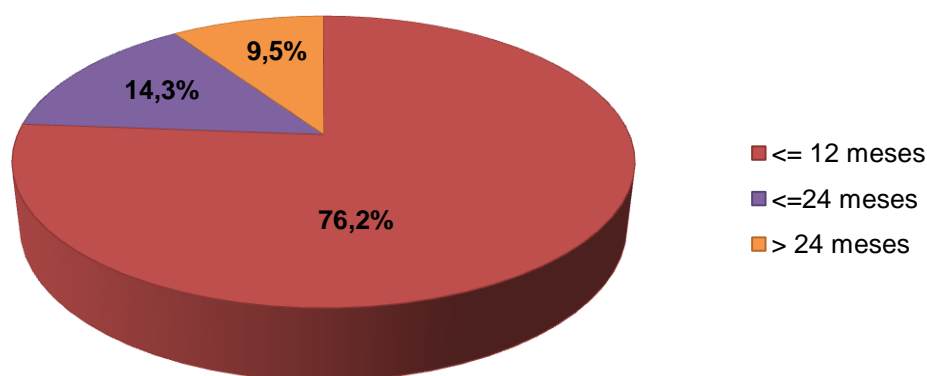
**Gráfico 9** – Representação da ocorrência de metástases à distância dos TM malignos em gatas

No presente estudo, dos 56 casos analisados, em relação à ocorrência de metástases não foram obtidos dados em 35 animais (62,5%). Analisando o gráfico 9, concluímos que dos 21 dados obtidos de TMF malignos, 61,9% apresentavam metastização à distância, sendo que 38,1% não mostrou evidências da mesma. Destes, a totalidade mostrou sinais suspeitos de metastização pulmonar, caracterizados pela presença de um padrão intersticial e de um padrão pulmonar misto, na maioria dos casos. Além disto, a maioria dos animais apresentava como sinais clínicos: dispneia; cianose e diminuição do murmúrio vesicular à auscultação.

## 2.17. Sobrevida aos 24 meses e Tempo de Sobrevida



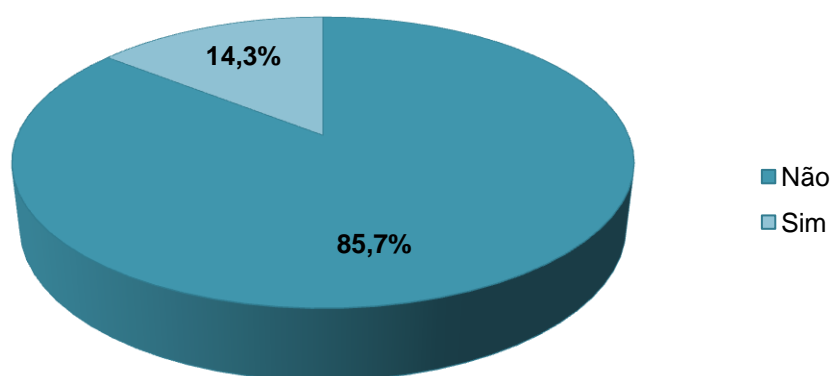
**Gráfico 10** – Representação da sobrevida aos 24 meses em gatas com TM malignos



**Gráfico 11** – Representação do tempo de sobrevida em gatas com TM malignos

Dos 56 casos analisados neste estudo, em relação à variável apresentada não foram obtidos dados em 35 animais (62,5%). Dos 21 dados obtidos de TMF malignos, a grande maioria dos animais (90,5%) não sobreviveu até aos 24 meses (Gráfico 10). Dos que não sobreviveram até aos 24 meses, a maioria (76,2%) não resistiu até aos 12 meses, enquanto apenas 14,3% conseguiu sobreviver até aos 24 meses. Por último, apenas 2 gatas (9,5%) conseguiram uma sobrevida superior a 24 meses, estando até à data vivas (Gráfico 11).

### 2.18. Realização de quimioterapia



**Gráfico 12** – Representação da realização de quimioterapia em gatas com TM malignos

Dos 56 casos analisados neste estudo, em relação à variável apresentada não foram obtidos dados em 35 animais (62,5%). Como podemos verificar no gráfico 12, dos 21

dados obtidos de TMF malignos, a maioria (85,7%) não realizaram quimioterapia, sendo que apenas uma minoria (14,3%) a realizou.

### **2.19. Relação entre o grau histológico e o tamanho dos TMF malignos**

No que diz respeito à relação entre o grau histológico e o tamanho dos TMF malignos apurou-se que a maioria (7/63,6%) das neoplasias com grau histológico I apresentava um diâmetro entre 1 e 3 cm. Relativamente, aos TMF malignos correspondentes ao grau histológico II aproximadamente metade (15/48,4%) apresentava um diâmetro superior a 3 cm enquanto a outra metade apresentava um diâmetro entre 1 e 3 cm, sendo que apenas 2 (6,5%) dos tumores com grau histológico II exibiam um diâmetro inferior a 1 cm. Por fim, os TMF malignos de grau histológico III apresentavam na sua maioria (12/85,7%) um diâmetro superior a 3 cm. Deste modo, observou-se uma associação estatisticamente significativa entre o grau histológico e o tamanho dos TMF malignos ( $p=0,011$ ).

### **2.20. Relação entre o grau histológico e a capacidade invasiva dos TMF malignos**

Relativamente à relação entre o grau histológico e a capacidade invasiva dos TMF malignos verificou-se que a maioria (10/90,9%) das neoplasias com grau histológico I não apresentava invasão vascular, enquanto apenas 1 tumor (9,1%) invadia vasos. No que diz respeito aos TMF malignos correspondentes ao grau histológico II aproximadamente metade dos casos (15/48,4%) exibia invasão vascular. Por fim, os TMF malignos de grau histológico III apresentavam na sua maioria (12/85,7%) invasão de vasos. Assim, observou-se uma associação estatisticamente significativa entre a invasão e o grau histológico dos TMF malignos ( $p=0,000$ ).

### **2.21. Relação entre o grau histológico e as metástases presentes nos gânglios linfáticos dos TMF malignos**

No que diz respeito à relação entre o grau histológico e as metástases presentes nos gânglios linfáticos dos TMF malignos apurou-se que a totalidade (2/100%) das neoplasias com grau histológico I não apresentava metástases nos gânglios linfáticos. Analogamente, a maioria (7/63,6%) dos TMF malignos correspondentes ao grau histológico II também não mostrava metástases nos gânglios linfáticos. Por fim, TMF malignos de grau

histológico III apresentavam na sua totalidade (14/100%) metástases nos gânglios linfáticos. Logo, observou-se uma associação estatisticamente significativa entre o grau histológico e as metástases presentes nos gânglios linfáticos dos TMF malignos ( $p=0,000$ ).

## **2.22. Relação entre o grau histológico e a presença de recidivas dos TMF malignos**

Relativamente à relação entre o grau histológico e a presença de recidivas dos TMF malignos apurou-se que a totalidade (4/100%) das neoplasias com grau histológico I não apresentava recidivas. No que diz respeito aos TMF malignos correspondentes ao grau histológico II a maioria (9/90%) apresentava recidivas. Por fim, TMF malignos de grau histológico III apresentavam na sua maioria (5/71,4%) recidivas. Portanto, observou-se uma associação estatisticamente significativa entre o grau histológico e a presença de recidivas dos TMF malignos ( $p=0,006$ ).

## **2.23. Relação entre o grau histológico e a sobrevida aos 24 meses dos TMF malignos**

No que diz respeito à relação entre o grau histológico e a sobrevida aos 24 meses dos TMF malignos apurou-se que metade (2/50%) das neoplasias com grau histológico I apresentava uma sobrevida inferior a 24 meses. No que diz respeito aos TMF malignos correspondentes ao grau histológico II a totalidade (10/100%) exibiu uma sobrevida inferior a 24 meses. Por fim, TMF malignos de grau histológico III apresentavam na sua totalidade (7/100%) uma sobrevida inferior a 24 meses. Logo, observou-se uma associação estatisticamente significativa entre o grau histológico e a sobrevida aos 24 meses dos TMF malignos ( $p=0,029$ ).

Relativamente às relações entre o grau histológico e as variáveis ocorrência de metástases à distância, necrose e ulceração não foram observadas associações estatisticamente significativas.

## **2.24. Relação entre o tipo histológico e a necrose dos TMF malignos**

Relativamente à relação entre o tipo histológico e a necrose dos TMF malignos verificou-se que a maioria (24/82,8%) dos carcinomas túbulo-papilares apresentava necrose. Analogamente, a maioria (14/73,7%) dos carcinomas sólidos apresentava necrose. Por outro lado, a maioria (3/75%) dos tumores mistos malignos da glândula mamária não

apresentava necrose. Assim, observou-se uma associação estatisticamente significativa entre o tipo histológico e a necrose dos TMF malignos ( $p=0,049$ ).

## **2.25. Relação entre o tipo histológico e a ocorrência de metástases à distância dos TMF malignos**

Relativamente à relação entre o tipo histológico e a ocorrência de metástases à distância dos TMF malignos verificou-se que a maioria (6/66,7%) dos carcinomas túbulo-papilares apresentava metástases à distância. No que diz respeito aos carcinomas sólidos, a maioria (6/85,7%) exibia também metástases à distância. Por outro lado, nos tumores mistos malignos da glândula mamária, a sua totalidade (3/100%) não apresentava metástases à distância. Portanto, observou-se uma associação estatisticamente significativa entre o tipo histológico e as metástases à distância presentes nos TMF malignos ( $p=0,049$ ).

No que diz respeito às relações entre o tipo histológico e as variáveis ocorrência de metástases nos gânglios linfáticos, capacidade invasiva e tamanho não foram observadas associações estatisticamente significativas.

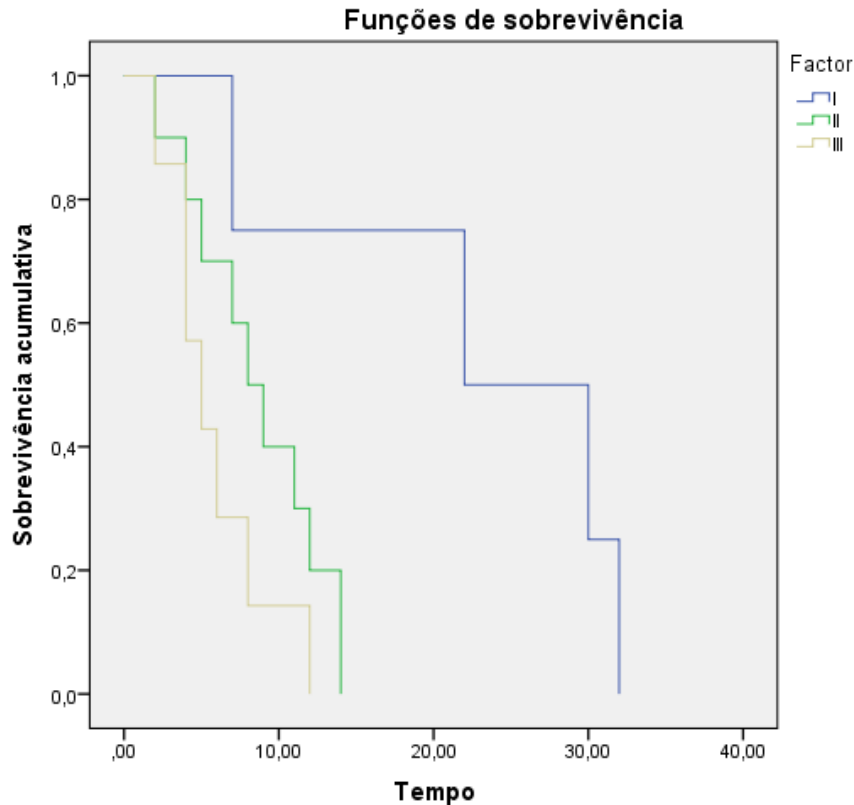
## **2.26. Relação entre a necrose e a capacidade invasiva dos TMF malignos**

No que diz respeito à relação entre a necrose e a capacidade invasiva dos TMF malignos verificou-se que a maioria (27/65,9%) dos tumores que invadem vasos apresentava necrose, enquanto apenas 1 (6,7%) destes, não apresentava necrose. Assim, observou-se uma associação estatisticamente significativa entre a necrose e a capacidade invasiva dos TMF malignos ( $p=0,000$ ).

