

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

**Estudo prospectivo de neoplasias mamárias em gatas: métodos de avaliação dos
linfonodos regionais e avaliação de comorbidades e de complicações associadas ao
tratamento cirúrgico e adjuvante**

Silvana Bellini Vidor

Porto Alegre

2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

**Estudo prospectivo de neoplasias mamárias em gatas: métodos de avaliação dos
linfonodos regionais e avaliação de comorbidades e de complicações associadas ao
tratamento cirúrgico e adjuvante**

Autora: Silvana Bellini Vidor

Tese apresentada como requisito parcial
para obtenção do grau de Doutora em
Ciências Veterinárias na área de
Morfologia, Cirurgia e Patologia.

Orientador: Prof^o Dr^o Emerson Antonio
Contesini

Co-orientadora: Prof^a Dr^a Fernanda Vieira
Amorim da Costa

PORTO ALEGRE

2019

Silvana Bellini Vidor

**Estudo prospectivo de neoplasias mamárias em gatas: métodos de avaliação dos
linfonodos regionais e comorbidades associadas a abordagem do tratamento
cirúrgico e adjuvante**

APROVADO POR

Prof^o Dr^o EMERSON ANTONIO CONTESINI

Orientador e Presidente da Comissão (UFRGS)

Dr^a ANGELICA CAVALHEIRO BERTAGNOLLI

Membro da Comissão (INSTITUTO DE PESQUISAS VETERINÁRIA
DESIDÉRIO FINAMOR)

Prof^o Dr^o GEOVANNI DANTAS CASSALI

Membro da Comissão (Universidade Federal de Minas Gerais)

Prof^o Dr^o CRISTIANO GOMES

Membro da Comissão (UFRGS)

Prof^o Dr^o MARCELO MELLER ALIEVI

Membro da Comissão (UFRGS)

DEDICATÓRIA

Um dia decidi trocar um cargo de gerência e um bom salário por uma profissão que me inspirasse de uma forma diferente: praticar a compaixão ao cuidar da saúde de um ser especial que inspira o amor a outro ser humano. Muitas pessoas não me entenderam, mas meu marido e minha mãe sim. Não só compreenderam, como apoiaram e financiaram. E muitas vezes acreditaram até mais do que eu. Para eles eu dedico minha graduação, meu mestrado e doutorado, minhas especializações e todo bom carma que eu tenha de alguma forma acumulado, curando ou aliviando a dor de cada animal que cuidei e cuidarei.

Dedico esse trabalho à minha filha Júlia que me inspira e me incentiva sempre.

Dedico também essa tese à iluminação de todos os seres sencientes.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu professor, Dr. Emerson Antonio Contesini, que me orienta há 10 anos com entusiasmo e seriedade, sendo mais que um orientador, mas sim um mentor;

Agradeço ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, coordenado pelo Prof. Dr. David Driemeier, que me deu muitas oportunidades de crescimento;

Agradeço ao Instituto de Pesquisas Veterinárias Desidério Finamor na pessoa da Dra. Angélica Cavalheiro Bertagnolli, que viabilizou toda análise histopatológica do estudo e me aconselhou durante todo o trabalho;

Agradeço ao Prof. Dr. Geovanni Dantas Cassali, que contribuiu com a concepção metodológica e orientou à distância a análise histopatológica do estudo;

Agradeço à professora Dra. Fernanda Amorim, que me ensinou a manejar e tratar esses animais tão especiais;

Agradeço aos professores Dr. Marcelo Meller Alievi e Cristiano Gomes, que contribuíram com a concepção metodológica do estudo e me ensinaram muito sobre cirurgia veterinária;

Agradeço ao Prof. Dr. Daniel Guimarães Gerardi por ter me ensinado muito sobre dermatologia veterinária;

Agradeço a minhas colegas e amigas que estiveram disponíveis para trabalhar no estudo: Elissandra da Silveira, Fabíola Monteiro, Maria Eduarda Baier, Raquel Redaeli, Simone P. Bianchi;

“A mente que se abre a uma nova ideia jamais voltará ao seu tamanho original”.

(Albert Einstein)

RESUMO

O Carcinoma Mamário é altamente invasivo e metastático em gatas, por isso a sua detecção precoce e uma terapia agressiva podem influenciar no tempo de sobrevivência global das pacientes. Ao mesmo tempo, são pacientes idosas com comorbidades importantes que necessitam ser diagnosticadas e estabilizadas antes do tratamento com complicações também importantes. Além disso, a imagem ultrassonográfica dos linfonodos axilares e inguinais durante o estadiamento clínico pode auxiliar no diagnóstico precoce das metástases regionais dessa neoplasia. O objetivo deste estudo foi acompanhar prospectivamente as gatas com neoplasias mamárias atendidas no Hospital de Clínicas Veterinárias (HCV/UFRGS) desde o diagnóstico até o tratamento cirúrgico e quimioterápico para: (1) descrever suas comorbidades e as complicações do tratamento cirúrgico e quimioterápico; (2) comparar a avaliação clínica, a imagem ultrassonográfica e a avaliação histopatológica dos linfonodos axilares e inguinais.

Foram incluídas no estudo as gatas acometidas por neoplasias mamárias palpáveis, cujos tutores concordaram com a participação no estudo (CEUA/UFRGS - 32.717). As pacientes foram encaminhadas a atendimento clínico pelos métodos normais de triagem do HCV-UFRGS entre janeiro de 2017 e dezembro de 2018. Durante as avaliações clínicas para estadiamento das pacientes (ultrassom abdominal total, radiografias torácicas, urinálise, urocultura, hemograma e bioquímica sérica), foram realizados exames clínicos com palpação dos linfonodos axilares e inguinais, e exames ultrassonográficos dos mesmos. Após as linfadenectomias axilares e inguinais juntamente com mastectomias laterais ou bilaterais, foram realizadas as avaliações histopatológicas das neoplasias e dos linfonodos.

Foram acompanhadas prospectivamente 34 gatas, 91% delas com neoplasias mamárias malignas, 13% já com metástase em linfonodos e 18% com metástase à distância no momento do diagnóstico. Com idade média de dois anos (0,5 - 8 anos), a maioria (29, 85%) não apresentava raça definida. Apenas 24 (71%) eram castradas, e dessas, apenas seis (18%) foram castradas antes de um ano de idade. Quinze (44%) receberam aplicação de progestágenos para prevenção de prenhez. Foram classificadas quanto ao estadiamento clínico: 10 (29%) em estágio I; sete (21%), em II; 10 (29%), em III; e sete (21%), em IV. Os tratamentos realizados foram: mastectomia lateral (11,32.35%), mastectomia bilateral (4, 11.76%), mastectomia lateral e quimioterapia (4, 11.76%), tratamento paliativo e posterior eutanásia (4, 11.76%), biópsia excisional (3, 8.82%), eutanásia no momento do diagnóstico (3, 8.82%), quimioterapia e eutanásia (2, 5.88%), biópsia excisional e posterior mastectomia lateral (1, 2.94%), mastectomia com esplenectomia (1, 2.94%). Uma paciente foi a óbito antes de iniciar o tratamento. Os tipos histológicos com maior ocorrência foram os carcinomas: cribriforme (11, 32%), tubulopapilar (9, 27%), e tubular (2, 6%). Doze gatas (35%) apresentaram neoplasias com grau histológico III, seis (18%) apresentaram grau II, e seis (18%), grau I.

O exame ultrassonográfico dos linfonodos (n=23) apresentou forte concordância ($\kappa=0,805$, $p<0,000$) no teste de Kappa (Software SPSS v.22, SPSS Inc., Chicago, USA) com o exame histopatológico, enquanto a palpação apresentou concordância razoável ($\kappa=0,393$, $p=0,020$). Cinco (22%) das 23 pacientes apresentaram invasão do linfonodo axilar, sete, (30%) do inguinal e uma (4%) apresentou invasão dos dois linfonodos. Foi possível verificar a associação (Teste Qui-Quadrado) entre a invasão dos linfonodos e ocorrência de ulceração ($p=0,011$), aderência ($p=0,014$), falta de delimitação ($p=0,002$), invasão linfática ($p<0,001$) e grau histológico ($p<0,001$).

