

JOÃO MIGUEL SINEIRO ROSA NEVES

**NEOPLASIAS MAMÁRIAS EM CADELAS:
ESTUDO DESCRITIVO DE 29 CASOS CLÍNICOS**

Orientadora: Prof. Doutora Joana de Oliveira

Coorientadora: Prof. Doutora Ana Rita Serras

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2018

JOÃO MIGUEL SINEIRO ROSA NEVES

**NEOPLASIAS MAMÁRIAS EM CADELAS:
ESTUDO DESCRITIVO DE 29 CASOS CLÍNICOS**

Dissertação defendida em provas públicas na Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, no dia 18 de abril de 2018, perante o júri, nomeado pelo Despacho de Nomeação nº: 120/2018, de 28 de março de 2018, com a seguinte composição:

Presidente:

Prof.^a Doutora laurentina Pedroso

Arguentes:

Prof. Doutor Hugo Gregório (CHV-Porto)

Vogais:

Prof.^a Doutora Ana Maria Munhoz

Orientador:

Prof.^a Doutora Joana de Oliveira

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2018

Agradecimentos

Em primeiro lugar quero agradecer aos meus pais, aos meus avós, ao meu irmão e à minha namorada Inês, pela força, apoio e orientação, despendidos ao longo dos seis anos do curso de Medicina Veterinária.

À Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, na pessoa da sua Diretora, Professora Doutora Laurentina Pedroso, pela possibilidade de realização desta Dissertação de Mestrado.

Agradeço à Professora Dra. Ana Rita Serras, ao Professor Doutor João Requicha e à Professora Doutora Joana de Oliveira pelo tempo despendido, ensinamentos e orientação, permitindo a elaboração deste trabalho de um modo mais correcto e científico.

Ao laboratório DNAtch, mais especificamente ao Prof. Doutor Pedro Faísca, por ter permitido o acesso à base de dados dos exames histopatológicos.

A todos os Professores que de alguma forma, durante todo o curso se disponibilizaram para me ajudar em todos os aspectos.

Um obrigado especial a toda a equipa do Hospital Veterinário NobreVet nas Caldas da Rainha, pela amizade e conhecimentos transmitidos ao longo do estágio curricular.

Resumo

O estudo das neoplasias mamárias tem um elevado interesse clínico e científico pois representam uma das neoplasias mais frequentes nas cadelas. Para além disso, comumente representam uma das causas de morte dos animais domésticos, devido à capacidade de metastização elevada que acompanha muitas das neoplasias mamárias malignas.

Foi realizado um estudo retrospectivo observacional composto por 29 cadelas com neoplasias mamárias, sendo 19 benignos (51%) e 18 malignos (49%), perfazendo um total de 37 tipos histológicos que foram submetidas a mastectomia e posterior análise histopatológica no Hospital Veterinário NobreVet nas Caldas da Rainha entre janeiro de 2010 e abril de 2017, durante um período mínimo de 2 meses e no máximo até aos 71 meses, avaliando aspectos clínicos e histopatológicos. A caracterização foi feita com base na espécie, raça, idade, apresentação clínica, classificação histológica, características histológicas metastização regional e à distância e na sobrevida após mastectomia. Ao ser analisada a idade dos animais afectados por tumores mamários, obteve-se uma média de idades de 11 anos. Aquando da análise do tipo histológico tumoral verificou-se que os tipos malignos e benignos mais comuns foram o carcinoma mamário do tipo simples e o adenoma mamário do tipo complexo respectivamente. Atendendo à avaliação dos graus de malignidade histológica observou-se o mesmo número de casos pertencentes ao grau II e grau III de malignidade.

Palavras-chave: ONCOLOGIA; TUMORES MAMÁRIOS NA CADELA; APRESENTAÇÃO CLÍNICA; CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA; MASTECTOMIA; OVARIOHISTERECTOMIA;

Abstract

The study of breast neoplasms has a high clinical and scientific interest because they represent one of the most frequent neoplasias in bitches. In addition, they commonly represent one of the causes of death in companion animals, due to the high metastatic capacity that accompanies many of the malignant mammary neoplasms.

A retrospective observational study was carried out consisting of 29 bitches with mammary neoplasias, being 19 benign (51%) and 18 malignant (49%), making up a total of 37 histological types that were submitted to mastectomy and later histopathological analysis at NobreVet Veterinary Hospital in Caldas da Rainha between January 2010 and April 2017, for a minimum period of 2 months and up to 71 months, evaluating clinical and histopathological aspects. The characterization was made based on the species, race, age, clinical presentation, histological classification, histological characteristics regional and distance metastasis and survival after mastectomy. When the age of the animals affected by mammary tumors was analyzed, a mean age of 11 years was obtained. When analyzing the tumor histological type, it was verified that the most common malignant and benign types were the complex mammary carcinoma and complex mammary adenoma respectively. Considering the evaluation of the degrees of histological malignancy, the same number of cases belonging to grade II and degree III of malignancy were observed.

Keywords: ONCOLOGY; MAMMARY TUMORS IN THE BITCH, CLINICAL PRESENTATION; HISTOLOGICAL CLASSIFICATION; MASTECTOMY; OVARIOHISTERECTOMY;

Índice

Agradecimentos	i
Resumo	ii
Abstract.....	iii
Índice	iv
Índice de Gráficos	viii
Índice de Tabelas.....	ix
Lista de Abreviaturas	xi
I. DESCRIÇÃO DO ESTÁGIO PROFISSIONAL	13
II. DISSERTAÇÃO DE MESTRADO	20
1. Introdução	20
1.1. Morfologia da glândula mamária.....	20
1.2. Epidemiologia	21
1.2.1. Incidência	21
1.2.2. Idade	21
1.2.3. Raça.....	22
1.2.4. Exposição hormonal	22
1.3. Etiologia.....	23
1.3.1. Factores hormonais	23
1.3.2. Factores genéticos	24

1.3.3. Outros factores	25
1.4. Apresentação clínica	26
1.5. Diagnóstico.....	26
1.6. Classificação histológica.....	28
1.7. Grau Histológico	31
1.8. Estadiamento	31
1.9. Tratamento	33
1.11.1 Cirurgia	33
1.9.1.1. Técnicas Cirúrgicas.....	33
1.11.2 Quimioterapia	35
1.11.3 Radioterapia	36
1.11.5 Outras Terapias	37
1.10. Prognóstico	38
1.11. Objetivos	40
2. Materiais e Métodos	41
2.1. Critérios de inclusão	41
2.2. Critérios de exclusão	41
2.3. Recolha dos dados clínicos	41
2.4. Análise estatística.....	42
3. Resultados	43
3.1. Caracterização da série populacional	43

3.1.1.	Idade	43
3.1.2.	Distribuição racial	44
3.1.3.	Estado reprodutivo	45
3.1.4.	Historial clínico	45
3.1.5.	Diagnóstico e exames complementares	45
3.1.6.	Técnica cirúrgica	46
3.1.7.	Dimensão	47
3.1.8.	Classificação histológica	48
3.1.9.	Recidivas	50
3.1.10.	Metastização regional e à distância.....	50
3.1.11.	Sobrevida	50
3.1.12.	Outras características tumorais	50
3.2.	Neoplasias Benignas	52
3.2.1.	Idade	52
3.2.2.	Distribuição racial	53
3.2.3.	Estado reprodutivo.....	53
3.2.4.	Dimensão	54
3.2.5.	Classificação histológica.....	54
3.2.6.	Recidivas	55
3.2.7.	Metastização regional e à distância	55
3.2.8.	Sobrevida	55

3.2.9. Outras características tumorais	56
3.3. Neoplasias Malignas.....	57
3.3.1. Idade	57
3.3.2. Distribuição racial	58
3.3.3. Estado reprodutivo.....	58
3.3.4. Dimensão	59
3.3.5. Classificação histológica.....	59
3.3.6. Recidivas	61
3.3.7. Metastização regional e à distância	61
3.3.8. Sobrevida	61
3.3.9. Outras características tumorais	62
4. Discussão.....	63
6. Conclusão	67
7. Referências Bibliográficas.....	68

Índice de Gráficos

Gráfico 1 - Histograma da idade (em anos) das cadelas com tumores mamários.	43
Gráfico 2 – Distribuição de acordo com a raça dos tumores mamários.	44
Gráfico 3 – Estado reprodutivo das cadelas com tumores mamários.	45
Gráfico 4 – Técnica cirúrgica.....	46
Gráfico 5 – Margens cirúrgicas dos tumores mamários.....	47
Gráfico 6 – Distribuição da dimensão por classes.	47
Gráfico 7- Proporção entre todos os nódulos presentes em estudo	48
Gráfico 8 - Número de mitoses.....	51
Gráfico 9 -Histograma da idade (em anos) das cadelas com tumores mamários benignos.....	52
Gráfico 10 - Distribuição da dimensão por classes em tumores mamários benignos.....	54
Gráfico 11 - Histograma da idade (em anos) das cadelas com tumores mamários malignos.....	57
Gráfico 12 - Distribuição da dimensão por classes em tumores mamários malignos.	59
Gráfico 13 – Distribuição por grau de malignidade dos carcinomas mamários.	60
Gráfico 14 – Distribuição dos casos com neoplasias mamárias malignas por número de mitoses.	62

Índice de Tabelas

Tabela 1- Distribuição relativa dos animais observados, em relação à espécie e ao sexo.....	14
Tabela 2 - Distribuição relativa dos animais exóticos observados	14
Tabela 3 - Distribuição relativa do tipo de consultas observadas.	15
Tabela 4 - Distribuição relativa das consultas de clínica médica.	15
Tabela 5 - Distribuição relativa das consultas de tratamento e reavaliação... ..	16
Tabela 6 - Distribuição relativa em função do procedimento e da espécie na área de Medicina Preventiva.....	16
Tabela 7 - Distribuição relativa dos meios complementares de diagnóstico ou dos procedimentos de recolha de amostra observados.	17
Tabela 8 - Distribuição relativa das intervenções cirúrgicas realizadas durante o estágio.....	18
Tabela 9 – Drenagem linfática normal nas cadelas. Adaptado de Sorenmo <i>et al.</i> (2011).	20
Tabela 10 - Classificação proposta (Adaptado de Goldschmidt <i>et al.</i> , (2011) Classification and Grading of Canine Mammary Tumors)	29
Tabela 11 - Critérios utilizados para avaliação do grau histológico em carcinomas mamários (Adaptado de Goldschmidt <i>et al.</i> , (2011) Classification and Grading of Canine Mammary Tumors).....	31
Tabela 12 – Pontuação utilizada na avaliação do grau histológico em carcinomas mamários (Adaptado de Goldschmidt <i>et al.</i> , (2011) Classification and Grading of Canine Mammary Tumors).....	31
Tabela 13 - Classificação TNM dos tumores mamários de cadelas (Adaptado de Sorenmo <i>et al.</i> , 2013)	32

Tabela 14 – Técnicas cirúrgicas para tumores mamários na espécie canina. Adaptado de Sleenckx <i>et al.</i> (2011)	34
Tabela 15 – Estudos sobre quimioterápicos no tratamento de tumores mamários na espécie canina. Adaptado de Sleenckx <i>et al.</i> , (2011)	36
Tabela 16 – Tipos histológicos por animal.....	49
Tabela 17 – Classificação histológica dos tumores mamários.....	49
Tabela 18 – Características dos tumores mamários.....	50
Tabela 19 - Distribuição de acordo com a raça nos tumores mamários benignos.	53
Tabela 20 – Estado reprodutivo das cadelas com neoplasias mamárias benignas.....	53
Tabela 21 - Classificação histológica dos tumores mamários benignos.	54
Tabela 22 - Tempo de sobrevida médio das cadelas com neoplasias benignas.	55
Tabela 23 - Características dos tumores mamários benignos.	56
Tabela 24 - Distribuição de acordo com a raça nos tumores mamários malignos.	58
Tabela 25 - Estado reprodutivo das cadelas com neoplasias mamárias malignas.	58
Tabela 26 - Classificação histológica dos tumores mamários malignos.	60
Tabela 27 - Tempo de sobrevida médio das cadelas com neoplasias malignas.	61
Tabela 28 - Características dos tumores mamários malignos.	62

Lista de Abreviaturas

ADN - Ácido desoxirribonucleico

Bax – Gene regulador apoptose

BRCA2 – Gene cancro mama tipo 2

COX-2 – Ciclo-oxigenase-2

HVN – Hospital Veterinário NobreVet

IGF-IR – Factor de crescimento insulina tipo I

ILD - Intervalo livre de doença neoplásica

M1 – glândula mamária torácica cranial

M2 – glândula mamária torácica cranial

M3 – glândula mamária abdominal cranial

M4 – glândula mamária abdominal caudal

M5 – glândula mamária inguinal

OMS – Organização Mundial de Saúde

OVH – Ovariohisterectomia

PAAF – Punção Aspirativa com Agulha Fina

p53 - Proteína

TAC - Tomografia axial computadorizada

TMC – Tumores mamários caninos

TNM – Tumor-Linfonodo-Metástase (Sistema de classificação TNM)

ULHT – Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

mg - Miligrama

m² – Metro quadrado

kg – Quilograma

cm – Centímetros

% - Percentagem

> - Superior

< - Inferior

I. DESCRIÇÃO DO ESTÁGIO PROFISSIONAL

O estágio curricular do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias de Lisboa foi realizado no Hospital Veterinário NobreVet, nas Caldas da Rainha. O estágio teve uma duração de 24 semanas, com início no dia 12 de setembro de 2016 e término no dia 12 de março de 2017, sob orientação da Dra. Joana Nobre. Os objetivos principais do mesmo foram a aplicação prática dos conhecimentos adquiridos ao longo do curso e a aquisição de novos conhecimentos através da realização e observação de diversos procedimentos médicos e cirúrgicos.

O horário de estágio foi rotativo, abrangendo períodos diurnos, e fins-de-semana, acompanhando vários Médicos Veterinários de uma ou mais áreas clínicas ou cirúrgicas. A passagem pelas diferentes especialidades permitiu a participação em consultas de rotina, consultas de urgência, cirurgias e acompanhamento de animais internados. Nas consultas, foi possível assistir e participar na anamnese e exame físico, e realizar exames complementares de diagnóstico. Na área de cirurgia, houve oportunidade de acompanhar os animais em consultas pré-cirúrgicas, anestesia, cirurgia e avaliação pós-cirúrgica. No internamento, foi permitido presenciar a discussão dos casos clínicos, monitorizar os animais e auxiliar na realização dos procedimentos médico-veterinários.

Hospital Veterinário NobreVet

O hospital foi inaugurado em 2008, nas Caldas da Rainha, e oferece serviços em diversas áreas, de entre as quais: Medicina Preventiva, Medicina Interna, Medicina de Animais Exóticos, Dermatologia, Cardiologia, Neurologia, Oftalmologia, Medicina Dentária, Gastroenterologia, Oncologia, Ortopedia, Anestesia, Cirurgia, Imagiologia (radiografia, ecografia), Patologia Clínica e Medicina da Reabilitação. Tem um serviço de urgências que está disponível 24 horas por dia e 365 dias por ano.

As infraestruturas estão divididas numa receção, dois consultórios, uma sala de ecografia, uma sala de radiografia, uma sala de cirurgia, um laboratório interno, um internamento e uma sala para animais portadores de doenças infectocontagiosas e uma área para banhos e tosquiadas. Como instalações de apoio dispõe de uma sala de pessoal, um balneário e casas de banho.

Casuística observada durante o estágio

A casuística a seguir descrita é referente aos casos clínicos observados ao longo do período de estágio. Como o mesmo animal pode ter sido abordado em mais do que uma especialidade clínica, sido sujeito a exames complementares de diagnóstico, cirurgia e/ou internamento, o total de casos por especialidade será superior ao número total de animais.

Distribuição da casuística por espécie

A espécie canina foi a mais observada no HVN, correspondendo a 64% total dos animais, seguindo-se a espécie felina (35%) e, por último, os animais exóticos (1%). Foram observados mais machos do que fêmeas, tanto nos cães como nos gatos (Tabela 1). De entre os animais exóticos, destacaram-se os lagomorfos, os roedores e as aves (Tabela 2).

Tabela 1- Distribuição relativa dos animais observados, em relação à espécie e ao sexo.

Animais	Percentagem	Sexo	Percentagem
Cães	64%	Masculino	63%
		Feminino	37%
Gatos	35%	Masculino	55%
		Feminino	45%
Exóticos	1%		

Tabela 2 - Distribuição relativa dos animais exóticos observados

Animais	Percentagem
Lagomorfos	57%
Roedores	28%
Aves	15%

Distribuição da casuística na área de clínica médica

Ao longo do estágio, foi possível assistir a consultas das diferentes especialidades, consultas de Medicina Preventiva que incluíam as consultas de rotina, vacinações e desparasitações interna e externa e outros procedimentos que incluíam tratamentos e reavaliações pós-cirúrgicas (Tabela 3).

Tabela 3 - Distribuição relativa do tipo de consultas observadas.

Animais	Percentagem
Medicina Preventiva	42%
Tratamento / Reavaliação	30%
Consulta de Especialidade	28%

De entre as especialidades clínicas acompanhadas (Tabela 4), a Dermatologia foi a mais requisitada, seguindo-se a Gastroenterologia e Urologia e Nefrologia. Na espécie felina, a área mais acompanhada foi a Urologia e Nefrologia.

Tabela 4 - Distribuição relativa das consultas de clínica médica.

Área Clínica	Percentagem	Área Clínica	Percentagem
Dermatologia	18%	Oncologia	6%
Gastroenterologia	15%	Estomatologia	4%
Urologia e Nefrologia	13%	Endocrinologia	3%
Cardiologia	12%	Ortopedia	2%
Doenças infecciosas	10%	Animais Exóticos	1%
Pneumologia	8%	Outras	1%
Oftalmologia	7%		

Como já referido, as consultas de tratamento e de reavaliação incluíram a reavaliação ou tratamento dos animais após intervenções cirúrgicas. Na Tabela 5 está presente a distribuição das intervenções mais realizadas. Neste grupo também se incluíram algumas intervenções que não foram realizadas durante a consulta propriamente dita, mas que estavam relacionadas com a mesma.

Tabela 5 - Distribuição relativa das consultas de tratamento e reavaliação.

Tipo de Intervenção	Percentagem
Administração de injetáveis e/ou medicamentos	26%
Remoção de pontos e/ou agraços	23%
Pensos	18%
Fluidoterapia	12%
Algaliação	11%
Transfusão Sanguínea	6%
Eutanásia	4%

As consultas de Medicina Preventiva foram observadas em todas as espécies animais, com maior incidência nos cães (Tabela 6). Podemos verificar que os canídeos foram a única espécie em que se realizou a identificação eletrónica, sendo justificado pelo fato de que, em Portugal, a identificação eletrónica é apenas obrigatória nos cães segundo o Decreto-Lei n.º 313 de 17 de dezembro de 2003.