## **2.27. Relação entre a capacidade invasiva e as metástases presentes nos gânglios linfáticos dos TMF malignos**

Relativamente à relação entre a capacidade invasiva e as metástases presentes nos gânglios linfáticos dos TMF malignos averiguou-se que a maioria (15/78,9%) das neoplasias com capacidade invasiva vascular exibia metástases nos gânglios linfáticos, enquanto apenas 4 (21,1%) dos tumores que invadem vasos não o apresentava. Deste modo, observou-se uma associação estatisticamente significativa entre a capacidade invasiva e as metástases presentes nos gânglios linfáticos dos TMF malignos ( $p=0,023$ ).

## 2.28. Análise de sobrevivência *Kaplan-Meier* para o tempo de sobrevida em gatas com TM malignos classificados com grau histológico I, II e III



**Gráfico 13** – Análise de sobrevivência *Kaplan-Meier* para o tempo de sobrevida em gatas com TM malignos classificados com grau histológico I, II e III. A ordenada representa a Sobrevivência acumulada, em termos de probabilidade (entre 0 e 1) e o eixo da abcissa, o tempo de sobrevida.

Através da observação deste gráfico, podemos salientar que os animais classificados com grau histológico I, têm maior tempo de sobrevida, enquanto que os animais associados ao grau histológico III têm menor tempo de sobrevida. Se traçarmos uma linha vertical, aos 20 meses de idade por exemplo, verificamos que apenas as gatas com TM malignos classificados com o grau histológico I estão vivas.

O valor  $p$  associado ao teste de *logrank* foi de 0,010 ( $p < 0,05$ ) o que nos diz que existe uma relação estatisticamente significativa entre o grau histológico e o tempo de sobrevida das gatas com TMF malignos.

### 3. Discussão de resultados

No presente estudo a idade mais frequentemente verificada foram os 10 anos, conforme descrito na literatura. A faixa etária no momento do diagnóstico foi semelhante à encontrada em outros estudos, sendo as gatas geriátricas mais acometidas (Hayes, Milne, & Mandell, 1981, Castagnaro, De Maria, Bozzetta, Ru, Casalone, Biolatti, et al., 1998; Travassos, 2004; Costa, 2010), com média entre os 10 e os 12 anos de idade (Rutteman & Kirpensteijn, 2003; Nelson & Couto, 2006; Lana, Rutteman & Withrow, 2007; McGavin & Zachary, 2002; Morris & Dobson, 2007). Todos os animais em estudo tinham entre 6 e 16 anos de idade, não se tendo registado nenhuma neoplasia mamária em animais jovens. Estes resultados vão de encontro com a generalidade dos estudos, onde as neoplasias mamárias se verificam maioritariamente em cadelas e gatas seniores e geriátricas (Rutteman & Kirpensteijn, 2003; Moore, 2006).

No que diz respeito ao estado reprodutivo, verificámos que a maioria das gatas com TM malignos eram fêmeas inteiras. Os resultados assemelham-se aos divulgados por outros autores, que revelam que a OVH precoce é o melhor meio para diminuir os casos de TM nas cadelas e nas gatas (Misdorp, 2002; Rutteman & Kirpensteijn, 2003; Lana, Rutteman & Withrow, 2007), visto que, assim como ocorre noutras espécies, o ambiente hormonal tem uma grande influência no desenvolvimento de TM em gatas, tendo a OVH, um papel importante na redução do risco de neoplasias mamárias felinas (Dorn, Taylor, Schneider, Hibbard & Klauber, 1968; Hayes & Mooney, 1985; Overley, Shofer & Goldschmidt, 2005). As gatas ovariectomizadas têm como descrito, cerca de metade do risco de desenvolver neoplasias mamárias em comparação às gatas inteiras (Misdorp, Romijn & Hart, 1991; Rutteman & Misdorp, 1993).

Apesar da informação ser incompleta, foi possível verificar que a totalidade das gatas foi exposta à administração de anovulatórios. Estes registos corroboram o descrito na literatura. Segundo Ettinger & Feldman (2008) foi observada uma maior incidência de tumores da glândula mamária em fêmeas inteiras que apresentam estros regulares sendo que o uso prévio de fármacos que contêm progestagénios sintéticos ou combinações de estrogénio e progestagénio tendem a desenvolver TM benignos ou malignos. Tendo em conta o estudo de Misdorp, Romijn & Hart (1991) somente a administração regular de progesterona foi associada a um significativo aumento do risco de desenvolvimento de TM benignos e malignos. Todavia, os receptores de estrogénio, parâmetro com valor prognóstico no cancro da mama da mulher e da cadela, na gata apresentam uma expressão reduzida, ocorrendo a perda da dependência hormonal durante a progressão maligna (Rutteman, Withrow & MacEwen, 2001; Misdorp, 2002; Millanta, Calandrella, Bari, Vannozi

& Poli, 2005). A perda de expressão de receptores de estrogénio pode, em parte, explicar a alta agressividade biológica dos carcinomas da gata (Millanta, Calandrella, Bari, Vannozzi & Poli, 2005). Alguns autores defendem assim que os TMF são um bom modelo para o estudo de carcinomas da mulher hormono-independente (Misdorp, 2002; Millanta, Calandrella, Bari, Vannozzi & Poli, 2005).

Tendo em conta que a oncologia veterinária é uma área em crescente desenvolvimento, os proprietários dos animais estão cada vez mais familiarizados com as características associadas a uma neoplasia mamária, tal como um nódulo. Tal facto explica o estímulo iatrotópico presente em todas as gatas em estudo. A sintomatologia associada ao desenvolvimento de TM é muito reduzida, uma vez que, por regra, e numa fase inicial, a invasão é apenas local dando origem a possíveis sinais relacionados como a reacção inflamatória e a destruição dos tecidos locais. Deste modo, outros tipos de sintomas surgem, apenas aquando da infiltração neoplásica nos sistemas linfático e/ou sanguíneo com metastização à distância, ou seja, os sintomas não estão relacionados com o tumor primário mas sim com o desenvolvimento metastásico. Esta é a razão mais provável para que neste estudo nenhum dos animais ter apresentado sinais sistémicos à apresentação.

Segundo Rutteman & Kirpensteijn (2003) existe um acréscimo do risco de desenvolvimento de neoplasias mamárias malignas após uma anterior detecção positiva de neoplasias benignas. O facto deste estudo não corroborar o descrito na literatura, pode dever-se à ausência desta informação nas fichas clínicas dos animais em questão.

Neste estudo, verificou-se que 65% dos TM eram malignos, sendo mais prevalentes do que os benignos, o que está em concordância com vários estudos realizados nos últimos anos em gatas (Travassos, 2004; Spader, 2009; Costa, 2010). A relação entre as neoplasias malignas e benignas varia de 4:1 a 9:1 consoante as séries publicadas (Castagnaro, Casalone, Ru, Nervi, Bozzetta & Caramelli, 1998a, Castagnaro, Casalone, Bozzetta, De Maria, Biolatti & Caramelli, 1998b; Rutteman, Withrow & MacEwen, 2001; Misdorp, 2002). As neoplasias benignas constituem apenas 15-20% das neoplasias da glândula mamária (Theilen & Madewell, 1987; Jones, Hunt & King, 1997; Rutteman & Kirpensteijn, 2003; Lana, Rutteman & Withrow, 2007; Argyle, Turek & McDonald, 2008), apresentando-se uma maior frequência de neoplasias mamárias malignas em relação ao total (Filgueira, 2005; Green, Franciosi, Santos & Guerios, 2009; Oliveira Filho, Kommers, Masuda, Marques, Figuera, Irigoyen, *et al.*, 2010), estimando-se que 80 a 90% das neoplasias mamárias são malignas (O'Keefe, 1997; Nelson & Couto, 2006; Lana, Rutteman & Withrow, 2007; Fossum, 2008; Magalhães, Oliveira, Hakata, *et al.*, 2009; Henry, 2010).

A presença de dois ou mais tipos histológicos por neoplasia não é descrita neste estudo. Tal facto não está em conformidade com o defendido por Lana, Rutteman & Withrow

(2007), que referem que embora em menos frequência que nos cães, nestes animais também é frequente surgirem lesões mamárias malignas compostas por dois ou mais tipos histológicos de neoplasias. O facto do presente estudo não demonstrar o descrito na literatura, pode dever-se ao não envio de várias porções de neoplasias mamárias para histopatologia.

No presente estudo, os carcinomas representam 92,9% dos casos de TM malignos. Em felinos, o carcinoma corresponde a uma percentagem superior a 80% dos casos de neoplasia mamária (Magalhães, Oliveira, Hakata, *et al.*, 2009). De acordo com Castanheira, Salgado, Paiva, Machado, Migliolo, Chiva, *et al.* (2010) esta percentagem ronda os 90%. Neste caso, o tumor maligno identificado em maior número (carcinoma) corresponde exactamente ao reportado na bibliografia como sendo o mais comum na espécie felina (Misdorp, Else, Hellmén & Lipscomb, 1999; Rutteman, Withrow & MacEwen, 2001; Dias Pereira, Carvalheira & Gartner, 2004; Millanta, Calandrella, Bari, Vannozzi & Poli, 2005; Lana, Rutteman & Withrow, 2007). Os carcinomas do tipo túbulo-papilar, sólido e fusiforme (cribiforme) são os mais comuns (Misdorp, Else, Hellmén & Lipscomb, 1999; Lana, Rutteman & Withrow, 2007; Morris & Dobson 2007) sendo que os restantes TMF malignos, sarcomas e carcinossarcomas, são muito raros nos gatos (Misdorp, Else, Hellmén & Lipscomb, 1999; Rutteman & Kirpensteijn, 2003; Lana, Rutteman & Withrow, 2007). Neste estudo, os carcinomas túbulo-papilares e sólidos foram os mais frequentes, estando de acordo com o previamente descrito por outros grupos.