Vinte e duas gatas (65%) apresentavam Doença Renal Crônica (DRC) IRIS estágio 1, três gatas (9%) eram DRC 2, e três (9%) DRC 3. Outras comorbidades

encontradas foram: cistite inflamatória (6, 17%), doença ortopédica degenerativa (6, 17%), Triade Felina (4, 12%), pancreatite (3, 9%), Doença Inflamatória Intestinal (2, 6%), colangio-hepatite (2, 6%) hepatite (1, 3%), Cardiomiopatia Hipertrófica (1, 3%), e Adenocarcinoma biliar extra-hepático adenocarcinoma (1, 3%). Apenas quatro (12%) gatas iam ao veterinário periodicamente, e apenas duas tutoras palpavam as glândulas mamárias das gatas periodicamente.

Palavras-chave: Tumores mamários, felinos, oncologia

ABSTRACT

Mammary Carcinoma is highly invasive and metastatic in cats, so its early detection and aggressive therapy may influence the survival time of the patients. At the same time, they are elderly patients with important comorbidities who need to be diagnosed and stabilized prior to treatment with important complications. In addition, the ultrasonographic image of axillary and inguinal lymph nodes during clinical staging may help in the early diagnosis of regional metastases of this neoplasia. The objective of this study was to prospectively monitor cats with breast neoplasias treated at the Hospital de Clínicas Veterinárias (HCV / UFRGS) from diagnosis to surgical and chemotherapy treatment to: (1) describe their comorbidities and the complications of surgical and chemotherapy treatment; (2) to compare the clinical evaluation, the ultrasonographic image and the histopathological evaluation of the axillary and inguinal lymph nodes. The study included cats affected by palpable breast cancer, whose guardians agreed to participate in the study (CEUA / UFRGS - 32,717). The patients were referred to clinical care by the normal screening methods of HCV-UFRGS between January 2017 and December 2018. During the clinical evaluations for staging of the patients (total abdominal ultrasound, thoracic radiographs, urinalysis, uroculture, blood count and serum biochemistry), clinical examinations were performed with palpation of the axillary and inguinal lymph nodes, as well as ultrasound examinations of the same. After axillary and inguinal lymphadenectomies accompanied by lateral or bilateral mastectomies, histopathological evaluations of neoplasias and lymph nodes were performed.

Thirty-four cats were prospectively followed, 91% of them with malignant mammary neoplasms, 13% with lymph node metastasis and 18% with distant metastasis at diagnosis's time. With an average age of two years (0.5 - 8 years), the majority (29, 85%) had no defined race. Only 24 (71%) were castrated, and of these, only six (18%) were castrated before one year of age. Fifteen (44%) received progestogen application to prevent pregnancy. They were classified according to clinical staging: 10 (29%) in stage I; seven (21%) in II; 10 (29%) in III; and seven (21%) in IV. The treatments were lateral mastectomy (11, 32.35%), bilateral mastectomy (4, 11.76%), lateral mastectomy and chemotherapy (4, 11.76%), palliative treatment and subsequent euthanasia (4, 11.76%), excisional biopsy (3, 8.82%), euthanasia at the time of diagnosis (3, 8.82%), chemotherapy and euthanasia (2, 5.88%), excisional biopsy and later lateral mastectomy (1, 2.94%), mastectomy with splenectomy (1, 2.94%). One patient died before starting treatment. The most frequent histological types were carcinomas: cribriform (11, 32%), tubulopapillary (9, 27%), and tubular (2, 6%). Twelve cats (35%) presented neoplasms with histological grade III, six (18%) presented grade II, and six (18%), grade I. Ultrasound examination of the lymph nodes (n = 23) showed a strong concordance ($\kappa = 0.805$, $p < 0.000$) in the Kappa test (SPSS Software v.22, SPSS Inc., Chicago, USA) with histopathological examination, while palpation presented reasonable agreement ($\kappa =$

0.393, $p = 0.020$). Five (22%) of the 23 patients presented invasion of the axillary lymph node, seven (30%) of the inguinal and one (4%) presented invasion of the two lymph nodes. It was possible to verify the association (Chi-square test) between the invasion of the lymph nodes and the occurrence of ulceration ($p = 0.011$), adherence ($p = 0.014$), lack of delimitation ($p = 0.002$), lymphatic invasion ($p < 0.001$) and histological grade ($p < 0.001$).

Twenty-two cats (65%) had Chronic Kidney Disease (CKD) IRIS stage 1; three cats (9%) were classified as CKD 2, and three (9%) CKD 3. Other comorbidities founded was: inflammatory cystitis (6, 17%), degenerative orthopedic disease (6, 17%), Feline Triad (4, 12%), pancreatitis (3, 9%), Inflammatory Bowel Disease (2, 6%), cholangio-hepatitis (2, 6%), Hepatitis (1, 3%), Hypertrophic Cardiomyopathy (1, 3%) and extrahepatic biliary adenocarcinoma (1, 3%). Only four (12%) female cats went to the veterinarian periodically, and only two tutors periodically palpated the female mammary glands.

Palavras-chave: Mammary tumours, feline, oncology.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Associação dos quatro pares de glândulas mamárias da gata com os linfonodos (A) e com a drenagem linfática; (B) a drenagem venosa das glândulas mamárias da gata. Fonte: GIMÉNEZ et al. (2010), adaptado por VIDOR (2017). 24
- Figura 1. A. Glândula mamária. Proliferação epitelial neoplásica maligna *in situ* constituída por formações císticas contendo no seu interior grupamento de células epiteliais com citoplasma eosinofílico. Hematoxilina e Eosina. (aumento de 200x). D. Glândula Mamária. Imunomarcção nuclear para ki67 em menos do que 20% das células neoplásicas (aumento 10X). C. Linfonodo regional. grande parte do parênquima preenchida células neoplásicas em arranjo papilar e micropapilar associada à necrose (aumento 4x). D. Pulmão. Focos com proliferação neoplásica maligna de células epiteliais com arranjo micropapilar e papilar (aumento 4x). 53
- Figura 2. Marcação do linfonodo axilar para linfadenectomia com A. aplicação intradérmica do corante com azul patente a 25% (2 mg/Kg) e B. linfadenectomia 10 minutos após a aplicação do corante. C. Uma das gatas do estudo apresentou pequenas elevações no local da aplicação do corante durante o transcirúrgico de mastectomia com linfadenectomia pela injeção de azul patente, mas sem necessidade de intervenção; D. Todas as gatas apresentaram coloração esverdeada da urina em até 12 horas de pós-cirúrgico, demonstrada na seringa coletora da paciente com sonda uretral. 55
- Figura 3. Imagens do exame ultrassonográfico do linfonodo axilar com invasão tumoral de gata com tumor de mama. A. Linfonodo axilar da P6 com alteração de formato, hipoecogenicidade e contorno irregular; B. Imagem do doppler colorido do linfonodo axilar da P6 com indícios de vascularização. 59
- Figura 1. A. Glândula mamária. Proliferação neoplásica maligna de células epiteliais organizadas em arranjo tubular e papilar. Hematoxilina e Eosina. Aumento 10 x. B. Glândula Mamária. Imunomarcção nuclear para ki67 (aumento 10X). C. Linfonodo regional com hiperplasia reacional (aumento 4X)..... 73
- Figura 1. Imagem do exame ultrassonográfico das gatas com tumores de mama, pacientes P31 (A) e P20(B), com DRC estágio 3 e 1, respectivamente. 81
- Figura 2. Exames radiográficos de gatas com tumor de mama: Radiografia ventrodorsal (A) e Laterolateral da paciente P9 com padrão bronquial leve; Projeção laterolateral de radiografia de paciente com imagem de metástase pulmonar em negativo (C); Projeção laterolateral de radiografia de paciente com imagem de metástase pulmonar (D); (E,F,G) Radiografias e peça de necropsia do pulmão de paciente eutanasiada no momento do diagnóstico por dispneia grave. 83
- Figura 3. Tumores mamários de gatas atendidas no Hospital de Clínicas Veterinárias – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. A. Tumor classificado como T1 (1,5 cm); B. Tumor classificado como T3 não ulcerado e aderido (3,5 cm); C.