Tabela 6 - Distribuição relativa em função do procedimento e da espécie na área de Medicina Preventiva.

Medicina Preventiva	Cães	Gatos	Exóticos
Vacinação	56%	60%	55%

Desparasitação	34%	40%	45%
Identificação eletrónica	10%	0%	0%

Meios complementares de diagnóstico

Os exames complementares de diagnóstico são necessários para a obtenção de um diagnóstico definitivo, realização de avaliações de rotina e para a monitorização de animais em tratamento. A Tabela 7 apresenta um sumário dos exames realizados durante o período de estágio. Como seria de prever, as análises sanguíneas, como o hemograma e a bioquímica sérica, destacaram-se dos restantes exames.

Embora grande parte dos exames sejam realizados no HVN, algumas análises mais específicas são enviadas para laboratórios externos. É de notar que o mesmo animal pode ser sujeito a diferentes exames complementares de diagnóstico.

Tabela 7 - Distribuição relativa dos meios complementares de diagnóstico ou dos procedimentos de recolha de amostra observados.

Exames/Procedimentos	Percentagem	Exames/Procedimentos	Percentagem
Análises sanguíneas (hemograma e/ou bioquímica sérica)	27%	Abdominocentese ou Toracocentese	6%
Exames radiográficos	17%	Ecocardiografia	6%
Ecografia abdominal	11%	Eletrocardiograma	2%
Testes Rápidos de Diagnóstico	10%	Cistocentese	2%
Análise de urina (tira de urina, urina tipo II, cultura urinária)	9%	Outras	2%
Zaragatoa	8%		

Distribuição da casuística na área de clínica cirúrgica

Na Tabela 8 encontra-se a distribuição relativa das intervenções cirúrgicas durante o estágio no HNV. Estas estão divididas em pequenas cirurgias, cirurgias de tecidos moles e cirurgias ortopédicas.

Tabela 8 - Distribuição relativa das intervenções cirúrgicas realizadas durante o estágio.

Intervenções Cirúrgicas	Exames/Procedimentos	Percentagem
Pequenas Cirurgias	Higiene profissional da cavidade oral	9%
	Sutura de pele	3%
	Biópsia	1%
	Outras cirurgias	1%
Cirurgias de Tecidos Moles	Aparelho reprodutor feminino	29%
	Aparelho reprodutor masculino	31%
	Mastectomia	6%
	Aparelho urinário	3%
	Hérnias	3%
	Oftalmologia	3%
	Aparelho gastrointestinal	2%
	Outras	1%
Cirurgia Ortopédica		8%

As cirurgias de tecidos moles foram mais comuns, correspondendo a 78% do total de cirurgias, das quais 60% corresponderam a ovariectomias e orquiectomias seguindo-se as pequenas cirurgias (11%) e, por último, as cirurgias ortopédicas que incluíram apenas a 8% de todas as cirurgias.

II. DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

1. Introdução

1.1. Morfologia da glândula mamária

A maioria dos cães desenvolve 5 pares de glândulas mamárias, no entanto existe a possibilidade de apresentarem 4 ou 6 pares. Apresentam-se em duas cadeias bilaterais simétricas desde o tórax até à região até inguinal, localizadas paralelamente à linha branca. As glândulas mamárias são denominadas do sentido cranial para caudal por: glândulas torácicas craniais (M1) e torácicas caudais (M2), glândulas abdominais craniais (M3) e abdominais caudais (M4), e o quinto e ultimo par é referido como glândulas mamárias inguinais (M5) (Patsikas., *et al* 2006)

A glândula mamária é uma glândula de sudorípara apócrina modificada, presente exclusivamente nos mamíferos. Consiste numa rede de ductos rodeados por estroma fibrovascular, rico em adipócitos (Sorenmo *et al.*, 2011). As ultimas etapas do desenvolvimento da glândula mamária ocorrem durante a gestação. A cada gestação existe proliferação de tecido ductal, diferenciação para o ácino produtor de leite, secreção de leite pelas células acinares e, no final da lactação, involução da componente secretória da glândula, com preservação das estruturas ductais (Sorenmo., *et al* 2011).

Drenagem linfática da glândula mamária

De acordo com Patsikas *et al.* (2006) em cães saudáveis, a drenagem linfática ocorre para os gânglios linfáticos ipsilaterais, não existindo drenagem para a glândula contralateral ou linfonodo, no entanto, no caso de neoplasia, a drenagem pode sofrer alterações (Pereira., *et al* 2003).

Tabela 9 – Drenagem linfática normal nas cadelas. Adaptado de Sorenmo *et al.* (2011).

Glândula mamária	Drenagem linfática normal
M1	Linfonodo axilar
M2	Linfonodo axilar
M3	Linfonodo axilar e linfonodo inguinal superficial
M4	Linfonodo inguinal superficial
M5	Linfonodo inguinal superficial

Os carcinomas mamários que ocorrem na glândula inguinal (M5), podem apresentar metástases por via retrógrada através do plexo linfático, no tecido subcutâneo na região interna da coxa para os linfonodos poplíteos (Patsikas., *et al*/ 2006).

1.2. Epidemiologia

1.2.1. Incidência

Apesar dos tumores mamários serem o tipo de tumor mais comum em cadelas inteiras (Sleeckx *et al.*, 2011), existe pouca informação sobre a sua incidência na população canina. A maior parte da informação é baseada em dados obtidos de hospitais em que a população é representada apenas por casos referidos de clínicas veterinárias ou então relatórios de biópsia e/ou necrópsia (Vascellari *et al.*, 2016). De acordo com Saba *et al.* (2007) presença destas neoplasias no macho é rara e a maioria é benigna.

Alguns estudos europeus mostraram uma taxa de incidência de aproximadamente 250 por 100.000 cães/ano (Vascellari *et al.*, 2016). No geral, mais de 40% dos tumores em cães do sexo feminino são tumores mamários (Merlo *et al.*, 2008; Vascellari *et al.*, 2009; Vascellari *et al.*, 2016) e aproximadamente 30-50% dos tumores mamários são malignos. As glândulas mamárias mais frequentemente afectadas são a caudal abdominal e inguinal e estima-se que 50-70% dos cães com TMCs têm múltiplos tumores (Sorenmo *et al.*, 2009). A incidência destas neoplasias está a diminuir em vários países, como os Estados Unidos e alguns países da Europa Ocidental, devido á prática comum de realizar ovariectomia (OVH) em idade precoce (Egenvall *et al.*, 2005).

1.2.2. Idade

À semelhança dos humanos, à medida que os cães envelhecem, também aumenta o risco de tumores mamários, sendo a maioria diagnosticada por volta dos 8 aos 10 anos (Sleeckx *et al.*, 2011). Num recente estudo realizado por Vascellari *et al.*, (2016), a idade média verificada no momento do diagnóstico foi significativamente superior para as cadelas esterilizadas. Os tumores mamários foram pouco frequentes em cães com menos de 6 anos e a faixa etária mais comum ao diagnóstico foi entre os 8 e os 13 anos.

A incidência também depende do tempo médio de vida de várias raças. No geral, as raças de maior porte têm uma vida útil naturalmente mais curta e, portanto, tendem a ser mais jovens que as raças de menor porte quando são diagnosticadas (Egenvall *et al.*, 2005; Rivera *et al.*, 2009).

1.2.3. Raça

De acordo com Whitrow *et al.*, (2013), as raças mais frequentemente reportadas são: English Springer Spaniel, Cocker Spaniel, Setter Inglês, Pointer, Galgo Afegão, Pastor Alemão, Caniche, Chihuahua, Beagle, Teckel, West Highland White Terrier e Yorkshire Terrier. No estudo de Vascellari *et al.* (2016), os cães de raça pura apresentam maior probabilidade de ter uma neoplasia maligna comparando com cães de raça indeterminada, particularmente em cães com menos de 7 anos. No mesmo estudo verificou-se que as raças Samoiedo, Dobermann, Schnauzer e Yorkshire Terrier estavam mais propensas a desenvolver tumores mamários malignos. Rivera *et al.* (2009), afirma que existem evidentes predisposições em termos raciais, com 36% dos cães da raça Springer Spaniel na Suécia a serem afetados

Estes estudos demonstram que o risco para tumores mamários tem alguma associação à raça, e, portanto, uma componente genética. Esta componente é ainda mais realçada pelo facto de alguns estudos demonstrarem que algumas linhagens ou famílias dentro de específicas raças apresentam um risco superior de tumores mamários. Por exemplo, existem algumas discrepâncias consoante a região da população em estudo. De acordo com dados da Universidade da Pensilvânia nos EUA, no caso específico do Boxer, observou-se que apresentaram um menor risco no desenvolvimento de tumores mamários, enquanto que muitos estudos europeus refletem um risco aumentado (Moe *et al.*, 2001, Egenvall *et al.*, 2005; Goldshimdt *et al.*, 2001)

1.2.4. Exposição hormonal

É possível reduzir significativamente o risco de neoplasias mamárias em cadelas através da OVH. No caso de cadelas esterilizadas antes do primeiro cio, apresentam um risco de apenas 0,5% de desenvolver tumores mamários durante a vida. O risco aumenta após cada ciclo éstrico, sendo 8% após o primeiro cio e 26% após o segundo cio (Schneider, 1969). Segundo Schneider (1969) o risco aumenta e o

benefício diminui a cada ciclo éstrico. O efeito protetor da OVH diminui substancialmente ao longo dos primeirosaios e a maioria dos estudos não encontrou benefício significativo da realização da OVH após os 4 anos de idade (Withrow *et al.*, 2013). De acordo com Arlt *et al.* (2017), o efeito da OVH como prevenção de neoplasias mamárias pode ser inferior ao sugerido por algumas publicações anteriores. Recentemente, vários estudos foram publicados sugerindo um risco significativamente maior de outras formas neoplásicas em cadelas ovariectomizadas (Arlt *et al.*, 2017).

É de consenso geral de que o maior benefício na prevenção do tumor mamário é no caso de a cadela não passar por nenhum ciclo éstrico, sugerindo que os efeitos cruciais e irreversíveis das hormonas ováricas nas glândulas mamárias em termos de risco de cancro ocorrem cedo, provavelmente durante a puberdade, quando a glândula mamária se desenvolve (Withrow *et al.*, 2013). Estes achados também podem explicar o facto pelo qual outros factores que resultem em variações hormonais fisiológicas, como a pseudogestação, a gestação ou distúrbios do ciclo éstrico, não estejam relacionados com o risco de tumor mamário (Alenza *et al.*, 2000).

A exposição a doses exógenas de hormonas (progestinas e estrogénios) com, revelou um aumento do risco de desenvolvimento de tumores mamários em cadelas. Cadelas tratadas com progestinas tem mais probabilidade de desenvolver tumores além de se manifestarem mais cedo. De acordo com o registo do Cancro Canino Norueguês, cães tratados com progestinas de modo a prevenir o estro, demonstraram um risco 2,3 vezes superior para desenvolver neoplasias mamárias quando comparados com um grupo que não recebeu esse tratamento (Stovring *et al.*, 1997). Embora exista alguma discordância, a maioria dos estudos conclui que doses baixas de progestinas aumentam o risco de tumores predominantemente benignos, enquanto que uma combinação de estrogénios e progestágenos tende a induzir tumores malignos. (Selman *et al.*, 1995; Stovring *et al.*, 1997; Withrow *et al.*, 2013).

1.3. Etiologia

1.3.1. Factores hormonais

Os tumores mamários na espécie canina e humana são controlados hormonalmente, e podem ser encontradas semelhanças entre as duas espécies. (Thuroczy *et al.*, 2007).

No caso das mulheres e das cadelas, os estrogénios ováricos estimulam o crescimento do tecido mamário normal em condições fisiológicas. O seu efeito proliferativo no epitélio pode criar condições para a proliferação neoplásica (Queiroga *et al.*, 2005). Isso ocorre em todos os ciclos éstricos e torna a cadela cada vez mais suscetível à carcinogénese (Stovring *et al.*, 1997; Chang *et al.*, 2009). Os estrogénios promovem o crescimento ductal, enquanto que as progestinas são capazes de induzir um desenvolvimento lobuloalveolar das glândulas mamárias com hiperplasia de células secretoras e mioepiteliais (Rutteman. 1990). Especula-se que a GH estimula a proliferação de células estaminais mamárias como um primeiro passo no processo de carcinogénese mamária (Mol *et al.*, 1996). O efeito dos estrogénios ováricos nas cadelas é principalmente mediado através de receptores presentes no tecido mamário. Os receptores de progesterona e estrogénio (PR e ER, respectivamente) estão presentes nos tecidos normais e neoplásicos. A presença de ER é significativamente maior em tumores benignos em comparação com os malignos. Da mesma forma, a expressão de PR parece diminuir progressivamente de lesões mamárias hiperplásicas/displásicas para benignas e finalmente malignas (de Las Mulas *et al.*, 2005; Chang *et al.*, 2009). A diminuição da expressão de ER e PR parece estar inversamente correlacionada com um pior prognóstico (de Las Mulas *et al.*, 2005; Chang *et al.*, 2009).

1.3.2. Factores genéticos

Foram identificados vários genes predisponentes ao cancro de mama (Rivera *et al.*, 2009). As mutações hereditárias nos genes do cancro da mama 1 e 2 (BRCA1 ou BRCA2) são conhecidas pelo facto de causarem um risco de 56% a 84% de desenvolver cancro de mama humano (King *et al.*, 2003). Na espécie canina, um nível de reduzido de BRCA2 está associado à carcinogénese canina (Rivera *et al.*, 2009; Yoshikawa *et al.*, 2015). Dolka *et al.* (2011) demonstraram que o aumento da expressão de factor de crescimento insulina tipo I (IGF-IR) em células de tumores de glândulas mamárias caninas está associado a um tipo histológico com pior prognóstico e a um maior grau de malignidade. Além disso esse estudo fornece evidências de que existem interações entre o IGF-IR e as proteínas associadas à apoptose, que podem contribuir para o desenvolvimento e progressão dos tumores das glândulas mamárias caninas

Rivera *et al.* (2009), sugere que a origem dos TMCs é multifatorial e depende da interação entre múltiplos genes com maior e menor importância, além de fatores ambientais.

1.3.3. Outros factores

Os efeitos da obesidade no desenvolvimento, progressão e prognóstico dos tumores mamários estão principalmente relacionados à acumulação de tecido adiposo excessivo e à secreção de factores de crescimento da glândula mamária, como estrogénios e leptina. A sobre-exposição dos tecidos mamários a factores de crescimento, particularmente aos estrogénios, pode provocar o desenvolvimento de tumores mamários (Clemons & Goss. 2001; Marinelli *et al.*, 2004).

Num estudo realizado por Lim *et al.* (2015), foi possível verificar que a idade média de desenvolvimento de tumores mamários, foi menor em cães obesos ou com excesso de peso, comparando com cães magros ou com peso ideal. Além da idade, também foi possível verificar que a invasão linfática teve mais incidência em pacientes com excesso de peso ou obesos.

As cicloxigenases, particularmente a cicloxigenase 2 (COX-2), são proteínas que estão envolvidas no desenvolvimento e progressão tumoral do cancro de mama em humanos (Sleeckx *et al.*, 2011). Estudos recentes demonstraram que a COX-1 e a COX-2 são expressas em neoplasias mamárias caninas (Anadol *et al.*, 2017). As duas ciclooxygenases (COX-1 e COX-2) possuem diferentes funções biológicas. No geral, a Cox-1 é expressa em vários tecidos e desempenha um papel importante na regulação das funções fisiológicas normais, ao passo que a COX-2 está geralmente ausente em células normais, mas pode ser induzida por factores de crescimento, respostas inflamatórias, promotores tumorais e oncogenes (Millanta *et al.*, 2006; Queiroga *et al.*, 2007). A expressão de COX-2 afeta a carcinogénese mamária ao promover a angiogénese e a proliferação celular, incentivando a disseminação metastática e a inflamação associada a tumores (Carvalho *et al.*, 2017). Diferentes estudos demonstraram que a expressão de Cox-2 é mais frequente e mais intensa em TMCs malignos comparando com TMCs benignos (Millanta *et al.*, 2006; Queiroga *et al.*, 2007, 2010; Anadol *et al.*, 2017)

1.4. Apresentação clínica

Na maior parte dos casos, as cadelas com tumores mamários, apresentam-se ao clínico veterinário com um ou mais nódulos mamários, e podem ser achados acidentais numa consulta de rotina (Sorenmo, 2003). Caso se verifique a presença de metástases, é possível verificar sintomas inespecíficos como fadiga, letargia, perda de peso, dispneia, tosse, linfaedema ou claudicação. A extensão e a localização das metástases determinam a ocorrência e gravidade dos sinais clínicos. Embora os carcinomas metastizem principalmente por via linfática para os linfonodos regionais e para os pulmões, a metastização por via hematogénica também é possível. Os locais de metastização menos comuns são o fígado, osso, cérebro, baço, rim, pele, olho, glândulas adrenais, útero, coração, músculo e pâncreas (Sorenmo, 2003).

Os tumores mamários apresentam várias características, geralmente são nódulos firmes e bem demarcados, podem ser móveis ou fixos, apresentar envolvimento cutâneo e/ou muscular, atingir grandes dimensões, apresentar ulceração e podem ocorrer em mais que uma glândula mamária. Geralmente os tumores são fáceis de detectar ao exame físico. A dor e/ou o desconforto não são característicos e a maioria é assintomática (Sorenmo *et al.*, 2013).

1.5. Diagnóstico

Em caso de suspeita de neoplasia mamária a informação a recolher deve ser o mais completa possível e envolver informações como os dados básicos do paciente (idade e raça), história (duração dos sinais clínicos, ciclos reprodutivos, lactação, terapias anti-ovulatórias, ovariectomia e em que cio foi realizada), estado geral e exame físico (Withrow *et al.*, 2013; Sorenmo, 2003).

