

**ANA SOFIA PINTO SILVA DA FONSECA**

**Lesões mamárias na cadela e na gata: estudo retrospectivo comparativo do diagnóstico citológico e histopatológico.**

**Orientadora:** Professora Doutora Nazaré Pinto da Cunha

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias**

**Faculdade de Medicina Veterinária**

Lisboa

2017

**ANA SOFIA PINTO SILVA DA FONSECA**

**Lesões mamárias na cadela e na gata: estudo retrospectivo comparativo do diagnóstico citológico e histopatológico.**

Dissertação defendida em provas públicas 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, no dia 18/12/2017, com o Despacho Reitoral nº 440/2017, com a seguinte composição de Júri:

Presidente: Professora Doutora Laurentina Pedroso

Arguente: Professor Rui Pedro Brás Martins Faísca

Orientadora: Professora Doutora Nazaré Pinto da Cunha

Vogal: Professora Doutora Maria Margarida Ferreira Alves

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias**

**Faculdade de Medicina Veterinária**

Lisboa

2017

*As raízes do estudo são amargas, mas os seus frutos são doces.*

Aristóteles

## Agradecimentos

Esta dissertação é o culminar de um longo percurso que não teria sido possível sem algumas pessoas, às quais quero deixar o meu agradecimento por terem feito destes anos, os melhores da minha vida.

Em primeiro lugar, o mais sincero obrigada aos meus pais por me proporcionarem o melhor que conseguem e ao mesmo tempo me ensinarem que na vida nada se consegue sem trabalho, por acreditarem sempre em mim e por perceberem todas as vezes que não pude estar presente por estar a estudar.

À minha orientadora, por me ter ajudado a escolher o tema desta dissertação, pelo tempo que disponibilizou a corrigi-la, a ensinar-me e tirar-me dúvidas sobre citologia.

A toda a equipa do laboratório Cedivet, por me terem ajudado com os dados para o estudo desta dissertação.

A toda a equipa do Hospital Veterinário das Laranjeiras por terem sido a minha casa durante os seis meses de estágio, em especial ao Dr. Luís Cruz. À Dra. Marta, à auxiliar Cátia e a todas as minhas colegas de estágio, pelos bons momentos.

A todo o corpo docente da FVM-ULHT pelos conhecimentos transmitidos.

À Belinha, Carolina, Filipa, Mariana, Isabel e Nicole obrigada por me terem acompanhado ao longo destes anos. Por terem feito com que as épocas de exames não fossem tão dolorosas, por todos os trabalhos de grupo animados, por todas as saídas de campo, por todas as tardes passadas no xiri a jogar cartas e por todas as noitadas no urban. São amigas que levo para a vida.

À Constança, Casaca, Madalena, Anita e Bia por terem sido pessoas que também marcaram este percurso.

A todos os meus amigos fora da faculdade, por perceberem a minha ausência em muitas ocasiões e me darem toda a força do mundo.

À minha tia, por ser a minha única família em Lisboa e por ter estado presente sempre que precisei.

Ao João, o melhor que o curso me trouxe, por ser o melhor amigo e namorado que eu poderia pedir. Sem o teu apoio e companhia, teria sido muito mais difícil.

À Muffin, a minha maior perda e companhia mais assídua durante este percurso. E ao meu gato Manel, obrigada pela companhia enquanto escrevi esta dissertação, mesmo que estivesse a dormir.

## Resumo

O exame citológico de lesões mamárias é frequentemente utilizado em Portugal, mas o seu valor diagnóstico e prognóstico é controverso.

O objectivo deste estudo foi avaliar a acuidade do exame citológico no diagnóstico de lesões mamárias, por comparação com a histopatologia. Foram consultadas 30 citologias aspirativas de lesões mamárias caninas e 15 felinas, compreendidas entre 2011 e 2017 no arquivo do laboratório CEDIVET.

A citologia diagnosticou 12 lesões benignas, 26 de malignidade border-line e 7 malignas; a histopatologia, por sua vez, emitiu 25 diagnósticos benignos e 20 malignos.

Procedeu-se ao cálculo do valor da sensibilidade, especificidade, VPP e VPN. Posteriormente calculou-se estes parâmetros excluindo os diagnósticos de malignidade border-line. Assim, a sensibilidade passou de 39% para 71% nas cadelas e de 14% para 50% nas gatas, a especificidade foi sempre de 100% na raça canina e na felina sofreu uma descida de 88% para 67%. O VPP foi de 100% na espécie canina e 50% na felina, nas duas situações. O VPN sofreu uma subida de 68% para 78% e de 54% para 67%, respetivamente. Por fim, a acuidade diagnóstica nas cadelas passou de 73% para 86% e nas gatas de 53% para 60%.

A fraca sensibilidade e elevada especificidade da citologia no diagnóstico de malignidade detectadas neste estudo salientam que um diagnóstico benigno não permite excluir a existência de lesão maligna. Pelo contrário, um diagnóstico citológico maligno indica muito seguramente uma neoplasia maligna.

Verificou-se ainda que a citologia conseguiu classificar corretamente as neoplasias caninas, de acordo com o tipo histológico, em 2/4 casos de tumores complexos malignos (50%), em 7/10 benignos (70%), e em 2/3 tumores mistos benignos (67%). A concordância diagnóstica entre a classificação cito-histológica revelou-se moderada, revelando que a citologia pode ser uma técnica útil para prever o tipo histológico da neoplasia, mas a histopatologia é sempre necessária.

**Palavras-chave:** acuidade, exame citológico, lesões mamárias.

## Abstract

Cytological examination of breast lesions is frequently used in Portugal, but it's diagnostic and prognostic values are controversial.

The objective of this study was to evaluate the accuracy of cytological exam in the diagnosis of mammary lesions, compared to the histopathologic exam. We consulted 30 aspiration cytologies of canine mammary lesions and 15 of feline mammary lesions, which were gathered between the years 2011 and 2017 from the archives of the CEDIVET laboratory.

Cytology diagnosed 12 benign lesions, 26 of border-line malignancy and 7 malignant. The histopathologic exam diagnosed 25 benign lesions and 20 malignant.

The specific value, sensibility value, VPP and VPN were calculated for all cases. These parameters were then calculated excluding the borderline malignancy diagnostics. Thus, sensivity increased from 39% to 71% in canine females and from 14% to 50% in female cats. The specificity was always 100% in the canine specie and in the feline it suffered a drop from 88% to 67%. The VPP was 100% in the canine specie and in the feline it was 50% in both situations. The VPN increased from 68% to 78% and from 54% to 67%, respectively. Lastly, the diagnostic accuracy in canine females increased from 73% to 86% and in cats from 53% to 60%.

These results showed a high specificity in the diagnosis of malignancy, but a poor sensitivity, which emphasizes that a benign diagnosis in cytology does not allow the exclusion of a malignant lesion. But, in other hand, a malignant diagnosis indicates with confidence that it's a malignant lesion.

Cytology was also able to correctly classify canine neoplasms, according to the histological type, in 2/4 cases of malignant complex tumors (50%) and 7/10 of benign (70%), and in 2/3 of cases benign mixed tumors (67%). The cito-histopathologic diagnostic concordance was moderate, indicating that the cytology seems to be a useful technique to preview the histological type of neoplasia, but histopathologic examination is always necessary.

**Keywords:** accuracy, cytological exam, mammary lesions.

## Lista de abreviaturas, símbolos e acrónimos

**HVL:** Hospital veterinário das laranjeiras

***Et al.:*** E outros, da locução latina “*et alii*”

**PRL:** Prolactina

**PAAF:** Punção aspirativa por agulha fina

**HFA:** Hiperplasia fibroadenomatosa

**CM:** Centímetro

**OVH:** Ovariohisterectomia

**GH:** Hormona de crescimento

**RE:** Receptores para o estrogénio

**RP:** Receptores para a progesterona

**ADN:** Ácido desoxirribonucleico

**CCM:** Critérios citológicos de malignidade

**CMF:** Carcinoma mamário felino

**HP:** Haptoglobina

**CRP:** Proteína C reativa

**PFA:** Proteínas de fase aguda

**OMS:** Organização mundial de saúde

**TNM:** Tumor-node-metastasis

**VPP:** Valor preditivo positivo

**VPN:** Valor preditivo negativo

<b>Índice geral</b>	Página
Agradecimentos.....	3
Resumo.....	4
Abstract.....	5
Lista de abreviaturas, símbolos e acrónimos.....	6
Índice geral.....	7
Índice de tabelas.....	10
Índice de figuras.....	12
<b>I. Descrição do estágio curricular.....</b>	<b>13</b>
<b>1. Distribuição da casuística observada durante o estágio.....</b>	<b>13</b>
1.1. Distribuição por espécie e sexo.....	13
1.2. Distribuição por consultas médico-veterinárias.....	13
1.3. Distribuição por meios complementares de diagnóstico.....	15
1.4. Distribuição por tipo de cirurgia.....	16
1.5. Distribuição no internamento.....	17
<b>II. Lesões mamárias na cadela e na gata: estudo retrospectivo comparativo do diagnóstico citológico e histopatológico.....</b>	<b>18</b>
<b>1. Introdução.....</b>	<b>18</b>
1.1. Anatomia da glândula mamária.....	18
1.2. Constituição da glândula mamária.....	19
1.4. Alterações da morfologia mamária.....	20
1.5. Citologia mamária.....	20
1.6. Histopatologia mamária.....	21
1.7. Lesões mamárias não neoplásicas.....	22
1.7.1. Hiperplasia mamária.....	22
1.7.1.1. Hiperplasia ductal.....	23
1.7.1.2. Hiperplasia lobular .....	23
1.7.1.2.1. Hiperplasia fibroadenomatosa felina.....	23
1.7.2. Ectasia ductal.....	24
1.7.3. Fibrose focal (fibroesclerose) .....	25
1.7.4. Lesões quísticas.....	25
1.7.5. Lesões inflamatórias.....	25
1.8. Neoplasias mamárias.....	26
18.1. Neoplasias mamárias caninas.....	26
1.8.2. Neoplasias mamárias felinas.....	28
1.8.3. Fatores de risco para neoplasias mamárias.....	29

1.8.5. Abordagem clínica a tumores mamários .....	31
1.8.6. Critérios citológicos de malignidade .....	31
1.8.7. Sistemas de classificação histológica.....	33
1.8.8. Neoplasias mamárias benignas.....	37
1.8.8.1. Adenoma simples.....	37
1.8.8.2. Adenoma complexo.....	37
1.8.8.3. Fibroadenoma.....	37
1.8.8.4. Tumor misto benigno.....	38
1.8.8.5. Papiloma ductal ou adenoma papilar intraductal.....	38
1.8.9. Neoplasias mamárias malignas.....	38
1.8.9.1. Carcinoma não-infiltrativo (in-situ) .....	38
1.8.9.2. Carcinoma simples.....	38
1.8.9.3. Carcinoma invasivo micropapilar.....	39
1.8.9.4. Carcinoma sólido.....	39
1.8.9.5. Comedocarcinoma.....	40
1.8.9.6. Carcinoma anaplásico.....	40
1.8.9.7. Carcinoma em tumores benignos.....	40
1.8.9.8. Carcinoma compexo.....	40
1.8.9.9. Carcinoma e mioepitelioma maligno.....	41
1.8.9.10. Carcinoma misto.....	41
1.8.9.11. Carcinoma ductal.....	41
1.8.9.12. Carcinoma papilar intraductal.....	41
1.8.9.13. Carcinoma das células escamosas.....	42
1.8.9.14. Carcinoma adenoescamoso.....	42
1.8.9.15. Carcinoma mucinoso.....	42
1.8.9.16. Carcinoma rico em lípidos.....	42
1.8.9.17. Carcinoma- variante das células fusiformes.....	42
1.8.9.18. Carcinoma das células escamosas- variante das células fusiformes.....	43
1.8.9.19. Carcinoma inflamatório.....	43
1.8.9.20. Sarcoma.....	43
1.8.9.21. Carcinossarcoma.....	44
1.8.10. Estadiamento.....	44
1.8.11. Tratamento.....	45
1.8.11.1. Cirurgia.....	45
1.8.11.2. Quimioterapia.....	46

1.8.11.3. Radioterapia.....	47
1.8.11.4. Imunoterapia.....	47
<b>2. Material e métodos.....</b>	<b>48</b>
2.1. Casos estudados.....	48
2.2. Critérios de inclusão.....	48
2.3. Critérios de exclusão.....	48
2.4. Análise estatística.....	48
<b>3. Resultados.....</b>	<b>50</b>
3.1. Caracterização da amostra populacional.....	50
3.1.1. Caracterização etária das cadelas e gatas com lesões mamárias.....	50
3.1.1.1. Cadelas.....	50
3.1.1.2. Gatas.....	50
3.1.2. Caracterização da raça das cadelas e gatas com lesões mamárias.....	50
3.1.2.1. Cadelas.....	50
3.1.2.2. Gatas.....	51
3.1.3. Caracterização das lesões mamárias de acordo com o diagnóstico citológico.....	52
3.1.4. Caracterização das lesões mamárias de acordo com o diagnóstico histopatológico.....	55
3.1.4.1. Cadelas.....	55
3.1.4.2. Gatas.....	56
3.1.5. Caracterização do erro do diagnóstico citológico, comparativamente ao diagnóstico histopatológico.....	57
3.1.5.1. Acuidade citológica na atribuição de malignidade.....	57
3.1.5.2. Acuidade citológica na atribuição de malignidade, excluindo os diagnósticos citológicos de malignidade border-line.....	61
3.1.5.3. Concordância diagnóstica cito-histopatológica na identificação da componente complexo/misto das neoplasias.....	62
<b>4. Discussão.....</b>	<b>63</b>
<b>5. Conclusão.....</b>	<b>69</b>
<b>6. Referências bibliográficas.....</b>	<b>70</b>
<b>7. Anexos.....</b>	<b>I</b>
7.1. Folha de cálculo Microsoft Office Excel- base de dados dividida por espécie..	I

## Índice de tabelas

<b>Tabela</b>	<b>Descrição</b>	<b>Página</b>
1	Casuística relativa referente à área médica observada em consultas no HVL, durante o período de estágio.	13
2	Casuística relativa referente aos exames e procedimentos complementares de diagnóstico realizados durante o período de estágio, no HVL.	15
3	Casuística relativa referente ao tipo de intervenções cirurgicas observadas durante o período de estágio, no HVL.	16
4	Crterios citológicos de malignidade (Meinkoth <i>et al.</i> , 2008).	32
5	Classificação histológica de neoplasias mamárias caninas (Goldschmidt <i>et al.</i> , 2011).	33
6	Classificação histológica de neoplasias mamárias dos carnívoros (Misdorp <i>et al.</i> , 1999).	35
7	Sistema de classificação histológica de carcinomas mamários caninos e felinos (Misdorp, 2002; Sorenmo <i>et al.</i> , 2013).	36
8	Grau de malignidade dos carcinomas mamários caninos e felinos, de acordo com a pontuação obtida no sistema de classificação histológica (Misdorp, 2002; Sorenmo <i>et al.</i> , 2013).	36
9	Sistema de estadiamento TNM relativo a carcinomas mamários caninos (Owen, 1980; Sorenmo <i>et al.</i> , 2013).	45
10	Sistema de estadiamento TNM relativo a carcinomas mamários felinos (Owen, 1980; Sorenmo <i>et al.</i> , 2013).	45
11	Comparação do diagnóstico dos exames citológico e histopatológico, na espécie canina.	58

---

<b>12</b>	Comparação do diagnóstico dos exames citológico e histopatológico, na espécie felina.	59
<b>13</b>	Fórmulas de cálculo da sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acuidade do exame citológico no diagnóstico de lesões mamárias caninas e felinas e respetivos resultados, por espécie.	60
<b>14</b>	Valores da sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acuidade do exame citológico no diagnóstico de lesões mamárias caninas e felinas, após exclusão dos diagnósticos citológicos de malignidade border-line.	62

## Índice de figuras

<b>Figura</b>	<b>Descrição</b>	<b>Página</b>
<b>1a</b>	Citologia diagnóstica de neoplasia epitelial de malignidade border-line com provável componente mioepitelial ou mesenquimatosa.	24
<b>1b</b>	Histopatologia diagnóstica de hiperplasia fibroadenomatosa.	24
<b>2</b>	Caracterização da raça canina, consoante o tipo de lesão mamária presente.	51
<b>3</b>	Caracterização da raça felina, consoante o tipo de lesão mamária presente.	52
<b>4</b>	Citologia diagnóstica de lesão epitelial quística mamária, benigna.	53
<b>5a</b>	Citologia diagnóstica de neoplasia de malignidade border-line, com provável componente mioepitelial (tumor complexo) ou mesenquimatosa.	54
<b>5b</b>	Citologia diagnóstica de neoplasia de malignidade border-line, com provável componente mioepitelial (tumor complexo) ou mesenquimatosa.	54
<b>6</b>	Citologia diagnóstica de neoplasia epitelial citologicamente maligna.	55
<b>7</b>	Caracterização da patologia presente ao nível das glândulas mamárias, nas cadelas.	56
<b>8</b>	Caracterização da patologia presente ao nível das glândulas mamárias, nas gatas.	57
<b>9</b>	Caracterização do erro obtido no diagnóstico citológico, por espécie.	60
<b>10</b>	Caracterização do erro obtido no diagnóstico citológico, após exclusão dos diagnósticos border-line, por espécie.	61

## **I- Descrição do estágio curricular**

O estágio curricular foi feito no Hospital Veterinário das Laranjeiras, em Lisboa, sob orientação do Dr. Francisco Silva. Teve a duração de seis meses, com início dia 1 de setembro e com término dia 26 de março, em regime de horários rotativos de 40 horas semanais. O horário da manhã foi compreendido entre as 9 e as 17 horas, o horário da tarde entre as 14 e as 22 horas e o regime noturno entre as 21 e as 9 horas.

Houve a possibilidade de assistir e participar em consultas de diversas especialidades, fazer exame físico, administrar medicações aos animais internados e assistir a cirurgias. Para além do supracitado, houve oportunidade de intervir nas reuniões de passagem dos casos clínicos, bem como assistir a palestras e realizar trabalhos no âmbito dos casos clínicos observados.

O estágio teve como principal objectivo consolidar os conhecimentos adquiridos ao longo do curso de medicina veterinária, dar a conhecer a realidade do mercado de trabalho e desenvolver relações interpessoais com colegas, sendo que foi obrigatório ter um enorme sentido de responsabilidade e autonomia.

### **1. Distribuição da casuística observada durante o estágio**

#### **1.1. Distribuição por espécie e sexo**

A espécie canina foi a mais observada (47%), seguindo-se a felina (39%) e, por último, os animais exóticos. Os lagomorfos (11%), aves (2%) e roedores (1%), destacaram-se. O sexo masculino foi o mais observado (55%).

#### **1.2. Distribuição por consultas médico-veterinárias**

As consultas de especialidade foram as mais frequentes, seguindo-se as consultas de acompanhamento e reavaliação. Houve também consultas de alta e de adopção de gatos. Assim, o número de consultas assistidas foi superior ao número de animais vistos.

A medicina preventiva assumiu especial importância tanto na espécie canina como na felina, seguindo-se a gastroenterologia na espécie canina e a nefrologia/urologia na felina. Nos lagomorfos, o principal motivo de consulta foi a estomatologia. Na seguinte tabela pode-se ver a casuística referente à área médica observada em consultas, de forma sucinta.

**Tabela 1:** Casuística relativa referente à área médica observada em consultas no HVL, durante o período de estágio.

<b>Área médica</b>	<b>Percentagem</b>	<b>Área médica</b>	<b>Percentagem</b>
Medicina preventiva	16%	Musculoesquelético	6%
Gastroenterologia	13%	Infecções contagiosas	5%
Nefrologia/Urologia	13%	Endocrinologia	4%
Cardiovascular	10%	Estomatologia	3%
Dermatologia	9%	Neurologia	3%
Oncologia	8%	Pneumologia	2%
Oftalmologia	6%	Fisioterapia e reabilitação	2%

Na área de gastroenterologia houve muitos casos de ingestão de corpo estranho, gastrite, enterite, intolerância alimentar, doença inflamatória intestinal e fecaloma, o que permitiu fazer alguns enemas.

A nefrologia/urologia teve bastante casuística, sendo a cistite idiopática felina, doença renal crónica, infecção e cálculos urinários os principais motivos de consulta. Houve oportunidade da autora assistir a sessões de hemodiálise, retirar urina por cistocentese e aprender a algaliar.

Na cardiologia os principais motivos de consulta foram a insuficiência cardíaca, cardiomiopatia hipertrófica, endocardiose da válvula mitral, síndrome da veia cava cranial e dirofilariose.

Nas consultas de dermatologia os casos mais relevantes foram a otite externa, atopia, piodermatites e dermatite alérgica com infecção bacteriana.

A oncologia permitiu à autora ajudar em sessões de quimioterapia de vários tipos de tumores, como o carcinoma das células escamosas, adenocarcinoma, linfoma intestinal, fibrossarcoma, carcinoma mamário, hemangiossarcoma e mastocitoma, familiarizando-se com os diferentes protocolos quimioterápicos.

No que toca à oftalmologia foram acompanhados casos de úlcera da córnea, uveíte, glaucoma, goniodisplasia e cataratas.

Muitos dos casos de musculoesquelético resumiram-se a rutura do ligamento cruzado anterior ou posterior, luxação da patela, luxação temporomandibular e miosites.

As infecções contagiosas foram marcadas por casos de panleucopénia felina, parvovirose, toxoplasmose, leptospirose, traqueobronquite infecciosa canina, vírus da leucemia e da imunodeficiência felina e peritonite infecciosa felina.

Na endocrinologia os casos mais observados foram de hiperadrenocorticismo, diabetes mellitus, pancreatite e hipertiroidismo.

Na área de estomatologia destacou-te o complexo eosinofílico felino.

A neurologia teve como principal motivo de consulta casos de hérnia discal, epilepsia, convulsões, paresia dos posteriores e síndrome vestibular.

Na pneumologia os principais casos foram de broncopneumonias e edema pulmonar e na fisioterapia e reabilitação, a autora teve a possibilidade de se familiarizar com a fisioterapia por electroestimulação.

### 1.3. Distribuição por meios complementares de diagnóstico

Os meios complementares de diagnóstico são necessários para se chegar a um diagnóstico definitivo ou para o estadiamento de animais doentes. As análises sanguíneas geralmente foram o primeiro meio complementar de diagnóstico efetuado.

Como o hospital não dispõe de tomografia computadorizada, ressonância magnética nem outros exames, algumas análises/exames foram realizados externamente. A seguinte tabela apresenta sumariamente todos os exames e procedimentos observados e feitos ao longo do período de estágio.

**Tabela 2:** Casuística relativa referente aos exames e procedimentos complementares de diagnóstico realizados durante o período de estágio, no HVL.

Exames/ procedimentos	Percentagem	Exames/ procedimentos	Percentagem
Análises sanguíneas (hemograma, bioquímica sérica, ionograma)	19%	Medição da pressão arterial	6%
Exame radiográfico	15%	Electrocardiograma	5%
Ecografia abdominal	13%	Abdominocentese/ toracocentese	5%
Análise de urina (tira de urina tipo II, cultura urinária)	11%	Medição da glicémia	4%
Ecocardiografia	10%	Medição da pressão intraocular	3%
Testes rápidos de Diagnóstico	8%	Punção de medula óssea	1%

#### 1.4. Distribuição por tipo de cirurgia

Na preparação pré-cirúrgica a autora tinha como principais tarefas calcular as doses da pré-medicação e da fluidoterapia, colocar o catéter endovenoso, realizar a indução anestésica, efetuar a tricotomia, lavagem e desinfecção da área cirúrgica, sempre com auxílio e supervisão do médico responsável.

Na cirurgia as funções foram realizar a entubação do animal e a monitorização anestésica. Sempre que possível a autora desempenhava o papel de auxiliar de cirurgião. No pós-cirúrgico era necessário acompanhar o recobro do animal, realizando-lhe exames físicos periódicos.