Tumor T2 ulcerado (2,3 cm); D. T2 (2 cm); E. T2 ulcerado (2,1 cm); F. Tumor de nódulos múltiplos classificado como T3 (3,5 cm); G. T3 aderido e ulcerado (6 cm); H. T3 aderido e ulcerado. 85

LISTA DE TABELAS

Tabela 2. Grau histológico e contagem mitótica dos tumores de mama de gatas. Adaptado de Giménez <i>et al.</i> (2010).....	32
Tabela 1: Dados (idade, raça e estadiamento) das pacientes atendidas entre janeiro de 2017 e dezembro de 2018 no HCV/UFRGS incluídas no estudo; localização dos tumores, estadiamento clínico e estadiamento final (após histopatologia), diagnóstico histopatológico, grau histopatológico, tamanho (cm), características microscópicas e macroscópicas dos tumores; Invasão do linfonodo axilar e do inguinal.	49
Tabela 2: Tabela do Teste Exato de Fisher da associação dos tipos histológicos com os graus histológicos dos tumores malignos de mama em gatas.	52
Tabela 4. Valores da análise de concordância da invasão tumoral entre exame histopatológico e palpação e exame histopatológico e alteração da imagem ultrassonográfica dos linfonodos de gatas com tumores mamário malignos. ...	58
Tabela 5: Alterações visualizadas no exame ultrassonográfico (US) de nove linfonodos com diagnóstico histopatológico de invasão tumoral e um com hiperplasia reacional antes da linfadenectomia axilar e inguinal. A letra “X” representa a presença da alteração ultrassonográfica descrita em cada coluna.	59
Tabela 1: Dados (idade, raça e estadiamento) das pacientes atendidas entre janeiro de 2017 e dezembro de 2018 no HCV/UFRGS	71
Tabela 1. Complicações ocorridas com as gatas com tumor de mama, durante o período do estudo, de acordo com os diferentes tratamentos realizados. As porcentagens das ocorrências foram calculadas sobre o total de 34 gatas participantes do trabalho.	87
Tabela 1. Dados das 34 gatas com tumor de mama acompanhadas entre janeiro de 2017 e dezembro de 2018 no Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Na tabela, pode-se visualizar o Escore de Condição Corporal (ECC) de 1 a 9; Escore de Massa Muscular de 1 a 4; a variação de peso durante o tempo do estudo; Queixas secundárias referidas pelos tutores nas consultas de avaliação dos tumores de mama; Alterações radiográficas (RX) e ultrassonográficas (US); Alterações em exames de bioquímica sérica e hemograma; Densidade Urinária na urinálise e Sedimento ativo presente na urinálise.	99
Tabela 1. Dados das 34 gatas com tumor de mama acompanhadas entre janeiro de 2017 e dezembro de 2018 no Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Na tabela, estão registrados: localização dos	

tumores mamários; Classificação das pacientes de acordo com Sistema TNM (tumor, linfonodos e metástase à distância) da Organização Mundial da Saúde; Características macroscópicas dos tumores vistas nas avaliações clínicas; Resultados das citologias, realizadas por Biópsia Aspirativa por Agulha Fina (BAAF); Tratamento realizado em cada paciente; Diagnóstico definitivo pela histopatologia; Margens cirúrgicas analisadas na histopatologia; Complicações ocorridas após os diferentes tratamentos durante o período do estudo. 105

LISTA DE ABREVIATURAS

AgNORs	do inglês, Argyrophilic nucleolar organizer regions
ALT	Alaninoamino transferase
BAAF	Biópsia por Apirado com Agulha Fina
CK5	citoqueratina
cm	Centímetros
COX/COX-2	Ciclooxigenase-2
FA	Fosfatase Alcalina
FeLV	Vírus da Leucemia Felina
FIV	Vírus da Imunodeficiência Felina
HER-2	do inglês, Human Epidermal growth factor Receptor-type
Kg	Quilogramas
LLD	Laterolateral direita
LLE	Laterolateral esquerda
M1	Mama 1, ou primeira mama torácica
M2	Mama 2, ou segunda mama torácica
M3	Mama 3, ou primeira mama abdominal
M4	Mama 4, ou segunda mama abdominal
mg.dL ⁻¹	Miligramas por decilitro
mg.kg ⁻¹	Miligramas por quilograma
mg/m ²	Miligrama por metro quadrado
mHz	Megahertz
mL	Mililitros
MTD	do inglês, (Maximally Tolerated Dose chemotherapy
Mx, M0, M1	Metástase à distância desconhecida, negativa, positiva
Nx, N0, N1	Invasão de linfonodo regional desconhecida, negativa, positiva
PI	Índice de pulsatilidade
RE	receptores de estrogênio
Relação S/L	Do inglês, short size/long size
RI	Índice de resistividade
RPCU	Relação Proteína por Creatinina Urinária
Tx, T1,T2,T3	Tamanho do tumor desconhecido, 1, 2 e 3
VD	Ventrodorsal
VEGF	Do inglês, Vascular Endothelial Growth Factor
µL	Microlitros

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 TEMA DE PESQUISA.....	17
2.1 Problemas de Pesquisa	17
2.2 Hipóteses.....	17
2.3 Justificativa	Erro! Indicador não definido.
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	18
3.1 Apresentação clínica dos tumores de mama em gatas	19
3.2 Diagnóstico e estadiamento dos tumores de mama em gatas	20
3.3 Estudo do linfonodo sentinela.....	23
3.4 A avaliação dos linfonodos pela ultrassonografia.....	26
3.5 Tratamento cirúrgico dos tumores de mama.....	28
3.6 Linfadenectomia	29
3.7 Classificação histopatológica dos tumores mamários em gatas	31
3.8 Prognóstico	33
3.9 Tratamento adjuvante e neoadjuvante.....	36
4. OBJETIVOS	40
4.1 Objetivo Geral	40
4.2 Objetivos.....	40
5. MATERIAIS E MÉTODOS, RESULTADOS E DISCUSSÕES	41
ARTIGO 1: “Características clínicas, ultrassonográficas e anatomopatológicas dos linfonodos de gatas (<i>Felis catus domesticus</i>) com carcinomas mamários”	41
RESUMO.....	41
ABSTRACT	42
INTRODUÇÃO	42
MATERIAIS E MÉTODOS.....	44
Avaliações ultrassonográficas dos linfonodos	45
Linfadenectomia axilar	46
Avaliações Histopatológicas.....	46
Análises estatísticas	47
RESULTADOS	48
Carcinomas mamários	52

Invasão dos linfonodos axilares e inguinais.....	54
Avaliação ultrassonográfica dos linfonodos.....	57
DISCUSSÃO	60
Limitações do estudo	65
Conclusão	65
REFERÊNCIAS	65
MATERIAL SUPLEMENTAR	70
Procedimentos Anestésicos e de Analgesia.....	70
ARTIGO 2: “Acompanhamento clínico e complicações do tratamento cirúrgico e quimioterápico de gatas com tumores mamários”	74
RESUMO.....	74
ABSTRACT	74
INTRODUÇÃO	75
MATERIAIS E MÉTODOS.....	75
RESULTADOS.....	79
Complicações dos tratamentos	86
DISCUSSÃO	89
Limitações do estudo	95
REFERÊNCIAS	95
Dados complementares	99
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA TESE	109

1 INTRODUÇÃO

As neoplasias mamárias estão entre os três tipos mais frequentes de neoplasias em gatos, sendo menos frequentes apenas que os neoplasmas de pele (TOGNI et al., 2013) ou os hematopoiéticos (OVERLEY *et al.*, 2005; ZAPPULLI *et al.*, 2005; MORRIS, 2013; ZAPPULLI *et al.*, 2014). Geralmente, afetam gatas adultas e idosas, com maior prevalência entre as raças Siamês e Oriental, mas podem também afetar machos (HAYES & MOONEY, 1985; MORRIS, 2013). A maior agressividade das neoplasias mamárias felinas impõe desafios clínicos (MORRIS, 2013), pois 80% a 93% dessas neoplasias em gatas é maligna, com alto potencial metastático e prognóstico reservado (HAYES & MOONEY, 1985; VISTE *et al.*, 2002; ZAPPULLI, *et al.*, 2014; CUNHA, *et al.*, 2016). No momento do diagnóstico, 22,7% (HAYES; MOONEY, 1985) a 70,6% apresentam metástase (WEIJER; HART, 1983), por isso, influenciam no tempo de sobrevida global a sua detecção precoce e uma terapia agressiva (HAYES; MOONEY, 1985).

Ao mesmo tempo, a partir dos sete anos de idade, muitos pacientes apresentam alterações típicas do envelhecimento, além de doenças crônicas e degenerativas, que motivam a realização de avaliações clínicas periódicas para diagnóstico e tratamento precoces. São doenças frequentes em gatos geriátricos: doença renal crônica (DRC), hipertensão, hipertireoidismo, Diabetes *Mellitus*, doença inflamatória intestinal e osteoartrite (PITTARI et al., 2009).