O exame físico compreende um exame geral e um exame específico das glândulas mamárias. Idealmente, as glândulas mamárias são examinadas com o cão em decúbito dorsal. Toda glândula mamária deve ser completamente palpada e inspecionada. A palpação dos gânglios linfáticos regionais é obrigatória. Os linfonodos axilares geralmente não são palpáveis, no entanto, em caso de se apresentarem aumentados, podem ser identificados (Romagnoli, 2005). A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) é um procedimento fácil e de baixo custo que pode fornecer dados importantes ao clínico (Simon *et al.*, 2009). Em caso de neoplasia mamária, deve-se

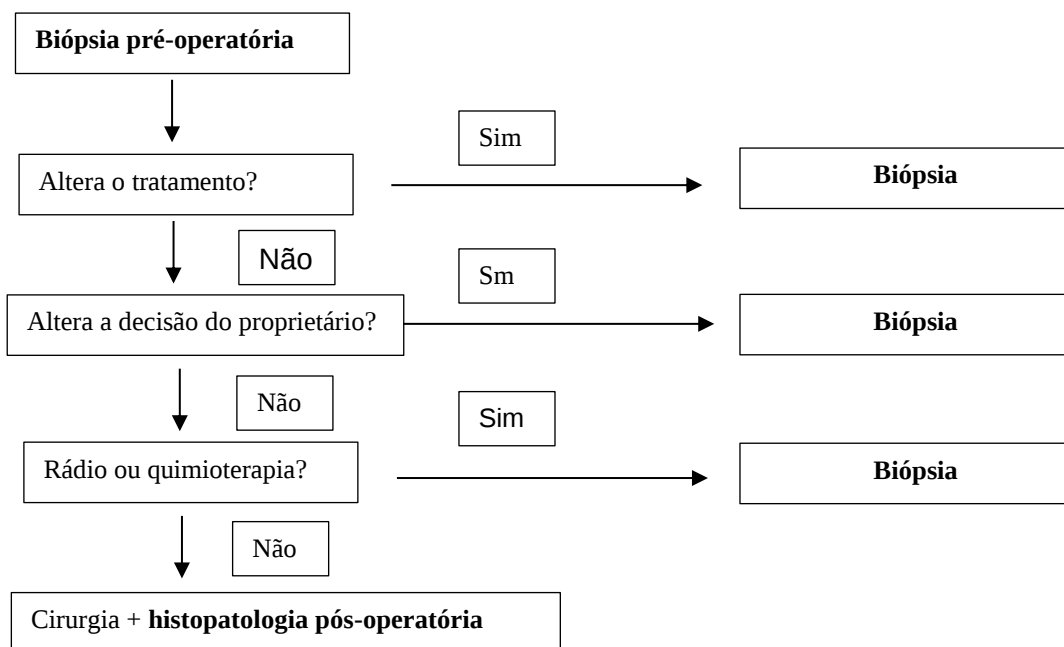
ponderar uma PAAF ou biópsia aos linfonodos como parte do procedimento de estadiamento (Tuohy *et al.*, 2009).

Os perfis hematológicos e bioquímicos não são específicos em casos de neoplasia mamária, mas são importantes para a anestesia e na detecção de qualquer alteração existente (Fossum & Hedlund, 1997). Os exames imagiológicos são de extrema importância (radiografia torácica com três projecções e ecografia abdominal) para avaliar a presença de metástases à distância. As lesões devem ter pelo menos 5 a 7 mm de modo a serem detectadas através das radiografias (Nemanic *et al.*, 2006). A tomografia axial computadorizada (TAC), pode detectar lesões com cerca de 1 mm de dimensão, sendo mais sensível do que a radiografia (Nemanic *et al.*, 2006; Otoni *et al.*, 2010).

A análise histopatológica continua a ser o método “gold standard” para diagnóstico e classificação e estadiamento das neoplasias da glândula mamária (Sorenmo *et al.*, 2011). É fundamental para uma completa avaliação de qualquer lesão suspeita de neoplasia mamária. Permite obter informação sobre o tipo de tumor, tipo de crescimento (expansivo ou infiltrativo), confirmação da excisão completa e das margens de segurança da neoplasia (Rutteman & Kirpensteijn, 2003), permitindo também avaliar a presença de necrose tumoral, invasão linfática e/ou vascular, grau de malignidade do tumor, o número de mitoses e a presença de mitoses aberrantes, bem como a metastização dos linfonodos excisados (Queiroga & Lopes, 2002). Em medicina veterinária o tratamento de eleição é o cirúrgico, portanto, o diagnóstico é geralmente realizado sobre a totalidade do tumor, não se justificando a realização de biópsia (Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

Argyle *et al.* (2008) propuseram o diagrama presente na figura 1 relativo à decisão da realização de biópsia pré-operatória ou exame histopatológico pós-cirúrgico.

Figura 1 - Decisão da realização de biópsia pré-operatória (Adaptado de Argyle *et. al* (2008) Decision Making in Small Animal Oncology)



1.6. Classificação histológica

A mais recente publicação sobre a classificação histológica internacional da Organização Mundial de Saúde (OMS) dos tumores mamários no cão data de 1999. A OMS combina a classificação histogenética, morfologia descritiva e elementos de prognóstico na sua classificação (Misdorp *et al.*, 1999).

Embora a diferenciação entre tumores benignos e malignos se baseie em várias características, nem sempre é possível distinguir com clareza entre os dois tipos. Estima-se que o diagnóstico errado de tumores malignos como benignos pode representar um problema em aproximadamente 10% dos tumores mamários no cão (Misdorp, 2002). A maioria das neoplasias mamárias são de origem epitelial. Existem outros tecidos envolvidos, como é no caso de neoplasias constituídas por tecido epitelial e mioepitelial (adenoma complexo / carcinoma complexo), situações com tumores de origem mesenquimatosa (fibroadenoma / fibrosarcoma / osteossarcoma / outros sarcomas) e também uma combinação de tecidos epiteliais e mesenquimatosos

(tumores benignos mistos / carcinossarcoma) (Withrow *et al.*, 2013; Misdorp *et al.*, 1999; Misdorp, 2002).

Goldschmidt *et al.* (2011), propuseram a seguinte classificação histológica e nomenclatura de neoplasias e displasias da glândula mamária canina (Tabela 10) na qual comparam as classificações da OMS de 1974 com a modificação de 1999 e, além disso, inclui novos subtipos histológicos que foram descritos desde a publicação da classificação da OMS em 1999. Rasotto *et al.* (2017) realizaram um estudo, no qual demonstrou uma associação significativa entre a classificação proposta por Goldshmidt *et al.* (2011) e o prognóstico.

Tabela 10 - Classificação proposta (Adaptado de Goldschmidt *et al.*, (2011) Classification and Grading of Canine Mammary Tumors)

Classificação histológica proposta por Goldschmidt <i>et al.</i> , 2011	
Neoplasias epiteliais malignas	Carcinoma não infiltrativo (<i>in situ</i>)
	Carcinoma Simples Tubular Túbulo-papilar Cisto-papilar Cribriforme
	Carcinoma Micropapilar invasivo Sólido Anaplásico Decorrente de um adenoma complexo / tumor misto Complexo Carcinoma e mioepitelioma maligno Misto Ductal Papilar intraductal
	Comedocarcinoma
Neoplasias epiteliais malignas - Tipos especiais	Carcinoma de células escamosas
	Carcinoma adenoescamoso
	Carcinoma mucinoso
	Carcinoma rico em lípidos (secretor)
	Carcinomas de células de <i>spindle</i>
	Mioepitelioma maligno
	Carcinoma de células escamosas – variante células de spindle
	Carcinoma – variante células de spindle
Neoplasias mesenquimais malignas - Sarcomas	Carcinoma inflamatório
	Osteossarcoma
	Condrossarcoma
	Fibrossarcoma
	Hemangiossarcoma
Tumor mamário misto maligno	Outos sarcomas
	Carcinossarcoma
	Adenoma simples
	Adenoma papilar intraductal (papiloma do ducto)

Neoplasias benignas	Adenoma ductal (adenoma basalóide) com diferenciação escamosa (grânulos de querato-hialina)
	Fibroadenoma
	Mioepitelioma
	Adenoma complexo (adenomioepitelioma)
	Tumor misto benigno
Hiperplasia/Displasia	Ectasia ductal
	Hiperplasia lobular (adenose) Regular Com atividade secretora (lactação) Com fibrose - tecido conjuntivo fibroso interlobular Com atipia
	Epiteliose
	Papilomatose
	Alteração fibroadenomatosa
	Ginecomastia
Neoplasias do mamilo	Adenoma
	Carcinoma
	Carcinoma com infiltração da epiderme – (Doença de <i>Page</i>)

A maioria dos TMCs malignos em cães são carcinomas, mais especificamente os carcinomas simples (Whithrow *et al.*, 2013). Os TMCs mesenquimatosos malignos (sarcomas) são muito menos comuns do que os carcinomas. Os sarcomas compreendem menos de 5% de todos os TMCs e menos de 13% de todos os TMCs malignos. A origem dos sarcomas é incerta, e ainda não se sabe se a sua origem provém de tecido mioepitelial que tenha sofrido alterações neoplásicas, do tecido conjuntivo intralobular ou de tumores mistos benignos pré-existentes (Sorensen, 2003). Podem ocorrer diferentes tipos, sendo o fibrossarcoma e o osteossarcoma os mais comuns. Segundo Langenbach *et al.* (1998), a glândula mamária parece ser o sítio mais comum para a ocorrência de osteossarcomas em tecidos moles. A presença de carcinomas ou de sarcomas em tumores benignos é encontrada ocasionalmente em cadelas, sendo difícil determinar se o componente maligno se desenvolveu no seio do benigno ou se o invadiu (Misdrop *et al.*, 1999).

Os tumores benignos constituem cerca de 50% das neoplasias mamárias caninas, de entre os quais os adenomas complexos, os fibroadenomas e os tumores mistos benignos constituem os grupos mais representativos (Misdrop *et al.*, 1999). Os tumores mistos benignos são relativamente comuns e têm na sua constituição tecido epitelial, tecido mioepitelial e tecido mesenquimatoso, sendo este último constituído por um ou mais dos seguintes elementos: cartilagem, osso e/ou gordura; tendo todos eles origem provável em células estaminais (Lana *et al.*, 2009).

1.7. Grau Histológico

Várias publicações correlacionam o tipo de tumor (classificação histológica) com o grau de malignidade e o prognóstico. A maioria dos sistemas de classificação de carcinomas mamários em cães são uma modificação do método de Ellston e Ellis. A avaliação do grau histológico nos carcinomas resulta na atribuição de um grau de malignidade, com a finalidade de auxiliar o clínico na elaboração de um prognóstico (Karayannopoulou *et al.*, 2005; Goldschmidt *et al.*, 2011). As seguintes tabelas representam o sistema adaptado por Peña de modo a atribuir um grau histológico em carcinomas mamários.

Tabela 11 - Critérios utilizados para avaliação do grau histológico em carcinomas mamários (Adaptado de Goldschmidt *et al.*, (2011) Classification and Grading of Canine Mammary Tumors).

Formação tubular	Pleomorfismo nuclear	Mitoses/10
Formação tubular >75%: 1 ponto	Núcleos pequenos uniformes ou regulares e nucléolos ocasionais: 1 ponto	0-9: 1 ponto
Formação moderada de arranjos tubulares (10-75%) misturados com áreas de crescimento de tumores sólidos: 2 pontos	Moderado grau de variação do tamanho e forma nuclear, núcleo hipercromático presença de nucléolos (alguns dos quais podem ser proeminentes): 2 pontos	10-19: 2 pontos
Formação tubular mínima ou inexistente (<10%): 3 pontos	Variação marcada no tamanho nuclear e núcleo hipercromático, muitas vezes com um ou mais nucléolos proeminentes: 3 pontos	>20: 3 pontos

Tabela 12 – Pontuação utilizada na avaliação do grau histológico em carcinomas mamários (Adaptado de Goldschmidt *et al.*, (2011) Classification and Grading of Canine Mammary Tumors).

Pontuação total	Grau de malignidade
3 a 5 pontos	Grau - I
6 a 7 pontos	Grau - II
8 a 9 pontos	Grau - III

1.8. Estadiamento

A OMS sugere também um sistema TNM (Tumor, Linfonodo e Metástase) para estabelecer um estadiamento das neoplasias mamárias além da classificação histológica (Sorensen *et al.*, 2013). Este sistema foi criado por Owen em 1980, com base

na avaliação da dimensão do tumor primário (T), da presença ou ausência de metastização nos linfonodos regionais (N) e da presença ou ausência de metastização à distância (M) (Queiroga & Lopes, 2002). Este sistema apenas é aplicado a tumores epiteliais (excluindo o carcinoma inflamatório) e em casos em que existam tumores múltiplos a classificação da neoplasia deve ser feita a cada tumor individualmente (Sorenmo *et al.*, 2013). O estadiamento completo fornece informações sobre o prognóstico, que são implementadas posteriormente no plano de tratamento do paciente (Sorenmo *et al.*, 2011). Grande parte dos oncologistas tem como referencia a versão modificada do sistema criado por Owen que permite atribuir uma classificação da evolução da doença em 5 estadios, como podemos observar na seguinte tabela (Sorenmo *et al.*, 2013).

Tabela 13 - Classificação TNM dos tumores mamários de cadelas (Adaptado de Sorenmo *et al.*, 2013)

Fase	Tamanho do tumor (T)	Linfonodo (N)	Metástase (M)
Fase 1	T1 < 3 cm	N0	M0
Fase 2	T2 3-5 cm	N0	M0
Fase 3	T3 > 5 cm	N0	M0
Fase 4	Indiferente	N1 (positivo)	M0
Fase 5	Indiferente	Indiferente	M1 (metastização)

Os sistemas de estadiamento geralmente facilitam a manutenção de registros clínicos e, como tal, ajudam os clínicos a comunicarem entre si, sobre o estadio da doença de um paciente. Estes sistemas permitem a comparação de pacientes com carga tumoral similar, o que pode ser importante na avaliação da eficácia em novos tratamentos (Sorenmo *et al.*, 2011).

1.9. Tratamento

1.11.1 Cirurgia

Apesar da tentativa de desenvolvimento de novas modalidades de tratamento, a cirurgia continua a ser o tratamento de eleição para a maioria dos cães com tumores mamários (Withrow *et al.*, 2013; Sorenmo *et al.*, 2003).

A abordagem cirúrgica depende do tamanho do tumor, localização e estado do paciente (Fossum & Hedlund 1997). Deve-se recorrer ao procedimento mais simples e menos invasivo de modo a remover todos os nódulos e tecido linfático adjacente (Withrow *et al.*, 2013). Alguns autores sugerem a realização de procedimentos agressivos como medida profilática devido à possibilidade de desenvolvimento de novas lesões no restante do tecido mamário (Stratmann *et al.*, 2008). No momento da mastectomia muitas cadelas com TMCs malignos apresentam micrometástases, portanto, apesar da cirurgia, a doença irá progredir (Gilbertson *et al.*, 1983). Embora não haja diretrizes estabelecidas para o tratamento além da cirurgia, casos com doença metastática ou com um tipo histológico biologicamente agressivo podem beneficiar de tratamento adjuvante.

1.9.1.1. Técnicas Cirúrgicas

As diferentes técnicas cirúrgicas são: lumpectomia, mastectomia simples, mastectomia regional, mastectomia unilateral e mastectomia bilateral (Fossum & Hedlund, 1997). Os diferentes tipos de cirurgia, as indicações e contra-indicações são apresentados na Tabela 14.

Tabela 14 – Técnicas cirúrgicas para tumores mamários na espécie canina. Adaptado de Sleenckx *et al.* (2011)

Tipo de Cirurgia	Descrição	Indicações	Contra-indicações
Lumpectomia / Nodulesctomia	Remoção de pequeno nódulo, não invasivo com margens de 1 cm	Pequenos nódulos não fixos na periferia da glândula	Múltiplas lesões Sinais de malignidade
Mastectomia Regional	Excisão da glândula afectada e das glândulas associadas à drenagem vascular e linfática e os linfonodos	Nódulo em M1 ou M2 Nódulo em M4 ou M5 Nódulo entre M1 e M2 Nódulo entre M4 e M5	
Mastectomia Unilateral	Excisão de todas as glândulas ipsilaterais	Múltiplos nódulos ao longo da cadeia mamária. Nódulo em M3	
Mastectomia Bilateral	Remoção de todo o tecido mamário	Múltiplos nódulos em ambas as cadeias	Não recomendado devido à tensão provocada na sutura. No caso de múltiplos nódulos em ambas as cadeias deve-se optar por recorrer a mastectomias unilaterais com um intervalo de aproximadamente 4 semanas

Na mastectomia unilateral e na mastectomia regional envolvendo a glândula mamária inguinal, os linfonodos inguinais superficiais devem ser sempre removidos. Isto é aconselhável devido à forte relação entre os linfonodos inguinais e as glândulas caudais (Misdorp, 2002; Kirpensteijn, 2006). Embora a excisão dos gânglios axilares seja recomendada no caso das glândulas M1, M2 e M3 estarem afectadas, a excisão raramente é realizada por causa do difícil acesso além da proximidade ao plexo braquial (Misdorp, 2002).

A mastectomia é considerada uma cirurgia invasiva que pode causar dor moderada a grave. As complicações pós-operatórias são comuns, especialmente quando técnicas cirúrgicas mais agressivas são aplicadas (Hedlund *et al.*, 2008). Os procedimentos mais agressivos estão associados a maior dor e stress pós-operatório, comprometendo a qualidade de vida do paciente (Withrow *et al.*, 2013). De acordo com Horta *et al.* (2015) recuperação pós-operatória e a qualidade de vida do paciente devem ser consideradas ao escolher uma abordagem cirúrgica. A mastectomia radical unilateral está associada a uma maior duração cirúrgica, maior dor, maior stress cirúrgico e maior incidência de complicações pós-operatórias em cães quando comparado com a mastectomia regional (Horta *et al.*, 2015).

A literatura mostra resultados contraditórios em relação ao benefício da gonadectomia no momento da excisão de TMCs (Schneider *et al.*, 1969; Sorenmo *et al.*, 2000; Kristiansen *et al.*, 2013). Há evidências de que uma alta percentagem de cadelas com tumores mamários apresenta doenças como piómetras ou mucómetras no futuro, no caso de não se realizar a ovário(histero)ectomia (Ferguson, 1985). Em contraste, outro estudo não mostrou um risco aumentado de piómetra em cadelas com TMCs (Hagman *et al.*, 2010). No estudo de Kristiansen *et al.*, (2013) a OVH realizada no momento da excisão do tumor mamário reduziu o risco de novos tumores em cerca de 50% em cães com TMCs benignos. O possível efeito da gonadectomia tardia na sobrevida de cadelas com TMCs ainda não é claro (sleeckx *et al.*, 2011). No caso de ser realizado ao mesmo tempo que a cirurgia do tumor, implica que procedimento preceda a excisão neoplásica de maneira a evitar a proliferação na cavidade abdominal de células neoplásicas (Johnston, 1993).

1.11.2 Quimioterapia

A quimioterapia é frequentemente usada como um tratamento adjuvante pós-cirúrgico no cancro de mama humano agressivo de maneira a erradicar micrometástases e aumentar intervalo livre de doença neoplásica (ILD) e o tempo de sobrevida (Conzen *et al.*, 2008; Greenberg *et al.*, 2011). Da mesma forma, a quimioterapia adjuvante ou paliativa pode ser benéfica para cães com tumores mamários malignos agressivos, carcinomas inflamatórios ou na presença de doença metastática avançada. A maioria dos estudos sobre a quimioterapia no tratamento de tumores mamários na espécie canina publicados são retrospectivos e incluem um pequeno número de cães com tumores diferentes (Matos & Santos, 2015).