Neste estudo encontrou-se ainda um reduzido número de carcinomas de células escamosas. Estudos epidemiológicos de neoplasias da glândula mamária felina demonstram que o carcinoma de células escamosas possui uma frequência de apenas 2,7% a 4,4% (Spader, 2009; Castanheira, Salgado, Paiva, Machado, Migliolo, Chiva, *et al.*, 2010). Esta apresentação incomum também é verificada em seres humanos, onde a incidência do carcinoma de células escamosas da glândula mamária varia entre menos que 0,04% a 0,1% (Giménez, Hecht, Craig & Legendre, 2010). Já foi descrito que os carcinomas de células escamosas de gatas encontram-se classificados nos graus II e III. Em determinado estudo, a quantificação de AgNORs para estas neoplasias apresentou o terceiro maior índice dentro de todas as neoplasias mamárias malignas dos felinos. Assim, podem ser considerados tumores de malignidade elevada e prognóstico mais desfavorável (Spader, 2009). Esta característica é no entanto similar às demais neoplasias mamárias malignas das gatas, uma vez que tendem a constante invasão estromal e apresentam metástases no momento do exame físico ou da cirurgia (Daleck, Nardi & Rodaski, 2009; Giménez, Hecht, Craig & Legendre, 2010).

Neste estudo, verificou-se que a maioria dos TMF apresentava um diâmetro superior a 3 cm e apenas uma pequena percentagem (7,1%) exibiu um diâmetro inferior a 1 cm. O tamanho dos tumores é um dos mais importantes factores clínicos avaliados para o prognóstico dos TM de mulheres, cadelas e gatas (Misdorp & Hart 1976, Hellmén, Bergstrom, Holmberg, Spangberg, Hansson & Lindgren, 1993).

Um tamanho tumoral igual ou superior a 2 cm nos gatos está associado a um pior prognóstico do que quando as neoplasias apresentam uma menor dimensão (Bergman, 2007). No que diz respeito à relação entre o grau histológico e o tamanho dos TMF malignos verificou-se neste estudo que a maioria das neoplasias com grau histológico I apresentava um diâmetro entre 1 e 3 cm. Relativamente, aos TMF malignos correspondentes ao grau histológico II aproximadamente metade apresentava um diâmetro superior a 3 cm enquanto a outra metade apresentava um diâmetro entre 1 e 3 cm, sendo que apenas 2 dos tumores com grau histológico II exibiam um diâmetro inferior a 1 cm. Por fim, TMF malignos de grau histológico III apresentavam na sua maioria um diâmetro superior a 3 cm. Através desta associação concluímos que tumores com um diâmetro superior estão associados a um grau histológico superior. Deste modo, aquando a primeira consulta, ao analisarmos o tamanho do tumor, poderemos imediatamente tirar ilações acerca do grau histológico e conseqüentemente do tempo de sobrevivência, sendo que a partir desse momento, é mais fácil definir o tratamento adequado para o animal em questão. É importante referir que foram efectuados alguns outros estudos que sugerem que o tamanho e o grau histológico têm implicações no prognóstico da espécie felina (Rutteman, Withrow & MacEwen, 2001). Em gatos com TM com mais de 3 cm de diâmetro é esperado que o tempo médio de sobrevivência após a cirurgia seja de 4-6 meses enquanto que em gatos com um diâmetro inferior a 2 cm, esse mesmo tempo seja superior a 3 anos (MacEwen, Hayes, Harvey, Patnaik, Mooney & Passe, 1984).

Assim, tem de haver um esforço de sensibilização não só dos proprietários para a excisão precoce das lesões mamárias, mas também dos cirurgiões para, que ao remover as lesões, o façam com margem de segurança livre de doença oncológica. Desta forma, comparando o tamanho tumoral com a presença de metastização, que também é um factor associado a um mau prognóstico (Queiroga e Lopes, 2002) e tendo em conta a percentagem de metastização nos gânglios linfáticos (66,7%) e à distância (61,9%) corroboramos neste estudo uma relação entre o grande diâmetro tumoral e um pior prognóstico.

Neste estudo verificou-se uma percentagem de tumores ulcerados de 25%, o que está de acordo com o exposto na literatura. A ulceração cutânea encontra-se descrita como uma afecção relativamente comum na espécie felina, afectando 1 em cada 4 gatas, o que

constitui um indicador de prognóstico (Rutteman & Kirpensteijn, 2003; Moore, 2006; Lana, Rutteman & Withrow, 2007), isto porque a ulceração de uma lesão é comumente sugestiva de malignidade. Além da possibilidade de ulcerar, os tipos de tumores mais agressivos frequentemente aderem à pele e à parede abdominal (Henrik, 2010), sendo que, a natureza agressiva dos tumores também se reflecte na elevada frequência de invasão linfática e metastática a nível dos gânglios linfáticos, principalmente dos regionais, e pulmões.

Neste estudo, 50% das gatas com TM malignos apresentavam invasão vascular. Este facto vai de acordo com a avaliação de carcinomas mamários por Misdorp (2002) que revelou que 53% das gatas exibiam invasão vascular. Normalmente, o rápido crescimento, a invasão local dos tecidos e a ulceração são características de tumores malignos (Birchard & Sherding, 1998).

Neste estudo, 73,2% das gatas com TM malignos apresentavam necrose, sendo que apenas 26,8% não o demonstravam. No que diz respeito à relação entre a necrose e a capacidade invasiva dos TMF malignos verificou-se que a maioria dos tumores que invadem vasos apresentava necrose, enquanto apenas 1 destes, não apresentava necrose. Relativamente à relação entre a capacidade invasiva e as metástases presentes nos gânglios linfáticos dos TMF malignos averiguou-se que a maioria das neoplasias com capacidade invasiva vascular exibia metástases nos gânglios linfáticos, enquanto apenas 4 dos tumores que invadem vasos não o apresentava. Esta associação permite-nos atestar o descrito na literatura, sendo que a maioria das neoplasias mamárias na espécie felina é maligna e muito agressiva, traduzindo-se num elevado poder invasivo e capacidade de metastização.

Neste estudo, 66,7% das gatas com TM malignos apresentavam metástases nos gânglios linfáticos, valor que está dentro do intervalo descrito na literatura. A metastização linfática é comum, verificando-se que mais de 80% das gatas com neoplasias mamárias malignas apresentam metástases (Lana, Rutteman & Withrow, 2007). Muitos autores descrevem o envolvimento de gânglios linfáticos como sendo um importante factor de prognóstico (Hellmén, Bergstrom, Holmberg, Spångberg, Hansson & Lindgren, 1993; Misdorp, 2002; Queiroga & Lopes, 2002). Outros grupos relatam que a invasão de gânglios linfáticos regionais, secundariamente às neoplasias malignas da glândula mamária felina, ocorre em 21,5 a 42% dos casos (Amorim, Souza, Ferreira & Fonseca, 2006; Travassos, 2004).

De acordo com Seixas, Palmeira, Pires, *et al.* (2011) o grau III foi o grau histológico mais prevalente em neoplasias mamárias de felinos. Os nossos resultados não corroboram este estudo, uma vez que 55,4% das neoplasias mamárias das gatas foram categorizadas com grau II e apenas 25% foram classificadas com grau III. Relativamente à relação entre o

grau histológico e a capacidade invasiva dos TMF malignos verificou-se neste estudo que a maioria das neoplasias com grau histológico I não apresentava invasão vascular, enquanto apenas 1 tumor invadia vasos. No que diz respeito aos TMF malignos correspondentes ao grau histológico II aproximadamente metade dos casos exibia invasão vascular. Por fim, TMF malignos de grau histológico III apresentavam na sua maioria invasão de vasos. Esta associação constitui um enorme interesse clínico, visto que permite concluir que tumores com invasão vascular são normalmente classificados com maior grau histológico, enquanto tal não acontece com as gatas que não apresentam invasão vascular. A partir deste pressuposto é mais fácil escolher o tratamento adequado para cada animal e consequentemente definir um prognóstico.

Um dos critérios de grande importância para avaliar a agressividade dos carcinomas de mama da gata é a pesquisa de metástases ganglionares regionais (Misdorp & Weijer, 1980; Rutteman, Withrow & MacEwen, 2001). O seu valor prognóstico no cancro de mama da mulher, bem como do tipo e grau histológico e dos índices de proliferação, entre outros, está bem documentado na literatura (Weidner, Folkman, Pozza, Bevilacqua, Allred, Moore, *et al.*, 1992; Van de Vijver, He, Van't Veer, Dai, Hart, Voskuil, *et al.*, 2002; Kuru, Camlibel, Gulcelik & Alagol, 2003; Reis-Filho, Milanezi, Carvalho, Simpson, Steele, Savage, *et al.*, 2005). No que diz respeito à relação entre o grau histológico e as metástases presentes nos gânglios linfáticos dos TMF malignos apurou-se neste estudo que a totalidade das neoplasias com grau histológico I não apresentava metástases nos gânglios linfáticos. Analogamente, a maioria dos TMF malignos correspondentes ao grau histológico II também não mostrava metástases nos gânglios linfáticos. Por fim, TMF malignos de grau histológico III apresentavam na sua totalidade metástases nos gânglios linfáticos. Esta associação conduz a um grande avanço a nível clínico, visto que ao analisar o grau histológico num relatório histopatológico de um TMF, podemos prever a probabilidade desse animal vir a desenvolver metástases nos gânglios linfáticos. Assim, segundo este estudo, uma gata com um tumor mamário classificado com grau histológico III tem uma maior probabilidade de vir a desenvolver metástases nos gânglios linfáticos, do que uma gata com um tumor mamário classificado com um grau inferior a III. Da mesma forma, uma gata com um tumor mamário classificado com grau histológico I, provavelmente não vai desenvolver ou vai desenvolver com menos frequência metástases nos gânglios linfáticos.

Relativamente à relação entre o grau histológico e a presença de recidivas dos TMF malignos apurou-se que a totalidade das neoplasias com grau histológico I não apresentava recidivas. No que diz respeito aos TMF malignos correspondentes ao grau histológico II a maioria apresentava recidivas. Por fim, TMF malignos de grau histológico III apresentavam na sua maioria recidivas. Através do estudo realizado podemos verificar a probabilidade de

um animal com determinado grau histológico vir novamente a desenvolver ou não TM. Assim, uma gata com um tumor mamário classificado com grau histológico III tem uma maior probabilidade de vir a desenvolver recidivas do que uma gata com um tumor mamário classificado com um grau inferior a III. Analogamente, uma gata com um tumor mamário classificado com grau histológico I, provavelmente não vai desenvolver ou vai desenvolver com menos frequência novos TM. Esta associação ajuda-nos também a tomar decisões a nível terapêutico. Através da análise do grau histológico e tendo em conta a probabilidade de o animal vir a desenvolver novamente um tumor mamário, decidiremos se é prudente ou não realizar terapêutica adjuvante e se sim por qual optar.

Neste estudo, 85,7% das gatas não foram submetidas a quimioterapia. Muitos destes animais não realizaram quimioterapia, por não terem indicação médica devido ao estado avançado da doença. Por outro lado, alguns proprietários decidiram não submeter o seu animal a este procedimento após elucidação por parte do médico veterinário dos riscos envolvidos neste procedimento, enquanto outros não possuíam condições económicas para o realizar. Por outro lado, nenhum agente quimioterápico mostrou ser muito efectivo na melhora do Intervalo Livre de Doença (ILD) ou sobrevida além da obtida apenas pela cirurgia (Morris & Dobson, 2007), o que torna a quimioterapia um método ainda pouco estudado e efectivo no tratamento desta patologia. Nenhum estudo foi realizado para avaliar a eficácia da quimioterapia adjuvante em cães e gatos portadores de neoplasias mamárias. O que existe na literatura são vários relatos de casos, examinando vários fármacos. O ponto interessante que aparece ao analisar os estudos efectuados em medicina humana é que, à medida que se direccionaram para os protocolos de poliquimioterapia, as taxas de resposta aumentaram, mas quando se comparam as taxas de sobrevida em tumores mais avançados, as taxas mantiveram-se semelhantes. Em Medicina Veterinária, temos que esperar que os testes clínicos em grande escala possam fornecer mais informação e elucidar qual é a melhor maneira de tratar o tumor da glândula mamária.