A maioria das cirurgias observadas foram as eletivas, nomeadamente, ovariectomia de gata, seguindo-se a de cadela e orquiectomia de gato, seguindo-se a de cão. As restantes incluíram nodulectomia de massas cutâneas, remoção de corpo estranho, resolução de hérnia diafragmática, resolução de piómetra, mastectomia, destarização e remoção dentária, resolução de luxação da patela e de fraturas, osteossíntese, enucleação, esplenectomia, traqueostomia de urgência, colocação de pleuracan e amputação de membros.

A endoscopia exploratória assumiu especial importância na remoção de corpos estranhos ou para se efetuar rinoscopia, broncoscopia, uretroscopia, colonoscopia e esofagogastrosocopia.

**Tabela 3:** Casuística relativa referente ao tipo de intervenções cirúrgicas observadas durante o período de estágio, no HVL.

<b>Intervenção cirúrgica</b>	<b>Percentagem</b>
Cirurgia eletiva	24%
Endoscopia exploratória	20%
Remoção de corpos estranhos	18%
Cirurgia de tecidos moles	15%
Intervenção estomatológica	13%
Cirurgia ortopédica	9%
Cirurgia oftálmica	1%

## **1.5. Distribuição no internamento**

A autora estava encarregue de realizar exames físicos com certa periodicidade aos internados, calcular as doses e administrar as medicações, calcular as taxas de fluidoterapia e, quando necessário, suplementar soros. Preparar a alimentação, passear os cães e garantir a sua higiene.

Muitas vezes teve de fazer contenção dos animais, soro subcutâneo, tirar sangue, fazer nebulizações, ajudar em transfusões de sangue e plasma, limpeza de ouvidos e feridas, corte de unhas, mudança de pensos, oxigenoterapia, esvaziar sacos anais, por chip e ainda realizar necrópsias.

A aluna teve a oportunidade de ajudar em casos de urgências médicas e de contactar com o atendimento ao público, na medida em que muitas vezes atendia o telefone e reportava o caso ao médico responsável.

## **II- Lesões mamárias na cadela e na gata: estudo retrospectivo comparativo do diagnóstico citológico e histopatológico.**

### **1. Introdução**

#### **1.1. Anatomia da glândula mamária**

A glândula mamária é uma glândula tubuloalveolar composta (Solano-Gallego & Masserdotti, 2016).

Tem origem num espessamento da ectoderme ventrolateral do embrião, a partir da qual se formam os botões mamários, que dão origem à parte funcional da glândula (Knudsen & Wheelock, 2005). Podem ser encontradas ao longo da parede ventral, desde o tórax cranial até à região inguinal (Allison & Maddux, 2008) e denominam-se de primeira ou cranial torácica, segunda ou caudal torácica, terceira ou cranial abdominal, quarta ou caudal abdominal e quinta ou inguinal, no sentido craniocaudal (Patsikas *et al.*, 2006).

A cadela possui cinco pares de glândulas mamárias (Sorenmo *et al.*, 2011), sendo que, por vezes, pode ter só quatro pares (Peleteiro, 1994). As gatas, como não possuem as glândulas mamárias inguinais, apenas têm quatro pares (Patsikas *et al.*, 2006).

A irrigação sanguínea da glândula mamária tem origem nas artérias torácicas interna e lateral e na artéria pudenda externa (Bragulla *et al.*, 2006). As glândulas torácicas são irrigadas pelas artérias torácica lateral, torácica interna e intercostal. A glândula abdominal cranial é irrigada pela artéria epigástrica superficial cranial e a caudal e a inguinal, pela artéria epigástrica superficial caudal (Giménez *et al.*, 2010).

A drenagem venosa das glândulas torácicas dirige-se para a veia epigástrica superficial cranial e das glândulas abdominais e inguinal, para a veia epigástrica superficial caudal (Bragulla *et al.*, 2006). Na espécie felina, algumas veias de menor calibre atravessam a linha média, o que pode estar na origem da disseminação neoplásica entre glândulas pertencentes ao mesmo par (Giménez *et al.*, 2010). A drenagem venosa das glândulas abdominais através da parede torácica, pelas veias internas torácicas ou intercostais, pode permitir a disseminação neoplásica na cavidade torácica, em gatas (Giménez *et al.*, 2010).

Nas cadelas, a drenagem linfática das glândulas mamárias torácicas e abdominal cranial ocorre nos linfonodos axilar e axilar acessório ipsilaterais e as glândulas abdominal caudal e inguinal, drenam nos linfonodos inguinais superficiais ipsilaterais (Pereira *et al.*, 2003; Sorenmo *et al.*, 2011). Não se verifica drenagem para glândulas ou linfonodos contralaterais, porém, esta pode ser alterada na presença de neoplasias (Sorenmo *et al.*, 2011).

Nas gatas, os vasos linfáticos das glândulas torácicas drenam cranialmente no linfonodo axilar e os das glândulas abdominais caudalmente no inguinal superficial (Pereira *et al.*, 2003). A glândula torácica caudal e a abdominal cranial podem drenar nas duas direções (Giménez *et al.*, 2010). Mailot defende haver conexões dos vasos linfáticos entre a glândula torácica cranial e caudal e entre a glândula abdominal cranial e caudal (Mailot *et al.*, 1980). Contudo, estudos mais recentes não reportam conexões entre glândulas adjacentes nem entre a cadeia mamária esquerda e direita (Giménez *et al.*, 2010).

## **1.2. Constituição da glândula mamária**

A glândula mamária é uma unidade secretora composta por lóbulos glandulares mamários (Schlafer & Foster, 2007), separados entre si por septos de tecido conjuntivo denso e adiposo (Junqueira & Carneiro, 2004). A secreção proveniente de cada lóbulo drena no ducto interlobular, seguindo para o ducto lactífero (Peleteiro, 1994). Quando confluem, os ductos lactíferos formam o seio lactífero (Peleteiro, 1994; Junqueira e Carneiro, 2004).

A glândula mamária é constituída por células mioepiteliais localizadas entre as células secretoras e a membrana basal e fibras do estroma conjuntivo de suporte. As células mioepiteliais têm um papel crucial na expulsão do leite, sob influência da oxitocina (Peleteiro, 1994).

A porção secretora, composta pelos ductos interlobulares, está rodeada por tecido conjuntivo laxo e por um plexo vascular (Weigelt *et al.*, 2005). Os ductos interlobulares são constituídos por epitélio cúbico simples (Peleteiro *et al.*, 2011), que varia em altura conforme o nível de atividade secretora (Weigelt *et al.*, 2005). As células epiteliais dos ductos interlobulares têm um núcleo ovóide e em localização basal, com escassa quantidade de citoplasma (Allison & Maddux, 2008). O revestimento dos ductos lactíferos é formado por uma dupla camada de células epiteliais cúbicas (Banks, 1993; Peleteiro, 1994; Solano-Gallego, 2010).

O tecido conjuntivo reticular serve de suporte aos alvéolos e ductos mais pequenos. Os ductos de maior calibre são suportados por fibras de músculo liso e fibras elásticas (Solano-Gallego, 2010).

As secreções mamárias normais são caracterizadas citologicamente por baixo número de células epiteliais secretoras, conhecidas como células secretoras espumosas, macrófagos, ocasionais neutrófilos (Solano-Gallego & Masserdotti, 2016) e linfócitos (Allison & Maddux, 2008), num fundo que pode ser eosinófilo, basófilo ou proteínaceo (Solano-Gallego & Masserdotti, 2016). As células secretoras espumosas são relativamente grandes e possuem núcleo que pode ir de redondo a oval, com abundante quantidade de citoplasma vacuolizado. Estas células podem conter material secretor basófilo e amorfo e, por vezes,

podem ser difíceis de se distinguir de macrófagos reactivos (Solano-Gallego & Masserdotti, 2016).

### **1.3. Alterações da morfologia mamária**

O aumento fisiológico da glândula mamária pode estar relacionado com alterações morfológicas consoante o sexo, a idade e o estado fisiológico (Junqueira & Carneiro, 2004).

É de extrema importância haver conhecimento da história clínica do animal, não devendo faltar informações relativas à duração dos sinais clínicos, regularidade dos ciclos éstricos, historial de pseudogestações, estado dos órgãos sexuais (se foi esterilizada e com que idade), utilização de progestagénios exógenos (Misdorp, 2002), raça e idade do animal, tamanho, número e consistência das lesões, aderência aos tecidos subjacentes, crescimento nos últimos tempos e presença de ulceração ou metástases (Solano-Gallego & Masserdotti, 2016). Deve-se identificar a dimensão e a localização da lesão, inspecionando todas as glândulas e todos os linfonodos (Misdorp, 2002).

O crescimento da glândula mamária acompanha a velocidade de crescimento do resto do corpo até à altura do primeiro ciclo éstrico, altura em que começa a desenvolver-se com velocidade superior (Bertani *et al.*, 2004). O aumento da concentração de estrogénios provoca a ramificação dos ductos lactíferos e acumulação de tecido adiposo e conjuntivo (Peleteiro, 1994), sendo na primeira gestação que as glândulas mamárias atingem a sua capacidade funcional completa (Weigelt *et al.*, 2005).

A progesterona atua na diferenciação ducto-alveolar (Cavalcanti & Cassali, 2006). A prolactina (PRL) juntamente com o estrogénio atua no desenvolvimento dos ductos (De Los Monteros *et al.*, 2004).

No término da lactação os septos interlobulares aumentam de espessura e é notória uma diminuição do volume mamário (Cavalcanti & Cassali, 2006).

### **1.4. Citologia mamária**

A procura de lesões mamárias na clínica é muito importante, devendo fazer parte do exame físico de rotina (Peleteiro, 1994).

A facilidade de obtenção de amostras citológicas, a moderada precisão diagnóstica e o facto de ser relativamente barata, fazem da citologia um meio essencial na avaliação de lesões mamárias (Solano-Gallego & Masserdotti, 2016). Quando combinada com a história clínica, a citologia mamária tem um papel fundamental na distinção entre processos inflamatórios, hiperplásicos e neoplásicos (Magalhães *et al.*, 2001), permitindo decidir a estratégia médica mais adequada (Magalhães *et al.*, 2001). Idealmente e de forma a obter-se uma amostra que permita a visualização do detalhe celular, as células devem estar

dispostas numa monocamada (Peleteiro *et al.*, 2006). É importante reter que a qualidade da amostra é mais importante que a quantidade de material recolhido, embora, sendo também essencial recolher várias amostras (Peleteiro *et al.*, 2011).

Infelizmente, a citologia de punção aspirativa por agulha fina (PAAF) nem sempre consegue chegar ao diagnóstico definitivo. Muitas das dificuldades estão relacionadas com a colheita da amostra ou com a natureza da lesão que pode ser pouco exfoliativa (Solano-Gallego & Masserdotti, 2016). Tumores que contêm uma abundante quantidade de tecido conjuntivo podem exfoliar pouco, o que leva a amostras não diagnósticas (Allison & Maddux, 2008). Tem extrema importância que as células aspiradas mantenham a arquitetura que tinham no tecido de proveniência. Para tal, a amostra tem de ter moderada a elevada celularidade e não serem usados meios traumáticos na sua recolha e realização do esfregaço em monocamada (Masserdotti, 2006). O esfregaço deve ser corretamente identificado quanto ao local da colheita (Peleteiro *et al.*, 2011).

Em lesões flutuantes é preferível recolher a amostra da periferia, atendendo à possível existência de material necrótico ou líquido de secreção no centro. Em tumores mistos benignos e malignos, pode-se encontrar resistência à passagem da agulha, devido à presença de tecido ósseo (Peleteiro *et al.*, 2011).

Pode ser normal encontrar uma considerável heterogeneidade tecidual em tumores mamários, sendo necessário recolher amostras de múltiplas áreas. A interpretação citológica fica restringida à amostra colhida (Solano-Gallego & Masserdotti, 2016).

A citologia tende a subdiagnosticar as lesões mamárias malignas. Um elevado número de falsos negativos podem dever-se a uma amostra não representativa de toda a área do tumor, sendo este problema proporcional ao tamanho do tumor. Assim, fazer amostras de múltiplas áreas aumenta a probabilidade de aspirar células neoplásicas (Allison & Maddux, 2008). Considerando-se que um dos critérios de malignidade mais importantes em tumores mamários é a infiltração dos tecidos envolventes, facilmente se conclui que a citologia pode falhar na definição do grau de malignidade (Peleteiro *et al.*, 2011).

## **1.5. Histopatologia mamária**

O exame histopatológico de uma lesão permite avaliar se há perda da arquitetura tecidual e o grau de infiltração nos tecidos vizinhos. Também confere informações sobre o grau de diferenciação, pleomorfismo celular, índice mitótico, necrose e, em caso de cirurgia, se as margens cirúrgicas foram satisfatórias (Cassali, 2009). A análise histopatológica pós-cirúrgica nunca deve ser descurada, tendo em conta que é a técnica de eleição na obtenção do diagnóstico (Peleteiro *et al.*, 2009).

Para se conseguir uma análise histopatológica fidedigna é necessário recolher cortes de vários pontos da lesão, abrangendo as zonas de transição entre lesões e os tecidos saudáveis (Peleteiro, 1994). As lesões da glândula mamária apresentam desafios especiais devido à diversidade de tipos celulares que podem estar envolvidos, havendo muitas das vezes populações celulares a coexistirem em lesões hiperplásicas, displásicas, benignas e malignas (Allison & Maddux, 2008).

Muitos tumores malignos da glândula mamária são diagnosticados com base na evidência histopatológica de invasão dos tecidos, independentemente da atipia celular. Assim, não é surpresa que algumas análises citológicas possam ser enganosas (Allison & Maddux, 2008). Inversamente, alguns tumores encapsulados contendo áreas com pleomorfismo celular significativo podem ser considerados benignos com base na ausência de invasão tecidual. Citologias destes tumores podem falsamente sugerir um processo maligno (Allison & Maddux, 2008).

A presença de critérios marcados de malignidade torna a neoplasia maligna mais provável, mas a histopatologia deve ser usada para confirmar o diagnóstico (Allison & Maddux, 2008) e emitir um prognóstico de alta precisão (Peleteiro *et al.*, 2011).

O sistema linfático é uma das vias preferenciais de metastização neoplásica (Patsikas *et al.*, 2006), em que as células são transportadas para o linfonodo sentinela, o primeiro linfonodo a drenar a linfa tumoral (Tuohy *et al.*, 2009). A metástase do linfonodo é um fator prognóstico relevante em tumores (Sorenmo *et al.*, 2013), que pode não respeitar o sentido da corrente linfática descrito (Pereira *et al.*, 2003). Sendo que pode não ser confiável relacionar a palpação do linfonodo com a presença de metástase, torna-se evidente a necessidade da avaliação histológica do mesmo (Tuohy *et al.*, 2009).

## **1.6. Lesões mamárias não neoplásicas**

### **1.6.1. Hiperplasia mamária**

O termo hiperplasia indica a existência de uma proliferação celular sem que as células tenham adquirido critérios de malignidade, não havendo o crescimento incontrolado típico de neoplasias. A mama adquire um aspecto macroscópico diferente, em que se nota um aumento de volume, consistência mais elástica e produção de uma substância rica em células secretoras, de núcleo excêntrico e citoplasma vacuolizado (Peleteiro *et al.*, 2011). Podem estar presentes macrófagos (Solano-Gallego & Masserdotti, 2016).

Citologicamente pode ser difícil distinguir lesões hiperplásicas de lesões neoplásicas benignas. As células aspiradas de tecidos hiperplásicos são semelhantes às células epiteliais normais, tendo apenas maior relação núcleo:citoplasma (Raskin, 2003).

### **1.6.1.1. Hiperplasia ductal**

A hiperplasia ductal é uma lesão não neoplásica em que é notória uma proliferação intraductal de células epiteliais. Estas podem conduzir à oclusão parcial ou total do lúmen ductal (Misdorp *et al.*, 1999). A hiperplasia pode manifestar-se de uma forma difusa ou multifocal, sendo denominada de papilomatose ou epitelióse (Misdorp, 2002).

Normalmente o citoplasma não se apresenta vacuolizado e o núcleo possui cromatina densa (Peleteiro *et al.*, 2011). Quando a atipia celular é pronunciada, denomina-se hiperplasia ductal atípica (Misdorp, 2002). Neste tipo de lesão, pode ser normal observar abundante líquido transparente de aparência viscosa (Hayden *et al.*, 1989).

### **1.6.1.2. Hiperplasia lobular**

A hiperplasia lobular manifesta-se sob a forma de hiperplasia epitelial ou adenose, sendo ambos processos não neoplásicos. A hiperplasia epitelial é caracterizada por uma proliferação de células epiteliais, localizada nos ductos intralobulares e pode assumir uma forma semelhante à vista nos ductos extralobulares, ou seja, na hiperplasia ductal (Misdorp *et al.*, 1999).

A adenose é caracterizada por uma proliferação intraductal ou periductal de células do epitélio ductal, mioepitélio e tecido conjuntivo fibroso (Misdorp *et al.*, 1999). Resulta num aumento do número de ductos (Goldschmidt *et al.*, 2011).

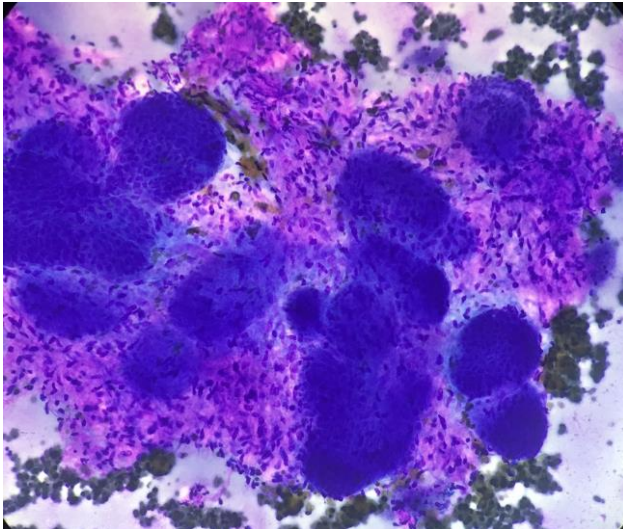
#### **1.6.1.2.1. Hiperplasia fibroadenomatosa felina**

Em gatas jovens e não esterilizadas desenvolve-se, muitas vezes, uma condição com comportamento biológico benigno, designada por hiperplasia fibroadenomatosa da glândula mamária (HFA) (Peleteiro *et al.*, 2011). É uma condição espontânea que pode ocorrer na fase lútea do estro, no início da gravidez ou após terapia com progesterona (Schlafer & Foster, 2007), caracterizando-se pelo rápido crescimento do epitélio ductal e do estroma mamário (Wehrend *et al.*, 2001). O envolvimento glandular pode ser único ou múltiplo, simétrico e bilateral, tendo um carácter reversível (Filgueira *et al.*, 2015).

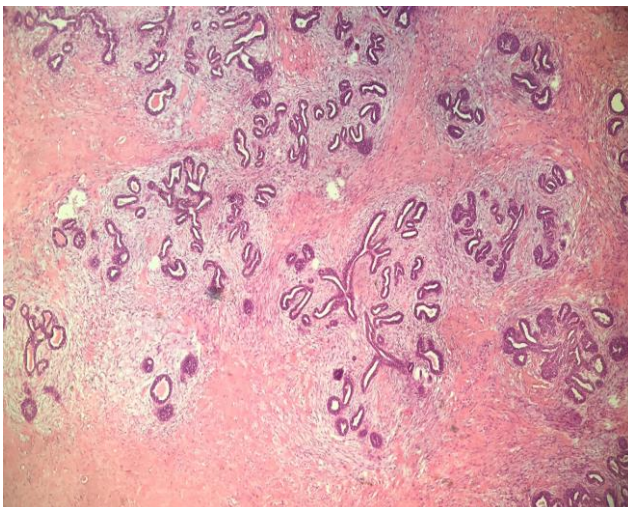
As glândulas tornam-se edematosas, dolorosas e ulcerativas e os sinais clínicos podem incluir taquicardia, letargia e anorexia. Normalmente regride com o tempo sem tratamento (Solano-Gallego & Masserdotti, 2016). Contudo, sempre que se visualizar pele ulcerada deve-se proceder a tratamento com um analgésico e um antibiótico de largo espectro (Giménez *et al.*, 2010). Esta condição apresenta normalmente células com citoplasma basófilo e núcleo volumoso de cromatina densa, com a presença de fibroblastos

e de matriz extra-celular fibrosa (Peleteiro *et al.*, 2011), como se pode ver na figura 1a (caso 33 do presente estudo).

Tem uma aparência citológica semelhante a um tumor benigno (Allison & Maddux, 2008), pelo que a idade do animal, história e distribuição das lesões se tornam importantes para os diferenciar (Peleteiro *et al.*, 2011).



**Figura 1a.** Caso 33. Citologia diagnóstica de neoplasia epitelial de malignidade border-line com provável componente mioepitelial ou mesenquimatosa. Grupos de células coesivas, de moderada anisocitose e anisocariose, no seio de uma abundante substância extracelular eosinofílica misturada com frequentes células fusiformes. May-Grunwald Giemsa, 400x.



**Figura 1b.** Caso 33. Histopatologia diagnóstica de HFA da glândula mamária. Observa-se proliferação do estroma centrada por estruturas glandulares bem diferenciadas. O estroma exhibe edema difuso e as estruturas glandulares apresentam arquitetura normal sem sinais de atipia histológica ou citológica. Hematoxilina & Eosina, 40x

### 1.6.2. Ectasia ductal

A ectasia ductal representa uma dilatação progressiva dos ductos mamários. Quando a continuidade do revestimento epitelial é quebrada, há entrada de material no estroma, que provoca uma reação de corpo estranho (Misdorp *et al.*, 1999).

Microscopicamente os ductos podem variar em espessura e nível de atividade proliferativa, podendo observar-se fibrose periductal, linfócitos (Hayden *et al.*, 1989) e macrófagos espumosos (Goldschmidt *et al.*, 2011). Pode ser difícil diferenciar a ductectasia de um quisto mamário (Misdorp, 2002). Juntamente com a HFA, constituem as lesões não neoplásicas mais comuns em gatas (Giménez *et al.*, 2010).

### **1.6.3. Fibrose focal (fibroesclerose)**

Muitas das lesões supracitadas podem mostrar diferentes graus de fibrose (Misdorp *et al.*, 1999). Este termo raramente é usado como diagnóstico (Misdorp, 2002). Em gatas, pode ser observada fibrose em associação com a hiperplasia lobular e a ectasia ductal (Giménez *et al.*, 2010).

### **1.6.4. Lesões quísticas**

Os quistos mamários são estruturas não neoplásicas, sendo uma forma de displasia mamária, na qual os ductos se dilatam e expandem, formando lesões cavitárias. Acomete animais mais velhos e especialmente em cadelas, há um crescimento rápido no estro que regride no anestro (Solano-Gallego & Masserdotti, 2016). Na gata, a formação quística pode ser bastante proeminente (Misdorp *et al.*, 1999). Os nódulos exibem crescimento lento, e a pele sobreposta pode desenvolver uma cor azulada (Solano-Gallego & Masserdotti, 2016). Podem haver lesões quísticas associadas a neoplasias (Allison & Maddux, 2008; Peteleito *et al.*, 2011).

Nas citologias destas lesões observam-se células secretoras que podem ter o citoplasma vacuolizado ou não e, por vezes, núcleo excêntrico, isoladas ou em pequenos grupos. Para além das células secretoras é possível identificar células inflamatórias e ocasionais cristais de colesterol. Contudo, muitas das vezes, obtêm-se amostras acelulares (Peteleito *et al.*, 2011).

### **1.6.5. Lesões inflamatórias**

Num processo inflamatório, as células presentes dependem do agente etiológico e do seu tempo de evolução. Em inflamações agudas, há predomínio de neutrófilos e eosinófilos. Em inflamações crónicas, visualizam-se essencialmente macrófagos e linfócitos (Nelson & Couto, 2003).

A lesão inflamatória que acomete a glândula mamária, ou mastite, é rara na cadela e na gata (Peleteiro *et al.*, 2011), podendo resultar de uma infecção bacteriana na mama lactante ou de disseminação de infecções secundárias (Jutkowitz, 2005).