O tratamento de escolha é a mastectomia lateral total ou bilateral. A ressecção do linfonodo inguinal é realizada junto à da glândula mamária, contudo, a do linfonodo axilar necessita de técnica com corante para sua localização e excisão adicional. Em gatas, esta manobra só era realizada se o linfonodo estivesse aumentado à palpação e com resultado positivo para metástase na citologia coletada por biópsia por agulha fina (BAAF) (MORRIS, 2013). A partir do Consenso para o diagnóstico, prognóstico e tratamento de

neoplasias mamárias em felinos, publicado em 2018, a recomendação é de retirar sempre os linfonodos axilares juntamente com as mastectomias em gatas (CASSALI *et al.*, 2018). Enquanto a análise do linfonodo com BAAF apresenta 64% de sensibilidade, a histopatologia apresenta 100%, segundo um estudo com 37 cães e 7 gatos com neoplasias variados (LANGENBACH *et al.*, 2001).

Com a utilização do exame ultrassonográfico dos linfonodos de cães e de humanos, é possível identificar os linfonodos com metástase pela visualização de algumas características de malignidade: relação largura/comprimento (medida transversal/longitudinal) maior que 0,7; hilo ausente ou estreitado; ecogenicidade diminuída; distribuição do fluxo sanguíneo periférico ou misto; Índice de Resistividade alto ou maior que 0,65; índice de pulsatilidade alto ou maior que 1,45 (NYMAN; O'BRIEN, 2007). Em gatos, porém, não foi possível encontrar estudos sobre as características dos linfonodos metastáticos na literatura consultada.

O estudo do linfonodo sentinela é uma avaliação padrão na medicina humana desde a década de 1980, nos casos de câncer de mama e melanoma (TUOHY *et al.*, 2009). Enquanto isso, alguns estudos foram realizados em cães (BALOGH *et al.*, 2002; NWOGU; KANTER; ANDERSON, 2002; WELLS *et al.*, 2006; GELB *et al.*, 2010; PATSIKAS *et al.*, 2010; SZCZUBIAŁ; ŁOPUSZYNSKI, 2011; SOULTANI *et al.*, 2016; BIANCHI *et al.*, 2018) e apenas um estudo foi realizado em gatos com neoplasias diversas (WONG; CAGLE; MORTON, 1991).

O objetivo deste estudo foi acompanhar prospectivamente as gatas com neoplasias mamárias atendidas no Hospital de Clínicas Veterinárias (HCV/UFRGS) desde o diagnóstico até o tratamento cirúrgico e quimioterápico para: (1) descrever suas comorbidades e as complicações do tratamento cirúrgico e quimioterápico; (2) comparar a avaliação clínica, a imagem ultrassonográfica e a avaliação histopatológica dos

linfonodos axilares e inguinais e (3) descrever a imagem ultrassonográfica dos linfonodos regionais com metástase.

2 TEMA DE PESQUISA

Estudo prospectivo de carcinoma mamário em gatas (*Felis catus domesticus*).

2.1 Problemas de Pesquisa

1. A técnica da identificação e excisão dos linfonodos axilares sentinelas por meio de corante azul patente durante a mastectomia unilateral é executável e apresenta toxicidade para gatas com neoplasias mamárias malignas?
2. Apenas a palpação dos linfonodos axilares é um método sensível para detectar metástase regional, não sendo necessária a sua excisão em todas as gatas com neoplasias mamárias malignas?
3. O exame ultrassonográfico dos linfonodos axilares e inguinais pode ser útil para detectar metástases regionais em gatas com neoplasias mamárias malignas?
4. Quais as comorbidades das gatas acometidas por neoplasias mamárias benignas e malignas?
5. Quais as complicações do tratamento cirúrgico e quimioterápico adjuvante nas gatas acometidas por neoplasias mamárias benignas e malignas?

2.2 Hipóteses

1. A técnica da identificação e excisão dos linfonodos axilares sentinelas por meio de corante azul patente durante a mastectomia unilateral é executável e não apresenta toxicidade para gatas com neoplasias mamárias malignas.
2. A excisão dos linfonodos axilares apenas quando este encontra-se aumentado à palpação é um método pouco eficaz de determinação da presença de metástase

regional e do prognóstico em gatas com neoplasias mamárias malignas. A excisão destes linfonodos deveria ser realizada em todos os procedimentos cirúrgicos;

3. O exame ultrassonográfico dos linfonodos apresentará imagens compatíveis com as imagens obtidas em cadelas; e poderá ser útil para o diagnóstico de metástase regional, indicando a necessidade de sua ressecção cirúrgica;
4. As comorbidades que atingem gatas com neoplasias mamárias benignas e malignas são as doenças normais em gatos de idade madura, sênior e geriátrico.
5. As complicações do tratamento cirúrgico e quimioterápico podem levar a risco de morte nas pacientes com neoplasias mamárias malignas e benignas.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

As neoplasias mamárias malignas são uma importante causa de morte em gatas adultas e idosas (HAYES; MOONEY, 1985). Todas as raças podem ser afetadas, com idade média de 10 a 12 anos, com maior risco após os 14 anos (ZAPPULLI et al., 2014). Contudo as gatas da raça Siamês apresentam duas vezes mais risco e uma média de idade menor, em torno de nove anos (ZAPPULLI et al., 2005). Gatas castradas no primeiro ano de vida têm esse risco diminuído em 86% e, se castradas antes de seis meses, em 91% (HAYES; MOONEY, 1985; ZAPPULLI et al., 2005), enquanto gatas inteiras têm sete vezes mais chance de desenvolver essas neoplasias (HAYES; MOONEY, 1985). A aplicação regular e prolongada de progestágenos pode aumentar o risco, enquanto a quantidade de parições não apresenta relação com a sua ocorrência (ZAPPULLI et al., 2005).

Em estudo prospectivo, Amorim e colaboradores (2006) acompanharam 20 gatas diagnosticadas com neoplasias mamárias. As gatas apresentavam idade entre dois e 17 anos, com idade média de 10 anos. Uma delas fora castrada antes do primeiro cio, 13

havia sido castradas com idade média de cinco anos e seis gatas não eram castradas. Cinco gatas haviam apresentado gestação anterior, com idade média de 2,6 anos e quatro receberam tratamento com progestágenos (AMORIM et al., 2006).

3.1 Apresentação clínica dos tumores de mama em gatas

No momento do diagnóstico, geralmente a neoplasia mamária em gatas já se apresenta em estágio avançado devido à sua rápida progressão e ao atraso da sua detecção (ZAPPULLI et al., 2005). Adicionalmente, de 22,7% (HAYES; MOONEY, 1985) a 70,6% (WEIJER; HART, 1983) já apresentam metástases no momento do diagnóstico. Por isso, sua detecção precoce e terapia agressiva influenciam no tempo de sobrevivência global das pacientes (HAYES; MOONEY, 1985).

Qualquer uma das oito mamas da gata pode ser afetada, mas a literatura descreve a maior ocorrência nas glândulas abdominais (ZAPPULLI et al., 2005; MORRIS, 2013). As neoplasias são localizadas no tecido subcutâneo ou no interior da glândula mamária e sua apresentação é muito variada, podendo se apresentar pequenos e móveis a infiltrados nos tecidos subjacentes ou até mesmo ulcerados (MORRIS, 2013). Podem ocorrer em apenas uma cadeia mamária ou nas duas, como nódulos únicos ou múltiplos (HAYES; MOONEY, 1985; ZAPPULLI et al., 2005; MORRIS, 2013). Os múltiplos são mais frequentes (60%) e geralmente localizam-se em glândulas ipsilaterais, por invasão linfática do tumor primário. Já os nódulos múltiplos contralaterais são menos frequentes e podem estar associados à invasão hematogêna. Mas também é possível encontrar múltiplos nódulos de tipos histológicos diferentes (HAYES; MOONEY, 1985; ZAPPULLI et al., 2005). Além disso, é importante diferenciar o carcinoma inflamatório, que possui uma apresentação especial. Mesmo um nódulo pequeno pode causar eritema grave e difuso, edema e dor pela disseminação de êmbolos linfáticos cutâneos e superficiais (ZAPPULLI et al., 2005).