Um estudo revelou que os carcinomas são muito agressivos com tendência à recorrência local (Theilen & Madewell, 1987; Misdorp, Romijn & Hart, 1991; Rutteman, Withrow & MacEwen, 2001), o que está de acordo com a percentagem de recidivas apresentada neste estudo (66,6%). No entanto, de ainda maior relevância clínica em gatas as metástases em órgãos distantes poderão ocorrer presentes em mais de 90% dos animais com TM malignos (Slatter, 2009). Este número é ligeiramente superior ao verificado no nosso estudo (61,9%). Ainda em relação às metástases à distância, os resultados são semelhantes aos encontrados em alguns estudos, onde o pulmão é o órgão mais acometido, reforçando a hipótese de que este é o primeiro órgão alvo da metastização à distância por parte das neoplasias mamárias. Esta interpretação está de acordo com a

bibliografia consultada (Misdorp, 2002; Rutteman & Kirpensteijn, 2003; Lana, Rutteman & Withrow, 2007; VSSO, 2008).

Neste estudo verificou-se que a maioria das gatas não sobreviveu até aos 24 meses de vida. Das que não sobreviveram até aos 24 meses, a maioria não resistiram até aos 12 meses, enquanto apenas 14,3% conseguiram sobreviver até aos 24 meses. Por último, apenas 2 gatas sobreviveram por um período superior aos 24 meses, estando inclusive até à data vivas. A maioria dos estudos relata um intervalo de 10 a 12 meses entre a detecção do tumor e o óbito do paciente (McGavin & Zachary, 2002), estando portanto o apurado no nosso estudo de acordo com o previamente descrito.

No que diz respeito à relação entre o grau histológico e a sobrevida aos 24 meses dos TMF malignos apurou-se que metade das neoplasias com grau histológico I apresentava uma sobrevida inferior a 24 meses. No que diz respeito aos TMF malignos correspondentes ao grau histológico II a totalidade exibia uma sobrevida inferior a 24 meses. Por fim, TMF malignos de grau histológico III apresentavam na sua totalidade uma sobrevida inferior a 24 meses. Através do estudo realizado poderemos estimar a probabilidade de um animal sobreviver, através da análise do grau histológico do mesmo. Assim, uma gata com uma neoplasia mamária classificada com grau histológico III, à partida irá viver menos tempo do que uma gata com uma neoplasia mamária com grau inferior a III. Por outro lado, uma gata com um tumor mamário classificada com grau histológico I, provavelmente vai sobreviver durante mais tempo. Estes resultados estão de acordo com o estudo de Misdorp & Weijer (1980) que referiam que o grau histológico estava associado à sobrevivência pós-cirúrgica.

É importante referir que os felinos com neoplasias muito indiferenciadas não atingem os 12 meses de tempo de sobrevida somando que os altos índices mitóticos diminuem a esperança média de vida para 12,4 meses, face aos 22,4 meses observados nos animais com tumores com estes índices baixos (VSSO, 2008), o que corrobora o verificado nesta associação. Segundo o verificado no nosso estudo, podemos salientar que os animais com grau histológico I, têm maior tempo de sobrevida, enquanto que os animais com grau histológico III têm menor tempo de sobrevida. Segundo Karayannopoulou, Kaldrymidou, Constantinidis & Dessiris (2005) a classificação do grau histológico é um bom parâmetro para estratificar os tumores de acordo com sua agressividade biológica. Dessa forma, a utilização desse método de gradação é uma ferramenta útil no diagnóstico de neoplasia mamária de felinos, favorecendo consequentemente o prognóstico de sobrevida dos animais. Em humanos, a combinação do tipo e grau histológicos fornece uma avaliação mais pormenorizada do prognóstico do tumor de mama, quando comparada com a avaliação histopatológica com único meio de diagnóstico. O grau histológico também pode

fornecer informações úteis para prever a resposta à quimioterapia e, portanto, ser um factor preditivo (Ellis, Schmitt & Sastre-Garau, 2003).

Assim, é importante salientar que todos os carcinomas mamários devem ser classificados relativamente ao grau histológico, o que ainda não é prática corrente em Medicina Veterinária, permitindo prever de forma mais específica o comportamento biológico das lesões (Ellis, Schmitt & Sastre-Garau, 2003) e conseqüentemente o tempo de sobrevida.

## **4. Conclusão**

As neoplasias mamárias representam um grande desafio para o médico veterinário, visto que são um problema presente na rotina da clínica veterinária de animais de companhia. Como tal, têm sido objecto de pesquisa por vários autores, de modo a tentar promover o melhor entendimento desta patologia e, concludentemente, o seu controle.

No que diz respeito a este estudo propriamente dito, poderá contribuir para uma melhor compreensão desta doença, tanto por parte dos clínicos como dos proprietários. Da relação obtida entre os resultados deste estudo e os provenientes dos estudos de vários autores, é possível retirar aplicações práticas para a clínica diária, tais como alertar os proprietários para a necessidade de prevenção, diagnóstico e terapêutica precoces de modo a aumentar a qualidade e a esperança de vida dos seus animais e de forma a reduzir os custos. Compete ao médico veterinário informar os proprietários, quanto ao elevado risco da não realização da OVH profiláctica e às desvantagens da contracepção hormonal como factores de risco do aparecimento de TM.

É importante registar que a neoplasia mamária é uma doença cujo diagnóstico e tratamento precoce favorecem muito o prognóstico do animal. Sabe-se que as fêmeas geriátricas e não ovariectomizadas são mais susceptíveis a desenvolver a doença. Logo, a OVH realizada antes do primeiro cio é o procedimento de escolha como forma de prevenção para o aparecimento das neoplasias mamárias, reduzindo bastante a probabilidade do desenvolvimento de tumores da glândula mamária em gatas. Deste modo, é cada vez mais importante realizar campanhas de divulgação acerca desta doença, visando diminuir o quanto possível esta patologia.

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

A correta interpretação do relatório histopatológico e dos factores de prognósticos salientados no mesmo, pelos achados do presente estudo poderá contribuir largamente para

a abordagem a esta patologia. É de salientar ainda que devem ser feitos mais estudos prospectivos no sentido de evoluir cada vez mais na terapia dos animais com TM, ou mesmo dar continuidade ao presente estudo, visto que novas conclusões poderão advir do mesmo.

É importante destacar a importância da realização de rastreios, tal como se faz na medicina humana o que contribui para a detecção precoce das neoplasias mamárias nas gatas.

A difícil recolha de dados, os registos clínicos incompletos e os poucos dados epidemiológicos relativos a este tema, incluem-se nas limitações deste trabalho.

O tamanho da amostra, o estabelecimento de várias associações estatisticamente significativas e a aplicabilidade prática tornaram este trabalho inovador na área.

## Bibliografia

Adams J., Carder PJ., Downey S., Forbes MA., MacLennan K., Allgar V., Kaufman S., Hallam S., Bicknell R., Walker JJ., Cairnduff F., Selby PJ., Perren TJ., Lansdown M., Banks RE. (2000). Vascular endothelial growth factor (VEGF) in breast cancer: comparison of plasma, serum, and tissue VEGF and microvessel density and effects of Tamoxifen. *Cancer Res* 60:2898-2905.

Alberts B., Bray D., Lewis J., Raff M., Watson, J. Cancer. (1994). In: *Molecular Biology of the Cell*. Garland Publication Inc. New York.

Allen, H. L. (1973). *Feline Mammary Hypertrophy*. *Veterinary Pathology*. Volume 10. 501-508.

Amorim F.V., Souza H.J.M., Ferreira A.M.R. & Fonseca A.B.M. (2006). Clinical, cytological and histopathological evaluation of mammary masses in cats from Rio de Janeiro, Brazil. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 8(6):379-388.

Argyle, D. J., Turek, M. M., & McDonald, V. (2008). Canine and feline mammary tumors. In: D. J. Argyle, M. J. Brearley & M. M. Turek (Eds.), *Decision making in small animal oncology*. Iowa: Wiley-Blackwell. 327-335.

Barone, R. (1978). *Anatomie Comparée des Mammifères Domestiques*. 215-224.

Barros, A., Nazário, A. (1994). Fatores de risco para o câncer de mama. In: *Câncer da Mama: Diagnóstico e Tratamento*. Rio de Janeiro - RJ: Editora Medsi.

Benk, V., Souhami, L.; Faria, S. (1994). Complicações mais ligadas à radioterapia. In: *Câncer de mama – Diagnóstico e tratamento*. Rio de Janeiro – RJ, Editora Meosi.

Bergman, P. J. (2007). Mammary gland tumors. In L. A. V. Conference (Ed.), *The Latin American Veterinary Conference, Lima, Perú: LAVT*.

Birchard, S. J.; Sherding, R. G. (1998). Clínica de pequenos animais. In: Stone, E.A. *Neoplasias da glândula mamária*. 1ª ed. São Paulo: Roca. 234.

Bojrab, M. J. (2005). Técnicas atuais em cirurgia de pequenos animais. In: Harvey, J. Glândulas mamárias. 3ª ed. São Paulo: Roca. 425.

Botelho F., Silva C. & Cruz F. (2008). Epidemiologia explicada – O valor de prova ( $p$ ). *Acta Urológica*. 25(3):55-57

Botelho F., Silva C. & Cruz F. (2009). Epidemiologia explicada – Análise de Sobrevivência *Acta Urológica*. 26(4):33-38

Brown PD., Bukholm IK., Nesland JM., Kåresen R., Jacobsen U., Borresen-Dale A-L. (1998). Matrix metalloproteinase inhibitors. E-cadherin and  $\alpha$ -,  $\beta$ -, and  $\gamma$ - Catenin protein expression in relation to metastasis in human breast carcinoma. *Journal Pathol* 185:262-266. *Breast Cancer Res Treat* 52:125-136.

Campos M. L. C., Repetti C. S. F., Hataka, A., Maiante, A. A., Scorsato P. S. (2007). Pesquisa do Linfonodo sentinela (LNS) através da administração de corante azul-de-metileno em cães portadores de neoplasias. *Revista Nosso Clínico*, São Paulo, nº 56. 18-32.

Carla Martins. (2011). Manual de análise de dados quantitativos com recurso ao IMB® SPSS®. Saber decidir, fazer, interpretar e redigir. Psiquilibrios Edições. 1ª ed.

Carlton W. W. & McGavin M. D. (1998). Sistema reprodutor da fêmea. In: Acland, H. M. *Patologia veterinária especial de Thomson*. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed. Cap. 12. 541-572.

Castagnaro M., Casalone C., Bozzetta E., De Maria R., Biolatti B., Caramelli M. (1998a). Tumour grading and the one-year post-surgical prognosis in feline mammary carcinomas. *Journal Comp Pathol*. 119:263-275.