Hoje em dia são utilizados vários agentes quimioterápicos em Medicina Veterinária. A informação sobre doses toxicidade e eficácia da quimioterapia em TMCs é bastante limitada. Vários agentes quimioterápicos foram testados em cães (Karayannopoulou *et al.*, 2001; Poirier *et al.*, 2004; Simon *et al.*, 2006; Marconato *et al.*, 2008; Clemente *et al.*, 2009; Dominguez *et al.*, 2009;). A maioria dos estudos não apresentou nenhum resultado ou teve uma toxicidade muito alta. Na tabela 15 pode-se observar a maioria dos agentes quimioterápicos utilizados em cães com TMCs juntamente com seus resultados.

Tabela 15 – Estudos sobre quimioterápicos no tratamento de tumores mamários na espécie canina. Adaptado de sleeckx *et al.*, (2011)

Quimioterápicos	Dose	Número de casos	Resultados	Estudo
5-fluorouracilo e ciclofosfamida	150 mg/m ² 100 mg/m ²	16 (8 apenas cirurgia + 8 cirurgia e quimioterapia)	Aumento significativo no tempo médio de sobrevida	Karayannopoulou <i>et al.</i> (2001)
Paclitaxel	165 mg/m ²	25	20% obteve resposta parcial e outros 20% estabilizaram	Poirier <i>et al.</i> (2004)
Doxorrubicina ou Docetaxel	30 mg/m ² 30 mg/m ²	31 (19 apenas cirurgia + 12 cirurgia e quimioterapia)	Sem diferenças significativas	Simon <i>et al.</i> (2006)
Gencitabina	800 mg/m ²	19 (9 apenas cirurgia + 10 cirurgia e quimioterapia) caso	Sem diferenças significativas	Marconato <i>et al.</i> (2008)
Mitoxantrona Vincristina e Ciclofosfamida	5.5 mg/m ² 0.75 mg/m ² 200 mg/m ²	30 (23 paliativo + 7 quimioterapia) com carcinoma inflamatório	O tempo de sobrevida duplicou no grupo com quimioterapia, no entanto não houve remissões totais.	Clemente <i>et al.</i> (2009)
Gencitabina e Carboplatina	2 mg/Kg 10 mg/Kg	37 com diferentes tipos de carcinomas	Resposta geral em 13% 1 remissão completa 2 remissões parciais 12 estabilizaram numa média de 72 dias	Dominguez <i>et al.</i> (2009)

Apesar dos esforços contínuos, a quimioterapia ainda não demonstra estratégias eficazes no tratamento de tumores mamários caninos. Actualmente existe uma necessidade urgente de estudos clínicos prospectivos e randomizados, adequadamente conduzidos, estatisticamente suficientes, com grupos de características tumorais mais homogéneas, para apoiar o valor terapêutico e relevância clínica dos protocolos quimioterapêuticos adjuvantes em tumores mamários malignos na espécie canina (Matos & Santos 2015).

1.11.3 Radioterapia

O interesse da radioterapia está relacionado com a redução de extensão tumoral, permitindo que os tumores sejam posteriormente removidos cirurgicamente, no entanto, há pouca informação disponível relativamente à sua utilização no tratamento de tumores mamários em animais (Lana *et al.*, 2009).

1.11.5 Outras Terapias

A enzima Cyclooxygenase-2 (Cox-2) participa em diferentes etapas do processo carcinogénico e em tumores mamários caninos, uma alta expressão de Cox-2 está associada a malignidade e a angiogénese tumoral (Arenas *et al.*, 2016).

A COX-2 é um potencial alvo para estratégias terapêuticas e preventivas com inibidores de COX-2, como o piroxicam, em vários TMCs (Dore *et al.*, 2003; Millanta *et al.*, 2006; Queiroga *et al.*, 2007; Lavalle *et al.*, 2009). Conforme descrito anteriormente, os níveis de COX-2 são maiores em TMCs malignos em comparação com TMCs benignos e comparados com tecidos mamários normais (Dore *et al.*, 2003; Millanta *et al.*, 2006; Queiroga *et al.*, 2007). O uso de inibidores de COX-2 apenas foi descrito em casos de carcinoma mamário inflamatório. (Clemente *et al.* 2009; de M Souza *et al.*, 2009). Num estudo, alguns cães com carcinoma inflamatório foram tratados com piroxicam na dose de 0,3 mg/kg, uma vez por dia. Foi observada uma melhoria na qualidade de vida e um aumento significativo da taxa de sobrevida em comparação com cães tratados com protocolos de quimioterapia (de Souza *et al.*, 2009). São necessários novos estudos nesta área de maneira a avaliar melhor a acção dos inibidores de COX-2 administrados isoladamente ou associados à quimioterapia, especialmente em casos de carcinoma mamário inflamatório (Sleeckx *et al.*, 2011).

Alguns estudos demonstraram a capacidade da desmopressina como um fármaco capaz de inibir as metástases linfonodais e pulmonares em cães com TMCs. A desmopressina é um derivado sintético da hormona antidiurética com propriedades hemostáticas que tem sido utilizada em humanos e cães no tratamento da diabetes Insipidus e da doença de Von Willebrand (Hermo *et al.*, 2008, 2011). Dois estudos realizados por Hermo *et al.* (2008, 2011) num grupo de 21 e 28 cadelas com TMCs, respectivamente, mostraram um aumento significativo de ILD e sobrevida global após administração de 1 µg / kg de desmopressina por via intravenosa 30 min pré-cirurgicamente e 24 h pós-cirurgicamente. São necessários ensaios clínicos em larga escala precisam confirmar os resultados promissores do uso de desmopressina como um adjuvante cirúrgico seguro no tratamento de TMCs (Sleeckx *et al.*, 2011).

1.10. Prognóstico

A avaliação do prognóstico pode ser complicada porque nem todos os estudos utilizam o mesmo ponto final. O prognóstico é frequentemente expresso como a percentagem de animais que sobrevivem 1 ou 2 anos após a mastectomia (sobrevivência de 1 e 2 anos) ou como o tempo de cirurgia até a morte (Hellmen *et al.*, 1993; Philibert *et al.*, 2003; Chang *et al.*, 2005; Karayannopoulou *et al.*, 2005). No entanto, o tempo de sobrevivência é frequentemente influenciado por factores não relacionados a TMCs. Portanto, alguns estudos utilizam o ILD, que é o tempo desde a excisão cirúrgica até a ocorrência de metástases ou recidivas (Gilbertson *et al.*, 1983; Perez Alenza *et al.*, 1997; Pena *et al.*, 1998). A sobrevivência pode variar significativamente de acordo com diferentes características do tumor e do hospedeiro, incluindo idade, tamanho do tumor, estadiamento tumoral, tipo histopatológico do tumor, grau histopatológico, comportamento clínico do tumor, envolvimento dos linfonodos, expressão de receptores hormonais (ER e PR), expressão da COX-2. Idealmente, é necessário avaliar vários parâmetros para obter o melhor prognóstico possível (Sleeckx *et al.*, 2011).

De acordo com alguns autores a idade aumentada no diagnóstico de TMCs está associada a um tempo de sobrevivência mais curto (Hellmen *et al.*, 1993) e um ILD mais curto (Perez Alenza *et al.*, 1997).

O tamanho do tumor é um dos factores de prognóstico mais importantes em animais com TMC. Foi relatado um ILD inferior para cães com tumores de maior dimensão. (Perez Alenza *et al.*, 1997; Philibert *et al.*, 2003; Ferreira *et al.*, 2009). Num estudo, cães com tumores com mais de 3 cm de diâmetro demonstraram uma diminuição significativa do ILD com uma média de 14 meses, enquanto que cães com tumores <3 cm de diâmetro tiveram um ILD médio de 22 meses (Philibert *et al.*, 2003). Um diâmetro superior a 3 cm foi associado a factores relacionados com mau prognóstico, como a perda de PR ou um maior índice de proliferação (Ferreira *et al.*, 2009; Sorensen *et al.*, 2009). De acordo com Sorensen *et al.*, 2009 a probabilidade de malignidade aumenta à medida que a dimensão neoplásica aumenta. Embora existam algumas discrepâncias quanto à importância do tamanho como factor de prognóstico e a partir de que dimensão o prognóstico altera, a maioria dos estudos apoia a utilidade de um sistema de classificação que se baseie no tamanho tumoral (Sorensen *et al.*, 2011).

O crescimento invasivo combinado com a fixação da pele e / ou tecido subjacente é uma característica objetiva útil, muitas vezes indicando um mau prognóstico. Além disso, a ulceração da pele foi associada a malignidade (Hellmen *et al.*, 1993; Perez Alenza *et al.*, 1997).

A maioria dos tumores malignos acaba por metastizar (Millanta *et al.*, 2005). As metástases nos linfonodos regionais e as metástases à distância são de relevância prognóstica. Observou-se uma diferença significativa entre o estado dos linfonodos e o número de óbitos (Karayannopoulou *et al.*, 2005). No estudo de Karayannopoulou *et al.* (2005), num período de seguimento de 2 anos, 24 dos 28 cães com metástases nos linfonodos morreu, enquanto que dos 38 animais sem metástases nos linfonodos, apenas oito morreram. No estudo de Philibert *et al.*, (2003), cães com metástases detectadas no momento do diagnóstico, tiveram um prognóstico mais pobre, com uma sobrevivência pós-operatória média de 5 meses em comparação com 28 meses para cães que não apresentavam evidência de metástases durante o diagnóstico. Quando não são detectadas nenhuma metástases no momento do diagnóstico, as metástases dos TMCs epiteliais ocorrem geralmente após um ano (Sorenmo, 2003).

Os cães com um estadio tumoral mais avançado têm uma expectativa de sobrevida significativamente menor em comparação com cães com estadio mais baixo (Philibert *et al.*, 2003; Sorenmo, 2003; Chang *et al.*, 2005). Chang *et al.* (2005) descobriram, após a cirurgia, um tempo médio de sobrevida de 6 meses para cães com estadios IV e V. A maioria dos cães com tumores de estadio clínico I, II ou III ainda estavam vivos 6 meses após a cirurgia. Além disso, Philibert *et al.* (2003) demonstraram que os cães classificados como tendo o estadio I tiveram a maior sobrevida pós-cirúrgica média de 24 meses em comparação com 12, 15 e 19 meses para os estadios II, III e IV, respectivamente.

Na classificação da OMS, o comportamento biológico do TMC corresponde à diferenciação histológica. A malignidade aumenta do carcinoma não infiltrativo sobre o carcinoma complexo em relação ao tipo tubulopapilar de carcinoma simples sobre o tipo sólido de carcinoma simples sobre o carcinoma anaplásico simples até ao sarcoma (Misdorp *et al.*, 1999). Várias publicações descrevem diferenças significativas na sobrevida de cães com diferentes tipos de tumores histológicos (Perez Alenza *et al.*, 1997; Philibert *et al.*, 2003). No estudo de Philibert *et al.* (2003), cães diagnosticados com carcinoma anaplásico tiveram uma sobrevida significativamente menor com uma

sobrevida pós-cirúrgica média de 2,5 meses em comparação com 21, 16 e 14 meses para o carcinoma tubular, carcinoma sólido e outros subtipos histológicos, respectivamente.

O grau histológico do carcinoma mamário canino tem elevada importância prognóstica (Karayannopoulou *et al.*, 2005; Goldschmidt *et al.*, 2011). O tempo de sobrevida entre os tumores com diferentes graus de malignidade varia significativamente, sendo o de pior prognóstico o carcinoma de grau III de malignidade (Karayannopoulou *et al.*, 2005). Os tumores de grau II comportam-se de forma semelhante aos tumores de grau I, com tempos de sobrevida prolongados e baixas taxas de recorrência local e metastização à distância (Rasotto *et al.*, 2017).

1.11.Objetivos

A presente dissertação teve como objetivo caraterizar uma série de cadelas com neoplasias mamárias, submetidas a cirurgia desde 2010 a 2017, no Hospital Veterinário NobreVet nas Caldas da Rainha. De seguida procedeu-se à análise estatística, de modo a descrever os animais afetados e a relacionar as características morfológicas e histopatológicas recolhidas com a informação presente nas referências bibliográficas pesquisadas.

2. Materiais e Métodos

Este trabalho consistiu num estudo retrospectivo no qual recorreu-se à base de dados do laboratório DNAtch, de modo a identificar as análises histopatológicas enviadas a partir do Hospital Veterinário NobreVet, nas Caldas da Rainha, no período compreendido entre 1 de janeiro de 2010 e 28 de abril de 2017.

2.1. Critérios de inclusão

Neste trabalho, apenas foram incluídos relatórios com lesões neoplásicas da glândula mamária na espécie canina.

2.2. Critérios de exclusão

Foram excluídas da amostra cadelas sem alterações neoplásicas da glândula mamária (ex: mastite) e cadelas com neoplasias não mamárias (ex: hemangiossarcoma).

2.3. Recolha dos dados clínicos

Através da análise dos relatórios histopatológicos foi possível retirar informações relativas ao tipo histológico, grau histológico, número de nódulos, dimensão dos nódulos, margens cirúrgicas, excisão do linfonodo axilar e inguinal, metastização regional, número de mitoses, ulceração, necrose, infiltração linfática, infiltração vascular, infiltração muscular, anaplasia, pleomorfismo, nucléolos evidentes, múltiplos nucléolos e a alteração do núcleo citoplasma.

A classificação histológica utilizada no presente estudo está de acordo com a classificação proposta por Goldshimdt *et al.*, (2011). O grau histológico apenas foi considerado quando estava descrito no relatório histopatológico. A dimensão dos nódulos foi agrupada de acordo com o sistema de classificação TNM para neoplasias mamárias em cadelas (Sorenmo *et al.*, 2013). Relativamente às margens cirúrgicas foram consideradas completas sempre que foram superiores a 0,2 cm ou quando o histopatologista o referia. O número de mitoses foi agrupado de acordo com as classes utilizadas para atribuir o grau histológico, ou seja, um grupo de 0-9 mitoses por campo, outro de 10-19 mitoses e outro grupo com mais de 20 mitoses por campo. Considerou-

se a presença de características tumorais (ulceração, necrose, infiltração vascular, infiltração muscular; infiltração linfática; anaplasia; pleomorfismo; nucléolos evidentes; múltiplos nucléolos; alteração do núcleo citoplasma), metastização e excisão dos linfonodos quando o histopatologista referia a sua presença, caso contrário, consideraram-se como ausentes ou não realizados.

Através da consulta dos casos clínicos no sistema informático QVET, analisaram-se individualmente todos os casos de maneira a seleccionar a informação mais relevante. Foi possível consultar o sexo, idade, raça, porte, estado reprodutivo (inteira ou esterilizada), historial clínico, doenças concomitantes, administração de anovulatórios, exames complementares de diagnóstico, técnica cirúrgica, tratamentos adjuvantes, recidivas, metástases e data de óbito. No caso de dados clínicos como a administração de anovulatórios, a aplicação de terapias adjuvantes, presença doenças concomitantes e a presença de recidivas e metástases não estarem nos registos clínicos, considerou-se que não se verificava a sua presença ou administração.

Após a consulta dos registos clínicos verificou-se que 11 das 29 cadelas presentes em estudo apenas tinham informações referente à sua identificação, nomeadamente raça e idade. Devido a este facto realizou-se um questionário telefónico aos proprietários dos animais. Os proprietários foram questionados sobre o estado reprodutivo no momento da cirurgia, a administração de anovulatórios, tratamentos adjuvantes, recidivas, metástases, data de óbito e motivo de morte. A informação relativa às metástases e às recidivas questionada aos proprietários não foi considerada para o estudo.

Ao analisar o tempo de sobrevida elegeu-se a neoplasia mais agressiva por animal, sendo a que demonstrasse mais sinais de malignidade, nomeadamente a dimensão, capacidade infiltrativa e linfática.

2.4. Análise estatística

O programa informático utilizado para a elaboração da base de dados e para a análise estatística foi a folha de cálculo Microsoft Office Excel (Microsoft, EUA). Realizou-se uma análise estatística descritiva para caracterização da amostra.

3. Resultados

3.1. Caracterização da série populacional

A presente série é composta por 29 cadelas com neoplasias mamárias que foram submetidas a mastectomia e posterior análise histopatológica no Hospital Veterinário NobreVet nas Caldas da Rainha entre janeiro de 2010 e abril de 2017.

3.1.1. Idade

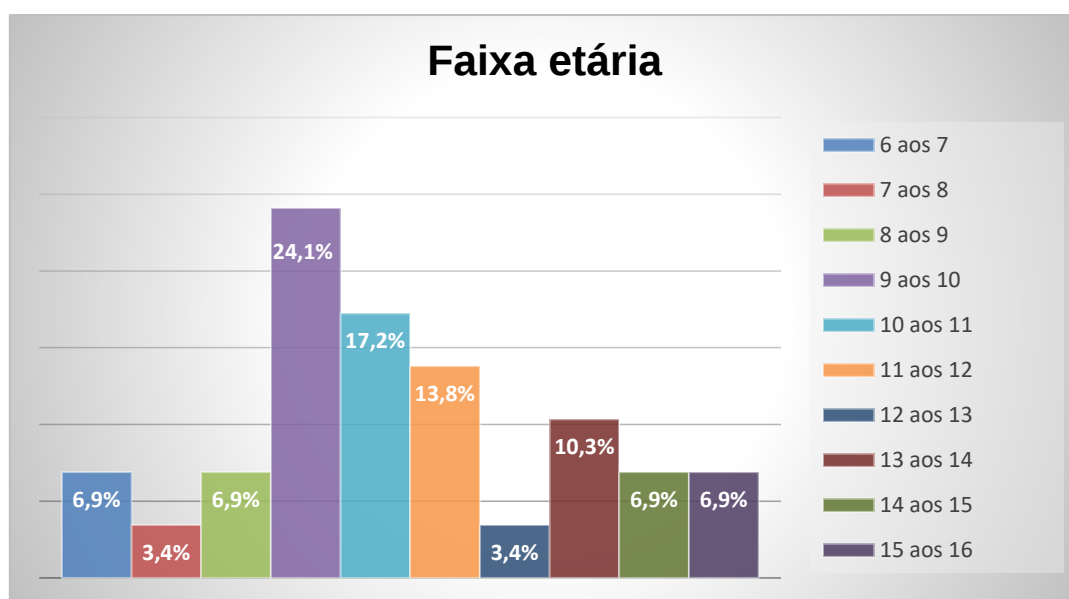


Gráfico 1 - Histograma da idade (em anos) das cadelas com tumores mamários.

A idade variou entre os 6 e os 15 anos de idade, sendo que aos 9 anos observou-se uma maior percentagem de animais 24,1% ($n=7/29$). Mais de metade, 55,1% ($n=16/29$) dos casos observados corresponderem a uma faixa etária aproximada entre os 9 e os 11 anos. A idade média foi de 11 anos.

