

MARIA DA ASSUNÇÃO ASSIS TEIXEIRA NEIVA CORREIA

**Avaliação dos Recetores de Estrogénio e de
Progesterona em lesões benignas mamárias de
gatas e a sua correlação com parâmetros clínico-
patológicos**

Orientador: Professora Maria João da Costa Soares da Silva

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

Lisboa

2021

MARIA DA ASSUNÇÃO ASSIS TEIXEIRA NEIVA CORREIA

**Avaliação dos Recetores de Estrogénio e
Progesterona em lesões benignas mamárias de gatas
e a sua correlação com parâmetros clínico-
patológicos**

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 de Fevereiro de 2022, com o despacho reitoral no22/2022 , com a seguinte composição do júri:

Presidente: Prof.a Doutora Margarida Alves, por delegação da Prof.a Doutora Laurentina Pedroso;

Arguente: Prof.a Doutora Mariana Batista;

Orientador: Profa. Doutora Maria João Soares.

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

Lisboa

2021

Agradecimentos

À Professora Maria João Soares, por ter sido uma orientadora muito presente em todo o processo, pela preocupação constante e pelas palavras de apoio e motivação. Agradeço também a liberdade e autonomia que me concedeu em todas as fases deste trabalho.

Ao Hospital VetOeiras por me conceder a oportunidade de fazer parte da equipa e aos médicos veterinários, enfermeiros e auxiliares, em especial ao Dr. Luís Chambel, Dr. Rui Almeida, Dra. Tânia Dias, Dr. Luís Belo, Enfermeiro Gonçalo Babau, Enfermeira Ana Pereira e Joana Prates. Obrigada a todos por terem contribuído para o meu crescimento e me motivarem, tanto a nível profissional como pessoal.

Ao Professor Doutor Fernando Ferreira, da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa, por ter autorizado a utilização dos dados para a realização do trabalho, ao Professor Doutor Jorge Correia por ter realizado os diagnósticos histopatológicos e ter ajudado na aquisição das fotografias.

Queria agradecer aos grandes amigos que tive a sorte de fazer na faculdade, em especial, à Mariana, Joana, Marta, Inês, João Luís, Jorge e João, pelos grandes momentos que passámos juntos ao longo destes anos de estudante que vão, certamente, deixar muitas saudades.

Por último, quero agradecer à minha família e, em especial, às minhas irmãs e aos meus pais pela força e apoio que me deram em todas as fases do meu percurso académico e, acima de tudo, pelos valores que sempre me transmitiram que são a base do que sou como pessoa.

Resumo

A influência das hormonas nas neoplasias mamárias justificou a avaliação da expressão dos recetores hormonais através da caracterização da expressão genética, bem como da imunohistoquímica. O presente estudo teve como objetivo, tanto a caracterização de uma população felina em relação às lesões benignas neoplásicas e não neoplásicas, como realizar a correlação entre a presença de recetores de estrogénio (RE) e recetores de progesterona (RP) com diferentes parâmetros clínicos e histopatológicos, e comparar os resultados obtidos com a literatura existente.

Incluíram-se 28 fêmeas no estudo, foram avaliadas e registadas 8 características clinicopatológicas e 4 características histopatológicas. Concluiu-se que, animais mais jovens, têm tendência para apresentar maior expressão dos RE e RP nos seus tumores e que, tumores de maiores dimensões, estão associados a animais com diminuição da expressão de RP. Foi possível concluir ainda que o animal estar esterilizado e ter lesão displásica, tem uma grande influência positiva na sobre expressão de recetores de progesterona, e que, a existência de tumores malignos associados está mais correlacionada com a inexistência de sobre expressão de recetores de progesterona.

Palavras-chave: Imunohistoquímica, recetores de progesterona, recetores de estrogénio, lesões mamárias benignas felinas, gata

Abstract

The influence of hormones on mammary neoplasms justified the evaluation of the expression of hormone receptors through the characterization of gene expression as well as immunohistochemistry. The present study aimed both to characterize a feline population in relation to neoplastic and non-neoplastic benign lesions, and to perform the correlation between the presence of estrogen receptors (RE) and progesterone receptors (RP) with different clinical and histopathological parameters, and to compare the results obtained with the existing literature.

28 females were included in the study, 8 clinicopathological and 4 histopathological features were evaluated and recorded. It was concluded that younger animals have a tendency to present an higher expression of RE and RP in their tumors and that larger tumors are associated to animals with a decreased expression of RP. It was also possible to conclude that being sterilized and having a dysplastic lesion have a great positive influence on the over expression of progesterone receptors, and that the existence of associated malignant tumors is more correlated with the absence of over expression of progesterone receptors.

Keywords: Immunohistochemistry, progesterone receptors, oestrogen receptors, feline benign mammary lesions, cat

Lista de abreviaturas, símbolos e acrónimos:

A1 – primeira glândula mamária abdominal

A2 — segunda glândula mamária abdominal

CX- Cirurgia

FDC- doença fibroquística

FMV-UL-Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Lisboa

GH- hormona de crescimento

HER-2- recetor epidérmico humano tipo 2

IGF-1- fator de crescimento-1 da insulina

IHQ- Imunohistoquímica

N:C- relação núcleo-citoplasmática

OMS- Organização Mundial de Saúde

OVH- Ovariectomia

PAAF- Punção aspirativa por agulha fina

PC- Componentes principais

PCA- Análise de Componentes Principais

RE- recetor para o estrogénio

RON - Recetor de proteína nativa

RP- recetor para a progesterona

T1 – primeira glândula mamária torácica

T2 -segunda glândula mamária torácica

TC- Tomografia computadorizada

VEGF- fator de crescimento endotelial vascular

Índice Geral

Índice Geral.....	7
Índice de Tabelas.....	9
Índice de Figuras	10
Índice de Gráficos	11
I-RELATÓRIO DO ESTÁGIO CURRICULAR.....	12
1. Descrição das atividades	12
II-AVALIAÇÃO DOS RECETORES DE ESTROGÊNIO E DE PROGESTERONA EM LESÕES BENIGNAS MAMÁRIAS DE GATAS E A SUA CORRELAÇÃO COM PARÂMETROS CLINICO- PATOLÓGICOS	17
1. INTRODUÇÃO	17
1. Anatomia da glândula mamária.....	17
1.1.1 Aspeto histológico normal.....	19
1.1.2 Aspeto citológico normal	19
2. Tumores mamários felinos	20
3. Classificação histopatológica das lesões benignas	22
1.3.1 Lesões neoplásicas benignas	22
1.3.1.1 Adenoma Simples	22
1.3.1.2 Adenoma complexo.....	23
1.3.1.3 Tumor benigno misto	23
1.3.1.4 Papiloma do ducto.....	23
1.3.1.5 Fibroadenoma.....	24
1.3.2 Lesões hiperplásicas/displásicas.....	24
1.3.2.1. Hiperplasia mamária	24
1.3.2.1.1. Hiperplasia ductal	24
1.3.2.1.2 Hiperplasia lobular	25
1.3.2.2 Displasia	26
1.3.2.2.1 Ectasia do ducto.....	27
1.3.2.2.2 Fibrose focal.....	27
1.3.2.2.3 Quisto	27
4. Biologia do Tumor	28
1.4.1 Recetores hormonais	30
5. Epidemiologia	32

6.	Fatores de risco.....	33
1.6.1	Idade.....	33
1.6.2	Raça.....	33
1.6.3	Exposição Hormonal.....	34
7.	História e Apresentação Clínica.....	35
8.	Diagnóstico.....	35
9.	Estadiamento da doença.....	37
10.	Tratamento.....	38
2.	MATERIAL E MÉTODOS.....	41
2.1	Processamento do tumor.....	41
2.2	Imunohistoquímica (IHQ).....	42
2.3	Análise estatística.....	43
3	RESULTADOS.....	45
3.1	Caracterização da amostra populacional.....	45
3.1.1.	Características histopatológicas.....	45
3.1.1.1.	Caracterização das lesões de acordo com os recetores de estrogénio e progesterona.....	45
3.1.1.2.	Caracterização das lesões mamárias de acordo com o diagnóstico histopatológico.....	49
3.1.1.3.	Caracterização das lesões de acordo com o tamanho do tumor.....	50
3.1.2.	Características clinicopatológicas.....	51
3.1.2.1.	Caracterização etária das gatas com lesão mamária.....	51
3.1.2.2.	Caracterização da raça das gatas com lesão mamária.....	53
3.1.2.3.	Administração da Pilula.....	54
3.1.2.4.	Esterilização.....	54
3.1.2.5.	Presença de tumores malignos associados.....	55
3.1.2.6.	Tratamento realizado.....	55
3.2.	Análise multivariada.....	55
3.2.1.	Análise de Componentes Principais (PCA) dos dados de Recetores de Progesterona.....	55
3.2.2.	Análise de Componentes Principais (PCA) aos dados de Recetores de Estrogénio.....	56
3	DISCUSSÃO.....	57
4	CONCLUSÃO.....	61
5	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	63
6	ANEXOS.....	I
6.1	Anexo 1.....	I
6.2	Anexo 2.....	VII

Índice de Tabelas

Tabela 1- Distribuição de casos, divididos por especialidade, acompanhados na hospitalização no VetOeiras	15
Tabela 2- Distribuição de exames complementares de diagnóstico acompanhados no VetOeiras.	15
Tabela 3- Classificação histológica de neoplasias mamárias dos carnívoros (Misdorp et al., 1999)	21
Tabela 4 - Diferenciação entre tumores mamários benignos e malignos (Goldschmidt et al 2017)	37
Tabela 5- Sistema de estadiamento de tumores mamários felinos modificado. (Owen, 1980)	38
Tabela 6- Critérios de classificação dos recetores RE e RP, de acordo com o Allred score	43
Tabela 7- Características histopatológicas e associação com recetores de estrogénio e progesterona .	47
Tabela 8- Características clinicopatológicas e associação com recetores de estrogénio e progesterona	52

Índice de Figuras

Figura 1- (a) Os quatro pares de glândulas mamárias felinas com associação dos linfonodos e da drenagem linfática. (b) drenagem venosa da glândula mamária (Giménez et al 2010).....	18
Figura 2- Avaliação IHQ da expressão do RE e do RP em tecidos mamários felinos com ectasias ductais: a) RP positivo (40x) b) RP positivo (400x) c) RE positivo (400x) d) RE positivo (100x) . Fotografias originais gentilmente cedidas pela Professora Doutora Maria João Soares (contra coloração com Hematoxilina de Mayer).....	48
Figura 3- Avaliação IHQ da expressão do RE e do RP em tecidos mamários felinos com hiperplasia fibroadenomatosa e adenoma: a) Hiperplasia Fibroadenomatosa RE positivo (400x) e b)Hiperplasia Fibroadenomatosa RP negativo (400x) c) Adenoma com RE positivo (400x) e d)Adenoma RP positivo (400x). Fotografias originais gentilmente cedidas pela Professora Doutora Maria João Soares (contra coloração com Hematoxilina de Mayer)	49
Figura 4- Gráfico de loadings do PC2 (a) e PC3 (b) em função do PC1 para o modelo de PCA dos recetores de RP.....	56

Índice de Gráficos

Gráfico 1- Distribuição da casuística por espécie animal	12
Gráfico 2- Distribuição das consultas, por especialidades acompanhadas no VetOeiras.....	13
Gráfico 3- Distribuição das cirurgias, por especialidades acompanhadas no VetOeiras.....	14
Gráfico 4- Caracterização das lesões relativamente aos recetores de estrogénio	45
Gráfico 5- Caracterização das lesões relativamente aos recetores de progesterona.	46
Gráfico 6- Caracterização da patologia presente ao nível das glândulas mamárias, nas gatas.....	50
Gráfico 7- Caracterização da raça felina, consoante o tipo de lesão mamária presente.	53

I-RELATÓRIO DO ESTÁGIO CURRICULAR

O estágio curricular para conclusão do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária, foi realizado no Hospital Veterinário VetOeiras, teve uma duração de 4 meses e foi compreendido de 7 de setembro de 2020 a 8 de janeiro de 2021, sob orientação da Dr^a. Tânia Marques Dias.

Durante o estágio a autora teve a oportunidade de passar por várias áreas e especialidades o que foi muito importante, não só para poder consolidar conhecimentos outrora adquiridos na faculdade, mas também aprender com toda a equipa do Hospital.

1. Descrição das atividades

Durante os 4 meses de estágio, a autora seguia um horário rotativo que incluía fins de semana e noites. Assim, teve a oportunidade de acompanhar diversas áreas como: cirurgia, hospitalização, anestesia e consultas. Foi possível acompanhar e, por vezes, realizar exames auxiliares de diagnóstico como: radiografia, ecografia, Tomografia computadorizada (TC) e análises clínicas, como por exemplo, análises sanguíneas, análises bioquímicas, coprologia, urianálise. Como é possível observar no gráfico 1, a espécie mais observada durante os quatro meses de estágio foi o cão (n= 187/322, 58%), seguindo-se o gato (n= 132/322, 41%) e, por último, os animais exóticos (n= 3/322, 1%), no caso de um mesmo animal ter aparecido duas vezes à consulta foi contabilizado duas vezes na contagem.



Gráfico 1- Distribuição da casuística por espécie animal

Foi possível assistir a consultas de endocrinologia, cardiologia, pneumologia, oftalmologia, gastroenterologia, oncologia, medicina preventiva (como vacinação e desparasitação), urologia, nefrologia, neurologia, ortopedia, fisioterapia e reabilitação, medicina interna, estomatologia e consultas de seguimento médico pós- cirúrgico. Foi possível realizar exames físicos e auxiliar no caso de serem necessários exames complementares. Como é possível observar no gráfico 2, a área onde se realizaram mais consultas foi cardiologia (n= 35/232, 15%), seguindo-se endocrinologia (n=30/232, 13%) e gastroenterologia (n=26/232, 11%).

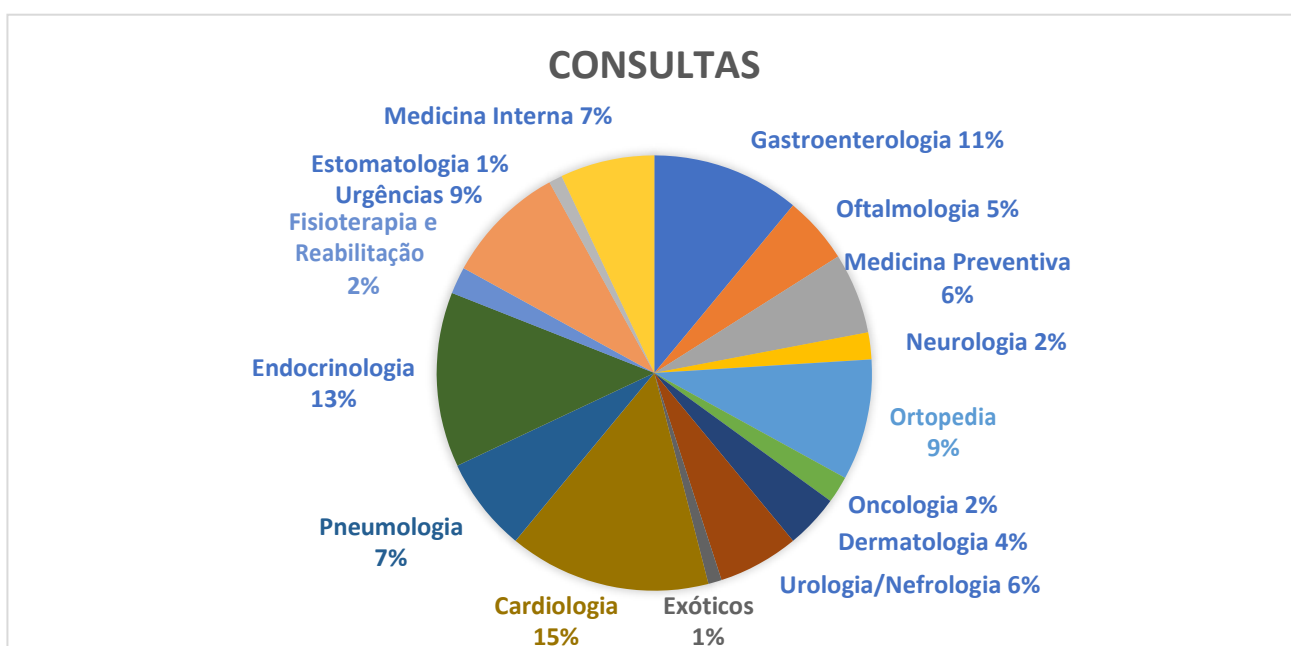


Gráfico 2- Distribuição das consultas, por especialidades acompanhadas no VetOeiras

Relativamente à cirurgia, a autora pôde auxiliar cirurgias ortopédicas, dos tecidos moles, oftalmológicas e cardio-torácicas, mais especificamente, na preparação do animal e acompanhamento do cirurgião na realização do procedimento. Nesta área, a autora teve a oportunidade de aprender, não só técnicas cirúrgicas, como de assepsia. Foi feito o acompanhamento pré-cirúrgico, cirúrgico e pós-cirúrgico desde a chegada do animal ao hospital até à sua alta clínica. Como é possível observar no gráfico 3, cerca de 46% das cirurgias foram realizadas na área de ortopedia (n=44/96, 46%), seguindo-se cirurgia de tecidos moles (n=24/96, 25%), oftalmologia (n=20/96, 21%) e cirurgia cardio-torácica (n=8/96, 8%).

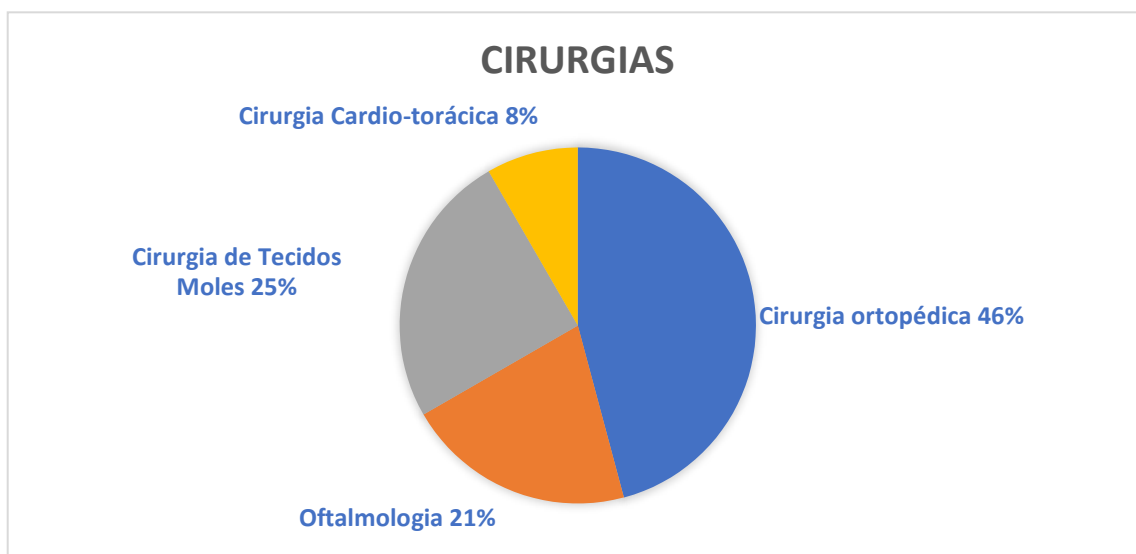


Gráfico 3- Distribuição das cirurgias, por especialidades acompanhadas no VetOeiras

Em anestesia, a autora realizou, com o acompanhamento de alguns membros da equipa cirúrgica, algumas tarefas como por exemplo: colheita de sangue e realização de análises pré-cirúrgicas, definição de protocolos anestésicos adequados ao animal e à cirurgia, administração de fármacos para pré-medicação e indução, colocação de cateter intravenoso e tubo endotraqueal, realização da limpeza e desinfecção do campo cirúrgico. Durante a cirurgia teve a oportunidade de estar focada na anestesia e acompanhar a monitorização anestésica.

Durante a hospitalização acompanhou os casos clínicos, assistiu à passagem de casos e ao contacto com tutores, preparou e administrou medicações, monitorizou doentes, realizou passeios, exames físicos, colheita de sangue, colocou algalias, colocou cateteres, retirou pontos e realizou exames complementares de diagnóstico quando necessário. Durante a hospitalização dedicou-se sobretudo a animais com patologias na área da oftalmologia, seguida de ortopedia e oncologia, tal como discriminado na tabela 1. Relativamente aos exames complementares de diagnóstico, e de acordo com a tabela 2, o exame complementar mais realizado foi análises bioquímicas, seguido de ionograma e hemograma.

Tabela 1- Distribuição de casos, divididos por especialidade, acompanhados na hospitalização no VetOeiras

Clínica Médica	Cães	Gatos	Total	
	FA	FA	FA	FR
Oftalmologia	24	9	33	13%
Ortopedia e músculo-esquelético	26	4	30	12%
Oncologia	9	12	21	8%
Endocrinologia	5	23	28	11%
Doenças infecciosas e parasitárias	13	11	24	9%
Neurologia	9	5	14	5%
Gastroenterologia	23	5	28	11%
Dermatologia	7	2	9	4%
Otorrinolaringologia	3	2	5	2%
Ginecologia, obstetrícia	3	1	4	2%
Cardiologia	11	8	19	7%
Pneumologia	3	18	21	8%
Toxicologia	4	2	6	2%
Urologia e nefrologia	2	14	16	6%
Total	142	116	258	100%

Tabela 2- Distribuição de exames complementares de diagnóstico acompanhados no VetOeiras.

