

ANA MARGARIDA CORTEZ FERNANDES

**NEOPLASIAS DA GLÂNDULA MAMÁRIA DAS
CADELAS E DAS GATAS:
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA COM DESCRIÇÃO DE SEIS
CASOS CLÍNICOS**

Orientadora: Andreia Santos

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias
Faculdade de Medicina Veterinária**

Lisboa

2017

ANA MARGARIDA CORTEZ FERNANDES

**NEOPLASIAS DA GLÂNDULA MAMÁRIA DAS
CADELAS E DAS GATAS:
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA COM DESCRIÇÃO DE SEIS
CASOS CLÍNICOS**

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

Presidente: Professora Doutora Laurentina Pedroso

Arguente: Professor Doutor Augusto Matos (ICBAS)

Orientadora: Professora Doutora Andreia Santos

Vogal: Professora Doutora Margarida Alves

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2017

Agradecimentos

À Professora Doutora Andreia Santos, pelo apoio, paciência e tempo despendido na correção desta dissertação. Por todos os conselhos e ajuda dados na orientação da tese, que foram essenciais para a conclusão da mesma.

À Doutora Sandra Pita Alves, por toda a ajuda e partilha de conhecimentos. Pelo tempo despendido e apoio para que ultrapassasse as minhas dificuldades em clínica de pequenos animais. Obrigado por ter aceitado o meu pedido tardio de estágio e orientação do mesmo.

A toda a restante equipa da Clínica Veterinária Ani+, Dr Paulo Medeiros, Dra Ana Mendes, Carina Miranda e Telma Oliveira, por me terem integrado e acolhido tão bem na vossa equipa! Obrigado por todos os conhecimentos, ajuda e pela amizade que ficou! À Joana Mendonça por todos os momentos partilhados durante o estágio e fora dele, mas acima de tudo pela amizade!

À minha mãe, Maria Margarida Fernandes, por todo o esforço, carinho, dedicação e apoio. Pela força que deu quando me faltou coragem para mudar para o curso que sempre quis! Por ter sempre uma palavra de ânimo nos momentos difíceis, por acreditar em mim e por todos os sábios conselhos! Obrigada por seres um pilar essencial na minha vida!

À minha madrinha, Ana Cristina Castro, que é como uma segunda mãe, por me incentivar a seguir o meu sonho, por todo o apoio, carinho e ajuda em especial durante o meu percurso académico! Aos seus pais, Nemésio e Alice Castro, pela ajuda e apoio que me permitiu ingressar e posteriormente concluir o curso de Medicina Veterinária.

À Ana Filipa Silva por toda a amizade e companheirismo desde o início deste percurso académico. Mas acima de tudo por ter estado presente nos bons e maus momentos e pela amizade que ficará para a vida!

À Mariana Aleixo, Ana Almeida e Mariana Barata por todos os momentos partilhados ao longo do curso e fora dele, por todas as horas de sono perdidas em trabalhos e estudos, obrigado por toda a amizade que me deram!

Ao Nelson Cardigos por todo o apoio durante o estágio e realização desta dissertação. Por ter acreditado em mim e dado força para concluir a tese. Obrigado por fazeres parte da minha vida!

A todos os familiares, amigos e colegas não referidos mas que direta ou indiretamente contribuíram para que concluísse o meu curso.

Resumo

As neoplasias da glândula mamária são um dos tipos tumorais mais frequentes em cadelas e gatas. A percentagem de malignidade é bastante elevada nas gatas ocorrendo em 80 a 90% dos casos, enquanto que nas cadelas ronda os 30-50%, pelo que o diagnóstico e tratamento precoces são de grande importância.

O objetivo desta dissertação foi documentar casos práticos de neoplasias das glândulas mamárias em cadelas e gatas e os respetivos protocolos de tratamento aplicados. Foram estudados seis casos clínicos, três cadelas e três gatas; em todas foi realizada excisão cirúrgica como único método de tratamento, não tendo sido conduzido nenhum tratamento adjuvante mesmo nos casos de risco elevado de recidiva e/ou metastização. Verificou-se que o estadiamento clínico não foi efectuado de forma completa em nenhum animal antes da cirurgia e o diagnóstico foi obtido através da análise histopatológica. Constatou-se que as contingências económicas dos proprietários foram a principal causa para o adiamento da cirurgia ou dos exames complementares de diagnóstico recomendados. Constata-se a necessidade de realizar o acompanhamento oncológico regular destes doentes e de desenvolver e implementar o uso de protocolos de tratamento adjuvante, a fim de melhorar o tempo de sobrevida dos pacientes com neoplasias da glândula mamária que reúnam fatores de mau prognóstico.

Palavras-chave: Neoplasia da Glândula Mamária; Mastectomia; Cadela; Gata; Oncologia Veterinária.

Abstract

Mammary gland neoplasms are one of the most common tumor types in bitches and cats. The percentage of malignancy is quite high in cats occurring in 80 to 90% of the cases, whereas in the bitches it's around 30-50%, so early diagnosis and treatment are of great importance.

The objective of this dissertation was to document practical cases of mammary gland neoplasms in bitches and cats, and the respective treatment protocols applied. Six clinical cases were studied, three bitches and three cats. In all cases, surgical excision was performed as the sole treatment method, and no adjuvant treatment was conducted even in cases of high risk of relapse and/or metastasis. It was verified that the clinical staging was not performed completely in any animal before surgery and the diagnosis was obtained through histopathological analysis. It was found that the economic contingencies of the owners were the main cause for the postponement of the surgery or the recommended complementary diagnostic tests, There is a need to perform regular oncological follow-up of these patients and to develop and implement the use of adjuvant treatment protocols in order to improve the survival time of patients with breast cancer that have poor prognostic factors.

Keywords: Mammary Gland Neoplasm; Mastectomy; Bitches; Cats; Veterinary Oncology.

Listas de Abreviaturas, Acrónimos e Siglas

AIE – Anti-inflamatório esteróide
AINE – Anti-inflamatório não esteróide
BID – Duas vezes ao dia (cada 12 horas)
Bpm – Batimentos por minuto
BSAVA – British Small Animal Veterinary Association
CMI – Carcinoma mamário inflamatório
COX-2 – Cicloxigenase-2
CREA – Creatinina
DE – Doença estabilizada
GI - Gastrointestinal
HER-2 – Recetor epidermal humano do tipo 2
ILD – Intervalo livre de doença
IV – Intravenoso
LD – Lateral direita
LE – Lateral esquerda
LHRH – Hormona libertadora de hormona luteinizante
LN – Linfonodo
LR – Linfonodo Regional
M1 – Primeira mama da cadeia mamária
M2 – Segunda mama da cadeia mamária
M3 – Terceira mama da cadeia mamária
M4 – Quarta mama da cadeia mamária
M5 – Quinta mama da cadeia mamária
M1D – Primeira mama da cadeia mamária direita
M2D – Segunda mama da cadeia mamária direita
M3D – Terceira mama da cadeia mamária direita
M4D – Quarta mama da cadeia mamária direita
M5D – Quinta mama da cadeia mamária direita
M1E – Primeira mama da cadeia mamária esquerda
M2E – Segunda mama da cadeia mamária esquerda
M3E – Terceira mama da cadeia mamária esquerda
M4E – Quarta mama da cadeia mamária esquerda
M5E – Quinta mama da cadeia mamária esquerda
ND – Não disponível

NGM – Neoplasias da glândula mamária
OMS – Organização Mundial de Saúde
OVH – Ovariohisterectomia
PAAF – Punção aspirativa por agulha fina
PO – Por via oral
q21dias – A cada 21 dias
q48h – A cada 48 horas
q7dias – A cada 7 dias
RE – Recetores de estrogénio
RP – Recetores de progesterona
RPa – Remissão Parcial
Rpm – Respirações por minuto
SC – Subcutâneo
SID – Uma vez ao dia (cada 24 horas)
SM – Sobrevida mediana
TAC – Tomografia axial computarizada
TMS – Tempo médio de sobrevida
TQR – Tirosina quinase recetoras
TRC – Tempo de repleção capilar
TS – Tempo de sobrevida
VD - Ventrodorsal

Índice

Agradecimentos	1
Resumo	5
Abstract	6
Listas de Abreviaturas, Acrónimos e Siglas	7
Índice de Gráficos	11
Índice de Tabelas	12
Capítulo 1 Descrição da casuística e das atividades desenvolvidas durante o estágio curricular	13
Capítulo 2 Introdução – Revisão bibliográfica sobre as neoplasias da glândula mamária das cadelas e das gatas	16
2.1 Epidemiologia	16
2.2 Fatores de Risco	16
2.2.1 Idade	16
2.2.2 Raça	17
2.2.3 Exposição Hormonal	17
2.2.4 Outros fatores de risco	18
2.3 Apresentação Clínica	18
2.4 Diagnóstico e Estadiamento	20
2.4.1 Sistemas de classificação do estadiamento clínico das NGM da cadela e da gata	22
2.5 Classificação histopatológica e grau histológico	24
2.6 Prognóstico	25
2.7 Modalidades terapêuticas	27
2.7.1 Cirurgia	27
2.7.2 Outras modalidades terapêuticas	29
2.7.2.1 Quimioterapia	30
2.7.2.2 Radioterapia	32
2.7.2.3 Inibidores de COX-2	32
2.7.2.4 Desmopressina	33
2.7.2.5 Terapia Hormonal	33
2.7.2.5.1 Agonistas da LHRH	33
2.7.2.5.2 Antagonistas da progesterona e moduladores dos RP	34
2.7.2.5.3 Antagonista dos RE	34
2.7.2.6 Inibidores dos RTQ	34

Capítulo 3	Metodologia	36
Capítulo 4	Descrição dos Casos Clínicos	37
4.1	Caso Clínico nº1 – Gata Bia	37
4.2	Caso Clínico nº2 – Gata Cenoura.....	38
4.3	Caso Clínico nº3 – Gata Nala	39
4.4	Caso Clínico nº4 – Cadela Nina Z.....	42
4.5	Caso Clínico nº 5 – Cadela Nina F.....	44
4.6	Caso Clínico nº6 – Cadela Estrelinha	46
Capítulo 5	Discussão	50
Capítulo 6	Conclusão	56
Bibliografia.....		57
Anexos		I

Índice de Gráficos

Gráfico 1 – Frequência relativa das espécies dos animais observados durante o estágio.	13
Gráfico 2 – Divisão quantitativa das atividades de estágio.....	13
Gráfico 3 – Frequência relativa dos casos clínicos observados de acordo com a sintomatologia principal.	14
Gráfico 4 – Casuística cirúrgica observada durante o estágio.....	15

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Drenagem Linfática das glândulas mamárias em cadelas (adaptado de Patsikas & Dessiris, 1996a, 1996b; Patsikas et al., 2006; revisto por Sorenmo et al., 2011; Goldschmidt et al., 2017).....	21
Tabela 2 – Drenagem Linfática das glândulas mamárias em gatas (adaptado de Papadopoulou et al., 2009).	22
Tabela 3 - Sistema de estadiamento modificado da OMS para NGM em cadelas (adaptado de Sorenmo et al., 2011).	23
Tabela 4 - Sistema de estadiamento modificado da OMS para NGM das gatas (adaptado de Giménez et al., 2010; Morris, 2013; Sorenmo et al., 2013).	23
Tabela 5 - Técnicas cirúrgicas utilizadas nas NGM das cadelas (adaptado de Cassali et al., 2011; Sleenckx et al., 2011; Sorenmo et al., 2011).	28
Tabela 6 - Protocolos quimioterápicos estudados em gatas com NGM.	30
Tabela 7 - Protocolos quimioterápicos estudados em cadelas com NGM.	31
Tabela 8 – Resultado do hemograma da Nala (dia 22 de Março 2016).....	40
Tabela 9 – Resultado das análises bioquímicas sanguíneas da Nala (dia 22 de Março 2016).	41
Tabela 10 – Resultado das análises bioquímicas sanguíneas da Nala (dia 30 de Setembro 2016).	42
Tabela 11 – Resultado das análises bioquímicas sanguíneas da Nina F. (dia 17 de Março 2016).	45
Tabela 12 – Resultados das análises bioquímicas sanguíneas da Nina F. (dia 2 de Maio 2016).	46
Tabela 13 – Resultado do hemograma da Estrelinha (dia 12 de Abril 2016).	47
Tabela 14 – Resultado do hemograma da Estrelinha (dia 9 de Maio 2016).	48
Tabela 15 - Classificação histológica das NGM caninas (adaptado de Goldschmidt et al., 2011, 2017).	I
Tabela 16 - Classificação histológica modificada das NGM felinas (adaptado de Goldschmidt et al., 2017).....	II

Capítulo 1 Descrição da casuística e das atividades desenvolvidas durante o estágio curricular

No âmbito do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária, foi realizado seis meses de estágio curricular na Clínica Veterinária Ani+ no período compreendido entre 15 de Novembro de 2015 e 15 de Maio de 2016, totalizando cerca de 1040 horas. Durante este período a aluna teve oportunidade de acompanhar diversos casos clínicos de animais de companhia, estando as espécies observadas descritas no gráfico 1 e, no gráfico 2, as atividades médicas.

ESPÉCIES OBSERVADAS



Gráfico 1 – Frequência relativa das espécies dos animais observados durante o estágio.

Distribuição das atividades de estágio

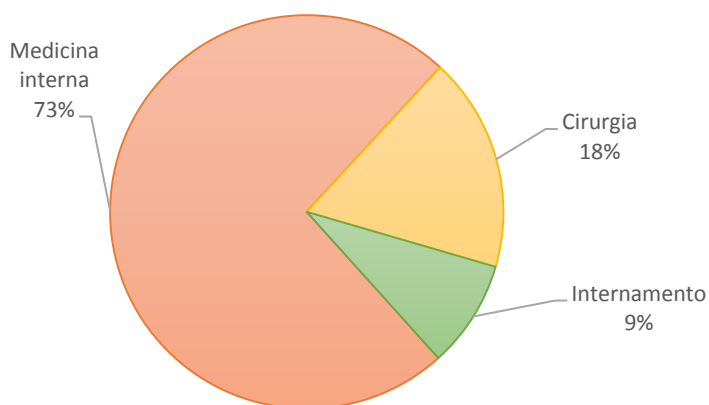


Gráfico 2 – Divisão quantitativa das atividades de estágio.

No âmbito da medicina interna as atividades realizadas foram acompanhamento de consultas de diversas especialidades, recolha do historial clínico do animal e do motivo da consulta, realização do exame de estado geral e discussão do caso clínico com o médico veterinário responsável para posterior planeamento diagnóstico ou de tratamento. Nas consultas foram acompanhados casos clínicos com sintomatologia de diversas especialidades (gráfico 3).

Distribuição das especialidades de Medicina Interna

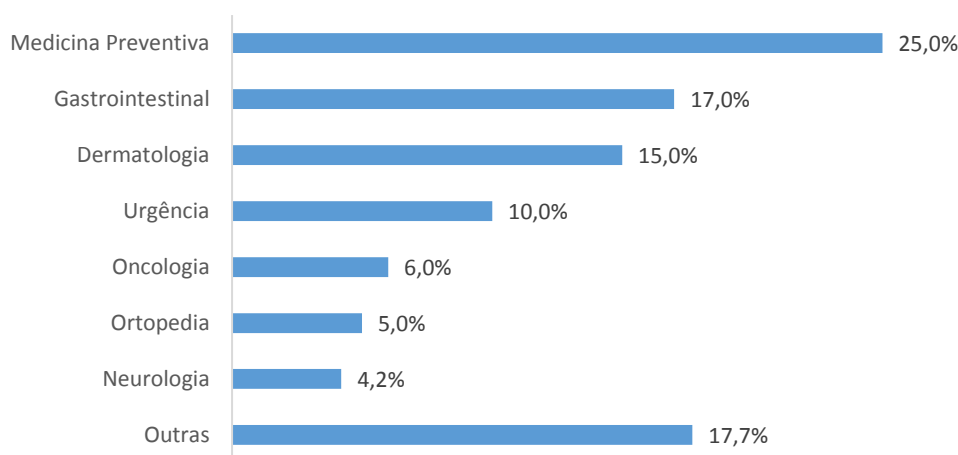


Gráfico 3 – Frequência relativa dos casos clínicos observados de acordo com a sintomatologia principal.

O tipo de consulta mais prevalente foi a de medicina preventiva, maioritariamente vacinações e planeamento de desparasitação interna e externa. As restantes consultas foram divididas de acordo com o sintoma que motivou a consulta, à exceção das urgências, na qual foram vistos casos de apneia/dispneia, paragem cardiorrespiratória, trauma por atropelamento, mordedura e queda.

Na gastroenterologia os sintomas predominantes foram a diarreia, vômito, inapetência e anorexia, tendo sido observados casos clínicos de colite, gastrite, ingestão de corpo estranho e pancreatite.

Na área de dermatologia o sintoma predominante foi o prurido, tendo-se observado casos clínicos de animais com atopia, dermatite alérgica à picada da pulga, dermatite por *Malassezia pachydermatis*, acne felino e piodermatite.

Na área de oncologia observaram-se casos clínicos de neoplasia da glândula mamária, linfoma, tumor venéreo transmissível, hemangiossarcoma visceral – coração, fibrossarcoma, carcinoma das células escamosas e adenoma das glândulas hepatóides.

Em ortopedia o sintoma mais observado foi a claudicação tendo-se observado casos de luxação da patela, fratura óssea e displasia de anca.

Na especialidade de neurologia observaram-se casos clínicos de hérnia discal, tanto lombar como cervical, de grau I a IV e síndrome vestibular.

Os restantes casos clínicos foram englobados em outras especialidades por terem menor frequência relativa, destes podemos destacar a insuficiência renal crónica, o hipertiroidismo felino, a leishmaniose e a obstrução urinária.

Na área de cirurgia a aluna teve oportunidade de assistir e auxiliar em várias cirurgias enquanto auxiliar de cirurgia ou anestesista (gráfico 4). O tipo de cirurgia mais comum foi a cirurgia eletiva (ovariohisterectomia e orquiectomia), seguido da cirurgia ortodôntica no qual se incluem destartarizações e excisões dentárias. Nas cirurgias oncológicas o tipo mais prevalente foram as cirurgias da glândula mamária, na qual se inclui mastectomias parciais e radicais e nodulectomia de nódulo mamário.

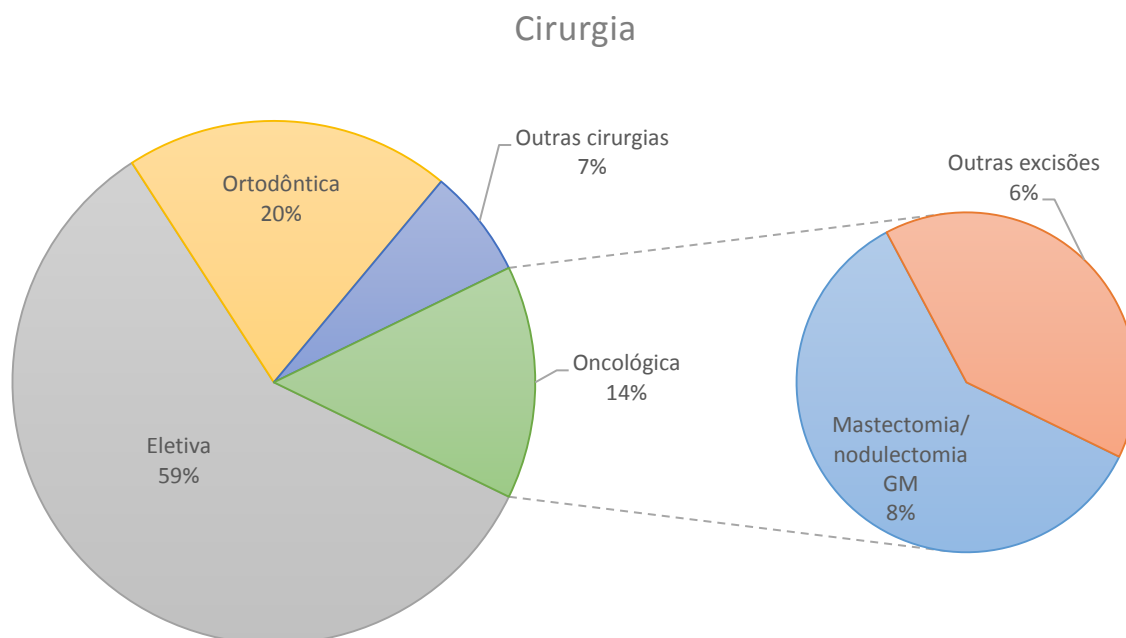


Gráfico 4 – Casuística cirúrgica observada durante o estágio.