Os locais mais frequentes de metástase das neoplasias mamárias são linfonodos (83%), pulmões (83%), pleura (22%) e fígado (23%) (ZAPPULLI et al., 2005), e os sinais respiratórios geralmente desenvolvem-se pelo extenso envolvimento dos pulmões e da pleura. Pelo contrário, as síndromes paraneoplásicas são incomuns (ZAPPULLI et al., 2005).

3.2 Diagnóstico e estadiamento dos tumores de mama em gatas

Ao palpar uma massa neoplásica mamária, é indicada a realização de BAAF para sugerir o diagnóstico de neoplasia (MORRIS, 2013; BILLER et al., 2016). Este é um exame seguro para nódulos externos e não necessita de sedação ou anestesia. A citologia baseia-se na aparência de células individuais (BILLER et al., 2016), por isso, pode distinguir um crescimento celular atípico causado por inflamação, porém é difícil distinguir neoplasias malignas de benignas (ZAPPULLI et al., 2005). Assim, pela dificuldade de distinção entre neoplasias malignas de benignas e, dada a alta prevalência de malignidade, todas devem ser tratadas como potencialmente malignas (MORRIS, 2013). Mas o diagnóstico definitivo será dado sempre pela histopatologia (ZAPPULLI et al., 2005; BILLER et al., 2016), já que esta permite avaliar a estrutura do tecido, a relação arquitetural e o grau da neoplasias mamária maligna (BILLER et al., 2016).

Para o planejamento da terapia, é importante a realização do completo estadiamento, que determina a extensão da massa neoplásica e do seu grau de disseminação (OWEN, 1980; ZAPPULLI et al., 2005; MORRIS, 2013; BILLER et al., 2016). Como a maioria das gatas afetadas é também idosa, exames hematológicos, de bioquímica sérica e urinálise completos devem ser realizados. O estadiamento inicia por um detalhado exame físico e avaliação da saúde geral da paciente, com hemograma, urinálise, relação proteína/creatinina urinária (RPCU) e perfil bioquímico completo (atividade sérica de Alanina aminotransferase (ALT) e Fosfatase alcalina (FA),

concentração sérica de albumina, creatinina, ureia e tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial ativada). A avaliação local da neoplasia deve detalhar tamanho, aparência, mobilidade ou fixação do tumor aos tecidos adjacentes (BILLER et al., 2016). Poucos estudos apresentam informações consistentes sobre o estadiamento dos casos estudados (ZAPPULLI et al., 2014).

A metástase regional é determinada pela avaliação dos linfonodos relacionados com a região da neoplasia. Não é recomendável confiar apenas na avaliação pela palpação das mesmas, mas sim pela avaliação através da citologia (com BAAF) ou da histopatologia (com biópsia incisional ou excisional). E, como a drenagem das neoplasias pode ser variável, é aconselhável avaliar mais de um linfonodo, e se não é possível realizar citologia por BAAF, então é indicada uma biópsia excisional. A avaliação de linfonodos internos pode ser realizada por BAAF guiada por exames de imagem, assim como a utilização de radiografias torácicas, tomografia computadorizada e ultrassom abdominal (MORRIS, 2013; BILLER et al., 2016).

Metástases distantes consistem na propagação dos linfonodos regionais para órgãos distantes ou por via hematogena. O seu diagnóstico implica em pior prognóstico e afeta drasticamente as decisões sobre a terapêutica (BILLER et al., 2016). Como as metástases das neoplasias mamárias em gatas ocorrem mais comumente nos pulmões, nos órgãos abdominais e nos linfonodos ilíacos mediais (MORRIS, 2013), é importante realizar ultrassonografia abdominal total e radiografias torácicas nas projeções ventrodorsal (VD) e laterolateral esquerda (LLE) e direita (LLD) para realizar a pesquisa de metástases distantes (MORRIS, 2013; BILLER et al., 2016). A imagem torácica de metástase geralmente é de padrão miliar, mas superfícies pleurais podem ser acometidas em 25% das gatas. Pode também ocorrer efusão pleural e, menos frequentemente, metástases ósseas. A tomografia computadorizada fornece mais acurácia no diagnóstico

e pode ser utilizada quando houver dúvidas sobre a imagem radiográfica (MORRIS, 2013).

A infecção pelos Vírus da Leucemia Felina (FIV) e pelo Vírus da Imunodeficiência Felina (FeLV) não apresenta implicações na etiologia da doença. Contudo, conhecer o estado geral de saúde e o *status* viral das pacientes é importante para indicar ou não a realização da quimioterapia (MORRIS, 2013).

O sistema TNM (Tabela 1), determinado pela Organização Mundial da Saúde, leva em consideração o tamanho das neoplasias, o envolvimento dos linfonodos e a ocorrência de metástases à distância (OWEN, 1980; ZAPPULLI et al., 2005; MORRIS, 2013; CASSALI et al, 2018).

Tabela 1. Critérios para classificação das pacientes com neoplasias mamárias, adaptado para gatas, de acordo com seu estadiamento clínico. Adaptado de Owen (1980) e Morris (2013).

Estadiamento Clínico	Diâmetro tumoral (T)	Linfonodo Regional (N)	Metástase distante (M)
I	< 2 cm (T1)	Negativo (N0)	Negativo (M0)
II	2 a 3 cm (T2)	Negativo (N0)	Negativo (M0)
III	> 3 cm (T3)	Negativo (N0)	Negativo (M0)
	</= 3 cm (T1-T2)	Positivo (N1)	Negativo (M0)
IV	Qualquer T	Qualquer N	Positivo (M1)

Os fatores prognósticos mais importantes relacionados ao estadiamento clínico, são o tamanho da neoplasia e a presença de metástase em linfonodos (ITO et al., 1996; ZAPPULLI et al., 2005), pois a excisão de neoplasias menores que dois centímetros apresenta melhores prognósticos (MORRIS, 2013). Como 35% das gatas apresenta metástases no momento do diagnóstico, é importante realizar a palpação e a BAAF dos linfonodos locais (WEIJER; HART, 1983; MORRIS, 2013). Uma linfangiografia também pode ser realizada para determinar os linfonodos atingidos (PAPADOPOULOU

et al., 2009), mas geralmente os mais afetados são os axilares e os inguinais (80%), podendo haver envolvimento do esternal (30%) (WEIJER; HART, 1983).

3.3 Estudo do linfonodo sentinela

Os linfonodos axilares do gato medem aproximadamente 1,95 cm de comprimento. Geralmente únicos de cada lado, estão envoltos em tecido gorduroso ao redor da união das veias torácicas laterais e axilar. Os eferentes passam para o tronco traqueal, no ângulo jugular comum, formado pelas veias jugulares externa e interna, ou para o ducto torácico, ou os troncos traqueais. Frequentemente, os eferentes terminam no ângulo formado pela veia subclávia e tronco bijugular. Os linfonodos inguinais superficiais são também chamados de linfonodos mamários na fêmea. Estão fixados em tecido gorduroso ao redor da veia epigástrica superficial caudal e veia pudenda externa. Pode haver um ou dois linfonodos, com forma elíptica, com aproximadamente 1,95 cm de comprimento. Já os linfonodos inguinais superficiais acessórios são elipsoides e variam entre 0,05 a 2,4 cm de comprimento. Estão em número de dois a três ou ausentes, rodeados de tecido gorduroso ao longo da veia epigástrica caudal. Além das mamas inguinais e da segunda torácica, drenam também a face medial do membro pélvico. Os eferentes vão aos linfonodos inguinais superficiais, e destes para o centro linfático iliofemoral, também chamado inguinal profundo, depois para os linfonodos ilíacos profundos (SAAR; GETTY, 1986).

A primeira e a segunda mamas torácicas (T1 ou M1 e T2 ou M2) drenam para o linfonodo axilar (Figura 1), embora a segunda mama torácica (M2) também possa drenar para o linfonodo inguinal. A porção cranial da primeira mama abdominal (A1 ou M3), drena para o linfonodo axilar, enquanto sua porção caudal, assim como a segunda mama abdominal (A2 ou M4), para o inguinal (RAHARISON; SAUTET, 2007; GIMÉNEZ et al., 2010; MORRIS, 2013). A drenagem das mamas M1, M2 e M3 para o linfonodo

esternal já foi relatada (RAHARISON; SAUTET, 2006), mas ainda não possui confirmação (RAHARISON; SAUTET, 2007; MORRIS, 2013) e sabe-se que há também a drenagem venosa para o tórax das mamas M1 e M2 pela veia torácica interna e pela veia intercostal (HAYES; MOONEY, 1985). A comunicação linfática entre as mamas contralaterais não foi comprovada até o momento (RAHARISON; SAUTET, 2006; GIMÉNEZ et al., 2010), contudo existem pequenas veias que as comunicam e que podem ser responsabilizadas pela ocorrência de invasão local contralateral (HAYES; MOONEY, 1985; GIMÉNEZ et al., 2010).