Exames de diagnostico complementares	Cães	Gatos	Total	
	FA	FA	FA	FR
Hemograma	61	49	110	14,9%
Ionograma	63	67	130	17,7%
Análises Bioquímicas	70	81	151	20,5%
Análises Endócrinas	5	54	59	8,0%
Radiologia	59	44	103	14,0%
Ecocardiografia	15	6	21	2,9%
Ecografia abdominal	45	32	77	10,5%
TC	14	0	14	1,9%
Punção aspirativa por agulha fina (PAAF)	24	14	38	5,2%
Tempos de coagulação: Tempo de Protrombina e Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada	3	0	3	0,4%
Teste de fluorescina	5	3	8	1,1%
Urinanálise	8	13	21	2,9%
Total	372	363	735	100%

Todas as semanas era proposto aos estagiários e a alguns Médicos Veterinários a apresentação e a discussão de um artigo clínico sobre um tema à escolha. Foi muito importante, não só para adquirir novos conhecimentos, como também para estimular o raciocínio crítico sobre a prática clínica. Neste contexto, a autora apresentou dois temas (Anexo 1), no primeiro

foi realizada a apresentação e discussão do artigo de Schaefer *et al.*, 2020. No segundo tema, foi apresentado e discutido o artigo de Doyle *et al.*, 2020.

Em todas estas atividades foi possível exercitar o raciocínio clínico, aprender a trabalhar em equipa, a comunicar com tutores, realizar corretamente o exame clínico e os exames complementares de diagnostico assim como, aprender determinadas técnicas cirúrgicas.

Para a elaboração da presente dissertação, a autora fez a análise estatística dos dados apresentados em seguida. A análise dos dados permitiu a apresentação de uma comunicação sob forma de painel no XVII Congresso Internacional Veterinário Montenegro, o qual foi selecionado para apresentação (Anexo 2). A análise dos resultados irá ainda integrar um artigo para submissão numa revista científica internacional com avaliação de pares, a Veterinary Science, encontrando-se neste momento em elaboração.

II-AVALIAÇÃO DOS RECETORES DE ESTROGÊNIO E DE PROGESTERONA EM LESÕES BENIGNAS MAMÁRIAS DE GATAS E A SUA CORRELAÇÃO COM PARÂMETROS CLINICO-PATOLÓGICOS

1. INTRODUÇÃO

Os tumores mamários felinos são o terceiro tipo mais comum de tumores nos gatos, depois de tumores de pele e tumores linfahemopoiéticos (Hayes *et al.*, 1981; Schmidt *et al.*, 1967).

Tal como nos humanos, os tumores mamários caninos e felinos são raros nos machos. As fêmeas apresentam uma predisposição 62 vezes superior aos machos para desenvolver tumores mamários, e a maioria dos tumores nos machos é benigno (Euler, 2010; Bearss *et al.*, 2012). Nos felinos, aproximadamente 1% de todos os tumores mamários ocorrem em machos (Hayes *et al.*, 1981; Gregório *et al.*, 2012).

Nas gatas, aproximadamente 80-90% dos tumores mamários são malignos, e a maioria destes apresenta um comportamento agressivo e um mau prognóstico (Millanta *et al.*, 2002 b; Figueira *et al.*, 2014).

1. Anatomia da glândula mamária

As glândulas mamárias caninas e felinas são formadas por glândulas tubuloalveolares compostas subcutâneas, suspeitas de serem glândulas sudoríparas modificadas (Hoepp, 2021).

Na fêmea no estado não lactante, e no macho em todos os momentos, a grande maioria da região mamária é ocupada por estroma e gordura relativamente densos e não por tecido glandular (Silver, 1966).

As glândulas mamárias são compostas por epitélio glandular e epitélio que forma os ductos. O epitélio glandular e os ductos, que são envolvidos por células mioepiteliais, constituem os lóbulos, entre os quais se encontra o estroma circundante com septos de tecido conjuntivo. Os gatos têm quatro pares de glândulas mamárias, podendo existir alguma variação individual (Hoepp, 2021).

Como é possível observar na Figura 1, as glândulas mamárias estão dispostas ao longo do abdômen ventral desde o tórax cranial até à região inguinal (Hoepp, 2021). As fêmeas têm dois pares de glândulas torácicas (T1, T2) e dois pares abdominais (A1, A2). Em alguns animais existe um par de glândulas rudimentares na região inguinal (Raharison *et al.*, 2006).

A circulação linfática da glândula mamária drena cranialmente em direção ao linfocentro axilar e caudalmente em direção ao linfocentro inguinal superficial (Silver, 1966).

A irrigação arterial da T1 e T2 é realizada pelos vasos intercostais lateralmente e os vasos torácicos internos medialmente. As glândulas mamárias A1 recebem sangue através da artéria epigástrica superficial, enquanto a A2 recebe sangue pela artéria epigástrica caudal (Silver, 1966).

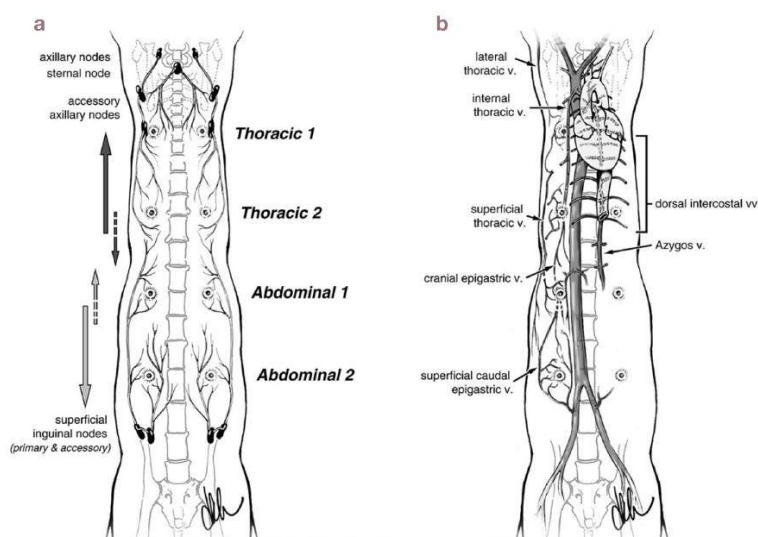


Figura 1- (a) Os quatro pares de glândulas mamárias felinas com associação dos linfonodos e da drenagem linfática. (b) drenagem venosa da glândula mamária (Adaptado de *dkhaines*, 2009, Universidade do Tennessee).

As veias das glândulas mamárias felinas estão próximas das artérias, exceto as veias mais pequenas que atravessam a linha média. Pensa-se que estas veias possam ser responsáveis pela propagação de tumores mamários malignos entre os pares de glândulas mamárias (Silver, 1966; Hayden *et al.*, 1971). A drenagem venosa das glândulas abdominais A1 e A2 através da parede torácica, via veias torácicas internas ou intercostais, pode propagar o tumor através da cavidade torácica (Silver, 1966).

1.1.1 Aspeto histológico normal

Durante a gestação e lactação, as glândulas mamárias sofrem uma hiperplasia e hipertrofia marcadas para produzir colostro que contém imunoglobulinas e de seguida o leite, com uma quantidade mais reduzida de imunoglobulinas (Solano-Gallego *et al.*, 2016).

Histologicamente, as glândulas mamárias são compostas por uma componente secretora, constituída por células epiteliais secretoras alveolares e a porção inicial dos ductos intralobulares (Solano-Gallego *et al.*, 2016).

A porção secretora das glândulas é drenada pelo sistema de ductos, composto por células epiteliais colunares não secretoras e epitélio cuboidal. O tecido conjuntivo reticular suporta os alvéolos e os ductos mais pequenos. Feixes de fibras musculares lisas e elásticas rodeiam os grandes ductos. Podem ser encontradas células mioepiteliais entre as células epiteliais alveolares e a membrana basal subjacente (Rehm *et al.*, 2007).

1.1.2 Aspeto citológico normal

As secreções mamárias normais são caracterizadas citologicamente por um baixo número de células epiteliais secretoras, bem como macrófagos e ocasionais neutrófilos sobre um fundo proteico eosinófilo a basófilo (Solano-Gallego *et al.*, 2016).

As células espumosas (*foam cells*), que também podem ser encontradas, são macrófagos grandes, individualizados, caracterizados por núcleos redondos a ovais, excentricamente localizados com quantidades abundantes de citoplasma vacuolizado, devido ao conteúdo lipídico. Estas células podem também conter material amorfo e basófilo. As células espumosas podem ser difíceis de distinguir dos outros macrófagos reativos, por serem muito semelhantes (Solano-Gallego *et al.*, 2016).

O tecido mamário normal não é muito esfoliativo, e as amostras de PAAF's (punção aspirativa por agulha fina) carecem frequentemente de celularidade; no entanto, pode estar presente um baixo número de células epiteliais ductais. Podem também ser visualizados um baixo número de células espumosas, neutrófilos, linfócitos, e células mesenquimais uniformes dependendo do local aspirado e da presença de material secretado (Hoepp, 2021).

As células epiteliais dos ductos têm uma relação núcleo-citoplasmática (N:C) mais elevada, com um aspeto mais cubóide quando intactas e também carecem de atipia na ausência de hiperplasia ou neoplasia. A avaliação das secreções mamárias também é realizada, sendo que em pacientes normais, a secreção é uma combinação de proteínas globulares basófilas do leite, um fundo proteico basófilo homogéneo, lipídico, baixo número de macrófagos vacuolizados, e alguns linfócitos e neutrófilos (Hoepp, 2021).

2. Tumores mamários felinos

Como dito anteriormente, nos gatos, as neoplasias mamárias são o terceiro tipo de tumor mais comum e são quase exclusivamente observadas em fêmeas adultas, frequentemente com mais de 10 anos de idade (Hoepp, 2021). Os tumores mamários nos gatos são muito menos heterogéneos do que nos cães e, portanto, menos subtipos são encontrados (Goldschmidt *et al.*, 2017).

O sistema mais amplamente aceite para a classificação histológica dos tumores mamários felinos é a classificação da OMS (Misdorp *et al.*, 1999) (Tabela 3). Mais recentemente, Goldschmidt e os seus colegas (2017), propuseram uma versão atualizada, incluindo alguns novos subtipos morfológicos. Relativamente às lesões hiperplásicas/displásicas, sugeriram a subdivisão da hiperplasia lobular (adenose) em adenose regular, com atividade secretora, com fibrose ou com atipia e acrescentaram a papilomatose e a ginecomastia como alterações displásicas. Relativamente às neoplasias benignas, subdividiram o adenoma em adenoma simples, papilar intraductal e adenoma ductal, para além deste incluíram apenas o fibroadenoma (Goldschmidt *et al.*, 2017).

As lesões mamárias hiperplásicas/displásicas são comuns nos felinos, já as neoplasias benignas são raras (Misdorp *et al.*, 1999). Das proliferações mamárias benignas em gatos, a hiperplasia fibroadenomatosa é a mais comum, já os quistos são raros em gatos (Hoepp, 2021).

Relativamente às lesões malignas, estas representam cerca de 80 a 90% dos tumores mamários felinos, caracterizando-se por um crescimento rápido e um comportamento biológico agressivo (Misdorp *et al.*, 1999).

Relativamente aos carcinomas mamários felinos, a definição do subtipo histológico, baseia-se principalmente nos tipos de células envolvidas (células epiteliais lumbais e/ou mioepiteliais) e nas disposições adotadas pelas células neoplásicas - tubulares, papilares, quísticas, cribriformes e/ou sólidas. Tal como nas mulheres, os tumores mamários malignos em gatas, na maioria das vezes, abrangem apenas o epitélio luminal, sendo assim classificados como carcinomas simples; o envolvimento mioepitelial e as características metaplásicas (condróides ou elementos ósseos) são achados pouco comuns. Geralmente, as células epiteliais neoplásicas exibem um grande núcleo e numerosas figuras mitóticas (Misdorp *et al.*, 1999; Goldschmidt *et al.*, 2017).

Tabela 3- Classificação histológica de neoplasias mamárias dos carnívoros (Misdorp *et al.*, 1999).

Tumores malignos	Carcinoma não infiltrativo (<i>in situ</i>)	
	Carcinoma tubulopapilar	
	Carcinoma sólido	
	Carcinoma cribriforme	
	Carcinoma mucinoso	
	Carcinossarcoma	
	Carcinoma ou sarcoma em tumores benignos	
Tumores benignos	Adenoma	Adenoma simples
		Adenoma complexo
	Tumor benigno misto	
	Papiloma do ducto	
	Fibroadenoma	
Hiperplasia/Displasia	Hiperplasia Ductal	
	Hiperplasia lobular	Hiperplasia epitelial
		Adenose
		Alteração
		Fibroadenomatosa
	Ectasia Ductal	
	Fibrose Focal	
	Quisto	

Os tumores malignos felinos crescem rapidamente, e as metástases são relatadas em 50-90% dos animais afetados. As metástases mais comuns encontram-se nos linfonodos regionais (83%), pulmões (83%), pleura (22%) e no fígado (25%). No entanto, vários estudos documentaram também metástases generalizadas nas glândulas adrenais, diafragma, rins, entre outros (Novosad *et al.*, 2006; Moulton, 1990; Soares *et al.*, 2015).

A apresentação histológica de várias lesões mamárias felinas hiperplásicas, benignas, e malignas é muito semelhante à das doenças mamárias humanas, aumentando o valor desta espécie animal como modelo para o estudo das suas lesões análogas em mulheres (Goldschmidt *et al.*, 2017).

3. Classificação histopatológica das lesões benignas

Os tumores mamários são caracterizados por uma morfologia variada, formando tumores simples, com um só tipo celular de origem epitelial (células luminais epiteliais ou mioepiteliais), tumores complexos, com mais do que um tipo de célula, mas sempre de origem epitelial (células luminais epiteliais e mioepiteliais), tumores mistos, constituídos por células epiteliais e por uma diferenciação mesenquimatosa (células luminais epiteliais e/ou mioepiteliais, e tecido metaplásico ósseo/cartilaginoso), e tumores mesenquimatosos; são também frequentemente observados tumores caracterizados por proliferação mioepitelial (Peña *et al.*, 2014).

3.1 Lesões neoplásicas benignas

3.1.1 Adenoma Simples

Os adenomas simples são lesões nodulares não infiltrativas bem demarcadas compostas por células dispostas em túbulos que podem conter uma secreção amorfa (Goldschmidt *et al.*, 2011).

O estroma fibrovascular de suporte é escasso a moderado e pode ser infiltrado por plasmócitos e linfócitos. Os túbulos são revestidos por uma única camada de células cuboides a colunares com uma quantidade moderada de citoplasma eosinófilo. Os núcleos são centrais,

redondos a ovais, com cromatina finamente pontilhada e um nucléolo central. A anisocariose e a anisocitose são mínimas e a contagem mitótica é baixa. As células mioepiteliais são discretas, e podem ser identificadas utilizando imunohistoquímica. Há, frequentemente, uma cápsula na periferia da massa com compressão do tecido mamário (Goldschmidt *et al.*, 2017).

3.1.2 Adenoma complexo

O adenoma complexo tem tanto proliferação epitelial (tubular) como mioepitelial. É constituído por túbulos revestidos por células cuboides a colunares. Têm uma quantidade moderada de citoplasma eosinófilo, núcleos redondos a estrelados com cromatina pontilhada e um nucléolo basofílico central. A anisocariose e a anisocitose são geralmente mínimas (Goldschmidt *et al.*, 2011).

3.1.3 Tumor benigno misto

O tumor benigno misto tem uma proliferação epitelial (tubular) e mioepitelial com focos de cartilagem e/ou osso e quantidades variáveis de estroma fibroso. O epitélio é composto por túbulos e cordões revestidos por células cuboides a colunares e que têm uma quantidade moderada de citoplasma eosinófilo. Os núcleos são redondos a ovais com cromatina finamente pontilhada ou marginada e um único nucléolo central basofílico. A anisocariose e a anisocitose são mínimas (Goldschmidt *et al.*, 2017).

O mioepitélio é composto por células com forma estrelar a redondas com bordas celulares mal demarcadas e uma quantidade moderada de citoplasma. Os núcleos são redondos a fusiformes com cromatina finamente pontilhada e um único nucléolo. Intimamente associado a estas células, está uma matriz fibrilar mixóide basofílica na qual estão presentes áreas de tecido cartilágneo (e/ou osso e/ou tecido adiposo). Multifocalmente, áreas de cartilagem e/ou tecido ósseo e/ou adiposo estão presentes (Goldschmidt *et al.*, 2017).

3.1.4 Papiloma do ducto

Este subtipo é pouco comum em gatos. As neoplasias são multinodulares e possuem papilas. As papilas são suportadas por um estroma fibrovascular. As células luminais são cuboides a colunares, com uma quantidade moderada de citoplasma numa posição apical e núcleos basais arredondados a alongados com um único nucléolo. Exteriormente às células

luminais, há uma camada de células ovais com núcleos vesiculares (células mioepiteliais). Pode estar presente anisocitose e anisocariose. As mitoses são pouco comuns (Goldschmidt *et al.*, 2017).

3.1.5 Fibroadenoma

O fibroadenoma é uma lesão benigna comum em gatos e pode envolver uma, várias, ou todas as glândulas mamárias (Zappulli, 2008). Este tumor é formado por túbulos revestidos por células cuboides ou colunares com núcleos redondos e uniformes. É possível visualizar-se um extenso estroma de tecido conjuntivo solto, com núcleos alongados e escasso citoplasma a envolver os túbulos (Goldschmidt *et al.*, 2011).

3.2 Lesões hiperplásicas/displásicas

3.2.1 Hiperplasia mamária

A hiperplasia mamária é caracterizada por proliferações do epitélio secretor ou ductal ou das células mioepiteliais. Assemelha-se à hiperplasia fisiológica da gravidez com alguma ligeira atipia histológica. Existem dois tipos de hiperplasia, a ductal e a lobular. Citologicamente, os dois tipos de hiperplasia podem ser difíceis de distinguir uns dos outros e das neoplasias benignas. No exame citológico, pode ser observado um aspirado de tecido mamário hiperplásico, com um número moderado a grande de células epiteliais. Estas células, que são semelhantes em aparência às células epiteliais mamárias normais, apresentam núcleos redondos com cromatina fina a ligeiramente pontilhada de tamanho e forma uniformes e quantidades escassas a moderadas de citoplasma basófilo. Pode ser observada a presença de macrófagos (Solano-Gallego *et al.*, 2016).

3.2.1.1 Hiperplasia ductal

A hiperplasia ductal é caracterizada pela proliferação de células epiteliais bem diferenciadas, morfológicamente iguais a células dos ductos mamários. As células proliferam dentro do ducto e estão dispostas numa ou mais camadas, por vezes formando pontes intraductais irregulares. Está presente uma camada de células mioepiteliais a delimitar os ductos (Cassali *et al.*, 2018).

O pequeno tamanho e uniformidade das células e núcleos, a falta de mitoses, e a presença de camadas mioepiteliais facilmente reconhecíveis, indicam que a lesão é benigna, e trata-se de uma hiperplasia ductal regular. Existem dois tipos de hiperplasias ductais: a papilomatose e a epiteliomose (Misdorp, 2002).

3.2.1.1.1 Papilomatose

A papilomatose caracteriza-se pela proliferação intraductal de células epiteliais luminais com padrões papilares e arborescentes. As papilas são irregulares e não há estroma fibrovascular de suporte. Os núcleos são normocromáticos, ovais e sem atividade mitótica. Esta lesão pode ser focal ou multifocal e difere do papiloma do ducto pois, no papiloma, as células epiteliais são suportadas por um estroma fibrovascular (Misdorp, 2002).

3.2.1.1.2 Epiteliomose

Na epiteliomose, observa-se uma proliferação intraductal de células epiteliais luminais, sólidas ou fenestradas, sem atipias. Esta lesão mostra uma proliferação regular de uma população relativamente homogênea de células epiteliais dentro do lúmen dos ductos e que pode ocupar na totalidade o lúmen do ducto. As células são pequenas e têm núcleos hipercromáticos e citoplasma escasso com pleomorfismo nuclear ou celular mínimo (Misdorp, 2002).

3.2.1.2 Hiperplasia lobular

A hiperplasia lobular é definida como uma proliferação não neoplásica dos ductos intralobulares que resulta num aumento do número de ductos e de ácinos por lóbulo (Misdorp *et al.*, 1999).

Existem três tipos de hiperplasia lobular: a hiperplasia epitelial, a adenose e a hiperplasia fibroadenomatosa.

3.2.1.2.1 Hiperplasia epitelial

A hiperplasia epitelial é caracterizada por uma proliferação de células epiteliais nos ductos intralobulares. Esta hiperplasia pode assumir uma forma semelhante à vista nos ductos extralobulares, ou seja, à hiperplasia ductal (Misdorp *et al.*, 1999).