Ao longo do estágio foi possível realizar diversos procedimentos clínicos práticos no qual se destacam a administração de fármacos, colheita de sangue, colocação de cateter endovenoso, algaliação, realização de análises sanguíneas (hemograma e bioquímicas sanguíneas), urianálise (tira de urina e sedimento), recolha e coloração de diversas amostras e observação das mesmas ao microscópio ótico. Foi também possível acompanhar a realização e avaliação de exames imagiológicos: radiografia, ecografia, ecocardiografia e endoscopia.

Capítulo 2 Introdução – Revisão bibliográfica sobre as neoplasias da glândula mamária das cadelas e das gatas

2.1 Epidemiologia

As neoplasias da glândula mamária (NGM) são um dos tipos neoplásicos mais comuns em canídeos e felídeos. Estudos referem que estas constituem cerca de 56,4% (Vascellari et al., 2009) a 70,5% (Merlo et al., 2008) das neoplasias em cadelas. Brønden et al. (2010), que avaliou 500 casos de NGM num total de 1878 neoplasias caninas, verificou que as neoplasias do sistema reprodutor feminino (incluindo as NGM) representavam cerca de 28% de todas as neoplasias caninas. Um estudo, realizado no Reino Unido com o objetivo de apurar a causa de morte e longevidade de cães de raça pura, concluiu que as doenças oncológicas constituem 27% de todas as causas de morte nos cães, sendo que destes 3319 casos, 278 (cerca de 8%) tratavam-se de nódulos mamários (Adams et al., 2010). Jitpean et al. (2012) acrescenta que 13% das cadelas asseguradas até aos 10 anos idade apresentaram NGM.

No estudo de Vascellari et al. (2009), as NGM representam cerca de 25,3% das neoplasias em gatas e 16,3% das neoplasias felinas. Um estudo realizado na Suécia, que analisou a mortalidade de felídeos com seguro se saúde, concluiu que as neoplasias representavam a terceira causa de morte mais comum com algumas variações de acordo com a raça (Egenvall et al., 2009). Nos Maine Coons e Siameses, as doenças neoplásicas foram a causa de morte mais comum, realçando que no Siamês, as NGM constituíram a neoplasia felina mais prevalente (Egenvall et al., 2009).

2.2 Fatores de Risco

Com base em vários estudos epidemiológicos foram identificados, em cadelas e gatas, três fatores de risco para o desenvolvimento de NGM: idade, raça e exposição hormonal. Em cadelas, apesar de numa menor escala, a dieta e o peso corporal do animal também parecem contribuir para o risco de desenvolvimento de NGM (Sorenmo et al., 2013).

2.2.1 Idade

Sorenmo et al. (2009) descreve que a idade média de aparecimento de NGM benignas ronda os 8,5 anos e das malignas os 9,5 anos. Num estudo realizado em Itália, verificou-se que a taxa de incidência de NGM por 100000 cadelas aumenta progressivamente

com a idade até aos 11 anos, sendo que o grupo etário dos 9 aos 11 anos foi o que apresentou maior taxa de NGM, seguido do grupo etário dos 7 aos 9 anos (Merlo et al., 2008).

Nas gatas a taxa de incidência das NGM vai aumentando com a idade até cerca dos 12 a 14 anos (Sorenmo et al., 2013) sendo que a idade média de diagnóstico se situa nos 10 a 12 anos (revisto por Sorenmo, 2011).

2.2.2 Raça

Existem várias raças referenciadas como tendo predisposição para o desenvolvimento de NGM, contudo a literatura é bastante variável consoante a população sobre a qual incide o estudo (Dobson, 2013). Segundo Salas et al. (2015), as NGM afetam predominantemente cadelas de porte pequeno (48,4%), sobretudo Caniches e Cocker Spaniel, seguido de cadelas de porte médio (29,1%), destacando-se neste grupo as cadelas de raça indeterminada, sendo as cadelas de porte grande (22,3%) as menos afetadas, destacando-se neste grupo o Pastor Alemão, o Labrador Retriever e o Rottweiler. De acordo com Gundim et al. (2016) a maior prevalência de NGM é em cadelas sem raça definida. Algumas outras raças apontadas como tendo predisposição a desenvolver NGM são também o Springer Inglês, o Epagneul Breton, o Puli, o Setter Inglês, o Pointer, o Bichon Maltês, o Yorkshire Terrier, o Teckel, o Leonberger, o Doberman, o Galgo Irlandês, o Welsh Terrier, o Boxer, o Bedlington Terrier, o Old English Sheepdog e o Soft Coated Wheaten Terrier (von Euler, 2011; Jitpean et al., 2012; Kustritz, 2012).

Nas gatas, as NGM apresentaram maior taxa de incidência em Siameses e Domésticos (raça indeterminada), sendo que o Siamês apresenta um risco duas vezes mais elevado que as restantes raças (von Euler, 2011). Num estudo realizado na Suécia, a taxa de mortalidade padronizada pela idade para as NGM é mais elevada no Siamês, Bosque da Noruega, Persa e Sagrado da Birmânia (Egenvall et al., 2009).

2.2.3 Exposição Hormonal

As cadelas e gatas que tenham sido submetidas a ovariectomia (OVH) antes do primeiro ano de vida têm significativamente menor risco de desenvolverem NGM. O risco varia consoante a altura em que foi realizada a cirurgia: 0,5% de risco se a cirurgia for realizada antes do primeiro cio, 8% de risco se a cirurgia se realizar entre o primeiro e o segundo cio e 26% de risco se a cirurgia se realizar após o segundo cio mas antes dos 2,5 anos de idade (Schneider et al., 1969; revisto por Sleckx et al., 2011). Se a cirurgia se realizar depois de a cadela ter mais de dois cios ou mais de 2,5 anos de idade apenas reduz a

probabilidade de desenvolver NGM benignas (Phillips, 2002; revisto por Reichler, 2009). Em gatas esterilizadas também se observa uma redução do risco de desenvolvimento de carcinoma mamário se a OVH se realizar até aos 2 anos de idade: redução em 91% se a cirurgia tiver sido efetuada antes dos 6 meses de idade; em 86% se a cirurgia tiver sido efetuada dos 7 aos 12 meses de idade; e em 11% se a cirurgia tiver sido realizada entre os 13 e os 24 meses (Overley et al., 2005; revisto por Reichler, 2009). Em cadelas, fatores como a ocorrência de pseudogestação, idade na primeira gestação, número de ninhadas e/ou o tamanho da ninhada não parecem contribuir para o aumento do risco de NGM (Sorenmo et al., 2013). Em gatas, o número de ninhadas também não aumenta o risco para este tipo de neoplasia (Overley et al., 2005; revisto por Sorenmo et al., 2013).

O uso de anticoncepcionais parece aumentar o risco de desenvolvimento de NGM em cadelas, embora os resultados sejam contraditórios. Alguns estudos sugerem que os anticoncepcionais orais só aumentam o risco de NGM benignas enquanto outros sugerem que aumentem o risco de NGM benignas e malignas (revisto por Sleenckx et al., 2011). Em gatas também se verifica um aumento do risco de desenvolvimento de NGM com o uso de anticoncepcionais, apresentando um risco relativo 3,4 vezes superior quando comparado com gatas que não receberam este tratamento sendo que o risco é maior para o desenvolvimento de NGM benignas do que malignas, 5,28 face a 2,8 (Misdorp et al., 1991; revisto por Sorenmo et al., 2013).

2.2.4 Outros fatores de risco

Alguns estudos indicam que o excesso de peso nas cadelas durante a puberdade (9 a 12 meses) e o consumo de dietas ricas em carnes vermelhas parecem contribuir para o aumento do risco de desenvolvimento de NGM (Sonnenschein et al., 1991; Pérez Alenza et al., 1998; revisto por Sorenmo et al., 2013).

2.3 Apresentação Clínica

A maioria das cadelas com NGM não apresentam alterações sistémicas, sendo muitas vezes um achado em consulta de rotina (Sorenmo, 2003; revisto por Cassali et al., 2011). A apresentação clínica mais comum é um nódulo subcutâneo localizado na glândula mamária, de tamanho, número, consistência e mobilidade variáveis, podendo apresentar ulceração da pele e reações inflamatórias locais (Cassali et al., 2011). O animal poderá também apresentar alterações nos linfonodos regionais (LR) (Sorenmo et al., 2011). Os sinais clínicos variam de acordo com o comportamento biológico do tumor e da sua fase de

desenvolvimento quando o animal é trazido à consulta, podendo o mesmo animal apresentar tumores de diferentes tipos histológicos sendo que o mais agressivo irá ditar a evolução clínica do animal (revisto por Cassali et al., 2011; Sorenmo et al., 2011). A maioria destes sinais são inespecíficos tais como perda de peso, prostração, dispneia, tosse ou linfedema (Sorenmo, 2003; revisto por Sleenckx et al., 2011). Uma exceção é o carcinoma mamário inflamatório (CMI), que embora seja pouco comum, é extremamente agressivo (Sorenmo et al., 2011). Este pelas suas particularidades tem uma apresentação clínica distinta sendo muitas vezes confundido com mastite ou dermatite severa, pois o animal poderá apresentar toda a cadeia mamária edematosa, quente e dolorosa (Pérez-Alenza et al., 2001; Marconato et al., 2009; revisto por Sorenmo et al., 2013). Muitas vezes estes animais apresentam alterações sistêmicas incluindo anorexia, perda de peso e fraqueza (Pérez-Alenza et al., 2001; Marconato et al., 2009; revisto por Sorenmo et al., 2011). Devido ao envolvimento tumoral difuso dos tecidos pela neoplasia, e à elevada taxa de metastização aquando do diagnóstico, estes animais não são bons candidatos a tratamento cirúrgico e o prognóstico é bastante reservado, sendo o tempo de vida em geral bastante reduzido (Sorenmo et al., 2011, 2013).

Segundo Sorenmo et al. (2009), 34,5% das cadelas com NGM apresentam pelo menos um tumor maligno e 66,7% apresenta mais do que um nódulo mamário, sendo que, em média, as que têm NGM malignas são mais velhas que as que têm NGM benignas. As glândulas mamárias mais afetadas nas cadelas são os dois pares caudais, M4 e M5 (revisto por Sorenmo et al., 2011). Em termos de tamanho, as NGM malignas tendencialmente apresentam diâmetros superiores que as NGM benignas (médias de tamanho de 4,7 cm e 2,1 cm respetivamente) (Sorenmo et al., 2009). Neste estudo apenas 3% das NGM malignas tinham menos de 1 cm versus 48% para as NGM benignas, e 70% das NGM malignas tinham mais de 3 cm (Sorenmo et al., 2009).

De acordo com Clemente et al. (2010) os alvos preferenciais de metastização à distância são os pulmões (93,9%), fígado (24,2%), rins (21,2%), baço (12,1%), osso (12,1%), músculo (9,1%), cérebro (9,1%), glândulas adrenais (6,1%), coração (6,1%) e pâncreas (3%). Já nas cadelas com CMI observaram-se metástases distantes nos pulmões (74,4%), bexiga (17,9%), órgãos reprodutivos (10,5%), coração (5,1%), baço (2,6%), fígado (2,6%), rins (2,6%) e glândulas adrenais (2,6%). A percentagem de metastização nos LR também é bastante elevada 100% nas NGM malignas e 94,9% no CMI. Este estudo suporta a hipótese que o CMI tenha uma patogénese distinta das NGM malignas não inflamatórias (Clemente et al., 2010).

Tal como nas cadelas a maioria das gatas diagnosticadas com NGM não apresenta alterações sistêmicas aquando do diagnóstico inicial (Sorenmo, 2011), no entanto existe uma prevalência de malignidade em 80 a 90% dos casos (revisto por Hughes & Dobson, 2012) e cerca de 60% das gatas com NGM apresenta mais do que um nódulo mamário (revisto por

Sorenmo, 2011; Morris, 2013). Não existe um consenso de qual a glândula mamária mais afetada sendo que alguns estudos sugerem ser os dois pares caudais (Zappulli et al., 2005; revisto por Morris, 2013), enquanto outros sugerem ser os dois pares craniais (Hayden & Nielsen, 1971; revisto por Giménez et al., 2010) e outros não encontraram nenhuma diferença (Viste et al., 2002; revisto por Giménez et al., 2010). A taxa de metastização descrita é elevada, desenvolvendo-se em 50 a 90% dos casos (Zappulli et al., 2015). Os locais mais comuns de metastização são os LR (83%), os pulmões (83%), a pleura (42%) e o fígado (24%) (revisto por Giménez et al., 2010; Zappulli et al., 2015). O CMI é raro nas gatas e muitas vezes pode ser confundido com hiperplasia fibroadenomatosa, que é uma doença não neoplásica de gatas jovens inteiras, cuja apresentação clínica é semelhante, ou seja glândulas mamárias edemaciadas com extenso envolvimento linfático, aumento de temperatura e dor à palpação (Hahn & Adams, 1997; revisto por Morris, 2013).

2.4 Diagnóstico e Estadiamento

Para um correto diagnóstico de NGM em cadelas deverá ser analisado o histórico do animal e feito um exame físico completo incluindo a palpação cuidadosa de todas as glândulas mamárias e respectivos LR (Cassali et al., 2011; Sorenmo et al., 2011). O conjunto de exames complementares para diagnóstico e estadiamento deverá incluir: hemograma, bioquímicas sanguíneas, radiografias torácicas (3 projeções – lateral direita (LD) e esquerda (LE) e ventrodorsal (VD)), ecografia abdominal e citologia dos nódulos e dos LR (mesmo que estes não apresentem alterações à palpação) (Sorenmo et al., 2013). As análises hematológicas não costumam apresentar alterações específicas devido às NGM, no entanto são importantes como parte do plano pré-anestésico e para descartar doenças concomitantes (revisto por Sleenckx et al., 2011). No caso de suspeita de CMI dever-se-á confirmar o diagnóstico através de biopsia incisional, dado o tratamento cirúrgico estar geralmente contraindicado (Sorenmo et al., 2013; McNeill, 2015).

No caso de o animal apresentar mais que um nódulo mamário é importante discriminar quais as glândulas mamárias afetadas e o tamanho de cada nódulo, dado ser relevante para o prognóstico e planeamento terapêutico (revisto por Sorenmo et al., 2011). Idealmente todos os tumores devem ser retirados cirurgicamente para se proceder à sua análise histopatológica, que continua a ser o exame de eleição para obter o diagnóstico definitivo e o grau histológico, no caso de ser um tumor maligno (revisto por Sorenmo et al., 2011).

Deverá recorrer-se a tomografia axial computadorizada (TAC) para despiste de metástases pulmonares e/ou abdominais sempre que possível, ou quando as radiografias torácicas apresentem alguma alteração que possa gerar dúvidas (Morris, 2013). A radiografia torácica só permite detetar lesões a partir de 7 a 9 mm, enquanto a TAC permite detetar lesões a partir de 1 mm (Nemanic et al., 2006; revisto por Sleenckx et al., 2011) pelo que apresenta uma maior sensibilidade para detetar metastização (Otoni et al., 2010).

Nas cadelas e gatas com suspeita de NGM poderá realizar-se análise citológica por punção aspirativa por agulha fina (PAAF) aos nódulos mamários sendo este um procedimento simples e económico que ajuda a diferenciar de nódulos não neoplásicos, tal como a hiperplasia fibroadenomatosa, e de tumores não mamários, como por exemplo o mastocitoma (Giménez et al., 2010; Sorenmo et al., 2013). Nas cadelas, a taxa de correlação entre os resultados citológicos e os histopatológicos varia desde 67,5% a 92,9% dos casos, estando descrito uma sensibilidade de 88% e uma especificidade de 96% para o diagnóstico de malignidade do tumor (Cassali et al., 2007; Simon et al., 2009; revisto por Sorenmo et al., 2013). Nas gatas, a citologia é um método de diagnóstico de NGM mais fiável que em cadelas devido à menor heterogeneidade e maior malignidade dos tumores (Morris, 2013; Shafiee et al., 2013).

De acordo com Tuohy et al. (2009), a análise dos LR deve ser incorporada rotineiramente na avaliação dos pacientes oncológicos, devido à sua elevada importância prognóstica. Foi descrito que a análise citológica por PAAF aos LR em animais com tumores sólidos apresenta uma sensibilidade de 100% e especificidade de 96% quando comparada com a análise histopatológica e que é um método fiável para despiste de metastização ganglionar em cães e gatos com tumores sólidos (Langenbach et al., 2001; revisto por Sorenmo et al., 2011).

Para realizar um correto estadiamento ganglionar e definir o plano de tratamento cirúrgico, é importante conhecer a drenagem linfática das glândulas mamárias, que aparece resumida na tabela 1 para as cadelas e na tabela 2 para as gatas.

Tabela 1 - Drenagem Linfática das glândulas mamárias em cadelas (adaptado de Patsikas & Dessiris, 1996a, 1996b; Patsikas et al., 2006; revisto por Sorenmo et al., 2011; Goldschmidt et al., 2017).

Glândula mamária	Drenagem Linfática Normal	Drenagem Linfática em NGM
M1	LN axilar (LN cervical superficial)	LN axilar e LN esternal
M2	LN axilar	LN axilar e LN esternal
M3	LN axilar e/ou LN inguinal superficial	LN axilar, LN inguinal superficial e LN ilíaco medial
M4	LN inguinal superficial (LN ilíaco medial)	LN inguinal superficial e LN axilar
M5	LN inguinal superficial	LN inguinal superficial e LN poplíteo

Legenda: LN – Linfonodo.

No entanto é importante salientar que a drenagem linfática pode ser alterada em casos de NGM, o que poderá levar à necessidade de realizar ressecções mais extensas (Morris, 2013). Em 80% dos casos de NGM em gatas, os linfonodos axilar e inguinal estão afetados, no entanto em cerca de 30% dos casos o linfonodo esternal também poderá estar envolvido (Morris, 2013).

Tabela 2 – Drenagem Linfática das glândulas mamárias em gatas (adaptado de Papadopoulou et al., 2009).

Glândula mamária	Drenagem Linfática Normal
M1	LN axilar acessório
M2	LN axilar acessório
M3	LN axilar acessório e/ou LN inguinal acessório LN ilíaco medial
M4	LN inguinal acessório LN ilíaco medial

Legenda: LN - Linfonodo

2.4.1 Sistemas de classificação do estadiamento clínico das NGM da cadela e da gata

Devido ao risco de metastização associado às NGM, o estadiamento deverá ser feito antes de iniciar o tratamento, especialmente quando não existe confirmação histológica de o nódulo ser benigno (Sorenmo et al., 2013). O estadiamento das NGM das cadelas é feito de acordo com o sistema TNM: tumor, linfonodo e metástases (Sorenmo et al., 2011). Por isso para o correto estadiamento deverá ser recolhida informação relativa ao tamanho do tumor, presença de metástases nos LR e presença de metástases distantes (Cassali et al., 2011). Baseado nesta informação é atribuído um estadio clínico ao animal (Sorenmo et al., 2011). Existem dois sistemas de estadiamento de NGM nas cadelas que tem sido propostos e partilhados: o sistema de estadiamento da organização mundial de saúde (OMS) original e o sistema de estadiamento OMS modificado (tabela 3) (Owen, 1980; Rutteman et al., 2001; revisto por Sorenmo et al., 2011, 2013). O sistema de estadiamento original é mais complexo e as categorias T e N estão subdivididas de acordo com a fixação do nódulo e dos LR. No sistema de estadiamento modificado, as categorias não são subdivididas e existem 5 estadios ao invés de 4 estadios como no sistema original (revisto por Sleenckx et al., 2011). No modificado, as cadelas sem metastização nos LR e sem metástases distantes são classificados em estadio I, II ou III de acordo com o tamanho do tumor. Sempre que existir metastização nos LR mas sem metástases distantes serão classificados como estadio IV e quando apresentarem metástases distantes são classificados com estadio V (revisto por Sleenckx et al., 2011). Este sistema não deve ser utilizado em casos de CMI (Sorenmo et al.,

2011). Os sistemas de estadiamento facilitam a comunicação entre os clínicos e providenciam informação sobre o prognóstico do animal (Sorenmo et al., 2011).