Os sinais clínicos presentes incluem tumefacção, rubor, calor e dor. Também pode estar associada a lactação pós-parto ou pseudogestação (Allison & Maddux, 2008). *Staphylococcus intermedius* tem sido o agente etiológico mais frequente de mastite clínica e subclínica em cadelas (Solano-Gallego & Masserdotti, 2016). Contudo, a *E. coli* e *Streptococcus* spp. também têm sido associados (Doshier, 2009; Kustritz, 2011).

A contaminação bacteriana ocorre normalmente através do óstio e ducto papilar, que quando atinge o seio lactífero, origina o processo inflamatório (Schlafer & Foster, 2007).

O tratamento tem indicação para ser iniciado logo após o diagnóstico, recorrendo a um antibiótico de largo espectro até se saber os resultados da cultura e do teste de sensibilidade a antibióticos do leite (Smith-Carr, 2005).

O prognóstico normalmente é favorável, não sendo frequente haver recorrência (Dosher, 2009).

Se a maioria das células inflamatórias forem neutrófilos não degenerados, sem evidente fagocitose de bactérias e com cultura negativa, pode-se estar na presença de uma resposta inflamatória secundária a outras condições, como neoplasia ou corpo estranho (Meinkoth *et al.*, 2008). Em amostras de lesões inflamatórias crônicas são normalmente encontrados macrófagos bi e multinucleados, que quando aumentam de tamanho passam a ser denominados por células gigantes ou macrófagos epitelioides. Como estas células mostram variações no tamanho e multinucleação, podem ser confundidos com células epiteliais neoplásicas (Meinkoth *et al.*, 2008).

Uma consequência da mastite, é o aparecimento de nódulos fibróticos. Estes nódulos são constituídos por metaplasia das células epiteliais, macrófagos, neutrófilos não degenerados e pequenos linfócitos. Ao contrário dos tumores mamários, os nódulos fibróticos não aumentam de tamanho (Solano-Gallego & Masserdotti, 2016).

A suspeita de lesão neoplásica aumenta em caso de inflamação severa numa cadela que não esteja a amamentar (Peleteiro *et al.*, 2011). Contudo, à medida que a intensidade da reação inflamatória aumenta, a probabilidade de um correto diagnóstico neoplásico diminui, porque a inflamação induz um processo displásico que pode mimetizar células neoplásicas (Meinkoth *et al.*, 2008).

## **1.7. Neoplasias mamárias**

### **1.7.1. Neoplasias mamárias caninas**

A neoplasia mamária é a neoplasia que acomete mais frequentemente a cadela (Misdorp, 2002; Rutteman & Kirpensteijn, 2003; Andrade *et al.*, 2010; Rasotto *et al.*, 2017), localizando-se preferencialmente nas glândulas mamárias caudais (Misdorp, 2002). A sua incidência aumentou na última década, decerto em consequência do aumento da esperança média de vida animal (Thuróczy *et al.*, 2007).

Apenas cerca de metade das neoplasias mamárias caninas são malignas (Misdorp, 2002), porém, existem frequentemente múltiplos tumores mamários de diferentes tipos histológicos e com diferentes comportamentos biológicos, sendo importante fazer análise

microscópica de todas as massas (Allen *et al.*, 1986; Solano-Gallego & Masserdotti, 2016). Tem havido relação entre o tamanho da lesão e a sua malignidade e forte associação entre lesões benignas pré-existentes, que segundo os donos, crescem, transformando-se em lesões malignas. Pensa-se que este crescimento corresponda ao fim de um processo clínico demorado de transformação da malignidade da lesão (Sorenmo *et al.*, 2009; Sorenmo *et al.*, 2011).

A etiologia deste tipo de tumor é multifactorial (Alenza *et al.*, 2000) e o grupo de risco são cadelas com idades compreendidas entre os 6 e os 12 anos (Peleteiro, 1994), com rara ocorrência em cadelas com menos de dois anos (Silva *et al.*, 2004). A incidência aumenta em fêmeas tratadas com progestagénios inibidores do estro e diminui com a ovariectomia (OVH), considerada o melhor método de prevenção deste tipo de tumores (Rutteman & Kirpensteijn, 2003). O risco de desenvolvimento de tumores malignos em cadelas submetidas a OVH antes do primeiro cio é de 0,05%. Esta percentagem aumenta para 8% quando a OVH é realizada entre o primeiro e o segundo cio e para 26% depois do segundo cio (Sorenmo *et al.*, 2013). Cadelas sujeitas a OVH entre os 2 e os 5 anos, têm uma redução considerável no risco de desenvolverem tumores mamários malignos (Beauvais *et al.*, 2012). Estudos recentes indicam que não existe qualquer benefício relativo ao aumento do tempo de sobrevivência do animal, ao associar a OVH à exérese tumoral (Ogilvie & Moore, 2006).

A raça Pastor Alemão têm sido associada a um risco acrescido para desenvolver neoplasias malignas (Rutteman & Kirpensteijn, 2003), bem como as raças Poodle, Daschund (Sorenmo, 2003), Chihuahua, Maltese, Yorkshire Terrier e Cocker Spaniel (Sorenmo *et al.*, 2013). Este risco também aumenta quanto maior ou mais pesada for a cadela (Itoh *et al.*, 2005).

Cadelas com neoplasias normalmente apresentam massas pequenas, bem circunscritas e firmes à palpação (Sorenmo *et al.*, 2013).

Crescimento recente e rápido, limites mal definidos, infiltração dos tecidos envolventes, eritema, ulceração, inflamação e edema são compatíveis com um possível tumor maligno (Sorenmo *et al.*, 2013). O risco de uma massa ser maligna aumenta quanto maior for o seu tamanho, sendo que diâmetros superiores a 3 cm têm pior prognóstico em termos de remissão e sobrevivência (Sorenmo *et al.*, 2011). A infiltração dos tecidos adjacentes e metastização têm sido identificadas como a melhor evidencia histológica de malignidade em tumores mamários caninos. Quando já há invasão dos tecidos adjacentes, cerca de 80% das cadelas morrem em 2 anos (Solano-Gallego & Masserdotti, 2016).

O marcador imunocitoquímico Ki-67 parece ser útil na identificação do grau de malignidade de tumores mamários caninos (Zuccari *et al.*, 2004; Sfacteria *et al.*, 2005).

Um dos locais preferenciais de metastização dos tumores de mama, tanto em cadelas como em gatas são os pulmões (Sorenmo *et al.*, 2011), sendo o carcinoma o tumor maligno mais frequente nestas duas espécies (Allison & Maddux, 2008). Os tumores benignos mais frequentes nas cadelas são o adenoma complexo e o tumor misto (Misdorp, 2002).

A capacidade dos tumores caninos para a angiogénese pode estar na origem da sua habilidade para metastizar (Ogilvie & Moore, 2006). Normalmente os tumores epiteliais (carcinomas) metastizam por via linfática, enquanto que os mesenquimatosos (sarcomas), metastizam por via sanguínea (Sorenmo *et al.*, 2011).

### **1.7.2. Neoplasias mamárias felinas**

A neoplasia mamária é a terceira neoplasia felina mais frequente, após os tumores cutâneos e hematopoiéticos, constituindo cerca de 17% (Mills *et al.*, 2015) a 25% dos tumores das gatas (Vascellari *et al.*, 2009). A idade média de desenvolvimento de tumores mamários nesta espécie varia entre os 10 e os 12 anos (Viste *et al.*, 2002; McNeill *et al.*, 2009). Giménez defende que após os seis anos, a incidência de neoplasias malignas aumenta drasticamente (Giménez *et al.*, 2010). Há autores que defendem haver idêntica probabilidade para todas as glândulas mamárias de desenvolverem este tipo de tumor (Brodey, 1970). Contudo, este tema é controverso visto haver outros autores a referir que as glândulas mamárias torácicas costumam ser as menos afetadas (Weijer & Hart, 1983). O fibroadenoma é o tumor benigno mais frequente em gatas (Misdorp, 2002).

O tumor primário na gata é usualmente adjacente ao mamilo (Schlafer & Foster, 2007), firme e nodular. Quando o diagnóstico é feito, já costuma encontrar-se num estado avançado de malignidade (Argyle *et al.*, 2008). A incidência é menos de metade da verificada nas cadelas (Sorenmo *et al.*, 2013), embora mais de 80% das neoplasias sejam malignas (Giménez *et al.*, 2010). Assim, é de prever que ocorra metastização para os linfonodos regionais, pulmões, pleura, fígado, diafragma, glândula adrenal, rins ou osso (Sorenmo *et al.*, 2013).

As fêmeas não esterilizadas têm um risco sete vezes superior em relação às gatas ovariectomizadas (Sorenmo *et al.*, 2013). A OVH, tal como nas cadelas, diminui a incidência de tumores mamários (Hedlund, 2008). Se for realizada antes dos seis meses de idade, há um risco de desenvolvimento tumoral de apenas 9% (Hedlund, 2008). Se for realizada após um ano de idade, já parece não ter efeito protetor (Overley *et al.*, 2005). As gatas tricolores (Moore, 2006), raça Siamesa, Short-hair (Solano-Gallego & masserdotti, 2016) e europeu comum aparentam ter maior predisposição para desenvolver tumores mamários (Sorenmo *et al.*, 2013). A administração regular de progesterona exógena

também tem sido associada a um risco significativamente maior de desenvolver tumores da glândula mamária (Solano-Gallego & Masserdotti, 2016).

O factor prognóstico mais importante em tumores da glândula mamária felina é o tamanho do tumor, que afeta significativamente o intervalo de tempo livre de doença e o tempo de sobrevivência (Giménez *et al.*, 2010), o que justifica que o prognóstico pós-operatório tenha sido inversamente proporcional ao tamanho do tumor na cirurgia (Ito *et al.*, 1996; Zapulli *et al.*, 2015).

O tempo médio de sobrevivência para gatas com tumores maiores que 3 cm é 6 meses e menores que 2 cm pode ser superior a 3 anos (Solano-Gallego & Masserdotti, 2016). Cerca de 80% das gatas com neoplasias de diâmetro superior a 3 cm irão desenvolver metástases à distância (Misdorp, 2002; Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

Na espécie felina, também parece haver indícios de que o índice proliferativo do marcador imunocitoquímico Ki-67, se correlaciona com o grau de lesão maligna (Millanta *et al.*, 2002; Pereira *et al.*, 2004), tendo uma relação inversamente proporcional à expressão de receptores para o estrogénio (RE) (Burrai *et al.*, 2010). Porém, o uso de Ki-67 como fator prognóstico em casos de carcinoma mamário felino (CMF) produziu resultados discordantes (Burrai *et al.*, 2010). Há estudos que revelam associação entre Ki-67 e o comportamento biológico do CMF (Castagnaro *et al.*, 1998), contudo, outros não relatam importância prognóstica significativa (Millanta *et al.*, 2002).

### **1.7.3. Fatores de risco para neoplasias mamárias**

O desenvolvimento de neoplasias mamárias tem sido relacionado com fatores hormonais, nutricionais e genéticos (Bergman, 2007). Os fatores hormonais têm um papel determinante na carcinogénese mamária destas espécies (Alenza *et al.*, 2000). A progesterona, o estrogénio, a PRL e a hormona de crescimento (GH) são as hormonas mais frequentemente implicadas (Da Silva *et al.*, 2004). O tecido mamário saudável marca positivamente para os RE e da progesterona (RP). A expressão dos RE no epitélio mamário normal torna as células suscetíveis ao estímulo proliferativo dos estrogénios, o que pode ser um fator de risco (Burrai *et al.*, 2010). Nos tumores malignos, ao contrário do que acontece nos benignos, tem sido relatada uma diminuição considerável dos RE (Rutteman & Kirpensteijn, 2003; Sorenmo *et al.*, 2013). Tumores de maior tamanho e mais indiferenciados, têm também menor propensão a expressar RE e RP (Chang *et al.*, 2009).

O estrogénio regula a proliferação celular e aumenta os fatores de crescimento das células neoplásicas (Bernstein & Ross, 1992) e a PRL estimula o crescimento da neoplasia, facilitando a ação mitótica do estrogénio (Fonseca & Daleck, 2000).

A progesterona, por sua vez, aumenta a secreção da GH (Rutteman & Kirpensteijn, 2003; Queiroga *et al.*, 2008; Queiroga *et al.*, 2010). A multiplicação celular desencadeada pela GH, pode ser responsável pela susceptibilidade mamária à transformação neoplásica na cadela (Leeuwen *et al.*, 2000).

A condição física também parece ser um fator desencadeador de neoplasias mamárias, na medida em que a obesidade aumenta a sua incidência (Cleary *et al.*, 2010). Os fatores responsáveis pelo impacto da obesidade na gênese tumoral são a leptina e a adiponectina (Cleary *et al.*, 2010). O aumento dos níveis séricos da leptina e dos seus receptores no tecido mamário está associada à presença de metastização à distância (Garofalo *et al.*, 2006). A adiponectina promove a apoptose e inibe a proliferação celular, atuando de forma antagonista à leptina (Dieudonne *et al.*, 2006; Arditi *et al.*, 2007; Cleary *et al.*, 2010).

Os proto-oncogenes são responsáveis pela codificação de fatores de crescimento e dos seus receptores celulares (Misdorp, 2002; Da Silva *et al.*, 2004), que através de mutações se podem transformar em oncogenes (Kusewitt, 2007). Os oncogenes promovem o crescimento tumoral (Misdorp, 2002). O oncogene HER2 encontra-se sobre-expresso em tumores malignos (Rutteman & Kirpensteijn, 2003), estando, por isso, associado a pior prognóstico (Sorenmo *et al.*, 2013).

Os genes supressores tumorais quando são inativados permitem que ocorra proliferação ou crescimento tumoral descontrolado (Kusewitt, 2007). A mutação do gene supressor tumoral BRCA-1 tem sido identificada em alguns tumores (Sorenmo *et al.*, 2013) tal como a caveolina-1 que tem diminuição da sua expressão em lesões malignas relativamente aos tecidos normais (Zuccari *et al.*, 2007). Parece ter de haver alterações genéticas antes de ocorrer a transformação de uma célula normal numa célula neoplásica (Rutteman e Kirpensteijn, 2003).

A evolução tumoral culmina na diminuição da capacidade de reparação do ácido desoxirribonucleico (ADN) e num aumento da instabilidade genómica, o que leva a mutações genéticas nas células neoplásicas. Assim, uma das principais consequências é a presença de anomalias no conteúdo do ADN, ou seja, aneuploidia cromossómica, que consiste na alteração do número cromossómico do ADN (Kusewitt & Rush, 2007). A aneuploidia cromossómica e o aumento da fracção de células na fase S do ciclo de replicação celular, correlacionam-se ambos com um prognóstico reservado (Misdorp, 2002; Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

As caderinas são moléculas responsáveis pela manutenção da integridade celular (Matos *et al.*, 2006). Sempre que a E-caderina sofre alterações estruturais, a disseminação de células tumorais mamárias fica favorecida (Brunetti *et al.*, 2005). Assim, os tumores

malignos apresentam uma expressão significativamente mais baixa destas moléculas (Reis *et al.*, 2003).

#### **1.7.4. Abordagem clínica a tumores mamários**

No exame físico deve-se proceder ao exame de todas as glândulas mamárias, tendo em atenção que uma palpação negativa não indica, necessariamente, a ausência de tumor (Peleteiro *et al.*, 1994). Se existentes, deve-se registar a consistência, o número, local e dimensão das lesões, bem como sinais de aderência aos tecidos envolventes, ulceração da pele, presença de inflamação, deformações dos mamilos ou secreção mamária (Misdorp, 2002; Rutteman & Kirpensteijn, 2003). Os tumores mamários apresentam geralmente a forma de massas firmes e bem delimitadas, com mobilidade variável (Peleteiro *et al.*, 2011).

O exame dos linfonodos regionais não pode ser descurado, devendo registar-se o seu tamanho e consistência e, caso sejam considerados suspeitos de metástase, deve-se mandar para análise microscópica (Misdorp, 2002; Rutteman & Kirpensteijn, 2003). Apesar de sensivelmente 50% dos linfonodos regionais apresentarem infiltração tumoral, só cerca de 20% se encontram hipertrofiados ao exame físico (Liptak, 2008). A metastização pode ocorrer nos linfonodos regionais ou à distância, através de disseminação sanguínea (Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

Sempre que a pesquisa de lesões mamárias seja suspeita, deve-se efetuar um hemograma, bioquímicas séricas, urianálise (Misdorp, 2002), bem com um exame radiográfico torácico com 3 vistas e uma ecografia abdominal (Karayannopoulou *et al.*, 2006). Uma pesquisa negativa de metástases pulmonares na radiografia torácica, não garante a sua inexistência (Misdorp, 2002).

Os sinais clínicos associados a neoplasia mamária são hemorragia e ulceração das glândulas afetadas, perda de peso, inapetência, letargia, intolerância ao exercício, dispneia e cianose (De Oliveira *et al.*, 2003). Efusão carcinomatosa pleural também pode ser um achado frequente em gatas (Rutteman & Kirpensteijn, 2003), causando stress respiratório (Argyle *et al.*, 2008).

Na colheita de lesões acima dos 3 cm de diâmetro, deve haver o cuidado de aspirar mais de um local, de forma a obter amostras representativas (Peleteiro *et al.*, 2011). Deve-se, também, abranger a zona de transição entre lesões e os tecidos aparentemente saudáveis, o que ajuda na determinação do grau de invasão e a avaliar a existência de lesões displásicas mamárias (Cullen & Misdorp, 2002).

#### **1.7.5. Critérios citológicos de malignidade**

As células do tecido mamário devem ser avaliadas quanto aos critérios citológicos de malignidade (CCM), que são divididos em critérios gerais (anisocitose/macrocitose, hipercelularidade e pleomorfismo) e critérios nucleares, descritos na tabela 4 (Meinkoth *et al.*, 2008). Os critérios nucleares são mais confiáveis, visto serem menos propensos a ser induzidos por processos não neoplásicos (Meinkoth *et al.*, 2008). Nenhum critério, por si só, pode indicar a presença de malignidade (Zuccari *et al.*, 2001).

Consegue-se obter um diagnóstico maligno fidedigno se três ou mais critérios nucleares de malignidade estiverem presentes na maioria das células do esfregaço (Alleman, 2003; Meinkoth *et al.*, 2008). Torna-se imperativo ter uma amostra representativa (altamente celular) e avaliar apenas as células intactas, bem-espalhadas e bem coradas. Quando as células estão lisadas, a cromatina nuclear espalha-se e desenrola-se, o que mimetiza uma anisocariose (Meinkoth *et al.*, 2008).

Também é de extrema importância que o patologista tenha precaução quando emite um diagnóstico de neoplasia. Isto, porque a inflamação pode induzir alterações displásicas nas células, o que também é típico de uma neoplasia. Por outro lado, é não esquecer que nem todos os tumores malignos apresentam marcada atipia e variabilidade celular (Alleman, 2003; Meinkoth *et al.*, 2008).

**Tabela 4:** Critérios citológicos de malignidade (Zuccari *et al.*, 2001; Meinkoth *et al.*, 2008).

<b>Anisocitose/ Macrocitose</b>	Anisocitose refere-se à variação no tamanho da célula e macrocitose a células grandes. É normal haver algum grau de anisocitose, contudo, esta é significativa quando uma célula é múltipla de outras da mesma população.
<b>Hipercelularidade</b>	Lesões malignas tendem a esfoliar um elevado número de células. Porém, em lesões inflamatórias também se nota hipercelularidade, o que não pode ser considerado um critério de malignidade.
<b>Pleomorfismo</b>	Este termo refere-se à variabilidade na forma das células, o que pode ser normal se houver mais de um tipo celular no esfregaço.
<b>Anisocariose/ Macrocariose</b>	Anisocariose refere-se a uma variação do tamanho nuclear. Núcleos que sejam maiores do que outras células inteiras dentro da mesma população, representam macrocariose significativa.
<b>Multinucleação</b>	A multinucleação é importante quando está presente anisocariose entre os núcleos da mesma célula. Em células neoplásicas resulta da divisão nuclear, sem divisão celular.

	Lesões inflamatórias podem ter macrófagos multinucleados e os osteoclastos também são normalmente multinucleados.
<b>Rácio n:c</b>	Uma baixa relação n:c indica uma célula com núcleo relativamente pequeno e grandes quantidades de citoplasma. Uma relação n:c elevada é normal em células pequenas, sendo que quando é observada numa célula grande, geralmente indica uma célula mal diferenciada.
<b>Nucléolo</b>	Nucléolos maiores que o normal, atipicamente angulares ou que variam de tamanho são indicadores de malignidade.
<b>Mitoses atípicas</b>	Um aumento do número de mitoses ou uma mitose que mostra um alinhamento anormal dos cromossomas é sugestiva de malignidade. As figuras mitóticas são raras em tecidos com populações celulares normais, excepto tecido linfóide e medula óssea. Os macrófagos conseguem dividir-se em tecidos, logo são frequentemente vistas figuras mitóticas em respostas inflamatórias, com numerosos macrófagos. Um padrão de cromatina nuclear anormalmente grosseiro é frequentemente visível em células malignas.
<b>Moldagem nuclear</b>	Moldagem nuclear é vista quando o núcleo de uma célula deforma o núcleo de outra célula. Indica crescimento rápido e perda de inibição de contato.

### 1.7.6. Sistemas de classificação histológica

Foi proposto um novo sistema de classificação histológica de neoplasias mamárias caninas, que se pode observar na tabela 5. O carcinoma cribiforme e o comedocarcinoma, antes descritos no carcinoma-in situ, foram incluídos como entidades específicas. Outros tumores foram identificados como variantes malignas de neoplasias benignas já descritas (o carcinoma ductal, a variante maligna do adenoma basalóide e o carcinoma papilar intraductal, variante do papiloma ductal). O carcinoma micropapilar foi incorporado nesta classificação (Goldschmidt *et al.*, 2011). Na tabela 6 também se poderá ver o sistema de classificação histológica para tumores mamários dos carnívoros.

**Tabela 5:** Classificação histológica de neoplasias mamárias caninas (Goldschmidt *et al.*, 2011).

<b>1.Neoplasias malignas</b>	<b>epiteliais</b>	Carcinoma-in situ	
		Carcinoma simples	Tubular

		Tubulopapilar
		Quístico-papilar
		Cribiforme
	Carcinoma invasivo micropapilar	
	Carcinoma sólido	
	Comedocarcinoma	
	Carcinoma anaplásico	
	Carcinoma decorrente de um adenoma complexo ou de um tumor misto.	
	Carcinoma complexo (o componente epitelial é maligno e o mioepitelial é benigno).	
	Carcinoma e mioepitelioma maligno (os componentes epitelial e mioepitelial são ambos malignos).	
	Carcinoma misto (o componente epitelial é maligno e o componente mioepitelial mesenquimatoso, cartilagem ou osso, é benigno).	
	Carcinoma ductal- homólogo maligno do adenoma ductal.	
	Carcinoma papilar intraductal- homólogo maligno do adenoma papilar intraductal.	
<b>2. Neoplasias epiteliais malignas-especiais</b>	Carcinoma das células escamosas	
	Carcinoma adenoescamoso	
	Carcinoma mucinoso	
	Carcinoma secretor rico em lípidos	
	Carcinoma das células fusiformes	Mioepitelioma maligno
		Carcinoma das células escamosas- variante das células fusiformes
		Carcinoma- variante das células fusiformes
Carcinoma inflamatório		
<b>3. Neoplasias mesenquimatosas malignas- sarcomas</b>	Osteossarcoma	
	Condrossarcoma	
	Fibrossarcoma	
	Hemangiossarcoma	
	Outros sarcomas	
<b>4. Tumor maligno misto mamário</b>	Carcinossarcoma	
<b>5. Neoplasias benignas</b>	Adenoma simples	
	Adenoma papilar intraductal	
	Adenoma intraductal	
	Fibroadenoma	
	Mioepitelioma	
	Adenoma complexo	
	Tumor misto benigno	
<b>6. Hiperplasia/displasia</b>	Ectasia ductal	
	Hiperplasia lobular (adenose)	Regular
Com actividade secretora		

		(lactacional)
		Com fibrose
		Atípica
	Hiperplasia ductal	Epiteliose
		Papilomatose
	Alteração fibroadenomatosa	
	Ginecomastia (só em machos)	
<b>7. Neoplasias do mamilo</b>	Adenoma	
	Carcinoma	
	Carcinoma com infiltração epidérmica	
<b>8. Hiperplasia/displasia do mamilo</b>	Melanose da pele do mamilo	

**Tabela 6:** Classificação histológica de neoplasias mamárias dos carnívoros (Misdorp *et al.*, 1999).

<b>Tumores malignos</b>	Carcinoma não infiltrativo (in situ)	
	Carcinoma tubulopapilar	
	Carcinoma sólido	
	Carcinoma cribiforme	
	Carcinoma mucinoso	
	Carcinossarcoma	
	Carcinoma ou sarcoma em tumores benignos	
<b>Tumores benignos</b>	Adenoma	Adenoma simples
		Adenoma complexo
	Tumor misto benigno	
	Papiloma ductal	
	Fibroadenoma	
<b>Tumores não classificados: Hiperplasia/displasia</b>	Hiperplasia ductal	
	Hiperplasia lobular	Hiperplasia epitelial
		Adenose
		Alteração fibroadenomatosa
	Ectasia ductal	
Fibrose focal		

Os carcinomas mamários felinos são tumores altamente infiltrativos que apresentam forte tendência de recorrência e metástase. A avaliação do tipo histológico destes tumores não é suficientemente discriminatória na predição do prognóstico (Seixas *et al.*, 2011). A causa de morte na maioria dos gatos com carcinomas mamários tem sido associada a recorrências ou metástases para os pulmões e pleura (Misdorp, 2002).