3.2.1.2.2 Adenose

Na adenose, também chamada de hiperplasia lobular regular, as células epiteliais não apresentam alterações atípicas. Pode ser encontrada no tecido mamário adjacente a neoplasias mamárias benignas ou malignas (Goldschmidt *et al.*, 2011).

3.2.1.2.3 Hiperplasia fibroadenomatosa felina

A hiperplasia fibroadenomatosa, também designada como alteração fibroadenomatosa, é uma condição clinicamente benigna bastante comum. Afeta fêmeas na fase lútea do ciclo éstrico, gestantes, ou pseudogestantes, geralmente com menos de 2 anos de idade, ou animais que tenham sido sujeitos a terapia com progesterona. 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 *et al.*, 2016).

Pode afetar todas ou a maioria das glândulas mamárias que se apresentam aumentadas de tamanho, sem envolver os linfonodos adjacentes, e normalmente não é acompanhada por secreção de leite. A hiperplasia pode ser grave, levando à necrose, ulceração e infecção bacteriana secundária dos tecidos (Cassali *et al.*, 2018; Senna *et al.*, 2019).

Histologicamente consiste numa proliferação dos ductos interlobulares e das células do estroma periductais. O estroma é normalmente edematoso ou mixomatoso, e, inicialmente é constituído por tecido conjuntivo solto, já nas lesões mais antigas, há um aumento da formação de colagénio. O núcleo das células do ducto e o núcleo dos fibroblastos exibem algum pleomorfismo e um aumento do número de mitoses (Goldschmidt *et al.*, 2011).

3.2.2 Displasia

A displasia é facilmente identificada histologicamente como uma perda da organização arquitetónica do tecido. É, no entanto, mais difícil de identificar nas preparações citológicas,

que tipicamente carecem de características estruturais (Rutherford *et al.*, 2011). Pode ser uma característica da neoplasia, contudo, não é necessariamente uma condição neoplásica (Withrow *et al.*, 2013).

3.2.2.1 Ectasia do ducto

A ectasia do ducto é caracterizada pela dilatação dos ductos principais (extralobulares) devido à inflamação ao redor do ducto. Dentro do lúmen dos ductos dilatados, há uma acumulação de resíduos necróticos, um número variável de células espumosas com material lipídico e colesterol. A ulceração do epitélio de revestimento, pode resultar na proliferação de tecido de granulação para o lúmen do ducto, resultando na estenose do mesmo (Goldschmidt *et al.*, 2017).

3.2.2.2 Fibrose focal

Pode ser observada fibrose em associação com a hiperplasia lobular e a ectasia ductal (Giménez *et al.*, 2010). Como muitas lesões referidas podem mostrar diferentes graus de fibrose, este termo raramente é utilizado como diagnóstico (Misdorp, 2002).

3.2.2.3 Quisto

Os quistos mamários, ou doença fibroquística, também conhecido como quisto de cúpula azul ou mastopatia poliquística, é uma forma de displasia mamária em que os ductos dilatados se expandem para formar lesões cavitárias (Raskin *et al.*, 2010).

Os quistos mamários podem apresentar-se como um nódulo quístico único e bem circunscrito, ou como uma massa plana, elástica e multinodular. O(s) nódulo(s) apresenta(m) um crescimento lento e expansivo, e a pele sobrejacente pode desenvolver uma cor azul, daí o termo quisto de cúpula azul. Os quistos mamários podem coexistir com tumores mamários benignos e/ou malignos, portanto, a aspiração ou biópsia de áreas sólidas de uma massa associada a um quisto ou outras massas mamárias deve ser realizada para excluir a presença de neoplasia mamária concomitante (Solano-Gallego *et al.*, 2016).

4. Biologia do Tumor

Tem sido realizada uma intensa investigação de marcadores de diferenciação celular, com o objetivo de melhorar o conhecimento relativamente à formação e desenvolvimento dos tumores mamários caninos e felinos.

A expressão de alguns genes, recetores ou proteínas pode alterar durante o processo maligno dos tumores mamários felinos. Por isso, os chamados marcadores moleculares, podem ser detetados por imunohistoquímica e produzir informações prognósticas úteis em alguns casos (Gimenez *et al.*, 2010).

Para além dos recetores de estrogénio (RE) e dos recetores de progesterona (RP), abordados de seguida, são vários os exemplos de marcadores moleculares envolvidos na oncobiologia dos tumores mamários, tais como, a proteína p53, RON (Recetor de proteína nativa), VEGF (fator de crescimento endotelial vascular), HER-2 (recetor epidérmico humano tipo 2) e Ki-67.

A proteína p53 regula o ciclo celular e funciona como um supressor de tumores. O papel principal deste gene passa pela conservação da estabilidade do genoma, impedindo a sua mutação. Mais de metade dos cancros humanos têm uma mutação na proteína p53 (Horvath *et al.*, 2007). A mutação e acumulação nuclear da proteína p53 foi detectada por imunohistoquímica em 18,9% dos carcinomas mamários felinos, e foi demonstrado que a imunoreactividade da p53 foi significativamente menor nos adenomas em comparação com os adenocarcinomas (Murakami *et al.*, 2000; Nakano *et al.*, 2006).

O recetor de proteína nativa (RON) é um membro da família de recetores de tirosina quinases que estimulam as propriedades invasivas das células cancerígenas (De Maria *et al.*, 2002). No cancro da mama humana, há um aumento notável na expressão do gene RON. Nos gatos, verificou-se que a expressão do RON acontece a um nível muito elevado em 20% dos carcinomas mamários felinos (Maggiora *et al.*, 1998; De Maria *et al.*, 2002).

O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) é um fator angiogénico libertado por tumores, que está envolvido no crescimento, invasão e metástase dos mesmos (Sahin, 2000). No cancro da mama humano, foi demonstrado que tumores com níveis elevados de VEGF são biologicamente mais agressivos (Gasparini, 2000). Este fator foi também estudado em tumores mamários felinos, e a sua expressão foi mais elevada em carcinomas pouco diferenciados. Esta

descoberta sugere que o VEGF poderia ser um marcador útil para prever o resultado clínico em gatos com tumores mamários (Millanta *et al.*, 2002 b).

Outro marcador frequentemente detetado nas neoplasias mamárias felinas é o recetor epidérmico humano tipo 2 (HER-2) (Soares *et al.*, 2013). É uma glicoproteína transmembranar que pertence à família do recetor do fator de crescimento epidérmico e está envolvida numa variedade de percursos moleculares, associados ao crescimento e progressão tumoral. Em humanos, a avaliação do HER-2, tornou-se muito importante para o planeamento do tratamento tumoral (Vollan *et al.*, 2011). A sobre expressão desta proteína ocorre em cerca de 10-40% dos carcinomas mamários humanos e está associada a uma maior agressividade tumoral e pior prognóstico.

O HER-2 foi considerado pouco detetável na glândula mamária normal do gato, aumentado em tumores mamários benignos, e numa grande percentagem de amostras de carcinoma (Ordás *et al.*, 2007). Num estudo realizado por Millanta e os seus colegas, concluiu-se que, nos gatos, a sobre expressão de HER-2 é também um marcador de malignidade dos tumores mamários e de pior prognóstico (Millanta *et al.*, 2005).

O Ki-67 é uma proteína encontrada apenas nas células em divisão, utilizado para calcular o índice de proliferação celular (Millanta *et al.*, 2002 a; Soares *et al.*, 2015). Com uma localização intranuclear, os níveis de expressão de Ki-67 são um bom marcador de proliferação, muito útil e fiável no prognóstico do cancro da mama humano (Dowsett *et al.*, 2011). Vários estudos em mulheres, demonstraram que a expressão elevada de Ki-67, é um indicador de mau prognóstico de sobrevivência em doentes com cancro da mama (DeCensi *et al.*, 2011; Dowsett *et al.*, 2011). Nos gatos, foram realizados vários estudos que permitiram concluir que o índice de Ki-67, tal como na mulher, está associado a tumores com características clinicopatológicas agressivas e a um pior prognóstico (Soares *et al.*, 2015; Millanta *et al.*, 2002 a).

Ainda não existe uma compreensão total da desregulação dos fatores de crescimento e hormonais que precede e conduz à tumorigenese mamária canina e felina. Há evidências de que, tanto os fatores de crescimento e as hormonas esteroides, estão intrinsecamente relacionados e contribuem de forma autocrina e parácrina para a tumorigénese mamária (Queiroga *et al.*, 2010).

O facto de todas as cadeias mamárias estarem expostas a fatores de crescimento e hormonas sexuais, pode traduzir-se num efeito de carcinogénese de campo, o que, consequentemente, faz com que a maioria dos animais desenvolva tumores em múltiplas glândulas (Queiroga *et al.*, 2010).

1.4.1 Recetores hormonais

A influência das hormonas nas neoplasias mamárias justificou a avaliação da expressão dos recetores hormonais através da caracterização da expressão genética, bem como da imunohistoquímica (Hoepp, 2021).

Um dos fatores de risco para o desenvolvimento de tumores mamários em gatos é a exposição a hormonas ovárias no início da vida. Em muitas espécies, as hormonas ovárias são necessárias para o desenvolvimento e maturação normal da glândula mamária, mas podem também ter efeitos tumorais (Withrow *et al.*, 2013).

As glândulas mamárias sofrem alterações clínicas e histopatológicas distintas à medida que os níveis hormonais variam, de acordo com as fases do ciclo reprodutivo (Rehm, 2007).

Pensa-se que, nos gatos, tanto o estrogénio como a progesterona, desempenhem papéis importantes na carcinogénese mamária felina, embora os mecanismos subjacentes sejam menos claros do que para os cães. Estudos anteriores mostraram que as fêmeas não esterilizadas e os gatos que estão expostos regularmente à progesterona, correm um risco acrescido de desenvolver neoplasia mamária (Overley *et al.*, 2005; Misdorp *et al.*, 1991).

Os estrogénios e a progesterona provocam mitoses no epitélio mamário, induzem a proliferação do epitélio ductal intralobular e o desenvolvimento de ductos e lóbulos, resultando na expansão das glândulas mamárias (Pike *et al.*, 1993).

Anteriormente pensava-se que os efeitos tumorigénicos do estrogénio no cancro da mama humano eram mediados através da ligação dos seus recetores e do aumento da produção de fatores de crescimento, resultando num aumento da proliferação celular (Pike *et al.*, 1993). Contudo, pesquisas mais recentes, mostram que o estrogénio e os seus metabolitos têm também efeitos genotóxicos através do aumento de mutações e indução de aneuploidia independente dos recetores de estrogénio (Russo *et al.*, 2006; Okoh *et al.*, 2011).

Já os efeitos tumorigénicos da progesterona são, em parte, mediados por um aumento da produção da hormona de crescimento (GH) e dos recetores da hormona de crescimento (GHR) induzido pela progesterona (van Garderen, 2002).

A GH vai estimular o tecido mamário e, indiretamente, leva ao aumento do fator de crescimento-1 da insulina (IGF-1). O IGF-1, para além de ser um fator proliferativo e de sobrevivência das células epiteliais mamárias, regula a expressão de vários genes envolvidos no desenvolvimento do cancro da mama. O eixo GH/IGF-1 tem sido implicado na carcinogénese mamária humana, tem efeitos estimuladores diretos nos tecidos mamários, bem como efeitos indiretos através do aumento do factor de crescimento-1 da insulina (IGF-1) (Thorne *et al.*, 2003; Hamelers *et al.*, 2003).

Os recetores de hormonas esteróides são proteínas intracelulares de alta afinidade, que reconhecem estas hormonas e estimulam a sua ação (Mulas *et al.*, 2000). Os recetores estão inativos na ausência da hormona *in vivo*. A sua presença, vai resultar na rápida transformação do recetor inativo para um estado ativo. Este processo tem sido referido como ativação ou transformação (Grody *et al.*, 1982; Carson-Jurica *et al.*, 1990).

O desenvolvimento de anticorpos monoclonais altamente específicos dirigidos contra as proteínas recetoras de estrogénios (RE) e de progesterona (RP), permitiu o estudo de proteínas recetoras em secções tecidulares através de métodos imunohistoquímicos (Mulas *et al.*, 2000).

Os recetores de estrogénio e de progesterona estão presentes nos núcleos das células normais, displásicas e neoplásicas luminais, células epiteliais suprabasais ou basais e células estromais, enquanto a sua expressão nas células mioepiteliais é equívoca ou negativa (Millanta *et al.*, 2005). Um estudo realizado por Mulas e os seus colegas (2000) mostrou que lesões displásicas e benignas expressam tanto sobre expressão de RE (76,82%) como de RP (66,7%). Na hiperplasia fibroadenomatosa felina, todos os casos expressam RP, mas apenas 50% dos casos expressam RE (Mulas *et al.*, 2000).

Segundo Mulas *et al.*, 2000, a maioria dos carcinomas mamários em gatos não apresenta sobre expressão de recetores de estrogénio. Em relação à expressão de RP, à semelhança da expressão de RE, esta parece ser mais elevada em tumores mamários caninos e felinos benignos do que em tumores malignos (Krawczyk *et al.*, 2017).

Nos seres humanos, o RE e o RP dos carcinomas da mama, costumam ser analisados e utilizados como indicadores de prognóstico, bem como para decisão terapêutica. Segundo um estudo realizado por Hammond e os seus colegas (2010), doentes com níveis mais elevados de recetores hormonais, terão um melhor prognóstico. Nestes casos é aconselhada a realização de terapia endócrina (Hammond *et al.*, 2010).

Segundo Millanta *et al.*, 2006, os tumores em que os recetores de estrogénio não foram expressos, estão associados a um pior prognóstico. A elevada proporção de carcinomas sem recetores de estrogénio, é uma característica partilhada com os carcinomas de mama humanos independentes das hormonas, o que pode ser importante para a oncologia comparada. Além disso, a determinação da existência de recetores de estrogénio ou de progesterona num tumor, pode ajudar a decidir se um gato beneficiaria de tratamento endocrinológico, e desenvolver protocolos terapêuticos baseados na administração de um antagonista dos recetores de progesterona (Millanta *et al.*, 2006).

Apesar da expressão de RE e RP estar implicada nas fases iniciais do desenvolvimento tumoral mamário, muitos investigadores relataram que a maioria dos carcinomas mamários felinos são RE e RP negativos, com cerca de um terço dos tumores PR positivos (Millanta *et al.*, 2005; Soares *et al.*, 2016).

A baixa quantidade de recetores hormonais nos tumores é consistente com a maior taxa de malignidade e um comportamento clínico mais agressivo nos tumores mamários felinos. Ao contrário de alguns tumores malignos, o tecido mamário normal e as lesões displásicas na glândula mamária, apresentam, tanto recetores de estrogénio, como de progesterona. No entanto, esta dependência hormonal parece diminuir com a progressão histológica de benigna para maligna (Millanta *et al.*, 2005).

5. Epidemiologia

Como já foi mencionado, os tumores mamários felinos são o terceiro tipo mais comum de tumores nos gatos (Hayes *et al.*, 1981, Schmidt *et al.*, 1967). Contudo, num estudo realizado na Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, onde foi caracterizada a distribuição de tumores felinos em Portugal, concluiu-se que os tumores mamários foram os mais prevalentes (Soares *et al.*, 2021). Este tipo de tumor representa 17% de todos os tumores em

fêmeas, com uma incidência de aproximadamente 25 casos por 100.000 gatos fêmeas por ano (Morris, 2013). Contudo, a prevalência e incidência de tumores mamários em animais de companhia varia geograficamente, sendo menor nos locais onde as fêmeas são esterilizadas em idades mais jovens (Beauvais *et al.*, 2012; Salas *et al.*, 2012).

6. Fatores de risco

Os três principais fatores de risco para o desenvolvimento de tumores mamários em gatas já identificados são a idade, a raça e a exposição hormonal (Bulman-Fleming, 2020).

1.6.1 Idade

Tal como no cão, a neoplasia mamária é uma doença vista predominantemente em gatos de meia-idade a gatos mais velhos. A idade média de diagnóstico situa-se entre os 10 a 12 anos (Hayden *et al.*, 1971). O risco aumenta gradualmente com a idade, mas não se torna significativo até 7 a 9 anos, e continua a aumentar até aos 12 a 14 anos (Withrow, 2013).

1.6.2 Raça

Apesar de qualquer animal poder desenvolver tumores mamários, tem sido sugerida a predisposição genética em algumas raças. Assim, as raças Siamesa, Shorthair doméstico e Oriental, têm sido associadas a um maior risco para o desenvolvimento de neoplasias mamárias (Novosad, 2003).

Em geral, a predisposição genética para uma doença está frequentemente associada a uma idade mais jovem de diagnóstico. Os gatos siameses são significativamente mais jovens quando diagnosticados com tumores mamários (Hayes *et al.*, 1985). Os gatos siameses aparecem sobre representados quando comparados com outras raças, no entanto, têm um risco aumentado para muitos tipos de tumor, não apenas tumores mamários (Ito *et al.*, 1996; Risetto *et al.*, 2011; Gabor *et al.*, 1998). É, portanto, possível que o aumento da incidência em gatos siameses, se deva a alterações germinativas associadas à raça nos genes comuns de suscetibilidade tumoral ou à alteração da função do gene supressor do tumor, que confere um risco aumentado para muitas malignidades diferentes (Withrow, 2013).

1.6.3 Exposição Hormonal

Tal como nos seres humanos e nos cães, as alterações hormonais associadas ao ciclo éstrico podem influenciar o desenvolvimento de tumores mamários em gatos (Morris, 2013). Esta informação é apoiada através de um estudo de Overley e os seus colegas (2005) que demonstraram um efeito protetor da esterilização, que diminui rapidamente nos primeiros anos; reduções no risco de desenvolvimento de tumores mamários de 91%, 86%, e 11% foram observadas em gatos que realizam a ovariectomia antes dos 6 meses, entre 7 e 12 meses, ou 13 e 24 meses, respetivamente. Nenhum benefício foi encontrado após 24 meses (Overley *et al.*, 2005).

Outras provas para apoiar uma etiologia hormonal, é que os recetores de estrogénio e progesterona são encontrados nos tecidos mamários normais e nos tumores benignos, mas por outro lado, é muito pouco frequente encontrá-los em tumores malignos e metástases (Mulas *et al.*, 2000; Mulas *et al.*, 2002; Millanta *et al.*, 2005).

A administração de progestogénios para prevenir o cio, aumenta o risco de desenvolvimento de tumores mamários devido ao efeito cancerígeno relacionado com a dose administrada. Este resultado parece ser mais evidente se estes medicamentos forem administrados regularmente durante longos períodos de tempo, e não de forma intermitente. Os gatos machos apresentam um risco semelhante se tratados com progestogénios (Keskin *et al.*, 2009).

As evidências indicam que as hormonas esteroides, atuam nas fases iniciais do desenvolvimento tumoral, e que os níveis dos recetores de estrogénio e progesterona são reduzidos nos carcinomas quando comparados com os tumores benignos. Este facto pode indicar um crescimento tumoral independente de hormonas nas fases avançadas da malignidade (Mulas *et al.*, 2000; Millanta *et al.*, 2005).

Para além das hormonas ováricas, e como já foi mencionado anteriormente, também as hormonas pituitárias, prolactina e hormona de crescimento foram associadas à carcinogénese do cancro da mama humano e dos tumores mamários caninos e felinos (Queiroga *et al.*, 2014; Wang *et al.*, 2016).

7. História e Apresentação Clínica

Os tumores mamários são fáceis de detetar no exame físico, aparecem como uma ou várias massas discretas e de consistência firme nas glândulas mamárias (Weijer *et al.*, 1983). Os tumores múltiplos são comuns, segundo um estudo realizado por Hayes e os seus colegas (1985), 60% dos gatos tinham mais de um tumor no momento do diagnóstico (Hayes *et al.*, 1985).

Algumas lesões mamárias benignas têm uma apresentação clínica característica, como é o caso dos adenomas, quistos e hiperplasia fibroadenomatosa, já outras apresentam-se apenas como um aumento mamário. É comum os gatos com adenomas apresentarem nódulos pequenos, solitários, circunscritos e firmes, enquanto animais com quistos, costumam apresentar áreas esféricas ou nodulares numa ou mais glândulas. Nos gatos com hiperplasia fibroadenomatosa, é mais comum apresentarem-se com uma ou várias glândulas mamárias aumentadas, sem produção de leite (Wehrend *et al.*, 2001).

As glândulas mamárias podem ser edematosas, dolorosas e por vezes tão grandes que prejudicam a marcha, os linfonodos locais podem ou não aparecer aumentados (Marti *et al.*, 2014; Pérez-Alenza *et al.*, 2004). Possíveis sinais sistémicos incluem taquicardia, letargia e anorexia (Görlinger *et al.*, 2002).

É importante realizar um exame cuidadoso de todas as glândulas mamárias ao avaliar um gato com uma história prévia de tumores mamários, especialmente se tratado com mastectomia simples, pois é comum o crescimento de novos tumores mamários. O tamanho dos tumores no diagnóstico, depende de quão cedo é detetado e quão agressivo o tumor se comporta (Pérez-Alenza *et al.*, 2004).