Tabela 3 - Sistema de estadiamento modificado da OMS para NGM em cadelas (adaptado de Sorenmo et al., 2011).

	Tumor	Linfonodos regionais	Metástases distantes
Estadio I	T ₁	N ₀	M ₀
Estadio II	T ₂	N ₀	M ₀
Estadio III	T ₃	N ₀	M ₀
Estadio IV	T _{1,2,3}	N ₁	M ₀
Estadio V	T _{1,2,3}	N _{0,1}	M ₁

Abreviaturas
T: tamanho do tumor primário

- T1: diâmetro máximo inferior a 3 cm
- T2: diâmetro máximo entre 3 a 5 cm
- T3: diâmetro máximo superior a 5 cm

N: linfonodo regional
Através de histologia ou citologia

- N0: sem metástases
- N1: presença de metástases

M: metástases distantes

- M0: sem metástases distantes
- M1: presença de metástases distantes

O estadiamento das NGM em gatas é semelhante ao TNM realizado em cadelas e inclui 4 estadios, tal como descrito na tabela 4 (Giménez et al., 2010). Este sistema de estadiamento não deve ser usado em casos de sarcoma da glândula mamária (Sorenmo et al., 2013).

Tabela 4 - Sistema de estadiamento modificado da OMS para NGM das gatas (adaptado de Giménez et al., 2010; Morris, 2013; Sorenmo et al., 2013).

	Tumor	Linfonodos regionais	Metástases distantes
Estadio I	T ₁	N ₀	M ₀
Estadio II	T ₂	N ₀	M ₀
Estadio III	T _{1,2}	N ₁	M ₀
	T ₃	N _{0,1}	M ₀
Estadio IV	T _{1,2,3}	N _{0,1}	M ₁

Abreviaturas:
T: tamanho do tumor primário

- T1: diâmetro máximo inferior a 2 cm
- T2: diâmetro máximo entre 2 a 3 cm
- T3: diâmetro máximo superior a 3 cm

N: linfonodo regional
Através de histologia ou citologia

- N0: sem metástases
- N1: presença de metástases

M: metástases distantes

- M0: sem evidências de metástases distantes
- M1: evidências de metástases distantes

2.5 Classificação histopatológica e grau histológico

Em 1974 e 1999 foram publicados dois sistemas de classificação histológicos para as NGM caninas e felinas e mais recentemente em 2011 foi publicada uma revisão da classificação histológica para NGM caninas (Hampe & Misdorp, 1974; Misdorp et al., 1999; Goldschmidt et al., 2011). A classificação histológica mais atual, que foi proposta por Goldschmidt et al. (2011), encontra-se resumida na tabela 15 em anexo.

Este sistema de classificação foi proposto com o objetivo de facilitar a comparação dos parâmetros prognósticos das NGM caninas entre estudos (Goldschmidt et al., 2011). Segundo Sontas et al. (2009) os tipos histológicos mais comuns de NGM malignas em cadelas são o carcinoma simples (28%), o carcinoma complexo (15%) e o tumor maligno misto (15%); nas NGM benignas, os tipos histológicos mais comuns foram o tumor benigno misto (4%) e o adenoma simples (3%); já nas hiperplasias e displasias os tipos histológicos mais comuns foram a ectasia ductal (4%) e a adenose (2%). Um estudo realizado em Portugal, que incluiu 85 casos de cadelas com tumores malignos, descreveu que os tipos malignos mais comuns foram os carcinomas sólidos (35,3%), os carcinomas complexos (23,5%), os carcinomas tubulopapilares (21,2%) e os carcinosarcomas (10,6%), sendo os restantes tipos histológicos pouco prevalentes (Santos et al., 2013).

Um dos maiores desafios das NGM malignas é definir o seu comportamento biológico. Os critérios de malignidade que têm sido descritos como mais significativos são o pleomorfismo celular e nuclear, o índice mitótico, a presença de áreas de necrose na neoplasia, a invasão linfática/vascular e metástases nos LR. Tanto no cão como no gato, os sistemas de classificação do grau histológico baseiam-se no sistema de Elston e Ellis, que inclui informação relativa à formação tubular, pleomorfismo nuclear e índice mitótico por 10 campos de aumento máximo (Giménez et al., 2010; Sorenmo et al., 2013; Santos et al., 2015a). A cada um destes critérios é atribuída uma pontuação que vai de 1 a 3 pontos, que se depois de somada for inferior a 5 pontos atribui-se grau I (bem diferenciado), entre 6 a 7 pontos atribui-se grau II (moderadamente diferenciado) e entre 8 a 9 pontos atribui-se grau III (pouco diferenciado) (Elston & Ellis, 1991; Santos et al., 2015a).

A classificação histológica em NGM felinas é estruturada de forma semelhante à utilizada em cadelas sendo que as classificações mais antigas são mais simples, no entanto têm sido documentados novos tipos de NGM felinas (Sorenmo et al., 2013). Recentemente Goldschmidt et al. (2017) propuseram uma classificação histológica para as NGM felinas (tabela 16 em anexo) que pode ser comparada com o sistema de classificação histológica da OMS (Misdorp et al., 1999), no entanto inclui novos subtipos histológicos e algumas categorias foram renomeadas com base na classificação histológica das NGM caninas (Goldschmidt et

al., 2017). Tal como nas cadelas, também existem três graus histológicos que são atribuídos de acordo com a diferenciação celular (Giménez et al., 2010).

2.6 Prognóstico

O prognóstico é muitas vezes expresso como a percentagem de animais que sobreviveram 1 ou 2 anos após a excisão cirúrgica ou como o tempo de sobrevida (TS), que é o tempo desde a excisão cirúrgica até à morte do animal. No entanto vários estudos utilizam antes o intervalo livre de doença (ILD) para definir o prognóstico, que é o tempo entre a excisão cirúrgica e a recidiva da neoplasia, quer seja recidiva local ou metastização (Sleeckx et al., 2011).

Os fatores de prognóstico com maior valor documentado são o estadio clínico e os seus parâmetros, a classificação do tipo e grau histológico, e a presença de invasão vascular e/ou linfática (Sorenmo et al., 2011; Betz et al., 2012; Peña et al., 2012; Santos et al., 2015b; Rasotto et al., 2017). No estudo de Rasotto et al. (2017), a classificação histológica proposta por Goldschmidt et al. (2011) para as NGM das cadelas, demonstrou ter valor prognóstico independente sendo que os dois subtipos histológicos mais agressivos foram o carcinoma anaplásico e o carcinosarcoma, ambos com um tempo médio de sobrevida (TMS) de 3 meses.

Num estudo sobre NGM das cadelas o TS foi de 1113 dias, mais especificamente em NGM benignas e em NGM malignas de grau I e de grau II os TMS foram respetivamente 1319 dias, 670 dias e 406 dias (Betz et al., 2012). Segundo um estudo em Portugal, a ILD em cadelas com NGM maligna de grau I, II e III foi respetivamente 23, 21 e 14 meses e o TS foi de 24, 21 e 17 meses (Santos et al., 2015b). Num estudo anterior, também em Portugal, em NGM das cadelas, os animais com evidência histológica de presença de metastização regional ou invasão vascular apresentaram ILD de 14,2 meses e TS de 15,2 meses, tempos que foram significativamente inferiores aos dos animais que não apresentavam essa evidência (ILD de 22,4 meses e TS de 23,2 meses) (Santos et al., 2014). Ainda no mesmo estudo verificou-se também que os animais com tumores com diâmetro superior a 2,9 cm apresentaram prognóstico mais reservado com ILD e TS inferiores (Santos et al., 2014).

No entanto, múltiplos outros fatores tem sido estudados, como é o caso da expressão de recetores hormonais. Segundo Chang et al. (2009) as NGM benignas tendem a expressar mais recetores de estrogénio (RE) e de progesterona (RP) que as malignas, estando a expressão de RP associada a maior sobrevivência pós-cirúrgica. As NGM benignas expressam RE em 95,8% dos casos e RP em 100% dos casos enquanto as NGM malignas expressam RE em 50,6% dos casos e RP em 71,9% dos casos (Chang et al., 2009). Recentemente Queiroga et al. (2015) avaliaram as concentrações séricas e no tecido mamário

do estradiol, sulfato de estrona, desidroepiandrosterona, androestenediona, testosterona e progesterona, tendo concluído que, à exceção do estradiol, o aumento da concentração destas hormonas esteróides no tecido mamário das cadelas está associado a maiores taxas de recidiva e/ou metastização e que o aumento da concentração no tecido mamário, exceto o aumento em testosterona, está associado a ILD e TS inferior.

Outros autores referem que a elevada expressão de MMP-9 (uma metaloproteinase que degrada a matriz extracelular) nos fibroblastos reativos do estroma tumoral e do Ki-67 (marcador de proliferação) nas células neoplásicas, apresentam, em análise multivariada, valor prognóstico independente para as cadelas com NGM malignas (Santos et al., 2013). O aumento da expressão imunohistoquímica de ciclooxigenase-2 (COX-2) também tem sido associada a um pior prognóstico em NGM em cadelas (Lavalle et al., 2009), no entanto de acordo com o estudo de Queiroga et al. (2010) este parâmetro não apresentou valor como fator de prognóstico independente. Um aumento da expressão do recetor epidermal humano do tipo 2 (HER-2) está presente nas NGM malignas das cadelas sendo que o seu valor prognóstico ainda é controverso, dado que também foi descrito que o HER-2 se encontra em tecido mamário normal e que o aumento da expressão do mesmo não está relacionado com um pior prognóstico (Ressel et al., 2013).

Nas NGM em gatas o prognóstico é reservado na maioria dos casos, sendo que a causa de morte é maioritariamente atribuída ao aparecimento de metástases ou recidiva local. O tempo médio entre a deteção do tumor e a morte do animal é de 10 a 12 meses, no entanto existem alguns fatores que podem afetar o prognóstico (Morris, 2013). Os parâmetros prognósticos mais fiáveis nas gatas são o envolvimento dos LR, a invasão linfática, o tamanho do tumor (superior a 3 cm) e o grau histológico (Seixas et al., 2011; Mills et al., 2014; Zappulli et al., 2015; Biller et al., 2016). No estudo de Seixas et al. (2011), a taxa de sobrevivência 2 anos após a excisão cirúrgica em gatas com NGM de grau I, II e III foi respetivamente 75, 33,3 e 3,1%; o ILD foi de 8 meses sendo que, 2 anos após a excisão cirúrgica, 20,2% dos animais não apresentavam recorrência local ou metástases; e todos os animais que apresentavam metastização nos LR inicialmente sobreviveram no máximo 9 meses.

Ainda no mesmo estudo o TS em gatas com NGM de grau I, II e III foi de 36, 18 e 6 meses e o ILD foi de 31, 12 e 4 meses respetivamente (Seixas et al., 2011; revisto por Zappulli et al., 2015). Os tipos histológicos com melhor prognóstico foram o carcinoma complexo e o tubulopapilar e os com pior prognóstico foram o carcinoma sólido e o micropapilar (Seixas et al., 2011). Também nas NGM das gatas a expressão aumentada de COX-2 tem sido associada a um pior prognóstico (Giménez et al., 2010; Hughes & Dobson, 2012; Morris, 2013), tendo sido descrito que gatas com NGM malignas com expressão aumentada de COX-2 apresentaram um TS de 189 dias, enquanto as gatas com expressão baixa apresentaram

um TS de 1400 dias (Campos et al., 2015). Relativamente ao HER-2 verificou-se que em gatas com expressão nível 1, 2 e 3, os valores do TS foram respetivamente 262, 387 e 35 dias (Campos et al., 2015). Ainda no mesmo estudo as NGM malignas de grau histológico I, II e III apresentaram um TS de 1628, 262 e 78 dias respetivamente (Campos et al., 2015). Ao contrário das cadelas, a expressão de RP e RE nas NGM das gatas não se correlaciona com o TS (Morris, 2013).

2.7 Modalidades terapêuticas

A cirurgia é o tratamento de eleição para todas as NGM das cadelas exceto em casos inoperáveis tais como, CMI e/ou existência de metastização distante, e em animais com fraca condição geral (Benavente et al., 2016a). Também nas gatas, a cirurgia continua a ser o tratamento de eleição não sendo na maioria dos casos curativa (Giménez et al., 2010).

No entanto, existem tratamentos adjuvantes que poderão ser utilizados e o tratamento da dor nunca deve ser negligenciado nos pacientes oncológicos (Looney, 2010). Tanto a cirurgia como alguns tratamentos adjuvantes podem causar dor ao paciente, pelo que a analgesia costuma ser aplicada antes, durante e após os procedimentos e deverá ser adaptada a cada caso (Looney, 2010). O manejo da dor crónica deverá ser feito com recurso a terapia multimodal que poderá incluir anti-inflamatório não esteróide (AINE) ou anti-inflamatório esteróide (AIE) e opióides estando ainda em estudo o recurso a diferentes fármacos e técnicas de manejo da dor (Looney, 2010).

2.7.1 Cirurgia

A excisão cirúrgica permite ter um diagnóstico histopatológico, aumenta o TS e a qualidade de vida do animal, podendo sozinha ser curativa exceto em casos de CMI ou existência de metástases regionais e/ou distantes (Cassali et al., 2011). Na maioria das cadelas com NGM benignas e em cerca de 50% das cadelas com NGM malignas a cirurgia é curativa. A abordagem cirúrgica deve ser escolhida de acordo com o tamanho e localização do tumor e com o estado geral de saúde do animal (Sleeckx et al., 2011). As diferentes técnicas cirúrgicas usadas nas NGM das cadelas são a nodulectomia, mastectomia simples, mastectomia regional, mastectomia unilateral e mastectomia bilateral (tabela 5) (Sorenmo et al., 2013). A escolha do procedimento cirúrgico depende da extensão da doença, drenagem linfática, tamanho e localização da lesão (Cassali et al., 2011).

Tabela 5 - Técnicas cirúrgicas utilizadas nas NGM das cadelas (adaptado de Cassali et al., 2011; Sleeckx et al., 2011; Sorenmo et al., 2011).

Técnica Cirúrgica	Descrição	Indicações	Contraindicações
Nodulectomia	Excisão de nódulo pequeno com margem adicional de 1 cm.	Nódulo $\leq 0,5$ cm, móvel e localizado na periferia da glândula mamária.	Lesões múltiplas e/ou sinais de malignidade.
Mastectomia Simples	Excisão da glândula afetada.	Nódulo centrado, entre 2 a 4 cm, móvel e não ulcerado.	Lesões múltiplas ou entre glândulas mamárias.
Mastectomia regional	Ressecção da glândula afetada juntamente com as glândulas que drenem para o mesmo LR.	Nódulo entre as glândulas M1 e M2 ou M4 e M5 ou lesão múltipla que afete glândulas que drenem para o mesmo LR.	Nódulo em M3 ou em glândulas que drenem para diferentes LR.
Mastectomia unilateral	Ressecção da cadeia mamária ipsilateral ao nódulo.	Múltiplos nódulos em glândulas que drenem para diferentes LR ou nódulo em M3.	
Mastectomia bilateral	Ressecção de ambas as cadeias mamárias.	Múltiplos nódulos em diferentes cadeias mamárias.	Devido à tensão elevada na sutura é recomendado realizar duas cirurgias separadas por algumas semanas.

Legenda: LR – Linfonodo regional; M1 – primeira mama da cadeia mamária; M2 – segunda mama da cadeia mamária; M3 – terceira mama da cadeia mamária; M4 – quarta mama da cadeia mamária; M5 – quinta mama da cadeia mamária.

Apesar de as margens cirúrgicas necessárias não estarem bem definidas, no caso de tumores grandes aconselha-se 2-3 cm de margem lateral (que poderá ser modificado de acordo com o tamanho do paciente e do tumor), e a margem profunda poderá incluir a fáscia muscular abdominal e/ou porções da parede abdominal dependendo do tamanho e fixação do tumor (Sorenmo et al., 2013; Biller et al., 2016). No caso de as margens não serem completas, deverá monitorizar-se o paciente com regularidade, realizar-se uma cirurgia adicional ou submeter o paciente a radioterapia (Sorenmo et al., 2013; Biller et al., 2016). Na ressecção das glândulas mamárias caudais, tanto numa mastectomia unilateral como numa mastectomia regional, o linfonodo inguinal superficial é sempre removido devido à sua proximidade anatômica com as glândulas mamárias afetadas e à possibilidade de existência de metástases regionais (Sleeckx et al., 2011). O linfonodo axilar deverá ser removido quando existe suspeita clínica ou citológica de metastização regional (Misdorp, 2002; revisto por Sleeckx et al., 2011).

Se for realizada OVH na altura da excisão cirúrgica, esta deverá ser feita antes de se proceder a alguma incisão no tumor para evitar a sua disseminação pela cavidade abdominal (Sorenmo et al., 2013). Relativamente à decisão de se fazer ou não OVH aquando da extirpação da NGM, Kristiansen et al. (2016) verificaram que só as cadelas com carcinoma mamário de grau II e que têm concentrações séricas de estradiol (E2) peri-operatórias

elevadas é que beneficiaram da realização de OVH, dado que tiveram um menor risco de recidiva pós-cirúrgica comparativamente ao grupo que não a fez. No entanto, existe alguma controvérsia sobre este tema; por exemplo, segundo Sorenmo et al. (2001), as cadelas esterilizadas na altura da excisão cirúrgica ou até 2 anos antes da mesma apresentaram um TS superior (revisto por Sorenmo et al., 2013), contudo, outros autores referem que não afeta a sobrevida (apesar de poder reduzir o risco de reaparecimento de novos tumores em cerca de 50% dos animais) (Kristiansen et al., 2013).

Em contraste com as cadelas, nas quais poderão ser realizadas ressecções menos extensas, a maioria das NGM em gatas necessitam de mastectomia unilateral ou bilateral juntamente com remoção dos linfonodos dado que estes dois procedimentos estão associados a ILD e TS superiores, embora não se tenha verificado alteração da taxa de sobrevivência (Giménez et al., 2010; Morris, 2013). Tal como nas cadelas, o linfonodo inguinal é removido juntamente com as glândulas mamárias caudais; já o linfonodo axilar deverá ser removido apenas quando existe suspeita clínica ou citológica de metastização (Giménez et al., 2010; Morris, 2013). A remoção profilática do linfonodo axilar não aparenta ter benefício terapêutico (Giménez et al., 2010; Morris, 2013). Após a cirurgia, deve-se enviar toda a amostra para análise histopatológica para determinar não só o diagnóstico histológico mas também averiguar se as margens cirúrgicas são completas e definir o grau (Giménez et al., 2010). Tal como nas cadelas, a realização de OVH na mesma altura que a excisão do tumor é um tema controverso (Giménez et al., 2010), alguns autores não encontraram evidência de benefício na sobrevivência, na recorrência do tumor ou no desenvolvimento de novos tumores (Morris, 2013).