Castagnaro M., Casalone C., Ru G., Nervi GC., Bozzetta E., Caramelli M. (1998). Argyrophilic nucleolar organiser regions (AgNORs) count as indicator of post-surgical prognosis in feline mammary carcinomas. *Res Vet Science* 64:97-100.

Castagnaro M., De Maria R., Bozzeta E., Ru G., Casalone C., Biolatti B., Caramelli M. (1998b). Ki-67 index as indicator of the post-surgical prognosis in feline mammary carcinomas. *Res Vet Science*. 65:223-226.

Castanheira T.L.L., Salgado B.S., Paiva M.B., Machado A.A., Migliolo D.S., Chiva J.T., Melo V.A., Perri S.H.V., Machado G.F. (2010). Neoplasias mamárias em felinos diagnosticados no Serviço de Patologia Veterinária (SPV), UNESP - Araçatuba: estudo retrospectivo. *Veterinária e Zootecnia*. 17(1):134.

Chagas C. (1997). Câncer de mama - Etiologia, Fatores de Risco e História Natural. In: Franco, J. Mastologia - Formação do especialista. 1ª ed. Rio de Janeiro: Atheneu.

Chang C. & Werb Z. (2001). The many faces of metalloproteases: cell growth, invasion, angiogenesis and metastasis. *Trends Cell Biol* 11:S37-43.

Charpin C., Garcia S., Bouvier C., Devictor B., Andrac L., Choux R., Lavaut M. (1997). E-cadherin quantitative immunohistochemical assays in breast carcinomas. *Journal Pathol* 181:294-300.

Cheville, N. F. (1994). Introdução à patologia veterinária. Vol. 1ª ed. Manole. São Paulo. 556.

Cleary, M. P. (2007). Effect of obesity on breast cancer development. In: A. E. ASVCP (Ed.), Proceeding of the ACVP/ASVCP Concurrent Annual Meetings, Savannah, Georgia, USA, 10-14 November. Madison, WI, USA: ACVP e ASVCP.

Costa, M. M. (2010). Estudo epidemiológico e anatomo-patológico de tumores mamários na cadela e na gata. Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária - Universidade Técnica de Lisboa, Faculdade de Medicina Veterinária.

Coussens LM., Fingleton B., Matrisian LM. (2002). Matrix metalloproteinase inhibitors and cancer: Trials and tribulations. *Science* 295:2387-2392.

Dahlberg PS., Jacobson BA., Dahal G., Fink JM., Kratzke RA., Maddaus MA., Ferrin LJ. (2004). ERBB2 amplification in oesophageal adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg* 78:1790-1800.

Daleck C.R., De Nardi A.B. & Rodaski S. (2009). *Oncologia em Cães e Gatos*. São Paulo: Roca. 612.

Dawson B. & Trapp RG. (2003). Análise dos temas de pesquisa sobre sobrevivência. In: Dawson B. & Trapp RG. Bioestatística Básica e Clínica, McGrawHill, Rio de Janeiro, 3ª ed. 187-205.

De Clerck YA., Mercurio AM., Stack MS., Chapman HÁ., Zutter MM., Muschel RJ., Raz A., Matrisian LM., Sloane BF., Noel A., Hendrix MJ., Coussens L., Padarathsingh M. (2004). Proteases, extracellular matrix, and cancer. *Am Journal Pathol* 164:1131-1139.

De Jong JS., Van Diest PJ., Van Der Valk P., Baak JPA. (1998). Expression of growth factors growth-inhibiting factors, and their receptors in invasive breast cancer. II: correlations with proliferation and angiogenesis. *Journal Pathol* 184:53-57.

De Maria R., Olivero M., Lussich S., Nakaichi M., Murata T., Biolatti B., Di Renzo MF. (2005). Spontaneous feline mammary carcinoma is a model of HER2 overexpressing poor prognosis human breast cancer. *Cancer Res* 65:907-912.

Dias Pereira P., Carvalheira J. & Gartner F. (2004). Cell proliferation in feline normal, hyperplastic and neoplastic mammary tissue - an immunohistochemical study. *Vet Journal* 168:180-185.

Dincer Z., Jasani B., Haywood S., Mullins JE., Fuentalba IC. (2001). Metallothionein expression in canine and feline mammary and melanotic tumours. *Journal Comp Pathol* 125:130-136.

Dodge Y. (2003). The Oxford Dictionary of Statistical OUP. Oxford, UK; NY.

Dorn, C. R., Taylor, D. O., Schneider, R., Hibbard, H. H., & Klauber, M. R. (1968). Survey of animal neoplasms in Alameda and Contra Costa Counties, California. II. Cancer morbidity in dogs and cats from Alameda County. *Journal of the National Cancer Institute*. 40:307-318.

Ellis I. O., Schmitt S.J., Sastre-Garau, X., *et al.* (2003). Invasive breast carcinoma. In: Tavassoli, F.A.; Deville, P. (Eds.). Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: IARC Press. 13-59.

Ettinger S. J. & Feldman E.C. (2004). Tratado de Medicina Interna Veterinária. *Doenças do Cão e do Gato*. Vol.1. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 578.

Faleiro Rodrigues C. & Lopes CS. (2004). E-cadherin, CD44 and CD44v6 in squamous intraepithelial lesions and invasive carcinomas of the uterine cervix: an immunohistochemical study. *Pathobiol* 71:329-336.

Faleiro Rodrigues C., Macedo-Pinto I., Pereira D., Ferreira VM., Lopes CS. (2004). Association of E-cadherin and  $\beta$ -catenin immunoexpression with clinicopathologic features in primary ovarian carcinoma. *Hum Pathol* 35:663-669.

Fan T. M. (2007). Feline mammary tumors: current and future therapies. Acedido em 25 de Maio de 2014 em <http://www.ivis.org/proceedings/navc/2007/SAE/277.asp?LA=1>

Fata JE., Werb Z. & Bissel MJ. (2004). Regulation of mammary gland branching morphogenesis by the extracellular matrix and its remodeling anzymes. *Breast Cancer Res* 6:1-11.

Feitosa F. L. F. (2008). Semiologia veterinária a arte do diagnóstico. In: Feitosa, F. L. F. *Semiologia da glândula mamária de éguas, cadelas e gatas*. 2ª ed. São Paulo: Roca. 321.

Filgueira, K. D. (2005). Características histopatológicas de neoplasias mamárias em cadelas. *Ciência Animal*, Vol. 15, nº 2. 119-121.

Fossum T. W. (2008). Cirurgia de pequenos animais. In: Hedlund, C. S. *Cirurgia dos sistemas reprodutivo e genital*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 702.

Fuchs M., Hermannstädter C., Specht K., Knyazev P., Ullrich A., Rosivatz E., Busch R., Hutzler P., Hfler H., Luber B. (2005). Effect of tumor-associated mutant E-cadherin variants with defects in exons 8 or 9 on matrix metalloproteinase 3. *Journal Cell Phys* 202:805-813.

Gamallo C., Palacios J., Suarez A., Pizarro A., Navarro P., Quintanilha M., Canoa. (1993). Correlation of E-cadherin expression with differentiation grade and histological type in breast carcinoma. *Am Journal Pathol* 142:987-993.

Gasparini G., Toi M., Gion M., Verderio P., Dittadi R., Hanatani M., Matsubara I., Vinante O., Bonoldi E., Boracchi P., Gatti C., Suzuki H., Tominaga T. (1997). Prognostic significance of vascular endothelial growth factor protein in node-negative breast carcinoma. *Journal Natl Cancer Inst* 89:139-147.

Gasparini G. (2000). Prognostic value of vascular endothelial growth factor in breast cancer. *The Oncologist* 5 (Suppl 1):37-44.

Geraldes M., Gartner F. & Schmitt F. (2000) Immunohistochemical study of hormonal receptors and cell proliferation in normal canine mammary glands and spontaneous mammary tumours. *Vet Rec*, 146. 14:403-406.

Giannelli G., Falk-Marzillier J., Schiraldi O., Stetler-Stevenson WG., Quaranta V. (1997). Induction of cell migration by matrix metalloprotease-2 cleavage of laminin-5. *Science* 277:225-228.

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.

Green K. T., Franciosi A., Santos M. B. F., Guerios S. D. (2009). Incidência de neoplasia mamária em fêmeas caninas atendidas no Hospital Veterinário da Universidade do Paraná - Curitiba. VI Encontro Internacional de Produção Científica, Centro Universitário de Maringá, Maringá. Acedido em 20 de Maio de 2014 em [http://www.cesumar.br/epcc2009/anais/kerriel\\_thandile\\_green.pdf](http://www.cesumar.br/epcc2009/anais/kerriel_thandile_green.pdf).

Hahn K. A., Bravo L. & Avenell J. S. (1994). Feline breast carcinoma as a pathologic and therapeutic model for human breast cancer. *In Vivo (Athens, Greece)*, 8:825-828.

Harvey J. (1996). Glândulas mamárias. In: Bojrar M. J., Técnicas atuais em cirurgia de pequenos animais, 3ª ed. São Paulo: Roca. 35:425-429.

Hayden D. W., Barnes D. M. & Johnson K. H. (1989). Morphologic changes in the mammary gland of megestrol acetate-treated and untreated cats: a retrospective study. *Veterinary Pathology*, 26:104-113.

Hayes H. M., Milne K. L. & Mandell C. P. (1981). Epidemiological features of feline mammary carcinoma. *Veterinary Record*, 108:476-479.

Hayes A.A. & Mooney S. (1985). Feline mammary tumors. *Vet. Clin. North Am., Small Anim. Pract.* 15:513-520.

Hellmén E., Bergstrom R., Holmberg L., Spangberg I.B., Hansson K. & Lindgren A. (1993). Prognostic factors in canine mammary tumors: A multivariate study of 202 consecutive cases. *Vet. Pathol.* 30:20-27.

Henrik V. E. (2010). Tumors of the mammary glands. In: J. M. Dobson & B. D. X. Lascelles (Eds.), *BSAVA manual of canine and feline oncology*, 3<sup>a</sup> ed. 237-248.

Henry C. J. (2010). Mammary tumors. In: C. J. Henry & M. L. Higginbotham (Eds.), *Cancer management in small animal practice*. Saint Louis: Saunders Elsevier. 275-282.

Hidalgo M. & Eckhardt SG. (2001). Development of matrix metalloproteinase inhibitors in cancer therapy. *Journal Natl Cancer Inst* 93:178-193.

James G. Cunningham & Bradley G. Klein. (2008). *Tratado de fisiologia veterinária*. 4<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro, Elsevier.

Johnston S. D., Kustritz M. V. R. & Olson P. N. S. (2001). Disorders of the mammary glands of the queen. In: Johnston S. D., Kustritz M. V. R. & Olson P. N. S. *Canine and feline theriogenol.*, Philadelphia: W.B. Saunders. 474-485.

Jones TC., Hunt RD. & King NW. (1997). In: *Veterinary Pathology*, 6<sup>a</sup> ed, Williams & Wilkins, Philadelphia. 1191-1200.

Karayannopoulou M., Kaldrymidou E., Constantinidis TC. & Dessiris A. (2005). Histological grading and prognosis in dogs with mammary carcinomas: application of a human grading method. *Journal Comp. Pathol.* 133(4):246-52.