Para a atribuição do grau de malignidade histológica ao carcinoma é necessário ter em consideração determinados critérios, descritos na tabela 7 (Goldschmidt *et al.*, 2011). A cada um destes critérios são atribuídos pontos, que depois de somados indicam o grau de malignidade histológica, tal como se pode ver na tabela 8 (Misdorp, 2002; Sorenmo *et al.*, 2013). Idade avançada, grande diâmetro do tumor primário, elevado número de mitoses, presença acentuada de necrose e metástases para os linfonodos regionais são fatores desfavoráveis na emissão do prognóstico (Misdorp, 2002).

**Tabela 7:** Sistema de classificação histológica de carcinomas mamários caninos e felinos (Misdorp, 2002; Sorenmo *et al.*, 2013).

Formação de túbulos	Pleomorfismo nuclear	Mitoses por 10 campos		
		Cadela	Gata	
Formação tubular > 75%	Núcleo pequeno e uniforme com nucléolo ocasionalmente visível. Distribuição uniforme da cromatina.	0-9	0-7	1 ponto
Formação entre 10%-75% de arranjos tubulares misturados com áreas de crescimento sólido.	Moderado grau de variação no tamanho e forma nuclear; núcleo hiper cromático com nucléolo visível.	10-19	8-14	2 pontos
Formação mínima de arranjos tubulares (<10%)	Marcada variação no tamanho nuclear e núcleo hiper cromático, muitas das vezes com um ou mais nucléolos proeminentes.	>20	>15	3 pontos

**Tabela 8:** Grau de malignidade dos carcinomas mamários caninos e felinos, de acordo com

a pontuação obtida no sistema de classificação histológica (Misdorp, 2002; Sorenmo *et al.*, 2013).

<b>Total de pontos</b>	<b>Grau de malignidade</b>
3 a 5 pontos	I (Baixa) Tumor bem diferenciado
6 ou 7 pontos	II (Intermédia) Tumor moderadamente diferenciado
8 a 9 pontos	III (Alta) Tumor pouco diferenciado

### **1.7.7. Neoplasias mamárias benignas**

#### **1.7.7.1. Adenoma simples**

O adenoma simples é composto por lesões nodulares, bem delimitadas e constituídas por células epiteliais luminais ou mioepiteliais bem diferenciadas e dispostas em túbulos, que podem conter uma secreção amorfa. Os túbulos são revestidos por uma única camada de células cúbicas a colunares, com moderada quantidade de citoplasma eosinofílico. Os núcleos são centrais e redondos, com cromatina fina e nucléolo central. Mínima anisocariose e anisocitose (Goldschmidt *et al.*, 2011).

É raro nas duas espécies, sendo que na cadela o tipo sólido deste tumor, formado por células fusiformes, foi denominado por mioepitelioma (Misdorp *et al.*, 2002).

#### **1.7.7.2. Adenoma complexo**

São comuns na cadela (Misdorp *et al.*, 1999) e traduzem-se por nódulos encapsulados e bem circunscritos (Misdorp, 2002). São constituídos por células epiteliais luminais e células fusiformes (Misdorp *et al.*, 2002), moderada quantidade de citoplasma eosinofílico, núcleos redondos a estrelados com cromatina pontilhada e um único nucléolo basofílico central. Anisocariose e anisocitose mínimas, bem como baixa atividade mitótica (Goldschmidt *et al.*, 2011).

#### **1.7.7.3. Fibroadenoma**

Relativamente comum nas duas espécies. Constituído por células epiteliais luminais, associadas a células mioepiteliais (Misdorp, 2002). Pode-se ver um extenso estroma de tecido conjuntivo solto, com núcleos alongados e escasso citoplasma a envolver os túbulos (Goldschmidt *et al.*, 2011). Caracteriza-se, também, por possuir grande quantidade de figuras mitóticas (Misdorp, 2002). É o tumor mamário benigno mais frequente em gatas (Misdorp, 2002).

#### **1.7.7.4. Tumor misto benigno**

Frequentemente diagnosticado na cadela (Misdorp, 2002). Este tumor resulta da proliferação de células epiteliais luminais e mioepiteliais, associadas a células mesenquimatosas produtoras de tecido fibroso. Também estão presentes focos de cartilagem, osso e tecido adiposo. O tecido ósseo pode surgir por ossificação endocondral da cartilagem, por ossificação do estroma do tecido conjuntivo ou de uma alteração metaplásica das células epiteliais e mioepiteliais (Goldschmidt *et al.*, 2011).

#### **1.7.7.5. Papiloma ductal ou adenoma papilar intraductal**

É uma neoplasia rara nas duas espécies, sendo encontrada no interior de ductos distendidos. É lobulado ou ramificado e constituído por células epiteliais e/ou mioepiteliais. O estroma de apoio consiste em fibroblastos, colágeno e vasos sanguíneos (Goldschmidt *et al.*, 2011).

### **1.7.8. Neoplasias mamárias malignas**

#### **1.7.8.1. Carcinoma não-infiltrativo (*in situ*)**

Neoplasia constituída por nódulos bem delimitados na cadela e na gata (Goldschmidt *et al.*, 2011), em consequência de uma proliferação epitelial intraductal. Não invade a membrana basal, o que não permite que se estenda para o tecido mamário circundante (Misdorp, 2002; Marconato *et al.*, 2009; Sorenmo *et al.*, 2013).

É composto por células de forma redonda a cuboidal, com escasso citoplasma eosinofílico. Os núcleos são centrais e redondos com um nucléolo, podendo ser vistas anisocariose e anisocitose moderadas e alta relação n:c. Há perda da arquitetura normal, havendo áreas de hiperplasia lobular dentro do tecido mamário adjacente (Goldschmidt *et al.*, 2011).

#### **1.7.8.2. Carcinoma Simples**

É o tumor mais comum nas duas espécies e é constituído por células epiteliais luminais ou mioepiteliais. Possui elevada capacidade de metastização, sendo que o tempo médio de vida após o diagnóstico pode ir dos 10 aos 12 meses. Divide-se em quatro tipos, de acordo com a sua diferenciação (Misdorp, 2002).

##### *Carcinoma tubular*

Tal como o nome indica, trata-se de um tumor composto por células tubulares, sendo comum no cão. Pode haver só um nucléolo ou vários de pequeno tamanho. O

estroma intertubular é constituído por fibroblastos, podendo haver infiltrado de células plasmáticas, linfócitos e macrófagos peri-tumorais (Goldschmidt *et al.*, 2011).

#### *Carcinoma tubulopapilar*

Caracteriza-se pela formação de proliferações tubulopapilares epiteliais (Misdorp, 2002). As papilas são apoiadas por um estroma de tecido conjuntivo fibrovascular fino (Goldschmidt *et al.*, 2011).

#### *Carcinoma quístico-papilar*

Constituído por papilas que se estendem no lúmen tubular dilatado e quístico, suportadas por um estroma de tecido conjuntivo fibrovascular fino. O lúmen tubular pode conter material eosinofílico, com granulócitos degenerados e macrófagos espumosos (Goldschmidt *et al.*, 2011).

#### *Carcinoma cribiforme*

O carcinoma cribiforme, mais comum nas gatas, caracteriza-se pela proliferação de células epiteliais colunares, com escasso citoplasma eosinofílico (Goldschmidt *et al.*, 2011). Pode ser muito invasivo, sendo parecido a um carcinoma sólido, mas com pequenas aberturas (Mirdorp, 2002).

### **1.7.8.3. Carcinoma invasivo micropapilar**

Descrito em cadelas e caracterizado por um ou mais nódulos constituídos por uma população neoplásica, infiltrada no estroma periductal. As células variam de cuboidais a poligonais, com escasso citoplasma eosinofílico e núcleos centrais e ovais. Os CCM mais vistos são um nucléolo excêntrico, anisocariose e anisocitose moderadas, bem como alto índice mitótico (Goldschmidt *et al.*, 2011).

### **1.7.8.4. Carcinoma sólido**

Carcinoma caracterizado por uma proliferação de células epiteliais, formando lóbulos densos e irregulares, suportados por um estroma fibrovascular. É relativamente comum na cadela e na gata (Misdorp, 2002; Marconato *et al.*, 2009; Sorenmo *et al.*, 2013).

As células variam de poligonais a ovais, com margens mal definidas e escasso citoplasma que pode ser eosinofílico ou basófilo. Os núcleos são ovais, com cromatina grossa e um único nucléolo central. Anisocariose e anisocitose moderadas a elevadas, com variável número de mitoses. Pode haver infiltração de células neoplásicas em vasos linfáticos (Goldschmidt *et al.*, 2011). Num estudo mostrou-se mais agressivo que o carcinoma

complexo, em cadelas (Rasotto *et al.*, 2017).

#### **1.7.8.5. Comedocarcinoma**

É caracterizado pela presença de áreas necróticas no centro das células neoplásicas, onde se pode observar abundante material eosinofílico amorfo, detrito celular, neutrófilos e macrófagos (Sorenmo *et al.*, 2013). O tecido periférico consiste em agregados de células dispostas em focos sólidos ou túbulos, apoiados por um estroma de tecido conjuntivo fibrovascular. Pode haver metástase para linfonodos regionais e está descrito apenas em cadelas (Goldschmidt *et al.*, 2011).

#### **1.7.8.6. Carcinoma anaplásico**

É um carcinoma mamário com elevado potencial maligno (Goldschmidt *et al.*, 2011), surgindo ocasionalmente na cadela (Misdorp, 2002). Caracteriza-se por ser difuso e infiltrativo, constituído por células epiteliais de grandes dimensões, individualizadas ou em grupo, pleomórficas, geralmente com um ou mais núcleos bizarros (Misdorp, 2002). Estão presentes múltiplos nucléolos, anisocariose e anisocitose elevadas e mitoses (Goldschmidt *et al.*, 2011).

Possui alto poder para recidivar e metastizar nos linfonodos regionais (Misdorp, 2002) e, posteriormente, no pulmão (Goldschmidt *et al.*, 2011). As células neoplásicas provocam uma proliferação de miofibroblastos, acompanhada por linfócitos, plasmócitos, mastócitos, neutrófilos, eosinófilos e macrófagos (Goldschmidt *et al.*, 2011).

#### **1.7.8.7. Carcinoma em tumores benignos**

Pode surgir na cadela e é caracterizado pela existência de critérios de malignidade citológica em tumores benignos, como o adenoma complexo e o tumor benigno. Os critérios de malignidade existentes são a atipia celular e a existência de mitoses (Misdorp, 2002).

#### **1.7.8.8. Carcinoma Complexo**

Acomete as duas espécies e é constituído por uma componente epitelial maligna e mioepitelial benigna, em que as células epiteliais se organizam segundo um padrão tubulopapilar ou sólido, estando ambas apoiadas num estroma fibrovascular. Apesar do crescimento infiltrativo ser comum, o grau de invasão linfática é apenas cerca de 10% (Misdorp, 2002).

A primeira população é composta por células cuboidais a colunares com citoplasma eosinofílico, com anisocariose e anisocitose moderadas a marcadas e variável número de

mitoses. Pode-se observar necrose. A segunda é composta por células fusiformes, dentro de uma matriz fibrótica basófila. Na periferia, pode haver focos inflamatórios constituídos principalmente por linfócitos (Goldschmidt *et al.*, 2011). O tempo médio de sobrevivência após o diagnóstico é de aproximadamente 10 meses (Misdorp, 2002).

#### **1.7.8.9. Carcinoma e mioepitelioma maligno**

Caracterizado pela presença de células epiteliais e mioepiteliais malignas, apoiadas num estroma fibroso. A primeira população é composta por células cuboidais a colunares dispostas em túbulos, rodeados pelas células mioepiteliais fusiformes e com bordos mal definidos. As células exibem anisocariose e anisocitose, e variável número de mitoses (Goldschmidt *et al.*, 2011). Pode ser encontrado um material fibrilar basófilo no interior de vacúolos intracitoplasmáticos. Descrito em cadelas (Goldschmidt *et al.*, 2011).

#### **1.7.8.10. Carcinoma misto**

Esta neoplasia é pouco comum na cadela, não estando descrita na gata e sendo caracterizada pela presença de três ou mais populações celulares (células epiteliais malignas e mesenquimatosas benignas, que podem ser cartilagem, tecido ósseo ou adiposo) apoiadas num estroma fibrovascular. As células epiteliais estão dispostas em túbulos irregulares e o tecido ósseo formado por ossificação intramembranosa, pode ser revestido por osteoblastos reativos, não neoplásicos (Goldschmidt *et al.*, 2011).

É normalmente encontrado um pleomorfismo significativo das células epiteliais, aumento do índice mitótico, focos de necrose e um padrão de crescimento infiltrativo (Goldschmidt *et al.*, 2011).

#### **1.7.8.11. Carcinoma ductal**

Estão presentes áreas focais ou multifocais de diferenciação escamosa e queratinização, com grânulos intracitoplasmáticos de querato-hialina, na cadela. As células neoplásicas estão dispostas em túbulos, numa dupla camada de células epiteliais pleomórficas, com anisocariose e anisocitose significativas. Existem inúmeras figuras mitóticas (Goldschmidt *et al.*, 2011; Sorenmo *et al.*, 2013).

#### **1.7.8.12. Carcinoma papilar intraductal**

É notória uma proliferação de células epiteliais atípicas na cadela, com características de malignidade não observadas no adenoma papilar ductal. O tecido conjuntivo fibroso, as células mioepiteliais e o estroma não são afetados. O padrão de

crescimento papilar intraductal distingue esta neoplasia de um carcinoma complexo (Goldschmidt *et al.*, 2011). Possui papilas formadas por células colunares com citoplasma moderado (Rasotto *et al.*, 2017).

#### **1.7.8.13. Carcinoma das células escamosas**

Tumor pouco frequente no cão, não tendo sido descrito no gato. A neoplasia tem origem em células escamosas ou em células epiteliais ductais, que sofreram metaplasia escamosa e transformação neoplásica (Goldschmidt *et al.*, 2011). É constituído por células fusiformes organizadas segundo um padrão epitelial, envolvidas por fibras de reticulina (Misdorp, 2002).

Pode invadir a circulação linfática (Marconato *et al.*, 2009; Sorenmo *et al.*, 2013) e podem ser vistas células inflamatórias secundárias (Goldschmidt *et al.*, 2011).

#### **1.7.8.14. Carcinoma adenoescamoso**

É composto por áreas de qualquer tipo de carcinoma, misturado com focos onde as células neoplásicas exibem diferenciação escamosa e características de malignidade como descrito no carcinoma das células escamosas (Goldschmidt *et al.*, 2011). Também é raro no cão e não está descrito no gato (Misdorp, 2002).

#### **1.7.8.15. Carcinoma mucinoso**

É uma neoplasia rara nas duas espécies, caracterizada pela produção abundante de mucina pelas células epiteliais neoplásicas. Embora predominem as células mioepiteliais, não é clara a sua relação com a produção de mucina (Misdorp, 2002).

#### **1.7.8.16. Carcinoma rico em lípidos**

É formado por células arredondadas com abundante citoplasma que contém vacúolos lipídicos, sendo raro na cadela. Não está decrita na gata (Misdorp, 2002; Sorenmo *et al.*, 2013). São visíveis trabéculas fibrovasculares e focos de necrose e, em alguns casos, pode haver invasão linfática com metástase linfonodal (Goldschmidt *et al.*, 2011).

#### **1.7.8.17. Carcinoma- variante das células fusiformes**

É constituído por células epiteliais fusiformes, associadas a áreas em que há um carcinoma tubular, apenas na cadela. As células e os núcleos são de grandes dimensões, estando apoiadas num estroma fibrovascular. O citoplasma celular é eosinofílico e os

núcleos podem apresentar um nucléolo proeminente. Anisocariose e anisocitose moderadas e número variável de mitoses (Goldschmidt *et al.*, 2011).

#### **1.7.8.18. Carcinoma das células escamosas- variante das células fusiformes**

É composto por aglomerados de células epiteliais apoiadas por um estroma fibroso. As células produzem filamentos de queratina intracitoplasmática, com a formação de focos de diferenciação epitelial escamosa, estando apenas descrito na cadela (Goldschmidt *et al.*, 2011). Pode ser vista binucleação e o citoplasma pode ser basófilo ou ter coloração azul típica de queratinização (Solano-Gallego & Masserdotti, 2016).

#### **1.7.8.19. Carcinoma inflamatório**

Aparece de forma fulminante e constitui a mais agressiva das neoplasias mamárias tanto em cadelas como em gatas (Marconato *et al.*, 2009). Afeta uma ou mais glândulas e a pele subjacente, causando calor, dor, edema e eritema (Sorenmo *et al.*, 2013). O edema é uma consequência do bloqueio dos vasos linfáticos por células neoplásicas (Solano-Gallego & Masserdotti, 2016). O seu desenvolvimento está associado ao diestro e mostra-se firme à palpação (Sorenmo *et al.*, 2013).

Não se considera a cirurgia pela grande probabilidade de recidiva e metastização à distância (Marconato *et al.*, 2009).

#### **1.7.8.20. Sarcomas**

São frequentes na cadela (10-15% dos tumores mamários), não estando descritos na gata. Têm prognóstico reservado devido à alta taxa de recorrência e metastização linfonodonal e pulmonar. O tempo de sobrevivência após o diagnóstico é de aproximadamente 10 meses (Misdorp, 2002).

##### *Osteossarcoma*

É o tumor das células mesenquimatosas mais comum nas cadelas, e apresenta forte tendência para metastizar para os pulmões (Goldschmidt *et al.*, 2011). Há produção de uma substância osteóide, sob a forma de trabéculas e podem ser vistos focos de necrose (Misdorp, 2002) e algumas mitoses (Sorenmo *et al.*, 2013).

##### *Condrossarcoma*

O condrossarcoma é incomum nas duas espécies, sendo muitas vezes

multilobulado. Contém células neoplásicas pequenas, com um ou mais núcleos e nucléolos proeminentes assentes numa matriz condróide (Goldschmidt *et al.*, 2011).

#### *Fibrossarcoma*

É um tumor pouco comum na glândula mamária (Goldschmidt *et al.*, 2011), e é caracterizado pela proliferação de fibroblastos e de fibras de reticulina e colagénio (Misdorp, 2002). Pode surgir dentro de uma neoplasia pré-existente (Goldschmidt *et al.*, 2011).

#### *Hemangiossarcoma*

É bastante raro na glândula mamária (Goldschmidt *et al.*, 2011).

### **1.7.8.21. Carcinossarcoma**

É uma neoplasia pouco comum nas duas espécies, sendo constituída por células semelhantes às células epiteliais luminais, mioepiteliais e ao tecido conjuntivo (Misdorp, 2002). O componente epitelial metastiza pelos vasos linfáticos, para os linfonodos regionais e para os pulmões. O componente mesenquimatoso, metastiza via sanguínea, também para os pulmões (Goldschmidt *et al.*, 2011).

Assim, células mesenquimatosas e epiteliais com características malignas indicam a existência de um carcinossarcoma (Peleteiro *et al.*, 2011). O tempo de sobrevivência após extirpação cirúrgica é cerca de 18 meses (Goldschmidt *et al.*, 2011).

### **1.7.9. Estadiamento**

Um estadiamento completo fornece informações prognósticas cruciais (Rutteman & Kirpensteijn, 2003; Sorenmo *et al.*, 2011).

A organização mundial de saúde (OMS) estabeleceu, em 1980, um sistema de estadiamento denominado TNM (tumor-node-metastasis) para neoplasias da glândula mamária (Rutteman & Kirpensteijn, 2003). Hoje em dia, usa-se o TNM modificado por Rutteman, Withrow e MacEwen em 2001, que se baseia no tamanho do tumor primário, metastização nos linfonodos regionais (axilar e inguinal superficial) e metastização à distância (Rutteman & Kirpensteijn, 2003; Zappulli *et al.*, 2005; Morris *et al.*, 2013). A medição do tumor deve ser feita na região de maior diâmetro (Sorenmo *et al.*, 2011), o estado dos linfonodos é determinado com base em exames citológicos ou histopatológicos e a presença de metastização à distancia é identificada através de uma radiografia com 3 vistas (Sorenmo *et al.*, 2011). O TNM sugere que o tamanho tumoral tem maior valor prognóstico relativamente ao estado dos linfonodos (Sorenmo *et al.*, 2011).

O sistema de estadiamento TNM felino está sucintamente representado na tabela 10. Esta classificação só é aplicada a carcinomas mamários (Queiroga & Lopes, 2002). Em cadelas não se aplica em carcinomas inflamatórios (Sorenmo *et al.*, 2011).

**Tabela 9:** Sistema de estadiamento TNM relativo a carcinomas mamários caninos (Owen, 1980; Sorenmo *et al.*, 2013).

<b>Estadio</b>	<b>Tamanho tumoral</b>	<b>Metástase linfonodal</b>	<b>Metástase à distância</b>
1	T1 <3 cm	N0	M0
2	T2 3-5 cm	N0	M0
3	T3 >5 cm	N0	M0
4	Qualquer tamanho	N1	M0
5	Qualquer tamanho	N0/N1	M1

**Tabela 10:** Sistema de estadiamento TNM relativo a carcinomas mamários felinos (Owen, 1980; Sorenmo *et al.*, 2013).

<b>Estadio</b>	<b>Tamanho tumoral</b>	<b>Metástase linfonodal</b>	<b>Metástase à distância</b>
1	T1 <2 cm	N0	M0
2	T2 2-3 cm	N0	M0
3	T1 ou T2 T3 > 3 cm	N1 N0 ou N1	M0 M0
4	Qualquer tamanho	N0/N1	M1

## 1.7.10. Tratamento

### 1.7.10.1. Cirurgia

O tratamento de eleição em tumores mamários caninos e felinos é a cirurgia. São exceções o carcinoma inflamatório e todos os casos em que existam metástases à distância (Misdorp, 2002; Sorenmo *et al.*, 2013). Uma cirurgia mais invasiva apesar de diminuir o risco de recidivas, não terá efeito inibitório no desenvolvimento de metástases à distância (Sorenmo *et al.*, 2013).

A grande maioria dos felinos são candidatos a técnicas cirúrgicas mais agressivas (Rutteman & Kirpensteijn, 2003; Moore, 2006; Sorenmo *et al.*, 2013). Cirurgias mais invasivas, como a mastectomia unilateral ou bilateral têm associação com maiores períodos livres de doença, porém, não têm influência no tempo de sobrevivência do animal (Giménez *et al.*, 2010).

