

DANIEL ALEXANDRE PASCOAL DA SILVA

**ESTUDO CARACTERISTICO DOS TUMORES
MAMÁRIOS DA CADELA – PERSPECTIVAS E
ENQUADRAMENTO CLÍNICO**

Orientadora: Professora Doutora Inês Viegas

**UNIVERSIDADE LUSÓFONA DE HUMANIDADES E
TECNOLOGIAS**

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

**LISBOA
2016**

DANIEL ALEXANDRE PASCOAL DA SILVA

**ESTUDO CARACTERISTICO DOS TUMORES
MAMÁRIOS DA CADELA – PERSPECTIVAS E
ENQUADRAMENTO CLÍNICO**

Dissertação apresentada para obtenção do Grau de Mestre em Medicina Veterinária no curso de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária conferido pela Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, defendida no dia 7 de Dezembro de 2016

Membros do Júri:

Presidente: Professora Doutora Laurentina Pedroso

Arguente: Professor Doutor Pedro Faísca

Orientadora: Professora Doutora Inês Viegas

**UNIVERSIDADE LUSÓFONA DE HUMANIDADES E
TECNOLOGIAS**

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

**LISBOA
2016**

AGRADECIMENTOS

À minha família pelo apoio, compreensão e encorajamento em todos os momentos do meu percurso académico.

Aos meus amigos, Lúcia Gonçalves, Luís Lopes, Uxia Rodriguez, Isabel Tavares, Mariana Mendes, Laurence Rubbens, Joana Devesa, Ana Filipa Pereira, Adriana Melo, Ana Cardoso, Joana Valpaços, pelo incentivo e apoio demonstrado ao longo destes anos.

À professora Inês Viegas, na qualidade de orientadora, pelos seus conselhos, apoio, compreensão, disponibilidade, prontidão, incentivo e pela ajuda preciosa.

Aos responsáveis do Hospital Veterinário Casvet, pela oportunidade que me proporcionou para, participar e ter acesso ao trabalho desenvolvido no Hospital, através da realização do estágio e pelo seu apoio. A toda a equipa de trabalho deste Hospital pelo seu apoio na minha integração, pelo conhecimento e aprendizagens que me transmitiram.

O Meu, Muito Obrigado

RESUMO

Os tumores da glândula mamária são a neoplasia mais frequente na cadela. A maior incidência ocorre entre os 10 e 11 anos e cerca de 65 a 70% das lesões ocorrem nas mamas abdominais caudais e inguinais. Não existem factores de risco claros e consensuais para o desenvolvimento dos TMC, no entanto, os factores endócrinos, factores genéticos, alimentação e estilo de vida são factores a ter em conta. A apresentação clínica mais frequente é o aparecimento de 1 ou mais nódulos mamários, de dimensões variáveis e facilmente detectados ao exame físico cuidadoso da glândula mamária. O diagnóstico é feito com base no exame clínico e exames complementares. O diagnóstico definitivo é realizado através da análise histopatológica, que nos permite identificar claramente a patologia, excluir os possíveis diagnósticos diferenciais, classificar os TM com base no tipo histológico, determinar o prognóstico e planear tratamento. Existem várias opções terapêuticas mas a de eleição na maioria dos casos é o tratamento cirúrgico.

Os objectivos deste trabalho são avaliar a existência de factores predisponentes para o aparecimento de tumores mamários em cadelas e o prognóstico, com base na análise do tempo de sobrevida e intervalo livre de doença neoplásica. Foi realizado um estudo retrospectivo observacional, que incluiu 47 cadelas com alterações na glândula mamária, que tinham sido submetidas a excisão cirúrgica e posterior análise histopatológica.

Foram obtidas 27 neoplasias malignas (58%), 18 neoplasias benignas (38%) e 2 hiperplasias (4%) avaliando-se os parâmetros clínicos e histopatológicos. De forma a avaliar o tempo de sobrevida e o intervalo livre de doença neoplásica foi analisado o seguimento clínico após a mastectomia durante um período mínimo de 12 meses e no máximo até aos 65 meses. Através da análise estatística dos resultados, os parâmetros associados à malignidade com relações significativas foram: necrose; ulceração; crescimento infiltrativo; invasão vascular e metástases nos linfonodos. As variáveis associadas ao maior tempo de sobrevida e a maiores intervalos livre de doença neoplásica foram: idade <9 anos; nódulos com tamanho <3 cm e entre 3-5 cm; ausência de ulceração; ausência de necrose; ausência de crescimento invasivo e infiltrativo e ausência de metástases nos linfonodos.

Palavras-chave: tumores mamários, cadela, prognóstico, tempo sobrevida, intervalo livre doença neoplásica.

ABSTRACT

The mammary gland tumors are the more frequent neoplasm in the female dog. The incidence is higher between the 10th and 11th year of age and about 65 to 70% of the lesions occur in the caudal and inguinal mammary glands. There are no clear and consensual risk factors to the development of the mammary gland tumors, however endocrine and genetic factors as well as dietary and lifestyle factors appear to play an important role in this condition. The most common clinical presentation is the appearance of one or more mammary nodules of various sizes that are easily detected in a thorough physical exam. The diagnosis is achieved based on the physical exam and complementary diagnostic tests. The definitive diagnosis is made based on the histopathological analysis that allows us to clearly identify the pathology, exclude the other differential diagnosis, classify the mammary gland tumors based on their histological grade, determine the prognosis and plan the treatment. There are various treatment options but the treatment of choice in most cases is the surgical one.

The objectives of this thesis are to evaluate the existence of predisposing factors to the development of mammary gland tumors in the female dog and the prognosis based on the analysis of the survival time and the neoplastic disease free interval. A retrospective observational study was conducted that included 47 female dogs with nodules in the mammary gland, that had surgically excised them and later performed a histopathological analysis of the nodules.

From the clinical and histopathological analysis, 27 malignant neoplasms (58%), 18 benign neoplasms (38%) and 2 mammary gland hyperplasias (4%), were obtained.

In order to evaluate the survival time and the neoplastic disease free interval, the clinical follow up after the mastectomy was analysed during a period of at least 12 months and no greater than 65 months. The parameters with significant relation with malignancy were: necrosis, ulceration, infiltrative growth, vascular invasion and lymph node metastasis. The variables associated with longer survival time and neoplastic disease free intervals were: age <9 years, nodule size < 3 cm and between 3 and 5 cm, absence of ulceration, absence of necrosis, absence of invasive and infiltrative growth and absence of lymph node metastasis.

Keywords: mammary gland tumors, female dog, prognosis, survival time, neoplastic disease free interval.

ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

- APA** – *American Psychological Association* (Associação psicológica americana)
- OVH** – Ovariohisterectomia
- OMS** – Organização Mundial de Saúde
- TMC** – Tumores mamários caninos
- ILD** – Intervalo livre de doença neoplásica
- ILDm** - Intervalo livre de doença neoplásica em meses
- ULHT** – Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias
- GH** – Hormona crescimento
- Gene BRCA1** – *Breast Cancer type 1*
- Gene BRCA2** – *Breast Cancer type 2*
- PAAF** – Punção Aspirativa com Agulha Fina
- TAC** – Tomografia Axial Computadorizada
- RM** - Ressonância Magnética
- TM** – Tumor Mamário
- TNM** – Tumor-Linfonodo-Metástase (Sistema de classificação TNM)
- T** – Tamanho da neoplasia primária (Sistema de classificação TNM)
- N** – Gânglio linfático regional (Sistema de classificação TNM)
- M** – Metastização à distância (Sistema de classificação TNM)
- BCG** – Bacillus Calmette-Guérin
- SERM** – Modulador selectivo dos receptores de estrogénios
- GnRH** – *Gonadotropin-Releasing Hormone*
- COX-2** – Ciclo-oxigenase-2
- VEGF** – *Vascular Endothelial Growth Factor* (Factor de crescimento do endotélio vascular)
- PGE2** – Prostaglandina E2
- PR** – Receptores hormonais de progesterona
- ER** – Receptores hormonais de estrogénio
- Ki-67** – Proteína Ki67
- PCNA** – Antígeno nuclear de proliferação celular
- p53** – Proteína citoplasmática, da massa molecular 53 kDa
- MMP-2** – Metaloproteinases (enzimas proteolíticas implicadas na degradação dos vários componentes da matriz extracelular)

TIMP-2 – Inibidores das metaloproteinases.

T1 - Primeira glândula mamária torácica

T2 – Segunda glândula mamária torácica

A1 – Primeira glândula mamária abdominal

A2 – Segunda glândula mamária abdominal

I – Glândula mamária Inguinal

mg - Miligrama

m² – Metro quadrado

kg – Quilograma

p – *p-value* ou nível de significância

cm – centímetros

% - Percentagem

> - Superior

< - Inferior

ÍNDICE GERAL

AGRADECIMENTOS	1
RESUMO	2
ABSTRACT	3
ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS	4
ÍNDICE DE FIGURAS.....	7
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	7
ÍNDICE DE TABELAS	9
INTRODUÇÃO.....	11
1. CAPÍTULO I – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	13
1.1. Epidemiologia.....	13
1.1.1. Incidência.....	13
1.1.2. Idade	14
1.1.3. Raça	14
1.1.4. Localização	15
1.2. Etiologia	15
1.2.1. Factores Endócrinos	15
1.2.2. Factores Genéticos	17
1.2.3. Outros Factores	17
1.3. Fisiopatologia	17
1.4. Apresentação Clínica	21
1.5. Diagnóstico.....	22
1.6. Metástases	23
1.7. Diagnósticos Diferenciais	24
1.8. Tipos Histológicos e Classificação	24
1.9. Estadiamento Clínico	27
1.10. Tratamento	29
1.10.1 Cirurgia.....	29
1.10.2 Quimioterapia	31
1.10.3 Radioterapia	32
1.10.4 Imunoterapia.....	32
1.10.5 Terapia Hormonal.....	33
1.10.6 Terapias Adjuvantes	34
1.11. Prognóstico	35

2. CAPÍTULO II – ESTUDO ESTATÍSTICO	39
2.1. Objectivo	39
2.2. Materiais e Métodos.....	40
2.2.1. Amostragem.....	40
2.2.2. Métodos Estatísticos.....	43
2.3. Resultados	43
2.3.1. Estatística Descritiva	43
2.3.1.1. Caracterização Geral	43
2.3.1.2. Caracterização das Hiperplasias Mamárias	56
2.3.1.3. Caracterização das Neoplasias Benignas.....	59
2.3.1.4. Caracterização das Neoplasias Malignas.....	65
2.3.2. Estatística inferencial	74
2.3.2.1. Relação entre o tipo de neoplasia e as restantes variáveis.....	74
2.4. Discussão de Resultados	92
CONCLUSÕES E SUGESTÕES.....	100
BIBLIOGRAFIA	102

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxo linfático das glândulas mamárias da cadela (Adaptado de Moore & Frimberger, 2010). Ax – Linfonodo axilar acessório; Ing – Linfonodo inguinal superficial.....	20
--	-----------

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Histograma da Idade (em anos) das cadelas com TM	44
Gráfico 2 – Frequências por intervalos de idade em cadelas com TM	44
Gráfico 3 – Distribuição por raça dos TM em cadelas.....	46
Gráfico 4 – Distribuição por porte das cadelas com TM	47
Gráfico 5 – Frequência da localização da Glândula Mamária afectada em cadelas com TM	48
Gráfico 6 – Frequência do modo de crescimento dos TM em cadelas	49
Gráfico 7 – Técnica cirúrgica dos TM em cadelas	50
Gráfico 8 – Frequência de classes de tamanho dos TM em cadelas	50
Gráfico 9 – Frequência relativa do tipo de neoplasias em cadelas com TM	51
Gráfico 10 – Frequência relativa da Classificação Histológica das Neoplasias mamárias das cadelas observados	53
Gráfico 11 - Metastização à distância dos TM das cadelas	55

Gráfico 12 – Frequências de intervalos de idade nas cadelas com TM benignos	59
Gráfico 13 – Distribuição por raça de cadelas com TM benignos	60
Gráfico 14 – Representação da distribuição por porte das cadelas com TM benignos	61
Gráfico 15 – Frequência de localização da glândula mamária afectada em cadelas com TM benignos.....	62
Gráfico 16 – Tipos histológicos do TM benignos em cadelas.	63
Gráfico 17 – Frequências por intervalo de idades das cadelas com TM malignos.....	66
Gráfico 18 – Frequência por raça de cadelas com TM malignos	67
Gráfico 19 – Distribuição por porte das cadelas com TM malignos	67
Gráfico 20 - Frequência da localização da glândula mamária afectada em cadelas com TM malignos	68
Gráfico 21 – Representação do tamanho dos TM malignos em cadelas.	69
Gráfico 22 – Tipo histológico dos TM malignos em cadelas	71
Gráfico 23 – Frequência do grau histológico do TM malignos em cadelas	72
Gráfico 24 – Representação dos locais de metástases em cadelas com TM malignos ..	73
Gráfico 25 – Frequências de idades por tipo de neoplasia	75
Gráfico 26 – Frequências de classes de tamanho por tipo de neoplasia	76
Gráfico 27 – Frequências de ulceração por tipo de neoplasia	77
Gráfico 28 – Frequências de modo de crescimento por tipo de neoplasia	78
Gráfico 29 – Frequências de necrose por tipo de neoplasia	78
Gráfico 30 – Frequências de tipos de cirurgia por tipo de neoplasia.....	79
Gráfico 31 – Frequências de metastização dos linfonodos por tipo de neoplasia	80
Gráfico 32 – Frequências de sobrevida aos 12 e 24 meses por tipo de neoplasia	81
Gráfico 33 – Frequências de metástases à distância por tipo de neoplasia	82
Gráfico 34 – Média de ILDm para hiperplasias, neoplasias benignas e malignas	83
Gráfico 35 – Média de Tempo de Sobrevida para hiperplasias, neoplasias benignas e malignas.	84
Gráfico 36 – Média de Idade para hiperplasias, neoplasias benignas e malignas	85
Gráfico 37 – Média de Maior Diâmetro para hiperplasias, neoplasias benignas e malignas.	85
Gráfico 38 – Média de ILDm para as diferentes classes de idades	86
Gráfico 39 – Média de Tempo de Sobrevida para as diferentes classes de idades	86
Gráfico 40 – Média de ILDm para as diferentes classes de tamanho	87
Gráfico 41 – Média de Tempo de Sobrevida para as diferentes classes de tamanho ...	88
Gráfico 42 – Média de ILDm para os diferentes modos de crescimento	88
Gráfico 43 – Média de Tempo de Sobrevida para os diferentes modos de crescimento	89
Gráfico 44 – Média de ILDm para os diferentes graus histológicos	89

Gráfico 45 – Média de Tempo de Sobrevida para os diferentes graus histológicos 90

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Drenagem Linfática normal e neoplásica da glândula mamária na cadela (Adaptado de Sorenmo <i>et al.</i>, 2011). LN – Linfonodo.	21
Tabela 2 – Classificação histológica de TM da cadela definida pela OMS (Adaptada de Misdorp <i>et al.</i>, 1999)	26
Tabela 3 – Classificação TNM dos tumores mamários de cadelas (Adaptado de Sorenmo <i>et al.</i>, 2013).....	28
Tabela 4 – Variáveis categóricas	41
Tabela 5 – Variáveis quantitativas	42
Tabela 6 – Descrição estatística quantitativa da variável idade	45
Tabela 7 – Frequência absoluta e relativa dos diferentes tipos histológicos observados	52
Tabela 8 – Descrição estatística quantitativa da variável ILD	54
Tabela 9 – Descrição estatística quantitativa da variável Tempo de Sobrevida.....	56
Tabela 10 – Descrição estatística quantitativa da variável idade para animais com hiperplasia mamária	56
Tabela 11 – Descrição estatística quantitativa da variável Tempo de Sobrevida em animais com hiperplasias mamárias.....	58
Tabela 12 – Descrição Estatística Quantitativa da Variável Idade em Animais com tumores mamários benignos.	59
Tabela 13 – Frequência absoluta e relativa dos diferentes tipos histológicos de tumores benignos observados.	63
Tabela 14 – Descrição estatística quantitativa da variável ILD em animais com tumores mamários benignos.	64
Tabela 15 – Descrição estatística quantitativa da variável Tempo de Sobrevida em animais com tumores mamários benignos.	65
Tabela 16 – Descrição estatística quantitativa da variável idade em animais com neoplasias malignas	66
Tabela 17– Frequência absoluta e relativa dos diferentes tipos histológicos de tumores malignos	70
Tabela 18 – Descrição estatística quantitativa da variável ILD para animais com neoplasias malignas.	72

Tabela 19 – Descrição estatística quantitativa da variável Tempo de Sobrevida em cadelas com tumores mamários malignos	74
Tabela 20 – Comparação de médias de ILDm e Tempo de Sobrevida com base na presença ou ausência de ulceração.....	91
Tabela 21 – Comparação de médias de ILDm e Tempo de Sobrevida com base na presença ou ausência de necrose.....	91
Tabela 22 – Comparação de médias de ILDm e Tempo de Sobrevida com base na presença ou ausência de metástases nos gânglios.....	92

INTRODUÇÃO

Este trabalho aborda a questão da relevância das patologias oncológicas mamárias em cadelas e a sua frequência na prática clínica médica e cirúrgica. A dissertação tenta contribuir para a caracterização dos tumores mamários em cadelas (TMC), através da elaboração de um estudo retrospectivo observacional que englobou as características clínicas e anatomopatológicas destas neoplasias.

A principal razão da realização deste trabalho de investigação é avaliar a existência de factores predisponentes para o aparecimento de tumores em cadelas, assim como avaliar o prognóstico com base na análise do tempo de sobrevida e intervalo livre de doença neoplásica nas cadelas. Espera-se que a dissertação ofereça reflexões que possam ajudar todos os profissionais de Medicina Veterinária na descrição e caracterização destes tumores, demonstrando também a importância da realização de estudos prospectivos no sentido de evoluir cada vez mais na terapia de animais com neoplasias mamárias. Espera-se que o relatório interesse a médicos veterinários e investigadores na área.

A dissertação foi produzida no âmbito do curso de Medicina Veterinária.

O presente trabalho diz respeito a um estudo retrospectivo observacional das cadelas com neoplasia mamária que se apresentaram a consulta num Hospital Veterinário – entidade onde decorreu o estágio curricular – entre 2009 e 2014.

A elaboração deste estudo e suas etapas prendem-se com os seguintes objectivos:

- ❖ Determinar a prevalência racial e estado reprodutivo da população afectada;
- ❖ Determinar a localização da glândula mamária afectada e o tamanho dos tumores;
- ❖ Caracterizar os tumores como malignos ou benignos;
- ❖ Calcular a percentagem de tumores com ulceração e necrose;
- ❖ Determinar o tipo histológico;
- ❖ Conhecer a técnica cirúrgica utilizada;
- ❖ Calcular a percentagem de linfonodos regionais excisionados;
- ❖ Determinar a presença de metástases nos linfonodos regionais e à distância;
- ❖ Determinar os locais mais comuns de metastização;
- ❖ Calcular percentagem de recidivas;
- ❖ Determinar o grau histológico;
- ❖ Determinar a sobrevida aos 12 e 24 meses;

- ❖ Verificar o tempo de sobrevivência e intervalo livre de doença neoplásica.

Na elaboração desta dissertação recorreremos à utilização de diferentes instrumentos de análise: observação, para análise dos processos clínicos; pesquisa documental, como suporte à clarificação de conceitos e dos diferentes estudos existentes sobre a temática; análise estatística dos dados recolhidos.

A dissertação aqui apresentada estrutura-se em 2 capítulos fundamentais que mostram sequencialmente o processo de investigação desenvolvido.

O primeiro capítulo apresenta os referenciais teóricos utilizados na concepção e elaboração do estudo presente neste trabalho. Diz respeito à revisão bibliográfica relativa às neoplasias mamárias em cadelas, tendo em conta os seguintes indicadores - Epidemiologia, Etiologia, Fisiopatologia, Apresentação Clínica, Diagnóstico, Metástases, Diagnóstico Diferencial, Tipos Histológicos/Classificação, Estadiamento Clínico, Tratamento e Prognóstico. Este capítulo ajuda a compreender o modo como procuramos perceber e analisar com alguma coerência a pequena investigação aqui apresentada.

No segundo e último capítulo apresentamos a investigação realizada, que corresponde a um pequeno estudo elaborado durante o período de estágio. Numa primeira fase procedemos à contextualização e definição do problema/tema em estudo e apresentamos os objectivos da pesquisa. Na segunda fase deste capítulo constam os resultados da investigação realizada, onde se inclui a análise de todos os dados clínicos recolhidos e abrange os materiais, métodos, resultados e discussão.

Por fim apresentamos as conclusões e sugestões que retiramos do pequeno estudo realizado.

Esta dissertação está escrita de acordo com o antigo acordo ortográfico e a norma *American Psychological Association* (APA) foi a adoptada para as citações e apresentação da bibliografia.

1. CAPÍTULO I – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Este capítulo apresenta os referenciais teóricos utilizados na concepção e elaboração do estudo presente neste trabalho. Diz respeito à revisão bibliográfica relativa às neoplasias mamárias em cadelas, tendo em conta os seguintes indicadores - Epidemiologia, Etiologia, Fisiopatologia, Apresentação Clínica, Diagnóstico, Metástases, Diagnóstico Diferencial, Tipos Histológicos/Classificação, Estadiamento Clínico, Tratamento e Prognóstico. Este capítulo ajuda a compreender o modo como procuramos perceber e analisar com alguma coerência a pequena investigação aqui apresentada.

NEOPLASIAS MAMÁRIAS EM CADELAS

1.1.Epidemiologia

1.1.1. Incidência

Segundo Sangha *et al.* (2011), as neoplasias mais frequentes na espécie canina são as da pele e em seguida as da mama. No entanto, as neoplasias da mama são mais frequentes na cadela, com uma representação de cerca de 52% dos processos tumorais, sendo que uma grande parte corresponde a tumores malignos (Andrade *et al.*, 2010; Queiroga *et al.*, 2010). Variando consoante os autores, a percentagem de tumores malignos nas cadelas pode variar de 36 a 91,4 % (De Oliveira *et al.*, 2003). Contudo, cerca de 60 a 70% das lesões mamárias em cadelas são benignas (Misdorp, 2002). Em comparação com os humanos a taxa de incidência de tumores na cadela é cerca de 3 vezes superior (Misdorp, 2002).

As neoplasias mamárias em cadelas ocorrem com maior frequência quando são sujeitas à administração de anovulatórios e na maioria dos casos quando são inteiras (Dorn *et al.*, 1968; Misdorp, 2002). No entanto, outros estudos referem que as cadelas inteiras apresentam um risco aproximadamente de 25% de desenvolverem neoplasia mamária (Rutteman e Kirpensteijn, 2003). O risco de desenvolvimento de tumores mamários em cadelas ovariectomizadas antes do primeiro cio é de 0,05%,

aumentando para 8% se for esterilizada depois do primeiro cio e para 26% depois do segundo cio (Schneider *et al.*, 1969).

No caso dos machos, é considerada uma neoplasia rara, sendo geralmente inferior a 1% (Dorn, 1968; Bears *et al.*, 2012) e pode estar associada a alterações hormonais, como o sertolinoma (Misdorp, 2002). De acordo com um estudo realizado por Bears *et al.* (2012), não foi clara a associação entre o desenvolvimento de tumores mamários e a presença de doença testicular. Todos os tumores foram descritos como benignos, o que vem contrariar outros autores, tais como, Jabara (1969), que refere ser frequente o aparecimento de tumores mamários malignos nos machos.

1.1.2. Idade

Segundo Sorenmo *et al.*, (2013), o aparecimento de neoplasias mamárias tem vindo a aumentar à medida que a idade vai avançando. As cadelas com idade entre os 6-12 anos são consideradas como a população de risco (Schneider, 1970; Egenvall *et al.*, 2005; Carolyn, 2009).

Alguns autores afirmam que o aparecimento de tumores mamários é raro em cadelas com menos de 4 anos, apresentando uma maior ocorrência entre os 10 e os 11 anos (Rutteman e Kirpensteijn, 2003; Lana *et al.*, 2007; Henry, 2010). Sabe-se ainda que os tumores benignos surgem mais frequentemente por volta dos 7-9 anos enquanto que os malignos ocorrem mais entre os 9 e os 11 anos (Benjamin *et al.*, 1999; Sorenmo *et al.*, 2009).

1.1.3. Raça

Relativamente à predisposição racial, não tem sido possível estabelecer algo consensual (Sorenmo *et al.*, 2013), mas segundo Peleteiro (1994), existe uma maior incidência no Poodle, Spaniel Inglês, Setter Inglês, Pointer, Cocker Spaniel, Fox Terrier e Terrier de Boston. Hedlund (2008), também refere uma grande incidência em Samoiados, Pastor dos Pirinéus, Labrador Retriever e Dachshund.

Alguns estudos referem que a raça Boxer parece ter menor susceptibilidade para o aparecimento de neoplasias mamárias, podendo surgir numa fase mais juvenil (Brodey *et al.*, 1983; Peleteiro, 1994). Num estudo efectuado a 320 cadelas com

neoplasia mamária realizada na área de Lisboa, verificou-se que as raças onde surgiram mais tumores mamários foram: Caniches, Cockers e Yorkshire Terrier (Costa, 2011).

1.1.4. Localização

Os tumores mamários podem surgir de uma forma isolada ou múltipla. As glândulas mamárias caudais têm sido descritas como as zonas que são mais afectadas por neoplasias em relação às craniais (Misdorp, 2002). Segundo Lana *et al.*, (2009), 65 a 70% das lesões localizam-se nas mamas abdominais caudais e inguinais, possivelmente por estas possuírem uma maior quantidade de parênquima mamário (Sorenmo *et al.*, 2013). Pode acontecer estar mais do que uma glândula mamária afectada ou mesmo a cadeia mamária inteira do mesmo lado (Peleteiro, 1994).

1.2. Etiologia

Não existem factores de risco claros e consensuais para o desenvolvimento de TMC. De entre os factores de riscos debatidos, podemos dividi-los em factores endócrinos, genéticos e uma terceira categoria que inclui variáveis como alimentação e estilo de vida.

1.2.1. Factores Endócrinos

Os TMC são hormono-dependentes. Tanto os tumores benignos como malignos possuem receptores de estrogénio e progesterona. A exposição a estas hormonas é um factor de risco de desenvolvimento de TMC (Pérez-Alenza *et al.*, 2000).

Estas hormonas induzem a hipertrofia do parênquima mamário, que é bastante perceptível após o estro (Brearley, 1989; Moulton, 1990).

A maior incidência tumoral nas glândulas mamárias mais caudais está correlacionada com o maior volume e maior secreção destas durante o período de lactação (Peleteiro, 1994; O'Keefe, 1997; Lana *et al.*, 2009; Santos *et al.*, 2010). Nas cadelas, aproximadamente 40% de todos os tumores mamários localizam-se nas glândulas inguinais e aparecem pouco tempo depois do estro (Saba *et al.*, 2007).

A pseudogestação, gestação e parto precoce foram debatidas como possíveis factores predisponentes, mas não se conseguiu estabelecer uma associação com um maior risco de desenvolvimento de TMC (Schneider, 1970; Rutteman *et al.*, 1990; Veronesi *et al.*, 2003; Sleenckx *et al.*, 2011).

A prática de ovariectomia foi, no entanto, estabelecida como tendo efeito protector no aparecimento destes tumores até aos 2 anos e meio de idade (Schneider, 1969; Taylor *et al.*, 1976; Benjamin *et al.*, 1999; Sorensen, 2003). Se a cadela for esterilizada antes do primeiro estro, o risco de desenvolvimento de TMC é inferior a 1%; entre o 2º e 3º estros o risco sobe para 8%; após o 3º estro o risco sobe para 26% (Schneider *et al.*, 1969; Brodey *et al.*, 1983).

A administração exógena de derivados da progesterona (proligesterona) ou combinações de estrogénios e progestinas (acetato de medroxiprogesterona) para prevenção do estro foi associada a um maior risco de desenvolvimento de TMC (Rutteman, 1992; Stovring *et al.*, 1997).

Pensa-se que as hormonas esteróides sexuais tenham o seu efeito principal em células-alvo em estadios iniciais de carcinogénese mamária em cães, suportado pela falta de protecção conferida pela esterilização passada o segundo cio e pela presença de receptores de estrogénio e progesterona em maior quantidade em tecido normal mamário e lesões benignas, comparando com lesões malignas ou metastáticas (Monson *et al.*, 1977; MacEwen *et al.*, 1982; Elling *et al.*, 1983; Rutteman *et al.*, 1988; Sartin *et al.*, 1992; Donnay *et al.*, 1995).

Desde o início dos anos 1990 que se observou que o excesso da hormona de crescimento (GH) induzida pela progestina era produzida na glândula mamária. Nesta, a GH pode actuar de forma parácrina/autócrina, afectando alterações epiteliais cíclicas e, possivelmente, a carcinogénese. Investigações no sentido de determinar o mecanismo da expressão de GH induzida pela progestina levaram à clonagem e localização celular dos receptores de progesterona (Mol *et al.*, 2000; Lantinga-van Leeuwen *et al.*, 2000).

Os investigadores concluíram que dentro da mesma célula da glândula mamária, os receptores de progesterona podem transactivar a expressão e função de GH como um pré-requisito de factor de transcrição. No entanto, esta regulação pode perder-se quando existe transformação maligna. A expressão de GH mamária foi observada também em humanos, sugerindo que a avaliação de relação entre esta hormona e a carcinogénese pode ter implicações para ambas as espécies (van Garderen *et al.*, 1997; Mol *et al.*, 2000).

1.2.2. Factores Genéticos

Factores genéticos estão também envolvidos na ocorrência de TMC. Os genes BRCA-1 e BRCA-2, dos quais adquiriram mutações conferem um risco de 56-84% de desenvolvimento de TMC durante a vida (King *et al.*, 2003; Eisen *et al.*, 2005; Rivera *et al.*, 2009; Matos & Santos., 2015).