Klein M. K. (2007). Tumors of the female reproductive system. In: S. J. Withrow & D. M. Vail (Eds.), *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*, 4<sup>a</sup> ed. St. Louis: Saunders Elsevier. 610-618.

Kleiner DE. & Stetler-Stevenson WG. (1999). Matrix metalloproteinases and metastasis. *Cancer Chemother Pharmacol.* 43:42-51.

Konecny GE., Meng YG., Untch M., Wang H-J., Bauerfind I., Epstein M., Stieber P., Vernes J-M., Gutierrez J., Hong K., Beryt M., Hepp H., Slamon DJ., Pegram MD. (2004). Association between HER-2/neu and vascular endothelial growth factor expression predicts clinical outcome in primary breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 10:1706-1716.

Kowalshi PJ., Rubin MA. & Kleer CG. (2003). E-cadherin expression in primary carcinomas of the breast and its distant metastases. *Breast Cancer Res* 5:217-222.

Kuru B., Camlibel M., Gulcelik MA. & Alagol H. (2003). Prognostic factors affecting survival and disease-free survival in lymph node-negative breast carcinomas. *Journal Surg Oncol* 83:167-172.

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*, 4<sup>a</sup> ed. St. Louis: Saunders Elsevier. 619-636.

Leite M. (1999). Tratamento do câncer de mama – radioterapia. In: *Mastologia: Aspectos multidisciplinares*. Belo Horizonte – MG: Editora medsi.

Leppä S., Saarto T., Vehmanen L., Blomqvist C. & Elomaa I. (2004). A high serum matrix metalloproteinase-2 level is associated with an adverse prognosis in node-positive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 10:1057-1063.

Loo WTY., Cheung MNB. & Chow LWC. (2004). Production of matrix metalloproteinases in specific subpopulations of human-patient breast cancer invading in three dimensional culture system. *Life Sciences* 76:743-752.

Lorimier L. P. (2007). 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., Harvey H. J., Patnaik A. K., Mooney S. & Passe S. (1984). Prognostic factors for feline mammary tumors. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 185:201-204.
- MacEwen E. G. (1990). Spontaneous tumors in dogs and cats: models for the study of cancer biology and treatment. *Cancer Metastasis Reviews*. 9:125-136.
- Magalhães M., Oliveira F.S., Hakata A., *et al.* (2009). Neoplasmas mamários em gatas - revisão de literatura. *Rev. Clin. Vet.*, Vol. 79. 48-52.
- Mann P. S. (2006). Introdução à estatística. 5ª ed. Trad. Eduardo Benedito Curtolo e Teresa Cristina Padilha de Souza: Rio de Janeiro: LTC.
- Marques FR., Fonsechi-Carvasan GA., De Angelo Andrade LAL., Bottcher-Luiz F. (2004). Immunohistochemical patterns for  $\alpha$ - and  $\beta$ -catenin, E- and N-cadherin expression in ovarian epithelial tumors. *Gynecol Oncol* 94:16-24.
- Martín de las Mulas J., Ordás J., Millán Y., Fernández-Soria V. & Ramon y Cajal S. (2003). Oncogene HER-2 in canine mammary gland carcinomas. *Breast Cancer Res Treat* 80:363-367.
- McGavin M.D. & Zachary J.F. (2002). Pathologic Basis of Veterinary Disease. 4ª ed. China: Mosby Elsevier. 1309-1310.
- McNeill C. J., Sorenmo K. U., Shofer F. S., Gibeon L., Durham A. C., Barber L. G., Overley B. (2009). Evaluation of adjuvant doxorubicin-based chemotherapy for the treatment of feline mammary carcinoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine/American College of Veterinary Internal Medicine*. 23:123-129.
- Medi M., Sevelde P., Czerwenka K., Dobianer K., Hanak H., Hruza C., Klein M., Leodolter S., Mullauer-Ertl S., Rosen A., Salzer H., Vava N., Spona J. (1995). ADN amplification of HER-2/*neu* and INT-2 oncogenes in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 59:321-326.
- Ménard S., Tagliabue E., Campiglio M., Pupa SM. (2000). Role of HER2 gene overexpression in breast carcinoma. *Journal Cell Physiol* 182:150-162.

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

Millanta F., Lazzeri G., Vannozzi I., Viacava P. & Poli A. (2002). Correlation of vascular endothelial growth factor expression to overall survival in feline invasive mammary carcinomas. *Veterinary Pathology Online*. 39:690-696.

Minovich F.G., Paludi A.E., Rossano M.J. (2002). Libro de Medicina Felina Práctica. Vol. 1, 1ª ed. Paris: Aniwa Publishing. 250-252.

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. 2ª ed., Vol. 7. 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. & Hart A.A.M. (1976). Prognostic factors in canine mammary cancer. *J. Natl Cancer Inst*. 56:779-786.

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

Misdorp W. & Weijer K. (1980). Feline mammary carcinoma. *Am. Journal Pathol*. 98:573-576.

Misdorp W. (2002). Tumors of the Mammary Gland. In: D.J. Meuten (Eds), *Tumors in Domestic Animals*, 4ª ed. Iowa: Iowa State Press. 575-606.

Miyata Y., Kanda S., Nomata K., Hayashida Y., Kanetake H. (2004). Expression of metalloproteinase-2, metalloproteinase-9, and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in transitional cell carcinoma of upper urinary tract: correlation with tumor stage and survival. *Urology* 63:602-608.

Miziara M. (1997). Radioterapia no câncer de mama. In: Franco, J. Mastologia - Formação do especialista. 1ª ed. Rio de Janeiro: Atheneu.

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: 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. Sydney, Australia: World Small Animal Veterinary Association.

Morrison W.B. (1998). Cancers in dogs and cats. Medical and surgical management. Philadelphia: Williams & Wilkins. 785.

Morrison W. B. (2007). Non-cytotoxic drugs in cancer treatment. In: N. A. V. Conference (Ed.), North American Veterinary Conference: Small Animal and Exotics Section, Orlando, Florida, USA. Orlando, Florida, USA: North American Veterinary Conference.

Morris J. & Dobson J. (2001). Mammary gland. In J. Morris & J. Dobson (Eds.), Small animal oncology. Oxford: Blackwell Science Ltd. 184-191.

Morris J. & Dobson J. (2007). Oncologia em pequenos animais. In: Morris J. & Dobson J. Glândula mamária. 1ª ed. São Paulo: Roca. 185.

Moulthon JE. (1990) Tumors of the Mammary Gland. In: Moulton JE (ed): Tumors in Domestic Animals. 3ª ed. University of California Press. 518-550.

Moulton J. E. (2002) Tumors in domestic animals. Tumors of the skin and soft tissues, Iowa State Press. 46-166.

Nakamura Y., Yasuoka H., Tsujimoto M., Yang Q., Imabun S., Nakahara M., Nakao K., Nakamura M., Mori I., Kakudo K. (2003). Flt-4 positive vessel density correlates with vascular endothelial growth factor-D expression, nodal status, and prognosis in breast cancer. *Clin Cancer Res* 9:5313-5317.

Nakopoulou L., Stefanaki K., Panayotopoulou E., Giannopoulou I., Athanassiadou P., Gakiopoulou-Givalou H., Louvrou A. (2002). Expression of the vascular endothelial growth factor receptor-2/Flk-1 in breast carcinomas: correlation with proliferation. *Hum Pathol* 33:863-870.

Nelson R. W. & Couto C. G. (2006). Medicina interna de pequenos animais. In: Johnson C. A. Distúrbios do sistema reprodutivo. 3ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 811.

Novellas R., Ruiz de Gopegui R., Dominguez E., García A., Solanas L., Puig J., *et al.* (2007). Characterization of canine mammary tumours using B-mode, colour and pulsed doppler ultrasonography. In: E. A. V. D. Imaging (Ed.), European Association of Veterinary Diagnostic Imaging Annual Meeting, Porto Carras, Chalkidiki, Greece. Porto Carras, Chalkidiki, Greece: European Association of Veterinary Diagnostic Imaging.

Nunes F.C., Sprandel L.; Silva C.C., Scopel D.; Fortes TP, Silva F. (2001). Utilização da Carboplatina no Tratamento de Carcinoma Cribiforme Mamário Felino - Relato de Caso. Pelotas, RS.

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

O'keefe D. A. (1997). Tumores do sistema genital masculino e feminino. In: Ettinger S. J. & Feldman E. C. Tratado de medicina interna veterinária: doenças do cão e do gato. 4ª ed. São Paulo: Manole. Vol. 2. 131:2344-50.

Oliveira Filho J. C., Kommers G. D., Masuda E. K., Marques B. M. F. P. P., Figuera R. A., Irigoyen L. F., Barros C. S. L. (2010). Estudo retrospectivo de 1.647 tumores mamários em cães. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. Vol. 30, nº 2. 177-185.

Overley B., Shofer F.S., Goldschmidt M.H., *et al* (2005). Association between ovariectomy and feline mammary carcinoma, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19:560–563.

Owen L. (1980). *Classification of tumors in domestic animals*, Geneva: World Health Organization. Republic: WSAVA.

Pang L. Y. & Argyle D. J. (2009). Using naturally occurring tumours in dogs and cats to study telomerase and cancer stem cell biology. *Biochim. Biophys. Acta*. Vol. 1792, nº 4. 380-391.

Paoloni M. C & Khanna C. (2007). Comparative oncology today. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* Vol. 37, nº 6. 1023-1032.

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.

Petersen OW., Nielsen HL., Gudjonsson T., Villadsen R., Ronnov-Jessen L., Bissell MJ. (2001). The plasticity of human breast carcinoma cells is more than epithelial to mesenchymal conversion. *Breast Cancer Res* 3:213-217.

Preziosi R., *et al.* (1995). Detection of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in canine and feline mammary tumors. *Journal of Comparative Pathology*. Vol. 113. 301-313.

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

Rangel M. M. M., Fernandes N. C. A., Nagamine M. K., Fukumasu H., Oliveira K. D., Lowe R., Mir L. M., Sinhorini I. L., Dagli M. L. Z. (2008). Eletroquimioterapia: uma nova promessa para o tratamento de cânceres em animais. *Revista Clínica Veterinária*, São Paulo, nº 75. 30-36.

Rasotto R., Caliarì D., Castagnaro M., Zanetti R. & Zappulli V. (2011). Na Immunohistochemical study of HER-2 expression in feline mammary tumours. *Journal of Comparative Pathology*. 144:170-179.

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. Australia: World Small Animal Veterinary Association.

Rebasa P. (2005). Basic concepts in survival analysis. *Cir. Esp.* 78:222-30.

Reis-Filho JS., Milanezi F., Carvalho S., Simpson PT., Steele D., Savage K., Lambros MBK., Pereira EM., Nesland JM., Lakhani SR., Schmitt FC. (2005). Metaplastic breast carcinomas exhibit EGFR, but not HER2, gene amplification and overexpression: immunohistochemical and chromogenic in situ hybridization analysis. *Breast Cancer Res* 7:10281-1035.

Restucci B., Papparella S., De Vico G., Maiolino P. (1997). E-cadherin expression in normal and neoplastic canine mammary gland. *Journal Comp Pathol* 116:191-202.

Rodaski S. & Nardi A. B. (2008). *Quimioterapia antineoplásica em cães e gatos*. 3ª ed. São Paulo: Medvet Livros. 305.