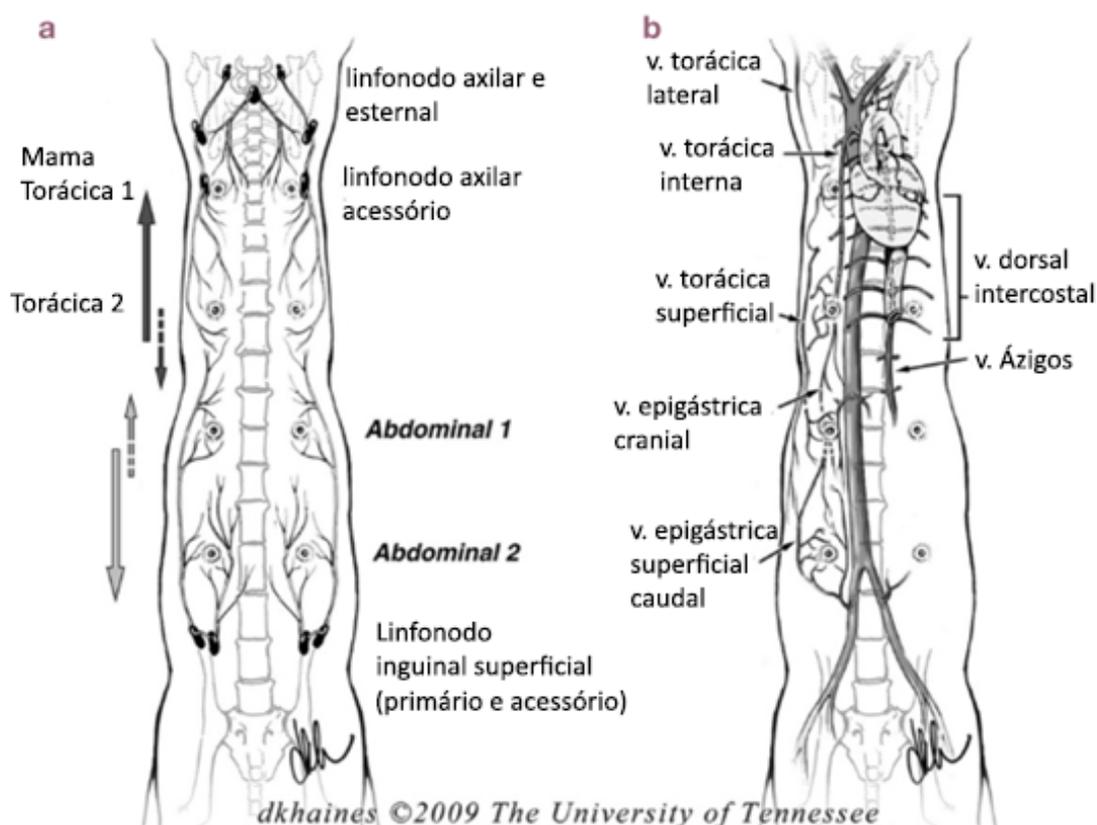


Figura 1. Associação dos quatro pares de glândulas mamárias da gata com os linfonodos (A) e com a drenagem linfática; (B) a drenagem venosa das glândulas mamárias da gata. Fonte: GIMÉNEZ et al. (2010), adaptado por VIDOR (2019).

É importante ressaltar que a maioria dos estudos descreveram a drenagem linfática das mamas de gatas em cadáveres ou em gatas saudáveis (RAHARISON; SAUTET, 2007; MORRIS, 2013). A drenagem linfática e venosa pode variar entre a mama normal

e a glândula com neoplasia devido a capacidade angiogênica das células tumorais (PATSIKAS et al., 2006).

O linfonodo sentinela é definido como o(s) primeiro(s) linfonodo(s) de uma região linfática a drenar a região da neoplasia de forma confiável. Faz parte de uma avaliação padrão nos casos de neoplasia mamária e melanoma na medicina humana, pois a análise histopatológica do linfonodo sentinela reflete o *status* da disseminação linfática da doença. Para isso, é realizada a linfocintilografia, com a aplicação de um marcador radioativo intra ou peritumoral, ou a aplicação de corante vital, ou a combinação das duas técnicas, para a localização do linfonodo que drena a região da neoplasia (TUOHY et al., 2009). Se o linfonodo sentinela contiver células neoplásicas, é indicada a retirada de toda cadeia linfática do local pois, nesses casos, a melhora de prognóstico supera as possíveis morbidades da linfadenectomia (TUOHY et al., 2009). Adicionalmente, biópsias de linfonodos sentinelas também podem ser utilizadas para pesquisa de micrometástases. Estas são a disseminação de um pequeno número de células neoplásicas, em um linfonodo considerado inicialmente negativo (TUOHY et al., 2009).

As morbidades da linfadenectomia relatadas na medicina veterinária são: infecção, deiscência de sutura e seroma local, linfedema transitório (WARMUTH et al., 1998; TUOHY et al., 2009; WRIGHT; OBLAK, 2016) ou a laceração acidental de vasos importantes ou nervos durante a excisão cirúrgica (TUOHY et al., 2009; WRIGHT; OBLAK, 2016). Em humanos, as morbidades do procedimento são: dor, dormência do membro drenado, linfangite e redução da amplitude do movimento do braço e linfedema (WARMUTH et al., 1998; TUOHY et al., 2009).

O envolvimento do linfonodo é considerado um fator prognóstico importante em pacientes caninas com neoplasias mamárias (CHANG et al., 2005; TUOHY et al., 2009), pois o intervalo livre da doença é menor quando há linfonodo positivo, com recorrência

em menos de seis meses em 80% das cadelas (TUOHY et al., 2009). Adicionalmente a linfadenopatia não se apresenta normalmente em gatas com neoplasias mamárias, e linfonodos de tamanho normal podem conter células neoplásicas (GIMÉNEZ et al., 2010). Contudo, a pouca quantidade de estudos sobre a utilização de linfonodos sentinela na medicina veterinária deve-se à falta de estudos básicos sobre drenagem linfática, à baixa valorização da importância clínica dos linfonodos metastáticos e à alta morbidade associada ao desconhecimento da técnica na localização com precisão e segurança dos linfonodos sentinela (TUOHY et al., 2009). Enquanto a análise do linfonodo com BAAF apresenta 64% de sensibilidade, a histopatologia apresenta 100%, segundo um estudo com 37 cães e 7 gatos com tumores variados (LANGENBACH et al., 2001).

Alguns cirurgiões escolhem remover todo o linfonodo profilaticamente para não correr riscos de não retirar um linfonodo falso negativo pela técnica de BAAF ou pela biópsia incisional (SANTA et al., 2008; WRIGHT; OBLAK, 2016). A biópsia excisional do linfonodo também é justificada em pacientes com neoplasia metastática em que a biópsia de linfonodos não é apenas útil para o diagnóstico, mas também para diminuir a carga neoplásica (WRIGHT; OBLAK, 2016). Outra técnica de avaliação do linfonodo já estudada em cães é a análise com Doppler espectral, um método ultrassonográfico não invasivo capaz de distinguir entre linfonodo neoplásico e inflamatório nos 33 cães estudados (SANTA et al., 2008).

3.4 A avaliação dos linfonodos pela ultrassonografia

No modo-B, linfonodos alterados são menos alongados e uma maneira mais objetiva de avaliar sua forma é fazer a relação entre a sua largura (S, do inglês, *short*) e seu comprimento (L, do inglês, *long*): a relação S/L. A borda irregular pode sugerir um crescimento celular invasivo e malignidade. Uma mudança brusca de impedância entre tecidos adjacentes também pode indicar uma alteração do tecido estudado. Além disso, a

transmissão do eco pode oferecer muitas informações sobre o linfonodo: lesões com fluido, como os cistos, causam a acentuação acústica, enquanto estruturas densas como ossos ou mineralização produzem sombreamento acústico. Já um padrão de transmissão acústica misto é visualizado quando há lesões de padrão misto (NYMAN; O'BRIEN, 2007).