8. Diagnóstico

Quando há uma alteração na glândula mamária, deve ser estabelecido um correto diagnóstico e iniciado o tratamento o mais rapidamente possível (Manesh *et al.*, 2014). Uma história pregressa e um exame físico completo deve ser realizado em todos os animais com um aumento mamário (Sorenmo *et al.*, 2011).

Estão indicados os seguintes exames complementares de diagnóstico: hemograma completo, perfil bioquímico sérico, análise urinária, ecografia abdominal e radiografias torácicas, incluindo vistas ventrodorsal e lateral direita e esquerda. A ecografia abdominal deve ser realizada para excluir uma possível gestação, e para identificar possíveis metástases hepáticas, esplênicas ou renais, bem como o envolvimento de linfonodos intra-abdominais, e as radiografias torácicas devem ser obtidas para identificar potenciais metástases (Wehrend *et al.*, 2001; Giménez *et al.*, 2010).

Em neoplasias malignas, a incidência de metástases à distância, principalmente nos pulmões e pleura, é elevada, embora também possam estar envolvidos linfonodos, fígado e ossos (Hassan *et al.*, 2016; Withrow *et al.*, 2013).

Em gatas fêmeas esterilizadas com hiperplasia mamária, a possibilidade de síndrome do ovário remanescente deve ser investigada (Johnston *et al.*, 2001).

Embora alguns sinais clínicos (crescimento rápido, tamanho do tumor, ulceração e fixação à pele e tecidos subjacentes) possam ser uma indicação de malignidade (Tabela 4), não é possível diferenciar clinicamente entre tumores mamários benignos e malignos, pelo que a avaliação citológica ou histopatológica está sempre indicada (Goldschmidt *et al.*, 2017).

A determinação da malignidade pode ser conseguida através do exame citológico por aspiração de agulha fina (PAAF) da massa, contudo, este exame não reflete necessariamente comportamento biológico, ou o subtipo de tumor (Hoepp, 2021).

Os tumores mamários que exibem critérios citológicos de malignidade moderada a marcada, como anisocariose, núcleos proeminentes, e figuras mitóticas atípicas, são suscetíveis de correlacionar o diagnóstico citológico com o diagnóstico histopatológico de neoplasia maligna. Contudo, utilizando a citologia, tumores malignos que carecem de critérios significativos de malignidade, podem vir a ser incorretamente diagnosticados como lesões benignas, mesmo sendo tumores infiltrativos ou invasivos (Hoepp, 2021). A precisão da diferenciação citológica de tumores mamários benignos e malignos é de aproximadamente 20% (Goldschmidt *et al.*, 2017).

Tabela 4 - Diferenciação entre tumores mamários benignos e malignos (Goldschmidt *et al.*, 2017).

Benigno	Maligno
Bem circunscrito	Mal circunscrito
Margens regulares	Margens irregulares
Tecido conjuntivo fibroso compacto na periferia	Tecido conjuntivo fibroso imaturo na Periferia
A necrose é central e associada à perda do fornecimento vascular	A necrose é multifocal e associada à rápida proliferação de células neoplásicas
Os núcleos são monomórficos	Os núcleos são pleomórficos
Nenhuma invasão linfática ou vascular	Possível invasão linfática ou vascular
Sem metástases nos linfonodos	Possível metástase nos linfonodos

Assim, a biopsia seguida de exame histopatológico, continua a ser a melhor forma de realizar o diagnóstico incluindo tipo de tumor, benigno versus maligno, grau e prognóstico (Hoepp, 2021; Goldschmidt *et al.*, 2017). Relativamente a este meio de diagnóstico, a biopsia por incisão parcial deve ser evitada, é preferível a excisão total, seguida do exame histopatológico. Se o animal apresentar tumores múltiplos deve ser realizado um exame microscópico a cada tumor (Manesh *et al.*, 2014).

9. Estadiamento da doença

Em caso de suspeita ou confirmação de um tumor mamário, deve ser investigada a extensão e o grau de propagação do tumor antes da excisão cirúrgica (Morris, 2013).

O estadiamento é realizado utilizando uma modificação do sistema original da Organização Mundial de Saúde (OMS) e é indicada a sua determinação no caso de neoplasias malignas (Tabela 5) (Owen, 1980).

No sistema modificado, o tumor encontra-se no estágio I se for menor que 2cm, no estágio II se estiver entre 2 a 3 cm, e no estágio III se tiver mais de 3 cm de diâmetro. Contrariamente ao sistema canino, o estágio III inclui tumores T1 ou T2 com metástase no linfonodo regional ou tumores T3 onde o linfonodo pode ou não estar metastizado. O estágio

IV inclui qualquer tumor com metástase no linfonodo regional e metástase distante (McNeill *et al.*, 2009).

É muito importante realizar a correta medição do tumor primário visto que o seu tamanho vai influenciar o prognóstico: tumores com diâmetro menor que 3cm são associados a taxas de sobrevivência maiores que aqueles com mais de 3cm de diâmetro.

Tabela 5- Sistema de estadiamento de tumores mamários felinos modificado. (Owen, 1980)

Estádio	Diâmetro tumoral (T)	Linfonodo Regional (N)	Metástases distantes (M)
I	<2 cm (T1)	Negativo (N0)	Negativo (M0)
II	2–3 cm (T2)	Negativo (N0)	Negativo (M0)
III	>3 cm (T3)	Negativo ou positivo (N0 or N1)	Negativo (M0)
	≤3 cm (T1–T2)	Positivo (N1)	Negativo (M0)
IV	Qualquer T	Qualquer N	Positivo (M1)

10. Tratamento

Geralmente o tratamento recomendado para as lesões mamárias benignas, é a cirurgia. Apesar de ser um tratamento curativo, é importante estar ciente de que este tipo de lesões podem sofrer uma transformação maligna, e, por isso, devem ser obtidas margens limpas. Após a cirurgia, a massa deve ser submetida a exame histopatológico (Giménez *et al.*, 2010).

Relativamente à hiperplasia fibroadenomatosa, o tratamento é ligeiramente diferente. Como já foi referido anteriormente, esta lesão caracteriza-se por um inchaço agressivo e rápido das glândulas mamárias com progressão para necrose se não for tratada. Neste caso, a esterilização é a primeira opção de tratamento, geralmente as lesões acabam por regredir dentro de 3 a 4 semanas, podendo ir até aos 5 a 6 meses (Görlinger *et al.*, 2002).

Quando os animais possuem lesões ulcerosas extensivas na região das glândulas mamárias, é recomendada a administração de antibióticos sistémicos de largo espectro e analgésicos (não é recomendada a utilização de fármacos com esteroides na sua composição) (Loretti *et al.*, 2005).

Caso as lesões tenham sido causadas pela administração prolongada de acetato de megestrol ou medroxiprogesterona, a sua administração deve parar imediatamente. Caso a remoção da fonte de progesterona não resulte na regressão da hiperplasia, então é recomendada a mastectomia parcial ou total (Loretto *et al.*, 2005).

Relativamente aos tumores malignos, a cirurgia continua a ser o tratamento de escolha, e pode ser utilizada por si só ou em combinação com outros modos de terapia, tais como a quimioterapia (Howard *et al.*, 2020).

Para a maioria dos tumores solitários, é recomendada uma mastectomia radical unilateral. Para tumores múltiplos envolvendo as duas cadeias mamárias, devem ser realizadas mastectomias radicais bilaterais. Ao contrário dos cães, a extensão da cirurgia é prognóstica em gatos pois, animais submetidos a mastectomias radicais, têm intervalos mais longos sem doença. A maioria dos carcinomas mamários não possuem recetores de estrogénio e de progesterona, pelo que o papel da ovariectomia concomitante não é claro (Bulman-Fleming, 2020).

Para algumas gatas com tecido mamário excessivamente solto, uma mastectomia de cadeia bilateral pode ser realizada durante uma única sessão cirúrgica se for possível alcançar uma tensão pós-cirúrgica mínima, contudo, está descrito que estes animais podem ter uma recuperação mais complicada. Para tumores que são fixos, a fáscia muscular ou porções da parede do corpo devem ser incluídas com ressecções em bloco (Withrow, 2013).

A deteção precoce e a cirurgia agressiva (incluindo a mastectomia profiláctica) podem resultar na sobrevivência a longo prazo de gatos com tumores mamários em fase precoce. No entanto, em gatos com diagnóstico tardio, com grandes tumores primários, ou linfonodos locais com metástases, apenas a cirurgia não é eficaz (Withrow, 2013).

O benefício da quimioterapia não está comprovado, mas é defendido pela maioria dos clínicos para gatos com fatores de prognóstico negativos. A doxorubicina está disponível como um agente único ou em combinação com a ciclofosfamida (McNeill *et al.*, 2009). O uso de doxorubicina e ciclofosfamida no contexto de tumor agressivo tem sido associado a uma taxa de resposta global de 45-50% (Bulman-Fleming, 2020).

O presente estudo teve como objetivo, tanto a caracterização de uma população felina em relação às lesões benignas neoplásicas e não neoplásicas, como realizar a correlação entre

a presença de RE e RP com a idade, raça, tamanho do tumor, presença de lesões malignas, estado reprodutivo no momento da cirurgia e administração prévia de progestagénios para controlo do estro, e comparar os resultados obtidos com a literatura existente.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Os dados do presente estudo foram recolhidos no âmbito do doutoramento da Mestre Maria João da Costa Soares, na Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Lisboa (FMV-UL), sendo que a autora da presente dissertação realizou a análise estatística e o estudo dos mesmos. Os dados recolhidos incidiram em análises histopatológicas de lesões sediadas na glândula mamária de animais da espécie felina do sexo feminino. Os dados foram recolhidos de abril de 2011 a janeiro de 2014 em várias clínicas e hospitais, nomeadamente: Hospital escolar da FMV-UL, Clínica Veterinária Zoomédica, Hospital Veterinário do Barreiro, Clínica Veterinária Mvet e Hospital Veterinário da Estefânia. Foi obtido o consentimento por parte dos tutores dos animais para a colheita de amostras e para a utilização dos dados clínicos. A colheita da amostra foi realizada aquando da realização da mastectomia. O estudo não condicionou de nenhuma forma o desenrolar clínico.

Foram incluídas 28 fêmeas no estudo, e foram avaliadas e registadas as seguintes características clínicas e patológicas: idade, raça, estado reprodutivo no momento da cirurgia (inteiro versus esterilizado), administração prévia de progestagénios para controlo do estro, tratamento realizado, extensão da cirurgia (lumpectomia, mastectomia unilateral ou mastectomia bilateral), realização de OVH aquando da realização da mastectomia e por último, existência de múltiplos tumores.

Relativamente aos tumores ou lesões benignas, foram recolhidos os seguintes parâmetros: diagnóstico histopatológico, tamanho da lesão, avaliação imunohistoquímica dos recetores de estrogénio e dos recetores de progesterona nas lesões e existência de tumores malignos associados.

2.1 Processamento do tumor

Foram recolhidas 48 lesões mamárias, que sofreram fixação com formalina tamponada a 10% durante 24 a 48 horas e foram processadas para exame histológico de rotina. Todos os tumores foram classificados de acordo com o sistema de classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) (Misdrop *et al.*, 1999).

2.2 Imunohistoquímica (IHQ)

Foi selecionada uma área específica (6 mm de diâmetro) de cada lesão, evitando as áreas necróticas e o tecido normal e foram obtidas secções dos tecidos com cerca de 3 a 4 µm de espessura, para realização de imunohistoquímica de detecção dos RE e dos RP.

O anticorpo anti-RE (clone 6 F11, diluição 1:100; Thermo Scientific, Rockford, EUA), foi aplicado nas amostras após recuperação do antigénio com tampão citrato de sódio (0,01 M NaH₂COO, pH 6,0), utilizando uma panela de pressão (2 min a 2 atm). Para a detecção de RE, os anticorpos foram incubados durante a noite a 4 °C (Soares *et al.*, 2015).

Em relação à detecção de RP, foi utilizado o anticorpo anti-RP (clone 1E2 pronto a usar, Ventana, Tucson, EUA), incubado durante a noite a 4°C, após recuperação do antigénio em 0,01 M de solução de citrato de sódio (pH 6,0), num banho de água a 95 °C, durante 60 minutos (Soares *et al.*, 2015).

Finalmente em ambas as técnicas foi usado o sistema de detecção do Novolink Maxpolymer (Novolink MaxPolymer Detection System, Leica Biosystems Wetzlar, Germany), com cromogénio 3,3'-Diaminobenzidinatetrahidroclorido (DAB, DAKO), seguido de coloração de contraste com hematoxilina de Mayer (Soares *et al.*, 2015). Como controlo positivo foi utilizado útero de gata.

A classificação dos resultados da coloração foi feita de acordo com as guidelines Allred Score para a interpretação da coloração de RE e RP (Tabela 6). Um tumor foi considerado positivo para RE e RP ao apresentar uma pontuação >2 (Soares *et al.*, 2016).

A expressão dos biomarcadores obtida através de IHQ foi pontuada por dois observadores independentes que estavam cegos às características clinicopatológicas das amostras e ao prognóstico dos resultados dos animais. As interpretações discordantes foram ainda debatidas e resolvidas utilizando um microscópio para vários observadores.

A captação das imagens foi realizada através de um microscópio (Olympus BX51 microscópio de luz, Pennsylvania, EUA) equipado com uma câmara Olympus DP25.

Tabela 6- Critérios de classificação dos recetores RE e RP, de acordo com o Allred score

Score para a percentagem de células tumorais positivas		Score para a média da intensidade da coloração	
Score	Interpretação	Score	Interpretação
0	Sem coloração	0	Sem coloração
1	<1%	1	Fraca
2	1-10%	2	Média
3	10-33%	3	Forte
4	33-66%	Allred Score (0-8)= Soma dos dois scores	
5	>66%		

2.3 Análise estatística

A análise estatística foi realizada através do software SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) e do Microsoft Excel.

Foi realizada uma análise estatística de todas as características analisadas exceto o tratamento realizado, a extensão da cirurgia e a realização de OVH durante a cirurgia

Em primeiro lugar foi realizado o teste de Shapiro-Wilk para testar a normalidade da amostra. O p relativo a este teste foi inferior a 0,001, portanto, a amostra não tem uma distribuição normal.

Assim, a análise foi realizada através de testes não paramétricos, tais como: teste U Mann-Whitney, teste exato de Fisher e o teste Qui Quadrado. Foram estabelecidas associações entre o tamanho do tumor, a classificação dos recetores de progesterona e de estrogénio (positivo ou negativo), o grupo do tumor (lesão displásica ou tumor benigno), a histopatologia, a idade do animal, a presença de tumores malignos, a raça, a administração da pílula e a esterilização.

Foi ainda utilizado o teste de correlação de Spearman para a avaliação de possíveis correlações entre: tamanho do tumor, o status dos recetores de progesterona e de estrogénio e a idade.

Para o estudo das associações estatísticas de parâmetros clínicos tais como: raça, idade, presença de tumores malignos, administração de pilula e se estava esterilizada no momento da cirurgia foi considerada uma lesão por animal. Nos casos em que o animal apresentava mais do que uma lesão, foram utilizados os seguintes parâmetros na escolha do tumor:

- Foram selecionados tumores com maior tamanho, já que, tumores malignos com maior tamanho têm tendência a ter uma maior malignidade

- Quando o animal apresenta uma lesão displásica e um tumor benigno, foi escolhido o tumor benigno

- Na análise estatística relativa ao estudo dos parâmetros histopatológicos (tamanho do tumor, classificação histopatológica) foram consideradas todas as lesões.

Foi ainda realizada a análise multivariada dos dados através da análise de componentes principais (PCA). O PCA é um método de classificação multi-variável não supervisionado cuja utilização permite identificar padrões e agrupar amostras semelhantes e obter informação sobre as interações entre as variáveis originais (Felizardo, 2010).

Um modelo PCA decompõe a matriz de dados originais num produto de duas matrizes mais pequenas, designadas como *scores* e *loadings*. A análise das matrizes dos *scores* e dos *loadings* originadas pelo PCA pode ser muito útil para extrair a informação existente nos dados originais. A escolha do número de PCs (componentes principais) que devem ser consideradas para descrever os dados originais é um aspecto muito importante. Um dos critérios mais utilizados é escolher o número de PCs que conduzam a uma variância acumulada capturada superior a 90%.

Depois de escolhido o número de PCs do modelo, é usual efetuar a análise dos gráficos da localização das amostras (*scores*) e da relação e importância das variáveis/propriedades para descrever o conjunto de dados (*loadings*).

Foram considerados estatisticamente significativos os resultados com p igual ou inferior a 0,05.

3 RESULTADOS

3.1 Caracterização da amostra populacional

Das 48 lesões analisadas, existiu uma lesão que não foi possível avaliar a expressão proteica dos recetores de estrogénio (durante a recuperação de antigénio houve destacamento do tecido da lâmina). Assim, a amostra populacional estudada para os recetores de progesterona é de 28 animais e para o estrogénio é de 27 animais.

Através da tabela 7 e 8, é possível observar a associação de todas as características clinico-patológicas e histopatológicas estudadas, e a sua associação com os recetores de estrogénio e de progesterona.

3.1.1. Características histopatológicas

3.1.1.1. Caracterização das lesões de acordo com os recetores de estrogénio e progesterona

Como é possível observar no gráfico 4 e na tabela 7, das lesões analisadas, a maior parte das lesões apresentavam expressão positiva para os recetores de estrogénio (n=43), constituindo 91,5% da amostra. Destas, a maioria eram lesões displásicas (n=39). Já para os recetores de progesterona, a maior parte das lesões não apresentava recetores de progesterona (n=31, 64,6%), como é possível analisar na Tabela 7 e no gráfico 5. Destas, 26 foram classificadas como lesões displásicas e 5 como neoplasias benignas.

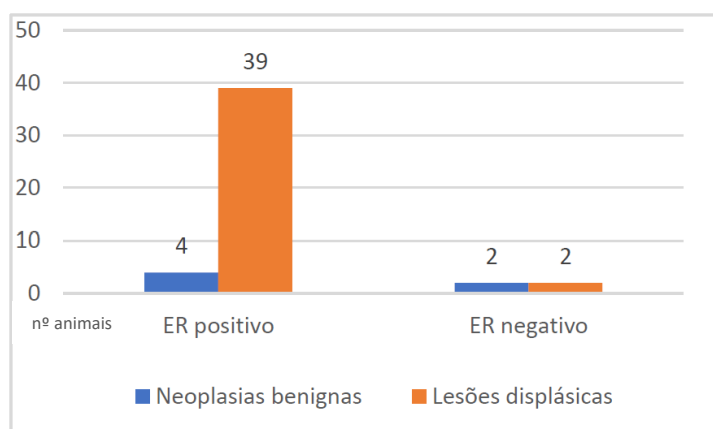


Gráfico 4- Caracterização das lesões relativamente aos recetores de estrogénio

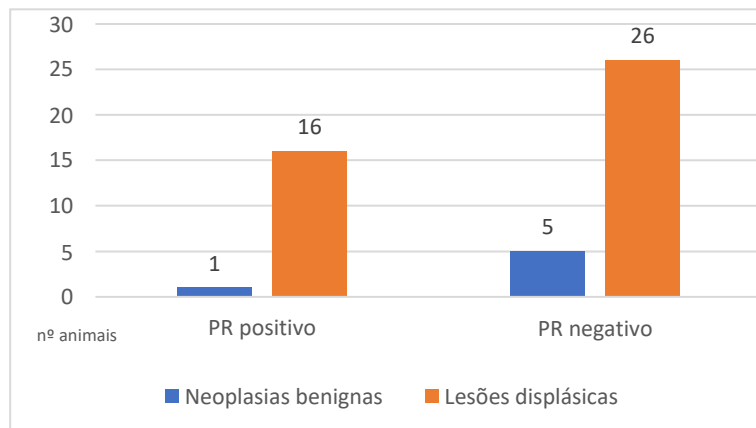


Gráfico 5- Caracterização das lesões relativamente aos recetores de progesterona.

Na análise estatística não houve relação estatisticamente significativa entre o tipo de lesão e a expressão proteica dos recetores de estrogénio ($p=0,074$) ou dos recetores de progesterona ($p=0,402$).

Tabela 7- Características histopatológicas e associação com recetores de estrogénio e progesterona

Características histopatológicas		Total	Recetores de estrogénio (n=47)		p	Recetores de progesterona (n=48)		P
		48	Positivo (n=43)	Negativo (n=4)		Positivo (n=17)	Negativo (n=31)	
Tamanho do tumor	Média (cm) EPM-2,4	1,77	1,86	0,83	0,699	1,44	1,9	0,023
Tipo de lesão	Lesão displásica	42 (87,5%)	39	2	0,074	16	26	0,396
	Lesão neoplásica benigna	6 (12,5%)	4	2		1	5	
Histopatologia	Ectasias Ductais	24 (50%)	22	1	0,192	9	15	0,147
	Adenoma Tubulopapilífero	6 (12,5%)	4	2		1	5	
	Adenose	1 (2,1%)	1	0		1	0	
	Hiperplasia lobular	5 (10,4%)	5	0		2	3	
	Hiperplasia epitelial intraductal	4 (8,3%)	3	1		3	1	
	Hiperplasia fibroadenomatosa	8 (16,7%)	8	0		1	7	

Legenda: EPM- Erro padrão da média

Através da figura 2 e 3 podemos observar 8 exemplos do resultado da detecção imunohistoquímica dos recetores de estrogénio e de progesterona nas lesões benignas.