Rodaski S. & Pierkarz C. H. (2009). Epidemiologia e etiologia do câncer. In: Daleck C. R., De Nardi A. B. & Rodaski S. *Oncologia em cães e gatos*. São Paulo: Roca. 1-22.

Roetger A., Merschiann A., Dittmar T., Jackisch C., Barnekow A., Brandt B. (1998). Selection of potentially metastatic subpopulations expressing c-erbB-2 from breast cancer tissue by use of an extravasation model. *Am Journal Pathol* 153:1797-1806.

Ross JL. & Walker RA. (2003). Control of matrix metalloproteinase activity in cancer. *Journal Pathol* 183:377-379.

Russo J. & Russo I. (1987). The mammary gland development, regulation and function. *New York Plenum Publishing*. Development of the Human Mammary Gland: 67-93.

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

Rutteman GR. & Misdorp W. (1993). Hormonal background of canine and feline mammary tumours. *Journal Reprod Fertil Suppl.* 47:483-7.

Rutteman GR., Withrow SJ. & MacEwen EG. (2001) Tumours of the Mammary Gland. In: Withrow SJ. & MacEwen EG (eds): *Small Animal Clinical Oncology*. 3ª ed. W. B. Saunders Company. 455-477.

Schwarze E. & Schroder L. (1972). *Compêndio de anatomia veterinária*. Zaragoza: Acribia, Vol. 4.

Seixas F., Palmeira C., Pires M.A., *et al.* (2001). Grade is na independent prognostic factor for feline mammary carcinomas: A clinicopathological and survival analysis. *Vet. Journal*. Vol. 187, nº1. 65-71.

Selmi A. L., De Nardi A. B., Daleck C. R., Laufer Amorim R., Rodaski S., Hauer Piekarcz C., *et al.* (2007a). Caspase-3 expression at mammary neoplasia of dogs. In: J. Maddison & D. Church (Eds.), *Proceedings of the World Small Animal Veterinary Association*, Sidney, *Australia*, 2007. Australia: World Small Animal Veterinary Association.

Silva A.E., Serakides R. & Cassali G.D. (2004). Carcinogênese hormonal e neoplasias hormônio-dependentes. *Ciênc. Rural*. Vol. 34, nº2. 625-633.

Silva AS. & Gatenby RA. (2010) A theoretical quantitative model for evolution of câncer chemotherapy resistance. *Biol Direct*, 5:25.

Silva T.F.P. (2003). Comportamento sexual de gatas domésticas mantidas sem cópula em clima equatorial semiúmido. Fortaleza, CE. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Estadual do Ceará.

Skorupski KA., Overley B., Shofer FS., Goldschmidt MH., Miller CA., Sorenmo KU. (2005). Clinical characteristics of mammary carcinoma in male cats. *Journal Vet Intern Med* 19:52-55.

Slatter, D. (2009). *Manual de cirurgia de pequenos animais*. 3ª ed. São Paulo: Manole. 2v.

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. Meyer (Eds.), *Canine and Feline Cytology: A Color Atlas and Interpretation Guide*. 2ª ed. Missouri, UK: Saunders Elsevier. 274-282.

Sorenmo KU., Rasotto R., Zappulli V. & Goldschmidt MH. (2011) Development, anatomy, histology, lymphatic drainage, clinical features, and cell differentiation markers of canine mammary gland neoplasms. *Vet Pathol*. 48(1):85-97.

Sorenmo K. U., Worley D. R. & Goldschmidt M. H. (2013). Tumors of the mammary gland. In: S.J. Withrow & E.G. MacEwen (Eds.), *Small animal clinical oncology*. 5ª ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. 538-556.

Sottile J. (2004). Regulation of angiogenesis by extracellular matrix. *Biochimica et Biophysica Acta* 1654:13-22.

Spader M.B. (2009). Estudo epidemiológico, classificação histológica e fatores prognósticos pela técnica de quantificação das AgNORs em tumores mamários felinos. Pelotas, RS. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Programa de Pós-Graduação em Veterinária, Universidade Federal de Pelotas.

Stephens FO. (1997). Breast cancer: aetiological factors and associations (a possible protective role of phytoestrogens). *Aust NZ Journal Surg* 67:755-760.

Sternlicht MD. & Werb Z. (2001). How matrix metalloproteinases regulate cell behaviour. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 17:463-516.

Straw R. C. (2005). Treatment of mammary gland tumors and perianal 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*.

Tanabe S., Nakadai T., Furuoka H., Oomachi T., Kobayashi Y., Omata Y., Koyama T., Hondo E., Uzuka Y., Sarashina T., Ducusin RJT., Shida T., Dorf ME. (2002). Expression of mRNA of chemokine receptor CXCR4 in feline mammary adenocarcinoma. *Vet. Record* 151:729-733.

Theilen G.H. & Madewell B.R. (1987). Clinical applications of cancer chemotherapy. In: Theilen G.H. & Madewell B.R. (Eds), *Veterinary Cancer Medicine*, 2ª ed., Lea & Fe-biger, Philadelphia. 183-196.

Thomson R. G. (1990). Neoplasia e dermatose solar: Patologia veterinária especial. São Paulo: Manole LTDA.

Thuróczy J., *et al.* (2007). Immunohistochemical detection of progesterone and celular proliferation in canine mammary tumours. *Journal Comparative Pathology*. Vol. 137. 122-129.

Travassos F. A. G. S. (2004). Lesões mamárias felinas. Contributo para sua caracterização biopatológica. Tese - Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro.

Tse GMH., Lui PCW., Soon Lee C., Lung FYL., Scolyer RA., Law BKB., Lau T-S., Karim R., Putti TC. (2004). Stromal expression of Vascular endothelial growth factor correlates with grade and microvessel density in mammary phyllodes tumors: a multicentric study of 185 cases. *Hum Pathol* 35:1053-1057.

Valente G., Mamo C., Bena A., Prudente E., Cavaliere C., Kerim S., Nicotra G., Comino A., Palestro G., Isidoro C., Beatrice F. (2006). Prognostic significance of microvessel density and vascular endothelial growth factor expression in sinonasal carcinomas. *Hum Pathol*, 37:391-400.

Van de Vijver MJ., He YD., Van't Veer LJ., Dai H., Hart AAM., Voskuil DW., Schreiber GJ., Peterse JL., Roberts C., Marton MJ., Parrish M., Atsma D., Witteveen A., Glas A., Delahaye L., Van der Velde T., Bartelink H., Rodenhuis S., Rutgers ET., Friend SH., Bernards R. (2002). A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 347:1999-2009.

Visse R. & Nagase H. (2003). Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function and biochemistry. *Circ Res* 92:827-839.

Viste J. R., Myers S. L. Singh B. & Simko E. (2002). Feline mammary adenocarcinoma: tumor size as a prognostic indicator. *The Canadian Veterinary Journal*. 43:33.

VSSO (2008). Veterinary Society of Surgical Oncology: Feline mammary tumors. Acedido em 22 de Maio de 2014 em [http://www.vssso.org/Mammary\\_Tumors\\_-\\_Feline.html](http://www.vssso.org/Mammary_Tumors_-_Feline.html).

Vu TH. & Werb Z. (2000). Matrix metalloproteinases: effectors of development and normal physiology. *Genes Dev* 14:2123-2133.

Weidner N., Folkman J., Pozza F., Bevilacqua P., Allred EN., Moore DH., Meli S., Gasparini G. (1992). Tumor angiogenesis: a new significant and independent prognostic indicator in early-stage breast carcinoma. *Journal Natl Cancer Inst* 84:1875-1886.

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. *Journal of the National Cancer Institute*. 49:1697-1704.

Wolf K., Mazo I., Leung H., Engelke K., Von Andrian UH., Deryugina EI., Strongin AY., Bocker E-B., Friedl P. (2003). Compensation mechanism in tumor cell migration: mesenchymal-ameboid transition after blocking of pericellular proteolysis. *Journal Cell Biol*. 160:267-277.

Yoshida R., Kimura N., Harada Y. & Ohuchi N. (2001). Loss of E-cadherin expression in breast cancer. *Int Journal Oncol*. 18:513-520.

Zhang J. & Hayek M. G. (2006). Antioxidant regulation of tumor growth. In: N. A. V. Conference (Ed.), North American Veterinary Conference: Small Animal and Exotics Section, Orlando, Florida, USA. Orlando, USA: NAVC.

Zuccari D., Terzian A. C., Castro R., Frade C., Tajara E., Pivaro L., *et al.* (2007). The caveolin-1 expression in canine mammary cancer. In: J. Maddison & D. Church (Eds.), Proceedings of the World Small Animal Veterinary Association, Sydney, Australia, 2007. Australia: World Small Animal Veterinary Association.

# Apêndice I

Número de caso	Idade(m)	Idade(a)	Não - 1				Queixa principal nódulo?	Sintomas específicos	Quais sintomas?	Neoplasias mamárias anteriores
			Sim - 2 Gest.	Não - 1 Sim - 2	Não - 1 Sim - 2	Não - 1 Sim - 2				
FM1	120	10.0	SE	SE	2	1	2	1	NA	1
FM4	132	11.0	SE	SE	1	NA	2	1	NA	1
FM6	72	6.0	SE	SE	1	NA	2	1	NA	1
FM7	120	10.0	SE	SE	2	1	2	1	NA	2
FM11	120	10.0	SE	SE	1	NA	2	1	NA	1
FM12	120	10.0	SE	SE	1	NA	2	1	NA	1
FM14	144	12.0	SE	SE	2	1	2	1	NA	1
FM15	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM16	84	7.0	SE	SE	SE	SE	2	1	NA	SE
FM20	144	12.0	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM21	144	12.0	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM22	108	9.0	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM23	132	11.0	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM24	144	12.0	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM26	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM27	144	12.0	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM29	144	12.0	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM30	120	10.0	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM31	84	7.0	SE	SE	2	SE	SE	SE	SE	SE
FM32	96	8.0	SE	SE	1	NA	SE	SE	SE	SE
FM34	156	13.0	SE	SE	2	SE	SE	SE	SE	SE
FM36	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM39	72	6.0	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM40	84	7.0	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM41	168	14.0	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM42	120	10.0	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM45	108	9.0	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM46	132	11.0	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM47	108	9.0	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM49	120	10.0	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM50	132	11.0	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM52	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM54	120	10.0	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM55	120	10.0	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM56	108	9.0	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM57	96	8.0	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM58	84	7.0	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM59	120	10.0	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM60	132	11.0	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM61	144	12.0	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM62	156	13.0	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM63	72	6.0	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM64	72	6.0	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM70	108	9.0	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM72	192	16.0	SE	2	1	NA	2	1	NA	2
FM74	132	11.0	SE	2	1	NA	2	1	NA	1
FM75	180	15.0	SE	2	1	NA	2	1	NA	1
FM76	72	6.0	SE	2	1	NA	2	1	NA	1
FM77	120	10.0	SE	2	1	NA	2	1	NA	1
FM78	72	6.0	SE	2	1	NA	2	1	NA	1
FM79	120	10.0	SE	2	2	1	2	1	NA	2
FM82	84	7.0	SE	2	1	NA	2	1	NA	1
FM83	108	9.0	SE	2	1	NA	2	1	NA	1
FM84	120	10.0	SE	2	2	1	2	1	NA	2
FM85	144	12.0	SE	2	2	1	2	1	NA	1
FM86	120	10.0	SE	2	1	NA	2	1	NA	1