3.1.2. Distribuição racial

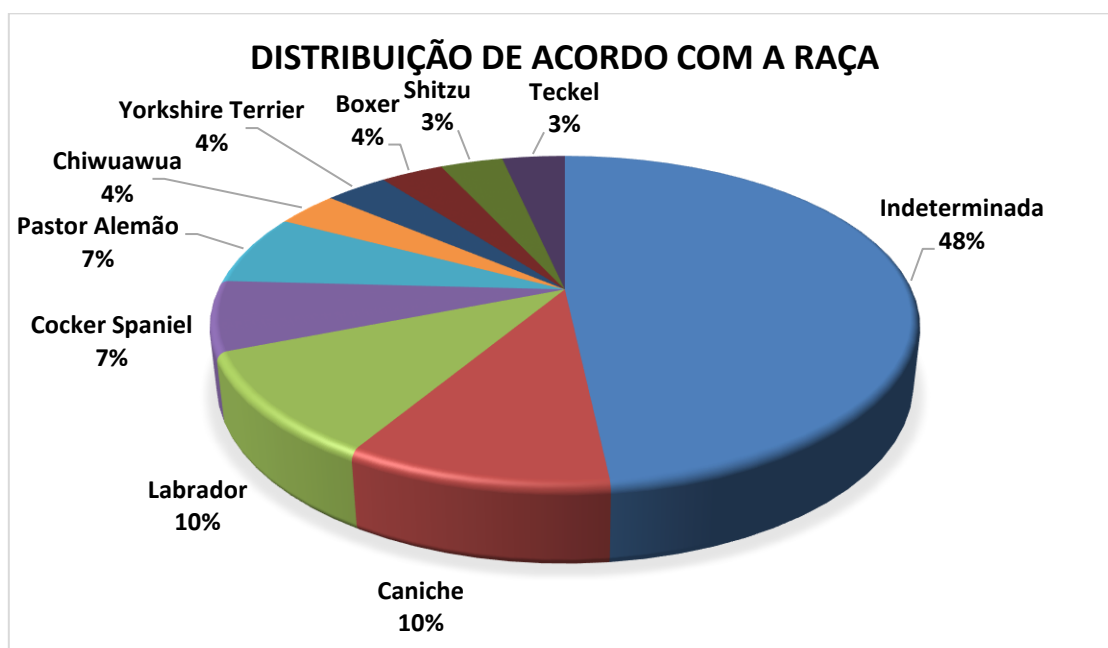


Gráfico 2 – Distribuição de acordo com a raça dos tumores mamários.

O número total de cadelas de raça pura era de 15 (52%), enquanto de raça indeterminada eram 14 (48%). Tendo em conta as raças puras em estudo, verificou-se que as duas raças mais frequentemente observadas foram o caniche e o labrador, com 3 (10%) casos cada uma. Os animais de raça indeterminada foram mais frequentes comparando individualmente com qualquer raça pura presente na amostra.

3.1.3. Estado reprodutivo



Gráfico 3 – Estado reprodutivo das cadelas com tumores mamários.

Ao analisar o estado reprodutivo aquando da cirurgia na série, foi possível constatar que 83% (n=24/29) das cadelas não tinham sido submetidas a OVH, correspondendo os restantes 17% (n=5/29) a cadelas ovariectomizadas. Foi possível verificar o registo da administração de anovulatórios em 7 cadelas, equivalente a 24% (n=7/29) da série, no entanto, não existia registo do princípio activo nem da duração de administração.

3.1.4. Historial clínico

Ao verificar o historial clínico dos animais verificou-se a presença de neoplasias anteriores em 6 % dos animais (n=1/18). Além disso constatou-se a presença de doenças concomitantes em 17% dos animais (n=3/18), 2 casos com cardiopatia (67%) e 1 caso com atopia dermatológica (33%). Desconhecia-se o historial clínico de 11 cadelas (38%).

3.1.5. Diagnóstico e exames complementares

Após consultar os registos clínicos foi possível observar que apenas 17% (n=3/18) das cadelas demonstraram o linfonodo inguinal aumentado ao exame físico.

Como exame complementar de diagnóstico realizou-se radiografia torácica 100% (n=18/18) dos casos, no entanto apenas foi realizada uma ecografia abdominal em 17% (3/18) dos animais. Não realizada nenhuma citologia do linfonodo. Após os exames complementares suspeitou-se a presença de metástases pulmonares em 11% (n=2/18) dos casos. Desconhecia-se o diagnóstico e exames complementares de 11 cadelas (38%).

3.1.6. Técnica cirúrgica

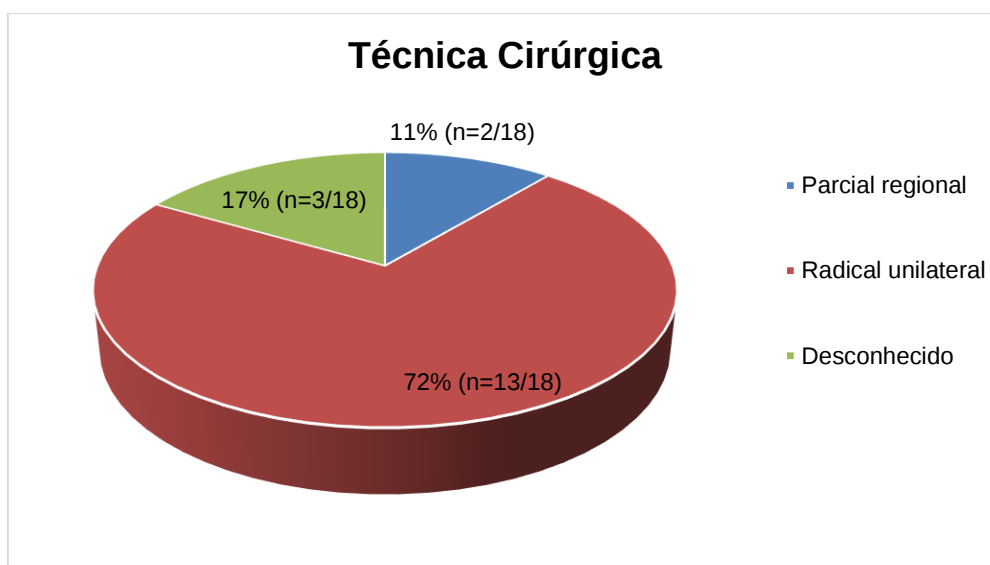


Gráfico 4 – Técnica cirúrgica.

A técnica mais frequentemente recorrida foi a radical unilateral, com 72,2% (n=13/18). Desconhece-se a técnica cirúrgica de 38% (n=11/29) das cadelas.

Os linfonodos foram excisados em 48% (n=14/29) dos casos, sendo que 52% (n=15/29) não foram excisados. Dos 14 linfonodos analisados, apenas 21 % (n=3/14) apresentou metástases nos linfonodos.

Além da mastectomia realizou-se a OVH em 83,3% (n=15/17) dos animais, enquanto que 11,1% (n=2/17) não foi submetido à mesma. Da amostra total desconhece-se a realização de OVH em 41% (n=12/29).

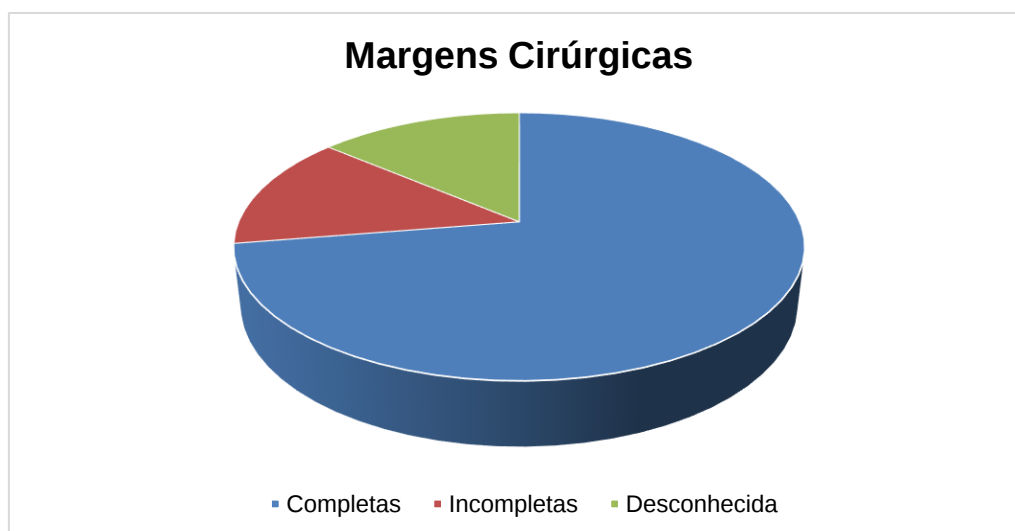


Gráfico 5 – Margens cirúrgicas dos tumores mamários.

Ao analisar as margens cirúrgicas foi possível observar que foram completas em 67,6% ($n=25/37$), incompletas em 10,8% ($n=4/37$) e desconhecidas em 21,6% ($n=8/37$) das neoplasias.

3.1.7. Dimensão

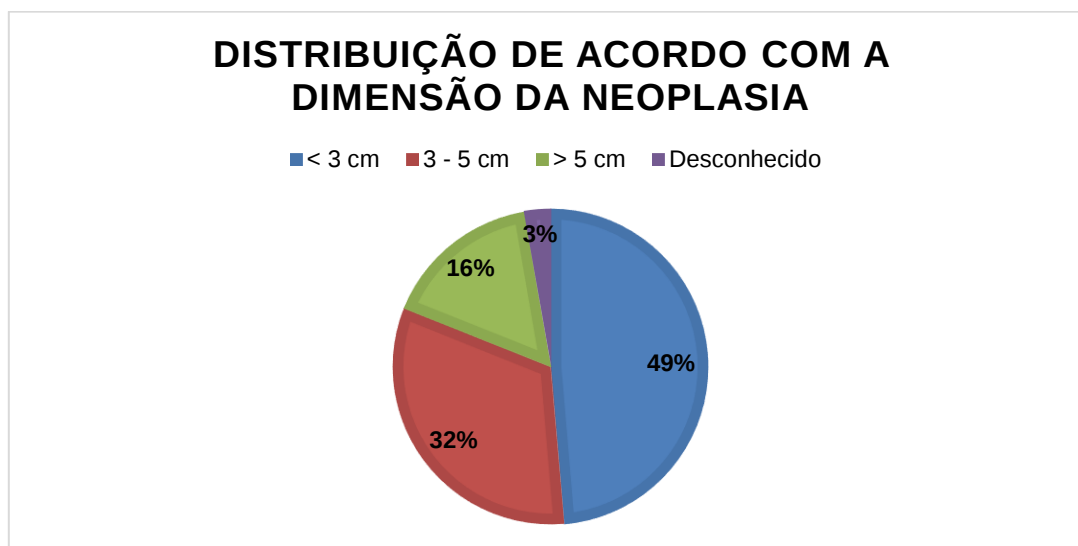


Gráfico 6 – Distribuição da dimensão por classes.

A dimensão variou entre 0,7 cm e 9 cm. A dimensão média foi de 3,23 cm. No gráfico, pode-se observar que 48,6% ($n=18/37$) dos animais em estudo apresentavam neoplasias com um diâmetro inferior a 3 cm, 32,4% ($n=12/37$) apresentavam uma

neoplasia com um diâmetro entre 3 e 5 cm, 16,2% (n=6/37) demonstravam tumores com um diâmetro superior a 5 cm. Desconhecia-se a dimensão do tumor de 1 cadela (2,7%).

3.1.8. Classificação histológica

A série analisada é constituída por 29 cadelas, das quais 38% (n=11/29) apresentavam apenas neoplasias benignas e 62% (n=18/29) apresentavam neoplasias malignas e benignas. Devido ao facto de alguns animais apresentarem múltiplos nódulos o número total de tumores foi 37, dos quais 49% (n=18/37) eram malignos e 51% (n=19/37) benignos.

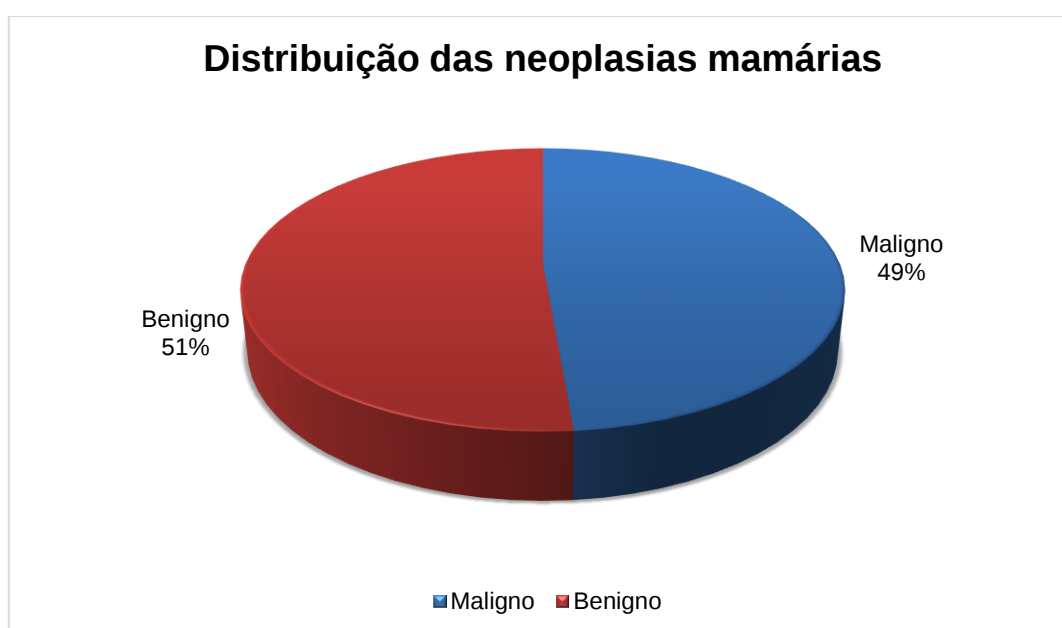


Gráfico 7- Proporção entre todos os nódulos presentes em estudo

Como é possível verificar na tabela 16, 75,9% (n=22/29) das cadelas apresentavam um tipo histológico, 20,6% (n=6/29) apresentavam dois tipos e apenas 3,4% (n=1/29) apresentava três tipos histológicos.

Tabela 16 – Tipos histológicos por animal.

Tipos histológicos por animal	Frequência absoluta	Frequência relativa	%
1 tipo histológico	22	22/29	75,9%
2 tipos histológicos	6	6/29	20,7%
3 tipos histológicos	1	1/29	3,4%

Como se pode constatar na tabela 17, o tipo histológico mais frequentemente observado foi o adenoma mamário do tipo complexo, com 27% (n=10/37) de incidência.

Tabela 17 – Classificação histológica dos tumores mamários.

Tipo histológico	Frequência Absoluta	Frequência Relativa	%
Sarcoma	1	1/37	2,7%
Carcinoma e mioepitelioma mamário maligno	2	2/37	5,4%
Carcinoma mamário anaplásico	2	2/37	5,4%
Carcinoma mamário do tipo complexo	3	3/37	8,1%
Carcinoma mamário do tipo papilar intraductal	1	1/37	2,7%
Carcinoma mamário do tipo simples sólido	3	3/37	8,1%
Carcinoma mamário do tipo simples tubulo-papilar	1	1/37	2,7%
Carcinoma sólido cribiforme	1	1/37	2,7%
Metastização do linfonodo por células de um carcinoma mamário	1	1/37	2,7%
Mioepitelioma mamário maligno	1	1/37	2,7%
Osteossarcoma mamário	2	2/37	5,4%
Adenoma mamário do tipo complexo	10	10/37	27%
Tumor misto benigno da glândula mamária	5	5/37	13,5%
Adenoma mamário do tipo papilar intraductal	2	2/37	5,4%
Cistoadenoma	1	1/37	2,7%
Fibroadenoma	1	1/37	2,7%

3.1.9. *Recidivas*

Ao observar a incidência de recidivas na população, verificou-se a sua presença em 4 cadelas, correspondendo a 22,2 % (n=4/18).

3.1.10. *Metastização regional e à distância*

Da amostra surgiram metástases em 38,4% dos animais (n=5/18). Observaram-se metástases ao nível dos pulmões em 60% (n=3/5) dos casos e metástases pulmonares e abdominais nos 40% (n=2/5).

3.1.11. *Sobrevida*

Foi possível verificar que a sobrevida variou entre 1 mês e entre 71 meses. A sobrevida média foi de 17,1 meses. Aquando da elaboração do estudo encontravam-se 17% (n=5/29) dos animais em estudo vivos. Constatou-se também que 5 animais foram eutanasiados (17%).

3.1.12. *Outras características tumorais*

As características tumorais analisadas no presente estudo estão representadas na tabela 18.

Tabela 18 – Características dos tumores mamários.

Alteração	Frequência absoluta	Frequência relativa	%
Ulceração	3	3/37	8,1%
Necrose	12	12/37	32,4%
Infiltração vascular	2	2/37	5,4%
Infiltração linfática	4	4/37	10,8%
Infiltração muscular	2	2/37	5,4%
Anaplasia	9	9/37	24,3%
Pleomorfismo	3	3/37	8,1%
Nucléolos evidentes	4	4/37	10,8%
Múltiplos nucléolos	1	1/37	2,7%
Alteração ratio núcleo citoplasma	2	2/37	5,4%

Ao analisar o gráfico 10, relativo á distribuição do número de mitoses é possível observar que a classe com mais incidência foi o intervalo compreendido entre 0 e 9 mitoses por 40 campos de observação, com uma percentagem de 62,2% (n=23/37). As classes compreendidas entre 10 e 19 mitoses e com número de mitoses superior a 20 mitoses registaram 16,2 % (n=6/37) cada uma. Desconhecia-se o número de mitoses de 2 (5,4%) cadelas.