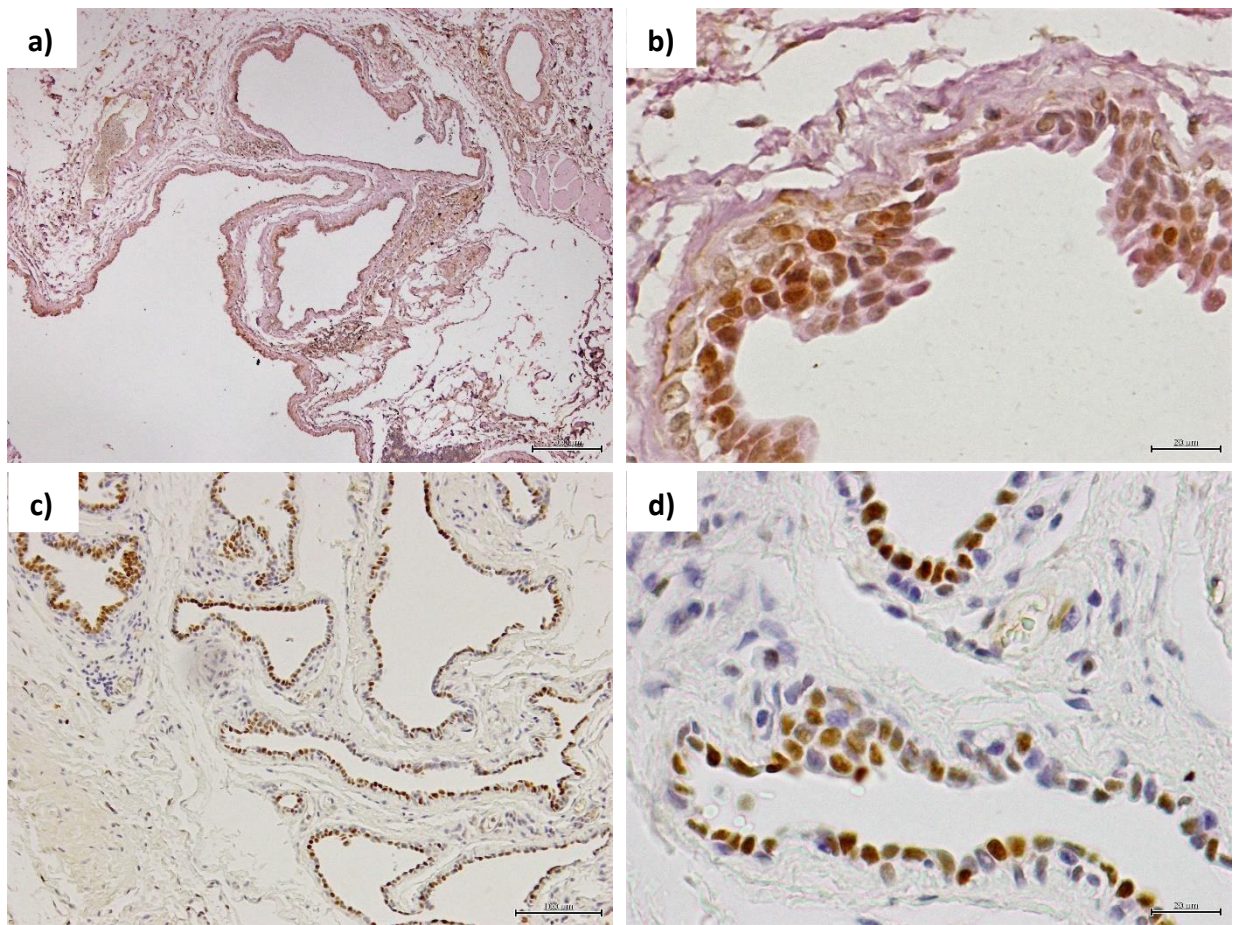


Figura 2 - Avaliação IHQ da expressão do RE e do RP em tecidos mamários felinos com ectasias ductais: a) RP positivo (40x) b) RP positivo (400x) c) RE positivo (100x) d) RE positivo (400x). Fotografias originais gentilmente cedidas pela Professora Doutora Maria João Soares (contra coloração com Hematoxilina de Mayer).

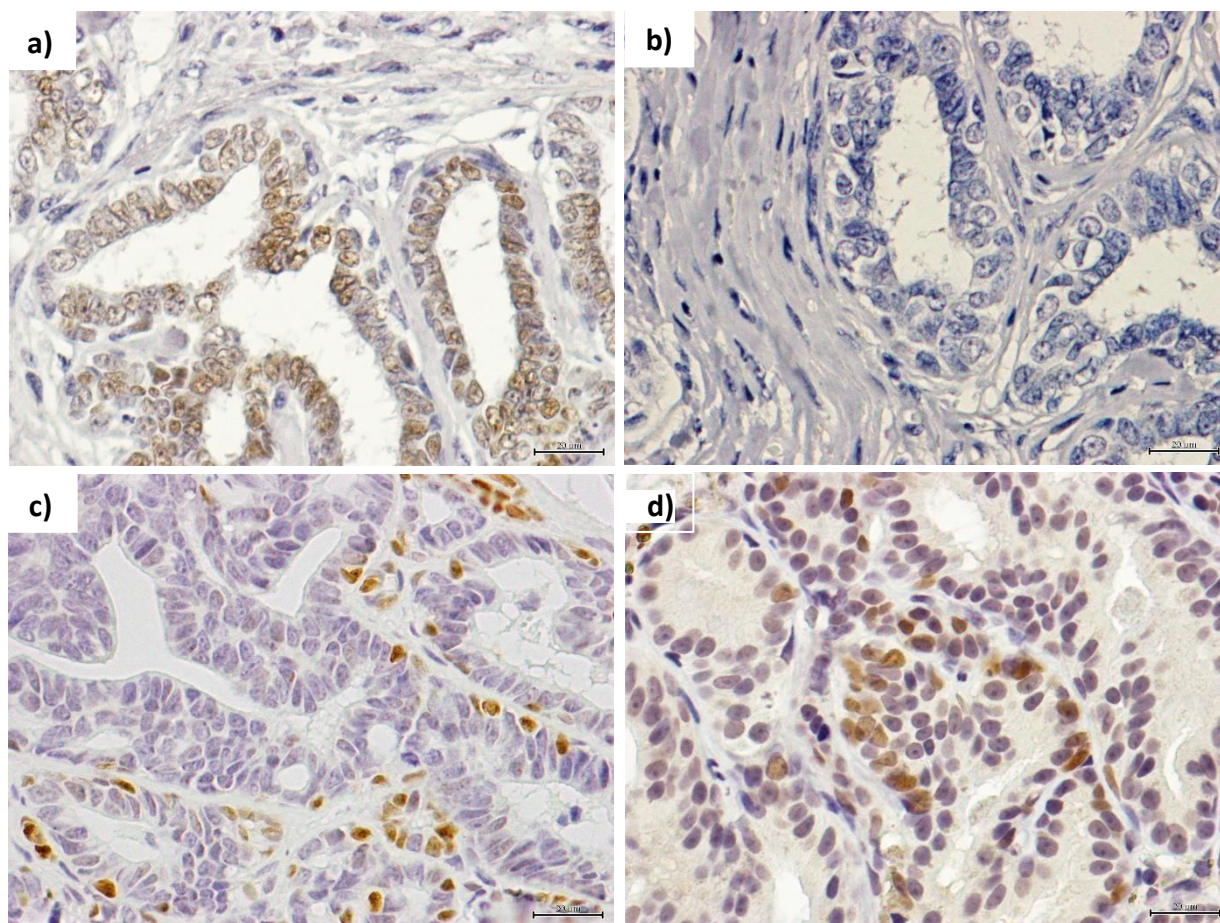


Figura 3 – Avaliação IHQ da expressão do RE e do RP em tecidos mamários felinos com hiperplasia fibroadenomatosa e adenoma: a) Hiperplasia Fibroadenomatosa RE positivo (400x) e b) Hiperplasia Fibroadenomatosa RP negativo (400x) c) Adenoma com RE positivo (400x) e d) Adenoma RP positivo (400x). Fotografias originais gentilmente cedidas pela Professora Doutora Maria João Soares (contra coloração com Hematoxilina de Mayer).

3.1.1.2. Caracterização das lesões mamárias de acordo com o diagnóstico histopatológico

Depois da análise histopatológica das lesões presentes na glândula mamária, é possível observar pelo gráfico 6 que, na amostra estudada, 6 lesões eram neoplasias benignas e 42 eram lesões displásicas. A neoplasia benigna encontrada foi o adenoma, a lesão displásica com maior prevalência neste estudo foi a ectasia ductal. O número total de patologias diagnosticadas na glândula mamária foi de 48, um valor superior ao número de casos estudados visto que, 6 animais apresentavam, em várias glândulas mamárias, o mesmo tipo de lesão e 6 apresentavam mais de um tipo de lesão.

Como podemos observar na tabela 7, 39 das lesões displásicas apresentaram sobre expressão dos recetores de estrogénio, enquanto que apenas 2 lesões displásicas não apresentaram sobre expressão do recetor. Para os recetores de progesterona, 16 lesões displásicas mostraram sobre expressão enquanto que 26 foram classificadas como negativas.

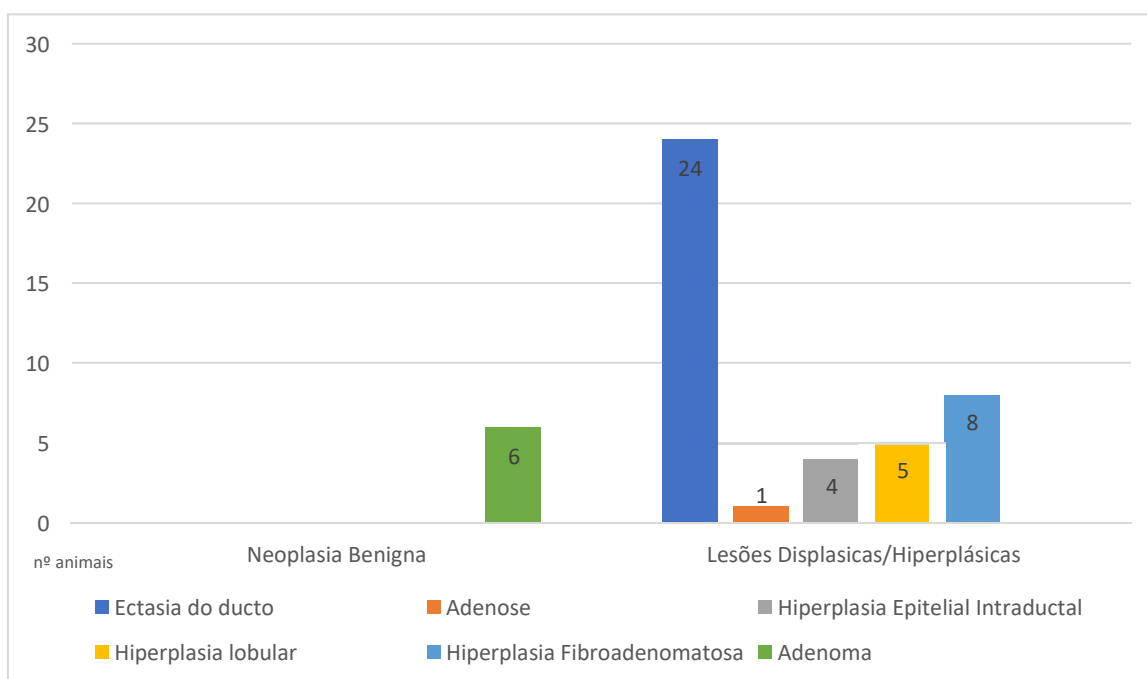


Gráfico 6- Caracterização da patologia presente ao nível das glândulas mamárias, nas gatas.

Para as neoplasias benignas, e relativamente aos recetores de estrogénio, em 4 animais as lesões apresentavam sobre expressão deste recetor, enquanto 2 animais não apresentaram expressão do recetor. Para os recetores de progesterona, um animal apresentou lesão considerada RP positiva enquanto 5 eram negativas (Tabela 7).

Relativamente à análise estatística, não houve qualquer relação estatisticamente significativa entre o tipo de lesão e a expressão proteica dos recetores de estrogénio e de progesterona.

3.1.1.3. Caracterização das lesões de acordo com o tamanho do tumor

Relativamente ao tamanho do tumor, a média do tamanho dos 48 tumores foi de 1,73 cm (Tabela 7). As lesões com RP negativo apresentaram em média 1,9 cm, o que demonstrou ser estatisticamente diferente das lesões com RP positivo, que tiveram uma média de 1,44 cm

($p=0,036$). Assim, lesões de maiores dimensões foram significativamente associadas a classificação de RP negativa.

Em relação aos recetores de estrogénio, a análise estatística não foi estatisticamente significativa ($p=0,699$).

3.1.2. Características clinicopatológicas

3.1.2.1. Caracterização etária das gatas com lesão mamária

A maior parte das lesões encontradas teve diagnóstico de lesão não neoplásica, sendo que as idades dos animais afetados variaram entre os 0,4 e os 14 anos, com uma média de 9,5, como está indicado na Tabela 8.

Relativamente aos recetores hormonais, a média de idades de animais que apresentavam recetores de estrogénio nos seus tumores foi de 9,3 anos (EPM- 3,06), já a média de idades dos animais sem recetores de estrogénio nos seus tumores foi de 11,3 anos (EPM- 0,58). Relativamente aos recetores de progesterona, a média de idades dos animais positivos foi de 9,5 (EPM- 2,75) e a média de idade dos animais sem recetores de progesterona foi de 9,7 anos (EPM- 3,14) (Tabela 8).

Relativamente à análise estatística, embora não tenham sido verificadas associações estatisticamente significativas entre a idade e os RE ($p=0,219$) ou os RP ($p=0,588$), na análise de correlação de Spearman, foi demonstrada uma correlação entre os animais mais jovens e maiores classificações no *Allred score*, aquando da avaliação dos recetores de estrogénio ($p=0,013$) e de progesterona ($p=0,043$) nos tumores.

Tabela 8- Características clinicopatológicas e associação com receptores de estrogénio e progesterona

Características clinicopatológicas		Total	Recetores de estrogénio (n=27)		p	Recetores de progesterona (n=28)		p
			Positivo (n=24)	Negativo (n=3)		Positivo (n=9)	Negativo (n=19)	
Média de idades (anos) EPM- 2,96		9,5	9,3	11,3	0,219	9,3	9,6	0,588
Raça	SRD	21 (75%)	17	3	0,551	7	14	1
	Pura	7 (25%)	7	0		2	5	
Pílula	Sim	15(53,57%)	12	3	0,248	4	11	1
	Não	12 (42,86%)	12	0		3	8	
	Sem dados	1 (3,57%)						
Esterilizado	Sim	9 (32,14%)	7	1	1	4	5	0,21
	Não	19 (67,86%)	17	2		5	14	
Extensão da cirurgia	Lumpectomia	5 (17,86)	5	0	--			--
	Mastectomia unilateral	19 (67,86%)	16	3				
	Mastectomia bilateral	4 (14,29%)	3	0				
OVH na CX	Sim	11 (39,28%)	11	0	--	1	10	--
	Não	8 (28,57%)	7	1		3	5	
Tratamento realizado	Cirurgia e Quimioterapia	2 (7,14%)	0	1	--	0	2	--
	Cirurgia	26 (92,86%)	24	2		9	17	
Tumores malignos associados	Sim	17 (60,71%)	14	2	1	7	10	0,118
	Não	11 (39,29%)	10	1		2	9	

Legenda: EPM- Erro padrão da média

3.1.2.2. Caracterização da raça das gatas com lesão mamária

Relativamente às raças: 4 eram persas, 1 bosque da Noruega, 2 siameses e os restantes 21 eram animais sem raça definida. Os animais sem raça definida foram mais afetados por lesões displásicas (64,3%) do que por neoplasias benignas (14,3%), como é possível observar no Gráfico 7. Cinco gatas sem raça definida apresentaram mais de um tipo de lesão, sendo que a primeira apresentava duas lesões displásicas, e a segunda e a terceira apresentavam uma lesão displásica e uma neoplasia benigna.

Em relação aos recetores hormonais nos animais sem raça definida, 17 animais apresentaram aumento da expressão destes recetores de estrogénio nos seus tumores e apenas 3 animais não apresentaram. Relativamente aos recetores de progesterona, 7 animais apresentaram lesões com aumento da expressão e 14 animais não apresentaram este tipo de recetores nos seus tumores (Tabela 8).

Já nos animais de raça pura, relativamente aos recetores de estrogénio, todos os tumores avaliados apresentavam aumento da expressão do RE. Para os recetores de progesterona, foram encontrados 2 animais com níveis considerados positivos para o recetor e 5 animais negativos (Tabela 8).

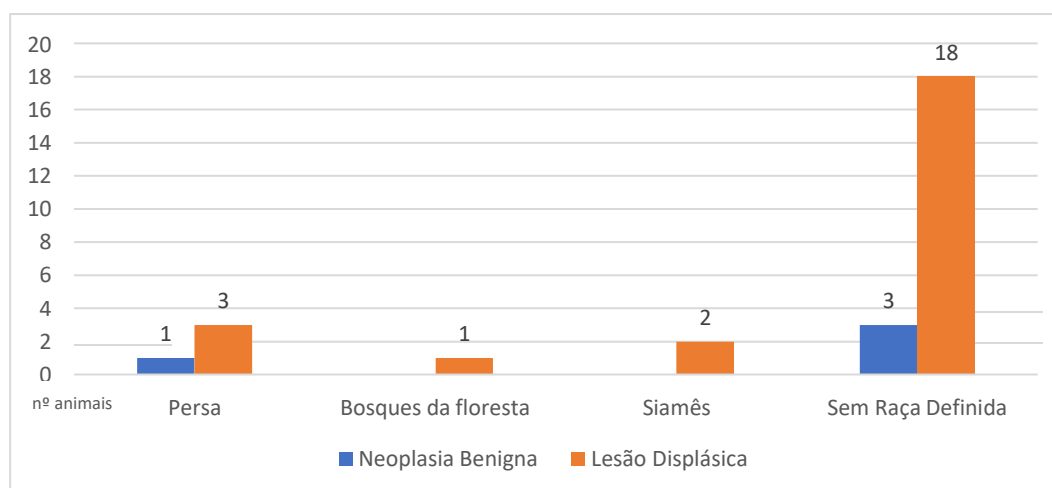


Gráfico 7- Caracterização da raça felina, consoante o tipo de lesão mamária presente.

Relativamente à análise estatística, não houve qualquer relação estatisticamente significativa na relação entre a raça e a presença de recetores de estrogénio e progesterona.

3.1.2.3. Administração da Pilula

A 15 dos 27 animais, era administrada a pílula, uma vez que houve um animal a quem não foi possível obter informação sobre este parâmetro. Relativamente à sobre expressão dos recetores de estrogénio, 12 animais que tomavam a pílula apresentaram-se positivos enquanto 3 apresentaram-se negativos. Em relação aos RP, 4 animais que tomavam a pílula apresentavam sobre expressão deste recetor nas lesões mamárias, e 11 animais apresentaram lesões mamárias classificadas como negativas.

Em relação aos 12 animais a quem não era administrada a pilula, todos apresentaram sobre expressão de recetores de estrogénio, enquanto que apenas 3 apresentaram sobre expressão de RP.

Estatisticamente não foi encontrada qualquer relação entre a sua administração e a presença de sobre expressão de RE ou PR a nível tumoral.

3.1.2.4. Esterilização

No que diz respeito à esterilização, 9 dos 28 animais estavam esterilizados no momento da cirurgia. Relativamente aos animais esterilizados e à avaliação proteica do RE, 7 animais apresentavam lesões consideradas positivas e 1 apresentava lesões consideradas negativa. Em relação ao status RP dos animais esterilizados, 4 animais eram positivos e 5 eram negativos. No que se refere aos animais não esterilizados, dos 19 animais, 17 apresentavam status positivo RE e 2 status negativo, em relação à progesterona, 5 animais apresentavam status positivo e 14 apresentaram status negativo.

Não foi encontrada qualquer relação estatística entre a OVH e a sobre expressão de RE ou RP a nível tumoral.

Relativamente à realização de OVH na cirurgia, dos 11 animais que a realizaram, 11 apresentavam sobre expressão de RE e apenas 1 apresentava sobre expressão de RP. Dos 8 animais que não a realizaram, 7 apresentavam sobre expressão de RE e 3 apresentaram sobre expressão de RP.

3.1.2.5. Presença de tumores malignos associados

Dos 17 animais com tumores malignos associados, 14 apresentaram lesões mamária benignas com sobre expressão dos RE e 7 com sobre expressão de RP. Dos 11 animais que não apresentavam tumores malignos associados, 10 apresentavam lesões avaliadas como positivas para os RE e 2 apresentavam lesões positivas para os RP.

Não foi encontrada qualquer relação estatística entre a presença de tumores malignos associados e o status RE ou RP.