O linfonodo axilar só deve ser removido se hipertrofiado ou positivo para a presença de células neoplásicas (Rutteman & Kirpensteijn, 2003; Sorenmo *et al.*, 2013). Um mês após a cirurgia deve-se avaliar o animal quanto a possíveis recidivas e ao estado dos linfonodos regionais. Durante o primeiro ano, este procedimento deve ser feito de três em

três meses (Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

Existem quatro procedimentos comuns com vista à exérese cirúrgica de uma neoplasia mamária:

#### *Lumpectomia ou nodulectomia*

Consiste na remoção isolada da massa, com margens de 1 a 2 cm. Está indicada para lesões superficiais e firmes, situadas à periferia da glândula sem aderência aos tecidos adjacentes e com tamanho inferior a 5 mm (Sorenmo *et al.*, 2013).

#### *Mastectomia simples*

Consiste na excisão da glândula afetada, sempre que o tumor seja menor que 1 cm, com localização central e alguma fixação aos tecidos adjacentes (Sorenmo *et al.*, 2013). Se se tratar de um tumor com capacidade para metastizar, a nodulectomia e a mastectomia simples não estão indicadas, por aumentarem o risco de recidiva (Misdorp, 2002).

#### *Mastectomia regional*

Excisão da glândula mamária afetada e das glândulas adjacentes, sempre que existam múltiplos tumores na mesma cadeia (Hedlund, 2008).

#### *Mastectomia unilateral ou bilateral*

Éxerese de uma ou de ambas as cadeias mamárias, sempre que toda a cadeia mamária se encontre afetada (Sorenmo *et al.*, 2013). Quando se opta por uma mastectomia bilateral, esta deve ser dividida em duas cirurgias intervaladas por duas semanas (Giménez *et al.*, 2010).

Tem sido sugerido que a manipulação do tumor no momento da sua exérese, favoreça a disseminação de células neoplásicas pela corrente sanguínea. A desmopressina tendo propriedades que inibem a metastização pulmonar e linfática, parece prolongar o período sem recidivas e de sobrevivência (Hermo *et al.*, 2008).

Após a excisão cirúrgica o material deve ser enviado para análise histopatológica numa solução de 3-4% de formaldeído (Lorimier, 2007).

### **1.7.10.2. Quimioterapia**

A quimioterapia tem vindo a ser usada em animais com neoplasias mamárias em risco de recidivar ou de desenvolver metástases (Sorenmo *et al.*, 2013).

Na espécie felina, aconselha-se sempre o recurso à quimioterapia em virtude do comportamento agressivo típico das neoplasias mamárias (Cirillo, 2008). Porém, pode nem sempre ser eficaz (Morris & Dobson, 2001). Na espécie canina, torna-se difícil caracterizar a

quimiossensibilidade dos tumores pela sua heterogeneidade e, por muitas das vezes, as metástases não corresponderem ao mesmo tipo histológico (Morris & Dobson, 2001).

A ciclofosfamida tem como efeitos secundários mielosupressão e cistite hemorrágica. A doxorubicina provoca cardiotoxicidade em cães e nefrotoxicidade em gatos (Cirillo, 2008). Está também descrita mielosupressão e anorexia na espécie felina (Morris & Dobson, 2001). O 5-Fluouracil está contra-indicado na espécie felina, por provocar neurotoxicidade que culmina com a morte do animal (Cirillo, 2008).

### **1.7.10.3. Radioterapia**

A radioterapia quando aplicada na região envolvente do tumor promove a destruição das células tumorais, evitando danificar as células vizinhas normais. No entanto, não têm sido relatadas vantagens deste tratamento em animais (Morris & Dobson, 2001; Kirpensteijn & Rutteman, 2003).

### **1.7.10.4. Imunoterapia**

A imunoterapia baseia-se na alteração da resposta biológica. Dos estudos já feitos nesta área, houve um que mostrou uma regressão completa de tumores invasivos e de grandes dimensões, através da estimulação imunológica da interleucina-2 (Rosenberg *et al.*, 2004).

Um outro estudo, testou a capacidade do vírus vacinal oncolítico destruir as linhas celulares de um adenoma mamário canino, inibindo a proliferação celular. Notou-se uma redução do tamanho da neoplasia (Gentshev *et al.*, 2009).

O presente estudo teve como objetivo geral avaliar a acuidade do diagnóstico citológico no estudo de lesões mamárias presentes em cadelas e em gatas domésticas, comparando-a com a histopatologia, considerada o exame de referência. Os objectivos específicos foram:

1. A determinação da acuidade citológica na atribuição de malignidade;
2. A identificação da componente complexo/misto das neoplasias.

## **2. Material e métodos**

### **2.1. Casos estudados**

O material de estudo usado incluiu as análises citológicas e histopatológicas de lesões sediadas na glândula mamária de animais da espécie canina e felina, ambos do sexo feminino. As análises supracitadas foram realizadas no Cedivet – Laboratório Clínico Veterinário, no Porto, no período compreendido entre 1 de janeiro de 2011 e 31 de abril de 2017.

### **2.2. Critérios de inclusão**

Consultaram-se 296 relatórios citológicos mamários, que depois de submetidos aos critérios de exclusão, ficaram reduzidos a 45. Foram incluídas 30 cadelas e 15 gatas com exame citológico diagnóstico de lesão mamária e correspondente diagnóstico definitivo, obtido através do exame histopatológico.

### **2.3. Critérios de exclusão**

Foram excluídos deste estudo:

- 147 relatórios citológicos diagnósticos de lesão mamária, sem correspondente análise histopatológica;
- 63 relatórios em que não se encontraram alterações ou em que foi emitido um diagnóstico citológico inconclusivo;
- 22 relatórios sem informação referente à espécie;
- 10 relatórios citológicos diagnósticos de lesão mamária em machos de ambas as espécies.
- 9 relatórios que não eram precisos quanto à localização da lesão avaliada citologicamente ou histologicamente, visto que as análises têm de ser referentes à mesma lesão;

### **2.4. Análise estatística**

A recolha dos dados iniciou-se com recurso ao sistema informático do laboratório Cedivet (Sislab), tendo sido obtidos 296 relatórios citológicos referentes à glândula mamária. No entanto, depois de serem submetidos aos critérios de exclusão, este número foi reduzido. Apenas 30 cadelas e 15 gatas fizeram exame histopatológico da mesma lesão mamária, o que diminuiu o número da amostra deste estudo.

Foram consultadas informações inerentes aos dados do animal, como a raça e a

idade no momento do diagnóstico, bem como a informação referente à localização da amostra analisada. Não foi possível identificar o estado reprodutivo dos animais, nem se tinham sido submetidas a tratamento hormonal.

Todos os dados recolhidos foram introduzidos e analisados na folha de cálculo Microsoft Office Excel, que constituiu a base de dados deste estudo. Esta foi posteriormente dividida em duas, uma para cada espécie. Como objectivo do estudo foi a avaliação dos resultados como um todo, não se justificou a criação de uma base de dados independente para cada ano.

O diagnóstico emitido pela citologia foi testado em relação ao teste—padrão, a histopatologia. Assumindo que o teste-padrão seja válido, o resultado pode estar correto (verdadeiro positivo ou verdadeiro negativo) ou incorreto (falso positivo ou falso negativo). A validade do diagnóstico citológico foi medida através do cálculo da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e negativo (VPN) e da acuidade diagnóstica. Os verdadeiros negativos são compostos por lesões inflamatórias, hiperplásicas e tumorais benignas, e os verdadeiros positivos são caracterizados por lesões neoplásicas malignas.

Para efeitos de estatística, numa primeira fase os diagnósticos citológicos de malignidade border-line foram considerados benignos. Posteriormente, estes diagnósticos foram excluídos (n=26) e os cálculos de validade do exame citológico reformulados.

Foi possível determinar o tipo de lesões que mais afetou ambas as espécies, bem como comparar a precisa classificação citológica vs histopatológica das neoplasias caninas em 17 casos, nomeadamente no que respeita a tumores complexos (14 casos) e mistos (3 casos).

## **3. Resultados**

### **3.1. Caracterização da amostra populacional**

A amostra populacional estudada é constituída por 45 animais, com diagnóstico citológico e histopatológico de, pelo menos, um tipo de lesão mamária. O sexo feminino representa a totalidade da amostra.

#### **3.1.1. Caracterização etária das cadelas e gatas com lesões mamárias**

##### **3.1.1.1. Cadelas**

As cadelas com neoplasias mamárias malignas, no momento do diagnóstico, tinham idades compreendidas entre os 8 e os 17 anos. As neoplasias mamárias benignas, por sua vez, foram diagnosticadas em cadelas com idades entre os 3 e os 19 anos. Não foi possível identificar a idade de um animal. As lesões hiperplásicas afetaram animais com 6, 9, 13 e 14 anos. Um destes animais tem também uma lesão benigna (ectasia ductal).

A idade média das cadelas diagnosticadas com uma neoplasia mamária maligna, foi de 12 anos, com tumores benignos de 9 anos, com lesões hiperplásicas de 10,5 anos e com ectasia ductal de 11 anos.

Os animais em que não foi possível identificar a idade, não foram considerados na avaliação deste parâmetro.

##### **3.1.1.2. Gatas**

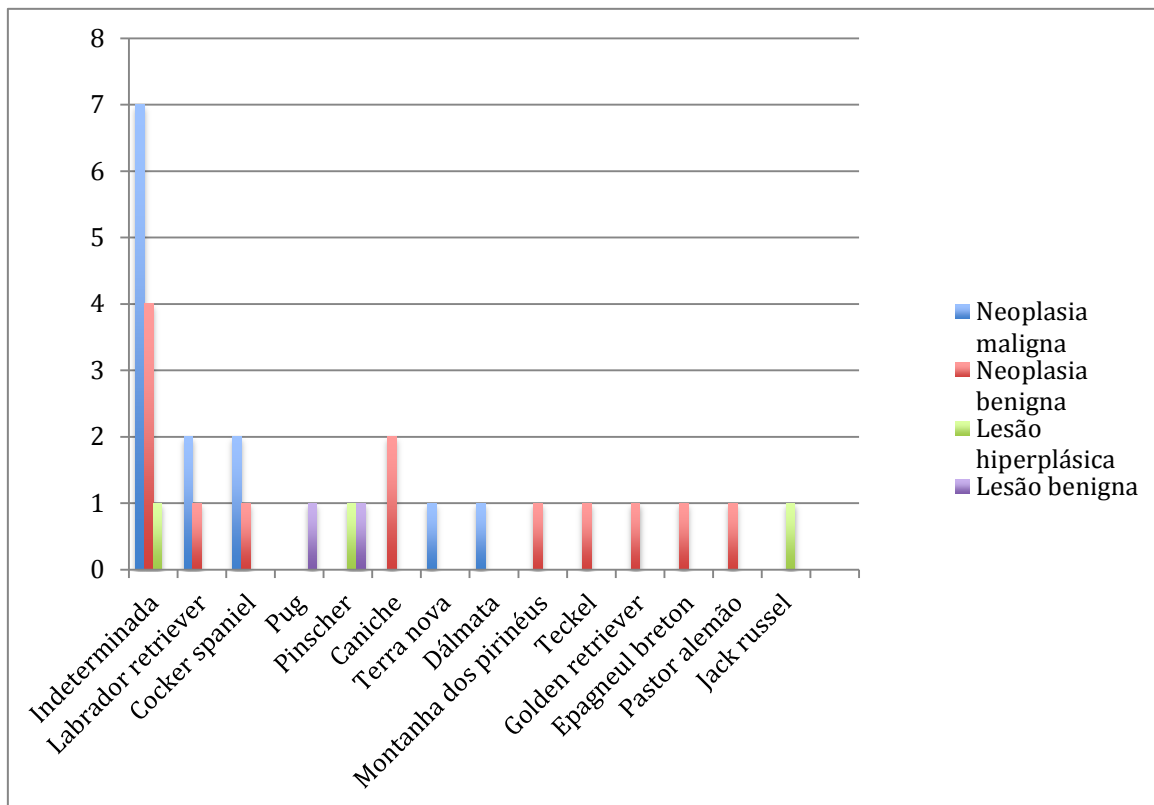
A maior parte das lesões encontradas nesta raça teve diagnóstico de tumor mamário maligno, sendo que as idades dos animais afetados variaram entre os 4 e os 16 anos. Não foi possível determinar a idade de uma das gatas acometidas por neoplasia mamária benigna, sendo que a outra tinha 17 anos. As lesões hiperplásicas afetaram animais com 2, 6, 7, 8 e 12 anos. Um animal com 4 anos, foi acometido simultaneamente por uma lesão benigna (ectasia ductal) e inflamatória e um animal com 17 anos tinha uma lesão neoplásica benigna e uma inflamatória. As gatas com neoplasias malignas tinham uma idade média de 10,6 anos e com lesões hiperplásicas de 6,5 anos.

#### **3.1.2. Caracterização da raça das cadelas e gatas com lesões mamárias**

##### **3.1.2.1. Cadelas**

A raça mais afetada tanto por neoplasias malignas (53,8%), como por benignas

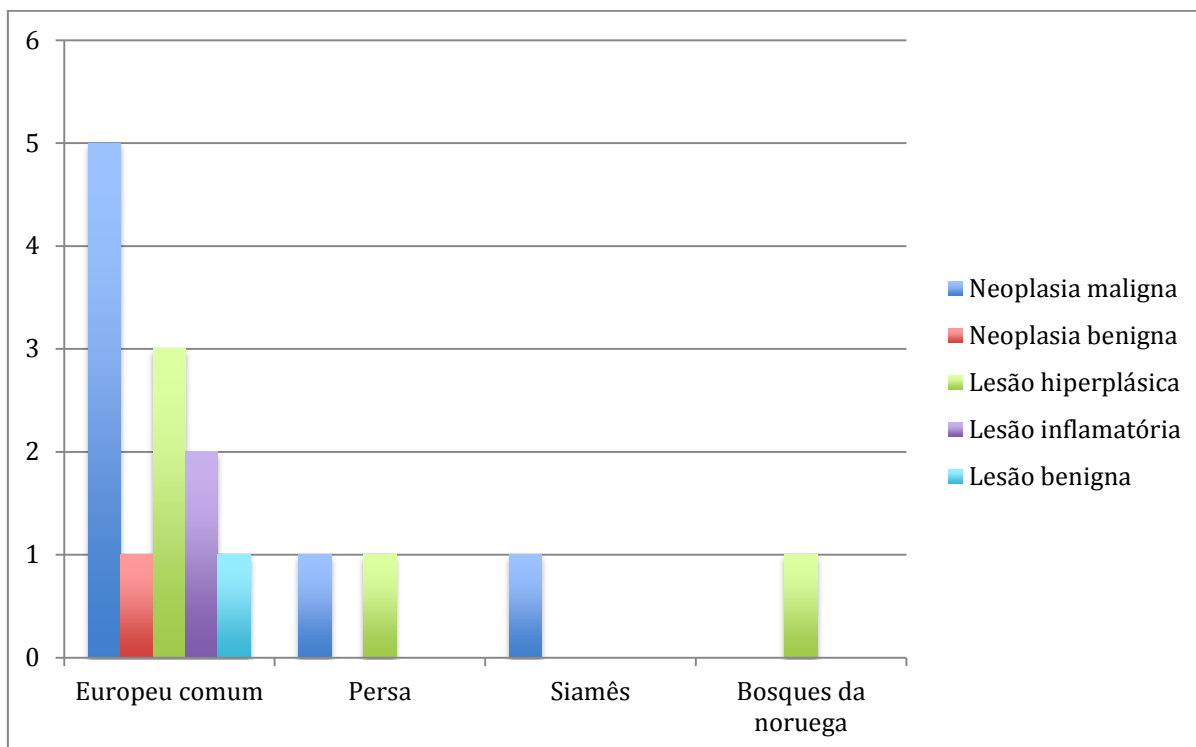
(30,8%) foi a indeterminada, como se pode observar na figura 2. A hiperplasia afetou um cão de raça indeterminada e um jack russel. Um pinscher tinha ao mesmo tempo uma lesão benigna e uma hiperplásica. Um pug tinha uma lesão benigna.



**Figura 2.** Caracterização da raça canina, consoante o tipo de lesão mamária presente.

### 3.1.2.2. Gatas

A raça europeu comum foi a mais afetada por neoplasias malignas (58%), lesões neoplásicas benignas (100%), hiperplásicas (60%), inflamatórias (100%) e benignas (100%) como se pode ver na figura 3. Não foi possível determinar a raça de uma gata com tumor benigno. Duas gatas da raça europeu comum têm dois tipos de lesões: a primeira tem uma neoplasia benigna e uma lesão inflamatória e a outra uma lesão benigna (ectasia ductal) e uma inflamatória.



**Figura 3.** Caracterização da raça felina, consoante o tipo de lesão mamária presente.

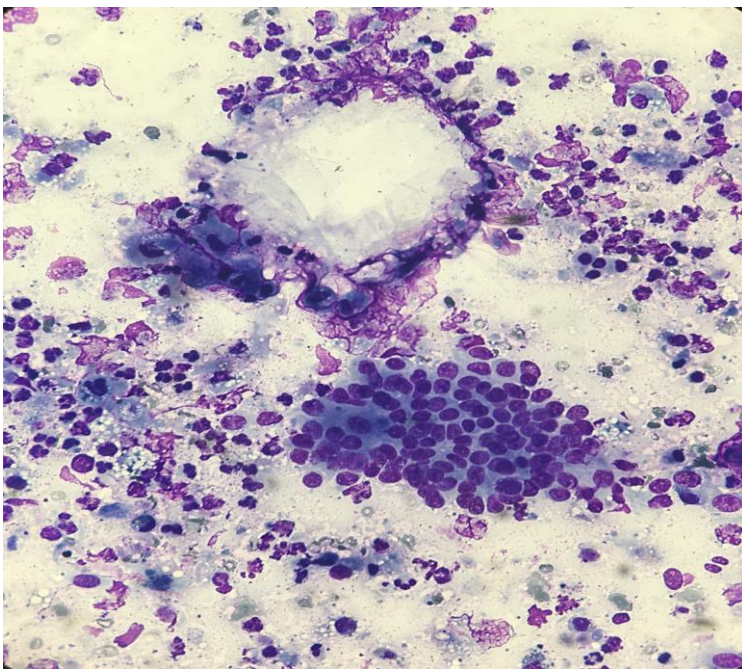
### 3.1.3. Caracterização das lesões mamárias de acordo com o diagnóstico citológico

As lesões que não possuem CCM ou que possuem apenas um foram classificadas citologicamente como benignas (exemplo figura 4a, caso número 24 dos anexos). Os diagnósticos de malignidade border-line foram assim denominados por apresentarem dois CCM, e por isso serem insuficientes para se classificarem como malignos (exemplo figura 5a, caso número 12 dos anexos). Sempre que se observassem mais de três CCM, as lesões eram classificadas como malignas (exemplo figura 6a, caso número 19 dos anexos). Os tumores complexos e mistos foram diagnosticados com base na observação de material extracelular eosinofílico (matriz extracelular) acompanhada da presença de uma população relevante de células fusiformes (exemplo figura 5b, caso número 12 dos anexos).

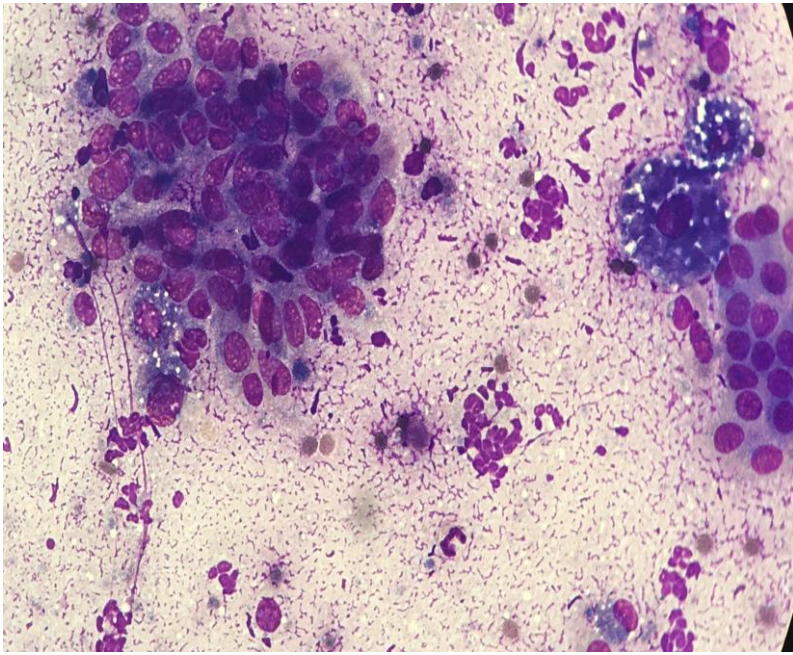
Na espécie canina, onze casos foram diagnosticados citologicamente como lesão epitelial quística por apresentarem uma elevada população de macrófagos espumosos e um fundo proteináceo, sendo sete citologicamente benignos e quatro de malignidade border-line; nove casos como neoplasia epitelial mamária, sendo que dois são citologicamente benignos, quatro de malignidade border-line e três malignos; dez casos foram classificados como neoplasia mamária com provável componente mioepitelial (tumor complexo), mesenquimatoso (tumor misto) ou fibroadenoma, sendo dois deles benignos e oito de

malignidade border-line; por último, duas citologias com diagnóstico de neoplasia quística de malignidade border-line com provável componente mioepitelial (tumor complexo) ou mesmo mesenquimatoso (tumor misto) e duas como neoplasia epitelial maligna com provável componente mioepitelial (tumor complexo) ou mesenquimatoso (tumor misto) (tabela 11).

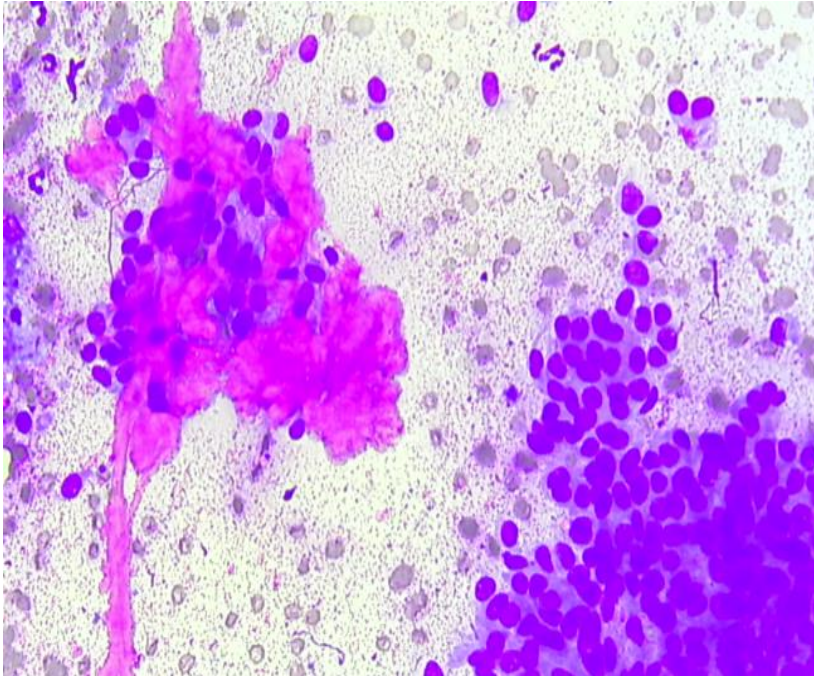
Na espécie felina, nove dos casos foram diagnosticados citologicamente como lesão epitelial quística, dois citologicamente benignos e sete de malignidade border-line; quatro como neoplasia epitelial mamária, sendo um citologicamente benigno, outro de malignidade border-line e os outros dois com características citológicas de malignidade; um caso como neoplasia glandular mamária de malignidade border-line; três como neoplasia epitelial mamária de malignidade border-line, com provável componente mioepitelial (tumor complexo) ou mesenquimatoso (tumor misto) e um caso como neoplasia mamária de malignidade border-line com componente inflamatório (tabela 12).