Apesar de não estarem directamente associados ao risco de TMC, animais portadores de polimorfismo do alelo variante COMT G482A têm três vezes mais predisposição de desenvolverem TMC após os 9 anos de idade quando comparados com não portadores (Dias Pereira *et al.*, 2008).

1.2.3. Outros Factores

O excesso de peso está positivamente correlacionado com maior risco de desenvolvimento de displasias ou TMC (Stoffer *et al.*, 1989; Sonnenschein *et al.*, 1991; Pérez-Alenza *et al.*, 1998). Uma dieta caseira em oposição a ração comercial e com maior teor de carne vermelha e menor de carnes brancas também parece predispor a um maior risco (Pérez-Alenza *et al.*, 1998).

Não se observaram diferenças geográficas significativas na incidência de TMC (MacVean *et al.*, 1978; Ferguson, 1985; Sorenmo, 2003).

Foi observado que fêmeas com lesões TMC pré-malignas correm maior risco de desenvolvimento de lesões malignas mais tarde (Antuofermo *et al.*, 2007; Mouser *et al.*, 2010).

Nenhum outro factor de risco estudado foi estabelecido até agora como predisponente na ocorrência de TMC.

1.3. **Fisiopatologia**

A glândula mamária é uma glândula apócrina considerada uma glândula sudorípara modificada encontrada apenas em mamíferos. É composta por componentes mesenquimatosos e epiteliais derivados da ectoderme e mesoderme embrionárias, respectivamente. A unidade secretora da glândula mamária é o ácino, sendo este constituído por uma camada interna de células epiteliais cúbicas secretoras e uma

camada externa de células mioepiteliais. A célula epitelial secretora é polarizada com o retículo endoplasmático na base, o núcleo perto do centro, gotículas lipídicas e micelas proteicas no citoplasma apical. As gotículas lipídicas e as micelas proteicas são secretadas apicalmente para o lúmen. As células basais/mioepiteliais localizam-se entre as células secretoras e a membrana basal que as recobre continuamente. A membrana basal é maioritariamente composta por colagénio de tipo IV, laminina, nidogénio e o proteoglicano sulfato de heparina. As células epiteliais luminais e mioepiteliais normais secretam constituintes da membrana basal, particularmente as cadeias $\alpha 3$ e $\alpha 5$ da laminina 1, mas apenas as células mioepiteliais depositam cadeias $\alpha 1$ de laminina (Sorenmo *et al.*, 2011).

Os vários ácinos abrem para um espaço colector comum maior, o ácino colector. Estes drenam para ductos intralobulares, depois para ductos interlobulares que originam ductos lactíferos e, por fim, para o seio lactífero. Os ductos mais pequenos são constituídos na porção inicial por um epitélio cúbico simples e na porção terminal por células mioepiteliais.

Os ductos maiores e os seios são constituídos por um epitélio cúbico estratificado colunar. Os seios lactíferos encontram-se em continuidade com o seio do teto que, por sua vez, abre na superfície do teto via ducto papilar. O ducto papilar é composto por um epitélio estratificado escamoso queratinizado. As fibras de músculo liso encontram-se associadas aos ductos lactíferos e ductos maiores. O teto ou mamilo são as aberturas terminais dos ductos das unidades secretoras (Banks, 1993; Junqueira & Carneiro, 2008).

Na cadela, cada mamilo tem entre 7 a 16 aberturas ductais, sendo que cada um desses ductos poderá dar origem a um lobo independente e funcional no seio da glândula mamária adulta (McGready *et al.*, 2006; Sorenmo *et al.*, 2011).

Os componentes epiteliais da glândula mamária são suportados, divididos e subdivididos em lobos e lóbulos pelo estroma mesenquimatoso (Soremno *et al.*, 2011). Cada glândula é constituída por 15 a 25 lóbulos de glândulas túbulo-alveolares compostas (Junqueira & Carneiro, 2008). Os seus principais componentes são o tecido conjuntivo e adiposo, havendo ainda presença de feixes neurovasculares e vasos linfáticos abundantes. Ainda no estroma podem estar presentes histiócitos, mastócitos e células linfoides. Os plasmócitos secretam IgA dimérica para o leite.

É de salientar que a constituição do estroma de tecido conjuntivo fibroso intralobular e interlobular é diferente, pois este último apresenta menos matriz

extracelular e fibras de colagénio maiores (Soremno *et al.*, 2011). A inervação neuronal da glândula mamária da cadela é principalmente peptidérgica, globalmente escassa e transmitida com a vasculatura. Parece estar relacionada com o controlo do fluxo sanguíneo e da ejeção de leite (Pinho *et al.*, 2007). O tecido adiposo e mamário é mais abundante nas glândulas mamárias abdominais e inguinais do que nas torácicas. No entanto, a totalidade de tecidos varia em todas as glândulas e depende principalmente da puberdade, fase do ciclo éstrico, lactação e involução (Santos *et al.*, 2010).

As glândulas mamárias estão sob influência fisiológica de múltiplas hormonas originárias da hipófise anterior (prolactina, gonadotropinas) e posterior (ocitocina), gónadas (estrogénios e progestagénios), glândulas adrenais, entre outras.

As células mioepiteliais formam uma rede em redor dos ácinos. A sua contracção força a progressão do leite dos ácinos secretores para os ductos. Este processo é dependente da libertação de ocitocina da hipófise posterior.

Após o período de lactação ou quando há paragem abrupta de amamentação, a glândula mamária entra em involução e o leite acumulado é fagocitado acabando por morrer muitas células epiteliais. Após a involução, os poucos ácinos existentes estão revestidos por células epiteliais cúbicas não secretoras e as células mioepiteliais tornam-se bastante proeminentes ocorrendo ainda um aumento na quantidade de tecido conjuntivo e adiposo do estroma (Orfanou *et al.*, 2010).

Existe uma interconexão fisiológica próxima entre as células epiteliais e o estroma da glândula mamária que tem início na embriogénese e que se altera ao longo da vida, particularmente de acordo com a localização e elementos específicos do microambiente presentes a dada altura, como nos ciclos éstricos repetidos. Durante estes, os progestagénios, por exemplo, desempenham um papel na hiperplasia epitelial e mioepitelial, induzindo o desenvolvimento lóbulo-acinar, enquanto que o estrogénio estimula o crescimento ductal. Múltiplas outras moléculas desempenham papéis cruciais na interacção estroma-epitélio na glândula mamária normal (Soremno *et al.*, 2011).

As cadelas têm em média cinco pares de glândulas mamárias tendo a seguinte designação - do sentido cranial para caudal - : dois pares torácicos (cranial e caudal), dois pares abdominais (cranial e caudal) e um par inguinal (Barone, 1976; König, 2002). No entanto, para Raharion e Sautet (2006), esta denominação é a seguinte: primeira torácica (T1), segunda torácica (T2), primeira abdominal (A1), segunda abdominal (A2) e inguinal (I). Existem, no entanto, variações individuais que podem levar à existência de glândulas em número inferior ao normal, situação rara e que tende a afectar

principalmente o primeiro par abdominal (Baron, 1976), ou a existência de glândulas supranumerárias, mais frequentemente nas regiões torácica e abdominal (Getty, 1981).

Segundo Patsikas *et al.* (1996), a drenagem linfática das glândulas mamárias é feita para os linfonodos ipsilaterais, não existindo evidências que possa ocorrer drenagem para a glândula ou linfonodos contralaterais. As glândulas mamárias torácicas (T1 e T2) drenam para os linfonodos axilares; as glândulas mamárias abdominais craniais (A1) drenam simultaneamente para os linfonodos axilares e para os inguinais superficiais; as glândulas abdominais caudais (A2) e inguinais drenam para os linfonodos inguinais superficiais (Peleteiro, 1994; König, 2002). Na figura 1 está representado em forma de esquema o fluxo acima descrito, sendo também um esquema importante na identificação de metástases tumorais (König, 2002).

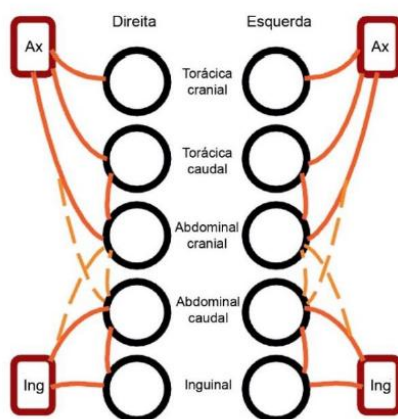


Figura 1 – Fluxo linfático das glândulas mamárias da cadela (Adaptado de Moore & Frimberger, 2010). Ax – Linfonodo axilar acessório; Ing – Linfonodo inguinal superficial.

Em casos de neoplasias, a drenagem pode sofrer alterações (Sorenmo *et al.*, 2011) (Tabela 1), e podem surgir metástases por via retrógrada através do plexo linfático no tecido subcutâneo na parte interna da coxa e para os linfonodos poplíteos (Sorenmo, *et al.*, 2011).

Tabela 1 - Drenagem Linfática normal e neoplásica da glândula mamária na cadela (Adaptado de Sorenmo *et al.*, 2011). LN – Linfonodo.

Glândula mamária	Drenagem Linfática Normal	Drenagem Linfática Neoplásica
M1 Torácica Cranial	LN axilar	LN axilar e esternal
M2 Torácica Caudal	LN axilar	LN axilar e esternal
M3 Abdominal Cranial	LN axilar e inguinal superficial	LN axilar, inguinal superficial e ilíaco medial
M4 Abdominal Caudal	LN inguinal superficial	LN inguinal superficial e axilar
M5 Inguinal	LN inguinal superficial	LN inguinal superficial, poplíteo

A organização estrutural das glândulas mamárias na cadela altera-se consoante o desenvolvimento do organismo na passagem da fase pré-púbere à fase púbere. Factores como o ciclo éstrico, lactação e gestação (Banks, 1993; Peleteiro, 1994; Junqueira & Carneiro, 2008) são também responsáveis por alterações ao nível das glândulas mamárias na cadela adulta.

1.4.Apresentação Clínica

Os tumores mamários podem manifestar-se pelo aparecimento de um ou vários nódulos (Misdorp, 2002; Sorenmo *et al.*, 2010), podem atingir dimensões variáveis (Peleteiro, 1994) e com alguma frequência ocorrem em mais do que uma glândula mamária (Peleteiro, 1994). Surgem mais frequentemente nas glândulas mamárias abdominais e inguinais devido à presença de maior quantidade de parênquima mamário (Brodey *et al.*, 1983; Lana *et al.*, 2007; Ežerskyte *et al.*, 2011; Sorenmo *et al.*, 2013).

Ao exame clínico estes nódulos são relativamente fáceis de detectar com um exame físico cuidadoso da cadela. Os achados clínicos específicos dependem do comportamento biológico do tumor e da fase em que chega ao veterinário. Os tumores

podem ser móveis ou fixos podendo adquirir um extenso envolvimento do tecido cutâneo e/ou muscular (Peleteiro, 1994; Sorenmo *et al.*, 2011; Sorenmo *et al.*, 2013).

O crescimento pode ser lento, rápido ou até muito rápido podendo estar associado ao período após o estro. A influência da progesterona tem sido apontada como um dos factores principais para o crescimento rápido com maior ocorrência nos tumores quísticos. Segundo Peleteiro (1994), a velocidade de crescimento é um dos parâmetros importantes a ter atenção na avaliação das neoplasias mamárias e que nos pode dar informação de uma possível malignidade.

Alguns autores apontam como sinais clínicos de malignidade a ter em conta, o crescimento rápido e invasivo, não delimitado, aderência à pele ou aos tecidos subjacentes, a ulceração, a inflamação, o edema e o aumento dos linfonodos regionais (Rutteman e Kirpensteijn, 2003; Lana *et al.*, 2007; Henry, 2010), apesar da presença de um ou mais dos sinais mencionados estar associado a um maior risco de malignidade, no entanto, a sua ausência não é indicativo de tumor benigno (Rutteman e Kirpensteijn, 2003).

1.5.Diagnóstico

O desconforto e/ou dor não são sintomas característicos do TMC e do TMC maligno por norma são mais assintomaticos. Geralmente o TMC é detectado pela primeira vez por proprietários ou pelos clínicos durante o *check-up* de rotina e grande parte das cadelas parecem saudáveis no momento da avaliação (Sorenmo, 2003; Chang *et al.*, 2009).

A abordagem geral para a avaliação de TMC inclui anamnese, exame físico, exame radiográfico do tórax em várias projecções nomeadamente latero-lateral direito e esquerdo e ventro-dorsal, ecografia abdominal assim como perfis hematológicos e bioquímicos. Os dados da anamnese importantes e que não devem ser descurados são: idade; estado reprodutivo; idade da ovariectomia se tiver sido feita a OVH; ciclos reprodutivos; lactação; terapias à base de progestagenios; registos de casos de neoplasias mamárias nos seus progenitores; momento do início e progressão da lesão; manifestação de prurido e secreções. Em fêmeas inteiras e mais velhas que foram submetidas a vários ciclos de cio ou que tenham sido administrados progestagénios deve-se ter especial atenção pois são consideradas um grupo de risco (Misdorp, 2002; Sorenmo, 2003).

Durante o exame físico, o exame minucioso de ambas as cadeias e de todas as glândulas mamárias e linfonodos regionais permite detectar nódulos com diâmetro superior a 0,5 centímetros (Peleteiro, 1994; Morris & Dobson, 2001; Queiroga & Lopes, 2002).

A citologia realizada através da punção aspirativa de agulha fina (PAAF) pode auxiliar na diferenciação de outras causas de nódulos mamários além das neoplasias mamárias e na identificação de tumores da glândula mamária não-derivados. Os exames hematológicos e bioquímicos, embora não apresentem alterações específicas no TMC, são importantes para identificação de doenças concomitantes geriátricas; síndromes paraneoplásicas; distúrbios na coagulação comuns em estados avançados desta doença e permitem ainda avaliar o risco anestésico antes da cirurgia (Fossum & Hedlund, 1997; Sorenmo *et al.*, 2013).

Os exames imagiológicos são fundamentais para avaliar a presença de metástases à distância e incluem radiografias tórax em 3 projecções; ecografia abdominal, tomografia axial computadorizada (TAC) e/ou Ressonância Magnética (RM) (Sorenmo, 2003).

O diagnóstico definitivo é realizado através da análise histopatológica, de forma a obter informação sobre o tipo de tumor, tipo de crescimento (expansivo ou infiltrativo), confirmação da excisão completa e das margens de segurança da neoplasia (Rutteman e Kirpensteijn, 2003), permitindo também avaliar a presença de necrose tumoral e a avaliação do grau de malignidade do tumor (Queiroga & Lopes, 2002).

1.6. Metástases

Os tumores malignos são constituídos por núcleo grande, células anaplásicas com elevada taxa mitótica, pleomorfismo que frequentemente invadem a membrana basal e metastizam (Thomson, 1990; Carlton & McGavin, 1998).

O desenvolvimento de metástases é um processo complexo e envolve vários passos (Chambers *et al.*, 2002). Metástase é considerada uma “nova lesão tumoral” que se dissemina a partir de um local onde houve um crescimento tumoral primário para um órgão-alvo distante. É considerada como a principal causa de morbidade e mortalidade relacionada ao tumor em cadelas com TMC maligno. De um modo geral, as metástases do TMC ocorrem por via dos vasos linfáticos ou através dos vasos sanguíneos, sendo que a mais frequentemente observada é a via linfática, uma vez que a drenagem linfática

das glândulas mamárias é feita para os linfonodos axilares, inguinais e por vezes para os pré-escapulares (Misdorp, 2002; Hedlund, 2007).

A metastização dos carcinomas mamários, pode afectar não só outras glândulas mamárias mas também outros órgãos, tais como, os linfonodos regionais e os pulmões que apresentam uma frequência mais elevada, apesar de outros órgãos nomeadamente, os rins, fígado, baço, pele, osso e cérebro também serem relatados como afectados (Peleteiro, 1994; Sorensen *et al.* 2013). No entanto, os tumores mamários sarcomatosos geralmente metastizam por via sanguínea implicando assim metastização em vários órgãos à distância sem que os linfonodos regionais sejam metastizados (Peleteiro, 1994).

Sorensen (2003), refere que aproximadamente 75% dos sarcomas e cerca de 30% dos carcinomas dão origem a metástases.

1.7. Diagnósticos Diferenciais

Nódulos mamários podem ser classificados como benignos ou malignos. Alguns diagnósticos diferenciais de nódulos mamários são: TM malignos; TM benignos; tumores cutâneos e subcutâneos; mastites; quistos; hiperplasias e abscessos (Misdorp *et al.*, 1999; Hedlund, 2007).

A dor não é uma característica de TMC, podendo ocorrer num processo inflamatório como um diagnóstico alternativo. Pode recorrer-se à citologia através da punção aspirativa de agulha fina (PAAF) em lesões sólidas e não quísticas (Rutteman & Kirpensteijn, 2003), mas o diagnóstico definitivo de TMC tem como método de eleição a avaliação histopatológica.

1.8. Tipos Histológicos e Classificação

O diagnóstico histopatológico é fundamental para a avaliação da lesão suspeita de ser um tumor mamário (Peleteiro, 1994).

Segundo Hampe & Misdorp (1974), a “Classificação Histológica Internacional de Tumores dos Animais de Companhia” foi publicada pela primeira vez em 1974 pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Esta classificação tinha por base 3 artigos publicados anteriormente por Misdorp e os seus colaboradores nos quais estavam incluídos os tumores e as displasias da glândula mamária. A classificação dos tumores malignos em cadelas durante anos tinha por base a histopatologia (morfologia descritiva), a origem morfológica e o prognóstico (Goldschmidt *et al.*, 2011). Segundo

Misdorp *et al.*, (1999), em 1999 foi apresentada uma nova classificação que resumidamente era uma revisão da classificação original.

De forma a classificar as lesões de TMC, têm sido utilizados diferentes sistemas com vista a prever o comportamento clínico. A importância da classificação de tumores mamários em relação aos animais domésticos é sublinhada pela OMS devido à sua frequência. No entanto, a classificação histológica do TMC utilizada em medicina veterinária não é completamente uniforme e carece de base molecular para efectuar uma melhor avaliação de prognóstico e tratamento (Misdorp, 1999).

A classificação histológica de TM utilizada na cadela está representada na tabela 2, onde se encontram divididos os TM consoante o seu prognóstico (Misdorp *et al.*, 1999; Rutteman e Kirpensteijn, 2003).

Tabela 2 – Classificação histológica de TM da cadela definida pela OMS (Adaptada de Misdorp *et al.*, 1999)

Tumores Malignos	Carcinoma não infiltrativo (<i>in situ</i>)
	Carcinoma complexo
	Carcinoma Simples
	Carcinoma Túbulo-papilífero
	Carcinoma Sólido
	Carcinoma Anaplásico
	Carcinomas de Tipos Especiais
	Carcinoma de Células Fusiformes
	Carcinoma de Células Escamosas
	Carcinoma Mucinoso
	Carcinoma Rico em Lípidos
	Sarcoma
	Fibrosarcoma
	Osteosarcoma
	Outros sarcomas
	Carcinosarcoma
	Carcinoma ou Sarcoma em tumores benignos
Tumores Benignos	Adenoma
	Adenoma Simples
	Adenoma Complexo
	Adenoma Basalóide
	Fibroadenoma
	Fibroadenoma de alta-celularidade
	Fibroadenoma de baixa-celularidade
	Tumor Benigno Ductal
	Papiloma Ductal
Hiperplasias / Displasias	Hiperplasia Ductal
	Hiperplasia Lobular
	Hiperplasia Epitelial
	Adenose
	Quistos
	Ectásia Ductal
	Fibrose Focal (Fibroesclerose)
	Ginecomastia

Segundo Hellmén *et al.* (2000), cerca de 40 a 45% dos TM malignos são carcinomas, sendo os mais frequentes os carcinomas simples. Estes carcinomas

encontram-se divididos em três tipos, sendo eles do tipo tubulopapilares, sólidos e anaplásicos estando assim ordenados por ordem crescente de malignidade (Morris e Dobson, 2001; Misdorp, 2002; Goldschmidt *et al.*, 2011).

A atribuição do grau histológico de malignidade em carcinomas tem sido baseada no método de Nottingham. Este método tem por base a pontuação obtida através de três critérios avaliados, nomeadamente, a formação de túbulos, o índice mitótico e o pleomorfismo nuclear, com vista a atribuição de um grau de um a três, sendo o grau I (TM bem diferenciado), grau II (TM moderadamente diferenciado) e o grau III (pouco diferenciado) (Elston e Ellis, 1998).

1.9. Estadiamento Clínico

Além da classificação histológica, a Organização Mundial de Saúde (OMS) sugere também um sistema TNM (Tumor, Linfonodo e Metástase) para estabelecer uma classificação das neoplasias mamárias (Peleteiro; 1994; Sorenmo *et al.*, 2013). Este sistema TNM foi criado por Owen em 1980, com base na avaliação da dimensão do tumor primário (T), da presença ou ausência de metastização nos linfonodos regionais homolaterais (axilares e inguinais) (N) e da presença ou ausência de metastização à distância (pulmões, fígado ou linfonodos esternais e sublobares) (M) (Queiroga & Lopes, 2002). Este sistema apenas é aplicado a tumores epiteliais (excluindo o carcinoma inflamatório) e em casos em que existam tumores múltiplos a classificação da neoplasia deve ser feita a cada tumor individualmente (Peleteiro, 1994; Sorenmo *et al.*, 2013).

Segundo Sorenmo *et al.*, (2013), grande parte dos oncologistas tem como referencia a versão modificada do sistema criado por Owen que permite atribuir uma classificação da evolução da doença em 5 estadios (tabela 3).

Tabela 3 – Classificação TNM dos tumores mamários de cadelas (Adaptado de Sorenmo *et al.*, 2013).

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

O T1 corresponde a um tumor que tenha até 3 cm de diâmetro máximo e com envolvimento cutâneo mínimo. O T2 corresponde a um tumor com dimensões entre 3 e 5 cm e com envolvimento cutâneo mínimo enquanto que o T3 corresponde a tumores com dimensões superiores a 5 cm (Sorenmo *et al.*, 2013).

Em relação aos linfonodos regionais (N) o N0 corresponde ao não envolvimento evidente dos linfonodos regionais e o N1 quando existe envolvimento dos linfonodos regionais. No que diz respeito à metastização à distância (M), onde o M0 significa que não foram detectadas metástases à distância e o M1 corresponde à existência de metástases. Este sistema de estadiamento TNM foi elaborado para ser mais simples a determinação do prognóstico e planejar o tratamento das cadelas com tumores mamários (Rutteman & Kirpensteijn, 2003; Henry, 2010).

1.10. Tratamento

1.10.1 Cirurgia

A cirurgia é o tratamento de eleição para tumores das glândulas mamárias em cadelas, excepto quando se trata de carcinomas inflamatórios ou metástases à distância. O tipo de cirurgia depende da extensão da lesão (Misdorp, 2002; Lana *et al.*, 2009).

A remoção cirúrgica permite o diagnóstico histopatológico e pode ser curativa, melhorar a qualidade de vida do animal e deve ser realizada o mais cedo possível (Fossum *et al.*, 2007). O critério da técnica cirúrgica para a remoção do tumor e quantidade de tecido mamário depende do tamanho da massa, localização, consistência, estado do paciente e das preferências do cirurgião (Misdorp, 2002; Fossum *et al.*, 2007; Lana *et al.*, 2009) e nos casos em que os animais apresentem várias massas em ambas as cadeias mamárias, pode ser realizada um conjunto de diferentes técnicas (Misdorp, 2002; Macphail, 2013).

Todos os tumores devem ser excisados, pois cada massa pode ser um tumor diferente. Caso não seja possível a remoção completa com apenas um procedimento cirúrgico, deve ser planeado um segundo procedimento cirúrgico nas 3 a 4 semanas seguintes de maneira a possibilitar uma correcta cicatrização e recuperação da elasticidade da pele. A ovariohisterectomia (OVH) pode ser efectuada no momento da extração do tumor. Quando a OVH é associada a este procedimento cirúrgico deve ser realizada antes da mastectomia de maneira a evitar a entrada de células tumorais para a cavidade abdominal (Fossum, *et al.*, 2007; Lana *et al.*, 2009; Macphail, 2013).

Segundo Macphail (2013), embora ainda não esteja completamente clarificado o efeito da OVH na prevenção de novos tumores mamários, sabe-se que elimina a possibilidade de ocorrer doenças uterinas (por exemplo piometras) e elimina a influência hormonal nos tumores existentes.

Com base (Macphail, 2013) e Fossum *et al.* (2007), existe uma variedade de técnicas cirúrgicas que podem ser efectuadas para proceder ao tratamento cirúrgico dos tumores mamários nas cadelas:

- Nodulectomia ou Mastectomia Parcial: excisão de uma massa inferior a 5 mm e com uma margem circundante de tecido mamário normal superior ou igual a 1

cm. Utiliza-se quando a massa é pequena, encapsulada, não invasiva e se encontra à periferia da glândula.

- Mastectomia Simples: excisão de uma glândula mamária completa. Realiza-se quando o tumor se localiza na região central da glândula ou numa grande parte dela.

- Mastectomia Regional: excisão das glândulas mamárias afectadas e das adjacentes. É utilizada quando estão presentes múltiplos tumores nas glândulas adjacentes da mesma cadeia ou quando a massa se encontra entre duas glândulas.

- Mastectomia Radical Unilateral: remoção completa da cadeia mamária, realizada quando existem vários tumores ao longo de toda a cadeia mamária. Pode ser menos traumática do que realizar várias nodulectomias ou mastectomias simples.

- Mastectomia Radical Bilateral: pode ser realizado quando estão presentes várias massas em ambas as cadeias. No entanto, devido ao facto de ser um procedimento muito radical e agressivo não é aconselhável. É preferível a realização por etapas duas mastectomias unilaterais.

A sobrevivência da cadela não é influenciada pela técnica cirúrgica utilizada a menos que se realiza uma excisão incompleta do tumor (Fossum *et al.*, 2007; Macphail, 2013).

Segundo Lana *et al.* (2009), os linfonodos axilares raramente são afectados por células cancerígenas e devem ser removidos só se existirem alterações de tamanho ou se houver confirmação de células tumorais. Em relação aos linfonodos inguinais devem ser sempre removidos quando se extirpa a glândula mamária inguinal, quando estiver hipertrofiado ou quando exista confirmação da presença de células tumorais.

As complicações pós-operatórias que podem surgir são: dor, inflamação, hemorragias, formação de seroma, infecção, necrose isquémica, autotraumatismo, deiscências, edema dos membros posteriores e recidivas tumorais (Fossum *et al.*, 2007).

1.10.2 Quimioterapia

A quimioterapia é indicada no tratamento de doença sistêmica ou metastática. Deve ser utilizada nas neoplasias mamárias como uma terapia adjuvante associada à cirurgia (Cirillo, 2008).

Embora a quimioterapia adjuvante muitas vezes é o tratamento padrão para o tumor de mama em humanos, existe pouca informação sobre a sua eficácia nos tumores mamários em cadelas (Lana *et al.*, 2009).

Os quimioterápicos mais utilizados em tumores mamários são a Doxorrubicina, Ciclofosfamida e o 5-Fluorouracil (Sorenmo, 2003; Cirillo, 2008). A Doxorrubicina é dos quimioterápicos mais eficazes, é um antibiótico antitumoral utilizada na dose 30mg/m^2 , administrada somente por via intravenosa por ser um agente vesicante. O principal efeito colateral é apresentar toxicidade cardíaca em cães a partir de uma dose de 180 mg/m^2 (Cirillo, 2008).

A Ciclofosfamida é um agente alquilante, utilizado numa dose de cerca de 50 a 250 mg/m^2 e pode ser administrada por via intravenosa ou por via oral tendo como efeito colateral mielossupressão, cistite hemorrágica estéril que é provocada após a formação de um metabolito originado da metabolização hepática (Cirillo, 2008).

O 5-Fluorouracil é considerado um antimetabólito utilizado na dose de 150 mg/m^2 e administrado por via intravenosa. É apenas administrada em cães por ser nefrotóxica para a espécie felina (Cirillo, 2008).

Segundo Cirillo (2008), clinicamente a quimioterapia pode ser aplicada quando já há metástases nos linfonodos regionais, nos pulmões ou noutros locais, tendo nestes casos apenas um papel paliativo porque a qualidade de vida pode melhorar e algumas metástases podem regredir.

O valor da quimioterapia, como adjuvante da cirurgia é incerta nos tumores mamários em cadelas, na prevenção da recorrência local ou de metástases. A eficácia na doença agressiva, como por exemplo, em carcinomas anaplásicos com infiltração severa ou invasão vascular parece ser baixa. Talvez possa existir algum benefício em cadelas submetidas a cirurgia de remoção de carcinomas simples com tipos histológicos de estadio II a III. Mas até ao momento ainda não foi demonstrado nos poucos estudos publicados e são necessários mais ensaios clínicos bem conduzidos.

Alguns dos efeitos colaterais que são observados associados à quimioterapia são a mielossupressão, distúrbios gastrointestinais e alopecia, isto porque os quimioterápicos têm como alvo as células em intensa actividade proliferativa (por exemplo, as células normais que estão em constante mitose nomeadamente as do epitélio das vilosidades intestinais, as células da medula óssea e as do epitélio dos folículos pilosos) (Cirillos, 2008).

1.10.3 Radioterapia

Tal como acontece com a quimioterapia, ainda não há muita informação fiável disponível em relação aos benefícios da utilização da radioterapia nos tumores mamários em animais (Lana *et al.*, 2009).

Segundo Lana *et al.* (2009), a radioterapia pode ser considerada útil em tumores um pouco grandes para seguirem para cirurgia, reduzindo a extensão tumoral e posteriormente proceder-se então à remoção cirúrgica.

Em animais com tumores malignos que tenha sido realizada uma excisão completa não será preciso radioterapia (Lana *et al.*, 2009).

A radioterapia tem sido testada em cadelas com tumores inoperáveis e em carcinomas inflamatórios apresentando resultados apenas paliativos (Misdorp 2002; Lana *et al.*, 2009).