3.1.2.6. Tratamento realizado

Relativamente ao tipo de tratamento realizado, dos 2 animais que realizaram cirurgia e quimioterapia um animal apresentou lesões com avaliação negativa para os RE. Em relação aos RP os 2 apresentaram ausência de expressão da proteína.

Dos 26 animais que apenas realizaram a cirurgia, 24 apresentaram sobre expressão de RE e 9 de RP.

3.2. Análise multivariada

3.2.1. Análise de Componentes Principais (PCA) dos dados de Recetores de Progesterona

Desenvolveu-se um modelo de PCA em que se consideraram todas as variáveis: idade, raça, estado reprodutivo (esterilizada ou inteira), administração de contraceptivos orais (pílula), presença de tumores múltiplos, presença de tumores malignos, lesão displásica e recetores de progesterona ou recetores de estrogénio.

Observando o gráfico de loadings do PC2 (componente principal 2) em função do PC1 (componente principal 1), na Figura 4a), é possível observar que o ângulo formado pelo vetor RP com os vetores que representam a idade, a pílula ou a existência de vários tumores no mesmo animal são próximos de 90° ou 270°. Assim, é possível concluir que estes parâmetros não estão correlacionados. Contrariamente, o modelo mostra que o facto de o animal estar esterilizado e ter lesão displásica tem uma grande influência na existência de recetores de progesterona visto que os vetores formam ângulos agudos com o vetor RP. Por outro lado, o

vetor que representa os tumores malignos forma um ângulo de 180° com RP o que indica que estão fortemente correlacionados, mas são inversamente proporcionais, ou seja, a existência de tumores malignos associados está mais correlacionada com a inexistência de recetores de progesterona. As conclusões a tirar da Figura 4(b) são semelhantes.

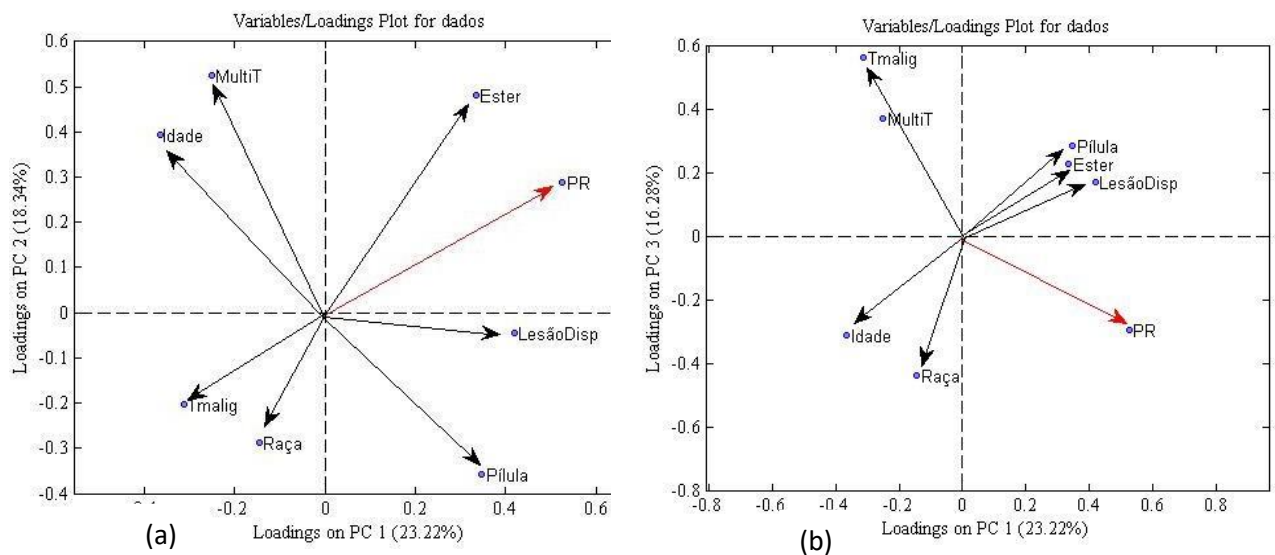


Figura 4- Gráfico de loadings do PC2 (a) e PC3 (b) em função do PC1 para o modelo de PCA dos recetores de RP

3.2.2. Análise de Componentes Principais (PCA) aos dados de Recetores de Estrogénio

Devido à falta de variabilidade dos dados a análise do gráfico de loadings não foi efetuada pois teria um interesse reduzido para o objetivo da dissertação que envolvia a análise das relações dos parâmetros com os recetores de estrogénio.

3 DISCUSSÃO

Como já foi mencionado, este estudo teve como objetivo caracterizar uma população felina em relação às lesões mamárias benignas neoplásicas e não neoplásicas, correlacionar a presença de RE e RP com alguns parâmetros e, por último, comparar os resultados obtidos com a literatura existente.

Relativamente aos recetores de estrogénio e de progesterona, 43 lesões apresentavam recetores de estrogénio nas suas células enquanto apenas 4 não apresentaram este tipo de recetor. Relativamente à progesterona, 17 lesões apresentaram este recetor nos seus tumores e 31 não apresentaram. Este resultado vai de encontro com a literatura estudada, que descreve que quase todos os tecidos mamários felinos histologicamente normais, contêm RE e a sua expressão permanece elevada nas lesões benignas, com diminuições significativas nos tumores malignos (Mulas *et al.*, 2000; Rutteman *et al.*, 1988). Em relação aos recetores de progesterona, notou-se uma diminuição nos resultados positivos para recetores de progesterona (apenas 17 lesões com resultados positivos), tal como Millanta, que concluiu no seu estudo que a expressão de RP diminuiu nas lesões mamárias benignas felinas (Millanta *et al.*, 2005).

Os diagnósticos histopatológicos mais frequentes foram as lesões displásicas, mais especificamente, as ectasias ductais e a hiperplasia fibroadenomatosa, o que vai de encontro à literatura, que descreve a ectasia ductal e a hiperplasia fibroadenomatosa como sendo as lesões não neoplásicas mais frequentes em gatas (Giménez *et al.*, 2010). Por outro lado, ao contrário do que está descrito, onde a neoplasia benigna mais comum é o fibroadenoma (Zappulli, 2008), na amostra analisada, apenas foram diagnosticados adenomas.

Dos animais com lesões displásicas, a maior parte das lesões apresentaram sobre expressão dos recetores de estrogénio, enquanto as restantes 5 foram avaliadas como negativas para a expressão deste tipo de recetores. Relativamente às lesões neoplásicas, 4 animais apresentaram sobre expressão dos recetores de estrogénio e 2 animais não apresentaram. Quanto aos recetores de progesterona, apenas 9 animais com lesão displásica apresentaram sobre expressão de recetores de progesterona nos seus tumores, enquanto 16 não apresentaram. Para as neoplasias benignas, apenas 1 dos 4 animais, apresentou sobre expressão deste recetor.

Os recetores de estrogénio e progesterona não foram correlacionados estatisticamente com nenhum tipo de lesão histopatológica estudada. Os resultados obtidos no PCA mostram

que lesão displásica tem uma grande influência na existência de recetores de progesterona. A bibliografia consultada relata que foi encontrada uma maior positividade nos recetores de estrogénio nos tecidos normais e displásicos (Millanta *et al.*, 2005). Em relação aos recetores de progesterona, Millanta e os seus colegas, detetaram, em gatas, um aumento progressivo na expressão de RP, começando com níveis baixos em tecidos saudáveis, passando para lesões displásicas com níveis superiores, depois para lesões neoplásicas benignas, terminando com uma elevada percentagem de expressão de RP em carcinomas invasivos (Millanta *et al.*, 2005).

No que diz respeito ao tamanho do tumor, foi encontrada uma relação estatisticamente significativa com a expressão dos RP. Lesões de maiores dimensões foram associadas a uma marcação negativa para RP. Relativamente à avaliação da marcação dos RE, a análise estatística não foi significativa. Na bibliografia consultada, não foi encontrada qualquer relação entre o tamanho do tumor e a marcação de RP ou RE (Millanta *et al.*, 2006, Rutteman *et al.*, 1991, Millanta *et al.* 2005).

A idade diagnóstica média dos animais considerados no estudo foi de 9.5 anos, onde os animais com neoplasia benigna apresentaram uma média de 11,2 anos e a idade média de animais com lesão displásica foi de 8,8 anos. Estes resultados são consistentes com a bibliografia existente, a qual evidencia que a incidência de tumores mamários aumenta com a idade, ocorrendo principalmente em gatas fêmeas de meia idade a mais velhas (Hoepp, 2021). A idade média em que os tumores mamários aparecem em gatas fêmeas situa-se entre os 10 a 12 anos, neste estudo foi um pouco mais baixa, o que se pode dever ao facto de terem sido estudados apenas animais com tumores benignos e displasias (Millanta *et al.*, 2006; Morris, 2013).

A média de idades de animais com sobre expressão de recetores de estrogénio e de progesterona nos seus tumores foi de 9,3 e 8,3 anos, respetivamente. De acordo com a literatura, as hormonas esteroides atuam nas fases iniciais do desenvolvimento tumoral (Mulas *et al.*, 2000; Millanta *et al.*, 2005).

Foi encontrada uma relação estatisticamente significativa entre a idade e a sobre expressão de RE e de RP, à medida que idade aumenta a expressão de RE e RP diminui. O estudo de Millanta e dos seus colegas, não detetou qualquer relação entre a idade e a expressão de RE e RP (Millanta *et al.*, 2006), já no estudo de Rutteman, não foi encontrada qualquer correlação significativa a idade e RE, enquanto que foi encontrada uma fraca correlação positiva entre a sobre expressão de RP e a idade, o que contraria o resultado obtido no estudo

realizado (Rutteman *et al.*, 1988).

Quanto à raça, a mais afetada foi a indeterminada, o que contradiz a bibliografia existente, que aponta as raças puras como tendo maior incidência de tumores mamários, mais especificamente a raça Siamesa (Weijer, 1983). É muito provável que este facto esteja relacionado com a reduzida amostra do estudo, não podendo, assim, ser generalizado. Neste estudo não foi possível, no entanto, estabelecer uma relação estatisticamente significativa entre a raça e a presença dos recetores nas lesões tumorais.

Relativamente à esterilização, também não foi possível obter nenhuma correlação estatística na análise univariada. No PCA concluiu-se que, o facto do animal estar esterilizado, tem grande influência na existência de recetores de progesterona nos tumores. Na literatura consultada, las Mulas relata no seu estudo, que encontrou uma relação estatisticamente significativa entre gatas não esterilizadas e a sobre expressão de RP, o que contraria o resultado obtido no estudo. Contudo, são necessários mais estudos no futuro para clarificar a relação existente entre estas variáveis (las Mulas *et al.*, 2002).

No que toca a administração de progestagénios, não foi obtida nenhuma relação estatística. Os estudos encontrados referem apenas que há, de facto, uma relação direta entre a administração de progestagénios e o desenvolvimento de tumores mamários felinos, existindo um maior risco de surgirem tumores benignos que malignos (Keskin *et al.*, 2009), contudo, não fazem nenhuma alusão à relação entre este parâmetro e a existência de recetores esteroides, tanto nas lesões mamárias felinas como caninas. No entanto, na mulher, foi realizado um estudo onde concluíram que os progestagénios podem induzir uma interação entre os RE e RP que, por sua vez, vão promover a proliferação de células cancerígenas mamárias (Giulianelli *et al.*, 2012).

Em relação à existência de múltiplos tumores e aos tumores malignos associados, também não foi encontrada nenhuma relação estatisticamente significativa na análise univariada. Pelo contrário, no PCA, concluiu-se que a existência de tumores malignos associados está mais correlacionada com a inexistência de recetores de progesterona. Ao consultar bibliografia, não foi encontrada nenhuma referência ao estudo destes parâmetros e a sua relação com os recetores esteroides.

Sendo que, tanto lesões de maiores dimensões, como a existência de tumores malignos associados estão associados a tumores RP negativos, é possível por em hipótese de que tumores RP negativos estão maioritariamente relacionados a tumores com pior comportamento tumoral.

Contudo, seriam necessários mais estudos para comprovar esta hipótese.

Os animais que apresentavam neoplasias benignas foram sujeitos a uma mastectomia unilateral. O tratamento realizado foi, de acordo com a bibliografia, o correto, pois, como relata Patsikas, a drenagem linfática pode variar entre glândulas normais e glândulas com tumores mamários, tornando difícil conhecer a trajetória precisa de drenagem (Patsikas *et al.*, 2006). Assim, a forma possível de poder obter abordagens cirúrgicas mais conservadoras, (como por exemplo a realização de lumpectomia), seria realizar uma linfografia a cada paciente de modo a definir o padrão de drenagem e examinar os linfonodos sentinela (Patsikas *et al.*, 2010).

4 CONCLUSÃO

Nos gatos, à semelhança do que está escrito sobre a Mulher, acredita-se que a sobre expressão tanto dos recetores de estrogénio como de progesterona, desempenham papéis importantes na carcinogénese mamária, embora os mecanismos subjacentes sejam pouco claros.

Assim, a autora considerou pertinente o presente estudo pois, à luz dos dias de hoje, os estudos realizados com recetores tumorais de estrogénio e progesterona são muito limitados, principalmente em lesões displásicas e tumores benignos, não se compreendendo ainda na totalidade qual o papel deste tipo de recetores no desenvolvimento da malignidade.

No estudo foi demonstrado que animais mais jovens têm maior tendência para apresentar maiores níveis dos recetores de estrogénio nos seus tumores. Em relação ao tamanho, as lesões de maiores dimensões foram estatisticamente associadas a marcação negativa dos recetores de progesterona. À exceção do tamanho da lesão e da idade, os restantes parâmetros supracitados não apresentaram qualquer tipo de correlação com RE e RP na análise univariada, tendo sido considerados como estatisticamente não significativos. Contudo, a reduzida amostra de estudo deve ser tida em consideração na correlação entre as diferentes variáveis.

Na realização da análise multivariada PCA, foi possível concluir que o animal estar esterilizado e ter lesão displásica tem uma grande influência na sobre expressão de recetores de progesterona, e ainda que a existência de tumores malignos associados está mais correlacionada com uma marcação negativa para os recetores de progesterona.

Não obstante, é relevante referir a limitação na procura de literatura recente e pertinente sobre este tema. Por conseguinte, não foi possível encontrar estudos sobre a influência da administração de progestagénios, do tamanho dos tumores, da existência de tumores malignos e de tumores múltiplos.

Assim, seria primordial, no futuro, aprofundar o conhecimento nesta área, por três razões fundamentais: em primeiro lugar pelo facto dos estudos de tumores mamários em felinos, poderem ser determinantes na oncologia comparativa, dado que são imunocompetentes e partilham o mesmo ambiente que os humanos, refletindo, com maior precisão, a interação entre genética e fatores de risco ambiental (Urbano *et al.*, 2020). Em segundo lugar porque, permite-nos perceber de forma mais clara a influencia destes recetores no desenvolvimento tumoral.

Finalmente, os estudos sobre a oncogénese dos tumores mamários poderiam ajudar a definir terapêuticas mais acertadas, adaptadas e direcionadas ao tipo de recetor existente de forma a aumentar a eficácia e a diminuir a agressividade do tratamento.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bearss J; Schulman F; Carter D (2012) Histologic, immunohistochemical, and clinical features of 27 mammary tumors in 18 male dogs. *Vet Pathol* 49:602–607

Beauvais W; Cardwell J, Brodbelt D (2012) The effect of neutering on the risk of mammary tumours in dogs--a systematic review. *J Small Anim Pract* 53:314–322

Bulman – Fleming, J (2020) Mammary Cancer in: Clinical Small Animal Internal Medicine, 1ª Edição, Willey Blackwell, Hoboken, USA Pp 1292-1324

Carson-Jurica, M; Schrader, W; O'Malley, B (1990) Steroid receptor family: Structure and functions. *Endocrine Reviews*. 11 (2): 201-220

Cassali G, Campos C, Bertagnolli A, Estrela-Lima A, Lavalle G, Damasceno K *et al* (2018): Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of feline mammary tumors. *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.*, São Paulo, v. 55, n. 2, p. 1-17

Cassali, G; Jark, P; Gamba, C; Damasceno, K; Estrela-Lima, A; De Nardi, A *et al* (2020): Consensus regarding the diagnosis, prognosis and treatment of canine and feline mammary tumors-2019. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology* 13: 555-574

Chen B, Lin SJ, Li WT, Chang HW, Pang VF, Chu PY, Lee CC, Nakayama H, Wu CH, Jeng CR (2020). Expression of HIF-1 α and VEGF in feline mammary gland carcinomas: association with pathological characteristics and clinical outcomes. *BMC Vet. Res.* 16:1-10. <https://doi.org/10.1186/s12917-020-02338-y>

De Maria R, Maggiora P, Biolatti B, Prat M, Comoglio P, Castagnaro M *et al* (2002). Feline STK gene expression in mammary carcinomas. *Oncogene*; **21**: 1785–90.

DeCensi, A.; Guerrieri-Gonzaga, A.; Gandini, S.; Serrano, D.; Cazzaniga, M.; Mora, S. (2011) Prognostic significance of Ki-67 labeling index after short-term presurgical tamoxifen in women with ER-positive breast cancer. *Annals of Oncology* . 22 (3): 582-587

Dowsett, M; Nielsen, T; A'Hern, R; Bartlett, J; Coombes, R; Cuzick, J (2011) Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Recommendations from the international Ki67 in breast cancer working Group. *Journal of the National Cancer Institute*. 103(22): 1656-1664.

Doyle, C; Aarnes, T; Ballash, G; Wendt-Hornickle, E; Baldo, C.; Johnson, R, *et al* (2020) Anesthetic risk during subsequent anesthetic events in brachycephalic dogs that have undergone

corrective airway surgery: 45 cases (2007-2019). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 257(7): 744-749.

Ettinger S; Feldman E; Côté E (2017) Textbook of veterinary Internal Medicine: Diseases of the dog and the cat. 8ª Edição. Elsevier, USA

Euler, H (2010) Tumours of the mammary glands. In: Dobson JM, BDX L (eds) BSAVA manual of canine and feline oncology, 3ª Edição. British Small Animal Veterinary Association, Gloucester, United Kingdom pp 237–247

Felizardo, P (2010): Espetroscopia de infravermelho próximo e quimiometria na produção de biodiesel a partir de óleos vegetais. Tese de Doutorado em Engenharia Química, Instituto Superior Técnico.

Figueira A, Gomes C, de Oliveira J, Vilhena H, Carvalheira J, de Matos A, Pereira P, Gärtner F (2014) Aberrant P-cadherin expression is associated to aggressive feline mammary carcinomas. *BMC Vet Res* 10:270

Gabor, L .; Malik, R.; Canfield, P. (1998) Clinical and anatomical features of lymphosarcoma in 118 cats. *Australian veterinary journal* 76(11):725-732

Gasparini G. (2000) Prognostic value of vascular endothelial growth factor in breast cancer. *Oncologist*; 5: 37–44.

Geraldes, M.; Gärtner, F.; Schmitt, F. (2000) Immunohistochemical study of hormonal receptors and cell proliferation in normal canine mammary glands and spontaneous mammary tumours. *Veterinary Record*. 146 (14): 403-406

Giménez F; Hecht S; Craig L; Legendre A (2010); Early detection, aggressive therapy- Optimizing the management of feline mammary masses. *Journal of Feline Medicine and Surgery*; Elsevier Pp 214-224

Giulianelli, S; Vaqué, P; Soldati, R; Wargon, V; Vanzulli, I; Martins, R *et al* (2012): Estrogen receptor alpha mediates progestin-induced mammary tumor growth by interacting with progesterone receptors at the cyclin D1/MYC promoters. *Cancer Research*. 72(9): 2416-2427

Goldschmidt M; Peña L; Zappulli V (2017): Tumors of the Mammary Gland in Tumors in Domestic Animals, 5ª Edição John Wiley & Sons, Inc; USA

Goldschmidt, M. H., Peña, L., Rasotto, R., & Zappulli, V. (2011). Classification and grading

of canine mammary tumors. *Veterinary Pathology*, 48(1), 117–131.

Görlinger, S.; Kooistra, H. S.; Van Den Broek, A.; Okkens, A. C. (2002) Treatment of fibroadenomatous hyperplasia in cats with aglépristone. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 16 (6): 710-713

Gregório H, Pires I, Seixas F, Queiroga F (2012) Mammary invasive micropapillary carcinoma in a male cat: Immunohistochemical description and clinical follow-up. *Acta Vet Hung* 60:257–261

Grody, W; Schrader, W; O'Malley, B (1982) Activation, transformation, and subunit structure of steroid hormone receptors. *Endocrine Reviews* 3(2): 141-163

Hamelers, I van Schaik, R; Sussenbach, J; Steenbergh, P (2003): 17 β -estradiol responsiveness of MCF-7 laboratory strains is dependent on an autocrine signal activating the IGF type I receptor. *Cancer Cell International*. 3: 1-10

Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred C, Hagerty K, Badve S, *et al* (2010) American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol.*;28(16):2784–2795.