O uso do Doppler colorido ou do *power* Doppler também pode ser útil para diferenciar neoplasias malignas nos linfonodos pela análise de quantidade, organização e distribuição dos vasos sanguíneos. Nódulos normais devem apresentar vascularização hilar ou parecer avascularizados, enquanto nódulos reativos tendem a ter vascularização hilar proeminente pelo aumento no diâmetro do vaso e fluxo sanguíneo (NYMAN; O'BRIEN, 2007). Os linfonodos metastáticos, no entanto, apresentam mais frequentemente um padrão de perfusão periférico, pois o aumento da vascularização nodal periférica ocorre pela deposição inicial de células neoplásicas nos seios marginal e medular. A neoplasia infiltrante também produz vasos de alimentação aberrantes na periferia dos ninhos tumorais pela angiogênese neoplásica (WEIDNER et al., 1992). E, à medida que a infiltração do linfonodo progride, há um aumento da sua vascularização central e periférica (AHUJA et al., 2001). A morfologia característica do vaso também permite um diagnóstico presuntivo de malignidade, quando são visualizados vasos com diâmetros irregulares, padrões de ramificação, *shunts* intervasculares e vasos terminais (SINGH et al., 2005).

A falta de controle vasomotor e os efeitos hemodinâmicos da derivação arteriovenosa podem ser detectados indiretamente pelo Doppler espectral. Os índices de fluxo mais utilizados normalmente são o Índice de Resistividade (RI), dado pela fórmula: $RI = [(velocidade\ sistólica\ máxima - velocidade\ diastólica\ final) / velocidade\ sistólica\ máxima]$; e o índice de pulsatilidade (PI), dado por: $PI = [(Velocidade\ sistólica\ máxima -$

velocidade final diastólica)/média de tempo de velocidade máxima] (TAYLOR et al., 1988). Com o Doppler espectral é possível diferenciar linfonodos inflamados dos metastáticos, pois a resistência vascular em vasos de linfonodos com inflamação pode ser diminuída por causa da vasodilatação, enquanto que a resistência vascular nos vasos de linfonodos envolvidos com metástases pode ser aumentada devido à compressão por células tumorais e pela neovascularização tumoral (NYMAN; O'BRIEN, 2007).

Na avaliação ultrassonográfica dos linfonodos de cães e de humanos, são consideradas características de malignidade: relação largura/comprimento (medida transversal/longitudinal) maior que 0,7; hilo ausente ou estreitado; ecogenicidade diminuída; distribuição do fluxo sanguíneo periférico ou misto; Índice de Resistividade alto ou maior que 0,65; índice de pulsatilidade alto ou maior que 1,45 (NYMAN; O'BRIEN, 2007). Em gatos, porém, não foi possível encontrar estudos sobre as características dos linfonodos metastáticos na literatura consultada.

3.5 Tratamento cirúrgico dos tumores de mama

O tratamento de escolha das neoplasias mamárias geralmente é a excisão cirúrgica, podendo ser nodulectomia, mastectomia simples, com ou sem retirada de linfonodos regionais, mastectomia lateral total ou bilateral (ZAPPULLI et al., 2005). A extensão do tratamento cirúrgico será definida pela drenagem linfática da mama afetada, sendo recomendada mastectomia unilateral total ou a bilateral, pela comunicação venosa e linfática entre as mamas de uma mesma cadeia e entre as duas cadeias mamárias (MORRIS, 2013). Mesmo que os estudos de linfangiografia realizados até o momento contradigam a recomendação da mastectomia unilateral, análises prognósticas a confirmam, pois a maior extensão da cirurgia aumenta tanto o tempo de intervalo livre da doença, quanto o tempo de sobrevivência (MCNEILL et al., 2009). Em contraste com as cadelas, em que ressecções mais conservadoras podem ser realizados de acordo com cada

caso, a maioria das gatas necessita de mastectomia unilateral ou bilateral com excisão dos linfonodos (GIMÉNEZ et al., 2010).

Os carcinomas mamários, por apresentarem altas taxas de recorrência, devem ser retirados com dois a três centímetros de margem lateral. O tamanho da margem profunda também depende do tipo de tecido adjacente. Fácias musculares geralmente são ótimas barreiras físicas para o crescimento neoplásico, assim a fáscia intacta adjacente a uma neoplasia leva a um melhor prognóstico. Já a gordura subcutânea é pouco resistente ao crescimento neoplásico e deve ser agressivamente retirada (BILLER et al., 2016). O sucesso do tratamento, avaliado de acordo taxa de sobrevivência, considera a remissão em gatas a inexistência de recidiva em um ano, equivalendo a 10 anos em mulheres (ZAPPULLI et al., 2005, 2014). Não há comprovação de que a ovariário-histerectomia no momento da mastectomia aumente o tempo de sobrevida global ou o tempo de sobrevida livre da doença (HAYES; MOONEY, 1985; MORRIS, 2013).

Como a metástase geralmente ocorre pela via linfática e hematogênica, aconselha-se a ligadura dos vasos de forma precoce durante o procedimento cirúrgico. Os tecidos devem ser manipulados delicadamente, com lavagem abundante para lavar células neoplásicas esfoliadas (GIMÉNEZ et al., 2010).

3.6 Linfadenectomia

O linfonodo inguinal normalmente é removido juntamente com a porção caudal da glândula como parte de um segmento mamário (MORRIS, 2013). O linfonodo axilar, no entanto, de acordo com a literatura, deve ser removido se aumentado de volume ou positivo na BAAF (MORRIS, 2013; WRIGHT; OBLAK, 2016), ou quando houver assimetria ou algum grau de fixação aos tecidos adjacentes (WRIGHT; OBLAK, 2016). Mas não há evidências de que a remoção profilática estenda a sobrevida global das pacientes. Nesse sentido, sua remoção apresentaria muito mais uma função diagnóstica

(MORRIS, 2013). No entanto, já é comprovado em mulheres e cadelas que a técnica de análise do linfonodo sentinela pode indicar a necessidade de retirada completa dos linfonodos axilares, melhorando a acurácia de diagnóstico e prognóstico das pacientes e aumentando o intervalo de tempo livre da doença (TUOHY et al., 2009).

Para minimizar as complicações cirúrgicas da linfadenectomia, deve-se conhecer bem a anatomia da região; dissecar apenas o necessário para encontrar o linfonodo e com delicadeza para minimizar o trauma cirúrgico e o espaço morto criado. No pós-cirúrgico, deve-se evitar pressão exagerada no local; pode-se massagear a região se houver suspeita de seroma, mas nunca drená-la para não aumentar o risco de infecção. Em casos de dissecação de um linfonodo muito aumentado e alterado, pode ser útil o tratamento curto com antimicrobianos (WRIGHT; OBLAK, 2016).

É possível utilizar a drenagem da pele em gatos para realizar a linfadenectomia seletiva pelo uso de corantes vitais. Essa espécie apresenta uma anatomia linfática semelhante aos linfonodos múltiplos encontrados nas bacias linfáticas do pescoço, axila ou virilha de humanos. Sob anestesia geral, é possível injetar intradermicamente 0,25 a 0,5 mL do corante com uma seringa e uma agulha de 25 gauge. Aproximadamente cinco minutos depois, é possível visualizar o mapeamento dos vasos linfáticos. O azul de metileno injetado por via intradérmica não foi satisfatório para se obter a definição da drenagem linfática em gatos devido a sua má absorção nos vasos linfáticos e pela coloração dos tecidos adjacentes (WONG; CAGLE; MORTON, 1991). O corante de mapeamento mais útil foi o azul de isosulfan, que penetrou rapidamente nos linfáticos e apresentou uma difusão mínima no tecido mole adjacente (WONG; CAGLE; MORTON, 1991). Tanto o azul isosulfan, como o azul patente pertencem ao grupo dos corantes triarilmetano (MARANHÃO et al., 2016), com o relato de uma baixa incidência (0,24%) de reações alérgicas em humanos (MANSOURI; CHICKEN, 2006). Em gatos, essa

reação ainda não foi avaliada, pela literatura consultada.