Animais submetidos à radiação podem apresentar alguns efeitos secundários principalmente a nível do tracto gastrointestinal devido à localização anatómica das glândulas mamárias (Euler, 2011).

Ainda são necessários elaborar estudos cuidadosos para se entender realmente a influência da radioterapia no tratamento dos tumores mamários (Lana *et al.*, 2009).

1.10.4. Imunoterapia

Muitas tentativas têm sido feitas para aumentar a actividade do sistema imune contra células tumorais, em particular após a remoção do tumor primário (Rutteman e Kirpensteijn, 2003). No entanto, até agora para este objectivo têm sido feitos vários estudos utilizando substâncias biológicas como as vacinas do BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*) e *Corynebacterium parvum* que não demonstraram qualquer benefício (Misdorp,

2002). Também foi realizado um estudo em cadelas com tumores mamários invasivos que foram submetidos a mastectomia, onde se utilizou um derivado da parede celular de *Mycobacterium sp.* encapsulado em lipossomas onde o resultado não apresentou diferenças significativas na taxa de recidiva (Lana *et al.*, 2009).

1.10.5. Terapia Hormonal

Sabe-se que os estrogénios são uma das principais hormonas sexuais femininas com um importante desempenho no desenvolvimento dos tumores mamários.

A realização da ovariectomia (OVH) em cadelas jovens tem claramente uma função preventiva no desenvolvimento de tumores mamários. Contudo, os benefícios da ovariectomia como terapia adjuvante não têm sido consensuais e ainda é motivo de investigação (Lana *et al.*, 2009).

Existem vários estudos, e alguns autores afirmam que a taxa de sobrevivência aumenta quando é realizada a OVH em conjunto com a mastectomia, comparativamente com cadelas que têm o mesmo tipo de tumores e fizeram apenas a mastectomia (Fonseca & Daleck, 2000).

No entanto, têm sido feitos mais estudos que mostram que não existem grandes benefícios relativamente ao tempo de sobrevivência total, quando se faz a OVH juntamente com a remoção do tumor (Lana *et al.*, 2009).

Segundo Queiroga e Lopes (2002), a realização da ovariectomia em cadelas com menos de 10 anos traz benefícios quando os tumores mamários são benignos evitando que apareçam novos tumores deste tipo.

A hormonoterapia é bastante utilizada na mulher. O Tamoxifeno é um modulador selectivo dos receptores de estrogénio (ER) (SERM) que inibe a sinalização dos receptores de estrogénio na glândula mamária. Segundo Morris, Dobson & Bostock (1993), após terem utilizado o Tamoxifeno nos tumores mamários em cadelas, concluíram que não apresentava o mesmo efeito benéfico que era observado na Mulher. Foram também registados vários efeitos secundários, nomeadamente, edema vulvar, infecções do tracto urinário e corrimento vaginal, e actualmente, a administração do Tamoxifeno não é recomendado como terapêutica adjuvante dos tumores mamários em cadelas (Carolyn, 2009; Euler, 2011).

Sleeckk, Rooster, Kroeze, Van Ginneken & Van Brantegem (2011), têm experimentado em cadelas a goserelina que é um antagonista da GnRH, que parece apresentar eficácia no tratamento de neoplasias hormono-dependentes na Mulher e também com alguns resultados favoráveis na cadela, sendo ainda necessários mais estudos para se obter mais respostas.

Um estudo recente mostrou poder haver algum benefício na redução da proliferação das massas tumorais ao utilizar a aglepristona que é um bloqueador dos receptores de progesterona, no tratamento de tumores deste género (Guil-Luna *et al.*, 2011).

1.10.6. Terapias Adjuvantes

Muitas vezes as neoplasias não operáveis podem beneficiar com quimioterapia ou radioterapia como já foi referido anteriormente de forma a reduzir o seu tamanho e atingirem as dimensões apropriadas à sua remoção (Rutteman & Kirpensteijn, 2003; Straw, 2005). Estas terapêuticas perdem a sua eficácia quando os animais já apresentam metástases à distância, tendo em conta que não vão conseguir uma regressão das mesmas (Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

Outras terapêuticas têm sido estudadas nomeadamente os inibidores da COX-2, a desmopressina e os anticorpos anti-VEGF (factor de crescimento do endotélio vascular) como agentes anti-angiogénicos.

Relativamente aos inibidores da COX-2, o piroxicam actua como antagonista da prostaglandina E2 (PGE2) e tem mostrado actividade anti-tumoral em cães com carcinomas da bexiga (Queiroga & Lopes, 2002). Com isto, alguns autores têm defendido a utilização deste anti-inflamatório na dose de 0,3 mg/kg via oral uma vez por dia em carcinomas inflamatórios visto estes terem uma forte capacidade infiltrativa nos tecidos subcutâneos e o seu comportamento ser agressivo. No entanto, serão necessários mais estudos para avaliar o seu valor terapêutico nos tumores mamários porque até à data ainda não foi demonstrado um benefício significativo deste fármaco (Sleeckx *et al.*, 2011).

Em relação à desmopressina sabe-se que é um derivado sintético da hormona anti-diurética com propriedades hemostáticas, com capacidade de prevenir a disseminação de células tumorais através da corrente sanguínea inibindo assim a

metastização pulmonar e linfática (Sleekx *et al.*, 2011). Foi realizado um estudo que envolveu 21 cadelas inteiras com tumores mamários no estadio III e IV, das quais a 11 delas foi administrado desmopressina numa solução salina 30 minutos antes da excisão cirúrgica dos tumores e 24 horas depois e as restantes cadelas administrou-se apenas uma solução salina no mesmo intervalo tempo. Foi registado um efeito favorável tanto para o intervalo livre de doença (523 dias) como para o período de sobrevivência (267 dias). Pode então concluir-se que a utilização da desmopressina irá diminuir a recorrência local e minimizar a disseminação e sobrevivência das células tumorais. Não foram registados qualquer tipo de efeitos secundários no decorrer deste estudo, sendo oportuno e muito útil a realização de novos estudos (Hermo *et al.*, 2008).

Segundo Sleekx *et al.* (2011), o bevacizumab (Avastin®) sendo um anticorpo monoclonal humanizado tem como alvo bloquear o factor de crescimento do endotélio vascular. Quando bloqueia este factor desenvolve-se uma acção anti-angiogénica logo, provoca um efeito anti-tumoral.

Todos estes fármacos podem ser considerados muito úteis no tratamento adjuvante dos tumores mamários em cadelas, mas serão sempre necessários mais estudos futuros para verificar as suas eficácias (Sleekx *et al.*, 2011).

1.11. Prognóstico

O prognóstico dos tumores mamários das cadelas, pode ser difícil de determinar pois podem apresentar um comportamento biológico variável e uma histogénese complexa (Dos Santos, 2012).

Segundo Queiroga e Lopes (2002), os principais factores de prognóstico podem ser divididos em factores clínicos e histopatológico. Os factores clínicos a ter em conta são a idade, o tamanho, a presença de ulceração, presença de múltiplos TMC, o crescimento recente e rápido e a presença de metástases nos linfonodos e à distância. Em relação aos factores histopatológicos a considerar são o tipo histológico, o grau de malignidade, grau de diferenciação nuclear, a evidência de reactividade linfoide, grau de invasão e formação êmbolos neoplásicos (Lana *et al.*, 2009; Santos *et al.*, 2013).

Em relação à idade, alguns autores não encontram uma associação significativa (Shofer, Sonnenschein, Goldschmidt, Laster & Glickman, 1989; Chang *et al.*, 2005), mas segundo o estudo de Perez-Alenza (1997) a idade avançada foi significativamente

associada a uma diminuição no tempo de sobrevivência e no intervalo livre de doença neoplásica (ILD).

Segundo Sorenmo *et al.* (2013), a dimensão do tumor é um factor importante no prognóstico. As cadelas com tumores de diâmetro inferior a 3 cm, bem delimitados, sem ulceração cutânea e sem invasão dos linfonodos têm um tempo de sobrevida mais longo e estão associados a um melhor prognóstico do que cadelas com tumores de características contrárias a estas adquirindo assim um mau prognóstico (Queiroga & Lopes, 2002). Os tumores que tenham dimensões superiores a 3 cm estão associados a um tempo de sobrevida menor, ao aumento do risco de recidivas (Kurzman & Gilbertson, 1986) e à diminuição do intervalo livre de doença neoplásica (ILD) (Martín de las Mulas *et al.*, 2005).

Um estudo realizado por Ferreira *et al.* (2009), relata a importância do diâmetro da neoplasia na avaliação biológica do tumor, visto ser atribuída uma associação entre o grau de diferenciação e a dimensão dos tumores. Refere também que os tumores superiores a 5 cm regra geral eram malignos e tinham pior prognóstico. Segundo Chang *et al.* (2005), referem que a metastização nos linfonodos regionais está mais associada a tumores com dimensões superiores a 5 cm.

Alguns autores atribuem ao grau histológico um indicador de prognóstico de elevada importância comparativamente ao diâmetro do tumor (Sarli *et al.*, 2002).

Em cadelas com tumores mamários a existência de metástases nos linfonodos regionais tem sido atribuído como um factor de prognóstico desfavorável (Kurzman & Gilbertson, 1986; Karayannopoulou *et al.*, 2005) e a menores ILD e tempos de sobrevida (Santos *et al.*, 2013).

Segundo Kurzman e Gilbertson (1986), a dimensão do tumor primário perde importância quando à infiltração linfática regional, ficando assim as cadelas que se encontram neste estadio associadas a um prognóstico mais desfavorável do que as cadelas sem invasão linfática. Vários estudos demonstram que cadelas que apresentam metastização nos linfonodos têm menor tempo de sobrevivência e pior prognóstico (Yamagami *et al.*, 1996b; Karayannopoulou *et al.*, 2005; Martín de Las Mulas *et al.*, 2005; Santos *et al.*, 2013).

Em relação ao tipo histológico a malignidade dos tumores mamários vai aumentando progressivamente desde o carcinoma não-infiltrativo (*in situ*), carcinoma complexo, carcinoma simples tubulopapilar, carcinoma simples sólido, carcinoma simples anaplásico e até aos sarcomas. De acordo com Yamagami *et al.* (1996b),

Misdorp *et al.* (1999) e Philibut *et al.* (2003), o aumento da malignidade é directamente proporcional ao aumento de um prognóstico mais desfavorável. Outros autores contrariam estes dados através de alguns estudos onde não se encontra uma relação significativa entre o tipo histológico e o tempo de sobrevivência (Pérez-Alenza, Peña, Nieto & Castaño, 1997) ou com o intervalo livre de doença neoplásica (Martín de Las Mulas *et al.*, 2005). Tanto os carcinossarcomas como os sarcomas apresentam um risco superior de mortalidade e de desenvolvimento de metástases (Benjamin *et al.*, 1999; Chang *et al.*, 2005).

Segundo Karayannopoulou *et al.* (2005), o tempo de sobrevida entre os tumores com diferentes graus de malignidade varia significativamente, sendo o de pior prognóstico o carcinoma de grau III de malignidade em comparação com os tumores de grau I e II. De um modo geral, os tumores de grau I estão relacionados a um prognóstico mais favorável, enquanto que os de grau III estão mais associados a um prognóstico menos favorável (Pérez-Alenza *et al.*, 2000; Goldshmidt *et al.*, 2011; Santos *et al.*, 2013). Segundo um estudo elaborado a partir de 158 cadelas afectadas por tumores mamários encontrou-se uma correlação entre o grau histológico e o intervalo livre de doença neoplásica (ILD) após a mastectomia. Cerca de 60% das cadelas com carcinoma de grau I e 97% de cadelas com carcinoma de grau II apresentaram recidivas ou metástases 2 anos após a mastectomia, no entanto, em cadelas com carcinoma não-infiltrativo este facto só se verifica em 19% das cadelas. Deste modo, o prognóstico para cadelas com carcinoma *in situ* é bastante favorável (Lana *et al.*, 2009).

Novos indicadores de prognóstico têm vindo a ser mencionados no campo da biologia molecular, tais como, a actividade dos receptores hormonais (PR e ER), marcadores de proliferação celular (Ki-67 e PCNA), gene supressor tumoral p53, metaloproteinases (MMP-2) e inibidores das metaloproteinases (TIMP-2) (Queiroga & Lopes, 2002; Santos *et al.*, 2011).

Relativamente aos receptores hormonais PR e ER parecem estar associados a um prognóstico melhor quando presentes ao mesmo tempo, do que em relação aos tumores que expressão apenas o ER. Segundo Geraldles *et al.* (2000), os ER em alguns TM estão associados à iniciação e progressão neoplásica. Num estudo realizado por Millanta *et al.* (2005), a expressão de PR foi reduzida tanto nas lesões benignas como nas malignas em comparação com o tecido normal. O facto de o PR estar associado à sobrevivência pós-cirúrgica de cadelas com tumores mamários malignos, tem sido sugerido que estes receptores hormonais possam ser usados como factor de prognóstico (Chang *et al.*,

2009). A expressão dos receptores PR e ER vai sendo de uma forma progressiva inferior nas displasias/hiperplasias, nos tumores benignos e nos tumores malignos (Nieto *et al.*, 2000; Martín de las Mulas *et al.*, 2005; Chang *et al.*, 2009). É pouco frequente ou ausente a existência de ER e PR nas metástases regionais e à distância (Rutteman e Kirpensteijn, 2003), indicando assim que a perda de dependência hormonal é paralela à indiferenciação e à progressão dos tumores mamários (Rutteman, Misdorp, Blankenstein & van den Brom, 1988).

Kadthur *et al.* (2011), realizou um estudo onde mostra a existência de uma associação significativa entre a morte causada por tumores mamários malignos e o elevado índice de Ki-67 e também uma associação a menores ILD e tempos de sobrevida (Matos *et al.*, 2006; Santos *et al.*, 2013).

No que diz respeito aos níveis de PCNA (antigénio nuclear de proliferação celular) é mencionada uma associação positiva entre o grau de diferenciação nuclear e o grau histológico (Peña *et al.*, 1998).

Segundo Lana *et al.* (2009), o gene p53 está relacionado a um prognóstico menos favorável, pois quando sofre mutação o risco de uma recidiva tumoral e morte é elevado.

De acordo com o estudo realizado por Santos *et al.* (2011), os tumores mamários malignos apresentam uma expressão mais elevada das MMPs-2 (enzimas proteolíticas implicadas na degradação dos vários componentes da matriz extracelular) e das TIMP-2 do que os tumores mamários benignos ou mesmo o tecido mamário saudável.

Em Medicina Veterinária, é um pouco mais difícil de determinar exactamente o tempo de sobrevida das cadelas com tumores mamários, pois a eutanásia a pedido dos donos é cada vez mais frequente. Para tentar contornar esta situação a avaliação do intervalo livre de doença neoplásica (ILD) tem sido sugerida (Peleteiro, 1994).

2. CAPÍTULO II – ESTUDO ESTATÍSTICO

Neste último capítulo apresentamos a investigação realizada, que corresponde a um pequeno estudo elaborado durante o período de estágio. Numa primeira fase procedemos à contextualização e definição do problema/tema em estudo e apresentamos os objectivos da pesquisa. Na segunda fase deste capítulo constam os resultados da investigação realizada, onde se inclui a análise de todos os dados clínicos recolhidos e abrange os materiais, métodos, resultados e discussão.

2.1. Objectivo

Realizou-se um estudo retrospectivo observacional das cadelas com neoplasia mamária que se apresentaram à consulta num Hospital Veterinário, entre 2009 e 2014, com o objectivo de caracterizar as ocorrências de neoplasias mamárias em cadelas através de factores clínicos e anatomopatológicos.

Os objectivos específicos deste estudo incluíram:

- Caracterização etária dos animais com neoplasia;
- Determinação da prevalência racial e estado reprodutivos da população afectada;
- Determinação da localização da glândula mamária afectada e o tamanho dos tumores;
- Caracterização dos tumores benignos e malignos;
- Cálculo da percentagem de tumores que apresentam ulceração e necrose;
- Determinação do tipo histológico;
- Técnica cirúrgica utilizada;
- Cálculo da percentagem de linfonodos regionais excisionados;
- Determinação da presença de metástases nos linfonodos regionais e à distância;
- Determinação dos locais mais comuns de metastização;
- Cálculo da percentagem de recidivas;
- Determinação do grau histológico;
- Determinação da sobrevivência aos 12 meses, aos 24 meses, tempo de sobrevivência e intervalo livre de doença neoplásica.

Procedeu-se ainda à verificação de potenciais relações entre as variáveis em estudo, nomeadamente:

- Relação entre o tipo de neoplasia e as diferentes variáveis de caracterização intrínseca dos animais e de caracterização dos tumores;
- Relação entre diferentes variáveis de caracterização dos tumores.

2.2. Materiais e Métodos

2.2.1. Amostragem

Foram incluídas neste estudo retrospectivo observacional uma amostra de conveniência de 47 cadelas que se apresentaram à consulta entre 2009 e 2014, no Hospital Veterinário Casvet com alterações na glândula mamária, tendo sido submetidas a excisão cirúrgica e posterior análise histopatológica das lesões.

Embora se trate reconhecidamente de uma amostra de pequena dimensão, revela-se interessante para justificar o estudo proposto.

Os dados obtidos para este estudo foram recolhidos através da pesquisa de processos clínicos das cadelas incluídas no estudo, tendo sido os dados actualizados até ao fim de Dezembro de 2015.

Os critérios de inclusão para este estudo foram cumulativamente:

- Cadelas com alterações (hiperplasias/neoplasias) na glândula mamária;
- Cadelas que tenham sido submetidas a excisão cirúrgica e posterior análise histopatológica;
- Informação do seguimento clínico (*follow up*) de um período mínimo de 12 meses pós-cirúrgico de mastectomia regional ou radical.

Com base nas informações recolhidas foi criada uma base de dados no *Microsoft Office Excel 2007*,¹ onde constam as seguintes variáveis categóricas (tabela 4) e quantitativas (tabela 5):

Tabela 4 – Variáveis categóricas

Nome da Variável	Conteúdo	Chave ou Unidade
Raça		
Porte	Caracterização do porte do animal	Pequeno Médio Grande
Intervalo de idade		Menos de 7 anos 7 – 9 anos 9 – 11 anos 11 – 13 anos Mais de 13 anos
Gestação	História reprodutiva	Não Sim
Anovulatórios	Utilização de anovulatórios	Não Sim
OVH	Estado reprodutivo (inteira ou esterilizada)	Não Sim
OVH < 1º cio	Estado reprodutivo antes do 1º cio	Não Sim
Tumores mamários anteriores	Historial de tumores mamários anteriores	Não Sim
Tipo Histológico	Classificação histológica ** Definido com base no conteúdo dos relatórios histopatológicos	Classificação histológica** Definido com base no conteúdo dos relatórios histopatológicos
Benig vs Mal vs Hipe	Tipo Neoplasia (Benigna; Maligna ou Hiperplasia)	Hiperplasia Benigno Maligno
Classe Tamanho	Classificação de tamanho*** Definido com base no conteúdo dos relatórios histopatológicos	< 3 cm 3 - 5 cm > 5 cm ***
Localização	Localização da glândula mamária afectada	M1 direita e esquerda - (Torácica cranial) M2 direita e esquerda - (Torácica caudal) M3 direita e esquerda - (Abdominal cranial) M4 direita e esquerda - (Abdominal caudal) M5 direita e esquerda - (Inguinal)
Ulcerado	Característica do nódulo Definido com base no conteúdo dos relatórios histopatológicos	Não Sim

¹ Consulta, juntamente com o correspondente tratamento estatístico, é possível na versão digital desta dissertação.

Modo crescimento	Característica do nódulo Definido com base no conteúdo dos relatórios histopatológicos	Expansivo Invasivo (ultrapassa cápsula) Infiltrativo (invade vasos)
Necrose	Característica do nódulo Definido com base no conteúdo dos relatórios histopatológicos	Não Sim
Excisão Lesão	Definido com base no conteúdo dos relatórios histopatológicos	Completa Incompleta
Técnica Cx	Técnica cirúrgica	Radical/Total Regional/Parcial
Excisão Linfonodo		Não Sim
Mets. G.L.	Metástases nos linfonodos (axilares e inguinais) Definido com base no conteúdo dos relatórios histopatológicos	Não Sim
Grau Histológico	Grau I, II ou III Definido com base no conteúdo dos relatórios histopatológicos	
Sobrevida aos 12 meses	Sobrevida aos 12 meses pós-cirurgia	Não Sim
Sobrevida aos 24 meses	Sobrevida aos 24 meses pós-cirurgia	Não Sim
Recidivas	Presença de recidivas (refere-se quando surgem novos tumores mamários após a mastectomia, tanto no local onde tinham sido removidos como na cadeia ipsilateral).	Não Sim
Mets. Distância	Presença de metástases à distância (foi avaliada através de radiografias, ecografias e necropsias).	Não Sim
Locais Mets	Locais das metástases (foi avaliada através de radiografias, ecografias e necropsias).	Pulmão Fígado Fígado + Pulmão

** de acordo com o sistema de classificação histológica de TM em cadelas definida pela OMS (Misdorp, Else, Hellmén & Lipscomb, 1999).

*** de acordo com a classificação TNM para as neoplasias mamárias em cadelas (Adaptado de Lana *et al.*, 2007; Sorenmo *et al.*, 2013).

Tabela 5 – Variáveis quantitativas

Nome da Variável	Conteúdo
Idade em anos	
ILDm	Intervalo livre de doença neoplásica em meses (corresponde ao tempo que sucedeu entre a excisão cirúrgica até ao aparecimento de recidivas locais e ou metástases).
Tempo de Sobrevida	Tempo de sobrevida em meses (é o intervalo de tempo que sucedeu entre a excisão cirúrgica e a morte (causa natural ou eutanásia).
Maior diâmetro	Tamanho da lesão apresentada (em cm).

2.2.2. Métodos Estatísticos

Para a análise estatística foram utilizados o *Microsoft Office Excel* 2007 (no qual os dados foram introduzidos originalmente) e o *SPSS 22 (Statistic Package for the Social Sciences)*.

Em linha com os objetivos propostos, procedeu-se a uma análise estatística descritiva das variáveis em estudo, tendo sido realizada uma análise de frequências das variáveis categóricas e uma análise descritiva das medidas de tendência central das variáveis quantitativas. Em ambos os casos, a análise descritiva iniciou-se com uma apresentação dos resultados para a amostra na sua globalidade, seguindo-se uma análise mais detalhada por hiperplasias, neoplasias benignas e malignas.

A análise estatística inferencial foi baseada em testes de chi-quadrado, tendo sido avaliadas as relações entre as variáveis em estudo, também para a amostra em geral, e posteriormente para o grupo das neoplasias malignas. O mesmo princípio foi aplicado à análise estatística inferencial das variáveis quantitativas, que se baseou em testes ANOVA para comparações de médias.

2.3. Resultados

2.3.1. Estatística Descritiva

A apresentação dos resultados que se segue inclui todos os animais da amostra (n=47). Após esta apresentação de carácter mais geral, serão apresentados os resultados relevantes específicos para animais com hiperplasias mamárias (n=2), neoplasias mamárias benignas (n=18), e neoplasias mamárias malignas (n=27).

2.3.1.1. *Caracterização Geral*

A. IDADE E ESTADO REPRODUTIVO

A caracterização etária da população de cadelas com hiperplasia/neoplasias mamárias encontra-se representada nos gráficos seguintes (Gráfico 1 e 2).

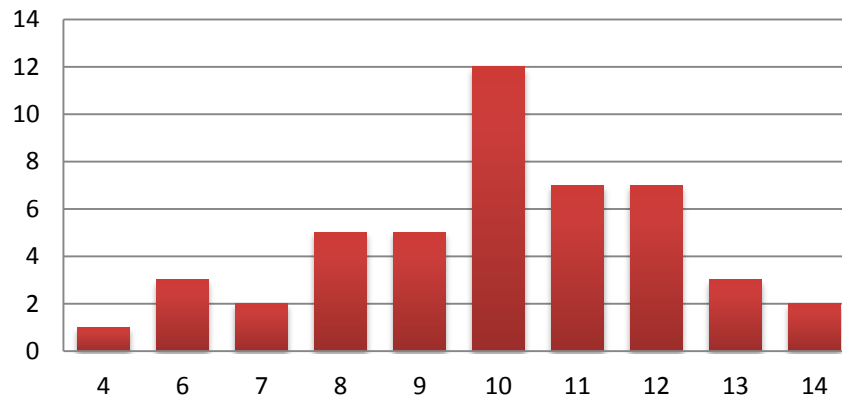


Gráfico 1 – Histograma da Idade (em anos) das cadelas com TM

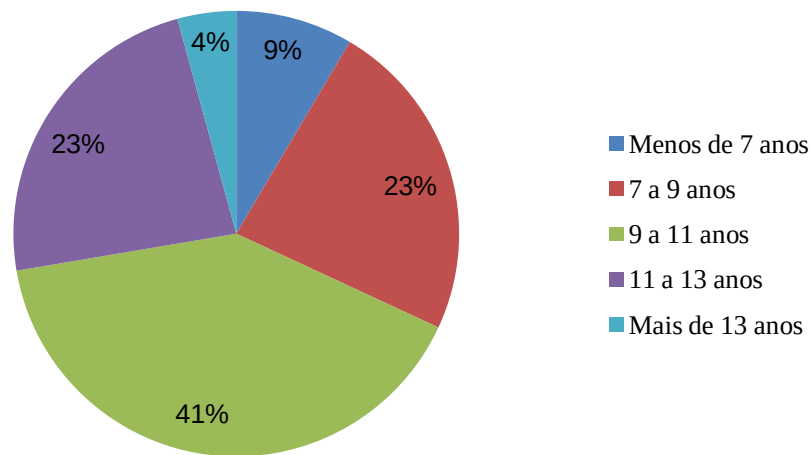


Gráfico 2 – Frequências por intervalos de idade em cadelas com TM

A idade das cadelas com hiperplasia/neoplasias mamárias variou entre os 4 e os 14 anos de idade, sendo a média de 9,98 anos (a descrição da variável quantitativa idade encontra-se na tabela 6). O intervalo de idades onde se observam maior percentagem (41%) de alterações na glândula mamária é entre os 9 e os 11 anos. A idade mais frequentemente observada foram os 10 anos.

Tabela 6 – Descrição estatística quantitativa da variável idade

Idade (anos)	Média		9,979
	I.C.95%	Mínimo	9,335
	Média	Máximo	10,622
	Mediana		10,000
	Desvio Padrão		2,1918
	Mínimo		4,0
	Máximo		14,0

Nesta amostra 89,4% (n=42/47) das cadelas não tinham sido submetidas à OVH, sendo os restantes 10,6% (n=5/47) fêmeas ovariectomizadas. Destas, nenhuma foi submetida à cirurgia antes do primeiro cio. Das 47 cadelas em estudo 11% (n=5/47) estiveram gestantes em algum momento.

Foi ainda possível contabilizar que apenas foram utilizados anovulatórios em 4 das fêmeas desta amostra (8,5%). O princípio ativo dos fármacos utilizados não estava descrito nas fichas clínicas destes animais.

B. RAÇAS E PORTES

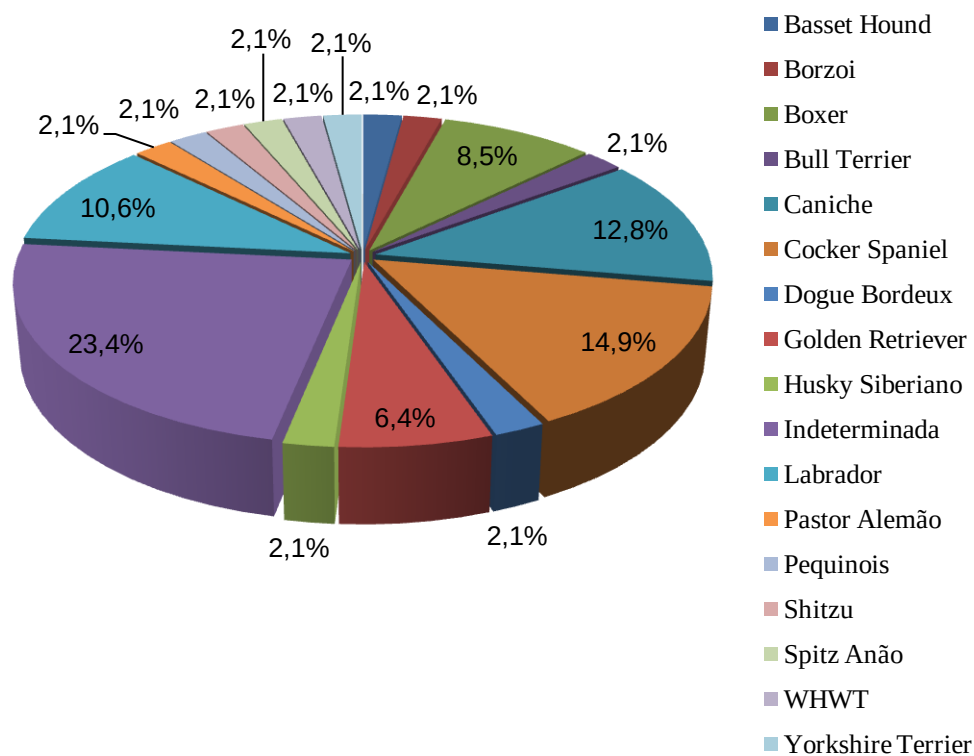


Gráfico 3 – Distribuição por raça dos TM em cadelas

Como verificado no gráfico 3, as raças mais representadas nesta amostra foram o caniche (12,8%), o cocker spaniel (14,9%) e o labrador (10,6%). Os animais de raça indeterminada (23,4%; $n=11/47$) constituíram cerca de um quarto da amostra. Estes animais, juntamente com as três raças referidas constituem mais de 60% da amostra.