2.7.2 Outras modalidades terapêuticas

Existem poucos estudos sobre o uso de tratamento sistémico em NGM e, apesar de não existir um protocolo estabelecido, este é regularmente recomendado e administrado em cadelas com neoplasias malignas de grandes dimensões, com metástases regionais e/ou distantes, e com tipos histológicos agressivos, nas quais a cirurgia poderá não ser curativa ou indicada (Sleeckx et al., 2011; Sorenmo et al., 2013; Santos & Matos, 2015). A maioria destes tratamentos está ainda em fase experimental em medicina veterinária pelo que deve ser avaliado o risco face ao benefício em cada caso (Sleeckx et al., 2011).

De seguida serão descritos alguns dos tratamentos adjuvantes estudados em NGM das cadelas e gatas.

2.7.2.1 Quimioterapia

Os agentes quimioterápicos são usados nas NGM geralmente como tratamento adjuvante ou paliativo, sobretudo em casos com tipos histológicos agressivos evidência de invasão tumoral vascular/linfática, com metastização e em CMI (Santos & Matos, 2015). No caso das gatas as opiniões divergem relativamente ao uso de quimioterapia como adjuvante pós-cirúrgico, enquanto alguns autores recomendam a sua utilização em caso de evidência de invasão linfática ou sanguínea, outros recomendam quimioterapia em todos os casos, sendo importante referir que a resposta é reduzida quando já existem metástases (Giménez et al., 2010). Nas tabelas 6 e 7 encontram-se alguns dos protocolos quimioterápicos já administrados em NGM das gatas e cadelas.

Tabela 6 - Protocolos quimioterápicos estudados em gatas com NGM.

Fármacos e doses	Grupo Alvo	Posologia	Resposta	Efeitos adversos	Referência
Doxorubicina (1 mg/kg; IV)	Adenocarcinoma mamário	1º ciclo – 14 dias após a cirurgia Max. 5 ciclos - q21dias	TS – 448 dias ILD – 255 dias	ND	(Novosad et al., 2006)
Doxorubicina Ciclofosfamida Doses ND	Carcinoma mamário	Doxorubicina sozinha ou associada a ciclofosfamida iniciada após cirurgia e antes do reaparecimento de novo tumor. Max. 5 ciclos - 83% ≥ 3 ciclos	Tratados: TS de 848 dias e ILD de 676 dias Controlo: TS de 1406 dias e ILD de 372 dias.	ND	(McNeill et al., 2009)
Carboplatina (200 mg/m ² ; IV)	Carcinoma mamário	4 ciclos q21dias.	Tratados: TS de 428 dias Controlo: TS de 387 dias	ND	(Campos et al., 2014)

Legenda: ILD – intervalo livre de doença; IV – via intravenosa; ND – não disponível; q21dias – a cada 21 dias; TS – tempo de sobrevida.

Tabela 7 - Protocolos quimioterápicos estudados em cadelas com NGM.

Fármacos e doses	Grupo Alvo	Posologia	Resposta	Efeitos adversos	Referência
Ciclofosfamida (100 mg/m ² ; IV) 5-fluorouracil (150 mg/m ² ; IV)	Estadio clínico III NGM maligna	1º ciclo - 1 semana após a cirurgia. 4 ciclos – q7dias	Tratados: TS e ILD de 24 meses Controlo: TS de 6 meses e ILD de 2 meses.	Leucopenia temporária (12,5%) e aumento ocasional da CREA (50%).	(Karayannopoulou et al., 2001)
Mitoxantrona (5,5 mg/m ² ; IV) Vincristina (0,75 mg/m ² ; IV) Ciclofosfamida (200 mg/m ² ; IV)	CMI	Mitoxantrona – dia 1 Vincristina – dia 7 Ciclofosfamida – dia 15 2 animais receberam 2º ciclo 21 dias após início 2 animais receberam apenas Mitoxantrona (1 e 2 ciclos a q21dias)	Tratados: TS de 57 dias Controlo: TS de 35 dias. 1 animal DE 1 animal RPa durante o 1º ciclo	Toxicidade GI (vômito (28,5%), anorexia (42,8%) e diarreia (14,3%)), fraqueza (42,8%), febre (28,5%) leucopenia (42,8%) e cistite hemorrágica (28,5%).	(Clemente et al., 2009)
Gemcitabina (800 mg/m ² ; IV)	Carcinoma mamário	4 ciclos – q7dias.	TS e ILD semelhante ao grupo controlo.	Não se observaram.	(Marconato et al., 2008)
Gemcitabina (2 mg/kg; IV) Carboplatina (10 mg/kg; IV)	Carcinoma	Gemcitabina – dia 1 e 8 Carboplatina – dia 1 Max. 6 ciclos – q21 dias Média 2 ciclos/animal	Taxa de resposta – 13%. Tempo médio DE – 72 dias.	Sinais de toxicidade GI (73%), neutropenia (32%), trombocitopenia (24%) e morte (2,7%).	(Dominguez et al., 2009)
Carboplatina (300 mg/m ² ;))	Estadio Clínico III	3 ciclos -q21dias. 3 grupos tratados – T1 - sozinho; T2 - com piroxicam; T3 - com firocoxib;	Tratados – T1 - não atingiu SM; T2 – SM 390 dias; T3 – SM 570 dias. Controlo – SM 63 dias.	Leucopenia temporária (100%).	(Lavallo et al., 2012)
Paclitaxel (165 mg/m ² ; IV)	Tumores malignos	Max. 6 ciclos - q21dias Média 2 ciclos/animal	Tempo médio de estabilização – 53 dias (animais com RPa) e 114 dias (animais com DE).	Reações de hipersensibilidade – Grau 1 (56%), Grau 2 (8%) - diarreia (40%), vômito (16%), neutropenia (24%), trombocitopenia (8%), morte associada a sepsis (12%) e alopecia total (8%).	(Poirier et al., 2004)

Legenda: CMI – carcinoma mamário inflamatório; CREA – creatinina; DE – doença estabilizada GI – gastrointestinal; ILD – intervalo livre de doença; IV – via intravenosa; q21dias – a cada 21 dias; q7dias – a cada 7 dias; RPa – remissão parcial; SM – sobrevida mediana; TS – tempo de sobrevida.

2.7.2.2 Radioterapia

A radioterapia poderá ser utilizada como tratamento adjuvante à cirurgia em cadelas que tenham sido submetidos a excisão cirúrgica com margens incompletas ou que apresentem metástases; no entanto, ainda não existem protocolos de tratamento radioterapêutico estudados com esta intenção (Santos & Matos, 2015). Nas gatas, também ainda não existe indicações para o seu uso devido à falta de evidência científica dos seus benefícios nesta espécie (Giménez et al., 2010).

2.7.2.3 Inibidores de COX-2

Alguns autores descrevem que, em cadelas, a expressão de COX-2 é elevada em casos de neoplasias malignas face às benignas, sendo que os níveis mais elevados foram encontrados nos CMI (revisto por Santos & Matos, 2015). O estudo de Lavallo et al. (2009) demonstrou que as cadelas com um aumento da expressão de COX-2 nas NGM têm menor TS, sugerindo que os inibidores da COX-2 possam ser benéficos no tratamento adjuvante destes casos. O uso de inibidores de COX-2 foi descrito como parte do tratamento adjuvante usado em cadelas com CMI, onde num grupo foi administrado piroxicam na dose de 0,3 mg/kg SID e noutro um protocolo quimioterápico, tendo-se observado uma melhoria na qualidade de vida e maior TS nos doentes que receberam apenas o inibidor de COX-2 (Souza et al., 2009).

Também nas NGM das gatas foi documentada que uma maior expressão de COX-2 está associada a um pior prognóstico (Giménez et al., 2010; Morris, 2013). Borrego et al. (2009) testou a eficácia de um tratamento multimodal que incluía cirurgia, quimioterapia e um inibidor de COX-2 (meloxicam) em gatas com diagnóstico histológico de adenocarcinoma mamário. O protocolo quimioterápico foi iniciado cerca de uma semana após a cirurgia e consistia em 4 a 5 doses de doxorubicina (1 mg/kg; IV) administrada a cada 3 semanas em associação com vincristina (0,7 mg/m²; IV) num caso e com ciclofosfamida (250 mg/m²; IV), ambos administrados uma semana após a doxorubicina. O meloxicam foi administrado por via oral a cada 24 horas com uma dose inicial de 0,2 mg/kg no dia da cirurgia seguido de 0,1 mg/kg durante cinco dias e 0,025 mg/kg no restante tratamento. A administração oral de meloxicam foi bem tolerada no entanto não alterou o ILD nem o TS dos animais quando comparado com estudos em que se realizou apenas tratamento quimioterápico como adjuvante à cirurgia (Borrego et al., 2009).

2.7.2.4 Desmopressina

Alguns estudos recentes sugerem que o uso de desmopressina seja capaz de reduzir o desenvolvimento de metástases nos LR e pulmonares em cadelas com NGM (Hermo et al., 2008, 2011). O protocolo utilizado por Hermo et al. (2008, 2011) foi 1 ug/kg IV de desmopressina, uma administração 30 minutos antes e outra 24 horas após a cirurgia. Não foram observadas reações adversas e em ambos os estudos observou-se um aumento significativo do ILD e do TS. O mecanismo de ação da desmopressina nas NGM das cadelas ainda não é totalmente conhecido, mas Hermo et al. (2008, 2011) sugere que seja capaz de reduzir a adesão das células neoplásicas quando libertadas pela manipulação cirúrgica para a circulação sanguínea e também que possa induzir a sua apoptose. Um estudo *in vitro*, usando células provenientes de carcinoma simples canino, demonstrou que a desmopressina e a oxitocina inibiram a proliferação de 20% da população celular neoplásica (Benavente et al., 2016b).

2.7.2.5 Terapia Hormonal

Este tipo de terapêutica tem o objetivo de prevenir o efeito estimulante da progesterona e estrogénio em NGM que expressem recetores hormonais (Santos & Matos, 2015). Existem várias modalidades terapêuticas descritas e algumas já foram utilizadas nas NGM das cadelas, tais como agonistas da hormona libertadora da hormona luteinizante (LHRH) e antagonistas dos RE e RP (Santos & Matos, 2015).

Ao contrário das cadelas, a grande maioria das NGM das gatas são carcinomas e estes expressam baixo número de recetores hormonais, pelo que este tipo de modalidades terapêuticas não parece ter tanto relevo, no entanto ainda não foram conduzidos estudos que o confirmem (Millanta et al., 2006; revisto por Sorenmo et al., 2013).

2.7.2.5.1 Agonistas da LHRH

Um estudo caso-controlo de 1999 utilizou goserelina (60 ug/kg a cada 21 dias durante 12 meses) em cadelas com carcinoma mamário lobular/invasivo (mas sem metastização), com elevada expressão de RE e RP, tendo verificado uma redução dos níveis de estrogénio e de progesterona circulantes (alcançaram concentrações de anestro), diminuição do tamanho dos nódulos neoplásicos e ausência de metastização ao fim de 360 dias (Lombardi et al., 1999). Em comparação, no grupo controlo a mortalidade foi de 56%, 44% dos animais apresentavam metástases regionais e 22% metástases distantes, sugerindo que a goserelina

poderá ter interesse no tratamento de NGM em cadelas pelos seus efeitos imediatos e a longo prazo (Lombardi et al., 1999). No entanto, posteriormente não surgiram mais estudos com este fármaco.

2.7.2.5.2 Antagonistas da progesterona e moduladores dos RP

A aglepristona, um antagonista dos RP, é utilizada em cadelas e gatas para indução do aborto e tratamento de piometras, tumor vaginal e hiperplasia mamária (Guil-Luna et al., 2011). Segundo Guil-Luna et al. (2011) a aglepristona (administrada nos dia 1 e 8 do tratamento na dose de 20 mg/kg SC) demonstrou diminuir significativamente o índice de proliferação celular dos carcinomas mamários de cadelas positivos para RP. O mesmo protocolo foi utilizado posteriormente, tendo os animais sido submetidos a cirurgia no dia 15 do tratamento, a aglepristona demonstrou aumentar o TS e o ILD nos animais com NGM que expressam RP, inferiores a 3 cm, com diagnóstico histológico de carcinoma complexo ou misto, grau histológico I ou II e com índice de proliferação inferior a 10% (Guil-Luna et al., 2016).

2.7.2.5.3 Antagonista dos RE

O tamoxifeno é o tratamento anti-estrogénio mais usados em mulheres com cancro de mama, no entanto alguns estudos conduzidos em cadelas não demonstraram atividade anti-neoplásica e os animais apresentaram vários efeitos secundários como edema vulvar, corrimento vaginal, alterações comportamentais e piómetra (Tavares et al., 2010; Santos & Matos, 2015). Tavares et al. (2010) verificou que a administração de tamoxifeno (0,8 mg/kg/dia) poderá ter interesse em cadelas com NGM com expressão em RE, mas que sejam previamente submetidas a OVH, devido ao risco elevado de desenvolvimento de piómetra.

O tamoxifeno não aparenta trazer benefícios nas gatas, dado que grande parte dos carcinomas mamários felinos não tem uma expressão significativa de RE (Millanta et al., 2006; revisto por Giménez et al., 2010).

2.7.2.6 Inibidores das tirosina quinase recetoras (TQR)

Recentemente foi aprovado o uso de dois inibidores das TQR em cães, o toceranib e o masitinib, para o tratamento de mastocitomas, no entanto está a ser estudado o seu efeito noutras neoplasias (Santos & Matos, 2015). O toceranib foi utilizado num ensaio clínico em neoplasias malignas, incluindo 5 cadelas com NGM, e demonstrou 80% de resposta biológica;

duas cadelas demonstraram remissão parcial e outras duas estabilizaram a doença (revisto por Santos & Matos, 2015). O imatinib e o masitinib são bem tolerados pelos gatos, no entanto não existe informação sobre a sua eficácia como adjuvante no tratamento de NGM em gatas (Morris, 2013).

Capítulo 3 Metodologia

Os casos clínicos descritos nesta dissertação foram observados durante o período de estágio na Clínica Veterinária Ani+., que foi realizado entre 15 de Novembro de 2015 e 15 de Maio de 2016.

Foram descritos apenas os casos de animais com diagnóstico de NGM, confirmado através de análise citológica e/ou histopatológica, e que foram submetidas a tratamento médico ou cirúrgico. Foram excluídos todos os casos cujos proprietários decidiram não realizar nenhum tipo de tratamento médico e/ou cirúrgico dirigido para o tumor mamário, somando no final 6 casos clínicos (3 gatas e 3 cadelas).

As informações clínicas foram obtidas em consulta e através do registo de fichas clínicas. Foram recolhidos dados sobre a resenha (idade, género, raça, estado reprodutivo, peso), história clínica do animal, exame físico, resultados dos exames complementares de diagnóstico, tratamento instituído e evolução do caso. Sempre que possível, foi também determinado o tempo de sobrevida (ou seja, o intervalo de tempo em meses desde o diagnóstico até à morte/eutanásia devido à NGM) e o intervalo livre de doença (ou seja, o tempo em meses até ao aparecimento de uma recidiva ou metastização).

Com esta informação, pretendeu-se analisar como são diagnosticadas as NGM caninas e felinas e quais as respetivas técnicas de tratamento mais utilizadas na prática clínica.

Capítulo 4 Descrição dos Casos Clínicos

4.1 Caso Clínico nº1 – Gata Bia

Resenha e Motivo da consulta: No dia 2 de Dezembro de 2015, a gata Bia, fêmea ovariohisterectomizada de raça indeterminada, com 16 anos de idade e 3,100 kg de peso com uma condição corporal 2/5, foi levada à consulta para avaliação pré-cirúrgica e marcação de mastectomia após lhe ter sido identificado, durante a consulta de vacinação no dia 5 de Setembro de 2015, um nódulo na primeira mama da cadeia mamária direita (M1D).

Anamnese: A Bia vivia exclusivamente no interior de casa e coabitava com outra gata. Tinha a desparasitação interna e a vacinação atualizadas, não havendo dados sobre a desparasitação externa. A 1 de Outubro de 2004 foi submetida a OVH, na altura com 5 anos (antes era administrado anticoncepcional oral para controlo dos estros). A 16 de Junho de 2014 (aos 14 anos), foi submetida a mastectomia total esquerda na sequência do aparecimento de um nódulo mamário na segunda mama da cadeia mamária esquerda (M2E). A amostra (cadeia mamária esquerda e linfonodo inguinal) foi enviada para análise histopatológica, na qual se concluiu tratar de um adenoma mamário do tipo simples com ectasia ductal, margens de 0,2 cm e linfonodo sem sinais de metastização. Ao longo dos últimos anos tinha perdido alguma condição corporal, no entanto a ingestão de água e comida mantinham-se normais e não apresentava alterações das fezes ou urina. Não fazia nenhuma medicação.

Exame de estado geral: Todos os parâmetros vitais e restantes dados do exame físico estavam normais com exceção do nódulo detetado em M1D, que apresentava cerca de 3 cm de diâmetro, era firme, não ulcerado, sem sinais de dor à palpação, normotérmico e sem adesão aos tecidos. Os LR não apresentavam alterações na palpação.

Diagnósticos diferenciais: Considerou-se neoplasia mamária (adenoma/carcinoma).

Exames complementares e Tratamento: Recomendou-se a realização de análises hematológicas (hemograma e bioquímica sérica) pré-cirúrgicas, para posterior intervenção cirúrgica - mastectomia parcial direita das glândulas M1D e M2D.

Voltou à consulta no dia 4 de Dezembro de 2015. Ao exame de estado geral todos os parâmetros vitais estavam normais, temperatura de 37,8 °C, 120 bpm, 20 rpm, auscultação pulmonar e cardíaca normais, TRC < 2 segundos, mucosas rosadas, palpação abdominal normal sem sinais de dor e gânglios linfáticos sem sinais de alterações. O nódulo mamário tinha-se mantido estável desde a consulta anterior.

Foram realizadas análises hematológicas, hemograma e bioquímicas sanguíneas, sem alterações aos valores de referência.

A cirurgia, mastectomia parcial direita das glândulas mamárias M1D e M2D, decorreu sem complicações, tendo a amostra sido enviada para análise histopatológica em laboratório externo.

Após a cirurgia foram administradas as seguintes medicações: amoxicilina com ácido clavulânico 175 mg/ml (140 mg + 35 mg), 0,3 ml SC (16,9 mg/kg) e meloxicam 5mg/ml, 0,15 ml SC (0,24 mg/kg). Prescreveu-se (para administração em casa) amoxicilina com ácido clavulânico (50 mg + 25 mg), três quartos de comprimido (18,1 mg/kg), via oral, BID, durante 8 dias e meloxicam suspensão (1,5 mg/ml), 0,1 ml (0,05 mg/kg), via oral, SID, durante 5 dias, ambos os medicamentos a iniciar dia 5 de Dezembro. Aconselhou-se voltar após 8 a 10 dias para avaliação pós-cirúrgica.

Resultado da análise histopatológica: carcinoma mamário do tipo simples de grau I com ectasia ductal quística; a margem mais próxima distava 0,2 cm lateralmente e 0,1 cm em profundidade, valores meramente indicativos uma vez que, segundo o laboratório, a retração provocada pela fixação pode chegar aos 50%.

Acompanhamento/Evolução: Foi levada à consulta no dia 16 de Dezembro de 2015. Ao exame de estado geral todos os parâmetros estavam normais e a sutura estava a cicatrizar bem, sem sinais de infeção. Na consulta foi também apresentado o resultado da análise histopatológica. Como não tinha sido realizado antes da cirurgia, aconselhou-se despiste de metastização distante e mastectomia parcial das glândulas mamárias M3D e M4D.

Evolução após o estágio: Na sequência de aparecimento de massa pulmonar, confirmada por radiografias torácicas, e de dispneia grave, no dia 19 de Fevereiro de 2017 a Bia foi eutanasiada (TS – 14,5 meses).

4.2 Caso Clínico nº2 – Gata Cenoura

Resenha e Motivo da consulta: No dia 14 de Abril 2016, a gata Cenoura, fêmea inteira de raça indeterminada, com 12 anos de idade e 4,350 kg de peso (condição corporal 4/5), foi levada à consulta para a realização de análises hematológicas pré-cirúrgicas e posterior intervenção cirúrgica (OVH e mastectomia total direita), após ter sido referenciada por outro colega na sequência de aparecimento de nódulo mamário em M3D.