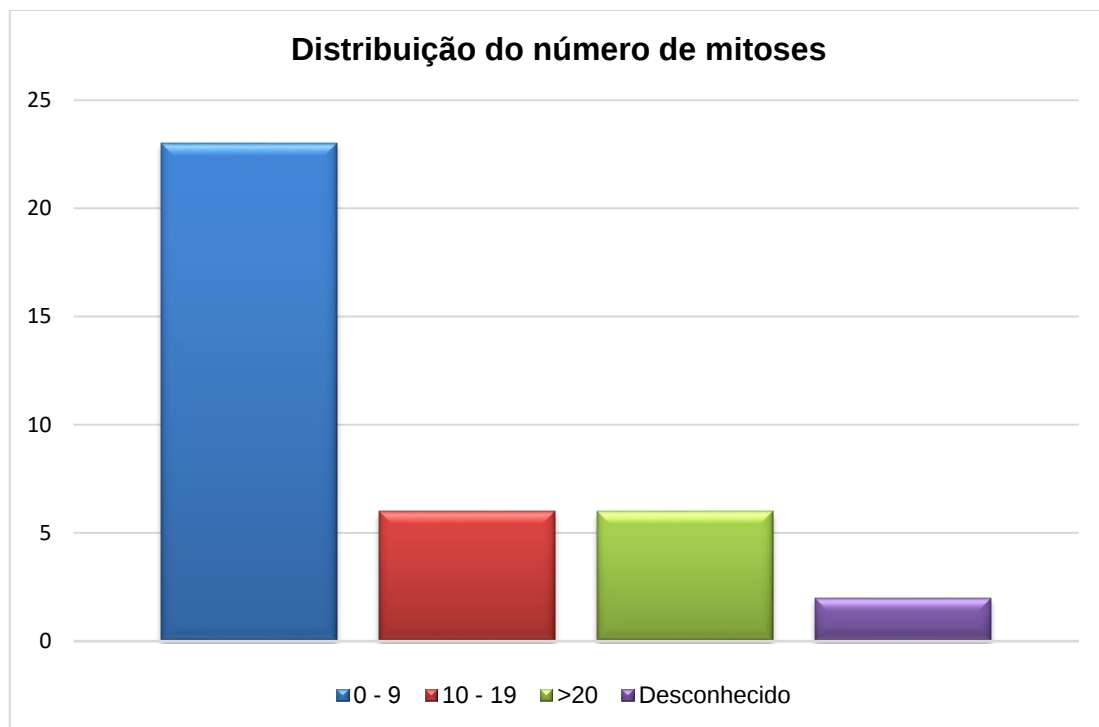


Gráfico 8 - Número de mitoses

3.2. Neoplasias Benignas

3.2.1. Idade

A idade variou entre os 8 anos e os 14 anos de idade. A média de idade foi de 10,5 anos. A faixa etária mais frequentemente representada foi dos 10 aos 11 anos, com 36,4% (n=4/11) dos casos. É de salientar que 72,7% (n=8/11) dos animais com neoplasias mamárias benignas tinham idades compreendidas entre os 9 e os 12 anos de idade.

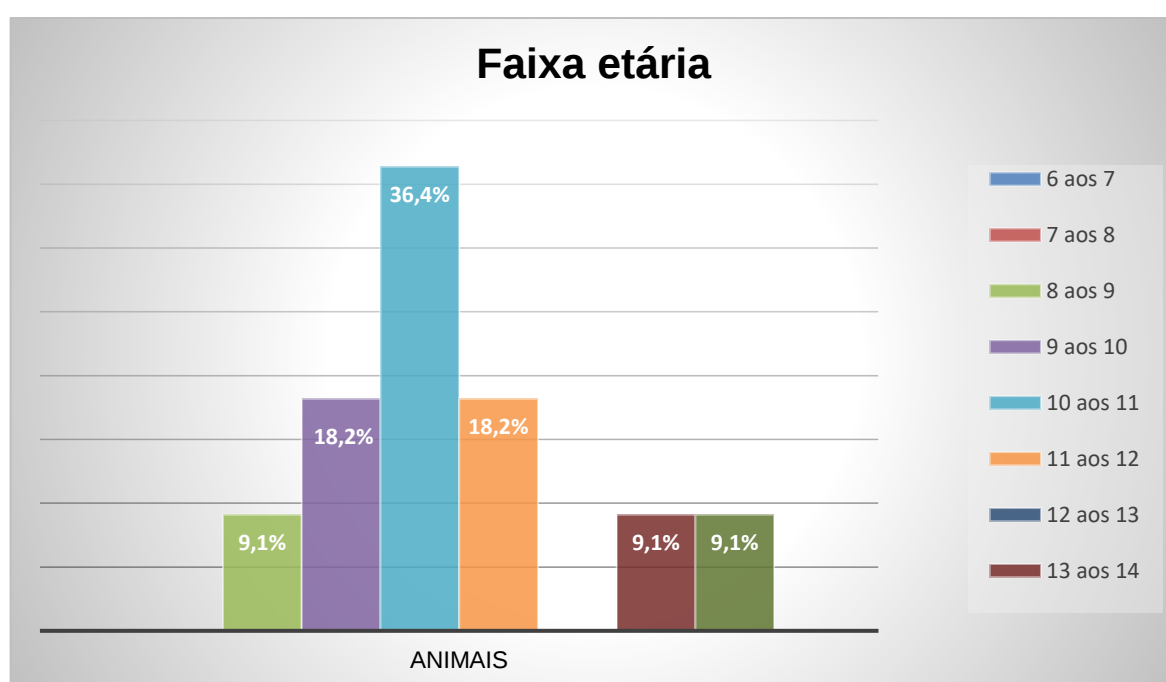


Gráfico 9 -Histograma da idade (em anos) das cadelas com tumores mamários benignos

3.2.2. Distribuição racial

Ao analisar a tabela com a distribuição racial dos animais com neoplasias mamárias benignas, observou-se que o caniche foi a raça mais representada entre as raças puras, correspondendo a 27,2% (n=3/11) da amostra total. Os animais de raça indeterminada corresponderam a 54,5% (n=6/11).

Tabela 19 - Distribuição de acordo com a raça nos tumores mamários benignos.

Raça	Frequência absoluta	Frequência relativa	%
Indeterminada	6	6/11	54,5%
Caniche	3	3/11	27,3%
Pastor Alemão	1	1/11	9,1%
Cocker Spaniel	1	1/11	9,1%

3.2.3. Estado reprodutivo

Apenas 18,2% (n=2/11) das cadelas tinham sido submetidas a OVH antes da manifestação dos tumores. Observou-se o registo da administração de anovulatórios em 1 cadela.

Tabela 20 – Estado reprodutivo das cadelas com neoplasias mamárias benignas.

Estado reprodutivo	Frequência Absoluta	Frequência Relativa	%
Inteira	9	9/11	81,8%
Esterilizada	2	2/11	18,2%

3.2.4. Dimensão

A dimensão das neoplasias mamárias benignas em estudo variou entre 0,7 cm e 5,5 cm. A dimensão média foi 1,95 cm. As neoplasias com diâmetro inferior a 3 cm corresponderam a 69% dos casos ($n=13/19$) tumores com dimensão compreendida entre 3 e 5 cm representaram 21%, ($n=4/19$) e os restantes 5% ($n=1/19$) representaram tumores com dimensão superior a 5 cm. Desconhecia-se a dimensão de um tumor (5%).

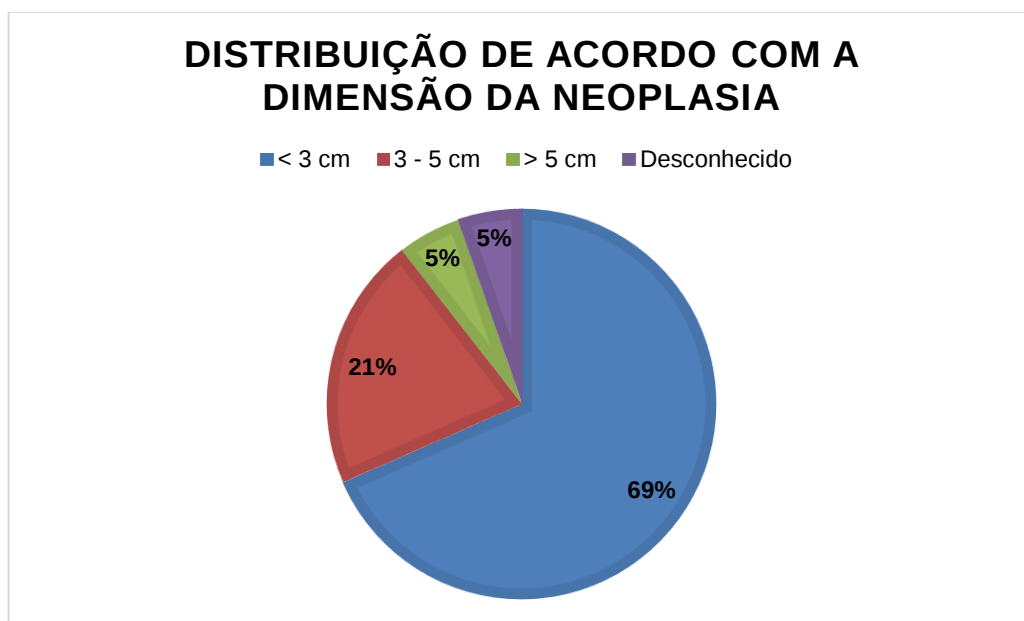


Gráfico 10 - Distribuição da dimensão por classes em tumores mamários benignos.

3.2.5. Classificação histológica

Ao interpretar a tabela 21 constatou-se que o tipo histológico mais frequente foi o adenoma mamário do tipo complexo, com 52,6% ($n=10/19$) do total de casos.

Tabela 21 - Classificação histológica dos tumores mamários benignos.

Tipo histológico	Frequência Absoluta	Frequência Relativa	%
Adenoma mamário do tipo complexo	10	10/19	52,6%
Tumor misto benigno da glândula mamária	5	5/19	26,3%
Adenoma mamário do tipo papilar intraductal	2	2/19	10,5%
Cistoadenoma	1	1/19	5,3%
Fibroadenoma	1	1/19	5,3%

3.2.6. Recidivas

Entre os animais com neoplasias benignas apenas um animal demonstrou o crescimento de uma nova massa, correspondente a 9% (n=1/11) da amostra. O animal apresentava dois tipos histológicos na altura da exérese cirúrgica, no entanto, não se realizou nenhuma análise histopatológica de maneira a confirmar a recidiva.

3.2.7. Metastização regional e à distância

Ao analisar os registos clínicos dos animais com neoplasias benignas foi possível, constatar que nenhum animal demonstrou metastização à distancia.

Foi realizada a excisão de 45% (n=5/11) dos linfonodos, sendo que 55% (n=6/11) não foram excisados. Dos 11 linfonodos analisados nenhum demonstrou metástases regionais.

3.2.8. Sobrevida

Entre os animais com neoplasias benignas foi possível verificar que a sobrevida variou entre um mês e entre setenta e um meses. O tempo médio de sobrevida foi de 29 meses. É de salientar que um animal foi atropelado um mês após a cirurgia e foi retirado desta análise. Aquando da elaboração do estudo encontrava-se 1 cadela com neoplasias mamárias benignas viva. Nenhuma cadela com TMCs benignos foi eutanasiada.

Tabela 22 - Tempo de sobrevida médio das cadelas com neoplasias benignas.

Tipo histológico	Tempo médio de sobrevida
Adenoma mamário do tipo complexo	27 meses
Tumor misto benigno da glândula mamária	71 meses
Adenoma mamário do tipo papilar intraductal	23 meses
Cistoadenoma	6 meses

3.2.9. Outras características tumorais

As características tumorais referentes às cadelas com TMCs benignos estão representadas na tabela 23. O número de mitoses por campo nas cadelas com neoplasias mamárias benignas esteve sempre compreendido entre 0 e 9.

Tabela 23 - Características dos tumores mamários benignos.

Características tumorais	Frequência absoluta	Frequência relativa	%
Ulceração	0	0/19	0%
Necrose	1	1/19	5,2%
Infiltração vascular	0	0/19	0%
Infiltração linfática	0	0/19	0%
Infiltração muscular	0	0/19	0%
Mitoses aberrantes	0	0/19	0%
Anaplasia	1	1/19	5,2%
Pleomorfismo	0	0/19	0%
Nucléolos evidentes	0	0/19	0%
Múltiplos nucléolos	0	0/19	0%
Alteração ratio núcleo citoplasma	0	0/19	0%

3.3. Neoplasias Malignas

3.3.1. Idade

A idade variou entre os 6 anos e os 15 anos de idade. A média de idade foi de 10,3 anos. A faixa etária mais frequentemente representada foi dos 9 aos 10 anos, com 27,8% (n=5/18) dos casos a pertencentes a esta faixa etária. É de salientar que 44,4% (n=8/18) dos animais com neoplasias mamárias malignas tinham idades compreendidas entre os 9 e os 12 anos de idade.

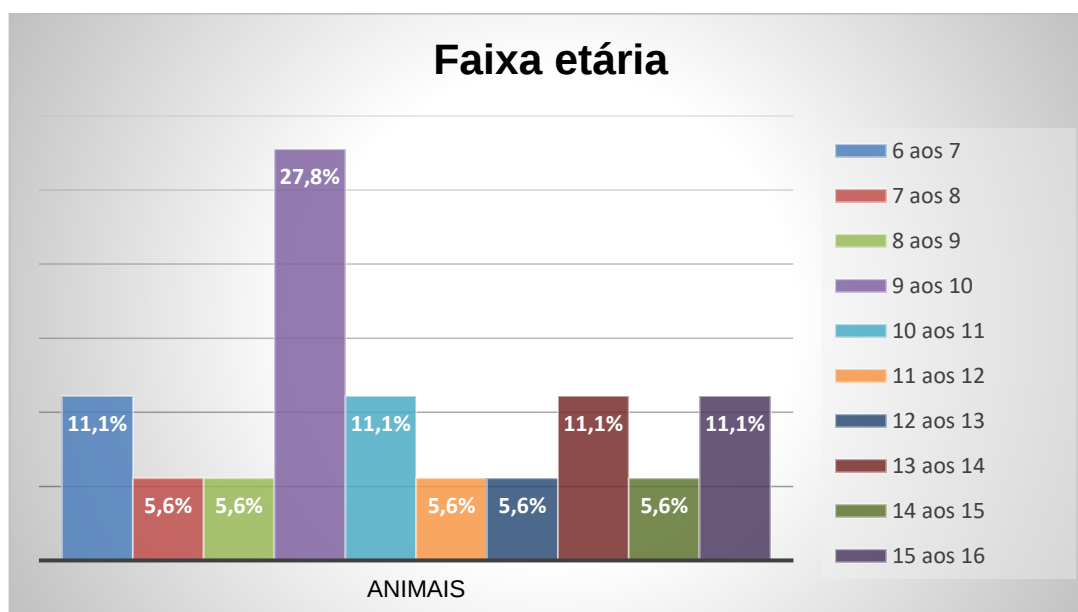


Gráfico 11 - Histograma da idade (em anos) das cadelas com tumores mamários malignos.

3.3.2. Distribuição racial

Ao analisar a tabela com a distribuição racial dos animais com neoplasias mamárias malignas, observou-se que o labrador foi a raça mais representada entre as raças puras, correspondendo a 16,7% (n=3/18) da amostra total. Também foi possível observar que as neoplasias malignas tiveram maior incidência em animais de raça pura, quando comparados com os de raça indeterminada corresponderam a 44,4% (n=8/18).

Tabela 24 - Distribuição de acordo com a raça nos tumores mamários malignos.

Raça	Frequência absoluta	Frequência relativa	%
Indeterminada	8	8/18	44,4%
Labrador	3	3/18	16,7%
Pastor Alemão	1	1/18	5,6%
Cocker Spaniel	1	1/18	5,6%
Boxer	1	1/18	5,6%
Shitzu	1	1/18	5,6%
Chihuahua	1	1/18	5,6%
Yorkshire Terrier	1	1/18	5,6%
Teckel	1	1/18	5,6%

3.3.3. Estado reprodutivo

Ao verificar o estado reprodutivo dos animais com neoplasias malignas aquando da cirurgia, constatou-se que apenas 16,6% (n=3/18) dos animais eram ovariectomizadas. Foi possível verificar o registo da administração de anovulatórios em 6 cadelas.

Tabela 25 - Estado reprodutivo das cadelas com neoplasias mamárias malignas.

Estado reprodutivo	Frequência Absoluta	Frequência Relativa	%
Inteira	15	15/18	83,3%
Esterilizada	3	3/18	16,7%

3.3.4. Dimensão

O diâmetro neoplásico das neoplasias malignas variou entre 1 cm e 9 cm. A dimensão média foi de 4,51 cm. Os tumores com dimensão menor que 3 cm representaram 28% dos casos ($n=5/18$), tumores com dimensão compreendida entre 3 e 5 cm representaram 44%, e os restantes 28% representaram tumores com dimensão superior a 5 cm.

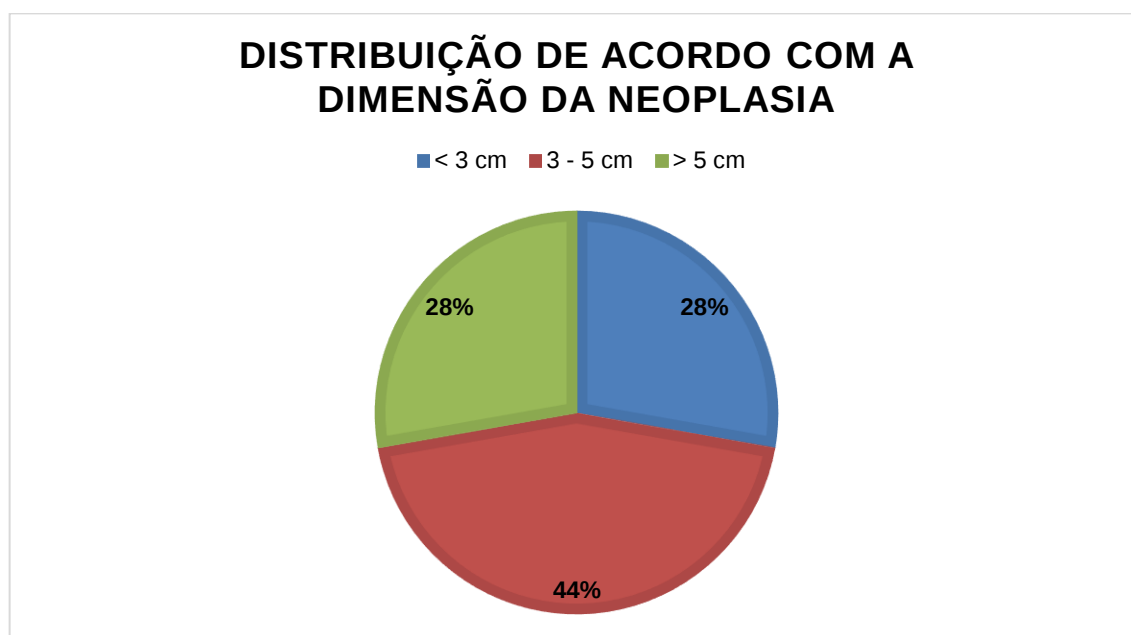


Gráfico 12 - Distribuição da dimensão por classes em tumores mamários malignos.

3.3.5. Classificação histológica

Ao interpretar a tabela 26 constatou-se que o tipo histológico mais frequente foi o carcinoma mamário do tipo complexo, com 16,6% ($n=3/18$) do total de casos, juntamente com o carcinoma mamário do tipo simples sólido, igualmente com 16,6% ($n=3/18$).

Tabela 26 - Classificação histológica dos tumores mamários malignos.