Hassan, B.; Elshafae, S. M.; Supsavhad, W.; Simmons, J. K.; Dirksen, W. P.; Sokkar, S. M.; Rosol, T. J. (2016) Feline Mammary Cancer: Novel Nude Mouse Model and Molecular Characterization of Invasion and Metastasis Genes. *Veterinary Pathology*. 54 (1): 32-43

Hayden, D.; Nielsen, S. (1971) Feline mammary tumours. *Journal of Small Animal Practice* 12 (12): 687-698

Hayes H , Milne K, Mandell C (1981): Epidemiological features of feline mammary carcinomas, *Vet Rec* 108:476-479

Hayes, A; Mooney, S. (1985) *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*. 15 (3): 513-520

Hoepp, N (2021): Mammary Gland. in Sharkey,L ; Radin, M; Seelig, D; *Veterinary Cytology*, 1ª Edição, Pp 582-593 , USA, John Wiley & Sons,

Horvath, M; Wang, X; Resnick, M; Bell, D (2007) Divergent evolution of human p53 binding sites: Cell cycle versus apoptosis. *PLoS Genetics* 3 (7): 1284-1295

Howard, J; Wyse, C; Argyle, D; Quinn, C; Kelly, P; McCann, A (2020) Exosomes as Biomarkers of Human and Feline Mammary Tumours; A Comparative Medicine Approach to Unravelling the Aggressiveness of TNBC in: *BBA - Reviews on Cancer*. 1874

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* 58:723–726,

Johnston S, Kustritz M, Olson P. (2001) Disorders of the feline ovaries. In: Johnston S, Kustritz M, Olson P, Canine and feline theriogenology. 1ª edição. Elsevier Saunders, Filadelfia, 476-478

Keskin, A; Yilmazbas, G; Yilmaz, R; Ozyigit, M Gumen, A (2009): Pathological abnormalities after long-term administration of medroxyprogesterone acetate in a queen. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 11(6): 518-521

Krawczyk, M; Łopuszyński, W; Szczubiał, M; Millán, Y (2017) Progesterone receptor expression and proliferative activity in relation to histological architecture of feline mammary fibroadenomatous change. *Medycyna Weterynaryjna*. 73: 33-38

Loretti AP, Ilha MR, Ordas J, Martin de las Mulas J. (2005) Clinical, pathological and immunohistochemical study of feline mammary fibroepithelial hyperplasia following a single injection of depot medroxyprogesterone acetate. *J Feline Med Surg*; 7:43–52.

Maggiora, P; Marchio, S; Stella, M; Giai, M; Belfiore, A; De Bortoli, M *et al* (1998) Overexpression of the RON gene in human breast carcinoma. *Oncogene* 16 (22): 2927-2933

Manesh J, Shafice R, Pedram B, Malayeri H, Mohajer S, Ahamadi S, *et al* (2014): Improving the diagnosis, treatment, and biology patterns of feline mammary intraepithelial lesions: a potential model for human breast masses with evidence from epidemiologic and cytohistopathologic studies. *Tumor Biol*. 35(12), 12109-12117

Marti, J; Fernandez (2014) Clinical approach to mammary gland disease. In: England, G, Heimendahl, A. Manual of Canine and Feline Reproduction and Neonatology. 2ª edição edn. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association, : 155-165.

Martín De Las mulas, J.; Van Niel, M.; Millán, Y.; Ordás, J.; Blankenstein, M. A.; Van Mil, F.; Misdorp, W. (2002) Progesterone receptors in normal, dysplastic and tumourous feline mammary glands. Comparison with oestrogen receptors status. *Research in Veterinary Science* 72 (2): 153-161.

Martín De Las Mulas, J; Millán, Y; Bautista, J; Pérez, J; Carrasco, L (2000): Oestrogen and progesterone receptors in feline fibroadenomatous change: An immunohistochemical study, *Research in Veterinary Science*. 68 15-21

Martin P, Cotard M, Mialot J, André F, Raynaud J (1984) Animal models for hormone-dependent human breast cancer- Relationship between steroid receptor profiles in canine and feline mammary tumors and survival rate. *Cancer Chemother Pharmacol* 12:13-17

McNeill, C. J.; Sorenmo, K. U.; Shofer, F. S.; Gibeon, L.; Durham, A. C.; Barber, L. G.; Baez, J. L.; Overley, B. (2009) Evaluation of adjuvant doxorubicin-based chemotherapy for the treatment of feline mammary carcinoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 23 (1): 123-129

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

Millanta F, Calandrella M, Vannozzi I, Poli A (2006) Steroid hormone receptors in normal, dysplastic and neoplastic feline mammary tissues and their prognostic significance. *Veterinary Record* 158, 821-824

Millanta, F.; Calandrella, M.; Bari, G.; Niccolini, M.; Vannozzi, I.; Poli, A. (2005) Comparison of steroid receptor expression in normal, dysplastic, and neoplastic canine and feline mammary tissues. *Research in Veterinary Science*. 79 (3): 225-232

Millanta, F.; Lazzeri, G.; Mazzei, M.; Vannozzi, I.; Poli, A. (2002) a: MIB-1 Labeling Index in Feline Dysplastic and Neoplastic Mammary Lesions and Its Relationship with Postsurgical Prognosis. *Veterinary Pathology*. 39(1): 120-126

Millanta, F.; Lazzeri, G.; Vannozzi, I.; Viacava, P.; Poli, A. (2002) b: Correlation of Vascular Endothelial Growth Factor Expression to Overall Survival in Feline Invasive Mammary Carcinomas. *Veterinary Pathology*. 39(6): 690-696

Mills SW, Musil KM, Davies JL, Hendrick S, Duncan C, Jackson ML, Kidney B, Philibert H, Wobeser BK, Simko E (2015). Prognostic value of histologic grading for feline mammary carcinoma: a retrospective survival analysis. *Vet. Pathol*. 52

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

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

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

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

Morris, J (2013). Mammary tumours in the cat: size matters, so early intervention saves lives. *J Feline Med Surg* 15:391–400

Moulton, J (1990) Mammary tumors of the cat. In: Moulton J, ed. *Tumors in domestic animals*. 3^a edição. Berkeley: University of California Press, : 547–52.

Mulas M, Niel M, Milla Y, Blankenstein M, Mil F, Misdorp W (2000): Immunohistochemical analysis of estrogen receptors in feline mammary gland benign and malignant lesions: comparison with biochemical assay. *Domestic Animal Endocrinology* 18 111–125

Murakami, Y; Tateyama, S; Rungsipipat, A; Uchida, K; Yamaguchi, R (2000) Amplification of the Cyclin a Gene in Canine and Feline Mammary Tumors. *Journal of Veterinary Medical Science*. 62(7): 783-787

Nakano, M; Wu, H; Taura, Y; Inoue, M (2006) Immunohistochemical detection of Mdm2 and p53 in feline mammary gland tumors. *Journal of Veterinary Medical Science*. 68 (5): 421-425

Novosad, C. (2003) Principles of treatment for mammary gland tumors. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 18(2) 107-109

Novosad, C; Bergman, P; O'Brien, M; McKnight, J; Charney, S; Selting, K *et al* (2006) Retrospective evaluation of adjunctive doxorubicin for the treatment of feline mammary gland adenocarcinoma: 67 cases. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 42(2): 110-120

Okoh, V; Deoraj, A; Roy, D (2011) Estrogen-induced reactive oxygen species-mediated signalings contribute to breast cancer. *Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer*. 1815 (1):115-133

Ordás, J; Millán, Y; Dios, R; Reymundo, C; de las Mulas, J (2007) Proto-oncogene HER-2 in normal, dysplastic and tumorous feline mammary glands: An immunohistochemical and chromogenic in situ hybridization study. *BMC Cancer*. 7:1-6

Overley B, Shofer FS, Goldschmidt MH, Sherer D, Sorenmo KU (2005): Association between ovariectomy and feline mammary carcinoma, *J Vet Intern Med* 19:560–563.

Owen, Ln (1980) TNM Classification of tumours in domestic animals. *World Health Organisation Geneva* Pp 1-52

Patsikas, M; Karayannopoulou, M; Kaldrymidoy, E; Papazoglou, L; Papadopoulou, P ; Tzegas, S; *et al.*, (2006): The lymph drainage of the neoplastic mammary glands in the bitch: A lymphographic study. *Journal of Veterinary Medicine Series C: Anatomia Histologia Embryologia*. 35 (4): 228-234

Patsikas, M; Papadopoulou, P; Charitanti, A; Kazakos, G; Soultani, C; Tziris, *et al.*, (2010): Computed tomography and radiographic indirect lymphography for visualization of mammary lymphatic vessels and the sentinel lymph node in normal cats. *Veterinary Radiology and Ultrasound*. 51(3): 299-304

Pérez-Alenza, ; M. Dolores; Jiménez, Angeles; Nieto, Ana I.; Peña, Laura (2004) First description of feline inflammatory mammary carcinoma: clinicopathological and immunohistochemical characteristics of three cases. *Breast cancer research : BCR* 6 (4): 300-307

Pike, M; Spicer, D; Dahmouch, L; Press, M (1993) Estrogens, progestogens, normal breast cell proliferation, and breast cancer risk. *Epidemiologic Reviews* 15(1): 17-30

Queiroga, F. Pérez-Alenza, M. Gil, A. Silvan, G. Peña, L. Illera, J. (2014): Clinical and prognostic implications of serum and tissue prolactin levels in canine mammary tumours. *Veterinary Record* 175(16): 403

Queiroga, F; Pérez-Alenza, D; Silvan, G; Peña, L; Lopes, C; Illera, Juan C. (2010) Serum and intratumoural GH and IGF-I concentrations: Prognostic factors in the outcome of canine mammary cancer. *Research in Veterinary Science*. 89(3): 396-403

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

Raskin R, Meyer D: (2010) Canine and Feline Cytology - A Color Atlas and Interpretation Guide, 2ª Edição, Elsevier Saunders. Missouri.

Rehm S, Stanislaus DJ, Williams AM (2007). Estrous cycle-dependent histology and review of sex steroid receptor expression in dog reproductive tissues and mammary gland and associated hormone levels, *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 80:233–245.

Rissetto, Kerry; Villamil, J. Armando; Selting, Kim A.; Tyler, Jeff; Henry, Carolyn J. (2011) Recent trends in feline intestinal neoplasia: An epidemiologic study of 1,129 cases in the veterinary medical database from 1964 to 2004. *Journal of the American Animal Hospital Association* 47 (1):28-36.

Russo, J.; Russo, I. (2006) The role of estrogen in the initiation of breast cancer. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 102: 89-96

Rutherford, S; Whitbread, T; Ness, M. (2011) Idiopathic osseous hyperplasia of the nasal turbinates in a Welsh terrier. *Journal of Small Animal Practice* 52: 9 (492-496)

Rutteman G, Blankenstein M, Minke J (1991) Steroid receptors in mammary tumours of the cat. *Acta Endocrinologica* 125: 32-37

Rutteman, G ; Misdorp, W.; Misdorp, W.; Blankenstein, M. A.; Van Den Brom, W (1988) Oestrogen (ER) and progestin receptors (PR) in mammary tissue of the female dog: Different receptor profile in non-malignant and malignant states. *British Journal of Cancer*, 58(5): 594-599.

Sahin A. (2000) Biologic and clinical significance of HER-2/neu(cerbB-2) in breast cancer. *Adv Anat Pathol*; 7: 158–66.

Salas Y, Márquez A, Diaz D, Romero L (2015) Epidemiological study of mammary tumors in female dogs diagnosed during the period 2002-2012: a growing animal health problem. *PLoS One* 10(5): 1-15.

Schaefer, J; Reminga, C; Reineke, E.; Drobatz, K (2020) Evaluation of the rectal-interdigital temperature gradient as a diagnostic marker of shock in dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 30(6): 670-676

Schmidt R, Langham R (1967): A survey of feline neoplasms, *J Am Vet Med Assoc* 151:1325-1328,.

Senna N, Farghali M, Khattab M, Shalaby R (2019): Mammary gland surgical affections in correlation to other surgical skin affections among cats in Egypt. *Bioscience Research*, volume 16, 3747-3762.

Shafiee R, Javanbakht J, Atyabi N, Bahrami A, Kheradmand D, Safaei R, Khadivar F, Hosseini E (2013). Comparative value of clinical, cytological and histopathological features in feline mammary gland tumors; an experimental model for the study of human breast cancer. *Diagnostic Pathol.* 8 (136): 1–8.

Silver, I. (1966). *Symposium on Mammary Neoplasia in the Dog and Cat—I The Anatomy of the Mammary Gland of the Dog and Cat. Journal of Small Animal Practice*, 7(11), 689–696.

Soares, M.; Ribeiro, R.; Carvalho, S.; Peleteiro, M.; Correia, J.; Ferreira, F. (2015) Ki-67 as a Prognostic Factor in Feline Mammary Carcinoma: What Is the Optimal Cutoff Value?. *Veterinary Pathology.* 53 (1): 37-43

Soares, M.; Ribeiro, R.; Carvalho, S.; Peleteiro, M.; Correia, J.; Ferreira, F. (2015) Ki-67 as a Prognostic Factor in Feline Mammary Carcinoma: What Is the Optimal Cutoff Value?. *Veterinary Pathology.* 53 (1): 37-43.

Soares, M; Correia, J; Rodrigues, P; Simões, M; Matos, A; Ferreira, F (2013) Feline HER2 Protein Expression Levels and Gene Status in Feline Mammary Carcinoma: Optimization of Immunohistochemistry (IHC) and In Situ Hybridization (ISH) Techniques. *Microscopy and Microanalysis.* 19: 876-882.

Soares, M; Marques, C; Catarino, J; Batista, M; Catita, J; Faísca, P (2021): National survey of cat tumors in 2019: A retrospective study. *Revista Lusófona de Ciência e Medicina Veterinária.* 11:14-19.

Soares, M; Correia, J; Peleteiro, M. C; Ferreira, F; (2015) St Gallen molecular subtypes in feline mammary carcinoma and paired metastases—disease progression and clinical implications from a 3-year follow-up study. *Tumor Biology* 37 (3) 4053-4064.

Soares, M; Madeira, S; Correia, J; Peleteiro, M; Cardoso, F; Ferreira, F (2016) Molecular based subtyping of feline mammary carcinomas and clinicopathological characterization. *The Breast.* 27: 44-51.

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^a Ed., pp. 313- 321). St Louis, Missouri: Elsevier.

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

Thorne C, Lee AV: Cross talk between estrogen receptor and IGF signaling in normal mammary gland development and breast cancer, *Breast Dis* 17:105–114, 2003.

Urbano A, Nascimento C, Soares M, Correia J, Ferreira F (2020): Clinical Relevance of the sérum CTLA-4 in Cats with Mammary Carcinoma. *Scientific Reports* 10:3822.

van Garderen E, Schalken JA: Morphogenic and tumorigenic potentials of the mammary growth hormone/growth hormone receptor system, *Mol Cell Endocrinol* 197:153–165, 2002.

Vilhena, H; Figueira, A; Schmitt, F; Canadas, A (2020): Canine and feline spontaneous mammary tumours as models of human breast cancer; *in: Pets as Sentinels, Forecasters and Promoters of Human Health*; Springer, 173-207

Vollan, H; Caldas, C (2011) The breast cancer genome - a key for better oncology. *BMC Cancer*. 30(11), 501.

Wang, M; Wu, X; Chai, F; Zhang, Y; Jiang, J (2016) Plasma prolactin and breast cancer risk: A meta-analysis. *Scientific Reports* 6:1-7.

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

Weijer K, Hart A. (1983) Prognostic factors in feline mammary carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 70(4):16-709.

Withrow, S., Vail, D., Page, R., (2013),. *Small Animal Clinical Oncology* , 5^a Edição, Elsevier Saunders. Missouri.

Yang, X; Kandil, D; Cosar, Ediz F.; Khan, A (2014) Fibroepithelial tumors of the breast: Pathologic and immunohistochemical features and molecular mechanisms. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 138(1): 25-36.

Zappulli V, Caliari D, Rasotto R, Ferro S, Castagnaro M., Goldschmidt M (2013). Proposed classification of the feline “complex” mammary tumors as ductal and intraductal papillary mammary tumors. *Vet. Pathol.* 50 (6): 1070–1077.

Zappulli, V; Peña L; Rasotto, R; Kiupel,M; *et al* (2008) Surgical Pathology of Tumors of Domestic Animals- Volume 2 Mammary Tumors; 3ª Edição David- Thompson DVM Foundation, USA;

6 ANEXOS

6.1 Anexo 1- Apresentação do artigo de Schaefer *et al* 2020 e de Doyle *et al* 2020 durante o estágio

Evaluation of the rectal-interdigital temperature gradient as a diagnostic marker of shock in dogs Jonathan D. Schaefer DVM Christin L. Reminga DVM, DACVECC Erica L. ReinekeVMD, DACVECC Kenneth J. Drobatz DVM, MSCE, DACVECC, DACVIM School of Veterinary Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania 	Choque Síndrome produzido por má perfusão tecidual, que leva a que haja um aporte de oxigénio e nutrientes inadequado, que pode levar a morte celular e falha multiorgânica, produzindo a morte do doente  O diagnóstico de choque baseia-se numa combinação de resultados de vários marcadores que quando avaliados em conjunto reflectem a perfusão e oxigenação dos tecidos afectados.				
Choque Recentemente tem havido um interesse em avaliar a perfusão periférica através de vários métodos, incluindo gradientes de temperatura de central para periférica, que podem servir como marcador de choque. Os gradientes de temperatura são uma ferramenta de monitorização atractiva, pois podem ser facilmente realizados, requerem equipamento mínimo e são acessíveis. 	Choque oculto Choque oculto é uma condição de hipoperfusão de tecidos apesar dos normais parâmetros macrocirculatórios (por exemplo, frequência cardíaca [FC] e pressão arterial). Está associado a taxas de mortalidade mais elevadas. Mudanças na perfusão periférica podem tornar-se aparentes antes das mudanças em variáveis sistémicas de perfusão, e assim pode ser um indicador precoce de choque circulatório oculto.				
Objetivo do estudo Avaliar a utilidade do gradiente de temperatura rectal-interdigital (RITG) em cães como um marcador de choque circulatório. 	Materiais e Métodos <table><thead><tr><th>Grupo Controlo</th><th>Grupo Choque</th></tr></thead><tbody><tr><td> • Cães sem provas subjectivas de doença sistémica grave que preenchiam um ou menos dos critérios de inclusão para o choque. • 60 animais </td><td> • Cães com evidência de doença sistémica, que pareciam estar subjectivamente em choque circulatório • Satisfaziam pelo menos 3 dos critérios de inclusão • 20 animais </td></tr></tbody></table>	Grupo Controlo	Grupo Choque	• Cães sem provas subjectivas de doença sistémica grave que preenchiam um ou menos dos critérios de inclusão para o choque. • 60 animais	• Cães com evidência de doença sistémica, que pareciam estar subjectivamente em choque circulatório • Satisfaziam pelo menos 3 dos critérios de inclusão • 20 animais
Grupo Controlo	Grupo Choque				
• Cães sem provas subjectivas de doença sistémica grave que preenchiam um ou menos dos critérios de inclusão para o choque. • 60 animais	• Cães com evidência de doença sistémica, que pareciam estar subjectivamente em choque circulatório • Satisfaziam pelo menos 3 dos critérios de inclusão • 20 animais				
Critérios de inclusão Os critérios de inclusão incluíam 6 variáveis representativas de perfusão sistémica alterada: • FC > 120bat/min, • FR > 40resp/min, • temperatura rectal < 37.8°C • TRC > 2 segundos • PA < 90 mm Hg • concentração de Lactato > 2,5 mmol/L. Critérios de exclusão • Animais que não pudessem ser submetidos a medições interdigitais de temperatura	Medição de Temperatura Todas as medições de temperatura rectal e interdigital foram adquiridas com a utilização de um termómetro rectal. A temperatura interdigital foi adquirida preferencialmente entre os dígitos 3 e 4 do membro pélvico direito 				

Medição de Temperatura

A temperatura ambiente no momento da aquisição de temperatura foi registada, e foi mantido em aproximadamente 23.3°C.

Recolha de dados ocorreu durante os meses de Primavera e Verão, numa tentativa de reduzir a variabilidade da exposição à temperatura ambiente antes apresentação à clínica.

Registo de dados

Variáveis registadas

- Temperatura rectal e interdigital
- Idade
- Sexo
- Peso
- FC
- FR
- TRC
- Cor da membrana mucosa
- Pulso
- Pressão arterial (abaixo do limite de deteção considerada 50mm Hg)
- BUN e CREA
- Lactato plasmático
- PT
- Índice de choque (SI) = FC/PA
- Tipo de choque (quando conhecido)



Características da população

O grupo de choque:

- 5 machos esterilizados
- 4 machos inteiros
- 5 fêmeas esterilizadas
- 6 fêmeas inteiras.

As raças mais comuns incluíam:

- cães SRD (n = 5)
- Pit bulls (n = 3)
- Airedale Terrier (n = 2).

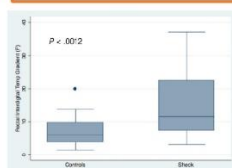
O tipo de choque:

- Hipovolémico (n = 13)
- Distributivo (n = 2)
- Cardiogénico (n = 3)
- Choque combinado hipovolémico e hipotónico (n = 2, secundário à anemia hemolítica imuno-mediada).