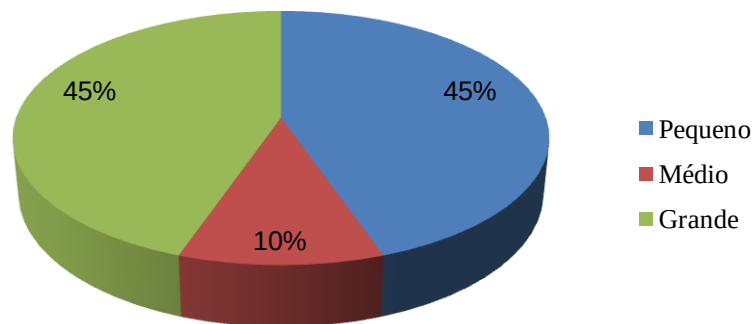


Gráfico 4 – Distribuição por porte das cadelas com TM

A partir da análise do gráfico 4 podemos constatar que dos 47 casos analisados neste estudo, 90% pertence ao porte pequeno e grande, sendo os restantes 10% atribuídos ao porte médio.

C. ESTÍMULO IATRÓPICO, SINTOMATOLOGIA E PRESENÇA DE NEOPLASIAS MAMÁRIAS ANTERIORES

No que diz respeito a estas variáveis nenhuma delas foi analisada exhaustivamente, devido à falta de dados específicos nas fichas clínicas. Contudo, foi possível verificar que 35 das cadelas pertencentes à amostra em estudo ($n=35/47$) se apresentaram à consulta por suspeita de um nódulo na glândula mamária.

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

A presença de neoplasias mamárias anteriores verificou-se apenas em 2 cadelas ($n=2/47$).

D. LOCALIZAÇÃO DA GLÂNDULA MAMÁRIA AFECTADA

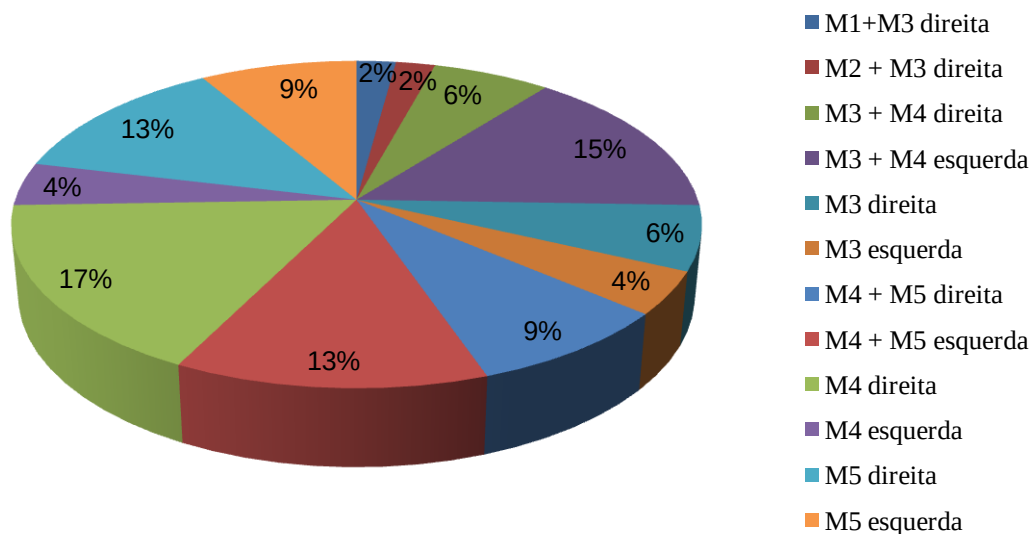


Gráfico 5 – Frequência da localização da Glândula Mamária afectada em cadelas com TM

Como verificado no gráfico 5, as alterações na glândula mamária M4 direita e esquerda, M3 + M4 esquerda, M4 + M5 esquerda e direita, M5 direita e esquerda representam perto de 78% da amostra. As glândulas menos afetadas nestas cadelas foram as M1 + M3 e M2 + M3 direitas.

E. OUTRAS CARACTERÍSTICAS DAS NEOPLASIAS

No presente estudo, das 47 cadelas avaliadas verificou-se uma percentagem de tumores ulcerados de 11% (n=5/47), sendo que 89% (n=42/47) dos TM não se encontravam ulcerados.

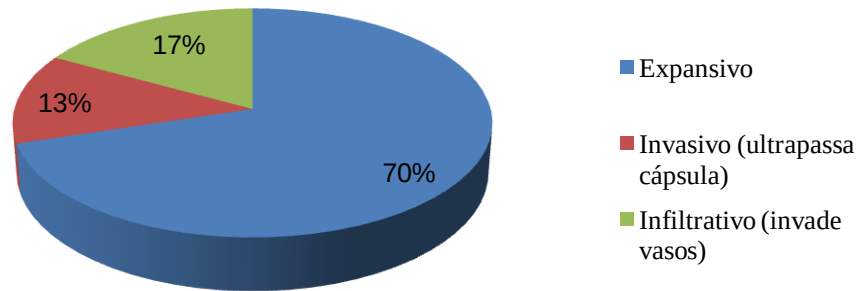


Gráfico 6 – Frequência do modo de crescimento dos TM em cadelas

Com base na análise do gráfico 6, verificámos que das 47 cadelas avaliadas neste estudo, 70% (n=33/47) apresentava TM com crescimento expansivo, 17% (n=8/47) das neoplasias eram infiltrativas (invadiam vasos) e 13% (n=6/47) tinham capacidade invasiva mas apenas ultrapassavam a cápsula.

Dos 47 casos em estudo, 77% (n=36/47) não apresentavam necrose, sendo que apenas 23% (n=11/47) exibiram necrose.

No presente estudo, dos 47 casos analisados, em relação à ocorrência de metástases nos linfonodos não foram obtidos resultados em 9 cadelas (19%), pois não foi realizada a excisão destes gânglios. Dos 38 resultados obtidos, 86,8% (n=33/38) não apresentavam metástases nos linfonodos, sendo que 13,2% (n=5/38) estavam metastizados.

F. TÉCNICA CIRÚRGICA

Na amostra analisada, 98% (n=46/47) das neoplasias foram completamente removidas e apenas num caso (2%) a excisão da lesão foi incompleta.

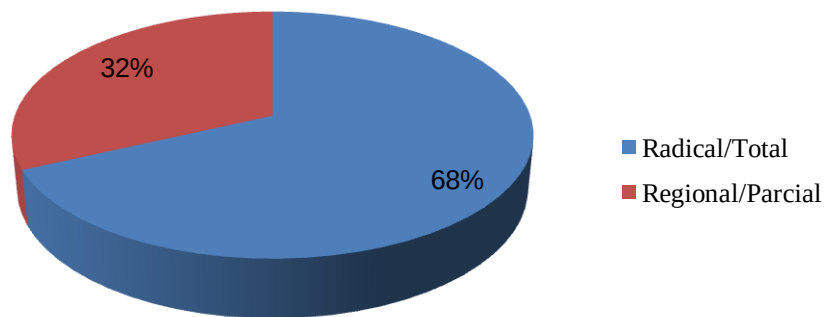


Gráfico 7 – Técnica cirúrgica dos TM em cadelas

A técnica cirúrgica mais utilizada foi a mastectomia radical/total em 68% (n=32/47) das cadelas, sendo que em 32% (n=15/47) realizaram a mastectomia regional/parcial (Gráfico 7).

A excisão dos linfonodos foi realizada em 81% (n=38/47) dos casos, sendo que 19% (n=9/47) não foram excisionados.

G. DIMENSÃO

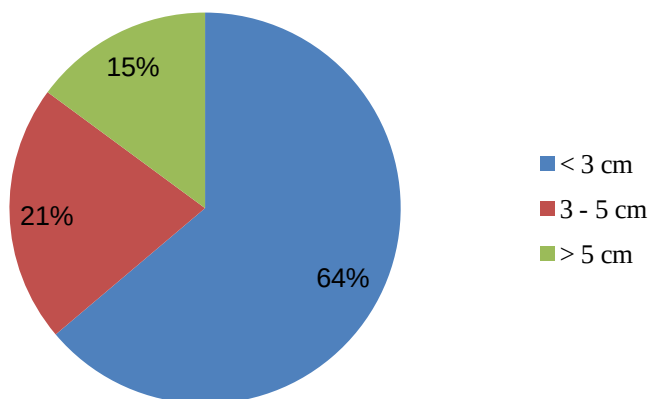


Gráfico 8 – Frequência de classes de tamanho dos TM em cadelas

No gráfico 8, pode verificar-se que das 47 cadelas avaliadas neste estudo, 64% (n=30/47) apresentavam neoplasias com um diâmetro inferior a 3 cm, 21% (n=10/47) manifestavam uma neoplasia com um diâmetro entre 3 e 5 cm, sendo 15% (n=7/47) a percentagem de tumores com um diâmetro superior a 5 cm.

H. PROPORÇÃO ENTRE NEOPLASIAS MALIGNAS, BENIGNAS E HIPERPLASIAS

No presente estudo foram incluídos 47 casos de lesões na glândula mamária de cadelas, em que 27 cadelas apresentavam neoplasias malignas (58%), 18 neoplasias benignas (38%), sendo as restantes 2 (4%) hiperplasias.

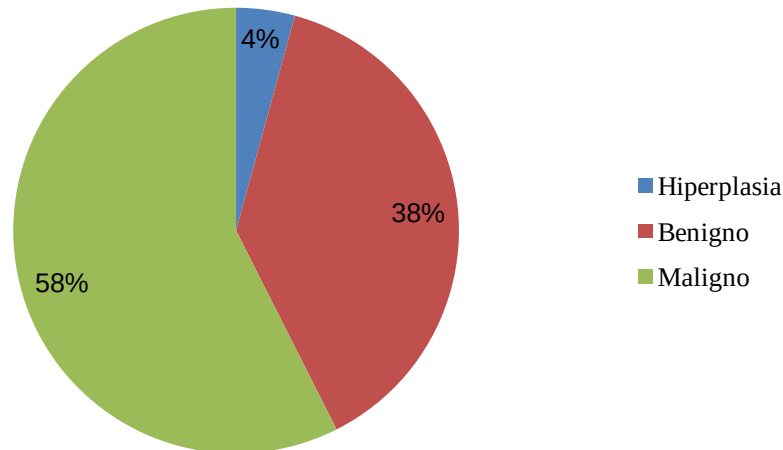


Gráfico 9 – Frequência relativa do tipo de neoplasias em cadelas com TM

I. CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA DAS NEOPLASIAS MAMÁRIAS ATRAVÉS DO SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO DA OMS

Neste estudo, dos 47 casos de cadelas diagnosticadas com neoplasias mamárias, apenas existia um tipo histológico de neoplasia presente na(s) glândula(s) mamária(s) de cada cadela.

Como se verifica pelo gráfico 10 e pela tabela abaixo as neoplasias mais frequentes foram adenoma complexo da glândula mamária (n=6; 12,8%), o carcinoma simples tubulopapilar (n=6; 12,8%) e o tumor misto benigno da glândula mamária (n=6; 12,8%), que partilham entre si em iguais proporções 38,4% dos casos.

Tabela 7 – Frequência absoluta e relativa dos diferentes tipos histológicos observados

	Frequência	%
Adenocarcinoma túbulo-papilar mamário infiltrativo	1	2,1
Adenocarcinoma túbulo-papilar mamário não infiltrativo	2	4,3
Adenoma complexo da glândula mamária	6	12,8
Adenoma mamário do tipo papilar intraductal	2	4,3
Adenoma tubular simples da glândula mamária	2	4,3
Carcinoma anaplásico da mama	1	2,1
Carcinoma em tumor benigno	1	2,1
Carcinoma maligno	1	2,1
Carcinoma complexo mamário	3	6,3
Carcinoma mamário do tipo ductal	1	2,1
Carcinoma mamário tubular maligno	1	2,1
Carcinoma papilífero intraductal da glândula mamária	1	2,1
Carcinoma simples tubulopapilar da glândula mamária	6	12,8
Carcinoma sólido da glândula mamária	4	8,5
Carcinossarcoma da glândula mamária	4	8,5
Fibroadenoma mamário	2	4,3
Fibrossarcoma mamário	1	2,1
Hiperplasia glândula mamária	2	4,3
Tumor misto benigno da glândula mamária	6	12,8
Total	47	100,0

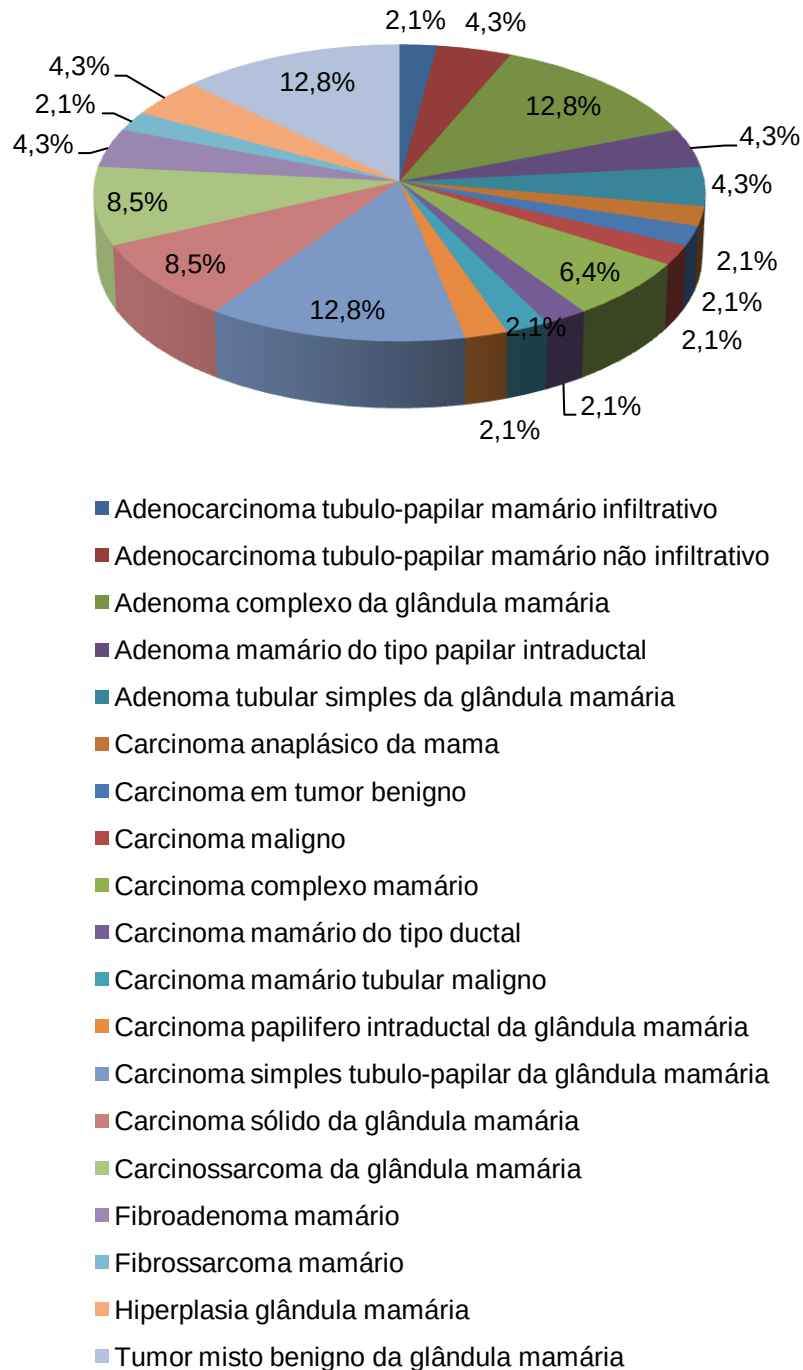


Gráfico 10 – Frequência relativa da Classificação Histológica das Neoplasias mamárias das cadelas

J. RECIDIVAS E ILD

Neste estudo verificou-se uma percentagem de recidivas de 32% (n=15/47), sendo que 68% (n=32/47) das cadelas com TM não apresentaram recidivas.

O estudo indicou que os animais analisados permaneceram livres de doença neoplásica (ILD) em média 24,81 meses, como se pode observar na tabela 8.

Tabela 8 – Descrição estatística quantitativa da variável ILD

ILDm	Média		24,81
	I.C.95%	Mínimo	20,26
	Média	Máximo	29,36
	Mediana		25,00
	Desvio Padrão		15,508
	Mínimo		0
	Máximo		65

K. OCORRÊNCIA DE METÁSTASES À DISTÂNCIA E OS LOCAIS

No presente estudo, dos 47 casos analisados, verificamos que 25% (n=12/47) apresentavam metastização à distância, sendo que 75% (n=35/47) não mostrou evidências da mesma.

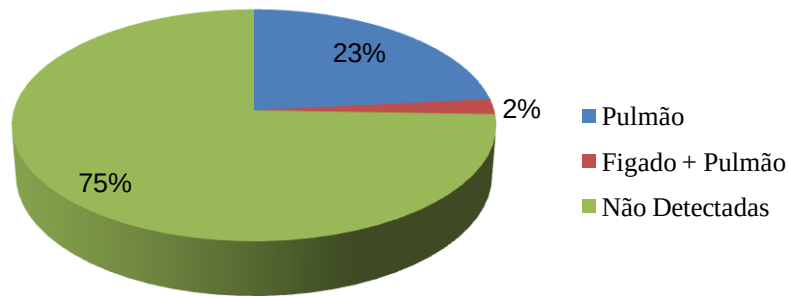


Gráfico 11 - Metastização à distância dos TM das cadelas

Dos 12 casos (25%) que apresentaram metástases à distância, 92% (n=11/12) metastizaram para o pulmão e 8% (n=1/12) metastizaram para o fígado e pulmão. Os sinais suspeitos de metastização pulmonar são caracterizados pelo padrão pulmonar misto e de um padrão intersticial em grande parte dos casos. Além disto, a maioria dos animais apresentavam dispneia, cianose e alguma diminuição do murmúrio vesicular à auscultação.

L. SOBREVIDA AOS 12 MESES, 24 MESES E TEMPO DE SOBREVIDA

Das 47 cadelas, 15% (n=7/47) não sobreviveu até aos 12 meses. Dos 40 animais sobreviventes, 14% (n=14/40) não sobreviveu até aos 24 meses.

O estudo indicou que os animais desta amostra tiveram um tempo de sobrevida médio de 27,21 meses, como se pode observar na tabela 9.

Tabela 9 – Descrição estatística quantitativa da variável Tempo de Sobrevida

Tempo de Sobrevida (meses)	Média		27,21
	I.C.95%	Mínimo	23,25
		Máximo	31,17
	Mediana		26,00
	Desvio Padrão		13,484
	Mínimo		3
	Máximo		65

2.3.1.2. Caracterização das Hiperplasias Mamárias

A. IDADE E ESTADO REPRODUTIVO

A caracterização etária da população de cadelas com hiperplasia mamária variou entre os 7 e os 9 anos de idade, sendo a média de 8,5 anos (a descrição da variável quantitativa idade está na tabela 10).

No presente estudo, as 2 cadelas analisadas com hiperplasia mamária eram fêmeas inteiras. Em ambas as situações não houve gestação e não foram administrados anovulatórios.

Tabela 10 – Descrição estatística quantitativa da variável idade para animais com hiperplasia mamária

Idade (anos)	Média		8,500
	I.C.95%	Mínimo	2,147
		Máximo	14,853
	Mediana		8,500
	Desvio Padrão		,7071
	Mínimo		8,0
	Máximo		9,0

B. RAÇAS E PORTE

Os 2 casos analisados de cadelas com hiperplasia mamária, ocorreram em duas raças distintas, nomeadamente na raça Cocker Spaniel (porte pequeno) e Golden Retriever (porte grande).

C. ESTIMULO IATROTRÓPICO, SINTOMATOLOGIA E PRESENÇA DE NEOPLASIAS MAMÁRIAS ANTERIORES

Nenhuma das 2 cadelas com hiperplasia mamária teve tumores mamários anteriores.

D. LOCALIZAÇÃO DA GLÂNDULA MAMÁRIA AFECTADA

Uma cadela apresentava alteração na glândula mamária M4+M5 esquerda e a outra na M5 esquerda.

E. OUTRAS CARACTERÍSTICAS DAS NEOPLASIAS

No presente estudo, verificámos que nenhuma das 2 hiperplasias mamárias manifestou necrose ou ulceração e ambas apresentavam crescimento expansivo.

F. TÉCNICA CIRÚRGICA

A técnica cirúrgica utilizada nas duas cadelas com hiperplasia mamária foi a mastectomia regional/parcial. Apenas num dos casos foi realizada a excisão do linfonodo.

G. DIMENSÃO

No que diz respeito ao tamanho, verificou-se que os 2 casos com hiperplasia mamária apresentavam um diâmetro inferior a 3 cm.

H. RECIDIVAS

Não ocorreram recidivas em nenhuma das 2 cadelas com hiperplasia mamária.

I. METÁSTASES DOS LINFONODOS

Em relação a esta variável não foram obtidos resultados numa das cadelas, pois não foi realizada a excisão do linfonodo da mesma.

Em relação ao linfonodo analisado, este não apresentava metástases.

Adicionalmente em nenhum dos casos foram encontradas evidências de metástases à distância.

J. SOBREVIDA AOS 12 MESES, 24 MESES E TEMPO DE SOBREVIDA

Ambas as cadelas apresentaram uma sobrevida superior a 12 meses. Uma não sobreviveu até aos 24 meses. Na tabela 11 podemos verificar que o tempo de sobrevida médio para estes animais foi de cerca de 25 meses.

Tabela 11 – Descrição estatística quantitativa da variável Tempo de Sobrevida em animais com hiperplasias mamárias.

Tempo de Sobrevida (meses)	Média		25,50
	I.C.95%	Mínimo	-57,09
		Máximo	108,09
	Mediana		25,50
	Desvio Padrão		9,192
	Mínimo		19
	Máximo		32

2.3.1.3. Caracterização das Neoplasias Benignas

A. IDADE E ESTADO REPRODUTIVO

A caracterização etária da população de cadelas com neoplasias mamárias benignas encontra-se representada no gráfico 12. A faixa etária das cadelas com neoplasias mamárias benignas variou entre os 4 e os 14 anos de idade, sendo a média de 9 anos (a descrição da variável quantitativa idade está na tabela 12). O intervalo de idades onde se observa maior percentagem (28%) de neoplasias mamárias benignas é entre os 11 e os 13 anos ($n=5/18$). A idade mais frequentemente observada foram os 9,5 anos.

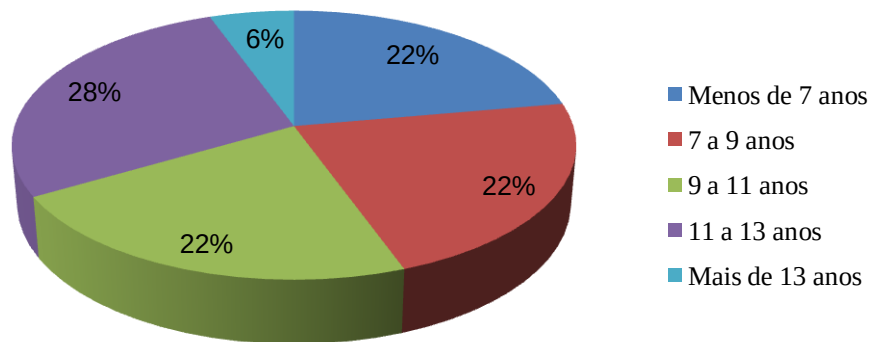


Gráfico 12 – Frequências de intervalos de idade nas cadelas com TM benignos

Tabela 12 – Descrição estatística quantitativa da variável idade em animais com tumores mamários benignos

Idade (anos)	Média		9,222
	I.C.95%	Mínimo	7,831
		Máximo	10,614
	Mediana		9,500
	Desvio Padrão		2,7982
	Mínimo		4,0
	Máximo		14,0

Considerando a frequência de cadelas com neoplasias mamárias benignas sujeitas ou não a OVH, 83,3% (n=15/18) eram fêmeas inteiras, enquanto que apenas 16,7% (n=3/18) correspondiam a fêmeas ovariectomizadas.

No que diz respeito à realização de OVH antes do 1º cio, das 3 cadelas (n=3/18) que eram ovariectomizadas, nenhuma foi realizada antes do 1º cio.

Em relação ao número de gestantes em estudo obteve-se que das 18 cadelas com neoplasia mamária benigna apenas uma (6%; n=1/18) esteve gestante.

Das 18 cadelas com neoplasias mamárias benignas, a 11,1% (n=2/18) foram administrados anovulatórios. A administração de fármacos contraceptivos obteve números pouco significativos neste estudo (n=2). O princípio activo dos fármacos utilizados não estava descrito nas fichas clínicas.

B. RAÇAS E PORTE

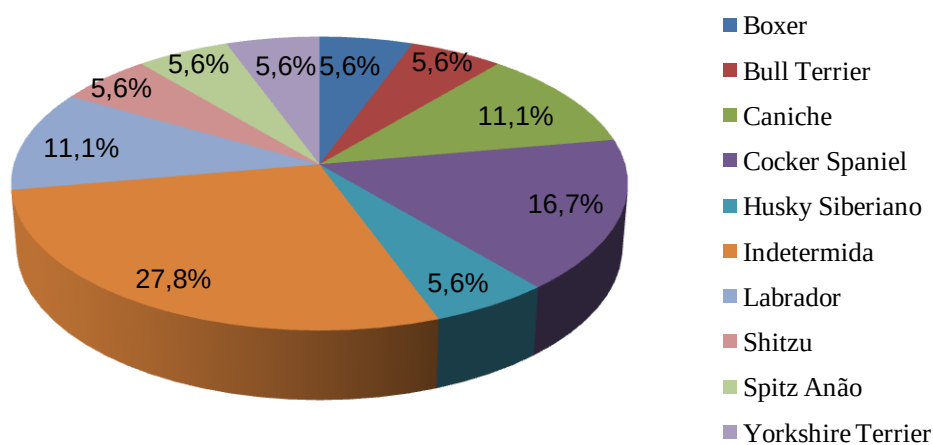


Gráfico 13 – Distribuição por raça de cadelas com TM benignos

Como verificado no gráfico 13, as raças mais representadas com tumores mamários benignos foram o cocker spaniel (16,7%), o caniche (11,1%) e o labrador (11,1%). Os animais de raça indeterminada (27,8%; n=5/18) constituíram cerca de um quarto desta sub-amostra. Estes animais, juntamente com as três raças referidas anteriormente constituem quase 70% dos animais com neoplasias mamárias benignas.

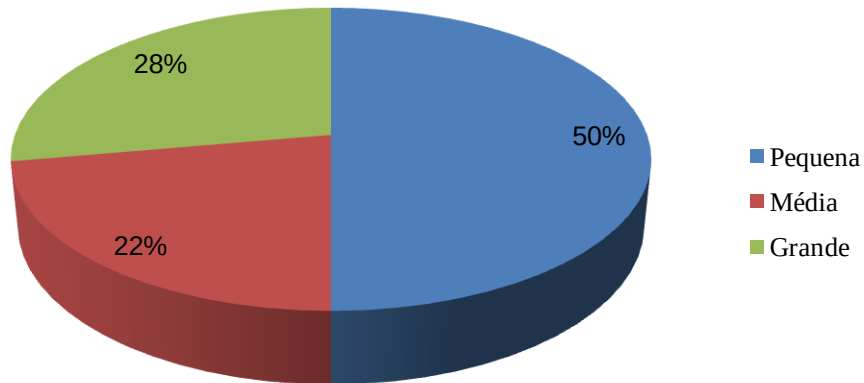


Gráfico 14 – Representação da distribuição por porte das cadelas com TM benignos

Como verificado no gráfico 14, dos 18 casos analisados, 50% (n=9/18) pertence ao porte pequeno, 28% (n=5/18) ao porte grande, sendo os restantes 22% (n=4/18) atribuídos ao porte médio.

C. ESTIMULO IATROTRÓPICO, SINTOMATOLOGIA E PRESENÇA DE NEOPLASIAS MAMÁRIAS ANTERIORES

Das 18 cadelas com neoplasias mamárias benignas, nenhuma teve tumores mamários anteriores.

D. LOCALIZAÇÃO DA GLÂNDULA MAMÁRIA AFECTADA

A glândula mamária M4 direita apresentou a maior prevalência de neoplasias (n=4; 22,2%), seguindo-se a M5 direita e esquerda, e a M3+M4 esquerda (todas com uma prevalência de 16,7%).

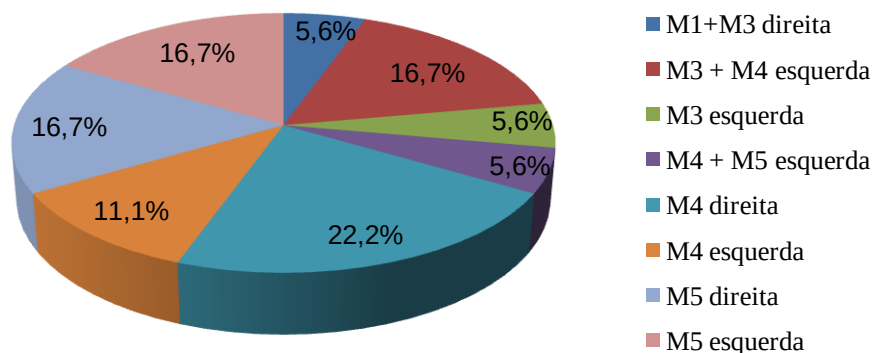


Gráfico 15 – Frequência de localização da glândula mamária afectada em cadelas com TM benignos.

E. OUTRAS CARACTERÍSTICAS DAS NEOPLASIAS

No presente estudo, verificámos que das 18 cadelas avaliadas com TM benignos, todas apresentavam TM com crescimento expansivo. Nenhuma apresentou necrose, ulceração e linfonodos metastizados.

F. TÉCNICA CIRÚRGICA

Nas 18 cadelas as neoplasias mamárias benignas foram completamente removidas. A técnica cirúrgica mais utilizada foi a mastectomia radical/total em 56% (n=10/18) das cadelas, sendo que em 44% (n=8/18) realizaram a mastectomia regional/parcial.