Tipo histológico	Frequência Absoluta	Frequência Relativa	%
Carcinoma mamário do tipo complexo	3	3/18	16,7%
Carcinoma mamário do tipo simples sólido	3	3/18	16,7%
Carcinoma e mioepitelioma mamário maligno	2	2/18	11,1%
Carcinoma mamário anaplásico	2	2/18	11,1%
Osteossarcoma mamário	2	1/18	5,6%
Sarcoma	1	1/18	5,6%
Carcinoma mamário do tipo simples papilar intraductal	1	1/18	5,6%
Carcinoma mamário do tipo simples túbulo-papilar	1	1/18	5,6%
Carcinoma do tipo simples sólido cribiforme	1	1/18	5,6%
Mioepitelioma mamário maligno	1	1/18	5,6%
Metastização do linfonodo por células de um carcinoma mamário	1	1/18	5,6%

Ao verificar o grau histológico dos tumores malignos da amostra, constatou-se que 15,4% (n=2/13) correspondiam a tumores com grau I de malignidade, 38,5% (n=5/13) a tumores com grau II de malignidade e 38,5% (n=5/13) a tumores com grau III de malignidade. Nos restantes 7,7% (n=1/13) o grau histológico não constava na análise histopatológica.

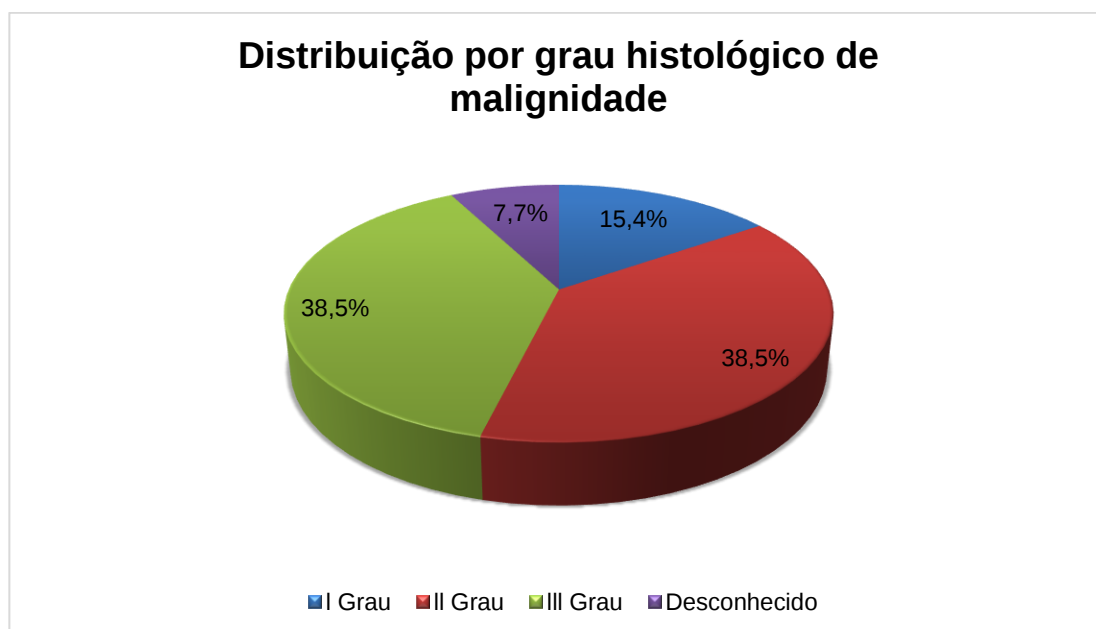


Gráfico 13 – Distribuição por grau de malignidade dos carcinomas mamários.

3.3.6. Recidivas

Entre os animais com neoplasias malignas, 3 cadelas demonstraram o crescimento de uma nova massa, correspondente a 16,6% (n=3/18) da amostra.

3.3.7. Metastização regional e à distância

Ao analisar os registos clínicos dos animais com neoplasias malignas foi possível, verificar a metastização à distancia em 5 animais (n=5/18). Como locais de metastização, observou-se a sua presença no pulmão em 3 casos (n=3/5) e no pulmão juntamente com o abdómen noutros 2 casos (n=2/5). Foi realizada a excisão de 50% (n=9/18) dos linfonodos, sendo que 50% (n=9/18) não foram excisados. Observou-se a presença de metástases regionais em 33% (n=3/9) dos nódulos excisados.

3.3.8. Sobrevida

Entre os animais com neoplasias malignas foi possível verificar que a sobrevida variou entre 4 e 27 meses. O tempo médio de sobrevida foi de 10,7 meses. Aquando da elaboração do estudo encontravam-se 4 animais vivos. Dos restantes animais, 28,6% (n=4/14) foi eutanasiado. O tempo médio de sobrevida para o grau histológico I, II e III foi de 14 meses, 14 meses e 7 meses respectivamente. Analisou-se o tempo média de sobrevida para cada tipo histológico presente na série.

Tabela 27 - Tempo de sobrevida médio das cadelas com neoplasias malignas.

Tipo histológico	Tempo médio de sobrevida
Carcinoma mamário do tipo complexo	21 meses
Carcinoma mamário do tipo simples	10 meses
Carcinoma e mioepitelioma mamário maligno	13 meses
Carcinoma mamário anaplásico	4 meses
Osteossarcoma mamário	10 meses
Sarcoma	4 meses
Mioepitelioma mamário maligno	8 meses

3.3.9. Outras caraterísticas tumorais

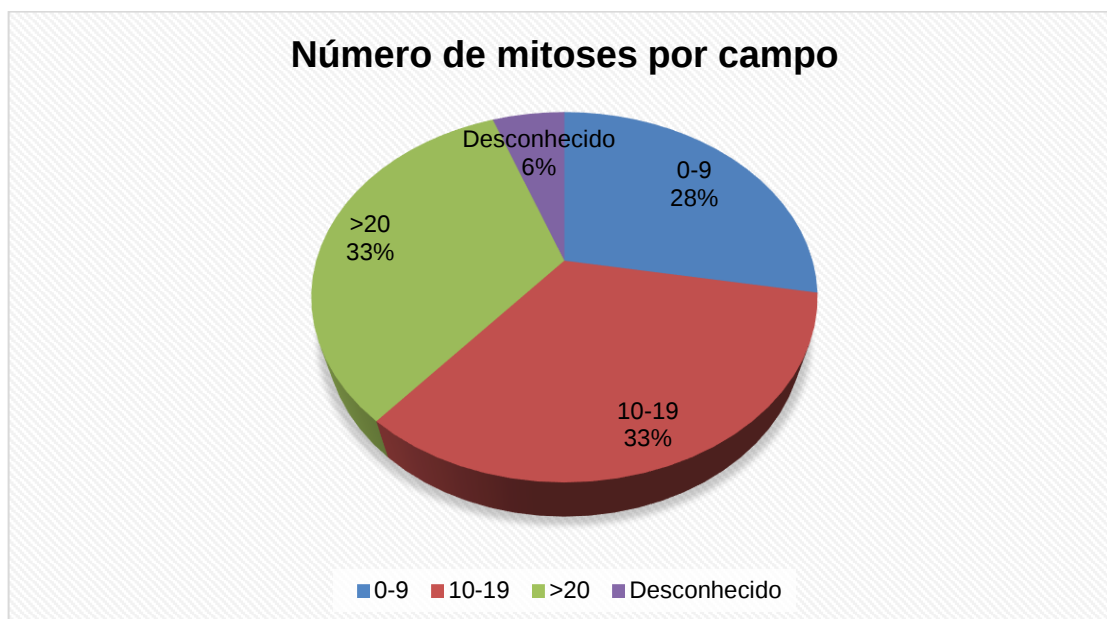


Gráfico 14 – Distribuição dos casos com neoplasias mamárias malignas por número de mitoses.

As características tumorais observadas nas cadelas com TMCs malignos estão representadas na tabela 28.

Tabela 28 - Características dos tumores mamários malignos.

Características tumorais	Frequência absoluta	Frequência relativa	%
Ulceração	3	3/18	16,7%
Necrose	11	11/18	61,1%
Infiltração vascular	2	2/18	11,1%
Infiltração linfática	4	4/18	22,2%
Infiltração muscular	2	2/18	11,1%
Mitoses aberrantes	1	1/18	5,6%
Anaplasia	8	8/18	44,4%
Pleomorfismo	3	3/18	16,7%
Nucléolos evidentes	4	4/18	22,2%
Múltiplos nucléolos	1	1/18	5,6%
Alteração ratio núcleo citoplasma	2	2/18	11,1%

4. Discussão

No presente estudo apenas se verificou a presença de neoplasias mamárias caninas em cadelas. Segundo Rutteman *et al.* (2001), o risco de desenvolvimento destes tumores em machos é cerca de 1% comparado com o verificado nas fêmeas.

Ao analisar a idade neste estudo, foi possível concluir que a idade mais frequentemente observada foram os 11 anos, resultado ligeiramente superior ao referido por outros autores, sendo a maioria diagnosticada por volta dos 8 aos 10 anos (Sleeckx *et al.*, 2011). A idade dos animais em estudo estava compreendida entre os 6 e os 15 anos de idade. Verificou-se também que a faixa etária dos 8 aos 13 anos teve uma grande incidência, à semelhança do estudo realizado por Vascellari *et al.* (2016). Contrariamente aos resultados do estudo de Sorenmo *et al.* (2009) no qual demonstrou que os cães com tumores malignos eram significativamente mais velhos do que cães com tumores benignos, nesta amostra a idade média dos animais com neoplasias benignas foi ligeiramente superior à idade média dos animais com TMCs malignos.

Relativamente às raças presentes no estudo, foi possível observar que as raças mais frequentes por ordem crescente foram a raça Indeterminada, o Caniche e o Labrador Retriever. Na presente amostra, os animais de raça pura foram mais comuns que os animais de raça indeterminada, o que está de acordo com alguns autores, nomeadamente, Merlo *et al.* (2008) e Vascellari *et al.* (2016), que nos seus estudos observaram uma maior percentagem de animais de raça pura comparativamente aos de raça indeterminada.

Ao verificar o historial clínico da população verificou-se a presença de neoplasias anteriores em 1 cadela, além disso, constatou-se a presença de doenças concomitantes em 3 animais, 2 casos com cardiopatia e 1 caso com atopia dermatológica. De acordo com Sorenmo *et al.* (2011) estes cães geralmente são idosos e podem sofrer de doenças concomitantes que necessitem de tratamento, o que se constatou no presente estudo.

Ao analisar o estado reprodutivo das cadelas em estudo, verificou-se que das 29 cadelas com neoplasia mamária presentes na análise, 24 eram fêmeas inteiras. Autores como Schneider. (1969), afirmam que é possível reduzir significativamente o risco de neoplasias mamárias em cadelas através da ovariectomia. Segundo Withrow *et al.* (2013), o efeito protector da OVH diminui substancialmente ao longo dos primeirosaios e aparenta não existir benefício significativo da realização da mesma após os 4 anos de idade. Foi possível verificar

o registo da administração de anovulatórios em 7 cadelas, no entanto, não existia registo do princípio activo. Verificou-se uma grande diferença entre tumores benignos e malignos nas cadelas administradas com anovulatórios, tendo 6 cadelas neoplasias malignas. Embora exista alguma discordância, a maioria dos estudos conclui que doses baixas de progestágenos aumentam o risco de tumores predominantemente benignos, enquanto que uma combinação de estrogénios e progestágenos tende a induzir tumores malignos. (Selman *et al.*, 1995; Stovring *et al.*, 1997; Withrow *et al.*, 2013).

Os exames imagiológicos são de extrema importância (radiografia torácica com três projecções e ecografia abdominal) para avaliar a presença de metástases à distância. As lesões devem ter pelo menos 5 a 7 mm de modo a serem detectadas através das radiografias (Nemanic *et al.*, 2006). Constatou-se que como exame complementar de diagnóstico realizou-se uma radiografia torácica em todos os animais, no entanto apenas 3 foram submetidos a ecografia abdominal.

A técnica cirúrgica mais frequentemente recorrida foi a radical unilateral. Segundo Withrow *et al.* (2013) deve-se recorrer ao procedimento mais simples e menos invasivo de modo a remover todos os nódulos e tecido linfático adjacente. De acordo com Horta *et al.*, (2015), o recurso da técnica de mastectomia radical unilateral deve ser ponderado, pelo facto de esta técnica estar associada a uma maior duração cirúrgica, maior estímulo nociceptivo, maior stress cirúrgico e maior incidência de complicações pós-operatórias quando comparada com a mastectomia regional. Além da excisão tumoral, a maioria das cadelas presente em análise foi submetida a ovariectomia. A realização da OVH no momento da mastectomia, deve-se ao facto de erradicar a produção hormonal por parte dos ovários e dessa maneira limitar o efeito hormonal na neoplasia. De acordo com os resultados de Kristiansen *et al.*, (2013) a ovariectomia no momento da excisão do tumor mamário, reduz o risco de novos tumores em cerca de 50% em cães com neoplasias mamárias benignas.

Na presente série observou-se que 49% dos animais apresentavam neoplasias com um diâmetro inferior a 3 cm, 32% apresentavam uma neoplasia com um diâmetro entre 3 e 5 cm, e 16% demonstravam tumores com um diâmetro superior a 5 cm. A maioria dos estudos mais recentes utiliza estes intervalos ao avaliar o tamanho como um fator de prognóstico (Sorenmo *et al.*, 2011). Relativamente à dimensão dos tumores mamários benignos, constatou-se que 71% dos tumores tinha diâmetro inferior a 3 cm. Os tumores malignos relevaram ter uma dimensão média superior e 65% dos mesmos tinha um diâmetro superior

a 3 cm. Estes resultados estão de acordo com a bibliografia, de acordo com Sorenmo *et al.* (2009), a probabilidade de malignidade aumenta à medida que a dimensão do tumor aumenta. A evidência da progressão histológica em relação à malignidade foi observada com o aumento do tamanho do tumor. Estes achados sugerem que os TMCs podem progredir de benignos para malignos e que os tumores malignos podem ser o estágio final (Sorenmo *et al.*, 2009).

Ao analisar a proporção entre cadelas com neoplasias benignas e cadelas com neoplasias malignas, foi possível observar que 62% das cadelas tinha neoplasias malignas. Ao verificar o número de total de tumores observou-se que 7 cadelas apresentavam mais do que um tipo histológico, constatando-se a presença de 37 tipos histológicos, sendo 49% malignos e 51% benignos. Sorenmo *et al.* (2009) afirma que aproximadamente 30-50% dos tumores mamários são malignos e estima que 50-70% dos cães com TMCs têm múltiplos tumores, o que vem de acordo com os resultados do presente estudo.

Relativamente ao tipo histológico, neste estudo, foi possível observar que o adenoma mamário complexo e o tumor misto benigno foram as neoplasias benignas mais frequentes. Estes resultados estão de acordo com o descrito na literatura (Misdorp, 2002). Os carcinomas do tipo simples do e os carcinomas do tipo complexo foram os tipos malignos mais frequentes na amostra. De acordo com Whitrow *et al.* (2013) os tipos histológicos de TMCs malignos mais comuns são os carcinomas. Os TMCs mesenquimatosos malignos (sarcomas) são muito menos comuns do que os carcinomas. Os sarcomas compreendem menos de 5% de todos os TMCs e menos de 13% de todos os TMCs malignos. Na presente amostra apenas se verificou a presença de um sarcoma, perfazendo 2,7% de todos os tumores, o que se verifica na bibliografia.

Ao verificar o grau histológico dos tumores malignos da amostra, constatou-se que 11,1% correspondiam a tumores com grau I de malignidade, 27,7% a tumores com grau II de malignidade e 27,7% a tumores com grau III de malignidade. O grau histológico tem elevada importância prognóstica (Karayannopoulou *et al.*, 2005; Goldschmidt *et al.*, 2011), no entanto, o mesmo não constava na análise histopatológica de 6 cadelas. O tempo médio de sobrevida para o grau histológico I, II e III foi de 14 meses, 13,5 meses e 7,2 meses respectivamente. Estes resultados estão de acordo com a literatura. O carcinoma de grau III de malignidade apresenta o pior prognóstico (Karayannopoulou *et al.*, 2005). Os tumores de grau II comportam-se de forma semelhante aos tumores de grau I, com tempos de sobrevida prolongados e baixas taxas de recidiva local e metastização à distância (Rasotto *et al.*, 2017).

Relativamente às características tumorais individualmente analisadas, foi possível observar a presença de necrose e anaplasia em apenas um tumor benigno. Sendo assim características como a infiltração vascular, infiltração linfática, infiltração muscular, necrose, anaplasia, pleomorfismo, múltiplos nucléolos e alteração do ratio núcleo citoplasma foram observadas quase exclusivamente em tumores mamários malignos, como seria expectável. Ao analisar o número de mitoses por campo constatou-se que todas as neoplasias benignas presentes no estudo apresentaram um número de mitoses compreendido ente 0 e 9. Estes resultados estão de acordo com a literatura consultada. Segundo Queiroga & Lopes (2002) a presença de necrose tumoral, invasão linfática e/ou vascular, grau de malignidade do tumor, o número de mitoses e a presença de mitoses aberrantes, bem como a metastização dos linfonodos excisados são características relacionadas com a malignidade e com o prognóstico.

Hoje em dia os proprietários de animais de companhia têm a opção de recorrer à eutanásia, o que vem dificultar estudos relacionados com o prognóstico, devido à variabilidade entre os casos, ao momento da eutanásia e à gravidade da doença metastática (Rasotto *et al.* 2017). No presente estudo foram eutanasiados 5 animais, o que pode ter alterado os resultados relativamente à sobrevida. Ao analisar o tempo de sobrevida das cadelas, foi possível observar uma grande diferença no tempo de sobrevida médio entre os tumores mamários malignos e os tumores mamários benignos, com 10,7 meses e 29 meses respectivamente.

Ao verificar a ocorrência de recidivas na população em estudo foi possível observar em 4 cadelas, no entanto nenhuma delas foi submetida a análise histopatológica, pelo que não se pode afirmar que seriam recidivas. Apenas 1 das cadelas apresentava TMCs benignos, tendo as restantes 3 cadelas tipos histológicos malignos.

Verificou-se metastização à distância em 5 casos. O intervalo desde a detecção das metástases à morte do animal levou em média 6,8 meses. Observaram-se metástases ao nível dos pulmões em 3 casos e metástases pulmonares e abdominais nos restantes 2 casos. Realizou-se a excisão de 14 linfonodos. Ao analisar a metastização regional verificou-se a sua presença em 3 cadelas, todas com tipos histológicos malignos. A extensão e a localização das metástases determinam a ocorrência e gravidade dos sinais clínicos. Embora os carcinomas metastizem principalmente por via linfática para os linfonodos regionais e para os pulmões, também é possível metastizarem por via hematogénea. Os locais de

metastização menos comuns são o fígado, osso, cérebro, baço, rim, pele, olho, glândulas adrenais, útero, coração, músculo e pâncreas (Sorenmo, 2003).