Anamnese: A cenoura vivia exclusivamente no interior de casa e não coabitava com mais nenhum animal. Tinha a desparasitação interna e externa e a vacinação atualizadas. Tinha sido sempre saudável e não fazia nenhuma medicação. O peso tinha-se mantido estável, a ingestão de água e comida estavam normais bem como as fezes e urina.

Exame de estado geral: Todos os parâmetros vitais estavam normais, temperatura de 38°C, 124 bpm, 16 rpm, auscultação pulmonar e cardíaca normais, TRC < 2 segundos, mucosas

rosadas, palpação abdominal normal sem sinais de dor e gânglios linfáticos sem sinais de alterações. Apresentava um nódulo mamário em M3D, com cerca de 6 cm de diâmetro, firme, não ulcerado, com desconforto à palpação, normotérmico, com fixação aos tecidos adjacentes e sem sinais de alterações nos LR.

Diagnósticos diferenciais: Considerou-se neoplasia mamária (provavelmente carcinoma).

Exames complementares e Tratamento: Foram realizadas análises hematológicas, hemograma e bioquímicas sanguíneas (sem alterações aos valores de referência) e radiografias torácicas (LD, LE e VD), que não apresentavam sinais de metastização pulmonar.

A cirurgia, OVH e mastectomia total direita, decorreu sem complicações tendo a amostra sido enviada para análise histopatológica em laboratório externo.

Administrou-se, como medicações no período pós-cirúrgico, amoxicilina com ácido clavulânico 175 mg/ml (140 mg + 35 mg), 0,4 ml SC (16 mg/kg) e meloxicam 5mg/ml, 0,18 ml SC (0,21 mg/kg). Prescreveu-se amoxicilina com ácido clavulânico 50mg+25mg, um comprimido (17,24 mg/kg), por via oral, BID, durante 8 dias e meloxicam suspensão 1,5 mg/ml, 0,15 ml (0,05 mg/kg), por via oral, SID, durante 5 dias, ambos os medicamentos a iniciar dia 15 de abril.

Resultado da análise histopatológica: carcinoma mamário do tipo simples tubulo-papilar de grau III com embolização linfática e metastização ganglionar; a margem mais próxima distava 1 cm lateralmente e 0,2 cm da margem profunda.

Acompanhamento/Evolução: Foi levada à consulta de reavaliação pós-cirúrgica no dia 23 de Abril de 2016. Ao exame de estado geral todos os parâmetros estavam normais, exceto a sutura que se apresentava ligeiramente inflamada, tendo por isso sido prescrito AIE. Na consulta foi também apresentado o resultado da análise histopatológica e aconselhado realizar acompanhamentos oncológicos mensais para despiste de metastização distante.

Prescreveu-se metilprednisolona 4 mg, um comprimido (0,92 mg/kg), por via oral, SID, durante 3 dias, reduzindo para meio comprimido (2 mg/animal), por via oral, q48h, duas tomas: dia 26 e 28 de Abril. Aconselhou-se voltar para consulta de acompanhamento no dia 26 de Abril.

Evolução após o estágio: Na sequência de aparecimento de metástases pulmonares, confirmadas por radiografias torácicas, e de dispneia grave, no dia 14 de Novembro de 2016 a Cenoura foi eutanasiada (TS – 7 meses).

4.3 Caso Clínico nº3 – Gata Nala

Resenha e Motivo da consulta: No dia 19 de Março de 2016, a gata Nala, fêmea ovariectomizada de raça indeterminada, com 12 anos de idade e 3,600 kg de peso

(condição corporal 3/5), foi levada à consulta após a dona lhe ter detetado um nódulo mamário.

Anamnese: A Nala vivia exclusivamente no interior de casa e coabitava com outra gata. Tinha a desparasitação interna e externa e a vacinação atualizadas. Em 2005, com 1 ano de idade, foi submetida a OVH. Tinha sido um animal saudável e não fazia nenhuma medicação. O peso tinha-se mantido estável bem como a ingestão de água e comida, e as fezes e urina não apresentavam alterações.

Exame de estado geral: Todos os parâmetros estavam normais, exceto um nódulo mamário em M2E, com cerca de 2 cm de diâmetro, firme, não ulcerado, sem sinais de dor à palpação, normotérmico, móvel e sem sinais de alterações nos LR.

Diagnósticos diferenciais: Considerou-se neoplasia mamária (adenoma/carcinoma), quisto mamário, granuloma.

Exames complementares e Tratamento: Recomendou-se a realização de análises hematológicas pré-cirúrgicas (hemograma e bioquímicas sanguíneas), para posterior mastectomia radical esquerda.

Voltou à consulta no dia 22 de Março de 2016. Ao exame de estado geral todos os parâmetros vitais estavam normais, temperatura de 38,5 °C, 124 bpm, 16 rpm, auscultação pulmonar e cardíaca normais, TRC < 2 segundos, mucosas rosadas, palpação abdominal normal sem sinais de dor e gânglios linfáticos sem sinais de alterações. Apresentava ligeira gengivite, sem retração gengival e sem sinais de dor, segundo a dona não apresentava dificuldade na ingestão de comida nem tinha diminuído a ingestão. O nódulo mamário em M2E tinha-se mantido estável desde a consulta anterior.

Foram realizadas análises hematológicas, hemograma e bioquímicas sanguíneas, as quais não apresentavam alterações significativas aos valores de referência, estando as mesmas assinaladas nas tabelas 8 e 9.

Tabela 8 – Resultado do hemograma da Nala (dia 22 de Março 2016).

Parâmetro sanguíneo	Resultado	Valores de Referência	Unidades
Hematócrito	27,4	24-45	%
Hemoglobina	8,3	8-15	g/dL
CHCM	29,7	30-36	g/dL
Plaquetas	350	175-500	bil/L
Leucócitos	11,1	5-18,9	bil/L
Neutrófilos	7,1	2,5-12,5	bil/L
Linfócitos	4,0	1,5-7,8	bil/L

Tabela 9 – Resultado das análises bioquímicas sanguíneas da Nala (dia 22 de Março 2016).

Parâmetro Sanguíneo	Resultado	Valores de Referencia	Unidades
Glucose	159	76-145	mg/dL
Ureia	26	16-36	mg/dL
Creatinina	2,3	0,80 – 2,40	mg/dL
GGT	0	0-1	U/L

A cirurgia, mastectomia radical esquerda, decorreu sem complicações, tendo a amostra sido enviada para análise histopatológica em laboratório externo.

As medicações pós-cirúrgicas administradas foram: amoxicilina com ácido clavulânico 175 mg/ml (140 mg + 35 mg), 0,4 ml SC (19,4 mg/kg) e meloxicam 5mg/ml, 0,15 ml SC (0,21 mg/kg). Prescreveu-se, para administração em casa, -amoxicilina com ácido clavulânico 250 mg + 62,5 mg, um quarto de comprimido (21,7 mg/kg), por via oral, BID, durante 8 dias e meloxicam 1,5 mg/ml, 0,12 ml (0,05 mg/kg), por via oral, SID, durante 5 dias, ambos os medicamentos a iniciar dia 23 de Março. Aconselhou-se a voltar após 8 a 10 dias para avaliação pós-cirúrgica.

Resultado da análise histopatológica: carcinoma mamário do tipo simples sólido de grau III com embolização linfática e linfonodo sem metástases; a margem mais próxima distava 0,4 cm lateralmente e 0,2 cm em profundidade.

Acompanhamento/Evolução: Foi levada à consulta de reavaliação pós-cirúrgica no dia 18 de Abril de 2016. Ao exame de estado geral todos os parâmetros estavam normais, exceto a sutura que apresentava ligeira inflamação na porção caudal, com desconforto à palpação, pelo que foi prescrito novamente meloxicam suspensão 1,5 mg/ml, 0,12 ml (0,05 mg/kg), por via oral, SID, durante 5 dias. Voltou à consulta no dia 23 de Abril de 2016. Ao exame de estado geral todos os parâmetros estavam normais, exceto a sutura que se mantinha com inflamação na porção caudal. Foi por isso alterada a terapia para AIE, tendo-se prescrito metilprednisolona 4mg, um comprimido (1,1 mg/kg), por via oral, SID, durante 3 dias, reduzindo para meio comprimido (2 mg/animal), por via oral, q48h, duas tomas: dia 26 e dia 28 de Abril. Foi reavaliada dia 7 de Maio de 2016 e a sutura já não apresentava alterações. Na consulta foi também apresentado o resultado da análise histopatológica e aconselhou-se fazer estadiamento oncológico para despiste de metastização distante.

Foi levada à consulta no dia 27 de Setembro de 2016, após a dona ter detetado um nódulo na zona axilar do lado esquerdo. Ao exame de estado geral todos os parâmetros estavam normais; verificou-se a presença de um nódulo subcutâneo junto ao polo cranial da mastectomia realizada em Março O nódulo apresentava cerca de 2 cm de diâmetro, era firme, não ulcerado, não tinha sinais de dor à palpação, estava normotérmico e era móvel. Como principais diagnósticos diferenciais considerou-se metastização do linfonodo axilar, recidiva local ou novo tumor mamário O peso tinha-se mantido estável, estando com 3,700 kg. Foram

realizadas radiografias torácicas (LE, LD e VD), que estavam normais, e análises pré-cirúrgicas (tabela 10), para posterior nodulectomia.

Tabela 10 – Resultado das análises bioquímicas sanguíneas da Nala (dia 30 de Setembro 2016).

Parâmetro sanguíneo	Resultado	Valores de Referencia	Unidades
Glucose	196	76 – 145	mg/dL
Ureia	32	16 – 36	mg/dL
Creatinina	2,4	0,80 - 2,40	mg/dL
Fósforo	4,9	3,1 - 7,5	mg/dL

A nodulectomia decorreu sem complicações tendo a amostra sido enviada para análise histopatológica em laboratório externo.

Após a cirurgia administrou-se novamente amoxicilina com ácido clavulânico 175 mg/ml (140 mg + 35 mg), 0,4 ml SC (18,9 mg/kg) e meloxicam 5mg/ml, 0,15 ml SC (0,20 mg/kg). Prescreveu-se amoxicilina com ácido clavulânico 250 mg + 62,5 mg, um quarto de comprimido (21,1 mg/kg), por via oral, BID, durante 8 dias e meloxicam suspensão 1,5 mg/ml, 0,12 ml (0,05 mg/kg), por via oral, SID, durante 5 dias, ambos os medicamentos a iniciar dia 28 de Setembro.

Foi levada à consulta de reavaliação pós-cirúrgica no dia 10 de Outubro de 2016. Ao exame de estado geral todos os parâmetros estavam normais e a sutura estava a cicatrizar bem sem sinais de infeção. Na consulta foi apresentado o resultado da análise histopatológica, que concluiu tratar-se de um linfonodo axilar já com metástases de carcinoma mamário. Aconselhou-se reavaliação dentro de um mês.

Evolução após o estágio: Na sequência de aparecimento de recidiva local (10 Dezembro de 2016 - 3 nódulos inferiores a 0,5 cm junto à sutura da mastectomia radical esquerda) e metástases pulmonares (13 de Janeiro de 2017), confirmadas por radiografias torácicas, no dia 26 de Janeiro de 2017 a Nala foi eutanasiada (ILD – 8,5 meses; TS – 10 meses).

4.4 Caso Clínico nº4 – Cadela Nina Z.

Resenha e Motivo da consulta: No dia 29 de Janeiro de 2016, a cadela de nome Nina Z., fêmea ovariectomizada de porte médio e raça indeterminada, com 11 anos de idade e 8,100 kg de peso (condição corporal 4/5), foi levada à consulta para vacinação, sem queixas adicionais.

Anamnese: A Nina Z. vivia no interior de casa com acesso à rua apenas nos seus passeios diários e não coabitava com mais nenhum animal. Tinha a desparasitação interna e externa e a vacinação atualizadas. Tinha histórico de problemas gastrointestinais e dermatológicos e

não fazia nenhuma medicação. O peso tinha-se mantido estável, o apetite e ingestão de água estavam normais, e não tinha alterações nas fezes e/ou urina.

Exame de estado geral: Todos os parâmetros estavam normais, exceto a presença de dois nódulos mamários, em M5D e M4D, e um nódulo cutâneo na região perianal. O nódulo mamário em M5D apresentava cerca de 3 cm de diâmetro, era firme, não ulcerado, sem sinais de dor à palpação, normotérmico e móvel. O nódulo mamário em M4D apresentava cerca de 1 cm de diâmetro, era firme, não ulcerado, sem sinais de dor à palpação, normotérmico e móvel. O nódulo perianal apresentava cerca de 3 cm de diâmetro, era firme, não ulcerado, sem sinais de dor à palpação, normotérmico e aderente à pele. Não foram observados sinais de alterações nos linfonodos regionais. Na consulta de vacinação do ano anterior, realizada em 8 de Janeiro de 2015, não foi detetado nenhum nódulo, estando o restante exame de estado geral normal.

Diagnósticos diferenciais: Relativamente aos nódulos mamários, considerou-se neoplasia mamária (adenoma/carcinoma), neoplasia cutânea como mastocitoma, ou quisto mamário; e relativamente ao nódulo perianal considerou-se adenoma/carcinoma perianal, mastocitoma, quisto ou granuloma.

Exames complementares e Tratamento: Recomendou-se a realização de análises pré-cirúrgicas (hemograma e bioquímicas sanguíneas), para posterior mastectomia parcial direita das glândulas M3D, M4D e M5D e nodulectomia perianal.

Voltou à consulta no dia 9 de Maio de 2016. Ao exame de estado geral todos os parâmetros vitais estavam normais, temperatura de 38,7 °C, 128 bpm, 20 rpm, auscultação pulmonar e cardíaca normais, TRC < 2 segundos, mucosas rosadas, palpação abdominal normal sem sinais de dor e gânglios linfáticos sem sinais de alterações. Ambos os nódulos mamários e nódulo perianal se mantinham estáveis desde a consulta anterior.

Foram realizadas análises hematológicas, hemograma e bioquímicas sanguíneas, as quais não apresentavam alterações aos valores de referência.

As cirurgias, nodulectomia perianal e mastectomia parcial das glândulas M3D, M4D e M5D, decorreram sem complicações, tendo as amostras sido enviadas para análise histopatológica em laboratório externo.

Foram realizadas as seguintes medicações após a cirurgia: amoxicilina com ácido clavulânico 175 mg/ml (140 mg + 35 mg), 0,9 ml SC (19,4 mg/kg) e meloxicam 5mg/ml, 0,3 ml SC (0,19 mg/kg). Prescreveu-se, para administração em casa, amoxicilina com ácido clavulânico 250mg+62,5mg, meio comprimido (19,3 mg/kg), por via oral, BID, durante 8 dias e carprofeno 50mg, três quartos de comprimido (4,6 mg/kg), por via oral, SID, durante 3 dias, ambos os medicamentos a iniciar dia 10 de Maio.

Resultado da análise histopatológica: cistoadenoma mamário do tipo complexo em M5D, com margens de 0,1 cm lateralmente e de 0,3 em profundidade, um adenoma mamário do tipo complexo em M4D, com margens de 1 cm lateralmente e 0,2 cm em profundidade, um adenoma das glândulas hepatóides, com margens de 0,1 cm e linfonodo inguinal sem sinais de metastização

Acompanhamento/Evolução: Foi levada à consulta de reavaliação pós-cirúrgica no dia 19 de Maio de 2016. Ao exame de estado geral todos os parâmetros estavam normais e a sutura estava a cicatrizar bem, sem sinais de infecção.

4.5 Caso Clínico nº 5 – Cadela Nina F.

Resenha e Motivo da consulta: No dia 17 de Março de 2016, a cadela Nina F., fêmea ovariohisterectomizada de raça indeterminada, com 10 anos e 19,300 kg de (condição corporal 4/5), foi levada à consulta para mastectomia parcial direita das glândulas M3D, M4D e M5D, após lhe terem sido identificados dois nódulos mamários em consulta de vacinação no dia 21 de Maio de 2014.

Anamnese: A Nina F. vivia no interior de casa com acesso à rua apenas nos seus passeios diários e coabitava com mais dois cães. Tinha a desparasitação interna e externa e a vacinação atualizadas. Em 2013, com 7 anos, foi submetida a OVH, na sequência de uma piómetra. A 21 de Maio de 2014, em consulta de vacinação, detetaram-se dois nódulos mamários, um em M3E e um em M5D, ambos com cerca de 2 cm de diâmetro e não ulcerados. Aconselhou-se mastectomia radical esquerda e mastectomia parcial direita das glândulas M3D, M4D e M5D, em duas cirurgias diferentes, espaçadas pelo menos de 3 semanas, embora não tenham sido realizadas. A 22 de Agosto de 2015, em nova consulta de vacinação, mantinha os dois nódulos mamários, tendo o nódulo em M5D aumentado de tamanho medindo cerca de 3 cm e o nódulo em M3E tinha-se mantido estável; voltou-se a aconselhar mastectomia radical esquerda e mastectomia parcial direita das glândulas M3D, M4D e M5D, começando pela mastectomia parcial, devido ao aumento de tamanho do nódulo em M5D. À exceção dos nódulos mamários tinha sido um animal saudável e não fazia nenhuma medicação. O peso tinha-se mantido estável, bem como a ingestão de água e comida, as fezes e a urina não apresentavam alterações.

Exame de estado geral: Todos os parâmetros vitais estavam normais, temperatura de 39 °C, 136 bpm, 24 rpm, auscultação pulmonar e cardíaca normais, TRC < 2 segundos, mucosas rosadas, palpação abdominal normal sem sinais de dor e gânglios linfáticos sem sinais de alterações. O nódulo mamário em M5D apresentava cerca de 3 cm de diâmetro, firme, não ulcerado, sem sinais de dor à palpação, normotérmico e não aderente aos tecidos. O nódulo

mamário em M3E apresentava cerca de 2 cm de diâmetro, firme, não ulcerado, sem sinais de dor à palpação, normotérmico e não aderente aos tecidos. Não foram observados sinais de alterações nos LR.

Diagnósticos diferenciais: Considerou-se neoplasias mamárias (adenoma, carcinoma) e/ou quisto mamário.

Exames complementares e Tratamento: Foram realizadas análises pré-cirúrgicas (hemograma e bioquímicas sanguíneas) que não revelaram alterações significativas (tabela 11).

Tabela 11 – Resultado das análises bioquímicas sanguíneas da Nina F. (dia 17 de Março 2016).

Parâmetros Sanguíneos	Resultado	Valores de Referencia	Unidades
Glucose	100	77-125	mg/dL
Ureia	10	14-56	mg/dL
Creatinina	0,8	0,05 - 1.8	mg/dL
GGT	0	0 – 7	U/L

A cirurgia decorreu sem complicações, tendo sido realizada mastectomia parcial direita (M3-M5D). A cadeia mamária e linfonodo inguinal foram enviados para análise histopatológica em laboratório externo.

Após a cirurgia administrou-se amoxicilina com ácido clavulânico 175 mg/ml (140 mg + 35 mg), 2 ml SC (18,1 mg/kg) e meloxicam 5 mg/ml, 0,8 ml SC (0,21 mg/kg). Prescreveu-se amoxicilina com ácido clavulânico 500 mg + 125 mg, meio comprimido (16,2 mg/kg), por via oral, BID, durante 8 dias e carprofeno 100mg, três quartos de comprimido (3,9 mg/kg), por via oral, SID, durante 3 dias, ambos os medicamentos a iniciar dia 18 de Março.

Resultado da análise histopatológica: carcinoma mamário do tipo simples de grau I em M5D, com margem lateral de 0,2 cm, margem profunda de 1 cm e linfonodo inguinal sem sinais de metastização.