Foi realizada a excisão de 78% (n=14/18) dos linfonodos, sendo que 22% (n=4/18) não foram excisionados. Dos 14 linfonodos analisados nenhum apresentou metástases nos linfonodos.

G. DIMENSÃO

Das 18 cadelas com TM benignos, 78% (n=14/18) apresentavam neoplasias com um diâmetro inferior a 3 cm e 22% (n=4/18) manifestaram uma neoplasia com um diâmetro entre 3 e 5 cm.

H. CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA DAS NEOPLASIAS MAMÁRIAS BENIGNAS ATRAVÉS DO SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO DA OMS

Tabela 13 – Frequência absoluta e relativa dos diferentes tipos histológicos de tumores benignos observados.

	Frequência	%
Adenoma complexo da glândula mamária	6	33,2
Adenoma mamário do tipo papilar intraductal	2	11,2
Adenoma tubular simples da glândula mamária	2	11,2
Fibroadenoma mamário	2	11,2
Tumor misto benigno da glândula mamária	6	33,2
Total	18	100,0

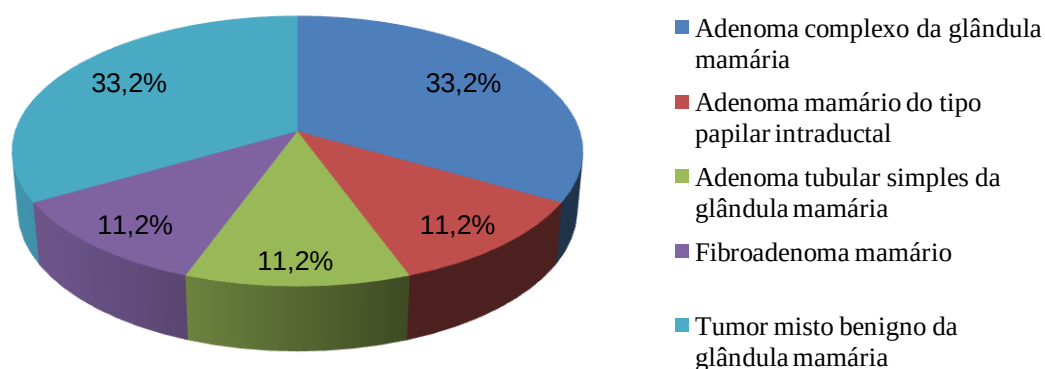


Gráfico 16 – Tipos histológicos do TM benignos em cadelas.

Dos 18 casos de cadelas diagnosticadas com neoplasias mamárias benignas, apenas existia um tipo histológico de neoplasia presente na(s) glândula(s) mamária(s) de cada cadela.

Neste estudo, dos 18 casos de cadelas com neoplasias mamárias benignas os dois tipos histológicos mais frequentes foram com 33,2% (n=6) o adenoma complexo da glândula mamária e com 33,2% (n=6) o tumor misto benigno.

I. RECIDIVAS E ILD

Neste estudo verificou-se uma percentagem de recidivas de 17% (n=3/18), sendo que 83% (n=15/18) das cadelas com neoplasia mamária benignas não apresentaram recidivas. Verificou-se que a média do intervalo livre de doença neoplásica (ILD) foi de aproximadamente 32 meses (tabela 14).

Tabela 14 – Descrição estatística quantitativa da variável ILD em animais com tumores mamários benignos.

ILDm	Média		32,67
	I.C.95%	Mínimo	26,87
	Média	Máximo	38,47
	Mediana		30,50
	Desvio Padrão		11,662
	Mínimo		19
	Máximo		65

J. OCORRÊNCIA DE METÁSTASES À DISTÂNCIA

Em nenhuma das 18 cadelas com TM benignos foram detectadas evidências de metastização à distância.

K. SOBREVIDA AOS 12 MESES, 24 MESES E TEMPO DE SOBREVIDA

No presente estudo, verificámos que todas as cadelas (n=18/18) com TM benignos sobreviveram até aos 12 meses. Destas cadelas, 3 (17%) não sobreviveram até aos 24 meses. O tempo de sobrevida médio, como se pode ver na tabela 15 foi de cerca de 33 meses.

Tabela 15 – Descrição estatística quantitativa da variável Tempo de Sobrevida em animais com tumores mamários benignos.

Tempo de Sobrevida (meses)	Média		33,44
	I.C.95%	Mínimo	27,58
		Máximo	39,31
	Mediana		30,50
	Desvio Padrão		11,798
	Mínimo		19
	Máximo		65

2.3.1.4. Caracterização das Neoplasias Malignas**A. IDADE E ESTADO REPRODUTIVO**

A faixa etária² das cadelas com neoplasias mamárias malignas variou entre os 7 e os 14 anos de idade, sendo a média de 10,6 anos³. O intervalo de idades onde se observa maior percentagem (56%; n=15/27) de neoplasias mamárias malignas é entre os 9 e os 11 anos. A idade mais frequentemente observada foram os 10 anos.

² A caracterização etária da população de cadelas com neoplasias mamárias malignas encontra-se representada no gráfico 17.

³ A descrição da variável quantitativa idade está na tabela 16.

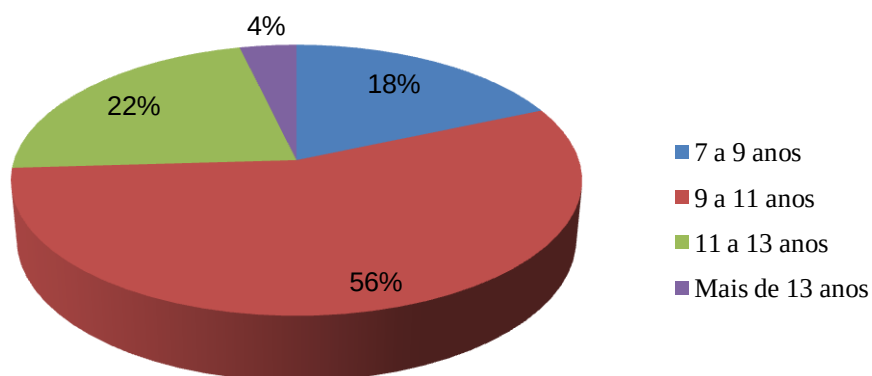


Gráfico 17 – Frequências por intervalo de idades das cadelas com TM malignos

Tabela 16 – Descrição estatística quantitativa da variável idade em animais com neoplasias malignas

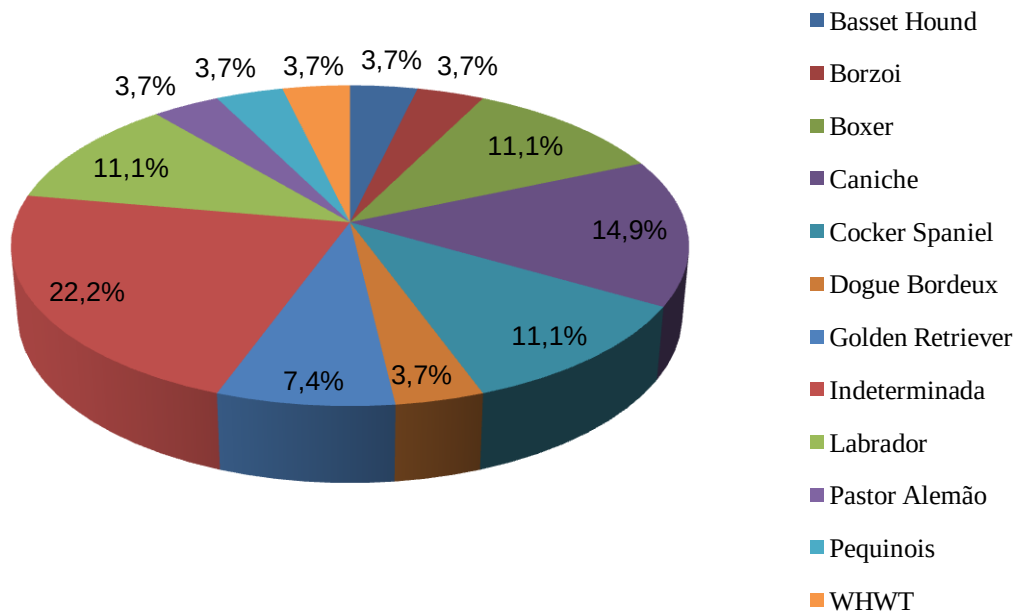
Idade (anos)	Média		10,593
	I.C.95% Média	Mínimo	9,979
		Máximo	11,206
	Mediana		10,000
	Desvio Padrão		1,5507
	Mínimo		7,0
	Máximo		14,0

Destas cadelas, 93% (n=25/27) eram fêmeas inteiras, enquanto que apenas 7% (n=2/27) correspondiam a fêmeas ovariectomizadas.

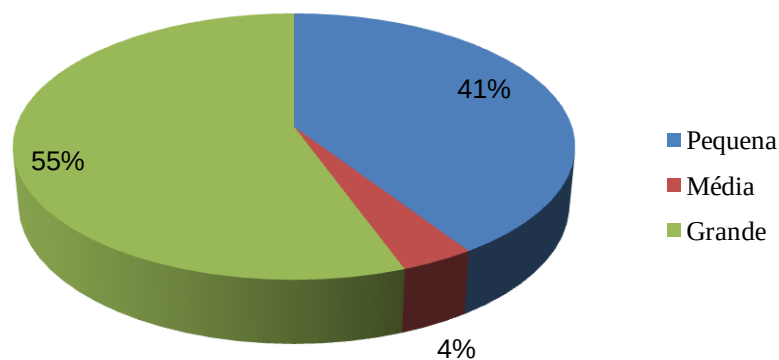
No que diz respeito à realização de OVH antes do 1º cio, das 2 cadelas (n=2/27) que eram ovariectomizadas, nenhuma foi realizada antes do 1º cio.

Em relação ao número de gestantes em estudo obteve-se que das 27 cadelas com neoplasia mamária maligna 15% (n=4/27) estiveram gestantes.

Das 27 cadelas com neoplasias mamárias malignas, a 7% (n=2) foram administrados anovulatórios. O princípio activo dos fármacos utilizados não estava descrito nas fichas clínicas.

B. RACAS E PORTE**Gráfico 18** – Frequência por raça de cadelas com TM malignos

Como verificado no gráfico 18, dos 27 casos de cadelas com neoplasias mamárias malignas, 22,2% (n=6/27) pertenciam à raça indeterminada, 14,9% eram da raça Caniche, representando as raças Cocker Spaniel, Labrador e a Boxer 11,1% cada.

**Gráfico 19** – Distribuição por porte das cadelas com TM malignos

Como verificado no gráfico 19, destes 27 casos, 55% pertence ao porte grande, 41% ao porte pequeno, sendo os restantes 4% atribuídos ao porte médio.

C. ESTIMULO IATROTRÓPICO, SINTOMATOLOGIA E PRESENÇA DE NEOPLASIAS MAMÁRIAS ANTERIORES

Verificou-se que das 27 cadelas com neoplasias mamárias malignas, 2 delas (7%) tiveram tumores mamários anteriores.

D. LOCALIZAÇÃO DA GLÂNDULA MAMÁRIA AFECTADA

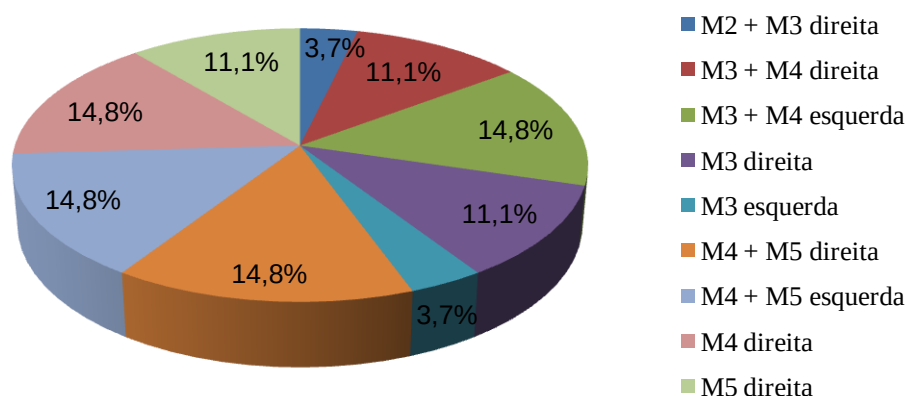


Gráfico 20 - Frequência da localização da glândula mamária afectada em cadelas com TM malignos

Como verificado no gráfico 20, as glândulas mamárias afectadas com maior frequência (todas representando 14,8% desta subamostra) foram: M4+M5 direita, M4+M5 esquerda, M4 direita e M3+M4 esquerda.

E. OUTRAS CARACTERÍSTICAS DAS NEOPLASIAS

Das 27 cadelas avaliadas neste estudo com TM malignos, 48% apresentavam TM com crescimento expansivo, 30% das neoplasias eram infiltrativas (invadiam vasos) e 22% tinham capacidade invasiva mas apenas ultrapassavam a cápsula.

Neste grupo verificou-se uma percentagem de tumores ulcerados de 19% (n=5/27), sendo que 81% dos TM malignos não se encontravam ulcerados. Ainda nesta

subamostra, 59% (n=16/27) não apresentavam necrose, sendo que 41% (n=11/27) manifestaram necrose.

F. TÉCNICA CIRÚRGICA

Nos casos de TM malignos, 96% das neoplasias foram completamente removidas e apenas em 4% (n=1/27) a excisão foi incompleta.

A técnica cirúrgica mais utilizada foi a mastectomia radical/total em 81% (n=22/27) das cadelas, sendo que em 19% (n=5/27) realizaram a mastectomia regional/parcial.

Dos 27 casos de TM malignos, foi realizada a excisão de 85% (n=23/27) dos linfonodos, sendo que 15% (n=4/27) não foi realizada a excisão do linfonodo.

Dos 23 linfonodos analisados, 67% (n=18/23) não apresentavam metástases nos linfonodos, sendo que 18% (n=5/23) estavam metastizados.

G. DIMENSÃO

No gráfico 21, pode verificar-se que das 27 cadelas com TM malignos, 52% (n=14/27) apresentavam neoplasias com um diâmetro inferior a 3 cm, 22% (n=6/27) manifestavam uma neoplasia com um diâmetro entre 3 e 5 cm, sendo 26% (n=7/27) a percentagem de tumores com um diâmetro superior a 5 cm.

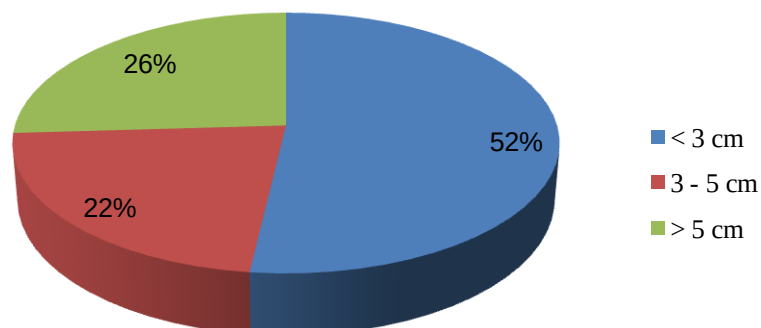


Gráfico 21 – Representação do tamanho dos TM malignos em cadelas.

H. CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA DAS NEOPLASIAS MAMÁRIAS MALIGNAS **ATRAVÉS DO SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO DA OMS**

Tabela 17 – Frequência absoluta e relativa dos diferentes tipos histológicos de tumores malignos observados

	Frequência	%
Adenocarcinoma túbulo-papilar mamário infiltrativo	1	3,7
Adenocarcinoma túbulo-papilar mamário não infiltrativo	2	7,4
Carcinoma anaplásico da mama	1	3,7
Carcinoma em tumor benigno	1	3,7
Carcinoma maligno	1	3,7
Carcinoma complexo mamário	3	11,2
Carcinoma mamário do tipo ductal	1	3,7
Carcinoma mamário tubular maligno	1	3,7
Carcinoma papilífero intraductal da glândula mamária	1	3,7
Carcinoma simples tubulopapilar da glândula mamária	6	22,2
Carcinoma sólido da glândula mamária	4	14,8
Carcinossarcoma da glândula mamária	4	14,8
Fibrossarcoma mamário	1	3,7
Total	27	100,0

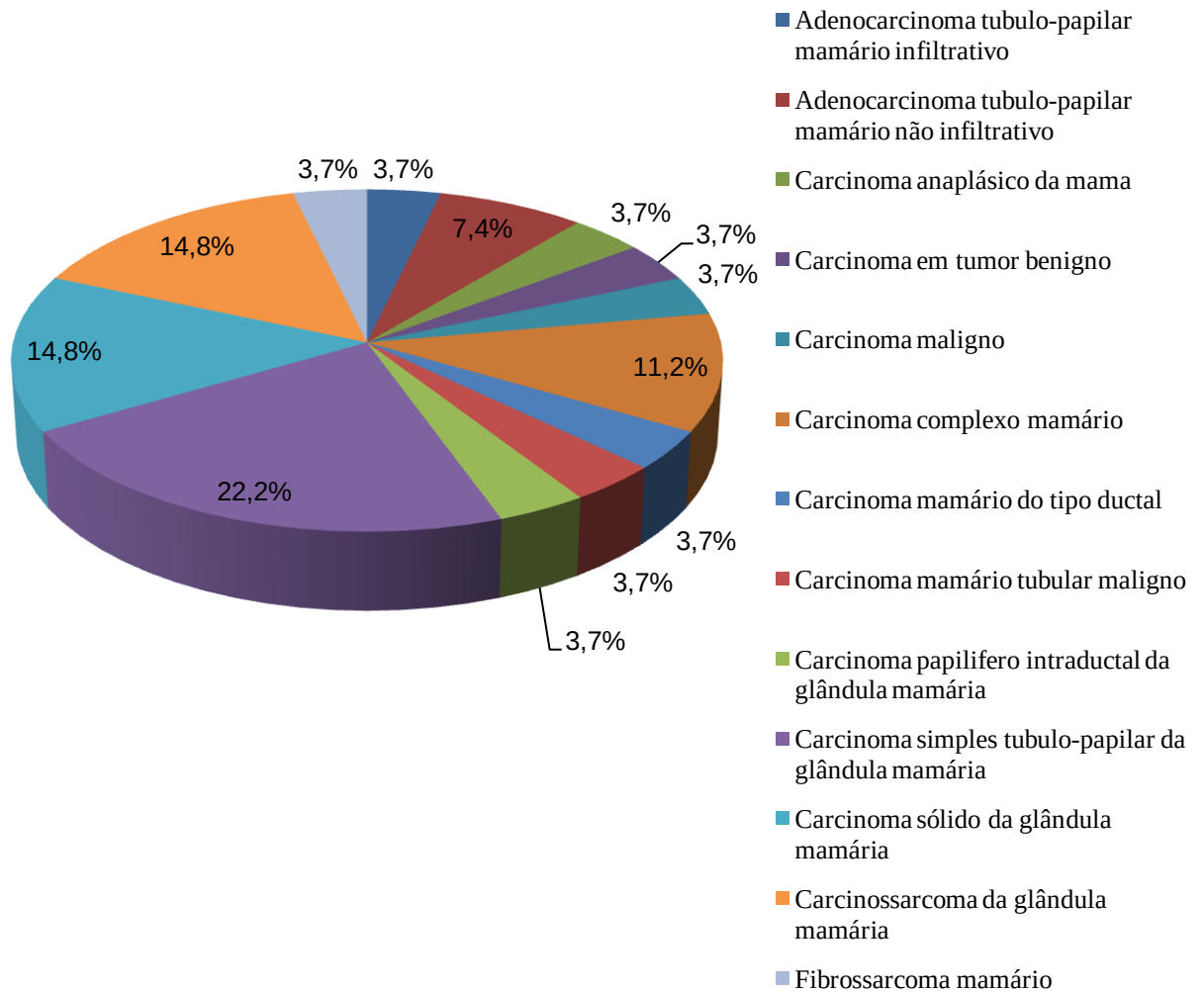


Gráfico 22 – Tipo histológico dos TM malignos em cadelas

Dos 27 casos de cadelas diagnosticadas com neoplasias mamárias malignas, apenas existia um tipo histológico de neoplasia presente na(s) glândula(s) mamária(s) de cada cadela.

Neste estudo, dos 27 casos de cadelas com neoplasias mamárias malignas os quatro tipos histológicos mais frequentes foram com 22,2% (n=6) o carcinoma simples tubulopapilar da glândula mamária, 14,8% (n=4) o carcinoma sólido, 14,8% (n=4) o carcinossarcoma e com 11,2% (n=3) carcinoma complexo.

I. GRAU HISTOLÓGICO DOS TUMORES MAMÁRIOS MALIGNOS

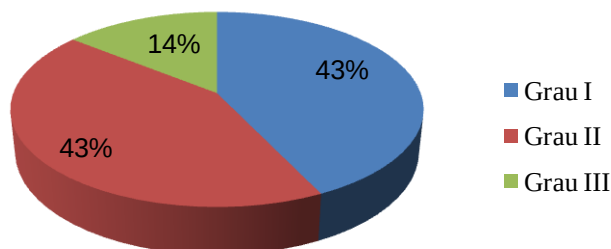


Gráfico 23 – Frequência do grau histológico do TM malignos em cadelas

Como verificado no gráfico 23, dos 27 TMC malignos, apenas 14 casos (52%) tinham indicação de qual o grau histológico, sendo 6 casos (43%) categorizados em baixo grau (I), 6 casos (43%) em grau intermédio (II) e 2 casos (14%) em alto grau (III).

J. RECIDIVAS E ILD

Verificou-se uma percentagem de recidivas de 44% (n=12/27), sendo que 56% (n=15/27) das cadelas com neoplasia mamária maligna não apresentaram recidivas. Como se pode ver pela tabela 18, a média do intervalo livre de doença neoplásica para estes animais foi de quase 20 meses.

Tabela 18 – Descrição estatística quantitativa da variável ILD para animais com neoplasias malignas.

ILDm	Média		19,59
	I.C.95% Média	Mínimo	13,17
		Máximo	26,01
	Mediana		18,00
	Desvio Padrão		16,225
	Mínimo		0
	Máximo		50

K. OCORRÊNCIA DE METÁSTASES À DISTÂNCIA E LOCAIS

No presente estudo, dos 27 casos de cadelas com neoplasias mamárias malignas, não foram detectadas evidências de metástases em 15 casos (55%). Analisando os gráficos 24, concluímos que dos 12 casos (45%) que apresentaram metástases à distância, 92% (n=11/12) metastizaram para o pulmão e 8% (n=1/12) metastizaram para o fígado e pulmão.

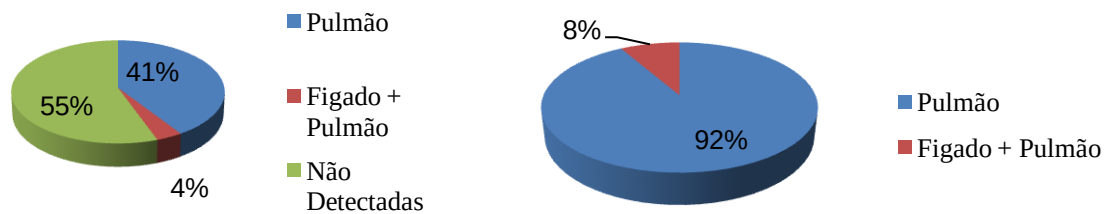


Gráfico 24 – Representação dos locais de metástases em cadelas com TM malignos

L. SOBREVIDA AOS 12 MESES, 24 MESES E TEMPO DE SOBREVIDA

No presente estudo, verificámos que das 27 cadelas com TM malignos, 7 (26%) não sobreviveram até aos 12 meses.

Das 20 cadelas sobreviventes após 12 meses, 10 (50%) não sobreviveram até aos 24 meses.

Como se pode ver pela tabela 19, o tempo médio de sobrevida das cadelas com tumores mamários malignos foi de aproximadamente 23 meses.

Tabela 19 – Descrição estatística quantitativa da variável Tempo de Sobrevida em cadelas com tumores mamários malignos

Tempo de Sobrevida (meses)	Média		23,19
	I.C.95% Média	Mínimo	17,83
		Máximo	28,54
	Mediana		19,00
	Desvio Padrão		13,545
	Mínimo		3
	Máximo		50

2.3.2. Estatística inferencial

A análise estatística inferencial procurou verificar a existência de relações entre as diversas variáveis em estudo, nomeadamente entre os tipos de neoplasias e as restantes variáveis de caracterização das neoplasias.

Para efeitos de mais fácil interpretação dos resultados abaixo expostos, extraídos de um ficheiro do software estatístico *SPSS*, onde encontramos a denominação *BenignoVSMalignoVSHiperplasia*, estamos perante a variável Tipo de Neoplasia.

Adicionalmente, entende-se como significativa uma relação para a qual o teste estatístico realizado apresente um nível de significância igual ou superior a 95%, ou seja, para o qual $p \leq 0,05$. Ainda assim, estarão também presentes alguns resultados de testes estatísticos que embora não significativos, resultam numa distribuição dos dados que é interessante comentar.

2.3.2.1. *Relação entre o tipo de neoplasia e as restantes variáveis*

A. RELAÇÃO ENTRE TIPO DE NEOPLASIA E INTERVALO DE IDADE

Observou-se que existe uma relação significativa entre as variáveis Tipo de Neoplasia e Intervalo de Idade ($\chi^2 (8, N = 47) = 16,364, p = 0,037$).

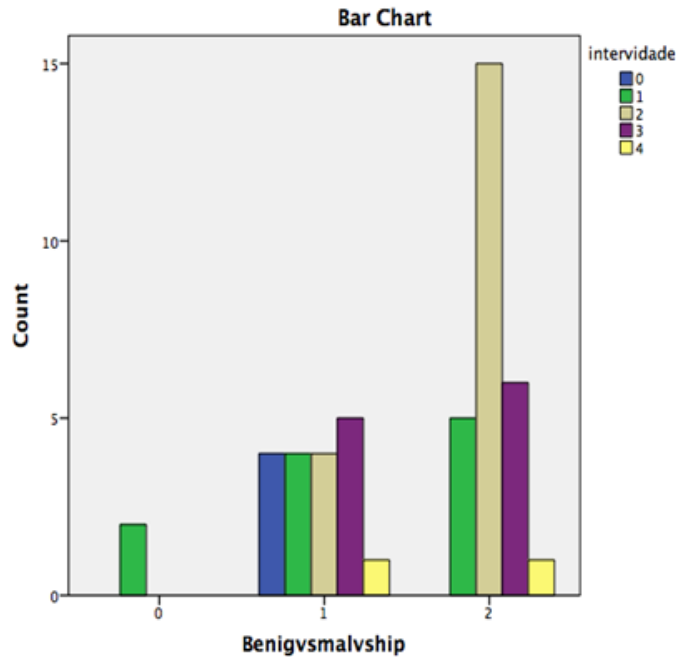


Gráfico 25 – Frequências de idades por tipo de neoplasia
(0: <7anos; 1: 7-9anos; 2: 9-11anos; 3: 11-13anos; 4: >13anos); (0-Hiperplasia; 1-Benigno; 2-Maligno)

No que diz respeito a esta relação apurou-se que as hiperplasias ocorreram apenas em 2 cadelas na faixa etária entre os 7 e os 9 anos, as neoplasias benignas surgem em todas as faixas etárias, com maior prevalência entre os 11 e os 13 anos ($n=5$), enquanto que as neoplasias malignas ocorrem entre os 7 e os 14 anos, com uma maior prevalência entre os 9 e os 11 anos ($n=15$). Os dados sugerem, portanto que, à medida que a idade vai avançando, aumenta também a prevalência de tumores mamários malignos, como a observação do gráfico 25 permite apoiar.

B. RELAÇÃO ENTRE TIPO DE NEOPLASIA E O TAMANHO DOS TM

No que diz respeito à relação entre o tipo de neoplasia e o tamanho dos TM (gráfico 26), não foi encontrada uma relação significativa entre as variáveis ($\chi^2(4, N = 47) = 7,195, p=0,126$). Apurou-se ainda assim que as hiperplasias apresentavam um diâmetro inferior a 3 cm e ocorreram apenas em 2 cadelas. Relativamente às neoplasias benignas o diâmetro varia até aos 5 cm, verificou-se que 14 cadelas apresentavam TM com um diâmetro inferior a 3 cm e 4 apresentavam um diâmetro entre 3 e 5 cm. Por fim, o diâmetro das neoplasias malignas varia entre inferior a 3 cm e superior a 5 cm, sendo que das 27 cadelas com TM malignos, 14 apresentavam um diâmetro inferior a 3cm, 7 apresentavam um diâmetro superior a 5 cm e 6 apresentavam um diâmetro entre 3 e 5 cm.

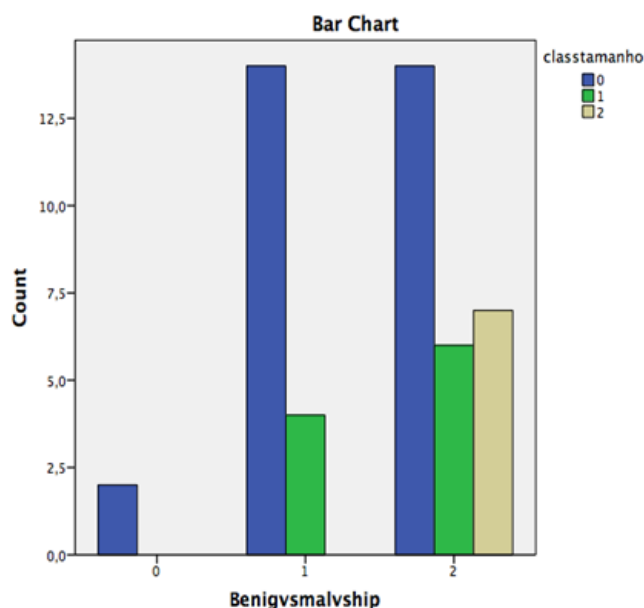


Gráfico 26 – Frequências de classes de tamanho por tipo de neoplasia (0:<3cm; 1: 3-5cm; 2:>5cm); (0-Hiperplasia; 1-Benigno; 2-Maligno)

Tendo em conta estes dados, e como se pode ver pelo gráfico 26, na nossa amostra os tumores de maiores dimensões (> 5cm) parecem estar tendencialmente associados a neoplasias malignas. Esta observação permite sugerir, embora sem ter sido encontrada a validação estatística, que as neoplasias de maior tamanho tenderão a ser malignas. Esta sugestão é suportada por Gama, 2008c; Ferreira *et al.*, 2009.