Características do grupo e correlação do RITG com as variáveis de perfusão

Variable	Shock			Control			P-value
	n	Median	Range	n	Median	Range	
Age (yr)	20	8	1–18	60	9	1–17	0.7172
Weight (kg)	20	11.9	2.7–32.4	60	16.3	3.6–70	0.0891
Heart rate (per min)	20	169	90–230	60	120	76–180	0.0001
Respiratory rate (per min)	11	40	15–96	6	31	17–46	0.3636
DBP (mm Hg)	19	100	50–170	11	170	125–190	<0.0001
Venous plasma lactate concentration (mmol/L)	17	3.7	1.8–9.5	0	n/a	n/a	n/a
Shock index	19	1.6	0.8–4.0	11	0.7	0.4–1.1	0.0001
Rectal temperature (°F)	20	100.5	93.6–103.0	60	101.7	98.9–103.8	0.0003
Interdigital temperature (°F)	20	88.4	64.1–98.6	60	96.0	81.9–101.5	0.0001
Rectal to interdigital temperature gradient (RITG; °F)	20	11.5	3.0–37.0	60	6.3	1.3–20.5	0.0012

Características do grupo e correlação do RITG com as variáveis de perfusão



Gradiente de temperatura interdigital rectal entre o grupo de choque e o controlo

A mediana do RITG foi maior em cães com choque do que em cães de controlo
Grupo de choque → 11.5°C
Grupo controlo → 6.3°C

Características do grupo e correlação do RITG com as variáveis de perfusão

	n	Spearman's rho	P-value
Heart rate	40	0.2302	0.0011
Respiratory rate	17	0.5018	0.0518
DBP	30	-0.1661	0.0001
Capillary refill time	60	0.3553	0.0011
Shock index	30	0.1668	0.0001
Base excess	31	-0.4808	0.0062
Base excess/nitrogen concentration	30	0.3177	0.0023
Blood lactate concentration	20	0.3090	0.1850
Partial cell volume	32	0.2217	0.2227
Total plasma protein	32	0.3328	0.0001
Partial pressure of venous CO ₂	31	0.2137	0.0416

PA e índice de choque tinham a correlação mais elevada com o RITG aumentado.

Correlação entre um RITG aumentado e parâmetros anormais de perfusão.

Valor preditivo de RITG

O cutoff ideal para o Gradiente de Temperatura Interdigital Retal foi de 8.5°C, produzindo uma sensibilidade de 75% e uma especificidade de 70%.



O que significa que um animal com um RITG de 8.5°C é considerado um animal em choque.

Discussão

- Cães em choque circulatório têm um RITG aumentado
- O RITG deve ser considerado como uma ferramenta adicional para a identificação do choque circulatório em cães juntamente com outros marcadores como hipotensão, taquicardia, TRC prolongada, e índice de choque
- Com base nos resultados do estudo, um gradiente de 8.5°C pode ser usado como cutoff para choque circulatório. O cutoff de temperatura RITG aqui utilizados aplicam-se apenas quando a temperatura ambiente é de aproximadamente 23.3°C.



Limitações

- Uma amostra maior teria sido capaz de estabelecer um intervalo de referência RITG para cães com e sem choque.
- Idealmente, as concentrações de lactato de plasma venoso teriam sido avaliadas em tanto cães de controle como cães de choque.
- Uma PA de 50 mm Hg foi atribuída como o limite mais baixo de detecção, é possível que o valor tenha sido inferior.



Limitações

- A temperatura pode ter sido influenciada pela temperatura do meio ambiente antes da chegada à clínica
- Não existe uma definição universal de choque circulatório. Neste caso foram utilizados parâmetros específicos. Se tivessem sido utilizados mais critérios de inclusão, mais animais poderiam ter sido identificados com precisão com e sem choque

Vantagens

Este estudo demonstrou a utilidade dos gradientes de temperatura do periférica, neste caso o RITG, como uma ferramenta viável para a detecção de choque em cães com indicadores de exame físico de choque.

A sua utilização pode levar a uma iniciação mais rápida de tratamento e possivelmente redução da morbidade e mortalidade em veterinária pacientes.



Vantagens

- Os resultados deste estudo sugerem que o RITG pode servir como um método adicional para a avaliação do choque circulatório. A sua utilização não deve substituir os meios tradicionais de avaliação da perfusão; pelo contrário, pode ser utilizado em adição a estes métodos.

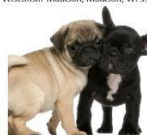
- A medição do RITG é muito acessível, pouco dispendiosa e rápida. Se o RITG puder permitir a detecção precoce do choque circulatório, pode permitir uma intervenção mais rápida, possivelmente levando a melhores resultados para os pacientes.



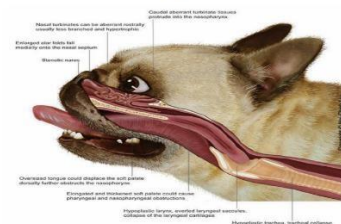
Risco anestésico durante eventos anestésicos subsequentes em cães braquicefálicos que tenham sido submetidos a cirurgia correctiva de vias aéreas: 45 casos (2007-2019)

Crystal R. Doyle dvm I Turi K. Aarnes dvm, ms I Gregory A. Ballash dvm, mph I Erin L. Wendt-Hornick dvm I Caroline F. Baldo dvm, phd I Rebecca A. Johnson dvm, phd I Thomas E. Wittum phd I Mary A. McLoughlin dvm, ms

From College of Veterinary Medicine, The Ohio State University, University of Minnesota, University of Wisconsin-Madison, Madison, WI 53706 (Johnson).



Síndrome Braquicefálico



- Sinais clínicos:
- Ruído
 - Ronco
 - Estridor
 - Dispneia
 - Intolerância ao exercício
 - Colapso
 - Vômitos
 - Regurgitação
 - Distúrbios do sono

Raças mais afetadas



Relativamente à Anestesia

Cães com anomalias anatómicas e sinais clínicos de síndrome das vias aéreas braquicefálicas têm o **dobro** da probabilidade de ter complicações perianestésicas quando comparados com os cães não braquicefálicos, sobretudo no **período pós-anestésico**.

- Regurgitação,
- Vômitos,
- Pneumonia aspirativa (complicação mais comum)
- Recuperação prolongada

Técnicas cirúrgicas

Narinas estenóticas	Palato mole	Eversão dos sacos laringeos
• Amputação do segmento ventral da cartilagem nasal lateral dorsal • Alaplastia em cunha lateral, vertical ou horizontal • Alaplastia de punção • Alapexia	• Estafilectomia • Palatoplastia de retalho dobrado	• Recessão dos sacos laringeos

Materiais e Métodos

Onde?

Três hospitais Universitários: Ohio State University Veterinary Medical Center, Centro Médico Veterinário da Universidade de Minnesota, e Universidade de Wisconsin Veterinary Care

Quando?

2 de Agosto de 2007, e 8 de Fevereiro de 2019

Quem?

Cães que foram submetidos a procedimentos cirúrgicos para tratar sinais clínicos de doença braquicefálica das vias aéreas e subsequentemente foram submetidos a anestesia geral numa data posterior para procedimentos cirúrgicos adicionais ou diagnóstico por imagem

Materiais e Métodos- Recolha de dados

A informação retrospectivamente recuperada dos registos médicos incluía:

- Raça
- Idade
- Sexo
- Peso corporal;
- Estado ASA;
- Procedimento realizado;
- Quaisquer fármacos administrados no período perianestésico;
- Duração anestésica e cirúrgica
- Intervalos de ventilação com pressão positiva.

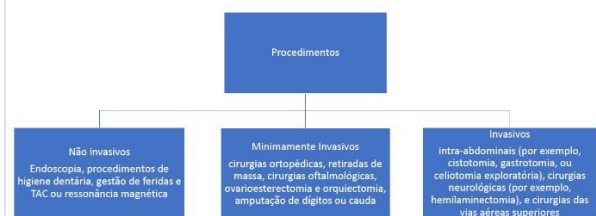


Materiais e Métodos- Recolha de dados

- Eventos hipotensos por meios invasivos ou não-invasivos
- Eventos bradicárdicos
- Quaisquer intervenções realizadas
- Hipotermia
- Quaisquer outras complicações perianestésicas tais como hipertensão, vômitos ou regurgitação, arritmias cardíacas, disforia, angústia respiratória, hipoxemia, reintubação, e períodos de recuperação prolongados



Materiais e Métodos- Recolha de dados



Materiais e Métodos- Análise Estatística

Através de um software estatístico compararam as probabilidades de complicações anestésicas durante os 2 períodos anestésicos nos cães braquicefálicos que foram submetidos a procedimentos anestésicos subsequentes após intervenção cirúrgica para sinais clínicos de síndrome das vias aéreas braquicefálicas.

Resultados

Animais

45 cães braquicefálicos



Todos os cães receberam uma cirurgia correctiva inicial para sinais clínicos de síndrome das vias aéreas braquicefálicas (45 eventos anestésicos), seguida de um segundo procedimento anestésico numa data futura (45 eventos anestésicos)

Nove de 45 (20%) cães foram anestesiados para um terceiro evento anestésico, e estes eventos também foram incluídos na análise

Total de 99 eventos anestésicos.

Resultados

Havia 27 (60%) machos e 18 (40%) fêmeas

Foram representadas sete raças braquicefálicas: Bulldog inglês (n = 21), Bulldog francês (11), Pug (9), Shih Tzu (1), Boston Terrier (1), Chin japonês (1), e Cavalier King Charles Spaniel (1)

Idade média $3,7 \pm 5,1$ anos (intervalo, 0,33 a 11 anos)

Peso $16,3 \pm 8,6$ kg

No terceiro evento anestésico, estes valores eram $5,8 \pm 2$ anos (intervalo, 2 a 8 anos) e $15,0 \pm 8,5$ kg

Outcome- Cirurgia inicial corretiva das vias aéreas superiores



Outcome- Eventos anestésicos após cirurgia inicial corretiva das vias aéreas superiores



Outcome- Taxa de complicações intra-anestésicas nos 99 eventos anestésicos



Table 1—Summary of intra-anesthetic complications recorded for 45 brachycephalic dogs, with a breakdown by each anesthetic event.

Intra-anesthetic complications	First anesthetic event (45 events)	Second anesthetic event (45 events)	Third anesthetic event (9 events)
Hypotension	21	29	5
Hypothermia	6	7	0
Bradycardia	7	11	2
Cardiac arrhythmias	1	4	2
Hypertension	1	1	0
Regurgitation	2	0	0
Tachycardia	1	0	0
Laryngeal edema	0	1	0
Hemorrhage	1	1	0

Fatores associados ao Resultado

Raça, sexo, idade, peso, invasividade do procedimento, estado da ASA, indução ou agente de manutenção utilizado para anestesia, eventos hipotensos, ou períodos de hipotermia.

Não foram encontradas associações significativas com quaisquer resultados avaliados durante os eventos anestésicos subsequentes

Fatores associados ao Resultado

Os factores com significado associados a complicações pós-anestésicas



Para cães que tiveram um evento bradicárdico intra-anestésico, as probabilidades de desenvolver complicações pós-anestésicas eram 4,56 vezes superiores às dos cães que não tiveram um evento bradicárdico durante a anestesia

Por cada 15 minutos de aumento na duração da anestesia, os cães tinham uma probabilidade 12% maior (OR = 1,12) de desenvolver uma complicação pós-anestésica



Fatores associados ao Resultado

Os factores com significado associados a complicações intra-anestésicas



Duração da anestesia

Ao controlar os efeitos da bradicardia e da duração anestésica, os cães com intervenção cirúrgica para corrigir os sinais clínicos da síndrome das vias aéreas braquicefálicas foram determinados como tendo 79% de probabilidade diminuída de ter uma complicação pós-anestésica durante os eventos anestésicos

Discussão

Este estudo descobriu que os cães com **intervenção cirúrgica anterior para corrigir a sua síndrome braquicefálica** das vias aéreas tinham **diminuído 79% as probabilidades de ter complicações** durante os subsequentes eventos anestésicos, especificamente no **período pós-anestésico**.

Embora a probabilidade de ter uma complicação anestésica não tenha diminuído durante o período intra-anestésico no presente estudo, a diminuição da probabilidade de ter uma complicação durante o período pós-anestésico pode ser clinicamente mais importante.

O período pós-operatório foi identificado como o período mais comum para a morte de cães. Aproximadamente 50% das mortes de doentes ocorrem durante este período, ocorrendo a maioria dentro de 3 horas após a conclusão do procedimento.

Discussão

Ao diminuir as complicações pós-anestésicas

Risco global associado de morbilidade anestésica e morte é reduzido

Incidência de Bradicardia Intra-anestésica e a duração prolongada da anestesia

aumento das probabilidades de complicações pós-anestésicas

Bradicardia



- Pode ser causada por fármacos que aumentam o tónus vagal ou reflexos mediados pelo nervo vago ou que causam hipotermia, doença cardíaca, ou profundidade anestésica excessiva.
- Bradicardia pode diminuir tanto o débito cardíaco como a pressão arterial, o que pode contribuir para complicações pós-anestésicas.
- Braquicefalos têm um aumento do tónus vagal

Tratamento:

- 9 de 20 eventos anestésicos.
- Atropina ou glicopirrolato
- Não se sabe se o risco aumentado de complicações pós-anestésicas foi verdadeiramente o resultado do desenvolvimento de bradicardia nestes cães braquicefálicos ou era do tratamento da bradicardia com estes medicamentos.

Duração da Anestesia



Duração da anestesia está associada a:

- Recuperações prolongadas, tanto em humanos como em espécies domésticas.
- Exposição prolongada a inalantes voláteis que promovem vasodilatação e redução da perfusão dos tecidos que causam 2 complicações intra-anestésicas frequentemente observadas, hipotensão e hipotermia.
- Aumento do risco de regurgitação, vômitos e aspiração (que podem levar a pneumonia por aspiração)

Vantagens da diminuição das complicações nas anestésias futuras

- Pacientes podem recuperar mais rapidamente e ter um tempo mais curto para extubação.
- **Diminuindo as probabilidades de complicações** significativas que requerem intervenções como a colocação em jaulas de oxigénio, oxigénio nasal suplemento, ou traqueotomias
- **custos para o cliente será diminuído** através da limitação destas intervenções e provavelmente limitando a duração total da estadia hospitalar.

Limitações do estudo

- Natureza retrospectiva e o tamanho relativamente pequeno da amostra
- Faltavam alguns registos médicos com informações detalhadas sobre os pacientes
- medicamentos pré-anestésicos variavam muito entre os pacientes, o que pode afectar o desenvolvimento de diferentes complicações perianestésicas.
- informação recolhida de diferentes instituições pode introduzir variabilidade na questão de quais as variáveis exactas no registo médico foram consideradas complicações ou não
- As medições de pressão arterial registadas no registo médico foram obtidas tanto por métodos invasivos (directos) como não-invasivos (indirectos).
- Não tinha grupo controlo. A inclusão de um grupo de controlo de cães braquicefálicos que não tinham recebido uma cirurgia correctiva anterior às vias aéreas superiores submetida a eventos anestésicos subsequentes pode ter realçado ainda mais o efeito protector proposto da cirurgia anterior às vias aéreas superiores.

Conclusão

Cães submetidos a cirurgia correctiva anterior para sinais clínicos de síndrome das vias aéreas braquicefálicas tiveram **79% de diminuição das probabilidades de complicações pós-anestésicas** durante os procedimentos anestésicos subsequentes.

Um grande número de cães braquicefálicos será provavelmente submetido a múltiplos procedimentos anestésicos durante a sua vida e pode beneficiar destes procedimentos cirúrgicos correctivos das vias respiratórias superiores.



6.2 Anexo 2- Painel referente ao artigo selecionado para apresentação no XVII Congresso Internacional Veterinário Montenegro

INTRODUÇÃO

Os tumores mamários felinos estão entre os tumores mais frequentemente diagnosticados em gatos¹. O estrogénio e a progesterona são considerados importantes factores carcinogénicos, estando envolvidos na transformação celular e formação de lesões com maior capacidade invasiva. Estas hormonas são reconhecidas pelos receptores hormonais, como os receptores de estrogénio (RE) e os receptores de progesterona (RP), que reconhecem estas hormonas e medeiam a sua ação, sendo rotineiramente avaliados no cancro da mama na Mulher, dada a sua importância como factor de prognóstico e factor preditivo². Nas gatas, os estudos destes receptores ocorrem sobretudo ao nível das lesões malignas, existindo pouca informação sobre a expressão destes receptores em lesões displásicas ou tumores mamários benignos³.

O presente estudo teve como objetivo:

1. Caracterizar uma população felina quanto à presença de lesões benignas neoplásicas e não neoplásicas.
2. Estudar possíveis correlações entre a presença de RE e RP com vários factores clínicos e histopatológicos

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram incluídas neste estudo 27 gatas fêmeas sobre as quais foram avaliadas e registadas as seguintes características clínicas e patológicas:

- ❖ Idade
- ❖ Raça
- ❖ Estado reprodutivo no momento da cirurgia (inteiro versus esterilizado)
- ❖ Administração prévia de progestagénios para controlo do estro.

Relativamente às lesões benignas, foram recolhidos os seguintes parâmetros:

- ❖ localização da lesão,
- ❖ diagnóstico histopatológico,
- ❖ tamanho da lesão,
- ❖ avaliação imunohistoquímica dos RE e dos RP
- ❖ existência de tumores malignos associados.

A avaliação dos receptores hormonais foi realizada através de técnica de imunohistoquímica, previamente descrita pelo grupo⁴.

Foram estudadas possíveis associações entre os RE e os RP com os diferentes parâmetros clinicopatológicos, através do SPSS e do Microsoft Excel.

RESULTADOS

A maioria das gatas apresentava lesões displásicas (77,8%, 21/27), pelo que apenas cerca de 20% das gatas apresentavam neoplasias benignas (22,2%, 6/27) (Gráfico 1).

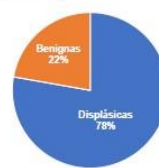


Gráfico 1 - Caracterização das lesões neoplásicas.

A média de idades das gatas foi de 9,6 anos (EPM 0,58 anos), sendo que 14 (51,9%) apresentaram neoplasias malignas em outras glândulas mamárias. As lesões foram recolhidas após realização de cirurgia para exérese das massas mamárias.

Em relação à avaliação da expressão proteica dos RE e dos RP (Figura 1), 24 das lesões avaliadas apresentaram sobreexpressão do RE (88,9%) e 9 lesões apresentaram sobreexpressão dos RP (33,3%).

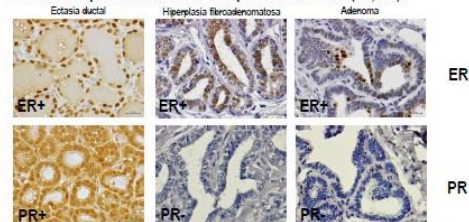


Figura 1: Detecção imunohistoquímica da expressão do receptor estrogénio (ER) e do receptor de progesterona (PR) em tecidos mamários felinos hiperplásicos/displásicos e neoplásicos benignos.

- ✓ A análise estatística revelou uma correlação entre a idade e a expressão de RE, sendo que animais mais jovens parecem ter maior tendência para apresentar sobreexpressão dos receptores de estrogénio ($p=0,009$).
- ✓ Em relação aos RP, os tumores de maiores dimensões apresentaram-se associados a lesões com ausência de sobreexpressão dos RP ($p=0,023$).

Os restantes parâmetros analisados (sexo, raça, classificação histopatológica, estado reprodutivo no momento da cirurgia, administração prévia de contraceptivos, localização do tumor e tumores malignos associados) não demonstraram associações estatisticamente significativas quando relacionados com os RE ou os RP.

CONCLUSÕES

- ✓ Tal como indicado na literatura disponível, este estudo demonstrou que a maioria das lesões mamárias benignas presentes nos felinos são lesões displásicas. Foi possível observar que animais mais jovens tendem a apresentar maiores expressões proteicas de RE, e tumores de maiores dimensões estão associados a lesões classificadas como apresentando ausência da sobreexpressão de PR.
- ✓ Isto pode eventualmente demonstrar um efeito protector destes dois receptores, uma vez que as lesões malignas nas gatas apresentam na maioria das vezes ausência da sobreexpressão de RE e de RP.

Referências:

1. Soares, M.; Marques, C.; Catarino, J.; Batista, M.R.; Catita, J.; Faisca, P. 2019 Cancer registry of feline tumours in Portugal. J Feline Med Surg 2021, 23, 853.
2. Liang, J.; Shang, Y. Estrogen and Cancer. Annu. Rev. Physiol. 2013, 75, 225-40.
3. Milanta, F.; Calandrella, M.; Ban, G.; Nicolini, M.; Vannozzi, I.; Poli, A. Comparison of steroid receptor expression in normal, dysplastic, and neoplastic canine and feline mammary tissues. Research in Veterinary Science. 2005, 79, 225-232.
4. Soares, M.; Correia, J.; Peleteiro, C.; Ferreira, F. St Gallen molecular subtypes in feline mammary carcinoma and paired metastases – disease progression and clinical implications from a 3-year follow up study. Tumour Biol 2016, 37(3), 4053-64.

Financiamento: Financiado pela Fundação para a Ciência e Tecnologia (FCT), através da bolsa de doutoramento com a referência SFRH/BD/70720/2010.