Acompanhamento/Evolução: Foi levada à consulta dia 24 de Março de 2016 para avaliação pós-cirúrgica. Ao exame de estado geral todos os parâmetros estavam normais, exceto a porção caudal da sutura que se encontrava inflamada, tendo sido foi prescrito prednisolona 20 mg, meio comprimido (0,52 mg/kg), por via oral, SID, durante 3 dias, reduzindo para um quarto de comprimido (0,26 mg/kg), por via oral, q48h, duas tomas, dia 27 e 29 de Março. Voltou à consulta 2 dias depois; a sutura encontrava-se melhor mas ainda com ligeira inflamação na porção caudal. Manteve-se a medicação prescrita na última consulta e ao fim de 4 dias já não apresentava nenhuma alteração, tendo-se iniciado o desmame do AIE. No dia 2 de Maio de 2016 foi realizada mastectomia radical esquerda. Ao exame de estado geral todos os parâmetros vitais estavam normais, temperatura de 38,8 °C, 140 bpm, 24 rpm, auscultação pulmonar e cardíaca normais, TRC< 2 segundos, mucosas rosadas, palpação

abdominal normal sem sinais de dor e gânglios linfáticos sem sinais de alterações. Apresentava 19,100 kg de peso. O nódulo mamário em M3E tinha-se mantido estável desde a cirurgia realizada no dia 17 de Março de 2016.

Foram realizadas análises bioquímicas sanguíneas que não apresentaram alterações significativas (tabela 12).

Tabela 12 – Resultados das análises bioquímicas sanguíneas da Nina F. (dia 2 de Maio 2016).

Parâmetro sanguíneo	Resultado	Valores de Referencia	Unidades
Glucose	103	77-125	mg/dL
Ureia	12	14-56	mg/dL

A cirurgia decorreu sem complicações. Apesar de ter sido aconselhado aos donos que a amostra fosse enviada para análise histopatológica, pois o resultado poderia diferir do anterior, os mesmos optaram por não o fazer.

Após a cirurgia administrou-se novamente amoxicilina com ácido clavulânico 175 mg/ml (140 mg + 35 mg), 2 ml SC (18,3 mg/kg) e meloxicam 5 mg/ml, 0,8 ml SC (0,21 mg/kg). Prescreveu-se (para casa) amoxicilina com ácido clavulânico 500 mg + 125 mg, meio comprimido (16,4 mg/kg), por via oral, BID, durante 8 dias e carprofeno 100mg, três quartos de comprimido (3,9 mg/kg), por via oral, SID, durante 3 dias, ambos os medicamentos a iniciar dia 3 de Maio.

Foi levada à consulta de reavaliação pós-cirúrgica no dia 11 de Maio de 2016. Ao exame de estado geral todos os parâmetros estavam normais exceto a sutura que se encontrava inflamada na porção caudal, tendo sido prescrito prednisolona 20 mg, meio comprimido (0,52 mg/kg), por via oral, SID, durante 5 dias, reduzindo para um quarto de comprimido (0,26 mg/kg), por via oral, q48h, duas tomas: dia 16 e 18 de Maio. No dia 16 de Maio, a sutura já não apresentava nenhuma alteração, tendo sido iniciado o desmame do AIE. Aconselhou-se despiste de metastização distante.

4.6 Caso Clínico nº6 – Cadela Estrelinha

Resenha e Motivo da consulta: No dia 21 de Março de 2016, a cadela Estrelinha, fêmea inteira de raça indeterminada, com 9 anos de idade e 5,500 kg de peso (condição corporal 3/5), apresentou-se à consulta após a dona lhe ter detetado um nódulo mamário.

Anamnese: A Estrelinha vivia no interior de casa com acesso à rua apenas nos seus passeios diários e não coabitava com mais nenhum animal. Tinha a desparasitação interna atualizada e não existiam dados sobre a vacinação. Tinha histórico de problemas gastrointestinais e não

fazia nenhuma medicação. O peso tinha-se mantido estável, bem como a ingestão de água e comida e as fezes e urina não apresentavam alterações.

Exame de estado geral: Todos os parâmetros estavam normais, exceto dois nódulos mamários, um em M1E e outro em M3E. O nódulo mamário em M1E tinha cerca de 1 cm de diâmetro, firme, não ulcerado, sem sinais de dor à palpação, normotérmico e não aderente aos tecidos. O nódulo mamário em M3E tinha cerca de 1 cm de diâmetro, firme, não ulcerado, sem sinais de dor à palpação, normotérmico e não aderente aos tecidos. Não se observavam sinais de alterações nos linfonodos regionais.

Diagnósticos diferenciais: Considerou-se neoplasia (adenoma/carcinoma), displasia/hiperplasia ou quisto mamários.

Exames complementares e Tratamento: Recomendou-se a realização de análises pré-cirúrgicas (hemograma e bioquímicas sanguíneas), para posterior intervenção cirúrgica – OVH e mastectomia radical esquerda.

Foi levada à consulta no dia 12 de Abril de 2016 para colheita de sangue para realização de análises hematológicas, hemograma e bioquímicas sanguíneas, cujos resultados não revelaram alterações exceto um ligeiro aumento do hematócrito (tabela 13), não tendo sido considerado impeditivo para a realização da cirurgia. O esfregaço sanguíneo não apresentava alterações morfológicas assinaláveis.

Tabela 13 – Resultado do hemograma da Estrelinha (dia 12 de Abril 2016).

Parâmetro sanguíneo	Resultado		Valores de Referência		Unidades
Eritrócitos	7,68		5,5 – 8,5		* 10 ⁶ /μL
Hemoglobina	16,2		12,0 – 18,0		g/dL
Hematócrito	56,6		37,0 – 55,0		%
V.C.M.	73,7		60,0 – 74,0		fL
H.C.M.	21,0		19,5 – 24,5		Pg
CHCM	28,6		31,0 – 36,0		g/dL
RDW	13,9		12,0 – 18,0		%
Leucócitos	7,6		6,0 – 17,0		* 10 ³ /μL
Neut.não Seg.	0 %	0	0 – 3 %	0 – 300	/μL
Neutrófilos	64 %	4864	60 – 80 %	3000 – 11800	/μL
Linfócitos	30%	2280	12 – 30 %	1000 – 4800	/μL
Monócitos	4 %	304	3 – 14 %	200 – 2000	/μL
Eosinófilos	2 %	152	2 – 10 %	100 – 1300	/μL
Basófilos	0 %	0	0 – 2,5 %	0 – 500	/μL
Plaquetas	227		200 – 500		*10 ³ /μL
MPV	9,5		5,0 – 15,0		μm ³

Voltou à consulta no dia 26 de Abril de 2016. Ao exame de estado geral todos os parâmetros se encontravam normais e os nódulos mamários mantinham-se estáveis, no entanto apresentava líquido de aspeto sero-sanguinolento em M3E e em M4E. Recomendou-se adiar a cirurgia e iniciar terapia com AINE. Prescreveu-se meloxicam suspensão 1,5 mg/ml, 0,4 ml (0,11 mg/kg), por via oral, SID, durante 5 dias.

Dia 2 de Maio de 2016 já não apresentava líquido sero-sanguinolento em nenhuma mama. Recomendou-se marcação da cirurgia para a semana seguinte.

Foi levada à consulta no dia 9 de Maio de 2016. Ao exame de estado geral todos os parâmetros vitais estavam normais, temperatura de 38,5 °C, 132 bpm, 24 rpm, auscultação pulmonar e cardíaca normais, TRC < 2 segundos, mucosas ligeiramente pálidas, palpação abdominal normal sem sinais de dor e gânglios linfáticos sem sinais de alterações. Os nódulos mamários mantinham-se estáveis.

Foram realizadas novas análises hematológicas, hemograma e bioquímicas sanguíneas, que não demonstraram alterações significativas, exceto ligeira diminuição do hematócrito e hemoglobina (tabela 14), alterações que não foram consideradas limitativas para a realização da cirurgia.

Tabela 14 – Resultado do hemograma da Estrelinha (dia 9 de Maio 2016).

Parâmetro sanguíneo	Resultado	Valores de Referencia	Unidades
Hematócrito	32,9	37 – 55	%
Hemoglobina	10,9	12 – 18	g/dL
CHCM	33,1	30 – 36	g/dL
Plaquetas	331	175 – 500	mil.
Leucócitos	6,6	6 – 16,9	bil/L
Neutrófilos	3,7	2,8 – 10,5	bil/L
Linfócitos	1,5	1,1 – 6,3	bil/L
Granulócitos	5,1	3,3 – 12	bil/L
Eosinófilos	1,4	0,5 – 1,5	bil/L

A cirurgia, OVH e mastectomia radical esquerda, decorreu sem complicações e a amostra foi enviada para análise histopatológica em laboratório externo.

Após a cirurgia, administrou-se amoxicilina com ácido clavulânico 175 mg/ml (140 mg + 35 mg), 0,6 ml SC (19,1 mg/kg) e meloxicam 5mg/ml, 0,22 ml SC (0,2 mg/kg). Prescreveu-se amoxicilina com ácido clavulânico 250 mg + 62,5 mg, um quarto de comprimido (14,2 mg/kg), por via oral, BID, durante 8 dias e meloxicam suspensão 1,5 mg/ml, 0,4 ml (0,11 mg/kg), por via oral, SID, durante 5 dias, ambos os medicamentos a iniciar dia 10 de Maio.

Resultado da análise histopatológica: adenomas complexos da glândula mamária (M1E e M3E), adenose glandular mamária (M4E); linfonodo inguinal sem sinais de metastização e a margem mais próxima distava 0,5 cm lateralmente e 0,3 cm em profundidade.

Acompanhamento/Evolução: Foi levada à consulta, no dia 18 de Maio de 2016, para avaliação pós-cirúrgica. Ao exame de estado geral todos os parâmetros estavam normais, exceto a sutura que apresentava inflamação na porção caudal e desconforto à palpação pelo que se prescreveu AIE, prednisolona 5 mg, três quartos de comprimido (0,68 mg/kg), por via oral, SID, durante 3 dias, diminuindo a dose para meio comprimido (0,45 mg/kg), por via oral, q48h, duas tomas: dia 21 e 23 de Maio.

Voltou à consulta no dia 21 de Maio de 2016 para reavaliação. Ao exame de estado geral todos parâmetros estavam normais e a sutura apresentava-se normal sem sinais de inflamação.

Capítulo 5 Discussão

As NGM são um dos tipos tumorais mais frequentes nas gatas e cadelas, sendo que a faixa etária com maior taxa de incidência é entre os 9 e 11 anos nas cadelas, e os 12 e 14 anos nas gatas (Merlo et al., 2008; Vascellari et al., 2009; Sorenmo et al., 2013). Com efeito, três dos casos clínicos observados eram cadelas com 9, 10 e 11 anos e os outros eram de duas gatas com 12 anos, estando por isso nos intervalos expectáveis, com exceção de uma gata com 16 anos que tinha no entanto histórico de adenoma mamário diagnosticado aos 14 anos. Relativamente à raça, todos os animais eram de raça indeterminada, o que está de acordo com os dados de Salas et al. (2015) para as cadelas e de von Euler (2011) para as gatas.

Um dos fatores mais importantes para o desenvolvimento de NGM é a exposição hormonal, sendo que apenas existe uma redução do risco de NGM quando as cadelas são submetidas a OVH antes dos 2,5 anos de idade, e nas gatas antes dos 2 anos, sendo o risco quase nulo quando o procedimento é realizado antes do primeiro cio (cadela) ou antes dos 6 meses de idade (gatas) (Schneider et al., 1969; Phillips, 2002; Overley et al., 2005; revisto por Reichler, 2009; Sleenckx et al., 2011). Também a administração de anticoncepcionais orais faz aumentar o risco de aparecimento de NGM (Misdorp et al., 1991; Sleenckx et al., 2011; Sorenmo et al., 2013). Neste estudo, apenas um caso foi submetido a OVH com 1 ano de idade (gata Nala) e só a gata Bia tinha histórico de administração de anticoncepcionais orais.

Nas gatas, verificou-se que a apresentação clínica mais comum foi de apenas um nódulo mamário por gata, ao contrário do que se verificou nas cadelas, em que todas apresentaram mais que um nódulo mamário. Estes resultados estão de acordo ao descrito na literatura para as cadelas (66,7% apresentam múltiplos nódulos em simultâneo) (Sorenmo et al., 2009), mas não para as gatas (60% apresentam múltiplos nódulos mamários) (Hayes & Mooney, 1985; revisto por Sorenmo, 2011; Morris, 2013).

Apesar do estadiamento clínico ser um dos fatores de prognóstico mais relevantes das NGM caninas e felinas, verificou-se que este não foi realizado de forma completa antes da cirurgia na maioria dos casos clínicos devido a contingências económicas dos proprietários. Para a sua determinação é necessário, além do registo das dimensões de todos os nódulos mamários, avaliar a presença de metastização ganglionar e distante através de citologia dos LR, radiografias torácicas (LE, LD e VD) e ecografia abdominal (Cassali et al., 2011; Sorenmo et al., 2013). O tamanho dos nódulos foi registado em todos os casos, e sabe-se que este por si só também é considerado um fator de prognóstico por alguns autores, estando descrito que cadelas com nódulos com mais de 2,9 cm de diâmetro (Santos et al., 2014) e gatas com nódulos com mais de 3 cm têm TS e ILD inferiores (Ito et al., 1996; revisto por Zappulli et al.,

2015). No caso das gatas foram relatados TS entre 12 e 54 meses para tumores inferiores a 2 cm, entre 6,8 e 24 meses para tumores entre 2 e 3 cm e entre 4 e 6 meses para tumores superiores a 3 cm (revisto por Zappulli et al., 2015). Nos casos observados, o diâmetro maior dos nódulos mamários nas gatas eram de 2, 3 e 6 cm; e nas cadelas, registou-se um nódulo com 1 cm e dois casos com 3 cm. Tendo em conta o tamanho do tumor, era expectável um prognóstico mais reservado nas gatas Bia e Cenoura (tumores superiores a 3 cm); nos casos das cadelas, apenas a Estrelinha tinha um prognóstico mais favorável com nódulos inferiores a 2,9 cm. Com efeito ambas as gatas Bia e Cenoura vieram a desenvolver metástases pulmonares tendo sido eutanasiadas 14,5 e 7 meses após a cirurgia respetivamente. No caso da Estrelinha à data da escrita da tese não apresentou nenhuma recidiva ou metastização como era expectável.

No caso das gatas Cenoura e Nala foram realizadas radiografias torácicas, respectivamente, antes e depois da cirurgia para despiste de metastização pulmonar, no entanto não foi realizada nem ecografia abdominal, nem avaliação citológica dos LR, o que segundo a literatura está indicado fazer para estabelecer o estadio clínico e, consequentemente, o seu prognóstico (Sorenmo et al., 2013). A avaliação inadequada do estado linfonodal nos casos descritos, não permitiu detetar precocemente a presença de metastização ganglionar, o que no caso da Nala poderia ter sido importante, dado que se verificou que ela desenvolveu uma metástase no LR voltando a ser sujeita a cirurgia. Ambas as gatas, Nala e Cenoura, encontravam-se em estadio clínico III, que está associado a um TS de 6 a 9 meses (Ito et al., 1996; Seixas et al., 2011; revisto por Zappulli et al., 2015). Ambas apresentavam metastização ganglionar que segundo Seixas et al. (2011) quando diagnosticado inicialmente está associado a um TMS de 5 meses e sobrevivência máxima de 9 meses. Também a gata Bia apresentava pelo menos estadio clínico II, uma vez que não existiam informações relativas a metastatização ganglionar ou distante, estando associado a um TS de 12,5 a 13 meses (Ito et al., 1996; Seixas et al., 2011; revisto por Zappulli et al., 2015), o que acabou por se verificar ao ter sido eutanasiada 14,5 meses após a cirurgia na sequência de aparecimento de massa pulmonar (provavelmente uma metástase embora não confirmada).

No caso das cadelas, verificou-se também que não foram corretamente estadiadas, pois não realizaram nem citologia dos LR nem ecografia abdominal antes da cirurgia. De facto, concluiu-se que o estadio clínico, apesar de ser um dos factores de prognóstico mais relevantes nas NGM, não foi determinado de forma completa em nenhum destes animais o que impossibilitou obter uma previsão mais precisa do seu prognóstico bem como estabelecer o plano terapêutico mais adequado. O estadiamento deverá ser feito antes da decisão do plano terapêutico pois, na presença de metastização ganglionar, os mesmos devem ser

incluídos na excisão cirúrgica e, no caso da existência de metastização distante, poderá nem sequer haver recomendação para a sua realização (Sleeckx et al., 2011; Sorenmo et al., 2013; Benavente et al., 2016a).

Relativamente ao tipo de intervenção cirúrgica, verificou-se que nas gatas foi realizado mastectomia radical unilateral em dois casos e numa apenas mastectomia parcial (gata Bia), o que não está de acordo com as indicações descritas segundo vários autores, que indicam que deverá ser realizada mastectomia radical em qualquer NGM felina (Giménez et al., 2010; Morris, 2013). Após o diagnóstico de carcinoma mamário na gata Bia, esta deveria ter sido submetida a mastectomia parcial das glândulas mamárias M3D e M4D, no sentido de remover toda a cadeia mamária direita, o que não foi feito. Está descrito uma taxa de recidivas locais nas gatas com NGM de 66%, pelo que está indicado fazer mastectomia radical unilateral, além de que também foi reportado que o ILD é significativamente maior quando se realiza mastectomia radical bilateral (MacEwen et al., 1984). Ao contrário das gatas, nas cadelas, a decisão da técnica cirúrgica depende de vários fatores nomeadamente do número de nódulos e da sua localização e tamanho (Cassali et al., 2011; Sleeckx et al., 2011; Sorenmo et al., 2011), critérios que foram respeitados nos casos descritos.

A análise dos casos em questão, também permitiu verificar que nem sempre os nódulos são enviados para análise histopatológica (caso da Nina F.). Tal como foi constatado, num mesmo animal podem estar presentes diferentes tipos histológicos, pelo que é sempre recomendável que todos os nódulos mamários sejam retirados cirurgicamente e enviados para análise histopatológica (Cassali et al., 2011; Sorenmo et al., 2011). A ausência do diagnóstico histopatológico não permite saber se o animal foi corretamente tratado e se necessitaria de algum tratamento neoadjuvante. Além da determinação do tipo de tumor, a análise histológica permite saber se foi removido completamente e fornece informações essenciais sobre o prognóstico do doente, pois determina também se há êmbolos tumorais e/ou metástases ganglionares além do grau histológico. Nas gatas, todos os nódulos foram malignos, o que era esperado dado que 80 a 90% das NGM desta espécie são malignas (revisto por Hughes & Dobson, 2012). Nas cadelas Sorenmo et al. (2009) descreveu 34,5% de NGM malignas, o que vai de encontro ao observado nos 3 casos clínicos dos quais apenas 1 teve diagnóstico de malignidade (33,3 %).

O grau histológico é um fator de prognóstico importante nas NGM das cadelas e das gatas (Peña et al., 2012; Zappulli et al., 2015). No caso das cadelas com NGM maligna de grau I, II e III o TS associado é de 24, 21 e 17 meses e o ILD é de 23, 21 e 14 meses, respetivamente (Santos et al., 2015b). Nas gatas com NGM maligna de grau I, II e III o TS é de 36, 18 e 6 meses, o ILD é de 31, 12 e 4 meses e a taxa de mortalidade 1 ano após a cirurgia é de 0%, 42,4% e 100%, respetivamente (Castagnaro et al., 1998; Seixas et al., 2011;

revisto por Zappulli et al., 2015). Dos 6 casos estudados em 4 diagnosticaram-se NGM malignas: 2 com grau histológico I (gata Bia e cadela Nina F.) e 2 com grau histológico III (gatas Cenoura e Nala). Tendo os dois casos de grau histológico III um TS inferior (7 e 10 meses) aos dois casos de grau I (14,5 meses para a gata Bia; a cadela Nina F. à data de escrita da tese não apresentou recidiva ou metastização). No entanto a gata Bia apresentou um TS inferior ao esperado facto que pode estar relacionado com outros fatores de prognóstico, por exemplo o tamanho do tumor.