C. RELAÇÃO ENTRE TIPO DE NEOPLASIA E A PRESENÇA DE ULCERAÇÃO DOS TMC

Relativamente à relação entre o tipo de neoplasia e a presença de ulceração dos TMC verificou-se que das 2 cadelas com hiperplasia e das 18 com neoplasias mamárias benignas nenhuma apresentava ulceração. No entanto, das 27 cadelas diagnosticadas com neoplasias mamárias malignas, 5 apresentaram tumores ulcerados.

Não foi encontrada uma relação significativa entre estas variáveis (χ^2 (2, N = 47) = 4,145, $p=0,126$). Contudo, como se pode observar através gráfico 27, na nossa amostra a presença de ulceração está tendencialmente associada às neoplasias malignas.

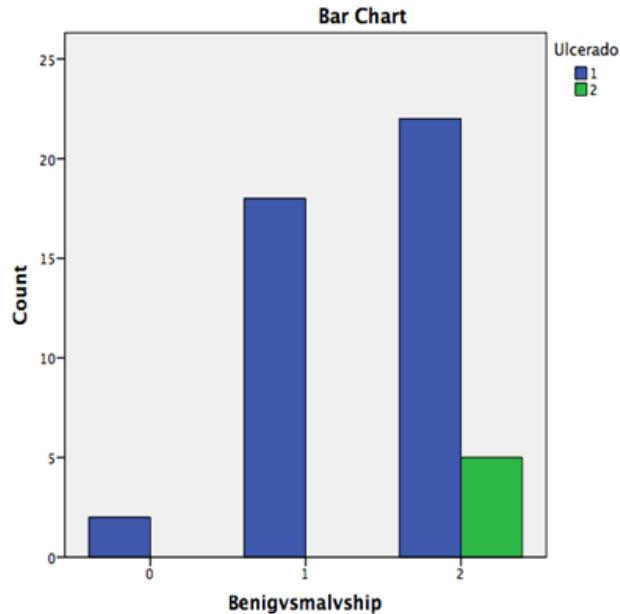


Gráfico 27 – Frequências de ulceração por tipo de neoplasia
(1:não; 2:sim); (0-Hiperplasia; 1-Benigno; 2-Maligno)

D. RELAÇÃO ENTRE TIPO DE NEOPLASIA E O MODO DE CRESCIMENTO DOS TMC

No que diz respeito à relação entre o tipo de neoplasia e o modo de crescimento dos TMC, verificou-se que para as 2 hiperplasias e para as 18 neoplasias mamárias benignas o modo de crescimento tumoral era somente expansivo. No entanto, das 27 neoplasias malignas em estudo, 13 foram consideradas expansivas, 8 apresentaram TM malignos infiltrativos (com invasão vascular) e 6 eram invasivos mas apenas ultrapassavam a cápsula. Assim, verifica-se uma associação estatisticamente significativa entre as variáveis tipo de neoplasia e o modo de crescimento dos TMC ($\chi^2(4, N = 47) = 14,770, p=0,005$).

Como se pode observar através gráfico 28, na nossa amostra apenas em algumas neoplasias mamárias malignas se pode observar um comportamento invasivo e infiltrativo.

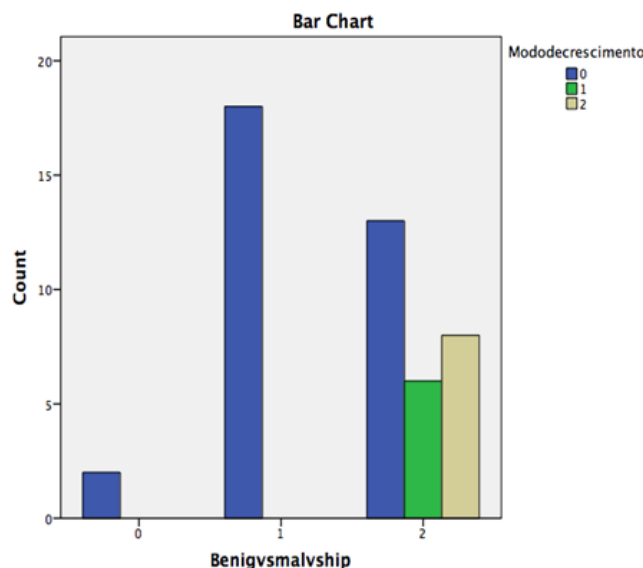


Gráfico 28 – Frequências de modo de crescimento por tipo de neoplasia (0:expansivo; 1:invasivo; 2:infiltrativo); (0-Hiperplasia; 1-Benigno; 2-Maligno)

E. RELAÇÃO ENTRE TIPO DE NEOPLASIA E A PRESENÇA DE NECROSE DOS TMC

Relativamente à relação entre o tipo de neoplasia e a presença de necrose dos TMC, apurou-se que para as 2 hiperplasias e para as 18 neoplasias mamárias benignas não existiu qualquer indício de necrose. No entanto, das 27 neoplasias malignas em estudo, 11 apresentavam necrose e 16 não a manifestavam. Deste modo, verificou-se que existe uma relação significativa entre as variáveis tipo de neoplasia e a presença de necrose dos TMC ($\chi^2(2, N = 47) = 10,638, p=0,005$). Como se pode observar através gráfico 29, na nossa amostra apenas ocorre necrose em (n=11) neoplasias mamárias malignas.

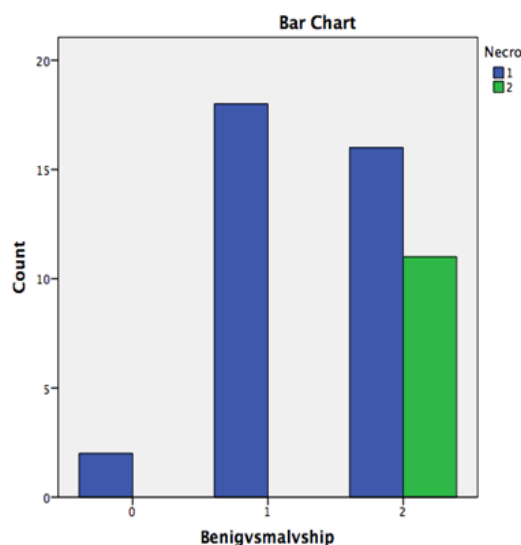


Gráfico 29 – Frequências de necrose por tipo de neoplasia (1:não; 2:sim); (0-Hiperplasia; 1-Benigno; 2-Maligno)

F. RELAÇÃO ENTRE TIPO DE NEOPLASIA E A TÉCNICA CIRÚRGICA UTILIZADA EM CADELAS COM TM

No que diz respeito à relação entre o tipo de neoplasia e a técnica cirúrgica utilizada em cadelas com TM, verificou-se que às 2 cadelas com hiperplasia foi realizada a mastectomia regional/parcial. Das 18 cadelas com TM benignas, 10 realizaram mastectomia radical/total e 8 foram submetidas à mastectomia regional/parcial. Por fim, das 27 cadelas com TM malignos, 22 foram submetidas à mastectomia radical/total, sendo que 5 realizaram mastectomia regional/parcial. Assim, observou-se uma associação estatisticamente significativa entre as variáveis tipo de neoplasia e a técnica cirúrgica utilizada em cadelas com TM ($\chi^2(2, N = 47) = 7,797$, $p=0,020$). Pois, como se pode observar através gráfico 30, na nossa amostra a técnica cirúrgica mais utilizada foi a mastectomia radical/total ($n=32$).

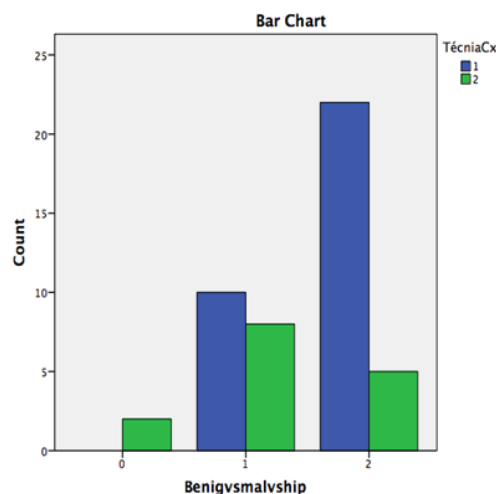


Gráfico 30 – Frequências de tipos de cirurgia por tipo de neoplasia (1:radical/total; 2:regional/parcial); (0-Hiperplasia; 1-Benigno; 2-Maligno)

G. RELAÇÃO ENTRE TIPO DE NEOPLASIA E A PRESENÇA DE METÁSTASES NOS LINFONODOS DAS CADELAS COM TM

Relativamente à relação entre o tipo de neoplasia e a presença de metástases nos linfonodos das cadelas com TM, apurou-se que das 2 cadelas com hiperplasia apenas 1 fez excisão do linfonodo e não foram detectadas evidências de metástases no mesmo. Em relação às 18 cadelas com TM benignos, apenas 14 fez excisão do linfonodo e também em nenhuma detectaram evidências de metástases nos linfonodos. Por fim, das

27 cadelas com TM malignos, apenas 23 fez excisão do linfonodo. Destas 23 cadelas com neoplasias malignas, 5 apresentaram metástases nos linfonodos, sendo que 18 não mostraram evidências de metástases nos linfonodos.

Neste caso, observou-se que não foi encontrada uma relação significativa entre as variáveis tipo de neoplasia e a presença de metástases nos linfonodos das cadelas com TM (χ^2 (2, N = 38) = 3,755, $p=0,153$). Contudo, como se pode observar através do gráfico 31, na nossa amostra a presença de metástases nos linfonodos ($n=5$) apenas ocorre em algumas neoplasias malignas.

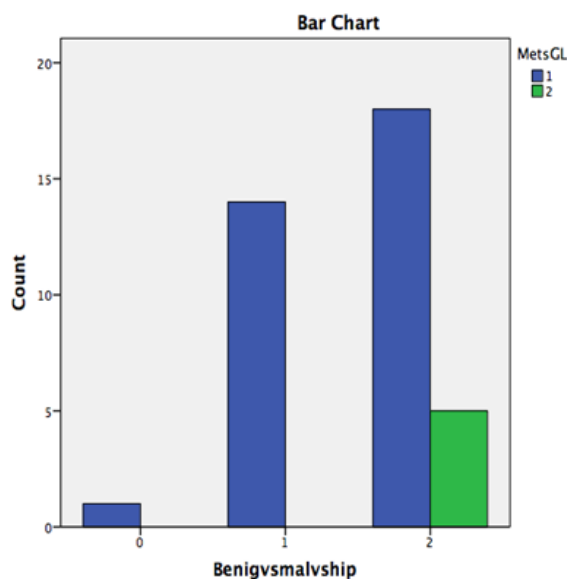


Gráfico 31 – Frequências de metastização dos linfonodos por tipo de neoplasia (1:não; 2:sim); (0-Hiperplasia; 1-Benigno; 2-Maligno)

H. RELAÇÃO ENTRE TIPO DE NEOPLASIA E A SOBREVIDA AOS 12 E AOS 24 MESES DAS CADELAS COM TM

No que diz respeito à relação entre o tipo de neoplasia e a sobrevida aos 12 meses das cadelas com TM apurou-se que das 47 cadelas com TM apenas 7 não sobreviveram até aos 12 meses. Estas 7 cadelas que não sobreviveram estavam enquadradas no grupo das cadelas com neoplasia mamária maligna. Deste modo, observou-se que existe uma relação significativa entre as variáveis tipo de neoplasia e a sobrevida aos 12 meses das cadelas com TM (χ^2 (2, N = 47) = 6,093, $p=0,048$), sugerindo-se que o menor tempo de sobrevida está associado a neoplasias mamárias malignas (gráfico 32).

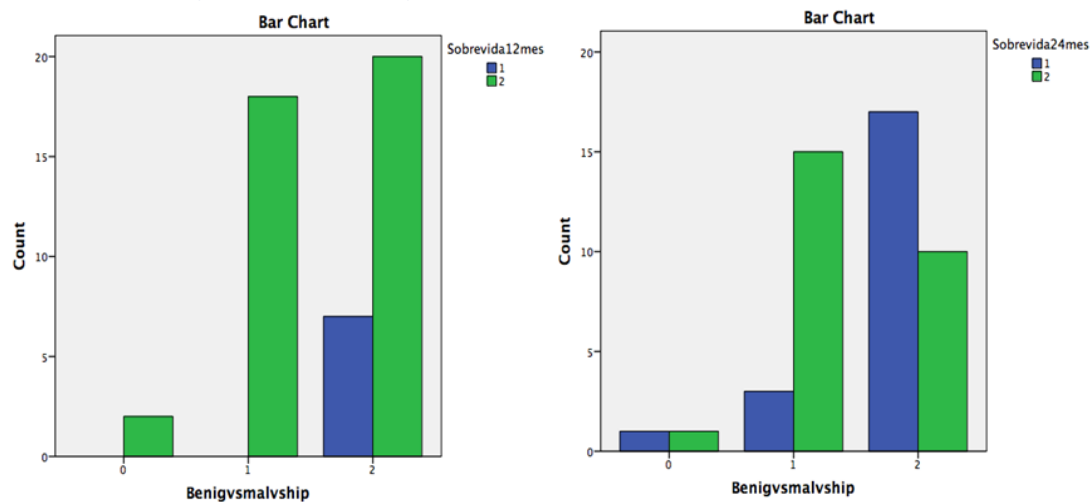


Gráfico 32 – Frequências de sobrevida aos 12 e 24 meses por tipo de neoplasia (1:não; 2:sim); (0-Hiperplasia; 1-Benigno; 2-Maligno)

No que diz respeito à relação entre o tipo de neoplasia e a sobrevida aos 24 meses das cadelas com TM apurou-se que das 40 cadelas com TM que sobreviveram até as 12 meses ($n=40/47$), das 2 com hiperplasia 1 delas não sobreviveu até aos 24 meses, das 18 cadelas com TM benignos, 3 não sobreviveram até aos 24 meses, sendo que das 20 cadelas ($n=20/27$) com TM malignos 10 não sobreviveram até aos 24 meses. Deste modo, observou-se que existe uma relação significativa entre as variáveis tipo de neoplasia e a sobrevida aos 24 meses das cadelas com TM ($\chi^2(2, N = 40) = 9,389$, $p=0,009$), mais uma vez sugerindo-se que o menor tempo de sobrevida está associado a neoplasias mamárias malignas (gráfico 32).

I. RELAÇÃO ENTRE TIPO DE NEOPLASIA E A PRESENÇA DE METÁSTASES À DISTÂNCIA EM CADELAS COM TM

Relativamente à relação entre o tipo de neoplasia e a presença de metástases à distância em cadelas com TM, apurou-se que para as 2 cadelas com hiperplasia e para as 18 cadelas com neoplasias mamárias benignas não foram detectadas quaisquer evidências de metástases à distância. No entanto, das 27 cadelas com neoplasias malignas em estudo, 12 apresentaram metástases à distância e 15 não foram detectadas.

Deste modo, observou-se que existe uma relação significativa entre as variáveis tipo de neoplasia e a presença de metástases à distância em cadelas com TM ($\chi^2(2, N = 47) = 11,937, p=0,003$). Aliás, como se pode observar através do gráfico 33, na nossa amostra apenas ocorrem metástases à distância em algumas ($n=12/27$) neoplasias mamárias malignas.

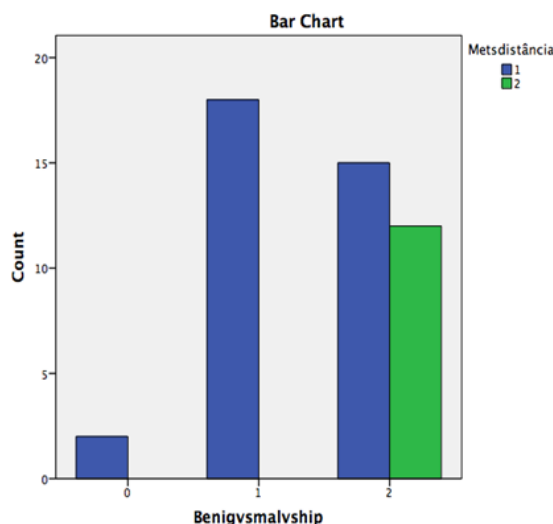


Gráfico 33 – Frequências de metástases à distância por tipo de neoplasia (1:não; 2:sim); (0-Hiperplasia; 1-Benigno; 2-Maligno)

J. RELAÇÃO ENTRE VARIÁVEIS DE CARACTERIZAÇÃO PARA TUMORES MAMÁRIOS MALIGNOS

A amostra em estudo foi separada, tendo-se procedido à análise de relações estatísticas entre as várias variáveis de classificação e caracterização de tumores mamários apenas dentro do grupo de tumores mamários malignos.

Não foram encontradas relações significativas, nem de particular interesse ou relevância para as seguintes interações:

- relação entre o modo de crescimento e a necrose, e as metástases presentes nos linfonodos dos TMC malignos;
- relação entre o grau histológico e tamanho, modo de crescimento, metástases presentes nos linfonodos, a presença de recidivas, a sobrevida aos 12 meses e aos 24 meses dos TMC malignos;
- relação entre o tipo histológico e a necrose, e a ocorrência de metástases à distância dos TMC malignos;

- relação entre o tipo de neoplasia e o tipo histológico.

Após a análise estatística inferencial baseada nas relações entre variáveis categóricas para os três tipos de neoplasias e para os tumores malignos em específico, procedeu-se à comparação das variáveis quantitativas para os mesmos três tipos.

A análise realizada pretendia fundamentalmente detectar diferenças significativas entre os três tipos de neoplasias para as variáveis quantitativas apresentadas, a saber Idade (em anos), Maior Diâmetro, ILDm e Tempo de Sobrevida (em meses). Para tal foram realizados testes ANOVA.

Foram encontradas diferenças significativas entre os três tipos de neoplasias para o ILDm ($F(2, 44)=4,407$, $p=0,018$) e o Tempo de Sobrevida ($F(2, 44)=3,282$, $p=0,039$).

Os testes post-hoc de Bonferroni e de Tukey HSD indicam que há diferenças significativas entre as neoplasias benignas e as malignas para ambas as variáveis, sendo a diferença entre a média de ILDm de 13,08 meses (inferior para as neoplasias malignas). A diferença entre a média de Tempo de Sobrevida é de 10,25 meses (também inferior para neoplasias malignas). A diferença entre as médias de ambas as variáveis para hiperplasias e tumores benignos não é significativa.

Os gráficos 34 e 35 representam a média do ILDm e do Tempo de Sobrevida por tipo de neoplasia, e demonstram graficamente a diferença estatística entre as neoplasias benignas e malignas.

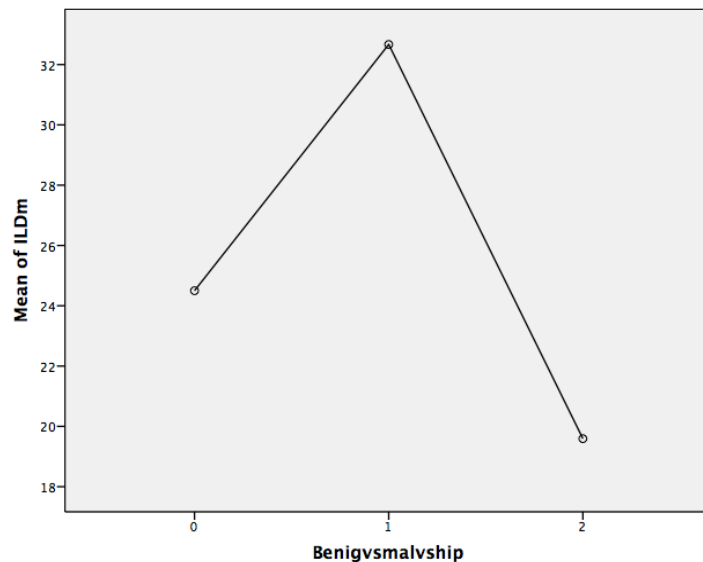


Gráfico 34 – Média de ILDm para hiperplasias, neoplasias benignas e malignas (0-Hiperplasia; 1-Benigno; 2-Maligno)

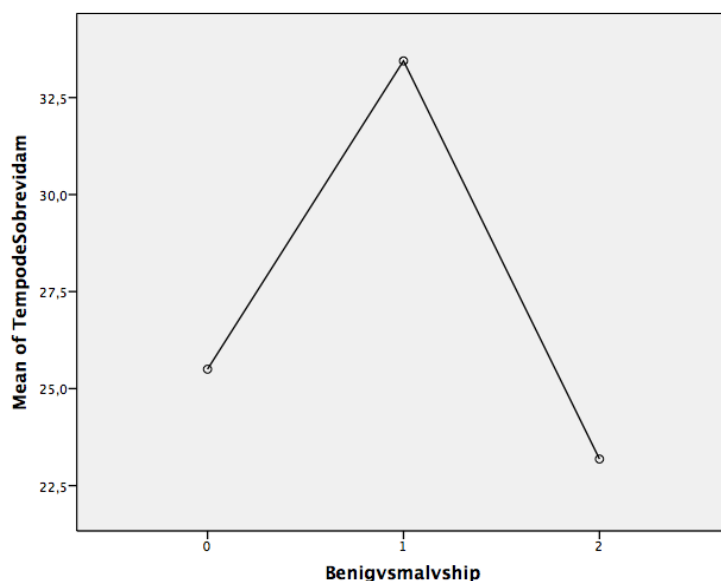


Gráfico 35 – Média de Tempo de Sobrevida para hiperplasias, neoplasias benignas e malignas. (0-Hiperplasia; 1-Benigno; 2-Maligno)

K. RELAÇÃO ENTRE A IDADE E O MAIOR DIÂMETRO COM O TIPO DE NEOPLASIA

Para a Idade e o Maior Diâmetro as diferenças encontradas são significativas a 90% ((F(2, 44)=2,787, p=0,072) e (F(2, 44)=2,647, p=0,082) respectivamente). A menor significância não permite uma afirmação tão categórica relativamente à diferença entre as médias dos diferentes tipos de neoplasias para estas variáveis.

Ainda assim, graficamente (gráfico 36) podemos sugerir que existem diferenças entre a idade média dos animais com neoplasias, sendo a média de idade menor para animais com hiperplasias, seguindo-se os animais com neoplasias benignas e finalmente os animais com neoplasias malignas, que parecem ser tendencialmente mais velhos.

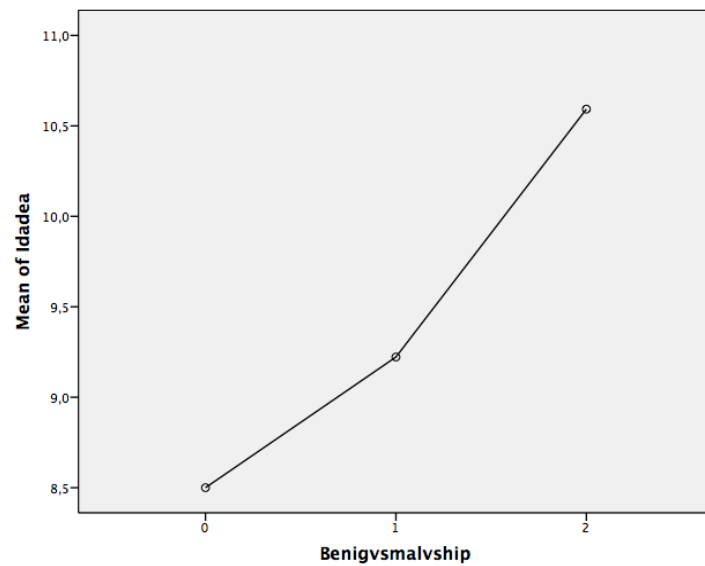


Gráfico 36 – Média de Idade para hiperplasias, neoplasias benignas e malignas (0-Hiperplasia; 1-Benigno; 2-Maligno)

O mesmo raciocínio pode ser aplicado ao Maior Diâmetro (gráfico 37), cuja média é menor nas hiperplasias, seguindo-se as neoplasias benignas e finalmente as neoplasias malignas, que têm tendencialmente um maior diâmetro.

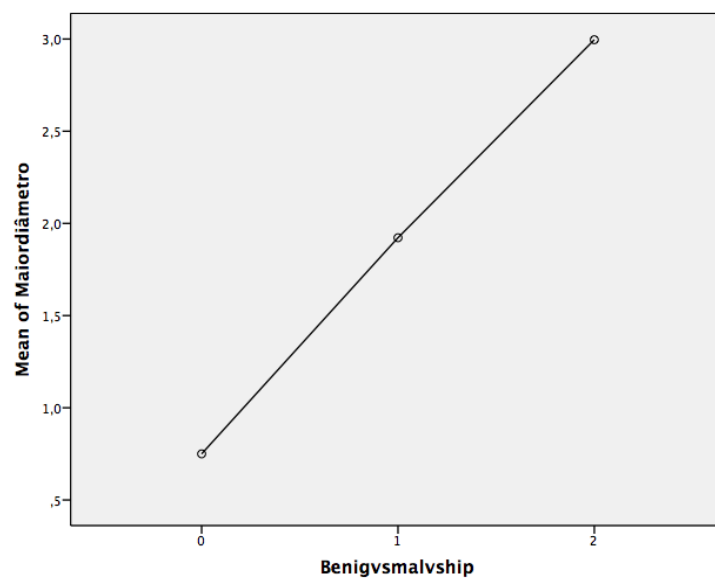


Gráfico 37 – Média de Maior Diâmetro para hiperplasias, neoplasias benignas e malignas. (0-Hiperplasia; 1-Benigno; 2-Maligno)

L. RELAÇÃO ENTRE O ILDM E O TEMPO DE SOBREVIDA PARA AS DIFERENTES CLASSES DE IDADE E DE TAMANHOS DAS NEOPLASIAS

Foi ainda analisada a diferença média entre as variáveis ILDM e Tempo de sobrevivida para as diferentes classes de idade, tendo sido realizado um teste ANOVA. Não foram encontradas diferenças significativas, embora se considere interessante a exposição dos gráficos 38 e 39.

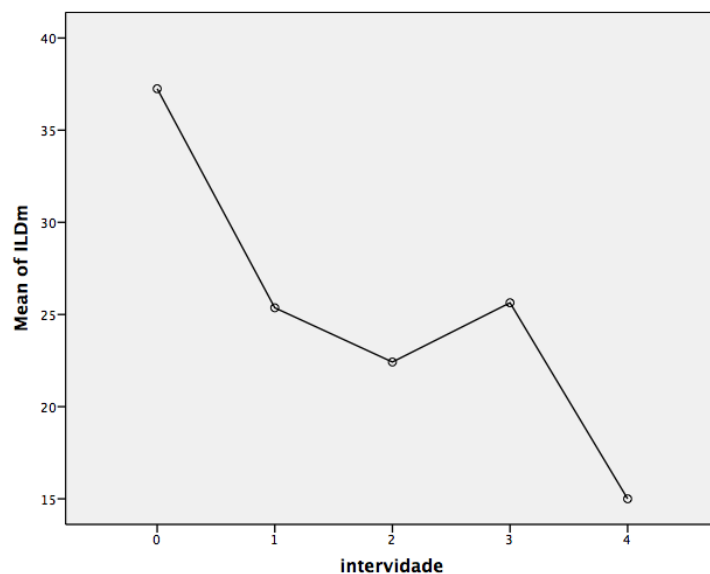


Gráfico 38 – Média de ILDM para as diferentes classes de idades (0:<7anos; 1:7-9anos; 2:9-11anos; 3:11-13anos; 4:>13anos)

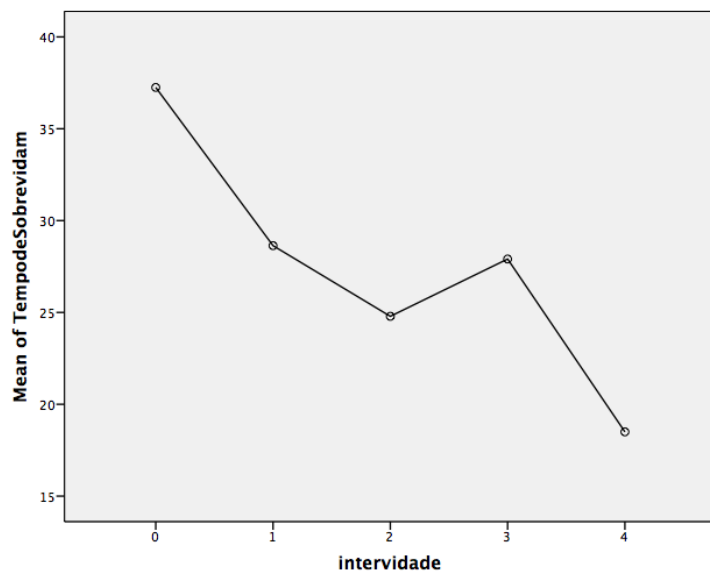


Gráfico 39 – Média de Tempo de Sobrevivida para as diferentes classes de idades (0:<7anos; 1:7-9anos; 2:9-11anos; 3:11-13anos; 4:>13anos)

Reforçando a ausência de uma relação estatisticamente significativa, é interessante notar a diminuição praticamente constante do ILDm e do Tempo de Sobrevida à medida que cresce a classe de idade, sugerindo uma diminuição destas variáveis com o aumento da idade do animal.