Número de caso	Idioma	Tipo histológico	Diâmetro (cm)	Maior diâmetro	Localização	Nódulo 1		Nódulo 2		Nódulo 3		Nódulo 4		Nódulo 5		Diferenciação
						Peri 1	Intra 1	Peri 2	Intra 2	Peri 3	Intra 3	Peri 4	Intra 4	Peri 5	Intra 5	
FM1	07513/B	Carcinoma tubulopapilar	3,5 x 2,2 x 2	3,5	M1+M2 drt.	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	II
FM2	111913/B	Carcinoma tubulopapilar	4,3 x 2,4 x 1,7	3,2	M1+M2 eq. M2 drt.	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	II
FM3	19717/B	Carcinoma tubulopapilar	2,0 x 0,5 x 3,5	3,5	M1+M2 drt.	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	II
FM4	4512 A	Carcinoma sólido	3,2 x 2,2	3	Mitótica drt.	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	II
FM5	4512 B	Carcinoma tubulopapilar	4 x 3,5 x 3	4	Mitótica eq.	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	II
FM6	4611	Carcinoma sólido	2 x 1	2	M1 tenac. +M2 abl. eq.	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	II
FM7	9111	Carcinoma complexo	4 x 4 x 2	4	M eq. (margem M drt. (estroma))	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	II
FM8	3351/3	Carcinoma tubulopapilar	4,5 x 2,2 x 1,5	4,5	4 Mamílias	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	II
FM9	3371/3	Carcinoma tubulopapilar	3,2 x 2,0 x 1,5	3	2 Mamílias	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	II
FM10	653/13	Carcinoma sólido	4 x 3 x 1,7	4	M1+M2 eq.	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	II
FM11	653/13	Carcinoma sólido	4 x 3 x 1,7	4	M1+M2 eq.	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	II
FM12	653/13	Carcinoma sólido	1,5 x 1 x 0,5	1,5	4 Mamílias	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	II
FM13	1912	Tumor misto maligno da glândula mamária	2,2 x 2 x 1	2	1 Mamilo	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	II
FM14	4172	Carcinoma sólido	2,5 x 2,5 x 1,5	2,5	2 Mamílias	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	II
FM15	6871/2	Carcinoma tubulopapilar	3 x 2,5 x 1	3	2 Mamílias	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	II
FM16	6871/2	Carcinoma tubulopapilar	3 x 2,5 x 1	3	2 Mamílias	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	II
FM17	4681/2	Carcinoma sólido	4 x 4 x 3	4	2 Mamílias	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	II
FM18	4681/2	Carcinoma sólido	4 x 4 x 3	4	2 Mamílias	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	II
FM19	1531/2	Carcinoma tubulopapilar	6 x 3,5 x 0,8	6	3 Mamílias	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	II
FM20	1801/2	Carcinoma sólido	1 x 1 x 0,5	1	4 Mamílias eq.	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	II
FM21	2401/2	Carcinoma sólido	1 x 0,7 x 0,5	1	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	II
FM22	20112.1	Carcinoma tubulopapilar	2 x 1,5 x 0,7	2	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	II
FM23	1551/1	Carcinoma tubulopapilar	2 x 0,7 x 1	2	4 Mamílias	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	II
FM24	1551/1	Carcinoma tubulopapilar	3,5 x 2,2 x 1,5	3,5	2 Mamílias	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	II
FM25	1911/1	Carcinoma tubulopapilar	2 x 2 x 1,5	2	2 Mamílias	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	II
FM26	1911/1	Carcinoma tubulopapilar	2 x 2 x 1,5	2	2 Mamílias	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	II
FM27	2321/1	Carcinoma sólido	2	2	2 Mamílias	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	II
FM28	2321/1	Carcinoma sólido	0,5	0,5	4 Mamílias	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	II
FM29	4910	Carcinoma tubulopapilar	2 x 1 x 0,5	2	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	II
FM30	1447/0	Carcinoma tubulopapilar	2 x 1 x 0,5	2	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	II
FM31	1951/0	Carcinoma tubulopapilar	3,5 x 3 x 3	3,5	2 Mamílias	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	II
FM32	651/3	Carcinoma sólido	4 x 4 x 2	4	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	II
FM33	651/3	Carcinoma sólido	5 x 4 x 0,5	5	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	II
FM34	691/3	Carcinoma complexo	1,5 x 2	2	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	II
FM35	1431/3	Carcinoma tubulopapilar	0,5	0,5	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	II
FM36	1561/3	Carcinoma sólido	3 x 2,5 x 1	3	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	II
FM37	1641/3	Carcinoma sólido	0,6	0,6	Eq.	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	II
FM38	1731/3	Carcinoma sólido	0,4	0,4	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	II
FM39	1731/3	Carcinoma sólido	3,6 x 2 x 2	3,6	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	II
FM40	151/09	Carcinoma tubulopapilar	3 x 2,5 x 2	3	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	II
FM41	151/09	Carcinoma tubulopapilar	3 x 2,5 x 2	3	1 Mamilo	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	II
FM42	2021/09	Carcinoma sólido	2,5 x 2,5 x 1,5	2,5	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	II
FM43	72111.1	Carcinoma tubulopapilar	2 x 0,9 x 1	2	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	II
FM44	0291/4	Carcinoma sólido	3,8 x 3,5 x 3	3,8	M2 Inguinal	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	II
FM45	110052/4	Carcinoma tubulopapilar	1,2	1,2	1 Mamilo	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	II
FM46	0291/4	Carcinoma sólido	4 x 3 x 3	4	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	II
FM47	041103/3	Carcinoma tubulopapilar	3,5 x 3 x 2	3,5	1 Mamilo	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	II
FM48	041103/3	Carcinoma tubulopapilar	2 x 2 x 1	2	M3+M4 Inq.	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	II
FM49	8721/09	Tumor misto maligno da glândula mamária	2,5 x 1,5 x 1	2,5	M1	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	II
FM50	1051/04	Carcinoma sólido	5 x 4 x 0,5	5	M1+M2	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	II
FM51	038772/2	Tumor misto maligno da glândula mamária	1,5 x 1,5 x 1	1,5	M1+M2	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	II
FM52	06571/3	Carcinoma tubulopapilar	3,5 x 2,4	3,5	M1+M2 drt.	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	II
FM53	06571/3	Carcinoma tubulopapilar	2 x 0,9 x 3,5	3,5	M1+M2 drt.	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	II
FM54	06571/3	Carcinoma tubulopapilar	2 x 0,9 x 3,5	3,5	M1+M2 drt.	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	II
FM55	06571/3	Carcinoma tubulopapilar	3 x 2,5 x 2	3	M2 drt.	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	II



Número de caso	Fecha de inicio	Evaluación 4		Evaluación 3		Evaluación 2		Evaluación 1		Síntomas	Quimioterapia	Intervalo entre sesiones (d)
		Período 3	Período 4	Período 3	Período 4	Período 3	Período 4	Período 3	Período 4			
		Sim 1	Sim 2	Sim 1	Sim 2	Sim 1	Sim 2	Sim 1	Sim 2			
		Sobrevivencia 24 meses	Tempo de supervivencia (m)	Resistencia (d) (m)	Mejor distancia	Localización	Localización	Localización	Localización	Síntomas	Quimioterapia	Intervalo entre sesiones (d)
FM1	91821184	1	2	1	2	Pulmón	Pulmón	Disnea/Cansancio	SE	1	NA	NA
FM2	912538809	1	2	0,25	2	Pulmón	Pulmón	Disnea/Cansancio/Anorexia/Nódulos	SE	1	NA	NA
FM3	912538809	1	4	1	2	NA	NA	NA	SE	2	3	NA
FM4	918948857	1	12	2	8	NA	NA	NA	SE	1	NA	NA
FM5	917261729	1	5	2	2,25	Metástasis ganglionares	Metástasis ganglionares	SE	SE	1	NA	SE
FM6	917261729	1	5	2	2,25	Metástasis ganglionares	Metástasis ganglionares	SE	SE	1	NA	SE
FM7	919313384	1	1	2	0,5	Pulmón	Pulmón	Cansancio/Disnea mixta c/ refuerzo abdo	SE	1	NA	SE
FM8	919313384	1	1	2	0,5	Pulmón	Pulmón	Disnea/Cansancio/Abatimiento de sons respiratórios	SE	1	NA	SE
FM9	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM10	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM11	214536115	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM12	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM13	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM14	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM15	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM16	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM17	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM18	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM19	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM20	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM21	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM22	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM23	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM24	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM25	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM26	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM27	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM28	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM29	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM30	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM31	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM32	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM33	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM34	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM35	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM36	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM37	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM38	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM39	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM40	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM41	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM42	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM43	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM44	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM45	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM46	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM47	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM48	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM49	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM50	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM51	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM52	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM53	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM54	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM55	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM56	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM57	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM58	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM59	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM60	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM61	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM62	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM63	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM64	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM65	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM66	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM67	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM68	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM69	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM70	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM71	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM72	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM73	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM74	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM75	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM76	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM77	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM78	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM79	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM80	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM81	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM82	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM83	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM84	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM85	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM86	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM87	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM88	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM89	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM90	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM91	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM92	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM93	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM94	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM95	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM96	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM97	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM98	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM99	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE
FM100	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE

## **Apêndice II**

Variáveis clínico-patológicas	Percentagem de casos (%)
<b>Realização de OVH (n = 22)</b>	
Sim	63,3%
Não	36,4%
<b>Utilização de anovulatórios (n = 12)</b>	
Sim	100%
Não	0%
<b>Estímulo iatrotópico. Nódulo? (n = 20)</b>	
Sim	100%
Não	0%
<b>Sintomas específicos de TM (n = 20)</b>	
Sim	0%
Não	100%
<b>Neoplasias mamárias anteriores (n = 19)</b>	
Sim	21%
Não	79%
<b>Tamanho (n = 56)</b>	
< 1 cm	7,1%
1-3 cm	41,1%
> 3 cm	51,8%
<b>Ulceração (n = 56)</b>	
Sim	25%
Não	75%
<b>Capacidade invasiva (n = 56)</b>	
Expansivo	14,3%
Invasivo ultrapassa a cápsula	35,7%
Invasão vascular	50%
<b>Necrose (n = 56)</b>	
Sim	73,2%
Não	26,8%
<b>Ocorrência de metástases nos GL (n = 27)</b>	
Sim	66,7%
Não	33,3%
<b>Grau histológico (n = 56)</b>	
I	19,6%
II	55,4%
III	25%
<b>Ocorrência de metástases à distância (n = 21)</b>	
Sim	61,9%
Não	38,1%
<b>Sobrevida aos 24 meses (n = 21)</b>	
Sim	9,5%
Não	90,5%
<b>Tempo de sobrevida (n = 21)</b>	
<= 12 meses	76,2%
<= 24 meses	14,3%
> 24 meses	9,5%
<b>Recidivas (n = 14)</b>	
Sim	66,6%
Não	33,4%
<b>Realização de quimioterapia (n = 21)</b>	
Sim	14,3%
Não	85,7%

Legenda: n = N<sup>o</sup> de gatas.