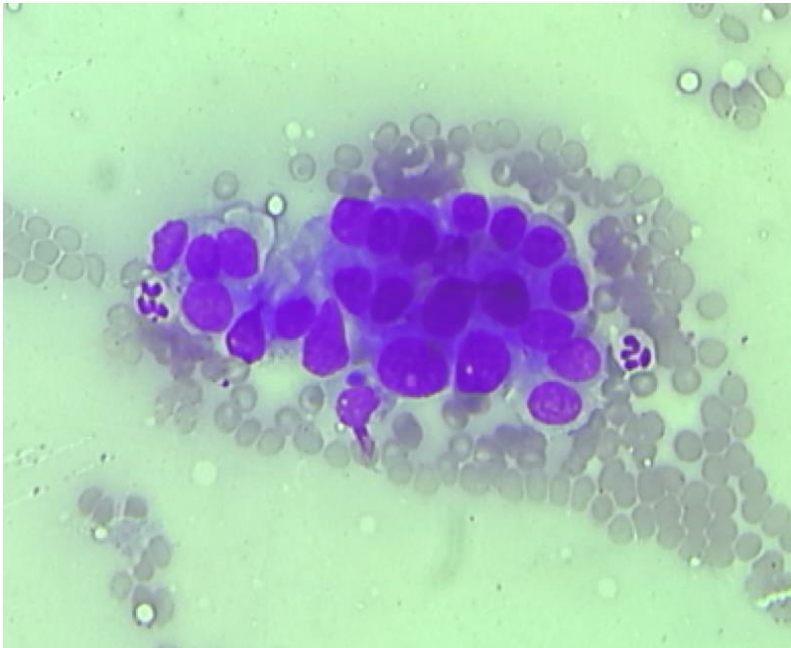
**Figura 4.** Caso 24. Citologia diagnóstica de lesão epitelial quística mamária, citologicamente benigna. Estão presentes células epiteliais glandulares com mínima anisocitose, assim como ocasionais macrófagos espumosos em fagocitose de material de secreção mamária. Nota-se a presença de cristais de colesterol. May-Grunwald Giemsa, 400x.



**Figura 5a.** Caso 12. Citologia diagnóstica de neoplasia mamária de malignidade border-line, com provável componente mioepitelial (tumor complexo) ou mesenquimatosa (tumor misto). Observa-se uma população celular constituída por células epiteliais isoladas e distribuídas em pequenos grupos coesivos, demonstrando moderada anisocitose e anisocariose. Ocasionais macrófagos em fagocitose de secreção mamária. May-Grunwald Giemsa, 400x.



**Figura 5b.** Caso 12. Podem observar-se ocasionais células de morfologia mais alongada com leve quantidade de citoplasma basófilo, frequentemente associados a uma densa substância extracelular eosinofílica (matriz extracelular). May-Grunwald Giemsa, 400x.



**Figura 6.** Caso 19. Citologia diagnóstica de neoplasia epitelial citologicamente maligna, em que se pode observar a presença de células de morfologia epitelial, com evidentes sinais de atipia: anisocitose, anisocariose, elevada relação n:c, leve macrocariose e macrocitose e, por vezes, um nucléolo evidente. May-Grunwald Giemsa, 400x.

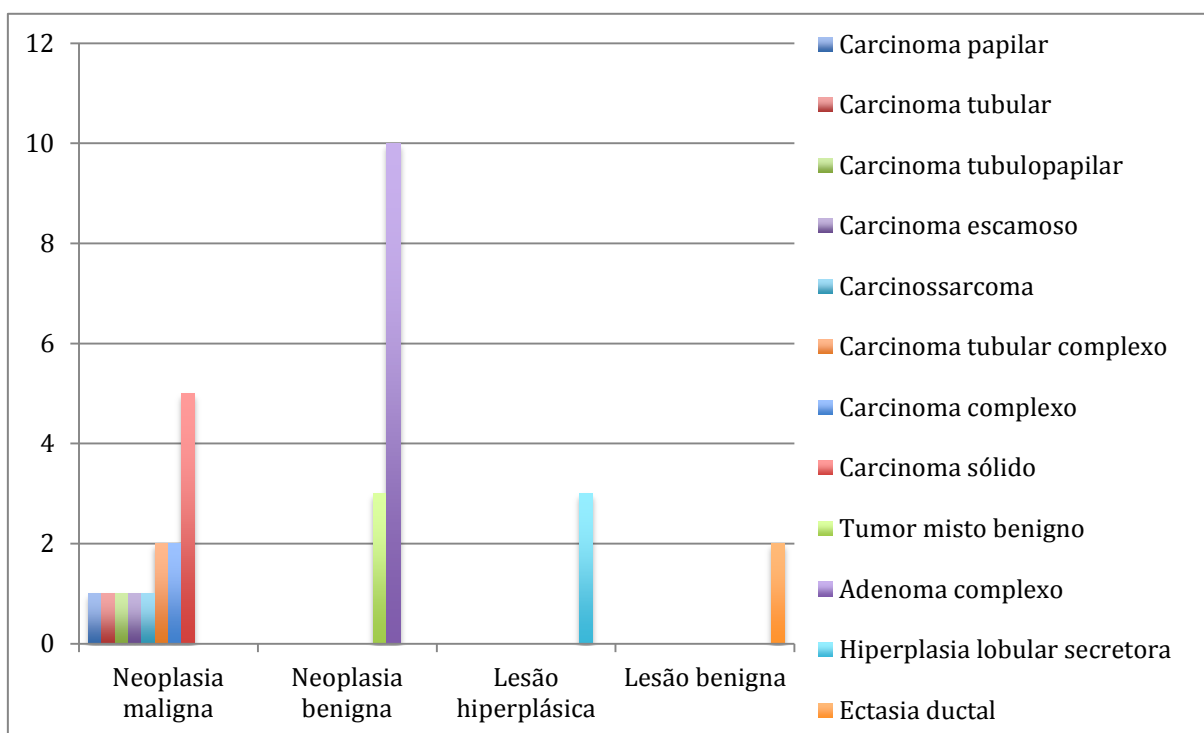
### **3.1.4. Caracterização das lesões mamárias de acordo com o diagnóstico histopatológico**

#### **3.1.4.1. Cadelas**

Verificou-se na amostra populacional de cães estudada, que as neoplasias malignas com origem na glândula mamária, imediatamente seguidas pelas benignas, constituíram as patologias observadas com maior frequência. Dos casos estudados, 14 apresentam um tumor maligno (44%) e 13 um tumor benigno (41%). Três dos casos corresponderam a lesões hiperplásicas (9%) e os restantes dois a lesões benignas (6%).

A caracterização das lesões presentes ao nível da glândula mamária das cadelas encontra-se representada na figura 7.

Houve dois casos em que o mesmo animal tinha mais de um diagnóstico histológico, o que fez aumentar o número de diagnósticos (n=32) em relação ao número de animais (n=30). Um dos animais tinha um carcinosarcoma em M4 e um carcinoma sólido em M5 e o outro foi diagnosticado com uma lesão hiperplásica e uma ectasia ductal na mesma glândula mamária.

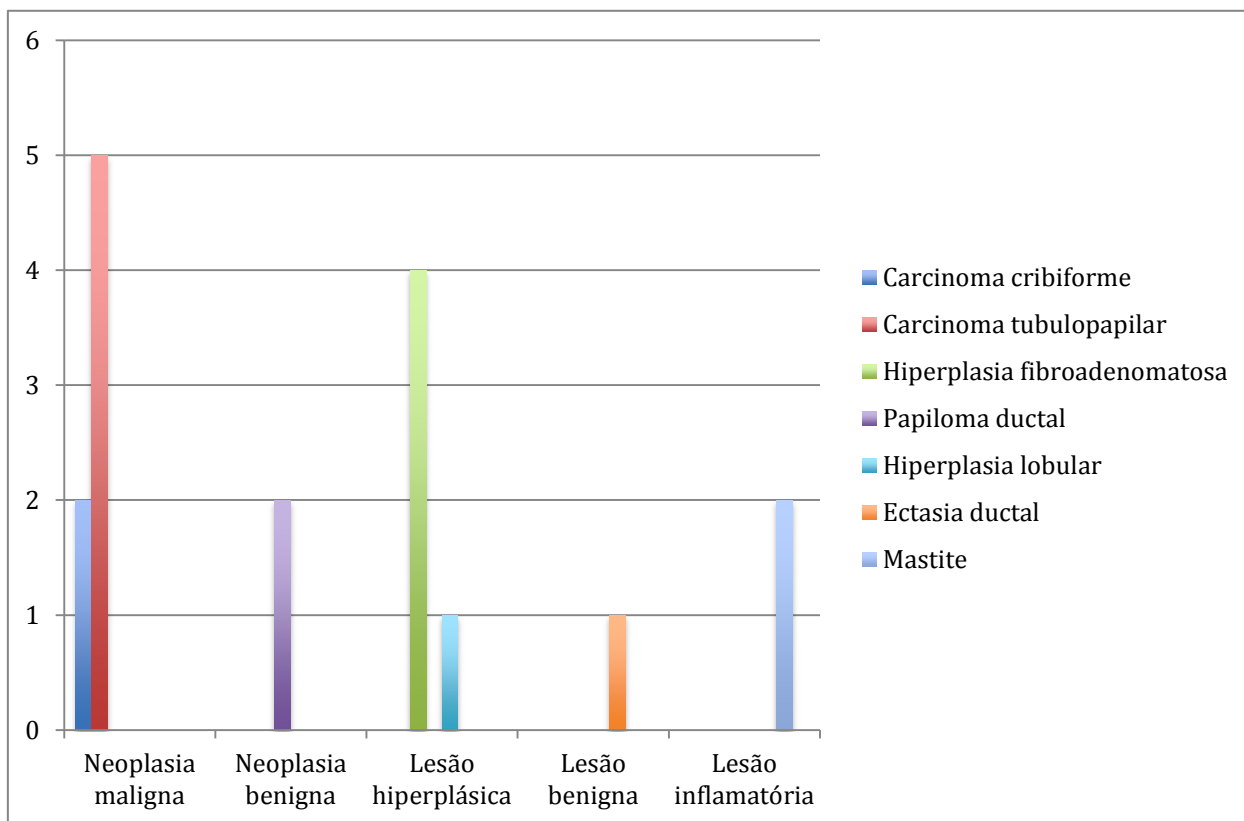


**Figura 7.** Caracterização da patologia presente ao nível das glândulas mamárias, nas cadelas.

### 3.1.4.2. Gatas

Após a análise da patologia presente nas glândulas mamárias, verificou-se que na amostra populacional de gatos estudados, 7 das lesões se tratavam de neoplasias malignas (41%) e 5 de lesões hiperplásicas (29%). Estas duas lesões correspondem, assim, às patologias observadas com maior frequência. Foram observados dois casos diagnósticos de tumor mamário benigno (12%) e de mastite (12%) e um caso de ectasia ductal (6%).

O número de patologias diagnosticadas na glândula mamária (n=17) foi superior ao número de animais analisados (n=15). Isto, porque um animal apresentava uma ectasia e uma lesão inflamatória e outro animal apresentava papilomatose ductal com mastite, ambos na mesma glândula mamária. A figura 8 é representativa dos aspectos acima descritos.



**Figura 8.** Caracterização da patologia presente ao nível das glândulas mamárias, nas gatas.

### 3.1.5. Caracterização do erro do diagnóstico citológico, comparativamente ao diagnóstico histopatológico

#### 3.1.5.1. Acuidade citológica na atribuição de malignidade

Procedeu-se à comparação, através da base de dados registada na folha de cálculo Microsoft Office Excel, dos diagnósticos citológico e histopatológico, de forma a classificar-se o erro obtido no diagnóstico citológico de lesões mamárias em verdadeiro positivo e negativo e falso negativo e positivo. Estes resultados podem ser observados na figura 9. Utilizando estes valores, calculou-se a sensibilidade (capacidade da citologia detetar a doença num animal afetado), especificidade (capacidade da citologia afirmar a ausência de doença em animais indemnes), VPP (indica a probabilidade de um animal estar verdadeiramente doente, sabendo-se que o resultado da citologia foi positivo), VPN (indica a probabilidade de um animal não estar doente, sabendo-se que o resultado da citologia foi negativo) e a acuidade diagnóstica (concordância do diagnóstico cito-histopatológico), para ambas as espécies, como se pode ver na tabela 13.

Na tabela 11 e 12 pode-se comparar os resultados da citologia e da histopatologia, na espécie canina e felina, respectivamente.

Em consequência de haver animais com mais do que um diagnóstico histopatológico, quer no ponto 3.1.4, quer nas tabelas 11 e 12, o número de diagnósticos

histopatológicos foi superior ao número de erros (verdadeiros positivos e negativos e falsos positivos e negativos) usados no cálculo da sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acuidade.

**Tabela 11:** Comparação do diagnóstico dos exames citológico e histopatológico, na espécie canina.

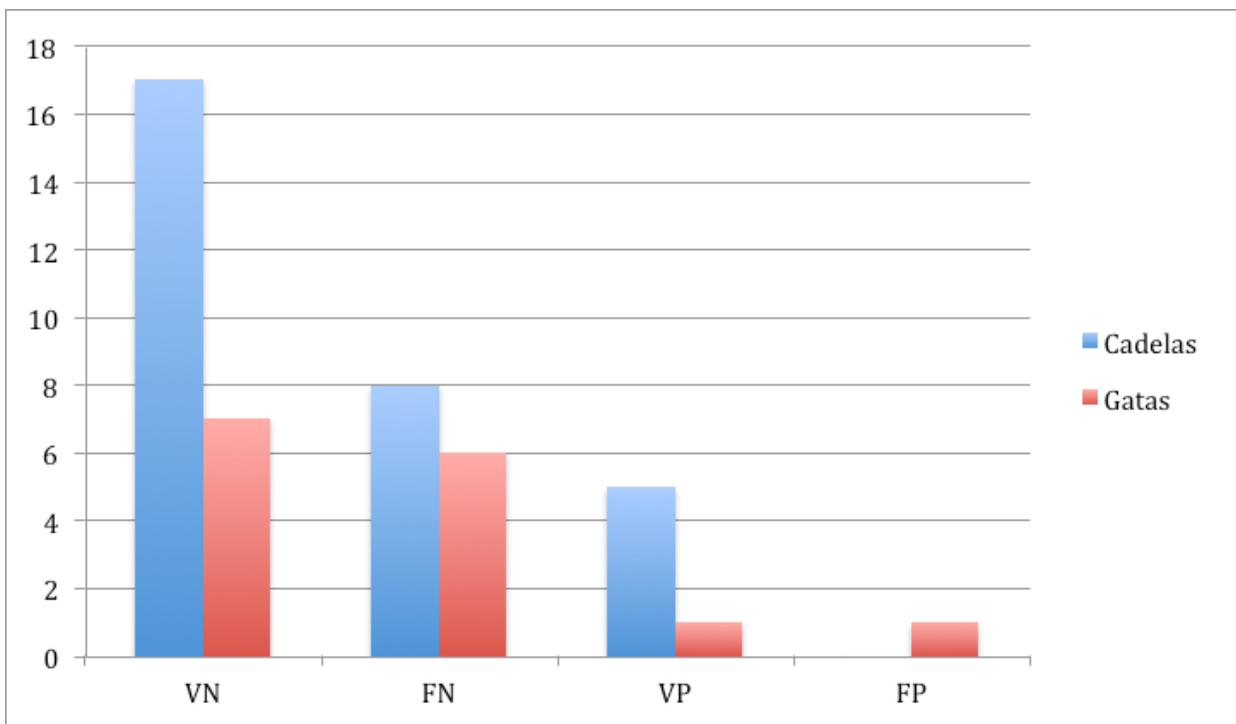
<b>Diagnóstico citológico</b>	<b>Número</b>	<b>Diagnóstico histopatológico</b>	<b>Erro</b>
Lesão epitelial quística, citologicamente benigna	1	Carcinoma tubular complexo	FN
	1	Carcinoma sólido	FN
	1	Adenoma complexo	VN
	1	Tumor misto benigno	VN
	1	Hiperplasia lobular secretora	VN
	1	Ectasia ductal	VN
Lesão epitelial quística de malignidade border-line	1	Carcinoma complexo	FN
	1	Carcinoma escamoso	FN
	1	Adenoma complexo	VN
	1	Hiperplasia lobular secretora	VN
Neoplasia epitelial mamária, citologicamente benigna	1	Hiperplasia lobular secretora	VN
	1	Ectasia ductal	VN
Neoplasia epitelial mamária de malignidade border line	2	Carcinoma sólido	FN
	1	Carcinossarcoma	FN
	1	Adenoma complexo	VN
Neoplasia epitelial mamária, citologicamente maligna	2	Carcinoma sólido	VP
	1	Carcinoma tubulopapilar	VP
Neoplasia mamária benigna com provável componente mioepitelial (t. complexo), mesenquimatoso (t. misto) ou fibroadenoma	1	Adenoma complexo	VN
Neoplasia mamária de malignidade border-line com componente mioepitelial (t. complexo), mesenquimatoso (t. misto) ou fibroadenoma	1	Carcinoma complexo	FN
	1	Carcinoma papilar	FN
	2	Tumor misto benigno	VN
	4	Adenoma complexo	VN

Neoplasia mamária quística de malignidade border-line com provável componente mioepitelial (t. complexo) ou mesmo mesenquimatosa (t. misto)	2	Adenoma complexo	VN
Neoplasia epitelial maligna com provável componente mioepitelial (t. complexo) ou mesenquimatosa (t. misto)	1	Carcinoma tubular complexo	VP
	1	Carcinoma tubular	VP

**Tabela 12:** Comparação do diagnóstico dos exames citológico e histopatológico, na espécie felina.

<b>Diagnóstico citológico</b>	<b>Número</b>	<b>Diagnóstico histopatológico</b>	<b>Erro</b>
Lesão epitelial quística citologicamente benigna	1	Carcinoma tubulopapilar	FN
	1	Hiperplasia fibroadenomatosa	VN
Lesão epitelial quística de malignidade border-line	2	Carcinoma tubulopapilar	FN
	1	Papiloma ductal	VN
	2	Mastite crónica	VN
	1	Ectasia ductal	VN
Neoplasia epitelial mamária citologicamente benigna	1	Hiperplasia fibroadenomatosa	VN
Neoplasia epitelial mamária de malignidade border-line	1	Carcinoma tubulopapilar	FN
Neoplasia glandular mamária de malignidade border-line	1	Hiperplasia fibroadenomatosa	VN
Neoplasia epitelial com características citológicas de malignidade (carcinoma/adenocarcinoma)	1	Carcinoma cribiforme	VP
	1	Hiperplasia lobular	FP
Neoplasia epitelial mamária de	1	Carcinoma cribiforme	FN

malignidade border-line com provável componente mioepitelial (tumor complexo) ou mesenquimatosa (tumor misto)	1	Papiloma ductal	VN
Neoplasia mamária de malignidade border-line com componente inflamatório	1	Hiperplasia fibroadenomatosa	VN
		Carcinoma tubulopapilar	FN



**Figura 9.** Caracterização do erro obtido no diagnóstico citológico, por espécie.

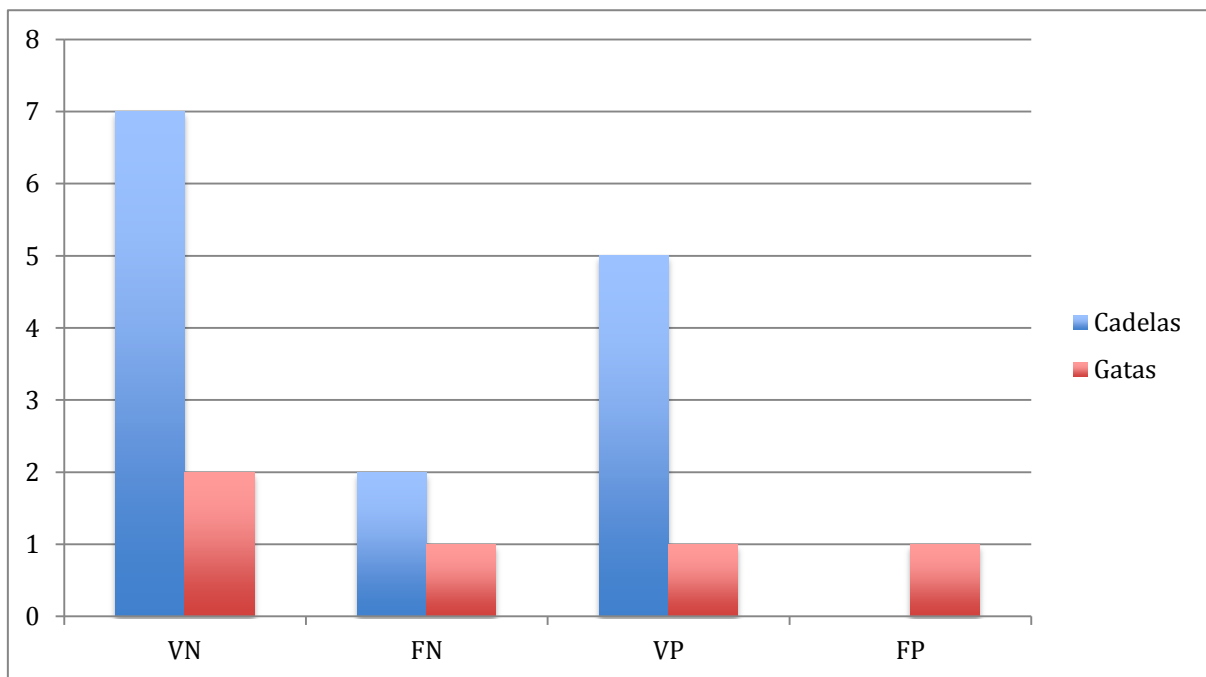
**Tabela 13:** Fórmulas de cálculo da sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acuidade do exame citológico no diagnóstico de lesões mamárias caninas e felinas e respetivos resultados, por espécie.

		<b>Cadelas</b>	<b>Gatas</b>
Sensibilidade	$VP/(VP+FN)$	39%	14%
Especificidade	$VN/(VN+FP)$	100%	88%
VPP	$VP/(VP+FP)$	100%	50%

VPN	$VN / (VN+FN)$	68%	54%
Acuidade	$VP+VN / (VP+VN+FP+FN)$	73%	53%

### 3.1.5.2. Acuidade citológica na atribuição de malignidade, excluindo os diagnósticos citológicos de malignidade border-line

De acordo com o procedimento descrito no ponto 3.1.5.1. realizou-se a caracterização do erro no exame citológico, excluindo todos os diagnósticos de malignidade border-line, como se pode ver na figura 10. De seguida, calculou-se também a sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e a acuidade da citologia no diagnóstico de lesões mamárias, descritos na tabela 14.



**Figura 10.** Caracterização do erro obtido no diagnóstico citológico, após exclusão dos diagnósticos border-line, por espécie.

**Tabela 14:** Valores da sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acuidade do exame citológico no diagnóstico de lesões mamárias caninas e felinas, após exclusão dos diagnósticos citológicos de malignidade border-line.

	<b>Cadelas</b>	<b>Gatas</b>
Sensibilidade	71%	50%
Especificidade	100%	67%
VPP	100%	50%
VPN	78%	67%
Acuidade	86%	60%

Com a exclusão dos diagnósticos de malignidade border-line (n=16 na espécie canina e n=10 na espécie felina), a sensibilidade, o VPN e a acuidade do diagnóstico citológico de lesões mamárias aumentou nas duas espécies. A sensibilidade passou de 39% para 71% e de 14% para 50%, na espécie canina e felina, respectivamente. O VPN aumentou de 68% para 78% na espécie canina e de 54% para 67% na felina. A acuidade aumentou de 73% para 86% nas cadelas e de 53% para 60% nas gatas. A especificidade manteve-se igual na espécie canina, sendo que desceu de 88% para 67% na felina. O VPP manteve-se igual em ambas as espécies.