Também se verificou a diferença média entre as variáveis ILDm e Tempo de sobrevida para as diferentes classes de tamanho das neoplasias, tendo sido realizado um teste ANOVA. Foram encontradas diferenças significativas, ((F(2, 44)=4,235, p=0,021) para ILDm e (F(2, 44)=3,799, p=0,030) para Tempo de Sobrevida), e como se pode observar pelos gráficos 40 e 41, o aumento do tamanho da neoplasia está significativamente relacionado com um menor ILDm e um menor Tempo de sobrevida.

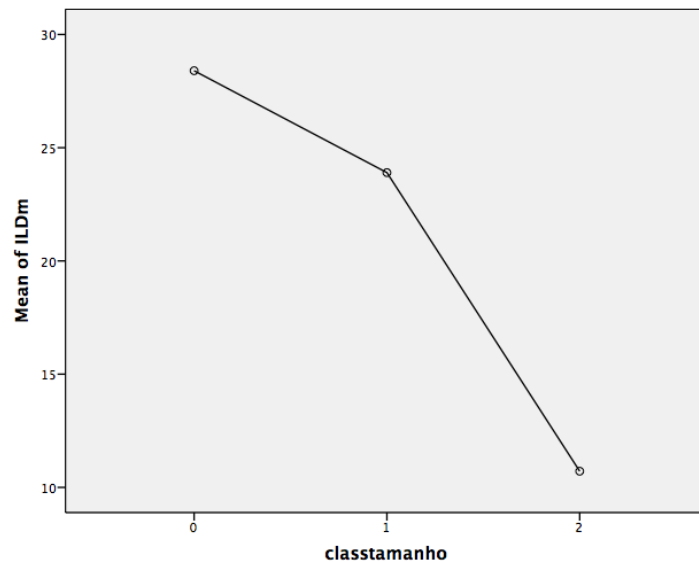


Gráfico 40 – Média de ILDm para as diferentes classes de tamanho (0: <3cm; 1: 3-5cm; 2: >5cm)

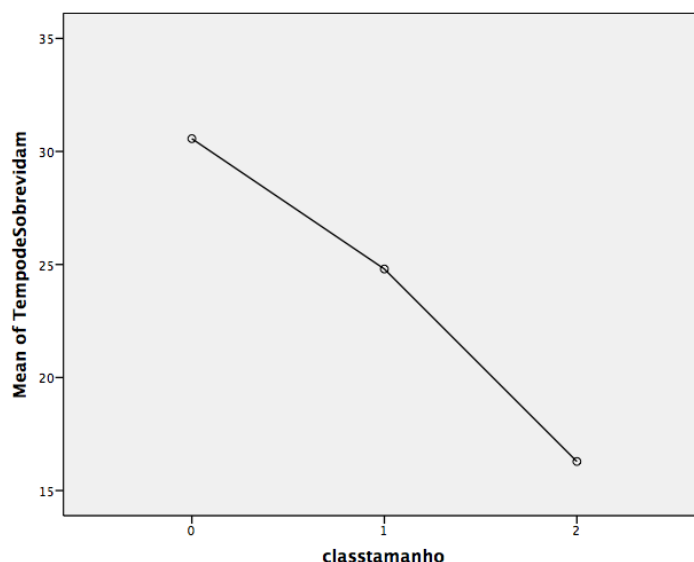


Gráfico 41 – Média de Tempo de Sobrevida para as diferentes classes de tamanho (0: <3cm; 1: 3-5cm; 2: >5cm)

M. RELAÇÃO ENTRE O ILDM E O TEMPO DE SOBREVIDA PARA OS DIFERENTES MODOS DE CRESCIMENTO DAS NEOPLASIAS

Foi analisada a diferença média entre as variáveis ILDM e Tempo de sobrevida para os diferentes modos de crescimento das neoplasias, tendo sido realizado um teste ANOVA. Foram encontradas diferenças significativas, ((F(2, 44)=14,682, p=0,000) para ILDM e (F(2, 44)=10,401, p=0,000) para Tempo de Sobrevida), e como se pode observar pelos gráficos 42 e 43, um menor ILDM e um menor Tempo de sobrevida estão associados a neoplasias infiltrativas, sendo os maiores ILDM e Tempo de sobrevida associados a neoplasias expansivas.

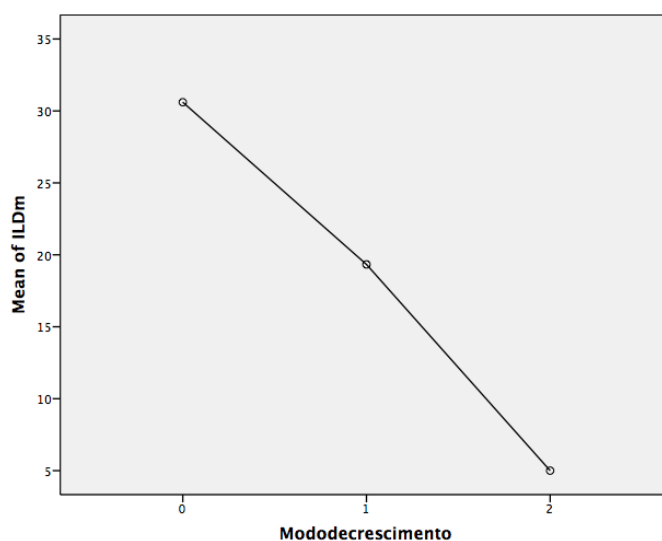


Gráfico 42 – Média de ILDM para os diferentes modos de crescimento (0:expansivo; 1:invasivo; 2:infiltrativo)

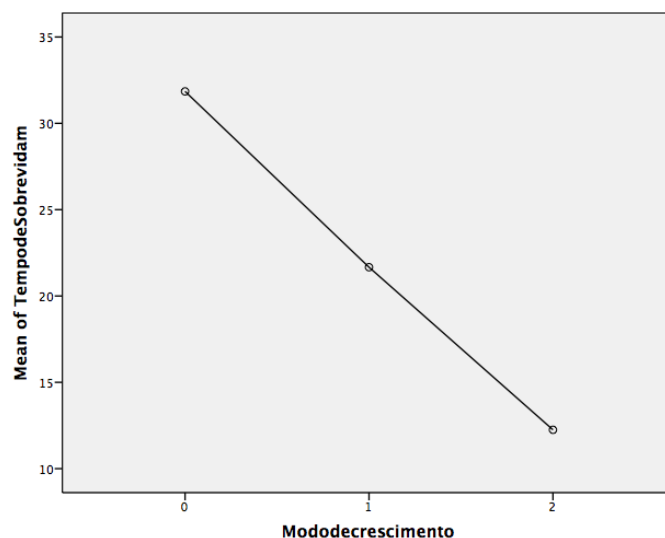


Gráfico 43 – Média de Tempo de Sobrevida para os diferentes modos de crescimento
(0:expansivo; 1:invasivo; 2:infiltrativo)

N. RELAÇÃO ENTRE O ILDM E O TEMPO DE SOBREVIDA PARA AS DIFERENTES GRAUS HISTOLÓGICOS

Finalmente foi ainda analisada a diferença média entre as variáveis ILDM e Tempo de sobrevida para os diferentes graus histológicos, tendo sido realizado um teste ANOVA. Não foram encontradas diferenças significativas, embora se considere interessante a exposição dos gráficos 44 e 45.

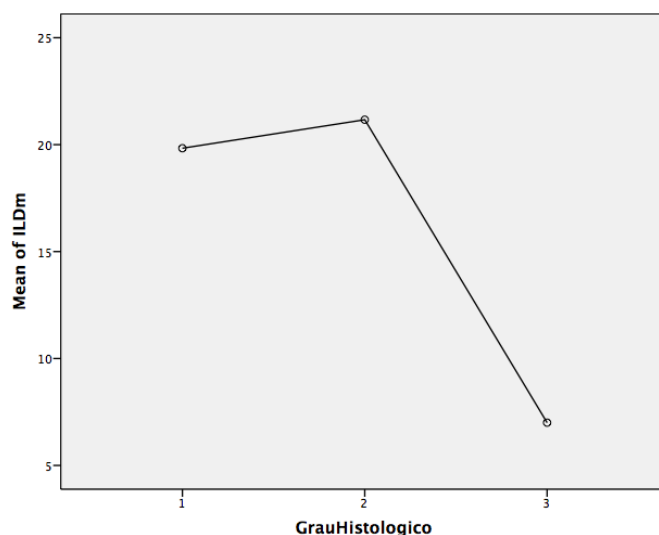


Gráfico 44 – Média de ILDM para os diferentes graus histológicos
(1: Grau I; 2: Grau II; 3: Grau III)

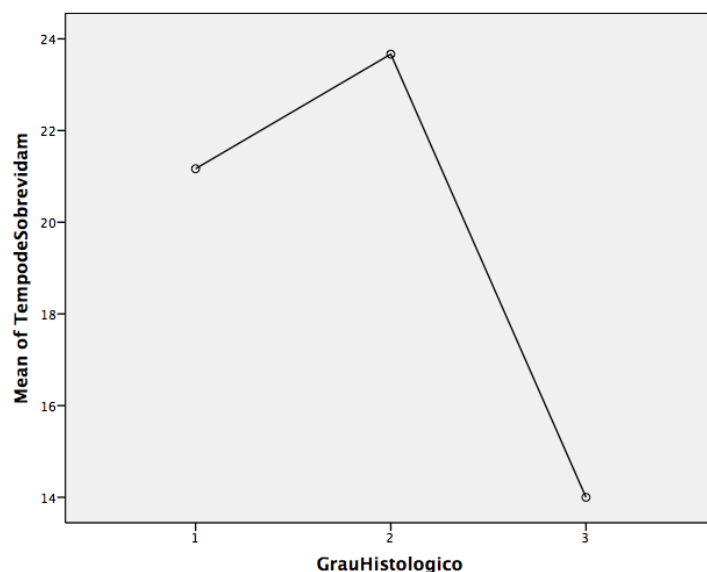


Gráfico 45 – Média de Tempo de Sobrevida para os diferentes graus histológicos (1: Grau I; 2: Grau II; 3: Grau III)

Reforçando a ausência de uma relação estatisticamente significativa, é interessante notar a diminuição relevante do ILDM e do Tempo de Sobrevida no caso do grau histológico III, sugerindo uma diminuição destas variáveis com a maior malignidade.

O. RELAÇÃO ENTRE O ILDM E O TEMPO DE SOBREVIDA PARA OS TUMORES ULCERADOS E NÃO ULCERADOS

Considerando a diferença média de ILDM e Tempo de sobrevida entre tumores ulcerados e não ulcerados, foi realizado um teste-t para amostras independentes. Verificou-se a existência de uma diferença significativa em ambos os casos (embora apenas a 90% no caso de ILDM), de acordo com o apresentado na tabela 20, sugerindo-se uma maior sobrevida e um maior ILDM para tumores não ulcerados.

Tabela 20 – Comparação de médias de ILDM e Tempo de Sobrevida com base na presença ou ausência de ulceração.

	Ulcerado	N	Média (meses)	p
ILDm	Não	42	26,24	0,066
	Sim	5	12,80	
Tempo de Sobrevida	Não	42	28,57	0,044
	Sim	5	15,80	

P. RELAÇÃO ENTRE O ILDM E O TEMPO DE SOBREVIDA PARA OS TUMORES NECROSADOS E NÃO NECROSADOS

Considerando a diferença média de ILDM e Tempo de sobrevida entre tumores necrosados ou não, foi realizado um teste-t para amostras independentes. Verificou-se a existência de uma diferença significativa em ambos os casos (de acordo com o apresentado na tabela 21, sugerindo-se uma maior sobrevida e um maior ILDM para tumores não necrosados.

Tabela 21 – Comparação de médias de ILDM e Tempo de Sobrevida com base na presença ou ausência de necrose.

	Necrosado	N	Média (meses)	p
ILDm	Não	36	28,67	0,001
	Sim	11	12,18	
Tempo de Sobrevida	Não	36	30,14	0,006
	Sim	11	17,64	

Q. RELAÇÃO ENTRE O ILDM E O TEMPO DE SOBREVIDA PARA AS NEOPLASIAS METASTIZADAS PARA OS LINFONODOS OU NÃO METASTIZADAS

Considerando a diferença média de ILDM e Tempo de sobrevida entre neoplasias metastizadas para o linfonodo ou não, foi realizado um teste-t para amostras independentes. Verificou-se a existência de uma diferença significativa em ambos os casos (de acordo com o apresentado na tabela 22), sugerindo-se uma maior sobrevida e um maior ILDM para tumores que não apresentam metastização nos linfonodos.

Tabela 22 – Comparação de médias de ILDm e Tempo de Sobrevida com base na presença ou ausência de metástases nos linfonodos.

	Metástase	N	Média (meses)	p
ILDm	Não	33	29,03	0,000
	Sim	5	0,00	
Tempo de Sobrevida	Não	33	30,09	0,005
	Sim	5	12,20	

2.4. Discussão de Resultados

Na linha dos objectivos descritos, os resultados fizeram a exposição descritiva dos dados recolhidos. Pretende-se agora dar enfoque ao que foi observado de relevante e que justifica a comparação e análise de acordo com a bibliografia consultada.

Relembrando que a análise efectuada incluiu 47 cadelas com tumor na glândula mamária, é de referir que o reduzido tamanho da amostra estudada, a falta de algumas informações e de alguns animais não terem sobrevivido durante o *follow up* por causas não relacionadas com o tumor mamário, poderão ter influenciado de alguma forma os resultados. No entanto, muitos dos resultados obtidos estão em concordância com a bibliografia existente.

Neste estudo a idade mais frequentemente observada foram os 10 anos. A faixa etária no momento do diagnóstico foi portanto semelhante à encontrada em outros estudos, sendo as cadelas com mais anos as mais acometidas, com média entre os 10 e os 11 anos de idade (Rutteman, Withrow e MacEwen, 2001). Todos os animais em estudo tinham entre 4 e 14 anos de idade, em linha com os resultados de Benjamin *et al.* (1999) e Sorenmo *et al.* (2009), que descrevem que as neoplasias mamárias surgem maioritariamente em cadelas de meia-idade a idosas.

No presente estudo, também se verificou que a média de idades correspondente as cadelas que apresentavam neoplasias mamárias malignas era superior à das cadelas que apresentavam neoplasias mamárias benignas (10,6 anos face a 9,2 anos). Tal facto é também evidenciado nos resultados obtidos por Filho *et al.* (2010).

Quando comparada a diferença média entre as variáveis ILD e Tempo de sobrevida para as diferentes classes de idade, não foram encontradas diferenças significativas. Contudo, verificou-se uma diminuição praticamente constante do ILD e do Tempo de Sobrevida à medida que cresce a classe de idade, sugerindo uma diminuição destas variáveis com o

aumento da idade do animal, estando de acordo com outros estudos (Hellmén *et al.*, 1993; Peña *et al.*, 1998).

Em resumo, parece existir uma maior propensão para a malignidade em animais de maior idade.

Na análise das raças, verificou-se que a raça Indeterminada, Cocker Spaniel e Caniche foram, por ordem decrescente, as raças que surgiram com maior percentagem de tumores mamários. Os valores obtidos neste estudo corroboram com alguns autores, nomeadamente, Rutteman *et al.* (2001) e Moe (2001), que nos seus estudos encontraram uma incidência maior de neoplasias mamárias em Cocker e em Caniches. No que diz respeito à raça Indeterminada, segundo Peleteiro (1994), não é possível estabelecer uma relação entre o tipo de patologia e qualquer raça em particular devido à existência de um grande número de fêmeas da raça indeterminada em Portugal.

Em relação ao estado reprodutivo, verificámos que a maioria das cadelas com neoplasia mamária eram fêmeas inteiras. No presente estudo, das 47 cadelas analisadas, apenas 5 eram esterilizadas e nenhuma antes do 1º cio. Os resultados vão ao encontro de outros estudos, demonstram que a OVH precoce é o melhor método de prevenção para diminuir os casos de tumores mamários (Misdorp, 2002; Rutteman e Kirpensteijn, 2003; Lana *et al.*, 2007), tendo em vista que não ocorrerão as variações hormonais que ocorrem durante as fases do ciclo éstrico, as quais, influenciam no desenvolvimento destes tumores (Schneider, 1969; Taylor *et al.*, 1976; Benjamin *et al.*, 1999; Zuccari *et al.*, 2001; Sorenmo, 2003).

No que diz respeito à utilização de anovulatórios, verificamos que das 47 cadelas em estudo, 4 foram sujeitas a terapêutica com anovulatórios, sendo que, 2 delas tinham TM benigna e as outras 2 TM maligno, não sendo possível aferir uma relação significativa. Este parâmetro relativo à utilização de progestagénios sintéticos como inibição do estro em cadelas tem sido alvo de alguns estudos, com vista a perceber melhor a existência ou não de relação com o desenvolvimento de neoplasias mamárias (Lana *et al.*, 2009). Segundo Misdorp (2002), a utilização prolongada de progestinas aumenta ligeiramente o risco de desenvolvimento de neoplasias mamárias benignas em cadelas, não influenciando o desenvolvimento de neoplasias malignas. Contudo, a utilização combinada de progestinas e estrogénios ou a utilização de doses altas de progesterona pode estar na origem do aparecimento de neoplasias mamárias malignas (Misdorp, 2002; Rutteman & Kirpensteijn, 2003; Lana *et al.*, 2007).

Na análise da localização da glândula mamária afectada, verificou-se que as glândulas mamárias mais afectadas foram as abdominais caudais e inguinais (cerca de 65%), facto concordante com os dados disponíveis na bibliografia (Lana *et al.*, 2009). No entanto, também obteve-se alguns tumores nas glândulas mamárias mais craniais e em alguns casos envolvendo duas glândulas na cadeia mamária do mesmo lado, facto este também descrito por (Peleteiro, 1994).

Neste estudo, verificou-se que 58% dos TM eram malignos, sendo mais prevalentes do que os benignos, o que está em concordância com vários estudos realizados (Brodey *et al.*, 1983; Gilbertson *et al.*, 1983; Misdorp *et al.*, 1999; Moe, 2001; Rutteman *et al.*, 2001; Zuccari *et al.*, 2001; Hellmén, 2005) que mencionam entre 41 e 53% de todos os tumores mamários que ocorrem na cadela são considerados malignos. Estudos mais recentes, apontam que na cadela cerca de 50% dos TM são malignos (Queiroga & Lopes, 2002; Henry, 2010; Filho *et al.*, 2010; Queiroga *et al.*, 2010).

De acordo com Misdorp (2002), a ocorrência exacta das neoplasias mamárias e a relação entre benigno/maligno pode ser difícil de determinar, por exemplo, pelo facto das neoplasias benignas com diâmetros mais pequenos não serem muitas vezes motivo de consulta, não ser feita a remoção cirúrgica e não proceder-se ao envio das amostras para histopatologia (Peleteiro, 1994).

A presença de dois ou mais tipos histológicos por neoplasia não foi encontrada em nenhum caso neste estudo, facto este que não está em concordância com o defendido por Misdorp (2002), que refere que nas cadelas é frequente a coexistência de múltiplos tumores do mesmo tipo ou de diferentes tipos histológicos, numa ou em mais glândulas mamárias. Não é possível apontar nenhum motivo para este facto além de uma casualidade amostral.

No que diz respeito à classificação histológica, neste estudo, verificou-se que o carcinoma simples, o carcinossarcoma e o carcinoma complexo, foram as neoplasias que ocorreram em maior número de casos de TM malignos. A alta prevalência de carcinomas simples e de carcinossarcomas, também foi observada noutros estudos (Daleck *et al.*, 1998; Zuccari *et al.*, 2001; Oliveira *et al.*, 2003; Mendes *et al.*, 2007; Filho *et al.*, 2010). De acordo com Hellmén *et al.* (2000), cerca de 40 a 45% dos TM malignos são carcinomas, sendo o mais frequentes os carcinomas simples, facto que corrobora o nosso estudo. Os carcinomas simples dividem-se em três tipos: tubulopapilares, sólidos e anaplásicos (Morris e Dobson, 2001; Misdorp, 2002; Goldschmidt *et al.*, 2011). Neste estudo o carcinoma simples tubulopapilar foi o que

ocorreu em maior número, facto concordante com a bibliografia (Misdorp, 2002; Mendes *et al.*, 2007) que refere o tubulopapilar como o mais comum dos carcinomas simples.

Em relação aos carcinossarcomas, neste estudo representaram cerca de 15% dos TM malignos, facto que não está bem de acordo com a bibliografia, pois segundo alguns autores estes são tumores malignos pouco frequentes (Misdorp *et al.*, 1999; Meulten, 2002; Lana *et al.*, 2007). Contrariando o que defendem os autores acima referidos, num estudo realizado por Queiroga e Lopes (2002), o carcinossarcoma foi o tipo histológico maligno mais comum com uma percentagem de 38,9% dos casos estudados.

Relativamente aos TM benignos diagnosticados no nosso estudo, os grupos mais representativos foram os tumores mistos benignos e os adenomas complexos, sendo os menos observados os adenomas simples. Estes resultados estão de acordo com o exposto na literatura (Misdorp, 2002).

Neste estudo, verificou-se que a maioria dos TMC apresentava um diâmetro inferior a 3 cm (64%), apenas uma pequena percentagem (15%) exibia um diâmetro superior a 5 cm, sendo estes todos neoplasias malignas. O tamanho do tumor é um factor importante no prognóstico (Sorenmo *et al.*, 2013).

Um tumor de diâmetro inferior a 3 cm, bem delimitado, sem ulceração cutânea e sem invasão dos linfonodos têm um tempo de sobrevida mais longo e estão associados a um melhor prognóstico do que cadelas com tumores de características contrárias a estas adquirindo assim um mau prognóstico (Queiroga & Lopes, 2002), enquanto que, os tumores com dimensões superiores a 3 cm estão associados a um tempo de sobrevida menor e a um aumento do risco de recidivas (Kurzman & Gilbertson, 1986).

No que diz respeito à relação entre o tipo de neoplasia e o tamanho dos TMC, verificou-se neste estudo que não foi encontrada uma relação estatisticamente significativa entre estas duas variáveis ($p=0,126$). Contudo, pode concluir-se que os tumores de maiores dimensões (> 5 cm) estão tendencialmente associados todos a neoplasias malignas, facto concordante com o estudo de Gama (2008c). Os valores obtidos neste estudo não divergem muito dos apresentados na bibliografia, pois Ferreira *et al.* (2009), refere que os tumores superiores a 5 cm regra geral eram malignos e tinham pior prognóstico.

No nosso estudo, verificou-se ainda a presença de diferenças significativas entre o ILD ($p=0,021$) e o Tempo de sobrevida ($p=0,030$) para as diferentes classes de

tamanho das neoplasias, onde o aumento do tamanho da neoplasia está significativamente relacionado com um menor ILD e um menor Tempo de sobrevida, facto que está em concordância com outros estudos (Peña *et al.*, 1998).

Neste estudo verificou-se uma percentagem de tumores ulcerados apenas nas neoplasias malignas de 19% (n=5/27), facto concordante com outros estudos (Queiroga & Lopes, 2002; Gama, 2008c). Deste modo, cadelas com tumores ulcerados tendem a apresentar um menor período de sobrevivência, o que constitui um indicador de pior prognóstico (Moore, 2006). Com os resultados obtidos no nosso estudo, concluiu-se que a presença de ulceração se encontrava associada a um menor ILD e a um menor tempo de sobrevida, facto concordante com outros estudos (Hellmén *et al.*, 1993; Peña *et al.*, 1998; Queiroga & Lopes, 2002; Matos, 2007; Gama, 2008c).

A existência de áreas de necrose foi mencionada por Goldschmidt *et al.* (2011), como um critério de malignidade tumoral. No nosso estudo, verificou-se que os resultados estão em concordância com este autor, pois a presença de necrose encontra-se associada apenas em tumores mamários malignos, com uma percentagem de necrose tumoral de 41% (n=11/27). Ainda neste estudo, verificou-se a existência de diferenças significativas entre o ILD e o tempo de sobrevida com a presença de necrose, estando esta associada a um menor ILD e menor tempo de sobrevida, sendo estes resultados obtidos também noutros estudos (de las Mulas *et al.*, 2009).

Neste estudo, verificou-se que o modo de crescimento neoplásico apresentou uma associação estatisticamente significativa com a malignidade do tumor (p=0,005), pois todas as neoplasias que apresentaram um comportamento invasivo e infiltrativo eram malignas. Foram encontradas diferenças significativas entre o ILD e o tempo de sobrevida com o modo de crescimento, pois as neoplasias que manifestaram um comportamento infiltrativo apresentaram um menor ILD e um menor tempo de sobrevida do que as neoplasias com crescimento expansivo, estando de acordo com os resultados obtidos noutros estudos (Misdorp e Harp, 1976; Matos, 2007; Gama, 2008c).

No que diz respeito à técnica cirúrgica utilizada, neste estudo, verificou-se que a mastectomia radical/total foi a técnica mais realizada em 68% (n=32/47) das cadelas com neoplasia mamária, sendo que em 32% (n=15/47) foi realizada a mastectomia regional/parcial. Em relação à técnica cirúrgica a utilizar, ainda existe bastante controvérsia (Lana *et al.*, 2007), no entanto, é consensual que o objectivo da cirurgia é a remoção completa da neoplasia através do procedimento mais simples (Lana *et al.*, 2007; Henry, 2010). Contudo, de acordo com vários autores, a escolha da técnica cirúrgica

regra geral é determinada consoante as dimensões do tumor, fixação aos tecidos adjacentes, quantidade e localização das lesões com vista à remoção completa da lesão (Misdorp, 2002; Lana *et al.*, 2007).

A excisão dos linfonodos neste estudo verificou-se em 81% dos casos (n=38/47). De acordo com Macphail (2013), sempre que possível os linfonodos regionais devem ser removidos e enviados para histopatologia com vista a avaliação da presença de metástases.

Relativamente à metastização dos linfonodos, verificou-se através dos resultados obtidos que não existia uma associação estatisticamente significativa com os TM malignos, embora se tenha verificado neste estudo que 18% (n=5/23) das cadelas que apresentaram metastização dos linfonodos, todas eram portadoras de tumores malignos. Os valores obtidos neste estudo, não divergem muito dos apresentados por Hedlund (2002), que refere valores entre os 25 e 50%. A presença de metástases nos linfonodos tem sido apontada como um factor de prognóstico desfavorável (Kurzman & Gilbertson, 1986; Karayannopoulou *et al.*, 2005; Santos *et al.*, 2013).

Ainda no nosso estudo, verificou-se a existência de uma diferença significativa entre o ILD e o tempo de sobrevida com a metastização dos linfonodos, observando-se um menor ILD e um menor tempo de sobrevida quando existe metastização nos linfonodos, facto concordante com (Santos *et al.*, 2013).

Em relação às metástases à distância e aos locais de metástases, verificou-se neste estudo que em 12 casos (n=12/27; 45%) com neoplasia mamária maligna ocorreram metástases à distância, sendo os locais de metastização, o pulmão (n=11/12; 92%) e o fígado e pulmão conjuntamente (n=1/12; 8%). Os valores obtidos neste estudo, divergem um pouco dos apresentados na bibliografia relativamente às percentagens encontradas e não aos locais de metástases, pois, segundo Sorenmo (2003), a presença de neoplasias mamárias e metástases pulmonares na literatura variam de 6 a 35%, sendo o pulmão o órgão mais comum de metástases à distância. Contudo, sabe-se que as neoplasias mamárias metastizam, principalmente para os linfonodos regionais e pulmão, sendo menos frequente a metastização para o fígado, baço, rins, pele, esqueleto, encéfalo, glândulas adrenais e coração (Peleteiro, 1994; Fossum, 2007).

Neste estudo verificou-se uma percentagem de recidivas de 32% (n=15/47). As recidivas nas neoplasias benignas ocorreram em 3 casos (n=3/18; 17%) e nas neoplasias malignas ocorreram em 12 casos (n=12/27; 44%). Os nossos resultados não vão ao encontro de outros autores, isto pode dever-se a vários factores, nomeadamente, ao

modo de crescimento de uma determinada neoplasia, que é um indicador da sua invasividade, pois lesões expansivas, bem delimitadas são mais facilmente excisionadas, enquanto que, neoplasias infiltrativas com ou sem ulceração ou de tecidos abaixo da glândula mamária são mais agressivos, apresentando percentagens de recidivas pós-cirúrgicas mais elevadas (Zuccari *et al.*, 2001). Rodaski e Piekarz (2008), referem a implantação autoplástica, por exemplo, quando no acto cirúrgico ocorre disseminação das células neoplásicas através das luvas do cirurgião e do material, como outro factor para as recidivas.

No que diz respeito aos TM malignos em particular, a avaliação do grau histológico de malignidade tem uma elevada importância como factor indicador de prognóstico (Misdorp *et al.*, 1999; Mendes *et al.*, 2007). Neste estudo, verificou-se que apenas 52% (n=14/27) dos TM malignos analisados apresentaram grau histológico nos relatórios histopatológicos analisados. Contudo, foi possível concluir-se que dos 52% que apresentaram grau histológico, verificou-se um predomínio do grau I e do grau II, ambos com 43% cada um, seguido do grau III com 14% (n=2/14) de ocorrência. Os valores obtidos neste estudo não divergem muito dos resultados observados no estudo realizado por Mendes *et al.* (2007), onde as percentagens mais altas também são atribuídas aos graus I e II. No presente estudo, foram realizadas através do teste Qui-quadrado, várias interações à cerca desta categoria, nomeadamente, a relação entre o grau histológico: e o tamanho dos TM malignos; metástases presentes nos linfonodos e presença de recidivas e com o tempo de sobrevida, não sendo encontrada nenhuma relação estatisticamente significativa entre estas variáveis. No entanto, foi ainda analisada a diferença média entre as variáveis ILD e Tempo de sobrevida para os diferentes graus histológicos, tendo sido realizado um teste ANOVA. Também neste não foram encontradas diferenças significativas, embora se tenha verificado uma diminuição relevante do ILD e do Tempo de Sobrevida no caso do grau histológico III, sugerindo uma diminuição destas variáveis com a maior malignidade.