As gatas Cenoura e Nala apresentaram estadio clínico III e grau histológico III pelo que foram as que reuniam os fatores de pior prognóstico que, tal como descrito anteriormente, estão associados a taxa de morte de 100% em 9 meses (metastização LR) ou 1 ano (grau histológico III); de facto acabou-se por verificar que a Cenoura foi eutanasiada 7 meses após a cirurgia e a Nala após 10 meses, ambas devido a metastização pulmonar. Os restantes casos tal como expectável encontram-se vivos à data de escrita da tese, dado que para NGM benigna de cadelas está descrito TMS de 1319 dias (3,6 anos) (Betz et al., 2012) e para malignas de grau I, um TS de 24 meses e ILD de 14,2 meses (Santos et al., 2015b).

Relativamente à realização de OVH aquando da mastectomia, as opiniões divergem, Kristiansen et al. (2016) apenas encontraram benefício em NGM de grau II com concentrações séricas de estradiol peri-operatórias aumentadas. No entanto, Kristiansen et al. (2013) afirma não afetar a sobrevida podendo contudo reduzir o risco de reaparecimento. Sorenmo et al. (2001) afirma que as cadelas submetidas a OVH até 2 anos antes do aparecimento dos nódulos mamários ou no momento da excisão cirúrgica apresentam TS superior. Também nas gatas se mantém a controvérsia (Giménez et al., 2010). Nos casos da gata Cenoura e da cadela Estrelinha foram submetidas a OVH aquando da mastectomia o que poderá não trazer nenhum benefício uma vez que no caso da Estrelinha não pertence ao grupo que poderia ser beneficiado de acordo com Kristiansen et al. (2016).

As margens cirúrgicas recomendadas são de 2-3 cm sendo que as mesmas deverão ser confirmadas histologicamente e sempre que não forem completas o animal deverá ser monitorizado regularmente e submetido a nova cirurgia ou a radioterapia (Sorenmo et al., 2013; Biller et al., 2016). Nos casos observados, as margens cirúrgicas foram respeitadas e, de acordo com o diagnóstico histológico, as margens foram completas, no entanto Biller et al. (2016) salienta que por vezes um diagnóstico histológico de margens completas não significa que a excisão tenha sido completa uma vez que o patologista apenas observa 4 a 5 lâminas de uma amostra; os autores referem ainda que é possível uma amostra com margens completas recidivar e uma amostra com margens incompletas nunca recidivar.

O controlo da dor no paciente oncológico deverá ser feito antes, durante e após o procedimento e adaptado a cada caso (Looney, 2010). Nos casos observados foi sempre

administrado AINE no dia da cirurgia tendo o mesmo sido continuado em casa e alterado para AIE caso os animais apresentassem inflamação da sutura. Relativamente ao uso de antibioterapia profilática, é consensual que embora possa ser adequada no período peri-operatório em alguns casos, esta não deve ser utilizada com o intuito de substituir uma boa assepsia, nem em casos em que o risco de infeção pós-cirúrgica é baixo, uma vez que para além de elevar os custos para o dono também aumenta a probabilidade de ocorrência de resistências antibióticas (British Small Animal Veterinary Association (BSAVA), 2016; Hardefeldt et al., 2017). Alguns exemplos em que se considera adequado o uso de antibioterapia profilática são: procedimento cirúrgico longo (>1,5 horas); introdução de implantes cirúrgicos; procedimentos cirúrgicos de risco (por exemplo cirurgia do sistema nervoso central); quando existe uma quebra na assepsia; cirurgia gastrointestinal com risco de extravasamento; cirurgia ortodôntica com presença de doença periodontal; e feridas contaminadas (BSAVA, 2016). Em todos os casos observados foi administrado antibioterapia o que nem sempre teria sido necessário. É sobretudo flagrante no caso da gata Nala, dado que o procedimento realizado (nodulectomia) é de curta duração e a cirurgia foi feita com assepsia e sem nenhuma complicação, pelo que não havia indicação para a utilização de antibioterapia profilática. O uso de AIE em doses altas tem a capacidade de inibir ou atrasar o processo normal de cicatrização (Johnston, 1990). Geralmente o uso de doses mais baixas de AIE, tal como observado nos casos descritos, permite a cicatrização das incisões cirúrgicas, no entanto recomenda-se que a ferida cirúrgica seja avaliada com maior regularidade sempre que seja administrado AIE durante o período de cicatrização (Johnston, 1990).

Apesar de não existir um protocolo de terapêutica adjuvante estabelecido, existem diversos tratamentos que já foram estudados, tanto em NGM das cadelas como das gatas. Os estudos indicam que a terapia sistémica adjuvante poderá estar indicada em pacientes com NGM de risco alto (tumores grandes, metástases ganglionares ou distantes, tipos histológicos agressivos), que não sejam candidatos a cirurgia ou quando esta não é completa (Santos & Matos, 2015). Está também indicado o recurso a quimioterapia adjuvante em cadelas com diagnóstico histológico de CMI; osteossarcoma da mama, em NGM malignas com metastização ganglionar e/ou que apresentem nódulos de diâmetro superior a 3 cm, invasão vascular/linfática e graus histológicos elevados (revisto por Sorenmo et al., 2013). Betz et al. (2012) sugerem que a terapia sistémica, como por exemplo a quimioterapia, não acarreta benefício em NGM caninas malignas de grau I, dado apresentarem comportamentos semelhantes às NGM benignas. Nas gatas está indicado quimioterapia adjuvante sempre que existir metastização ganglionar ou nódulos com diâmetro superior a 3 cm; relativamente a nódulos inferiores 3 cm as opiniões divergem, no entanto, devido à elevada malignidade

observada nas NGM felinas, existem autores que recomendam recurso a quimioterapia adjuvante em todos os casos (revisto por Sorenmo et al., 2013).

Nos animais observados, não foi realizado nenhum protocolo de terapia adjuvante. No entanto, esta poderia estar indicada em alguns casos com critérios de mau prognóstico, como por exemplo na cadela Nina F. (nódulo com 3 cm), na gata Cenoura (metastização ganglionar e nódulo de 6 cm), na gata Bia (nódulo de 3 cm); e na gata Nala (metastização ganglionar).

A escolha do protocolo a utilizar deve ser ponderada de forma individual, não só considerando todas as informações sobre a sua neoplasia, bem como o estado geral do paciente e pesando os riscos/benefícios de cada protocolo tendo em conta o objetivo de aumentar o TS e/ou ILD mas mantendo sempre o bem-estar do animal.

Uma das principais limitações encontradas durante o estudo destes 6 casos foi a ausência dos exames complementares de diagnóstico antes da escolha do plano terapêutico, o que não permitiu aferir o estadio clínico nem prever adequadamente o prognóstico em cada caso. Além disso, os animais com pior prognóstico não foram submetidos a tratamento adjuvante nem sequer acompanhados regularmente para deteção precoce de recidivas e/ou metastização tumoral. Concluiu-se que é muito importante haver uma boa sensibilização dos donos para a realização dos meios de diagnóstico e acompanhamento necessários para assegurar a elaboração do plano terapêutico mais adequado a cada caso e por forma a garantir o maior tempo de vida com qualidade a estes doentes.

Capítulo 6 Conclusão

As NGM são um tema de grande relevância em oncologia veterinária, sobretudo em países que não fazem regularmente a esterilização dos animais em idades precoces, como é o caso do nosso, tendo sido de facto a neoplasia mais observada durante o período do estágio curricular. Foi possível acompanhar 6 casos de NGM, 3 em gatas e 3 em cadelas, com características clínico-patológicas distintas, nomeadamente no que diz respeito ao tipo e grau histológico histológicos bem como à presença de metastização ganglionar e distante. Apesar do diagnóstico e estadiamento precoce serem essenciais para prever o prognóstico e definir um plano terapêutico adequado a cada caso, nem sempre foram realizados, o que poderá ter comprometido o sucesso do tratamento em alguns animais. As contingências económicas dos proprietários foram a principal causa para o adiamento da cirurgia ou de exames complementares de diagnóstico recomendados.

Durante o estágio curricular foi possível desenvolver e aprofundar conhecimentos relacionados com a prática clínica, quer do ponto de vista médico como na vertente social.

Bibliografia

- Adams, V. J., Evans, K. M., Sampson, J., & Wood, J. L. N. (2010). Methods and mortality results of a health survey of purebred dogs in the UK. *Journal of Small Animal Practice*, 51(10), 512–524. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2010.00974.x>
- Benavente, M. A., Bianchi, C. P., & Aba, M. A. (2016a). Canine Mammary Tumors : Risk Factors , Prognosis and Treatments. *Journal of Veterinary Advances*, 6(8), 1291–1300. <https://doi.org/10.5455/jva.20160916045115>
- Benavente, M. A., Bianchi, C. P., Imperiale, F., & Aba, M. A. (2016b). Antiproliferative effects of Oxytocin and Desmopressin on canine Mammary cancer cells. *Front. Vet. Sci*, 3(3), 2–7. <https://doi.org/10.3389/fvets.2016.00119>
- Betz, D., Schoenrock, D., Mischke, R., Baumgärtner, W., & Nolte, I. (2012). Postoperative treatment outcome in canine mammary tumors. *Tierärztliche Praxis Kleintiere*, 40(K), 235–242.
- Biller, B., Berg, J., Garrett, L., Ruslander, D., Wearing, R., Abbott, B., Patel, M., et al. (2016). 2016 AAHA Oncology Guidelines for Dogs and Cats *. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 52, 1–25. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6570>
- Borrego, J. F., Cartagena, J. C., & Engel, J. (2009). Treatment of feline mammary tumours using chemotherapy, surgery and a COX-2 inhibitor drug (meloxicam): A retrospective study of 23 cases (2002-2007). *Veterinary and Comparative Oncology*, 7(4), 213–221. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2009.00194.x>
- Brønden, L. B., Nielsen, S. S., Toft, N., & Kristensen, A. T. (2010). Data from the Danish Veterinary Cancer Registry on the occurrence and distribution of neoplasms in dogs in Denmark. *Veterinary Record*, 166(19), 586–590. <https://doi.org/10.1136/vr.b4808>
- BSAVA. (2016). Antibacterials. In F. Nind & P. Mosedale (Eds.), *BSAVA Guide to the use of veterinary medicines* (2ª Edição, pp. 56–63).
- Campos, C. B. De, Damasceno, K. A., Gamba, C. O., Ribeiro, A. M., Machado, C. J., Lavalle, G. E., & Cassali, G. D. (2015). Evaluation of prognostic factors and survival rates in malignant feline mammary gland neoplasms. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 1–10. <https://doi.org/10.1177/1098612X15610367>
- Campos, C. B. De, Nunes, F. C., Lavalle, G. E., & Cassali, G. D. (2014). Use of surgery and carboplatin in feline malignant mammary gland neoplasms with advanced clinical staging. *In Vivo*, 28(5), 863–866.
- Cassali, G. D., Gobbi, H., Malm, C., & Schmitt, F. C. (2007). Evaluation of accuracy of fine needle aspiration cytology for diagnosis of canine mammary tumours: Comparative features with human tumours. *Cytopathology*, 18(3), 191–196.

<https://doi.org/10.1111/j.1365-2303.2007.00412.x>

- Cassali, G. D., Lavallo, G. E., de Nardi, A. B., Ferreira, E., Bertagnolli, A. C., Estrela-Lima, A., Alessi, A. C., et al. (2011). Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*, 4(2), 153–180.
- Castagnaro, M., Casalone, C., Bozzetta, E., De Maria, R., Biolatti, B., & Caramelli, M. (1998). Tumour grading and the one-year post-surgical prognosis in feline mammary carcinomas. *Journal of Comparative Pathology*, 119(3), 263–275. [https://doi.org/10.1016/S0021-9975\(98\)80049-2](https://doi.org/10.1016/S0021-9975(98)80049-2)
- Chang, C., Tsai, M., Liao, J., Chan, J. P., Wong, M., & Chang, S. (2009). Evaluation of hormone receptor expression for use in predicting survival of female dogs with malignant mammary gland tumors. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 235(4), 391–396.
- Clemente, M., De Andrés, P. J., Peña, L., & Pérez-Alenza, M. D. (2009). Survival time of dogs with inflammatory mammary cancer. *Veterinary Record*, 165(9), 78–81. <https://doi.org/10.1136/vr.165.9.272>
- Clemente, M., Pérez-Alenza, M. D., & Peña, L. (2010). Metastasis of canine inflammatory versus non-inflammatory mammary tumours. *Journal of Comparative Pathology*, 143(2–3), 157–163. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2010.02.002>
- Dobson, J. M. (2013). Breed-Predispositions to Cancer in Pedigree Dogs. *ISRN Veterinary Science*, 2013, 1–23. <https://doi.org/10.1155/2013/941275>
- Dominguez, P. A., Dervisis, N. G., Cadile, C. D., Sarbu, L., & Kitchell, B. E. (2009). Combined gemcitabine and carboplatin therapy for carcinomas in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(1), 130–137. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0248.x>
- Egenvall, A., Nødtvedt, A., Häggström, J., Ström Holst, B., Möller, L., & Bonnett, B. N. (2009). Mortality of Life- Insured Swedish Cats during 1999–2006: Age, Breed, Sex, and Diagnosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 1175–1183. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0396.x>
- Elston, C. W., & Ellis, I. O. (1991). Pathological prognostic factors in breast cancer . I . The value of histological grade in breast cancer : experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*, 19, 403–410.
- Giménez, F., Hecht, S., Craig, L. E., & Legendre, A. M. (2010). Early Detection, Aggressive Therapy: Optimizing the management of feline mammary masses. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 12, 214–224.
- Goldschmidt, M. H., Peña, L., Rasotto, R., & Zappulli, V. (2011). Classification and Grading of Canine Mammary Tumors. *Veterinary Pathology*, 48(1), 117–131. <https://doi.org/10.1177/0300985810393258>
- Goldschmidt, M. H., Peña, L., & Zappulli, V. (2017). Tumors of the Mammary Gland. In *Tumors*

- in *Domestic Animals* (5ª Edição, pp. 723–765). <https://doi.org/10.1002/9780470376928>
- Guil-Luna, S., Millán, Y., De Andres, J., Rollón, E., Domingo, V., García-Macías, J., Sánchez-Céspedes, R., et al. (2016). Prognostic impact of neoadjuvant aglepristone treatment in clinicopathological parameters of progesterone receptor-positive canine mammary carcinomas. *Veterinary and Comparative Oncology*, 4–6. <https://doi.org/10.1111/vco.12175>
- Guil-Luna, S., Sanchez-Céspedes, R., Millan, Y., De Andres, F. J., Rollon, E., Domingo, V., Guscetti, F., et al. (2011). Aglepristone decreases proliferation in P4 receptor-positive K9 mammary carcinomas. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25, 518–523. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.0723.x>
- Gundim, L. F., de Araújo, C. P., Blanca, W. T., Guimarães, E. C., & Medeiros, A. A. (2016). Clinical staging in bitches with mammary tumors: Influence of type and histological grade. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 80(4), 318–322.
- Hahn, K., & Adams, W. (1997). Feline Mammary Neoplasia: Biological Behavior, Diagnosis, and Treatment Alternatives. *Feline Practice*, 25(2), 5–11. Retrieved from https://www.researchgate.net/profile/Kevin_Hahn/publication/280294147_Feline_mammary_neoplasia_biological_behavior_diagnosis_and_treatment_alternatives/links/55afe22308aeb9239917173e.pdf
- Hampe, J. F., & Misdorp, W. (1974). Tumours and dysplasias of the mammary gland. *Bulletin of the World Health Organization*, 50(1–2), 111–133.
- Hardefeldt, L. Y., Browning, G. F., Thursky, K., Gilkerson, J. R., Billman-Jacobe, H., Stevenson, M. A., & Bailey, K. E. (2017). Antimicrobials used for surgical prophylaxis by companion animal veterinarians in Australia. *Veterinary Microbiology*, 203(January), 301–307. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2017.03.027>
- Hayden, D. W., & Nielsen, S. W. (1971). Feline mammary tumours. *Journal of Small Animal Practice*, 12(12), 687–698. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1971.tb06197.x>
- Hayes, A., & Mooney, S. (1985). Feline Mammary tumors. *Veterinary Clinical North American Animal Practice*, 15(3), 513–520.
- Hermo, G. A., Torres, P., Ripoll, G. V., Scursoni, A. M., Gomez, D. E., Alonso, D. F., & Gobello, C. (2008). Perioperative desmopressin prolongs survival in surgically treated bitches with mammary gland tumours: A pilot study. *Veterinary Journal*, 178(1), 103–108. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.06.015>
- Hermo, G. A., Turic, E., Angelico, D., Scursoni, A. M., Gomez, D. E., Gobello, C., & Alonso, D. F. (2011). Effect of Adjuvant Perioperative Desmopressin in Locally Advanced Canine Mammary Carcinoma and its Relation to Histologic Grade. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 47(1), 21–27. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-5509>

- Hughes, K., & Dobson, J. M. (2012). Prognostic histopathological and molecular markers in feline mammary neoplasia. *Veterinary Journal*, 194(1), 19–26. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2012.05.008>
- Ito, T., Kadosawa, T., Mochizuki, M., Matsunaga, S., Nishimura, R., & Sasaki, N. (1996). Prognosis of Malignant Mammary Tumor in 53 cats. *J. Vet. Med. Science*, 58(5), 481–484. <https://doi.org/10.1248/cpb.37.3229>
- Jitpean, S., Hagman, R., Ström Holst, B., Höglund, O. V., Pettersson, A., & Egenvall, A. (2012). Breed Variations in the Incidence of Pyometra and Mammary Tumours in Swedish Dogs. *Reproduction in Domestic Animals*, 47(SUPPL. 6), 347–350. <https://doi.org/10.1111/rda.12103>
- Johnston, D. E. (1990). Wound Healing in Skin. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 20(1), 1–25. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(90\)50001-7](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(90)50001-7)
- Karayannopoulou, M., Kaldrymidou, E., Constantinidis, T. C., & Dessiris, A. (2001). Adjuvant Post-operative Chemotherapy in Bitches with Mammary Cancer. *Journal of Veterinary Medicine*, 48(2), 85–96. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0442.2001.00336.x>
- Kristiansen, V. M., Nødtvedt, A., Breen, A. M., Langeland, M., Teige, J., Goldschmidt, M., Jonasdottir, T. J., et al. (2013). Effect of Ovariohysterectomy at the Time of Tumor Removal in Dogs with Benign Mammary Tumors and Hyperplastic Lesions: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(4), 935–942. <https://doi.org/10.1111/jvim.12110>
- Kristiansen, V. M., Peña, L., Díez Córdova, L., Illera, J. C., Skjerve, E., Breen, A. M., Cofone, M. A., et al. (2016). Effect of Ovariohysterectomy at the Time of Tumor Removal in Dogs with Mammary Carcinomas: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(1), 230–241. <https://doi.org/10.1111/jvim.13812>
- Kustritz, M. V. R. (2012). Effects of surgical sterilization on canine and feline health and on society. *Reproduction in Domestic Animals*, 47(SUPPL.4), 214–222. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2012.02078.x>
- Langenbach, A., McManus, P. M., Hendrick, M. J., Shofer, F. S., & Sorenmo, K. U. (2001). Sensitivity and specificity of methods of assessing the regional lymph nodes for evidence of metastasis in dogs and cats with solid tumors. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 218(9), 1424–1428. <https://doi.org/10.2460/javma.2001.218.1424>
- Lavalle, G. E., Bertagnolli, A. C., Tavares, W. L. F., & Cassali, G. D. (2009). Cox-2 Expression in Canine Mammary Carcinomas: Correlation with Angiogenesis and Overall Survival. *Veterinary Pathology*, 46, 1275–1280. <https://doi.org/10.1354/vp.08-VP-0226-C-FL>
- Lavalle, G. E., De Campos, C. B., Bertagnolli, A. C., & Cassali, G. D. (2012). Canine malignant mammary gland neoplasms with advanced clinical staging treated with carboplatin and