### **3.1.5.3. Concordância diagnóstica cito-histopatológica na identificação da componente complexo/misto das neoplasias**

Na espécie canina, a citologia foi concordante no diagnóstico de duas em quatro neoplasias malignas com componente mioepitelial (tumor complexo) (50%), sete em dez neoplasias benignas também de componente mioepitelial (70%), e duas em três neoplasias mistas benignas (67%).

## 4. Discussão

O objetivo geral do presente trabalho residiu no estudo da acuidade diagnóstica do exame citológico de lesões mamárias caninas e felinas, comparando o diagnóstico citológico com o diagnóstico definitivo, emitido pelo exame histopatológico. Os objetivos específicos foram a determinação da acuidade citológica na atribuição do grau de malignidade e a identificação da componente complexo/misto das neoplasias, evidenciando, assim, a sua relevância na prática clínica de animais de companhia.

O estudo inclui amostras provenientes de um laboratório veterinário e de um tecido específico. Assim, depreende-se que as conclusões obtidas não poderão ser representativas do país, nem extrapoladas para outros órgãos ou tecidos. A falta de dados clínicos dos animais estudados limitou o estudo, pelo facto de não ter sido possível associar os diagnósticos à duração dos sinais clínicos, historial de pseudogestações, estado fértil, utilização de progestagénios exógenos, tamanho, número e consistência das lesões, crescimento nos últimos tempos e presença de ulceração ou metástases.

A idade média diagnóstica de neoplasias mamárias malignas foi de 12 anos nas cadelas e de 10,6 nas gatas. As neoplasias mamárias benignas apareceram relativamente mais cedo nas cadelas, com uma média de 9 anos. Estes resultados são consistentes com a bibliografia já descrita, a qual evidencia que nas cadelas o risco de malignidade aumenta com a idade (Sorenmo *et al.*, 2009). A idade em que os tumores mamários malignos aparecem nas cadelas situa-se entre os 10 e os 11 anos (Rutteman & Kirpensteijn, 2003), o que neste estudo se revelou um pouco mais alta. Contudo, está de acordo com outros autores que defendem a idade considerada de risco, entre os 6 e os 12 anos (Peleteiro, 1994). Nas gatas varia entre os 10 e os 12 anos (McNeill *et al.*, 2009), o que está de acordo com as neoplasias malignas. A única neoplasia benigna diagnosticada a que foi possível ter acesso à idade, tinha 17 anos.

A HFA felina ocorreu em gatas com uma idade média de 7 anos. Sabe-se que esta patologia ocorre sobretudo em gatas jovens (Peleteiro *et al.*, 2011), estando de acordo com metade dos casos diagnosticados. Possivelmente nestes casos outros fatores, como a administração de progestagénios, poderão ter contribuído para o aparecimento destas lesões (Schlafer & Foster, 2007).

Quanto à raça, na espécie canina, a mais afetada por neoplasias malignas foi a indeterminada, imediatamente seguida por raças como o labrador retriever (Hedlund, 2008) e o cocker spaniel (Vascellari *et al.*, 2009; Sorenmo *et al.*, 2013). Há evidências de que as

raças mais susceptíveis ao aparecimento de neoplasias mamárias, são as raças puras (Misdorp, 2002; Zatloukal *et al.*, 2005), o que é contraditório com os resultados deste estudo, no caso das neoplasias mamárias malignas. Muito provavelmente, prende-se com o facto da amostra ser reduzida e, por isso, não ser um espelho daquela que é normalmente a realidade.

A hiperplasia e as neoplasias benignas apareceram com maior frequência em cadelas de raça pura, sendo a raça caniche a que teve maior impacto (Sorenmo *et al.*, 2013).

Na espécie felina, as neoplasias malignas afetaram sobretudo gatas sem raça definida, seguindo-se a raça siamesa e persa e a neoplasia benigna também afetou uma gata sem raça definida. Nos felinos parece haver evidências que indicam predisposição racial (europeu comum e siamês) para tumores mamários (Sorenmo *et al.*, 2013), o que vai de encontro com os resultados deste estudo. Contudo, o mesmo autor afirma ser possível que os siameses tenham o dobro do risco de vir a desenvolver neoplasias mamárias, quando comparados com outras raças (Sorenmo *et al.*, 2013). Mais uma vez, o reduzido número de animais na nossa amostra pode ter influenciado estes resultados.

As lesões hiperplásicas, inflamatórias e benignas afetaram mais frequentemente gatas sem raça definida. Há autores que defendem ser arriscado afirmar a existência de predisposição racial, visto não ser totalmente conhecida a proporção das diferentes raças nas populações (Peleteiro, 1994).

Os diagnósticos histopatológicos mais frequentes nas cadelas foram o carcinoma sólido e o adenoma complexo, o que vai de encontro à bibliografia existente, em que há evidências de o adenoma complexo (Misdorp *et al.*, 1999; Sorenmo *et al.*, 2009) e do carcinoma sólido serem relativamente comuns em cadelas (Marconato *et al.*, 2009; Sorenmo *et al.*, 2013).

Dentro dos tumores benignos o adenoma complexo e o tumor misto foram os mais diagnosticados. Estas duas neoplasias estão descritas como sendo as neoplasias benignas mais frequentes em cadelas (Misdorp, 2002). Quanto às neoplasias malignas, a mais diagnosticada foi o carcinoma sólido, o que vai de encontro ao descrito, visto que o carcinoma simples é o tumor mais frequente (Misdorp, 2002).

Verificou-se, ainda, nesta espécie, que 44% das lesões foram classificadas histopatologicamente como neoplasias malignas. Sontas *et al.*, 2012, descreve que as neoplasias malignas também foram o diagnóstico predominante. Está descrito que apenas cerca de metade das neoplasias mamárias caninas são malignas (Misdorp, 2002), o que se verificou neste estudo. Das neoplasias diagnosticadas, 14 são malignas e 13 benignas.

Duas cadelas tiveram um diagnóstico histopatológico duplo, sendo que uma delas foi diagnosticada com um carcinosarcoma e com um carcinoma sólido em glândulas mamárias adjacentes, o que vai de encontro ao escrito na bibliografia, que afirma haver frequentemente múltiplos tumores mamários de diferentes tipos histológicos (Allen *et al.*, 1986; Solano-Gallego & Masserdotti, 2016). Sorenmo defende que 70% das cadelas inteiras têm mais de um tumor na altura no diagnóstico (Sorenmo *et al.*, 2009). Contudo, não se pode associar este duplo diagnóstico ao estado fértil, por ser um dos parâmetros a que não foi possível ter acesso.

As lesões da glândula mamária podem ter populações celulares a coexistirem em lesões hiperplásicas, displásicas, inflamatórias e neoplásicas (Allison & Maddux, 2008), o que vai de encontro ao caso 27 da espécie canina (hiperplasia lobular secretora e ectasia ductal na mesma glândula mamária) e aos casos 36 e 40 da espécie felina (neoplasia benigna e mastite; mastite e ectasia ductal, respectivamente, a coexistirem na mesma glândula mamária).

Nas gatas, as lesões mais frequentes foram o carcinoma tubulopapilar (29%) e a HFA (24%), sendo que foi diagnosticada uma neoplasia maligna em 41% dos casos e uma lesão hiperplásica em 29% dos casos. A HFA é uma condição espontânea bastante comum na espécie felina (Peleteiro *et al.*, 2011), caracterizando-se pelo rápido crescimento do epitélio ductal e do estroma mamário (Wehrend *et al.*, 2001).

Segundo a bibliografia, o tumor maligno mais comum em gatas é o carcinoma simples (Misdorp, 2002), o que se refletiu neste estudo, visto que os únicos diagnósticos foram o carcinoma tubulopapilar e o carcinoma cribiforme, dois tipos de carcinomas simples. As duas neoplasias benignas felinas foram diagnosticadas como papiloma ductal. Este facto não vai de encontro ao defendido por Misdorp, que descreve o fibroadenoma como o tumor benigno mais frequente em gatas (Misdorp, 2002). O facto de terem sido diagnosticadas apenas duas neoplasias benignas pode ter influenciado este resultado.

A ectasia ductal e a HFA são consideradas as lesões não neoplásicas mais frequentes em gatas (Giménez *et al.*, 2010). Houve um diagnóstico de ectasia ductal, tal como de hiperplasia lobular, e dois de mastite. Apenas a HFA foi o diagnóstico não neoplásico mais diagnosticado.

A mastite é uma condição rara tanto em cadelas como em gatas (Peleteiro *et al.*, 2001), o que se verificou. A espécie canina não teve nenhum diagnóstico de lesão inflamatória e a felina somou apenas dois casos.

O cálculo da sensibilidade e da especificidade revelou valores baixos para a primeira e altos para a segunda, nas duas espécies. Estes resultados evidenciam que um

diagnóstico citológico benigno não permite excluir a existência de uma lesão maligna. Pelo contrário, um diagnóstico citológico maligno indica muito seguramente uma neoplasia maligna.

A bibliografia está de acordo, visto defender que a citologia mamária tende a subdiagnosticar as lesões malignas. Falsos negativos podem dever-se a uma amostra não representativa do tumor, pelo que fazer amostras de múltiplas áreas aumenta a probabilidade de aspirar células neoplásicas (Allison & Maddux, 2008). Considerando-se um dos critérios de malignidade mais importantes em tumores mamários (invasão dos tecidos adjacentes), é facilmente perceptível porque a citologia poderá não ser útil na definição do grau de malignidade (Peleteiro *et al.*, 2011). A bibliografia descreve também que o exame citológico de uma neoplasia maligna cujo material seja escasso se torna difícil pela ausência de formas citológicas anormais, dando a aparência de uma lesão benigna (Peleteiro, 1994).

Três estudos suportam os resultados da espécie canina, tendo tido também valores de sensibilidade inferiores aos da especificidade, embora com uma diferença menor entre eles (Zuccari *et al.*, 2001; Simon *et al.*, 2009; Sontas *et al.*, 2012). A sensibilidade reportada na literatura revelou-se bastante superior à deste estudo (39%), estando compreendida entre 73% e 96%. A especificidade deste estudo (100%) revelou-se semelhante à descrita, estando compreendida entre os 83% e os 100% (Zuccari *et al.*, 2001; Simon *et al.*, 2009; Sontas *et al.*, 2012). Basearam-se num número de animais relativamente próximo ao deste estudo.

Foi dada a denominação de “malignidade border-line” às lesões que não apresentavam critérios citológicos de malignidade suficientes. Isto, porque o exame citológico não deve emitir um diagnóstico maligno se não estiverem presentes características celulares inequívocas de malignidade. Em casos de dúvida deve-se optar por um diagnóstico mais conservativo, evitando-se a realização de falsos positivos (Peleteiro *et al.*, 2011).

Após a exclusão dos relatórios citológicos diagnósticos de malignidade border-line (26/45), os valores representativos da sensibilidade sofreram uma subida marcada, em ambas as espécies. A especificidade da espécie canina manteve-se igual e a da espécie felina sofreu uma ligeira descida.

O VPP indica a probabilidade de um diagnóstico positivo de malignidade indicar que o animal tem realmente uma lesão maligna. Ou seja, na espécie canina todos os casos (100%) em que a citologia classificou uma lesão como maligna, a histopatologia foi concordante. Na espécie felina foi apenas em metade (50%). Peleteiro defende haver alta correlação entre o diagnóstico citológico e histológico, apenas quando se pretende obter

identificação de uma lesão neoplásica (Peleteiro *et al.*, 2011), o que está de acordo com o elevado valor preditivo positivo deste estudo, no que toca à espécie canina.

O VPN, por sua vez, indica a probabilidade de um diagnóstico negativo de malignidade indicar que o animal tem uma lesão benigna. O VPN teve resultados menos satisfatórios, quando comparado ao VPP, nas cadelas, o que vai de encontro à bibliografia. Dois estudos também revelaram valores de VPP superiores aos do VPN em cadelas, 95% e 42% (Zuccari *et al.*, 2001) e 93,3% e 75%, respectivamente (Sangha *et al.*, 2017). Estes valores são relativamente próximos dos obtidos neste estudo (VPP 100% e VPN 68%). Estes dados permitem-nos afirmar que um diagnóstico citológico benigno não exclui uma lesão maligna.

Nas espécie felina, por outro lado, o VPN obteve valores mais altos do que o VPP, embora com uma diferença mínima (VPN 54% e 67% e VPP 50% nas duas situações). Isto pode ser consequência do baixo número de animais, que após a exclusão dos diagnósticos de malignidade border-line, ficou reduzido a cinco.

A acuidade diagnóstica entre os dois exames foi de 73% na espécie canina e de 53% na felina, tendo sofrido um ligeiro aumento para 86% e 60%, respetivamente, após exclusão dos diagnósticos de malignidade border-line. Uma das possíveis causas para a acuidade diagnóstica na raça canina não ter sido superior, é a diferente apresentação histológica nos nódulos mamários do mesmo animal, sendo aceitável supor que a área representada na citologia não corresponda à da histopatologia (Zuccari *et al.*, 2001; Solano-Gallego & Masserdotti, 2016). Outra razão aplicável às duas espécies é concordância cito-histopatológica no diagnóstico de lesões benignas ser reduzida, devido à escassez de material aspirado ou à presença de liquido nas lesões quísticas, que deforma as células (Peleteiro *et al.*, 2011).

Apesar da citologia ser considerada uma boa ferramenta no diagnóstico de lesões mamárias, pode revelar uma baixa acuidade diagnóstica (Sontas *et al.*, 2012) em consequência de uma história clínica incompleta, de uma colheita inadequada da amostra, da natureza pouco exfoliativa da lesão ou devido a não ser possível determinar a existência de invasão de tecidos adjacentes (Solano-Gallego & Masserdotti, 2016). A presença de células necrosadas e de inflamação, por resultarem em atipia celular, também afetam a acuidade do exame citológico (Zuccari *et al.*, 2001; Simon *et al.*, 2009).

Zuccari *et al.*, 2001, obteve uma acuidade diagnóstica canina, semelhante à deste estudo (75%). Sontas *et al.*, 2012, por sua vez, obteve uma acuidade de 63,3%.

Quanto à concordância entre a classificação cito-histológica no diagnóstico de

tumores mamários malignos e benignos caninos em complexo/misto, a citologia permitiu identificar 2/4 (50%) dos tumores complexos malignos, 7/10 (70%) dos tumores complexos benignos e 2/3 (67%) dos tumores mistos benignos.

A concordância revelou-se moderada, não tendo atingido valores ainda mais altos, provavelmente, em consequência da componente mioepitelial e mesenquimatosa-essenciais para a identificação das neoplasias complexas e mistas, respectivamente- não terem sido observadas em todos os casos, ou estarem também presentes noutra tipo de lesões.

A presença de células fusiformes individualizadas ou em grupo de origem mioepitelial é comum nos tumores complexos (Solano-Gallego & Masserdotti, 2016), mas podem também estar presentes noutros tipos de lesões. Sontas *et al.*, 2012 descreve no seu estudo que não teve sucesso na diferenciação entre tumores complexos e mistos, por terem sido observadas células fusiformes em ambos.

## 5. Conclusão

O aumento do volume mamário não associado à lactação pode indicar a presença de lesão. As lesões da glândula mamária apresentam desafios especiais devido à diversidade de tipos celulares que podem estar envolvidos (Allison & Maddux, 2008).

A necessidade de se obter um diagnóstico preliminar rápido, minimamente invasivo e económico, sem, no entanto, interferir na qualidade do resultado, torna inquestionável o valor do exame citológico (Solano-Gallego & Masserdotti, 2016). Contudo, o seu sucesso depende das diversas etapas da técnica (desde a obtenção das amostras até ao exame microscópico do material aspirado), sendo que as dificuldades impostas a um ou mais passos da técnica, podem afetar os resultados obtidos (Peleteiro *et al.*, 2011). Uma grande limitação da citologia é a dificuldade de se obter uma amostra satisfatória e adequadamente representativa do principal processo patológico (Solano-Gallego & Masserdotti, 2016).

Já o exame histopatológico permite avaliar outros critérios decisivos para o diagnóstico final e prognóstico, como a presença de necrose tumoral, a arquitectura tecidual, o grau de diferenciação e pleomorfismo celular e o índice mitótico, importantes para a avaliação do grau de malignidade tumoral (Cassali, 2009). Apesar de ter havido uma acuidade satisfatória, apenas a histopatologia tem capacidade para emitir um diagnóstico de alta precisão (Peleteiro *et al.*, 2011).

Neste estudo, integrando os resultados “border-line” como benignos, a citologia revelou ter uma baixa sensibilidade e elevada especificidade no diagnóstico de neoplasias mamárias. Estes dados permitem concluir que um diagnóstico benigno em citologia não exclui a presença de uma lesão maligna. Esta afirmação é corroborada pelo VPN relativamente reduzido em ambas as espécies. Assim, sempre que temos um diagnóstico benigno em citologia deve-se realizar outros exames complementares para exclusão de uma neoplasia eventualmente não identificada na citologia. Por outro lado, tanto a especificidade como o VPP são elevados, concluindo-se que uma lesão mamária com diagnóstico citológico maligno tem elevada probabilidade de também o ser na histopatologia. Isto salienta o elevado valor do exame citológico na identificação de lesões malignas, com apenas um falso positivo na espécie felina.

Este estudo apesar de se basear num número muito restrito de casos, revela também que a citologia parece ser útil na discriminação do tipo histológico da neoplasia, em complexo/misto, mas a análise histopatológica da lesão será sempre necessária.

Uma limitação deste estudo foi o facto das folhas de requisição não terem sido preenchidas na sua totalidade, o que facilita o trabalho do patologista e lhe permite tecer comentários mais úteis aos clínicos. Uma relação de proximidade entre clínico-patologista traduz-se apenas em vantagens para ambos.

## 6. Referências bibliográficas

- Alenza, M.D., Pena, L., Castillo, N.D., & Nieto, A.I. (2000). Fatores que influenciam a incidência e o prognóstico de tumores mamários caninos. *Journal of Small Animal Practice*, 41(7),287-291.
- Alleman, A. R. (2003). Endocrine System. In: R. E. Raskin & D. J. Meyer (Eds), *Atlas of Canine and Feline Cytology (4ª Ed., pp 430-452)*. Philadelphia: WB Saunders.
- Allen, S.W., Prasse, K.W., & Mahaffey, E.A. (1986). Cytologic differentiation of benign from malignant canine mammary tumors. *Veterinary Pathology Online*, 23(6),649-655.
- Allison, R. W. & Maddux, J. M. (2008). Subcutaneous Glandular Tissue: Mammary, Salivary, Thyroid, and Parathyroid. In: R. L. Cowell, R. D. Tyler, J. H. Meinkoth & D. B. DeNicola (Eds.), *Diagnostic cytology and hematology of the dog and cat (3ª Ed., pp. 112-119)*. St Louis, Missouri: Mosby Elsevier.
- Andrade, F. H., Figueira, F. C., Bersano, P. R., Bissacot, D. Z., & Rocha, N. S. (2010). Malignant mammary tumor in female dogs: environmental contaminants. *Diagnostic pathology*, 5(1),45.
- Arditi, J. D., Venihaki, M., Karalis, K. P., & Chrousos, G. P. (2007). Antiproliferative effect of adiponectin on MCF7 breast cancer cells: a potential hormonal link between obesity and cancer. *Hormone and Metabolic Research*, 39(01),9-13.
- Argyle, D. J., Brearley, M. J., & Turek, M. M. (2008). Canine and Feline Mammary Tumors. In: D. J. Argyle., M. M. Turek & V. MacDonald's (Eds.), *Decision Making in Small Animal Oncology (3ª Ed., pp. 327-337)*. Iowa, USA: Willey-Blackwell.
- Banks, W.J. (1993). Tegumentary system. In: W.J. Banks (Ed.), *Applied veterinary histology (3ª Ed., pp. 306-311)*. U.S.A: Mosby.
- Beauvais, W., Cardwell, J. M., & Brodbelt, D. C. (2012). The effect of neutering on the risk of mammary tumours in dogs –a systematic review. *Journal of Small Animal Practice*, 53(6),314-322.
- Bergman, P. J. (2007). Mammary gland tumors. In: L. A. V. Conference (Ed.), *The Latin*

American Veterinary Conference, Lima, Perú, 2007. Lima, Perú: LAVT.

Bernstein, L. & Ross, R. K. (1992). Endogenous hormones and breast cancer risk. *Epidemiological Reviews*, 15(1),48-65.

Bragulla, H., Budras, K. D., Mulling, C., Reese, S., & König, H. E. (2006). Tegumento comum. In: H. E. König & H. Liebich (Eds.), *Anatomia dos animais domésticos- texto e atlas colorido* (4ª Ed., p. 338). Porto Alegre: Artmed.

Brodey, R. S. (1970). Canine and feline neoplasia. *Advances in veterinary science and comparative medicine*, 14, 309-354.

Brunetti, B., Sarli, G., Preziosi, R., Momari, I., & Benazzi, C. (2005). E-cadherin and  $\beta$ -catenin reduction influence invasion but not proliferation and survival in canine malignant mammary tumors. *Veterinary Pathology*, 42(6),781-787.

Burrai, G. P., Mohammed, S. I., Miller, M. A., Marras, V., Pirino, S., Addis, M. F., & Antuofermo, E. (2010). Spontaneous feline mammary intraepithelial lesions as a model for human estrogen receptor-and progesterone receptor-negative breast lesions. *BMC cancer*, 10(1),156.

Cassali, G. D., Bertagnolli, A. C., Lavallo, G. E., Tavares, W. L. F., Ferreira, E., Silva, A. E., et al. (2009). *Perspectives for diagnosis, prognosis and treatment of mammary neoplasms in dogs*. Comunicação apresentada no Proceedings of the 34th World Small Animal Veterinary Congress, São Paulo, Brasil.

Castagnaro, M., De Maria, R., Bozzetta, E., Ru, G., Casalone, C., Biolatti, B., & Caramelli, M. (1998). Ki-7 index as indicator of the post-surgical prognosis infeline mammary carcinomas. *Research in veterinary science*, 65(3),223-226.

Cavalcanti, M. F. & Cassali, G. D. (2006). Factores prognósticos no diagnóstico clínico e histopatológico dos tumores de mama em cadelas – revisão. *Revista clínica Veterinária*, 61,56- 63.

Chang, C. C., Tsai, M. H., Liao, J. W., Chan, J. P. W., Wong, M. L., & Chang, S. C. (2009). Evaluation of hormone receptor expression for use in predicting survival of female dogs with

malignant mammary gland tumors. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 235(4),391-396.

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

Cleary, M.P., Grossmann, M.E., & Ray, A. (2010). Effect of obesity on breast cancer development. *Vet Pathol*, 47(2),202-213.

Cullen, J. M., Page, R., & Misdorp, W. (2002). An overview of cancer pathogenesis, diagnosis, and management. In: D. J. Meuten (Ed.), *Tumors in domestic animal* (4ª Ed., pp. 30- 44). Iowa: Blackwell.

Da Silva, A.E., Serakides, R., & Cassali, G.D. (2004). Carcinogenese hormonal e neoplasias hormono-dependentes. *Ciência Rural*, 34(2),625-633.

De Los Monteros, A. E., Rodríguez, A. F., Thomas, P. H., & Guisado, R. (2004). Piel y anejos cutáneos: Glándula mamaria. In: G. Ortiz (Ed.), *Tratado de Histología Veterinária* (2ª Ed., pp. 413-415). Barcelona: Masson S. A.

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.

Dieudonne, M. N., Bussiere, M., Dos Santos, E., Leneveu, M. C., Giudicelli, Y., & Pecquery, R. (2006). Adiponectin mediates antiproliferative and apoptotic responses in human MCF7 breast cancer cells. *Biochemical and biophysical research communications*, 345(1),271-279.

Dosher, K.L. (2009). Mastitis. In: D.C. Silverstein & K. Hopper (Eds.), *Small animal critical care medicine*. (2ª Ed., pp. 619-621). St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders.

Figueira, K. D., da Costa Reis, P. F. C., de Macêdo, L. B., de Medeiros Oliveira, I. V. P., Pimentel, M. M. L., & Júnior, A. R. (2015). Caracterização clínica e terapêutica de lesões mamárias não neoplásicas em fêmeas da espécie felina. *Acta Veterinária Brasileira*, 9(1),98-107.