Os nossos resultados estão de acordo com os dados descritos na literatura. Segundo Karayannopoulou *et al.* (2005), no estudo que realizou, relata a existência de diferenças significativas no tempo de sobrevida entre as neoplasias com diferentes graus histológicos de malignidade, referindo que o prognóstico é pior para as cadelas com carcinomas de grau III em comparação com as cadelas que apresentam grau I e II atribuído. Os sistemas de classificação para a determinação do grau histológico de malignidade, nem sempre é igual de entre os vários autores, mas de uma forma geral é

aceite que os tumores de grau I estão mais associados a um prognóstico mais favorável, em comparação com os de grau III que estão associados a um prognóstico pior (Pérez-Alenza *et al.*, 2000; Karayannopolou *et al.*, 2005; Mendes *et al.*, 2007; Gama, 2008c).

Neste estudo verificou-se que das 47 cadelas analisadas apenas 7 (n=7/47; 15%) não sobreviveram até aos 12 meses. Estas 7 cadelas que não sobreviveram estavam enquadradas no grupo das cadelas com neoplasia mamária maligna.

Entre os 12 e os 24 meses, apurou-se que das 40 cadelas analisadas (n=40/47), das 2 cadelas com hiperplasia 1 delas não sobreviveu até aos 24 meses, das 18 cadelas com TM benignos 3 não sobreviveram até aos 24 meses, sendo que das 20 cadelas (n=20/27) com TM malignos 10 não sobreviveram até aos 24 meses. O tempo de sobrevida para as cadelas com neoplasias mamárias benignas foi de 33 meses, enquanto que para as cadelas com neoplasias mamárias malignas foi de 23 meses. Verificou-se também no nosso estudo, que a média do intervalo livre de doença neoplásica (ILD) para as neoplasias benignas foi de aproximadamente 32 meses, enquanto que para as neoplasias malignas foi aproximadamente 20 meses. Os resultados obtidos não divergiram muito dos apresentados na bibliografia (Queiroga & Lopes, 2002; Queiroga *et al.*, 2010).

CONCLUSÕES E SUGESTÕES

As neoplasias mamárias representam um grande desafio para os médicos veterinários, uma vez que surgem com muita frequência na prática clínica de animais de companhia, sendo o segundo tipo de neoplasia mais frequente nas cadelas.

O estudo retrospectivo observacional que está na base desta dissertação permitiu verificar com base na amostra analisada, vários aspectos comuns deste tipo de patologia já amplamente descritos na bibliografia de referência.

Assim, foi possível confirmar que se trata de uma doença mais frequente em cadelas geriátricas, tendo sido estimada uma idade média de 10 anos para a amostra em estudo. As glândulas mamárias mais afectadas foram as mais caudais (4º e 5º par) e cerca de 58% das neoplasias em estudo eram neoplasias malignas.

As cadelas da raça indeterminada foram as mais afectadas, seguidas da raça Cocker Spaniel e Caniche, não tendo sido encontrada qualquer tipo de relação da raça com o tipo de neoplasia.

Em relação aos TM benignos, o tipo histológico com maior ocorrência foram os tumores mistos benignos e os menos representativos foram os adenomas simples. Dos TM malignos, os mais frequentes foram os carcinomas simples, carcinosarcomas e os carcinomas complexos.

Os parâmetros associados à malignidade para os quais foi possível determinar relações significativas incluíram a presença de necrose, a presença de ulceração, o crescimento infiltrativo, a presença de invasão vascular e a presença de metástases nos linfonodos. Todas estas associações estão de encontro com o descrito pelos autores de referência.

Revela-se interessante salientar as variáveis associadas a um maior tempo de sobrevida e a maiores intervalos livres de doença neoplásica que foram estimadas neste estudo: idades inferiores a 9 anos; nódulos com tamanho inferior a 3 cm e entre 3 e 5 cm; ausência de ulceração; ausência de necrose; ausência de crescimento invasivo e infiltrativo; ausência de metástases nos linfonodos.

Em suma, não ignorando a confirmação de resultados já publicados e amplamente validados, é importante apontar a comparabilidade e compatibilidade entre estes e os obtidos neste estudo retrospectivo e com uma amostra reduzida.

Contudo, é importante lembrar a dimensão reduzida da amostra disponível para o estudo como um factor limitante. Mais ainda, cumpre apontar a não existência de casos controlo como um elemento perturbador das conclusões a retirar acerca das características intrínsecas dos animais incluídos na amostra, nomeadamente acerca da idade.

Importa ainda referir, a falta de informações nas fichas clínicas como um factor limitante da qualidade e quantidade de informação recolhida.

Finalmente, é de lembrar que é muito comum a eutanásia de animais que desenvolvem metástases à distância ou recidivas locais. Outros ainda morrem pouco tempo depois, o que se traduziu em dificuldades ao longo da realização deste trabalho, nomeadamente no acompanhamento de casos clínicos e colheita de dados. Neste contexto, a interpretação destes resultados deve ser feita com prudência e o seu valor estatístico carece de confirmação em estudos futuros.

Assim, futuros estudos prospectivos deveriam ser realizados no sentido de evoluir cada vez mais na terapia de animais com neoplasias mamárias.

Finalmente, sabendo-se que a neoplasia mamária é uma doença em que o diagnóstico e o tratamento precoce favorecem bastante o prognóstico, sugere-se que a abordagem clínica de cadelas inclua informação contextualizada acerca deste tema de uma forma mais constante e consistente.

A OVH precoce parece ser o método de prevenção de eleição, tendo em vista que não ocorrerão as variações hormonais durante as fases do ciclo éstrico. Deste modo, a população deve ser consciencializada sobre as medidas que podem diminuir a incidência de neoplasias mamárias como a realização da OVH antes do 1º cio e não utilizar medicações contraceptivas.

BIBLIOGRAFIA

Andrade, F.H.E., Figueiroa, F.C., Bersano, P.R.O., Bissacot, D.Z. & Rocha, N.S. (2010) Malignant mammary tumor in female dogs: enviromental contaminants. *Diagnostic Pathology*, 5: 45

Antuofermo E., Miller MA., Pirino S., Xie J., Badve S., Mohammed SI.(2007).Spontaneous mammary intraepithelial lesions in dogs-a model of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*

Banks, W.J. (1993). Integumentary system. In W.J. Banks (Ed.) *Applied veterinary histology* (3rd Ed.). U.S.A: Mosby.

Barone, R. (1976). Anatomie comparée des mammifères domestiques. Lyon: Laboratoire d'Anatomie. Ecole Nationale Veterinaire.

Bears, J.J., Schulman, F.Y., Carter, D. (2012) Histologic, immunohistochemical and clinical features of 27 mammary tumors in 18 male dogs. *Vet Pathol*, 49 (4), 602-607.

Benjamin, S.A., Lee, A.C., Saunders, W.J. (1999) Classification and behavior of canine mammary epithelial neoplasms based on life-span observations in beagles, *Vet Pathol*, 36, 423–436.

Brearley MJ (1989). Mammary gland tumors in the dog. *In Practice* 11:248-253.

Brodey, R.S., Goldschmidt, M.H, Roszel, J.R. (1983). Canine mammary gland neoplasms. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 19, 61-89.

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

Carolyn, J. H. (2009). Mammary cancer. In D.B., John, C.T., David (Eds), *Kirk's current veterinary therapy* (14th Ed.) Missouri: Saunders Elsevier.

Chambers A.F., Groom A.C., MacDonald I.C. (2002). Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nat. Rev. Cancer*. Aug;2(8):563-72

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

Chang, C.C., Tsai, M.H., Liao, J.W., Weng Chan, J.P., Wong, M.L. & Chieh Chang, S. (2009). Evaluation of hormone receptor expression for use in predicting survival of female dogs with malignant mammary gland tumors. *JAVMA*, 235(4), 391-396.

Cirillo, J. V. (2008) Tratamento quimioterápico das neoplasias mamárias em cadelas e gatas, *Rev Inst Ciênc Saúde*, 26(3), 325-327.

Costa, M.M. (2011) *Estudo epidemiológico e anatomo-patológico de tumores mamários na cadela e na gata*. Dissertação de Mestrado Integrado. Lisboa: Faculdade de Medicina Veterinária – Universidade Técnica de Lisboa.

Daleck, C. R. et al. (1998). Aspectos clínicos e cirúrgicos do tumor mamário canino. *Ciência Rural*, Santa Maria, RS, v. 28, n. 1, 95-100.

De Oliveira, L. O., De Oliveira, R. T., Loretto, A. P., Rodrigues, R. & Driemeier, D. (2003). Aspectos epidemiológicos da neoplasia mamária canina. *Acta Scientiae Veterinariae*, 31(2), 105-110.

Dias Pereira P., Lopes C.C., Matos A.J., Pinto D., Gartner F., Lopes C., Medeiros R. (2008). Estrogens metabolism associated with polymorphisms: influence of COMT G482a genotype on age at onset of canine mammary tumors. *Vet Pathol*. Mar; 45(2): 124-30.

Donnay I., Rauis J., Wouters-Ballman P., Devleeschouwer N., Leclercq G., Verstegen JP (1993). Receptors for oestrogen, progesterone and epidermal growth factor in normal and tumorous canine mammary tissues. *J Reprod Fertil Suppl.* 47:501-512.

Donnay, I. et al. (1995) Comparison of estrogen and progesterone receptor expression in normal and tumor mammary tissues from dogs. *American Journal Veterinary Research*, Chicago, v. 56, n.9, 1188-1194.

Donnay I., Devleeschouwer N., Wouters-Ballman P., Leclercq G., Verstegen J. (1996). Relationship between receptors for epidermal growth factor and steroid hormones in normal, dysplastic and neoplastic canine mammary tissues. *Res Vet Sci.* 60:251-254.

Dorn, C.R., Taylor, D.O., Schneider, R., Hibbard, H.H., Klauber M.R. (1968) Survey of animal neoplasms in Alameda and Contra Costa Counties, California. II. Cancer morbidity in dogs and cats from Alameda County. *J Natl Cancer Inst*, 40, 307–318.

Dos Santos, A.A.F. (2012) *Study of prognostic factors in canine mammary gland tumours*. Dissertação de Doutoramento em Ciências Veterinárias. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto.

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

Eisen A., Lubinski J., Klijn J., Moller P., Lynch HT., Offit K., Weber B., *et al.* (2005). Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international case-control study. *J. Clin. Oncol.* Oct 20;23(30):7491-6.

Elling, H., Ungemach, F. R., (1983). Simultaneous occurrence of receptors for estradiol, progesterone, and dihydrotestosterone in canine mammary tumors. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, v. 105, p. 231-237.

Elston C. e Ellis I. (1998). Assessment of Histological Grade. Systemic Pathology – the Breast. Elston C e Ellis I. London, Churchill and Livingstone. 13: 365-384.

Euler, H.V. (2011). Tumours of the mammary glands. In J. M. Dobson & B. D. Lascelles, *BSAVA Manual of canine and feline oncology*. (3th Ed.)

Ežerskyte, A., Zamokas, G. Grigonis, A., Juodžiukynienė (2011). The retrospective analysis of mammary tumours in dogs. *Vet Med Zoot*, 75, 3-8.

Ferguson HR. (1985). Canine mammary gland tumors. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* May;15(3):501-11.

Ferreira, E., Bertagnolli, A. C., Cavalcanti, M. F., Schmitt, F. C. & Cassali, G. D.(2009). The relationship between tumour size and expression of prognostic markers in benign and malignant canine mammary tumours. *Vet Comp Oncol*, 7 (4), 230–235

Filho, J.C.O., Kommers, G.D., Masuda, E.K., Marques, B.M.F.P.P., Figuera R.A., Irigoyen, L.F. & Barros, C.S.L. (2010). Estudo retrospectivo de 1.647 tumores mamários em cães. *Pesq Vet Bras*, 30(2), 177-185.

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

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

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

Gama A (2008c). Canine Mammary Tumours: New Insights into Prognosis and Molecular Classification. Departamento de Ciências Veterinárias. Vila Real, Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro. Doutoramento: 210.

Geraldes M, Gärtner F. e Schmitt F. (2000). "Immunohistochemical Study of Hormonal Receptors and Cell Proliferation in Normal Canine Mammary Glands and Spontaneous Mammary Tumours." *Veterinary Record* 146(14): 403-406.

Getty, R. (1981). Aparelho urogenital dos carnívoros. In R., Getty (Ed). Sisson/grossman - anatomia dos animais domésticos (5ª edição). Rio de Janeiro: Interamericana.

Gilbertson S.R., Kurzman I.D., Zachrau R.E., Hurvitz A.I., Black M.M. (1983). Canine mammary epithelial neoplasms: biologic implications of morphologic characteristics assessed in 232 dogs. *Vet Pathol* 20:127-142.

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

Guil-Luna, S., Sanchez-Cespedes, R., Millan, Y., De Andres, F.J., Rollon, E., Domingo, V., Guscetti, F. & Martin de Las Mulas, J., (2011). Aglepristone decreases proliferation in progesterone receptor-positive canine mammary carcinomas. *J Vet Intern Med*, 25, 518–523.

Hampe, J.F., Misdorp, W. (1974) Tumours and dysplasias of the mammary gland. *Bull World Health Organ*, 50(1-2), 111-33.

Hedlund, C.S. (2002). Cirurgia do Sistema Reprodutivo e Genital. In: FOSSUM, T.W. Cirurgia dos Pequenos Animais. Ed Roca, c. 23, 596-601.

Hedlund, C.S. (2007). Surgery of the Reproductive and Genital Systems. Small Animal Surgery. Fossum TW. China, Mosby Elsevier: 729-735.

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

Hellmén E., Bergström R., Holmberg L., *et al.* (1993). "Prognostic Factors in Canine Mammary Tumors: A Multivariate Study of 202 Consecutive Cases." *Vet Pathol* 30: 20-27.

Hellmén E, Moller M, Blankenstein MA, *et al.* (2000). "Expression of Different Phenotypes in Cell Lines from Canine Mammary Spindle-Cell Tumours and Osteosarcomas Indicating a Pluripotent Mammary Stem Cell Origin." *Breast Cancer Research and Treatment* 61: 197-210.

Hellmén E. (2005). Complex mammary tumours in the female dog: a review. *J Dairy Res* 72:90-97.

Henry, C.J. (2010). Mammary Tumours. Cancer Management. Henry C.J. e Higginbotham M.L. Canada, Saunders Elsevier: 275-280.

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

HOSKINS, J.D. (2004 a). Geriatrics & Gerontology of the dog and cat. (2ªed., Cap. 6., pp- 67-73).USA: Elsevier.

Jabara, A.G. (1969). Two cases of mammary neoplasms arising in male dogs. *Aust Vet J.*, 45, 476-480.

Jones, T.C., Hunt, R.D; King, N.W. (2000). Patologia Veterinária. 6. Ed. São Paulo, Manole. cap. 25, 1213 – 22.

Junqueira, L.C. & Carneiro, J. (2008). Aparelho reprodutor feminino. In L. C., Junqueira & J., Carneiro (Eds), *Histologia básica* (11ª edição). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

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

Karayannopoulou M., Kaldrymidou E., Constantinidis T.C. & Dessiris A. (2005). Histological grading and prognosis in dogs with mammary carcinomas: application of a human grading method. *Journal of Comparative Pathology*. 133: 246-252.

King M.C., Marks J.H., Mandell J.B. (2003) New York Breast Cancer Study Group. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in *BRCA1* and *BRCA2*. *Science*. Oct 24;302(5645):643-6.

König, H.E., (2002). Glândula mamária nos animais domésticos. In H.E., König, H. Liebich, *Anatomia dos animais domésticos: texto e atlas colorido*. Porto Alegre: Artmed.

Kurzman, I.D., Gilbertson, S.R. (1986) Prognostic factors in canine mammary tumors. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)*, 1, 25–32.

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

Lantinga-van Leeuwen, I.S.L., van Garderen, E., Rutteman, G.R. & Mol, J.A. (2000). Cloning and cellular localization of the canine progesterone receptor: co-localization with growth hormone in the mammary gland. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, 75, 219-228.

MacEwen, E.G. (1990). Spontaneous tumors in dogs and cats: models for the study of cancer biology and treatment. *Cancer Metastasis Rev*, 9(2), 125-136.

MacEwen, E. G., Patnaik, A. K., Harvey, H. J., Panko, W. B. (1982). Estrogen receptors in canine mammary tumors. *Cancer research*, v. 42, n. 6, p. 2255-2259.

Macphail, C.M. (2013). Surgery of the Reproductive and Genital Systems – Mammary Neoplasia. In T.W. Fossum, C.W Dewey, C.V. Horn, A.L. Johnson, C.M. Macphail, M. G. Radlinsky, K. S. Schulz, M. D. Willard (Ed.) *Small animal surgery*. (4th Ed.) Missouri: Saunders Elsevier.

MacVean D.W., Monlux A.W., Anderson P.S.Jr., Silberg S.L., Roszel J.F. (1978). Frequency of canine and feline tumors in a defined population. *Vet. Pathol*. Nov;15(6):700-15.

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

Matos, A.J.F., Lopes, C.C., Faustino, A.M., Carvalheira, J.G., dos Santos, M.S., Rutteman, G.R., Gartner, M.F. (2006). MIB-1 labelling índices according to clinico-pathological variables in canine mammary tumours: A multivariate survival study. *Anticancer Res*; 1821-1826.

Matos A., (2007). Prognostic Factors in Canine Mammary Tumours. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. Porto, Universidade do Porto. Doutoramento: 164.

Matos, A.J., Santos, A.A. (2015). Advances in the understanding of the clinically relevant genetic pathways and molecular aspects of canine mammary tumours: Part 1. Proliferation, apoptosis and DNA repair. *Vet J*; doi: 10.1016/j.tvjl.2015.02.004.

Mendes T.C., Guim T.N., Dias M.F., Bonel-Raposo J. & Fernandes C.G. (2007). Comparação entre os sistemas histomorfológico e de graduação histológica para classificação prognóstica de tumores. *Acta Scientiae Veterinariae*. 35: 339-343.

Meulten D.J., (2002). *Tumors in Domestic Animals*. Iowa State Press. 4th edition: 575-606.

Millanta F., Calandrella M., Bari G., *et al.* (2005). "Comparison of Steroid Receptor Expression in Normal, Dysplastic, and Neoplastic Canine and Feline Mammary Tissues." *Veterinary Science* 79: 225–232.

Misdorp W. e Harp AA. (1976). "Prognostic Factors in Canine Mammary Cancer." *J Natl Cancer Inst* 56(4): 779-786.

Misdorp W., Else RW., Hellmén E., Lipscomb TP. (1999). Histological classification of mammary tumors of the dog and the cat. 2nd series. Vol VII. Washington DC, Armed Forces Institute of Pathology, American Registry of Pathology and the World Health Organization Collaborating Center for Worldwide reference on Comparative Oncology, pp. 1-59.

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

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

Mol J.A., van Garderen E., Selman P.J., Wolfswinkel J., Rijnberk A., Rutteman G.R., (1995a). Growth hormone mRNA in mammary gland tumors of dogs and cats. *J Clin Invest*. 95: 2028-2034.

Mol JA., Henzen-Logmans S.C, Hageman P., Misdorp W., Blankenstein MA., Rijnberk A. (1995b). Expression of the gene encoding growth hormone in the human mammary gland. *J Clin Endocrinol Metab*. 80: 3094-3096.

Mol J.A., Lantinga-van Leeuwen I.S., van Garderen E., Selman P.J., Oosterlaken-Dijksterhuis M.A., Schalken J.A., Rijnberk A., (1999). Mammary growth hormone and tumorigenesis-lessons from the dog. *Vet Quart.* 21:111-115.

Mol J.A., Lantinga-van Leeuwen I., van Garderen E., Rijnberk A. (2000). Progesterin-induced mammary growth hormone (GH) production. *Adv Exp Med Biol.* 480:71-76.

Monson, K.R., Malbica, J.O., Hubben, K. (1977). Determination of estrogen receptors in canine mammary tumors. *American Journal of Veterinary Research*, v.38.

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

Moore A.S. & Frimberger, A.E. (2010). Mammary carcinoma in dogs. In A.S. Moore & A. E. Frimberger (Eds), *Oncology for veterinary technicians and nurses*. Iowa: Blackell Publishing.

Morris J. e Dobson J. (2001). Mammary Gland. *Small Animal Oncology*. Morris J e Dobson J. Great Britain, Blackwell Science 184-190.

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

Mouser P., Miller M.A., Antuofermo E., Badve S.S., Mohammed S.I. (2010). Prevalence and classification of spontaneous mammary intraepithelial lesions in dogs without clinical mammary disease. *Vet Pathol.* 2010 Mar;47(2):275-84. Jan 22.

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

Nieto, A., Peña, L., Pérez-Alenza, M.D., Sánchez, M.A., Flores, J.M. & Castaño, M. (2000) Immunohistologic detection of estrogen receptor alpha in canine mammary tumors: clinical and pathologic associations and prognostic significance. *Vet Pathol*, 37, 239–247.

O’Keefe, Deborah A. (1997). Tumores do sistema genital e glândula mamária. In: Ettinger, Stephen J.; Feldman, Edward C. *Tratado de Medicina Interna Veterinária*. Quarta edição. São Paulo: Editora Monole Ltda. 2344-2354.

Oliveira, L. O. *et al.* (2003). Aspectos epidemiológicos da neoplasia mamária canina. *Acta Scientiae Veterinariae*, Porto Alegre, v .31, n. 2, 105-110.

Orfanou D.C., Ververidis H.N., Boscós C.M., Fthenakis G.C. (2008). Post-partum pathological conditions in the bitch – Part I. *J Hellenic Vet Med So* 59(2):126-138.

Orfanou D.C., Pourlis A., Ververidis H.N., Mavrogianni V.S., Taitzoglou I.A., Boscós C.M., Fthenakis G.C.(2010) Histological Features in the Mammary Glands of Female Dogs throughout Lactation. *Anat Histol Embryol*, 39(5):473-478

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

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. *Anat Histol Embryol*, 25(2), 131-138.

Patsikas MN., Dessiris A. (1996). The lymph drainage of the mammary glands in the bitch: a lymphographic study, part II: the 3rd mammary gland. *Anat Histo Embryol* 25:139–143.

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

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

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

Peña, L.L., Nieto, A.I., Pérez-Alenza, D., Cuesta, P. & Castaño, M. (1998). Immunohistochemical detection of Ki-67 and PCNA in canine mammary tumors: relationship to clinical and pathologic variables. *J Vet Diagn Invest*, 10(3), 237-246.

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

Pereira C.T., Luiz Navarro Marques F., Williams J., Wladimir De Martin B., Primo Bombonato P. (2008). 99mTc-labeled dextran for mammary lymphoscintigraphy in dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 49:487–491,

Pérez-Alenza, M.D., Peña, L., Nieto, A.I., Castaño, M. (1997) Clinical and pathological prognostic factors in canine mammary tumors. *Ann Ist Super Sanita*, 33(4), 581-5.

Perez Alenza D., Rutteman GR., Pena L., Beynen A.C., Cuesta P. (1998). Relation between habitual diet and canine mammary tumors in a case-control study. *J. Vet Intern. Med.* May-Jun;12(3):132-9.

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

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

Pinho MS., Gulbenkian S. (2007). Innervation of the canine mammary gland: an immunohistochemical study. *Histol Histopathol* 22:1175–1184.

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

Queiroga FL., Pires I., Lobo L., *et al.* (2010). "The Role of Cox-2 Expression in the Prognosis of Dogs with Malignant Mammary Tumours." *Veterinary Science* **88**: 441-445.

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

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

Rodaski, S., Piekarz, C.H. (2008) In Daleck C.R., De Nardi A.B., Rodaski S. - *Oncologia em Cães e Gatos* – 211 a 236 - São Paulo: Ed. Roca.

Rutteman, G.R., Misdorp, W., Blankenstein, M.A. & van den Brom, W.E. (1988) Oestrogen (ER) and progesterin receptors (PR) in mammary tissue of the female dog: different receptor profile in non-malignant and malignant states. *Br J Cancer*.

Rutteman G.R. (1990). Hormones and mammary tumour disease in the female dog: an update. *In Vivo*. Jan-Feb;4(1):33-40.

Rutteman G.R. (1992). Contraceptive steroids and the mammary gland: is there a hazard?-Insights from animal studies. *Breast Cancer Res Treat*. 23(1-2):29-41.

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

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

Saba, C.F., Rogers, K.S., Newman, S.J., Mauldin, G.E. & Vail, D.M. (2007). Mammary gland tumors in male dogs. *J Vet Intern Med*, 21(5), 1056-1059.

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

Santos, A.A., Oliveira, J.T., Lopes, C.C., Amorim, I., Vicente, C., Gärtner, F. & Matos, A. (2010). Immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor in canine mammary tumours. *Journal of Comparative Pathology*, 143: 268–275.

Santos M., Marcos R., Faustino A.M. (2010) Histological study of canine mammary gland during the oestrous cycle. *Reprod Domest Anim*, 45(5):146-154.

Santos, A., Lopes, C., Frias, C., Amorim, I., Vicente, C., Gärtner, F. & De Matos, A. (2011). Immunohistochemical evaluation of MMP-2 and TIMP-2 in canine mammary tumours: A survival study. *Vet J*. Aceite para publicação.

Santos A., Lopes C., Marques RM., Amorim I., Ribeiro J., Frias C., Vicente C., Gartner F., de Matos A. (2011). Immunohistochemical analysis of urokinase plasminogen activator and its prognostic value in canine mammary tumours. *Vet J.* Jul;189(1):43-8.

Sarli, G., Preziosi, R., Benazzi, C., Castellani, G., Marcato, P.G. (2002). Prognostic value of histologic stage and proliferative activity in canine malignant mammary tumors. *J Vet Diagn Invest*, 14, 25-34.

Sartin, E. A., Barnes, S., Kwapien, P. (1992). Estrogen and progesterone receptor status of mammary carcinomas and correlation with clinical outcome. in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, v. 38, n. 11, 2196-2200.

Sartin E.A., Barnes S., Toivio-Kinnucan M., Wright J.C., Wolfe L.G. (1993). Heterogenic properties of clonal cell lines derived from canine mammary carcinomas and sensitivity to tamoxifen and doxorubicin. *Anticancer Res* 13:229–236.

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

Schneider, R. (1970). Comparison of age, sex, and incidence rates in human and canine breast cancer. *Cancer*, 26, 419–426.

Schindler, T.H., Cardenas, J., Prior, J.O., Facta, A.D., Kriessl, M.C., Zhang, X.L., Sayre, J., Dahlbom, M., Licinio, J. & Schelbert, H.R. (2006). Relationship between increasing body weight, insulin resistance, inflammation, adipocytokines, leptin and coronary circulation function. *J Am Coll Cardiol*, 47, 1188-1195.

Shofer, F.S., Sonnenschein, E.G., Goldschmidt, M.H., Laster, L.L., Glickman, L.T. (1989) Histopathologic and dietary prognostic factors for canine mammary carcinoma. *Breast Cancer Res Treat*, 13(1), 49-60.

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

Sonnenschein E.G., Glickman L.T., Goldschmidt M.H., McKee L.J. (1991). Body conformation, diet, and risk of breast cancer in pet dogs: a case-control study. *Am. J. Epidemiol.* Apr 1;133(7):694-703.

Sorenmo, K.U., Shofer, F.S., Goldschmidt, M.H. (2000) Effect of spaying and timing of spaying on survival of dogs with mammary carcinoma. *J Vet Intern Med*, 14(3), 266-70.

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

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

Sorenmo KU., Rasotto R., Zappulli V., *et al.* (2010). "Development, Anatomy, Histology, Lymphatic Drainage, Clinical Features, and Cell Differentiation Markers of Canine Mammary Gland Neoplasms." *Vet Pathol*.

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

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

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

Straw, R. C. (2005). Treatment of mammary gland tumors and perianal neoplasia. In N. A. V. Conference (Ed.), *Proceeding of the North American Veterinary Conference, Orlando, Florida, USA, 8-12 January*. Orlando, Florida, USA: North American Veterinary Conference.

Taylor G.N., Shabestari L., Williams J., Mays C.W., Angus W., McFarland S. (1976). Mammary neoplasia in a closed beagle colony. *Cancer Res*. Aug;36(8):2740-3.

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

van Garderen E., de Wit M., Voorhout W.F., Rutteman G.R., Mol J.A., Nederbragt H., Misdorp W. (1997). Expression of growth hormone in canine mammary tissue and mammary tumors. Evidence for a potential autocrine/paracrine stimulatory loop. *Am J Pathol*. 150: 1037-1047.

Veronesi M.C., Battocchio M., Rizzi C., Sironi G. (2003). Relationship between dysplastic and neoplastic mammary lesions and pseudopregnancy in the bitch. *Vet Res. Commun*. Sep;27 Suppl 1:245-7.

Withrow S. (2001). In Withrow SJ, Macewen EG. *Small Animal Oncology*. (3rd Edition) Filadelfia W.B. Saunders Company:1-3.

Withrow, S. J. (2007). Why Worry About Cancer in Pets? In: Withrow, J.S., MacEwen. E.G.(Eds.), *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. (4^a ed., XV-XVI). St.Louis: Saunders Elsevier.

Yamagami, T., Kobayashi, T., Takahashi, K., Sugiyama, M. (1996b). Prognosis for canine malignant mammary tumors based on TNM and histologic classification, *J Vet Med Sci*, 58, 1079–1083.

Zappulli, V., De Zan, G., Cardazzo, B., Bargelloni, L. & Castagnaro, M. (2005). Feline mammary tumors in comparative oncology. *J Dairy Res*, 72 (Spec No), 98-106.

Zuccari, D.A.P.C., Santana, A.E., Rocha, N.S. (2001). Fisiopatologia da neoplasia mamária em cadelas – revisão. *Clínica Veterinária*, São Paulo, n. 32, 50-54, mai./jun.

Zuccari, D. A. P. C. *et al.* (2001). Correlação entre citologia aspirativa por agulha fina e histologia no diagnóstico de tumores mamários de cadelas. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, São Paulo, v. 38, n. 1, 38-41.