- cyclooxygenase inhibitors. *In Vivo*, 26(3), 375–380. <https://doi.org/26/3/375> [pii]
- Lombardi, P., Florio, S., Pagnini, U., Crispino, A., & Avallone, L. (1999). Ovarian function suppression with a GnRH analogue: D-ser(But[t])[6]-Arzgly[10]-LHRH (Goserelin) in hormone dependent canine mammary cancer. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 22(1), 56–61. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2885.1999.00184.x>
- Looney, A. (2010). Oncology Pain in Veterinary Patients. *Topic in Companion Animal Medicine*, 25(1), 32–44. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2009.10.008>
- MacEwen, E., Hayes, A., Harvey, H., Patnaik, A., Mooney, S., & Passe, S. (1984). Prognostic factors for feline mammary tumors. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 185(2), 201–214.
- 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(2), 90–101. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2007.00143.x>
- Marconato, L., Romanelli, G., Stefanello, D., Giacoboni, C., Bonfanti, U., Bettini, G., Finotello, R., et al. (2009). Prognostic factors for dogs with mammary inflammatory carcinoma: 43 cases (2003–2008). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 235(8), 967–972. <https://doi.org/10.2460/javma.235.8.967>
- McNeill, C. J. (2015). Treatment of Mammary Gland Tumors in Cats and Dogs. In *2015 CVC Washington, D.C.* (pp. 618–620).
- McNeill, C. J., Sorenmo, K. U., Shofer, F. S., Gibeon, L., Durham, A. C., Barber, L. G., Baez, J. L., et al. (2009). Evaluation of adjuvant doxorubicin-based chemotherapy for the treatment of feline mammary carcinoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(1), 123–129. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0244.x>
- Merlo, D. F., Rossi, L., Pellegrino, C., Ceppi, M., Cardellino, U., Capurro, C., Ratto, A., et al. (2008). Cancer incidence in pet dogs: Findings of the animal tumor registry of Genoa, Italy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22, 976–984. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0133.x>
- Millanta, F., Calandrella, M., Vannozzi, I., & Poli, A. (2006). Steroid hormone receptors in normal, dysplastic and neoplastic feline mammary tissues and their prognostic significance. *The Veterinary Record*, 158(24), 821–824. <https://doi.org/10.1136/vr.158.24.821>
- Mills, S. W., Musil, K. M., Davies, J. L., Hendrick, S., Duncan, C., Jackson, M. L., Kidney, B., et al. (2014). Prognostic Value of Histologic Grading for Feline Mammary Carcinoma : A Retrospective Survival Analysis. *Veterinary P*, 1–12. <https://doi.org/10.1177/0300985814543198>
- Misdorp, W. (2002). Tumors of the Mammary Gland. In *Tumors in Domestic Animals* (4^a

- Edição, pp. 575–606). <https://doi.org/10.1139/W07-062>
- Misdorp, W., Else, R. W., Hellmen, E., & Lipscomb, T. P. (1999). Histologic Classification of Mammary Tumors of the Dog and the Cat. *Armed Force Institute of Pathology and World Health Organization*, 7(2nd series).
- Misdorp, W., Romijn, A., & Hart, A. (1991). Feline mammary tumors: a case-control study of hormonal factors. *Anticancer Research*, 11(5), 1793–1797.
- Morris, J. (2013). Mammary Tumours in the Cat: Size matters, so early intervention saves lives. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15(5), 391–400. <https://doi.org/10.1177/1098612X13483237>
- Nemanic, S., London, C. C. A., & Wisner, E. R. (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(3), 508–15. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2006\)20\[508:COTRAS\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2006)20[508:COTRAS]2.0.CO;2)
- Novosad, C. A., Bergman, P. J., O'Brien, M. G., McKnight, J. A., Charney, S. C., Selting, K. A., Graham, J. C., et al. (2006). Retrospective Evaluation of Adjunctive Doxorubicin for the Treatment of Feline Mammary Gland Adenocarcinoma: 67 Cases. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 42(2), 110–120. <https://doi.org/10.5326/0420110>
- Otoni, C. C., Rahal, S. C., Vulcano, L. C., Ribeiro, S. M., Hette, K., Giordano, T., Doiche, D. P., et al. (2010). Survey radiography and computerized tomography imaging of the thorax in female dogs with mammary tumors. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 52, 20. <https://doi.org/10.1186/1751-0147-52-20>
- Overley, B., Shofer, F. S., Goldschmidt, M. H., Sherer, D., & Sorenmo, K. U. (2005). Association between ovariectomy and feline mammary carcinoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*, 19(4), 560–563. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2005\)19\[560:Aboafm\]2.0.Co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2005)19[560:Aboafm]2.0.Co;2)
- Owen, L. N. (1980). TNM Classification of tumours in domestic animals. *World Health Organisation*, 1–52. Retrieved from <http://www.cabdirect.org/abstracts/19812266568.html>
- Papadopoulou, P. L., Patsikas, M. N., Charitanti, A., Kazakos, G. M., Papazoglou, L. G., Karayannopoulou, M., Chrisogonidis, I., et al. (2009). The lymph drainage pattern of the mammary glands in the cat: A lymphographic and computerized tomography lymphographic study. *Journal of Veterinary Medicine Series C: Anatomia Histologia Embryologia*, 38(4), 292–299. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0264.2009.00942.x>
- Patsikas, M. N., & Dessiris, A. (1996a). The lymph drainage of the mammary glands in the Bitch: a lymphographic study. Part I: The 1st, 2nd, 4th and 5th Mammary glands. *Anatomia, Histologia, Embryologia*, 25(2), 139–43. <https://doi.org/10.1111/j.1439->

- Patsikas, M. N., & Dessiris, A. (1996b). The lymph drainage of the mammary glands in the Bitch: a lymphographic study. Part II: The 3rd mammary gland. *Anatomia, Histologia, Embryologia*, 25(2), 139–43. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8766409>
- Patsikas, M. N., Karayannopoulou, M., Kaldrymidoy, E., Papazoglou, L. G., Papadopoulou, P. L., Tzegas, S. I., Tziris, N. E., et al. (2006). The lymph drainage of the neoplastic mammary glands in the bitch: A lymphographic study. *Journal of Veterinary Medicine Series C: Anatomia Histologia Embryologia*, 35(4), 228–234. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0264.2005.00664.x>
- Peña, L., De Andrés, P. J., Clemente, M., Cuesta, P., & Pérez-Alenza, M. D. (2012). Prognostic Value of Histological Grading in Noninflammatory Canine Mammary Carcinomas in a Prospective Study With Two-Year Follow-Up: Relationship With Clinical and Histological Characteristics. *Veterinary Pathology*, 1–12. <https://doi.org/10.1177/0300985812447830>
- Pérez-Alenza, M. D., Rutteman, G. R., Peña, L., Beynen, a C., & Cuesta, P. (1998). Relation between habitual diet and canine mammary tumors in a case-control study. *Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*, 12, 132–139. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1998.tb02108.x>
- Pérez-Alenza, M. D., Tabanera, E., & Peña, L. (2001). Inflammatory mammary carcinoma in dogs: 33 cases (1995-1999). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 219(8), 1110–1114. <https://doi.org/10.2460/javma.2001.219.1110>
- Phillips, B. (2002). Mammary Neoplasia in Dogs and Cats. In *74th Western Veterinary Conference, Las Vegas, Nevada*.
- Poirier, V. J., Hershey, A. E., Burgess, K. E., Phillips, B., Turek, M. M., Forrest, L. J., Beaver, L., et al. (2004). Efficacy and toxicity of paclitaxel (Taxol) for the treatment of canine malignant tumors. *Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*, 18(2), 219–22. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2004.tb00164.x>
- Queiroga, F. L., Pérez-Alenza, M. D., González-Gil, A., Silván, G., Peña, L., & Illera, J. C. (2015). Serum and Tissue Steroid Hormone Levels in Canine Mammary Tumours : Clinical and Prognostic Implications. *Reproduction in Domestic Animals*, 50, 858–865. <https://doi.org/10.1111/rda.12597>
- Queiroga, F. L., Pires, I., Lobo, L., & Lopes, C. S. (2010). The role of Cox-2 expression in the prognosis of dogs with malignant mammary tumours. *Research in Veterinary Science*, 88(3), 441–445. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2009.10.009>
- Rasotto, R., Berlato, D., Goldschmidt, M. H., & Zappulli, V. (2017). Prognostic Significance of

- Canine Mammary Tumor Histologic Subtypes : An Observational Cohort Study of 229 Cases. *Veterinary Pathology*, 1–8. <https://doi.org/10.1177/0300985817698208>
- Reichler, I. M. (2009). Gonadectomy in cats and dogs: A review of risks and benefits. *Reproduction in Domestic Animals*, 44(SUPPL. 2), 29–35. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2009.01437.x>
- Ressel, L., Puleio, R., Ruggero, G., Vannozzi, I., Millanta, F., Caracappa, S., & Poli, A. (2013). HER-2 expression in canine morphologically normal , hyperplastic and neoplastic mammary tissues and its correlation with the clinical outcome. *Research in Veterinary Science*, 94(2), 299–305. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2012.09.016>
- Rutteman, G. R., Withrow, S., & MacEwen, E. (2001). Tumors of the Mammary Gland. In *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology* (3^a Edição, pp. 445–477). Philadelphia.
- Salas, Y., Márquez, A., Díaz, D., & Romero, L. (2015). Epidemiological study of mammary tumors in female dogs diagnosed during the period 2002-2012: A growing animal health problem. *PLoS ONE*, 10(5), 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127381>
- Santos, A. A., Lopes, C. C., Ribeiro, J. R., Martins, L. R., Santos, J. C., Amorim, I. F., Gärtner, F., et al. (2013). Identification of prognostic factors in canine mammary malignant tumours: a multivariable survival study. *BMC Veterinary Research*, 9(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-9-1>
- Santos, A. A., & Matos, A. J. F. (2015). Advances in the understanding of the clinically relevant genetic pathways and molecular aspects of canine mammary tumours. Part 2: Invasion, angiogenesis, metastasis and therapy. *Veterinary Journal*, 205(2), 144–153. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.03.029>
- Santos, M., Correia-Gomes, C., Marcos, R., Santos, A. A., Matos, A. J. F., Lopes, C., & Dias-Pereira, P. (2015b). Value of the Nottingham Histological Grading Parameters and Nottingham Prognostic Index in Canine Mammary Carcinoma. *Anticancer Research*, 35, 4219–4228.
- Santos, M., Correia-Gomes, C., Santos, A. A., Matos, A. J. F., Dias-Pereira, P., & Lopes, C. (2015a). Interobserver Reproducibility of Histological Grading of Canine Simple Mammary Carcinomas. *Journal of Comparative Pathology*, 153(1). <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2015.04.005>
- Santos, M., Correia-Gomes, C., Santos, A. A., Matos, A. J. F., Rocha, E., Lopes, C., & Dias-Pereira, P. (2014). Nuclear pleomorphism: Role in grading and prognosis of canine mammary carcinomas. *Veterinary Journal*, 200(3), 426–433. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.03.019>
- Schneider, R., Dorn, C. R., & Taylor, D. O. N. (1969). Factors Influencing Canine Mammary

- Cancer Development and Postsurgical Survival. *J Natl Cancer Inst*, 43(6), 1249–1261. <https://doi.org/10.1093/jnci/43.6.1249>
- Seixas, F., Palmeira, C., Anjos, M., José, M., & Lopes, C. (2011). Grade is an independent prognostic factor for feline mammary carcinomas : A clinicopathological and survival analysis. *The Veterinary Journal*, 187(1), 65–71. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2009.10.030>
- Shafiee, R., Javanbakht, J., Atyabi, N., Bahrami, A., Kheradmand, D., Safaei, R., Khadivar, F., et al. (2013). Comparative value of clinical, cytological, and histopathological features in feline mammary gland tumors; an experimental model for the study of human breast cancer. *Diagnostic Pathology*, 8(136), 1–8.
- Simon, D., Schoenrock, D., Nolte, I., Baumgärtner, W., Barron, R., & Mischke, R. (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*, 38(4), 521–528. <https://doi.org/10.1111/j.1939-165X.2009.00150.x>
- Sleeckx, N., de Rooster, H., Veldhuis Kroeze, E. J. B., van Ginneken, C., & van Brantegem, L. (2011). Canine mammary tumours, an Overview. *Reproduction in Domestic Animals*, 46(6), 1112–1131. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2011.01816.x>
- Sonnenschein, E., Glickman, L., Goldschmidt, M., & McKee, L. (1991). Body conformation, diet, and risk of breast cancer in pet dogs: a case-control study. *Am J Epidemiol.*, 133(7), 694–703.
- Sontas, B. H., Ozyogurtcu, H., Gurel, A., & Ekici, H. (2009). Evaluation of clinical and pathological characteristics of 155 canines with mammary tumours : a retrospective study. *Arch Med Vet*, 41, 53–59.
- Sorenmo, K. U. (2003). Canine mammary gland tumors. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 33(3), 573–96. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(03\)00020-2](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(03)00020-2)
- Sorenmo, K. U. (2011). Mammary Gland Tumors in Cats : Risk Factors, Clinical Presentation, Treatments and Outcome. In *36th World Small Animal Veterinary Congress 2011 - Jeju, Korea*.
- Sorenmo, K. U., Kristiansen, V. M., Cofone, M. A., Shofer, F. S., Breen, A. M., Langeland, M., Mongil, C. M., et al. (2009). Canine mammary gland tumours; a histological continuum from benign to malignant; clinical and histopathological evidence. *Veterinary and Comparative Oncology*, 7(3), 162–172. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2009.00184.x>
- 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. <https://doi.org/10.1177/0300985810389480>
- Sorenmo, K. U., Shofer, F. S., & Goldschmidt, M. H. (2001). Effect of Spaying and Timing of Spaying on Survival of Dogs with Mammary Carcinoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 14(3), 266–270. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2000.tb01165.x>
- Sorenmo, K. U., Worley, D. R., & Goldschmidt, M. H. (2013). Tumors of the Mammary Gland. In *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology* (5^a edição, pp. 538–556).
- Souza, C. H. de M., 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 Veterinary Journal*, 50(5), 506–510.
- Tavares, W. L. F., Lavalle, G. E., Figueiredo, M. S., Souza, A. G., Bertagnolli, A. C., Viana, F. A., Paes, P. R., et al. (2010). Evaluation of adverse effects in tamoxifen exposed healthy female dogs. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 52(1), 67. <https://doi.org/10.1186/1751-0147-52-67>
- Tuohy, J. L., Milgram, J., Worley, D. R., & Dernell, W. S. (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. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2009.00183.x>
- 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(1), 39. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-5-39>
- Viste, J. R., Myers, S. L., Singh, B., & Simko, E. (2002). Feline mammary adenocarcinoma: Tumor size as a prognostic indicator. *Canadian Veterinary Journal*, 43(1), 33–37.
- von Euler, H. (2011). Tumours of the mammary glands. In *BSAVA Manual of Canine and Feline oncology* (3^a Edição, pp. 237–247).
- Zappulli, V., De Zan, G., Cardazzo, B., Bargelloni, L., & Castagnaro, M. (2005). Feline mammary tumours in comparative oncology. *Journal of Dairy Research*, 72(Special Issue), 98–106. <https://doi.org/10.1017/S0022029905001263>
- Zappulli, V., Rasotto, R., Caliarì, D., Mainenti, M., Peña, L., Goldschmidt, M. H., & Kiupel, M. (2015). Prognostic Evaluation of Feline Mammary Carcinomas. *Veterinary Pathology*, 52(1), 46–60. <https://doi.org/10.1177/0300985814528221>

Anexos

Tabela 15 - Classificação histológica das NGM caninas (adaptado de Goldschmidt et al., 2011, 2017).

1. Neoplasias Malignas Epiteliais 1.1. Carcinoma <i>in situ</i> 1.2. Carcinoma simples 1.2.1. Tubular 1.2.2. Tubulopapilar 1.2.3. Cístico – papilar 1.2.4. Cribiforme 1.3. Carcinoma micropapilar invasivo 1.4. Carcinoma sólido 1.5. Comedocarcinoma 1.6. Carcinoma anaplásico 1.7. Carcinoma detetável num adenoma complexo/tumor misto 1.8. Carcinoma complexo 1.9. Carcinoma e mioepitelioma maligno 1.10. Carcinoma misto 1.11. Carcinoma ductal 1.12. Carcinoma intraductal papilar 2. Neoplasias Malignas Epiteliais – tipos especiais 2.1. Carcinoma das células escamosas 2.2. Carcinoma adenoescamoso 2.3. Carcinoma mucinoso 2.4. Carcinoma lipídico 2.5. Carcinoma das células fusiformes 2.5.1. Mioepitelioma maligno 2.5.2. Carcinoma das células escamosas – variante das células fusiformes 2.5.3. Carcinoma – variante das células fusiformes 2.6. Carcinoma inflamatório	3. Neoplasias Malignas Mesenquimatosas – Sarcomas 3.1. Osteosarcoma 3.2. Condrosarcoma 3.3. Fibrosarcoma 3.4. Hemangiosarcoma 3.5. Outros sarcomas 4. Tumor mamário maligno misto – Carcinosarcoma 5. Neoplasias Benignas 5.1. Adenoma Simples 5.2. Adenoma papilar intraductal 5.3. Adenoma ductal 5.3.1. Com diferenciação escamosa 5.4. Fibroadenoma 5.5. Mioepitelioma 5.6. Adenoma Complexo 5.7. Tumor benigno misto 6. Hiperplasia/Displasia 6.1. Ectasia Ductal 6.2. Hiperlasia Lobular (adenose) 6.2.1. Regular 6.2.2. Com atividade secretória 6.2.3. Com fibrose interlobular 6.2.4. Atípica 6.3. Epiteliose 6.4. Papilomatose 6.5. Fibroadenomatose 6.6. Ginecomastia 7. Neoplasias do mamilo 7.1. Adenoma 7.2. Carcinoma 7.3. Carcinoma com infiltração epidermal 8. Hiperplasia/Displasia do mamilo 8.1. Melanose
---	--

Tabela 16 - Classificação histológica modificada das NGM felinas (adaptado de Goldschmidt et al., 2017).

1. Neoplasias Malignas Epiteliais 1.1. Carcinoma <i>in situ</i> 1.2. Carcinoma Simples 1.2.1. Tubular 1.2.2. Tubulopapilar 1.2.3. Cístico-papilar 1.2.4. Cribiforme 1.3. Carcinoma micropapilar invasivo 1.4. Carcinoma sólido 1.5. Comedocarcinoma 1.6. Carcinoma anaplásico 1.7. Carcinoma intraductal papilar 1.8. Carcinoma ductal 2. Neoplasias Malignas Epiteliais - Tipos especiais 2.1. Carcinoma das células escamosas 2.2. Carcinoma adenoescamoso 2.3. Carcinoma mucinoso 2.4. Carcinoma lipídico 2.5. Carcinoma das células fusiformes 2.5.1. Carcinoma das células escamosas – variante das células fusiformes 2.5.2. Carcinoma – variante das células fusiformes 2.6. Carcinoma inflamatório	3. Neoplasias Malignas Mesenquimatosas – Sarcomas 3.1. Fibrosarcoma 3.2. Outros sarcomas 4. Neoplasias Benignas 4.1. Adenoma simples 4.2. Adenoma intraductal papilar 4.3. Adenoma ductal 4.4. Fibroadenoma 5. Hiperplasia/displasia 5.1. Ectasia ductal 5.2. Hiperplasia lobular (adenose) 5.2.1. Regular 5.2.2. Com atividade secretória 5.2.3. Com fibrose 5.2.4. Atípica 5.3. Epteliiose 5.4. Papilomatose 5.5. Fibroadenomatose 5.6. Ginecomastia
--	---