Fonseca, C.S & Daleck, C.R. (2000). Neoplasias mamárias em cadelas: influência hormonal

e efeitos da ovariectomia como terapia adjuvante; *Ciência Rural*, 30(4),731-735.

Garofalo, C., Koda, M., Cascio, S., Sulkowska, M., Kanczuga-Koda, L., Golaszewska, J., Surmacz, E., *et al.* (2006). Increased expression of leptin and the leptin receptor as a marker of breast cancer progression: possible role of obesity-related stimuli. *Clinical Cancer Research*, 12(5),1447-1453.

Giménez, F., Hecht, S., Craig, L. E., & Legendre, A. M. (2010). Early detection, aggressive therapy optimizing the management of feline mammary masses. *Journal of feline medicine and surgery*, 12(3),214-224.

Gentschev, I., Stritzker, J., Hofmann, E., Weibel, S., Yu, Y. A., Chen, N., Zhang, Q., *et al.* (2009) Use of an oncolytic vaccinia virus for the treatment of canine breast cancer in nude mice: preclinical development of a therapeutic agent. *Cancer Gene Therapy*.16(4),320-328.

Goldschmidt, M., Pena, L., Rasotto, R., & Zappulli, V. (2011). Classification and grading of canine mammary tumors. *Veterinary Pathology Online*, 48(1),117-131.

Hayden, D. W., Barnes, D. M., & Johnson, K. H. (1989). Morphologic Changes in the Mammary Gland of Megestrol Acetate-treated and Untreated Cats: A Retrospective Study. *Vet. Pathol*, 26,104-113.

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

Hermo, G. A., Torres, P., Ripoll, G. V., Scursioni, 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. *The Veterinary Journal*, 178(1),103-108.

Ito, T., Kadosawa, T., Mochizuki, M., Matsunaga, S., Nishimura, R., & Sasaki, N. (1996). Prognosis of malignant mammary tumor in 53 cats. *J Vet Med Sci*, 58(8).

Itoh, T., Uchida, K., Ishikawa, K., Kushima, K., Kushima, E., Tamada, H., *et al.* (2005). Clinicopathological survey of 101 canine mammary gland tumors: Differences between small-breed dogs and others. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 67(3),345-347.

Junqueira, L.C. & Carneiro, J. (2013). Aparelho reprodutor feminino. In: L.C. Junqueira & J. Carneiro (Eds.), *Histologia básica* (12ª Ed., pp 449-455). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

Jutkowitz, L.A. (2005). Reproductive emergencies. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 35(2), 397-420.

Karayannopoulou, M., Polizopoulou, Z. S., Koutinas, A. F., Fytianou, A., Roubies, N., Kaldrymidou, E., & Koutinas, C. K. (2006). Serum alkaline phosphatase isoenzyme activities in canine malignant mammary neoplasms with and without osseous transformation. *Veterinary Clinical Pathology*, 35(3),287-290.

Knudsen, K. A. & Wheelock, M. J. (2005). Cadherins and the mammary gland. *Journal of Cellular Biochemistry*, 95,488-496.

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

Kustritz, M. V. R. (2011). *Clinical canine and feline reproduction: evidence-based answers*. John Wiley & Sons.

Leeuwen, I. S. L., Garderen, E. V., 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. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 75(4),219-228.

Liptak, J. (2008). American College of Veterinary Surgeons. In: *Mammary tumors in cats and dogs*. Acedido a 5 de Junho de 2017 e disponível em: <https://www.acvs.org/small-animal/mammary-tumors>.

Lorimier, L. P. (2007). The histopathology report: how to read it and when to ask for more. In: N. A. V. Conference (Ed.), *North American Veterinary Conference: Small Animal and Exotics Section, Orlando, Florida, USA, 2007*. Orlando, Florida, USA: North American Veterinary Conference.

Magalhães, A.M., Ramadinha, R.R., Barros, C.S.L., & Peixoto P.V. (2001). Estudo comparativo entre citopatologia e histopatologia no diagnóstico de neoplasias caninas.

*Pesquisa Veterinária Brasileira*, 21(1),23-32.

Mailot, J. P., Lagneau, F., Parodi, A. L., & André, F. (1980). Particularités des tumeurs mammaires de la chatte. *Point Vétérin*, 11, 107-108.

Marconato, L., Romanelli, G., Stefanello, D., Giacoboni, C., Bonfanti, U., Bettini, G., Finotello, R., *et al.* (2009). Prognostic factors for 43 dogs with mammary inflammatory carcinoma: 43 cases (2003-2008). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 235(8),967-972.

Masserdotti, C. (2006). Architectural patterns in cytology: correlation with histology. *Veterinary Clinical Pathology*, 35(4),388-396.

Matos, A. J. F., Lopes, C., Santos, M., & Rutteman, G. R. (2006). E-cadherin expression in canine malignant mammary tumours: relationship to other clinico-pathological variables. *Journal of Comparative Pathology*, 134(2),182-189.

McNeil, C. J, Sorenmo, K.U, Shofer, F.S, Gibeon, L, Durham, A.C, Barber, J.L., *et al.* (2009). Evaluation of adjuvant doxorubicin-based chemotherapy for the treatment of feline mammary carcinoma. *J Vet Intern Med*, 23(1),123-129.

Meinkoth, J. H., Cowell, R. L., & Tyler, R. D. (2008). Cell Types and Criteria of Malignancy. In: R. L. Cowell, R. D. Tyler, J. H. Meinkoth & D. B. DeNicola (Eds.), *Diagnostic cytology and hematology of the dog and cat* (3<sup>a</sup> Ed., pp. 20-46). St Louis, Missouri: Mosby Elsevier.

Millanta, F., Lazzeri, G., Mazzei, M., & Vannozzi, I. Poli A. (2002). MIB-1 labeling index in feline dysplastic and neoplastic mammary lesions and its relationship with postsurgical prognosis. *Vet Pathol*, 39(1),120-126.

Mills, S. W., Musil, K. M., Davies, J. L., Hendrick, S., Duncan, C., Jackson, M. L., & Simko, E. (2015). Prognostic value of histologic grading for feline mammary carcinoma: a retrospective survival analysis. *Veterinary pathology*, 52(2),238-249.

Misdorp, W., Else, R. W., Hellmén, E., Lipscomb, T. P. (1999). *Histological Classification of Mammary Tumors of the Dog and the Cat*. (2<sup>a</sup> Ed, pp. 11-27). Washington: Armed Forces Institute of Pathology.

Misdorp, W. (2002). Tumors of the Mammary Gland. In: D. J. Meuten (Ed.), *Tumors in Domestic Animals* (4<sup>a</sup> Ed., pp. 575-607). Iowa: Blackwell.

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.

Morris, J. (2013). Mammary tumours in the cat: size matters, so early intervention saves lives. *Journal of feline medicine and surgery*, 15(5),391-400.

Morris, J. & Dobson, J. (2001). Mammary gland. In: J. Morris & J. Dobson (Eds), *Small Animal Oncology* (3<sup>a</sup> Ed., pp. 184-192). Iowa State: University Press.

Ogilvie, G. K. & Moore, A. S. (2006). Mammary neoplasia. In: G. K. Ogilvie & A. S. Moore (Eds.), *Managing The Canine Cancer Patient: A Practical Guide To Compassionate Care* (4<sup>a</sup> Ed., pp. 537-548). USA: Veterinary learning systems.

Overley, B., Shofer, F. S., Goldschmidt, M. H., Sherer, D., & Sorenmo, K. U. (2005). Association between ovariectomy and feline mammary carcinoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19(4),560-563.

Owen, L.: *Classification of tumours in domestic animals*, Geneva, World health organization.

Patsikas, M.N., Karayannopoulou, M., Kaldrymidoy, E., Papazoglou, L.G., Papadopoulou, P.L., Tzegas, S.I., *et al.* (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*, 89(509),5-29.

Peleteiro, M.C., Niza, M., Ferreira, L., Carreira, M., Correia, J., Carvalho, T., Pissarra, H., & Figueiredo, R. (2009). The value of cytology in the diagnosis of mammary tumors in dog and cat. *Journal of cytopathology*, 20,156.

Peleteiro, M. C., Marcos, R., Santos, M., Correia, J., Pissarra, H., & Carvalho, T. (2011). Glândula mamária. In: M. C. Peleteiro & T. Carvalho (Eds.), *Atlas de Citologia Veterinária* (1<sup>a</sup>

Ed., pp. 215–231). Lisboa: Lidel.

Pereira, C. T., Rahal, S. C., Carvalho Balieiro, J. C., & Ribeiro, A. A. C. M. (2003). Lymphatic drainage on healthy and neoplastic mammary glands in female dogs: can it really be altered? *Anatomia, Histologia e Embryologia*, 32, 288-290.

Pereira, P. D., Carvalheira, J., & Gärtner, F. (2004). Cell proliferation in feline normal, hyperplastic and neoplastic mammary tissue - an immunohistochemical study. *The Veterinary Journal*, 168(2), 180-185.

Queiroga, F. & Lopes, C. (2002). Tumores mamários caninos, pesquisa de novos factores de prognóstico. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*, 97(543), 119-127.

Queiroga, F. L., Pérez-Alenza, M. D., Silvan, G., Pena, L., Lopes, C.S., & Illera, J.C. (2008). Crosstalk between GH/IGF-1 axis and steroid hormones (progesterone, 17beta-estradiol) in canine mammary tumours. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 110(1), 76-82.

Queiroga, F. L., Pérez-Alenza, D., Silvan, G., Peña, L., Lopes, C. S., & Illera, J. C. (2010). Serum and intratumoural GH and IGF-1 concentrations: prognostic factors in the outcome of canine mammary cancer. *Pesquisa em ciência veterinária*, 89(3), 396-403.

Raskin, R. E. (2003). General categories of cytologic interpretation. In: R. E. & D. J. Meyer (Eds), *Atlas of canine and feline cytology* (4<sup>a</sup> ed., pp. 19-33). Philadelphia: WB Saunders.

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

Reis, A. L., Carvalheira, J., Schmitt, F. C., & Gaanrtner, F. (2003). Immunohistochemical study of the expression of E-cadherin in canine mammary tumours. *Veterinary Record*, 152(20), 621-624.

Rosenberg, S. A., Yang, J. G., & Restifo, N. P. (2004). Cancer Immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nature Medicine*, 10(9), 909-915.

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<sup>a</sup> ed., pp. 234-242). Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.

Sangha, S., Singh, A., Sood, N. K., & Gupta, K. (2017). Specificity and sensitivity of cytological techniques for rapid diagnosis of neoplastic and non-neoplastic lesions of canine mammary gland. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*, 4(1),13-22.

Schlafer, D. H. & Foster, R. A. (2016). Female Genital System. In: M. G. Maxie (Ed.), *Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals* (6<sup>a</sup> Ed., pp. 451- 464). St Louis, Missouri: Elsevier.

Seixas, F., Palmeira, C., Pires, M. A., Bento, M. J., & Lopes, C. (2011). Grade is an independent prognostic factor for feline mammary carcinomas: a clinicopathological and survival analysis. *The Veterinary Journal*, 187(1),65-71.

Sfacteria, A., Mazzullo, G., Bertani, C., Calabro, P., Vico, G. D., & Macri, B. (2005). Erythropoietin receptor expression in canine mammary tumor: an immunohistochemical study. *Veterinary pathology*, 42(6),837-840.

Silva, A. E. D., Serakides, R., & Cassali, G. D. (2004). Hormonal carcinogenesis and hormone dependents neoplasm. *Ciência Rural*, 34(2),625-633.

Simon, D., Schoenroc, D., Nolte, I., Baumgartner, W., Barron, R., & Mischke, R. (2009). Cytologic examination of fine-needle aspirates from mammary gland tumors in the dog: diagnostic accuracy with comparison to histopathology and association with postoperative outcome. *Veterinary Clinical Pathology*, 38,521-528.

Smith-Carr, S. (2005). Gynecologic emergencies. In: S.J. Ettinger & E.C. Feldman (Eds.), *Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and cat*. (6<sup>a</sup> Ed., pp. 450-452). St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders.

Solano-Gallego, L. (2010). Reproductive system. In: L. Solano-Gallego (Ed.), *Atlas of canine and feline cytology* (2<sup>a</sup> Ed., pp. 274- 308). USA: Saunders.

Solano-Gallego, L. & Masserdotti, C. (2016). Reproductive System. In: R. E. Raskin & D. J. Meyer (Eds.), *Canine and Feline Cytology: A color atlas and interpretation guide* (3<sup>a</sup> Ed., pp. 313- 321). St Louis, Missouri: Elsevier.

Sontas, B. H., Yüzbaşıoğlu Öztürk, G., Toydemir, T. F. S., Arun, S. S., & Ekici, H. (2012). Fine- Needle Aspiration Biopsy of Canine Mammary Gland Tumours: A Comparison Between Cytology and Histopathology. *Reproduction in domestic animals*, 47(1),125-130.

Sorenmo, K. (2003). Canine mammary gland tumors. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 33(3),573-596.

Sorenmo, K. U., Kristiansen, V. M., Cofone, M. A., Shofer, F. S., Breen, A. M., Langeland, M., *et al.* (2009). Canine mammary gland tumors; a histological continuum from benign to malignant; clinical and histopathological. *Veterinary and Comparative Oncology*, 7(3),162-172.

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

Sorenmo, K. U., Worley, D. R., & Goldschmidt, M. H. (2013). Tumors of the Mammary Gland. In: S. J. Withrow, D. M. Vail & R. L. Page (Eds.), *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology* (5<sup>a</sup> Ed., pp. 538- 552). St Louis, Missouri: Elsevier.

Thuróczy, J., Reisvaag, G. J. K., Perge, E., Tibold, A., Szilágyi, J., & Balogh, L. (2007). Immunohistochemical detection of progesterone and cellular proliferation in canine mammary tumours. *Journal of comparative pathology*, 137(2),122-129.

Tuohy, J. L., Milgram, J., Worley, D. R., & Dernell, W. S. (2009). A review of sentinel lymph node evaluation and the need for its incorporation into veterinary oncology. *Veterinary and comparative oncology*, 7(2), 81-91.

Wehrend, A., Hospes, R. & Gruber, A. D. (2001). Treatment of feline mammary fibroadenomatous hyperplasia with a progesterone-antagonist. *Veterinary Record*, 148(11),346-347.

Weigelt, B., Peterse, J. L., & Van't Veer, L. J. (2005). Breast cancer metastasis: Markers and modelis. *Nature Cancer Reviews*, 5(8),591-602.

Weijer, K., & Hart, A. A. M. (1983). Prognostic factors in feline mammary carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*, 70(4), 709-716.

Vascellari, M., Baioni, E., Ru, G., Carminato, A., & Mutinelli, F. (2009). Animal tumour registry of two provinces in northern Italy: incidence of spontaneous tumours in dogs and cats. *BMC Veterinary Research*, 5(1),39.

Viste, J. R., Myers, S. L., Singh, B., & Simko, E. (2002). Feline mammary adenocarcinoma: Tumor size as a prognostic indicator. *The Canadian Veterinary Journal*, 43(1),33-37.

Zappulli, V., De Zan, G., Cardazzo, B., Bargelloni, L., & Castagnaro, M. (2005). Feline mammary tumours in comparative oncology. *Journal of dairy research*, 72(1),98-106.

Zappulli, V., Rasotto, R., Caliarì, D., Mainenti, M., Peña, L., Goldschmidt, MH., & Kiupel, M. (2015). Prognostic evaluation of feline mammary carcinomas: a review of the literature. *Vet Pathol*, 52(1),46-60.

Zatloukal, J., Lorenzova, J., Tichý, F., Nečas, A., Kecova, H., & Kohout, P. (2005). Breed and age as risk factors for canine mammary tumours. *Acta Veterinaria Brno*, 74(1), 103-109.

Zuccari, D. A. P. C., Santana, A. E., Cury, P. M., & Cordeiro, J. A. (2004). Immunocytochemical study of Ki- 67 as a prognostic marker in canine mammary neoplasia. *Veterinary clinical pathology*, 33(1),23-28.

Zuccari, D. A. P. C., Santana, A. E., & Rocha, N. S. (2001). Fine needle aspiration cytologic and histologic correlation in canine mammary tumors. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, 38(1),38-41.

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

## 7. Anexos

### 7.1. Folha de cálculo Microsoft Office Excel- base de dados dividida por espécie

#### 7.1.1. Cadelas

A	B	C	D	E	F	G	H
		<b>Diagnóstico citológico</b>	<b>Erro</b>	<b>Idade</b>	<b>Raça</b>	<b>Grau</b>	
1	Lesão epitelial quística mamária de malignidade border-line	Diagnóstico histopatológico	FN 15A	Cão da terra novo	maligno		
2	Neoplasia mamária de malignidade border-line, com componente mioepitelial (t.complexo), mesenquimatosa (t.misto) ou fibroadenoma	Carcinoma complexo	FN 10A	Epagneul breton	benigno		
3	Neoplasia mamária de malignidade border-line, com provável componente mioepitelial (t.complexo), mesenquimatosa (t.misto) ou fibroadenoma	Carcinoma complexo	FN 19A	SRD	benigno		
4	Neoplasia mamária de malignidade border-line, com componente mioepitelial (t.complexo), mesenquimatosa (t.misto) ou fibroadenoma	Carcinoma complexo	FN 17A	SRD	maligno		
5	Lesão epitelial quística de malignidade border-line	Hiperplasia lobular secretora	FN 14A	SRD	hiperplasia		
6	Neoplasia mamária quística de malignidade border-line, com provável componente mioepitelial (t.complexo) ou mesmo mesenquimatosa (t.misto)	Adenoma complexo	FN 15A	M. dos pirineus	benigno		
7	Lesão epitelial quística mamária, citologicamente benigna	Adenocarcinoma tubular complexo	FN 13A	Dálmata	maligno		
8	Neoplasia epitelial, citologicamente maligna	Carcinoma tubulopapilar	VP 12A	SRD	maligno		
9	Neoplasia mamária de malignidade border-line, com provável componente mioepitelial (t.complexo), ou mesenquimatosa (t.misto), ou fibroadenoma papilar	Adenocarcinoma papilar	FN 14A	SRD	maligno		
10	Neoplasia mamária quística de malignidade border-line, com provável componente mioepitelial (t.complexo) ou mesmo mesenquimatosa (t.misto)	Adenoma complexo	FN 8A	SRD	benigno		
11	neoplasia epitelial mamária de malignidade border-line	Adenoma complexo	FN 8A	Caniche	benigno		
12	Neoplasia mamária de malignidade border-line, com provável componente mioepitelial (t.complexo), ou mesenquimatosa (t.misto) ou fibroadenoma	Adenoma complexo	FN 11A	SRD	benigno		
13	Neoplasia epitelial maligna, com provável componente mioepitelial (tumor complexo) ou mesenquimatosa (tumor misto)	Adenocarcinoma tubular complexo	VP 10A	Cocker	maligno		
14	Neoplasia epitelial mamária de malignidade border-line	Adenocarcinoma sólido	FN 10A	Labrador retriever	maligno		
15	Neoplasia epitelial citologicamente maligna (adenocarcinoma mamário)	Adenocarcinoma sólido	VP 15A	SRD	maligno		
16	Neoplasia mamária de malignidade border-line, com possível componente mioepitelial (t.complexo) ou mesenquimatosa (t.misto) ou fibroadenoma	Tumor misto benigno	FN 6A	Cocker spaniel	benigno		
17	Neoplasia mamária citologicamente maligna, com provável componente mioepitelial (tumor complexo), ou misto	Adenocarcinoma tubular	VP 11A	SRD	maligno		
18	Neoplasia epitelial de malignidade border-line, possivelmente das glândulas apócrinas ou de origem glândular mamária	Adenoma complexo	FN 16A	SRD	benigno		
19	Neoplasia epitelial mamária, citologicamente maligna	Adenocarcinoma sólido	VP 9A	SRD	maligno		
20	Lesão epitelial quística mamária, citologicamente benigna	Hiperplasia lobular secretora	FN 6A	Jack russel	hiperplasia		
21	Lesão epitelial quística mamária, citologicamente benigna	Ectasia ductal	FN 13A	Pug	benigno		
22	Lesão epitelial quística mamária, citologicamente benigna	Carcinoma sólido	FN 13A	SRD	benigno		
23	Neoplasia mamária citologicamente benigna, com provável componente mioepitelial (tumor complexo), ou fibroadenoma	Adenoma complexo	FN 9A	Golden retriever	benigno		
24	Lesão epitelial quística mamária, citologicamente benigna	Tumor misto benigno	FN 12A	Pastor alemão	benigno		
25	Lesão epitelial quística mamária de malignidade border-line	Carcinoma escamoso	FN 8A	Labrador retriever	maligno		
26	neoplasia mamária citologicamente benigna com provável componente mioepitelial (tumor complexo) ou mesenquimatosa (t. misto), ou fibroadenoma	Adenoma complexo	FN SE	Caniche	benigno		
27	Neoplasia epitelial mamária citologicamente benigna	H. lobular secretora e ect. ductal	FN 9A	Pinscher	hiperplasia/benigno		
28	Neoplasia mamária de malignidade border-line, com provável componente mioepitelial (tumor complexo) ou mesenquimatosa (t. misto) ou fibroadenoma	Adenoma complexo	FN 3A	Labrador retriever	benigno		
29	Lesão epitelial quística mamária, citologicamente benigna	Adenoma complexo	FN 7A	Teckel	benigno		
30	Neoplasia epitelial mamária de malignidade border-line (M4 e M5)	M4- carcinoma M5- carcinoma sólido	FN 12A	Cocker spaniel	maligno		

## 7.1.2. Gatas

A		B		C		D	E	F	G	H
1	Diagnóstico citológico		Diagnóstico histopatológico	Erro	Idade	Raça		Grau		
2	Neoplasia glandular mamária de malignidade border-line		Hiperplasia fibroadenomatosa da glândula mamária	VN	8A	EC		hiperplasia		
3	Neoplasia epitelial com características citológicas de malignidade (carcinoma / adenocarcinoma)		Carcinoma cribriforme	VP	11A	EC		maligno		
4	Neoplasia epitelial mamária, de malignidade border-line, com provável componente mesenquimatoso (tumor misto) ou mioepitelial		Hiperplasia fibroadenomatosa da glândula mamária	VN	7A	BosquesN		hiperplasia		
5	Lesão epitelial quística mamária de malignidade border-line		Carcinoma tubulopapilar	FN	10A	EC		maligno		
6	lesão epitelial quística mamária citologicamente benigna		Carcinoma tubulopapilar	FN	9A	Siamês		maligno		
7	Lesão epitelial quística mamária citologicamente de malignidade border-line		Papiloma ductal e mastite crônica	VN	17A	EC		benigno/inflamação		
8	Neoplasia mamária de malignidade border-line, com componente inflamatória		Carcinoma tubulopapilar	FN	4A	EC		maligno		
9	Neoplasia epitelial mamária de malignidade border-line		Carcinoma tubulopapilar	FN	16A	Persa		maligno		
10	Neoplasia epitelial mamária, citologicamente benigna		Hiperplasia fibroadenomatosa da glândula mamária	VN	12A	EC		hiperplasia		
11	Lesão epitelial quística mamária de malignidade border-line		Ectasias ductais e mastite crônica	VN	4A	EC		hiperplasia/inflamação		
12	Lesão epitelial quística mamária de malignidade border-line		Carcinoma tubulopapilar	FN	11A	EC		maligno		
13	Lesão quística mamária citologicamente benigna		Hiperplasia fibroadenomatosa da glândula mamária	VN	2A	EC		hiperplasia		
14	Neoplasia epitelial de malignidade border-line, com possível componente mioepitelial (complexo) ou mesenquimatoso (misto)		Carcinoma cribriforme	FN	13A	EC		maligno		
15	Neoplasia epitelial mamária de malignidade border-line, com provável componente mioepitelial (t. complexo) ou mesenquimatoso		Papiloma ductal	VN	SE	SE		benigno		
16	Neoplasia epitelial mamária maligna		Hiperplasia lobular da glândula mamária	FP	6A	Persa		benigno		