6. Conclusão

Na presença de TMCs é necessário elaborar um diagnóstico completo e todos os tumores mamários devem ser excisados e submetidos a exame histopatológico. Aproximadamente metade dos tumores mamários em cães foram malignos. A cirurgia foi o tratamento de escolha. Apesar do tempo de sobrevida poder variar significativamente, pode ser realizado um prognóstico com base nos dados do paciente, no estadiamento do tumor e nas características do tumor.

Os resultados obtidos são, na sua generalidade, semelhantes aos demonstrados por outros autores, evidenciando o facto das neoplasias mamárias serem uma patologia essencialmente de animais com idade mais avançada.

7. Referências Bibliográficas

Anadol E., Yar Saglam A., Gultiken N., Karakas K., Alcigir E., Alkan H., Kanca H., (2017). Expression of iNOS, COX-2 and VEGF in canine mammary tumours and non-neoplastic mammary glands: Association with clinicopathological features and tumour grade. *Acta Vet Hung.* 65(3):382-393.

Arenas C., Peña L., Granados-Soler, J. L., Pérez-Alenza M. D., (2016). Adjuvant therapy for highly malignant canine mammary tumours: Cox-2 inhibitor versus chemotherapy: a case-control prospective study. *Veterinary Record.*

Argyle D., Brearley M., Turek M., (2008). Decision Making in Small Animal Oncology. *Wiley Blackwell*, first edition, USA.

Arlt S., Wehrend A, Reichler M., (2017). Neutering of female dogs - old and new insights into Pros and Cons. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere.* 2017 Aug 10;45(4), 253-263.

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

Chang C, Tsai M, Liao J, Chan J, Wong M, Chang S, (2009). Evaluation of hormone receptor expression for use in predicting survival of female dogs with malignant mammary gland tumors. *J Am Vet Med Assoc* 235, 391–396.

Clemente M., De Andrés P., Peña L., Pérez-Alenza M., (2009). Survival time of dogs with inflammatory mammary cancer treated with palliative therapy alone or palliative therapy plus chemotherapy. *Vet Rec.* 165(3), 78-81.

Clemons M., Gloss P., (2001). Estrogen and the risk of breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 344, 276-285.

Conzen, S.D., Grushko, T.A., Olopade, O.I., (2008). Cancer of the Breast. In: De Pinho, R.A, Weinberg, R.A., (Eds). DeVita, Hellman and Rosenberg's Cancer Principles and Practice Oncology, 8th Edn. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA, pp. 1595 - 1605.

Dolka I., Motyl T., Malicka, E., Sapieryński R., Fabisiak M. (2011). Relationship between receptors for insulin-like growth factor – I, steroid hormones and apoptosis-associated proteins in canine mammary tumors. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, Vol. 14, 245-251.

Dominguez PA, Dervisis NG, Cadile CD, Sarbu L, Kitchell BE, 2009: Combined gemcitabine and carboplatin therapy for carcinomas in dogs. *J Vet Intern Med* 23, 130–137.

Dore M, Lanthier I, Sirois J, (2003). Cyclooxygenase-2 expression in canine mammary tumors. *Vet Pathol* 40, 207– 212.

Egenvall A., Bonnett BN, Ohagen P., (2005) Incidence of and survival after mammary tumors in a population of over 80,000 insured female dogs in Sweden from 1995 to 2002, *Prev Vet Med* 69:109– 127.

Ferreira E, Bertagnolli AC, Cavalcanti MF, Schmitt FC, Cassali GD, (2009). The relationship between tumour size and expression of prognostic markers in benign and malignant canine mammary tumours. *Vet Comp Oncol* 7, 230–235.

Ferguson HR, (1985) Canine mammary gland tumors. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 15, 501–511.

Finocchiaro L., Glikin G. (2017). Recent clinical trials of cancer immunogene therapy in companion animals. *World Journal of Experimental Medicine*, 2017 May 20; 7(2): 42-48.

Fossum T.W., Hedlund C.S., (1997). Mammary neoplasia. In: Duncan L (ed.), *Small Animal Surgery*. Don. Ladig, St. Louis, 539-544.

Gilbertson SR, Kurzman ID, Zachrau RE, Hurvitz AI, Black MM, (1983). Canine mammary epithelial neoplasms: biologic implications of morphologic characteristics assessed in 232 dogs. *Vet Pathol.* 20, 127–142.

Goldschmidt M, Shofer FS, Smelstoys JA: Neoplastic lesions of the mammary gland. In Mohr U, Carlton WW, Dungworth DL, et al, editors: *Pathobiology of the aging dog*, Ames, Iowa, 2001, Iowa State University Press.

Goldschmidt M., Pena L., Rasotto R. & Zappulli V. (2011) Classification and grading of canine mammary tumors. *Vet Pathol*, 48, 117–131.

Greenberg, S., Stopeck, A., Rugo, H.S., 2011. Systemic treatment of early breast cancer – A biological perspective. *Journal of Surgical Oncology* 103, 619-626.

Hagman R, Lagerstedt AS, Hedhammar A, Egenvall A, (2010) A breed-matched case control study of potential risk-factors for canine pyometra. *Theriogenology* 75, 1251–1257.

Hedlund CS. Cirurgia dos sistemas reprodutivo e genital. In: Fossum TW, Hedlund CS, Johnson AL, Shulz KS, Seim HB, Willard MD, Bahr A, Carrol GL, editors. Cirurgia de pequenos animais. 3rd ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008. p. 702–74.

Hellmen E, Bergstrom R, Holmberg L, Spangberg IB, Hansson K, Lindgren A, (1993). Prognostic factors in canine mammary tumors: a multivariate study of 202 consecutive cases. *Vet Pathol* 30, 20–27.

Henry CJ., Higginbotham M., (2010). Mammary Tumours. Cancer Management in Small Animal Practice. Canada, *Saunders Elsevier*, 275-280.

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

Hermo G, Turic E, Angelico D, Scursoni A, Gomez D, Gobello C, Alonso D, (2011). Effect of adjuvant perioperative desmopressin in locally advanced canine mammary carcinoma and its relation to histologic grade. *J Am Anim Hosp Assoc* 47, 21–27.

Horta R., Figueiredo M., Lavalle G., Costa P., Cunha R., Araújo R. (2015). Surgical stress and postoperative complications related to regional and radical mastectomy in dogs. *Acta Veterinaria Scandinavica*.

Johnston SD, (1993). Reproductive systems – female – mammary neoplasia. In: Slatter D (ed.), Textbook of Small Animal Surgery, Vol. II. *Saunders*, Philadelphia, pp. 2185–2190.

Karayannopoulou M., Kaldrymidou E., Constantinidis T.C., Dessiris A. (2001). Adjuvant Post-operative Chemotherapy in Bitches with Mammary Cancer. *J. Vet. Med*, 48, 85-96.

Karayannopoulou M., Kaldrymidou E., Constantinidis T.C., Dessiris A. (2005). Histological grading and prognosis in dogs with mammary carcinomas: application of a human grading method. *J Comp Pathol*, 133, 246–252.

King M, Marks J, Mandell J, (2003). Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 302, 643–646.

Kirpensteijn J, (2006) Practical treatment of mammary neoplasia. The North American Veterinary Conference (NAVC). Orlando, Florida.

Kristiansen M., Nødtvedt, A, Breen, M., Langeland, M., Teige, J., Goldschmidt, M., Jonasdottir, J., Grotmol, T., Sørenmo, K. (2013). Effect of Ovariohysterectomy at the Time of Tumor Removal in Dogs with Benign Mammary Tumors and Hyperplastic Lesions: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Vet Intern Med*, 27, 935–942.

Lana, S.E.; Rutteman, G.R & Withrow, S. J. (2009). Tumores de la glándula mamaria. In S.J Withrow & D.M. Vails (Eds.) Withrow & MacEwen's *Oncología Clínica de pequeños animals* (4ª edición, pp. 605-622). Barcelona, España: Multimédica ediciones veterinárias.

Langenbach A, Anderson MA, Dambach DM, Sorenmo KU, Shofer FD, (1998). Extraskelatal osteosarcomas in dogs: a retrospective study of 169 cases (1986– 1996). *J Am Anim Hosp Assoc* 34, 113– 120.

de Las Mulas JM, Millan Y, Dios R, (2005). A prospective analysis of immunohistochemically determined estrogen receptor alpha and progesterone receptor expression and host and tumor factors as predictors of disease-free period in mammary tumors of the dog. *Vet Pathol* 42, 200–212.

Lavalle GE, Bertagnolli AC, Tavares WL, Cassali GD, (2009) Cox-2 expression in canine mammary carcinomas: correlation with angiogenesis and overall survival. *Vet Pathol* 46, 1275–1280.

Lim H., Im K., Kim N., Kim H., Shin S., Sur J. (2015). Obesity, expression of adipocytokines, and macrophage infiltration in canine mammary tumors. *The Veterinary Journal*, 203, 326–331.

de M Souza C, Toledo-Piza E, Amorin R, Barboza A, Tobias KM, (2009) Inflammatory mammary carcinoma in 12 dogs: clinical features, cyclooxygenase-2 expression, and response to piroxicam treatment. *Can Vet J* 50, 506–510.

Marconato, L., Lorenzo, R.M., Abramo, F., Ratto, A., Zini, E., (2008). Adjuvant gemcitabine after surgical removal of aggressive malignant mammary tumours in dogs. *Veterinary and Comparative Oncology* 6, 90-101.

Marinelli L., Gabai G., Wolfswinkel J., Mol J., (2004). Mammary steroid metabolizing enzymes in relation to hyperplasia and tumorigenesis in the dog. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, 92,167–173.

Matos A., Santos A., (2015). Advances in the understanding of the clinically relevant genetic pathways and molecular aspects of canine mammary tumours. *The Veterinary Journal*.

Merlo D., Rossi L., Pellegrino C., (2008). Cancer incidence in pet dogs: findings of the Animal Tumor Registry of Genoa, Italy, *J Vet Intern Med* 22:976–984.

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

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

Misdorp, W., Else, R. W., Hellmén, E. & Lipscomb, T. P. (1999). Histological classification of mammary tumors of the dog and the cat. In *World Health Organization international histological classification of tumors of domestic animals* (2nd ed., Vol. VII). Washington, D. C.

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

Moe L., (2001). Population-based incidence of mammary tumours in some dog breeds, *J Reprod Fertil Suppl* 57:439–443.

Mol J, van Garderen E, Rutteman G, Rijnberk A, (1996). New insights in the molecular mechanism of progestin-induced proliferation of mammary epithelium: induction of the local biosynthesis of growth hormone (GH) in the mammary glands of dogs, cats and humans. *J Steroid Biochem Mol Biol* 57, 67–71.

Nemanic S., London C., Wisner E., (2006). Comparison of Thoracic Radiographs and Single Breath-Hold Helical CT for Detection of Pulmonary Nodules in Dogs with Metastatic Neoplasia. *J Vet Intern Med*, 20, 508–515.

Otoni c., Rahal S., Vulcano L., Ribeiro S., Hette K., Giordano T., Doiche D., Amorim R., (2010). Survey radiography and computerized tomography imaging of the thorax in female dogs with mammary tumors. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 52:20.

Patsikas M.N., Karayannopoulou M., Kaldrymidoy E., Papazoglou L.G., Papadopoulos P.L., Tzegas S.I., Tziris N.E., Kaitzis D.G., Dimitriadis A.S. & Dessiris A.K. (2006). The lymph drainage of the neoplastic mammary glands in the bitch: a lymphographic study. *Anat Histol Embryol*, 35(4), 228-234.

Pena L, Nieto A, Perez-Alenza D, Cuesta P, Castano M, (1998) Immunohistochemical detection of Ki-67 and PCNA in canine mammary tumors: relationship to clinical and pathologic variables. *J Vet Diagn Invest* 10, 237–246.

Pereira C.T., Rahal S.C., de Carvalho Balieiro J.C., Ribeiro A.A., (2003). Lymphatic drainage on healthy and neoplastic mammary glands in female dogs: can it really be altered? *Anat Histol Embryol*, 32, 282–290.

Pérez-Alenza MD, Pena L, Nieto AI, Castano M, (1997). Clinical and pathological prognostic factors in canine mammary tumors. *Ann Ist Super Sanita* 33, 581–585.

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

Philibert J.C., Snyder P.W., Glickman N., Glickman L.T., Knapp D.W., Waters D.J. (2003). Influence of host factors on survival in dogs with malignant mammary gland tumors, *J Vet Intern Med*, 17, 102–106.

Poirier, V.J., Hershey, A.E., Burgess, K.E., Philips, B., Turek, M.M., Forrest, L.J., Beaver, L., Vail, D.M., 2004. Efficacy and toxicity of paclitaxel (Taxol) for the treatment of canine mammary tumors. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 18, 219-222.

Queiroga F. & Lopes C. (2002). Tumores mamários caninos – Novas perspectivas. In: Congresso de Ciências Veterinárias, *Proceedings of the Veterinary Sciences Congress*, Oeiras, Portugal, 10-12 outubro, pp. 183-190.

Queiroga FL, Perez- Alenza MD, Silvan G, Pena L, Lopes C, Illera JC, (2005). Role of steroid hormones and prolactin in canine mammary cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 94, 181–187.

Queiroga FL, Alves A, Pires I, Lopes C, (2007) Expression of Cox-1 and Cox-2 in canine mammary tumours. *J Comp Pathol* 136, 177–185.

Raposo L., Roma C., Jesus J., Martins L., Pombeiro A., Baptista P., Fernandes A., (2017). Targeting canine mammary tumours via gold nanoparticles functionalized with promising Co(II) and Zn(II) compounds. *Vet Comp Oncol*, Dec; 15(4),1537-1542.

Rasotto R., Berlato D., Goldschmidt M., Zappulli V. (2017) Prognostic Significance of Canine Mammary Tumor Histologic Subtypes: An Observational Cohort Study of 229 Cases. *Veterinary Pathology*, Vol. 54(4) 571-578.

Rivera P., Melin M., Biagi T., Fall T., Haggstrom J., Lindblad-Toh K., Von Euler H., (2009). Mammary tumor development in dogs is associated with BRCA1 and BRCA2. *Cancer Res.* Nov 15;69(22), 8770-4.

Romagnoli S., (2005). Mammary gland tumors. Reproduction in companion, exotic and laboratory animals. *ESAVS-EVSSARENVN Course*, chapter 18, pp. 1–12, Nantes, France.

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

Rutteman, G.R., Withrow, S.J. & MacEwen, E.G. (2001). Tumors of the mammary gland. In S.J. Withrow & E.G. MacEwen (Eds.), *Small animal clinical oncology* (3rd ed.). *Saunders Elsevier*, Philadelphia, 455-477.

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

Saba C., Rogers K., Newman S., Mauldin G., Vail D., (2007). Mammary Gland Tumors in Male Dogs. *J Vet Intern Med*, 21, 1056–1059.

Santos A., Lopes C., Ribeiro J., Martins L., Santos J., Amorim I., Gärtner F., Matos A., (2013). Identification of prognostic factors in canine mammary malignant tumours: a multivariable survival study. *BMC Veterinary Research*, 9:1.

Schneider R., Dorn C.R., Taylor D.O. (1969). Factors influencing canine mammary development and postsurgical survival. *Journal of National Cancer Institute*, 43(6), 1249-1261.

Selman P., Van Garderen E., Mol J., (1995). Comparison of the histological changes in the dog after treatment with the progestins medroxyprogesterone acetate and proligestone, *Vet Q* 17:128–133.

Simon, D., Schoenrock, D., Baumgartner, W., Nolte, I., (2006). Postoperative adjuvant treatment of invasive malignant mammary gland tumors in the dogs with doxorubicin and docetaxel. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 20, 1184-1190.

Simon D., Schoenrock D., Nolte I., Baumgartner w., Barron R., Mischke M. (2009) Cytologic examination of fine-needle aspirates from mammary gland tumors in the dog: diagnostic accuracy with comparison to histopathology and association with postoperative outcome. *Veterinary Clinical Pathology* ISSN, 0275-6382.

Sleeckx K., Rooster H., Kroeze E., Van Ginneken C., Van Brantegem L. (2011) Canine mammary tumours, an overview. *Reproduction in Domestic Animals*, 46, 1112-1131.

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

Sorenmo K.U., Kristiansen V.M., Cofone M.A., Shofer F.S., Breen A.M., Langeland M., Mongil C.M., Grondahl A.M., Teije J., Goldschmidt M.H. (2009). Canine mammary gland tumours: a histological continuum from benign to malignant; clinical and histopathological evidence. *Vet Comp Oncol*, 7, 162–172.

Sorenmo K. U., Rasotto R., Zappulli V., Goldschmidt M. H. (2011). Development, anatomy, histology, lymphatic drainage, clinical features, and cell differentiation markers of canine mammary gland neoplasms. *Veterinary Pathology*, 48 (1), 85-97.

Sorenmo K.U., Worley D.R., Goldschmidt M.H. (2013). Tumors of the mammary gland. In S.J. Withrow, Vail, D.M., Page, R.L. Small animal clinical oncology (5th Ed) Missouri: Elsevier Saunders.

Souza, C.H., Toledo-Piza, E., Amorin, R., Barboza, A., Tobias, K.M., 2009. Inflammatory mammary carcinoma in 12 dogs: Clinical features, cyclooxygenase-2 expression, and response to piroxicam treatment. *Canadian Veterinarian Journal* 50, 506-510.

Stovring M, Moe L, Glatte E.A. (1997). Population-based case-control study of canine mammary tumours and clinical use of medroxyprogesterone acetate. *APMIS*. Aug;105(8): 590-6.

Stratmann N, Failing K, Richter A, Wehrend A, (2008). Mammary tumor recurrence in bitches after regional mastectomy. *Vet Surg* 37, 82–86.

Thuroczy J, Reisvaag GJ, Perge E, Tibold A, Szilagyi J, Balogh L, (2007). Immunohistochemical detection of progesterone and cellular proliferation in canine mammary tumours. *J Comp Pathol* 137, 122–129.

Tuohy J., Milgram J., Worley D., and Dernell W. (2009). A review of sentinel lymph node evaluation and the need for its incorporation into veterinary oncology *Veterinary and Comparative Oncology*, 7, 2, 81–91.

Vascellari M, Baioni E, Ru G, Carminato A, Mutinelli F, (2009). Animal tumour registry of two provinces in northern Italy: incidence of spontaneous tumours in dogs and cats. *BMC Veterinary Research*, 5, 39.

Vascellari M., Capello K., Carminato A., Zanardello C., Baioni E., Mutinelli F., (2016). Incidence of mammary tumors in the canine population living in the Veneto region (Northeastern Italy): Risk factors and similarities to human breast cancer

Withrow S., Vail D., Page R., (2013) Small Animal Clinical Oncology. In *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*, 5th Edition. Elsevier Saunders, Missouri.

Yoshikawa I., Morimatsu M., Ochiai K., Ishiguro-Oonuma T., Wada S., Orino K., Watanabe K. (2015). Reduced canine BRCA2 expression levels in mammary gland tumors. *BMC Veterinary Research*, 11:159.