3.7 Classificação histopatológica das neoplasias mamárias em gatas

O diagnóstico definitivo baseia-se no exame histopatológico da biópsia excisional, realizada durante a mastectomia. A maioria das neoplasias mamárias em gatas derivam do epitélio glandular e são classificadas de adenomas ou adenocarcinomas (muitas vezes referidos apenas como carcinomas). As neoplasias benignas são pouco comuns nessa espécie, dentre estas, os mais comuns são os fibroadenomas (GIMÉNEZ et al., 2010; MORRIS, 2013), podendo ocorrer ainda os papilomas ductais, adenomas simples, adenomas complexos, tumores mistos benignos, cistos, ectasias ductais, hiperplasias não inflamatórias ductais ou lobulares (GIMÉNEZ et al., 2010).

O tipo histológico mais comum de neoplasia mamária em gata é o adenocarcinoma derivado de epitélio luminal dos alvéolos e dos ductos (MORRIS, 2013) em 80% a 90% dos casos (ZAPPULLI et al., 2014). Apesar de muito comuns em cadelas e com melhor prognóstico, as neoplasias mistas, ou seja, as derivadas de células epiteliais e mioepiteliais, são raras em gatas (MORRIS, 2013). Nos felinos, essa nomenclatura é utilizada para denominar o adenoma/carcinoma ductal (ZAPPULLI et al., 2014). Os carcinomas simples em gatas podem ser classificados em tubulares, tubulopapilares, sólidos, cribriformes ou mucinosos. Foram ainda relatados o carcinoma de células escamosas (MORRIS, 2013), e o adenoma/carcinoma ductal mamário, que consiste de túbulos e ninhos de células epiteliais luminais por células cúbicas ou fusiformes, claras ou eosinofílicas, mioepiteliais (ZAPPULLI et al., 2014).

O carcinoma mamário inflamatório apresenta um componente inflamatório que, como nas cadelas, aumenta sua agressividade e piora seu prognóstico. Neste tipo de tumor, relatado em três gatas com carcinoma papilar, ocorre uma obstrução dos vasos linfáticos, causando edema e dor e é contra-indicada a realização de mastectomia

(PÉREZ-ALENZA et al., 2005; MORRIS, 2013; ZAPPULLI et al., 2014). Foi relatado também um caso de carcinoma rico em lipídios sem evidência de metástase (KAMSTOCK; FREDRICKSON; EHRHART, 2005).

A classificação histológica (Tabela 2) para neoplasias mamárias felinas baseia-se também na: diferenciação celular e grau de formação dos túbulos; pleomorfismo nuclear e quantidade de mitoses. Os carcinomas mamários são classificados como diferenciados, moderadamente diferenciados ou pouco diferenciados (GIMÉNEZ et al., 2010). Em estudo que incluiu 56 neoplasias mamárias de gatas, o carcinoma tubulopapilar de grau II e III, foi o mais frequente e houve correlação significativa com o tempo de sobrevivência global das pacientes (CAMPOS et al., 2015)

Tabela 2. Grau histológico e contagem mitótica das neoplasias mamárias de gatas. Adaptado de Giménez *et al.* (2010).

	Bem diferenciados	Moderadamente diferenciados	Pouco diferenciados
Grau de formação de túbulos	Alto: >75%	Moderado: 10–75%	Pouco ou não: <10%
Pleomorfismo celular e nuclear	Células e núcleos uniformes, pequenos e regulares	Aumento moderado de tamanho e variabilidade	Muita variação em tamanho e variabilidade
Número de mitoses por área	0 a 7	8 a 14	Mais de 15

A expressão de alguns genes, receptores ou proteínas são chamados marcadores moleculares, e podem ser detectados por imuno-histoquímica para oferecer informações prognósticas (GIMÉNEZ et al., 2010). A ciclina A é um gene que regula o ciclo celular detectado em 48,6% dos carcinomas felinos mamários (MURAKAMI et al., 2000), enquanto a mutação da proteína p53, gene responsável por evitar a mutação do genoma, é detectado em cerca de 33% do mesmo tipo de neoplasia (MORRIS et al., 2008). O receptor epidérmico humano tipo 2 (HER-2, (do inglês, Human Epidermal growth factor Receptor-type), ou c-erbB-2, está envolvido nas vias de transdução de sinal que levam ao crescimento e diferenciação celular. Gatas com superexpressão de HER-2 apresentaram

menores tempos de sobrevida global (MILLANTA et al., 2005; CAMPOS et al., 2015).

O VEGF é um fator angiogênico liberado por neoplasias, que estimula o crescimento, invasão e metástase tumorais. Sua expressão foi maior em carcinomas pouco diferenciados (MILLANTA et al., 2002). A ciclooxigenase (COX), é uma enzima responsável pela conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas. Nas neoplasias mamárias felinas, a maior expressão da COX-2 está associada a um pior prognóstico (SAYASITH; SIROIS; DORÉ, 2009; CAMPOS et al., 2015).

O Ki67 é utilizado para marcar células em mitose. Com ele, é possível fazer a contagem do índice mitótico, importante para estabelecer o grau histológicos dos tumores. O índice mitótico pode ser correlacionado com tempo de sobrevida global em gatas com carcinoma mamário (MILLANTA et al., 2002).

Em cadelas, as neoplasias mamárias podem ser classificadas conforme o imunofenótipo celular, a partir da marcação com imuno-histoquímica em **Luminal A**, que expressam receptores de estrogênio (RE) e não expressam HER-2; **Luminal B**, positivos para expressão tanto de RE quanto de HER-2; **superexpressão de HER-2**, que não expressam RE, mas expressam HER-2; e **Basal**, negativos para expressão de RE e HER-2 e positivos para p63 e/ou citoqueratina (CK5). (FIGUEIROA, 2012). Em gatas, a superexpressão de HER-2 ocorre em uma grande porcentagem de neoplasias mamárias, enquanto a expressão de RE é inexistente (MILLANTA et al., 2005), tornando a classe Luminal A inexistente nessa espécie (BRUNETTI et al., 2013).

3.8 Prognóstico

O estabelecimento cada vez mais apurado de marcadores preditivos e de fatores prognósticos são cada vez mais importantes, na medida em que mais opções de tratamento são oferecidas. Marcadores de diagnóstico são características clínicas, moleculares ou

patológicas de um paciente ou doença associados a uma doença específica. Marcadores de prognóstico são características clínicas, moleculares ou patológicas de um paciente ou doença que estão associados a um resultado clínico, enquanto que os marcadores preditivos são características associadas a um resultado do tratamento. (WEBSTER et al., 2011).

A partir da revisão sistemática de artigos, Zappulli e colaboradores (2014) determinaram fatores de prognóstico para as neoplasias mamárias felinas. Os fatores elencados foram: (1) Sistema TMN de estadiamento (SEIXAS et al., 2011; MORRIS, 2013); (2) Metástase em linfonodos regionais (SEIXAS et al., 2011); (3) Presença de êmbolo linfo-vascular (PÉREZ-ALENZA et al., 2005; SEIXAS et al., 2011); (4) tamanho do tumor em centímetros (ITO et al., 1996; SEIXAS et al., 2011; MORRIS, 2013); (5) tipo histológico do tumor (SEIXAS et al., 2007; SEIXAS; PIRES; LOPES, 2008); (6) grau histológico (SEIXAS et al., 2011); (7) o marcador de proliferação celular AgNORs (do inglês, Argyrophilic nucleolar organizer regions)(CASTAGNARO et al., 1998a); (8) alto índice mitótico (SEIXAS et al., 2011); (9) porcentagem de células em mitose – células marcadas com Ki-67 (CASTAGNARO et al., 1998b; SEIXAS et al., 2011); (10) menor porcentagem de células positivas para receptores de estrogênio (MILLANTA et al., 2006); (11) expressão de HER-2 (12) (MILLANTA et al., 2005); porcentagem de células positivas para VEGF (MILLANTA et al., 2002).

O maior preditor de comportamento clínico é o tempo de sobrevida livre da doença, ou seja, o tempo entre a cirurgia com caráter curativo e a ocorrência de recorrência e/ou metástase (ZAPPULLI et al., 2014). Após análise estatística de 200 estudos sobre fatores prognósticos em neoplasias mamárias em gatas, Zappulli e colaboradores (2014), concluíram que os parâmetros úteis para determinar prognóstico são o grau histológico e invmetástase linfático-vascular e/ou do linfonodo regional.

Sugerem ainda que o tamanho da neoplasia e o estadiamento devem ser melhor analisados em novos estudos. E afirmam também que os marcadores Ki67, HER2 e RE podem oferecer informações importantes para as previsões terapêuticas.

O sistema de avaliação de grau histopatológico leva em consideração o pleomorfismo, a formação de túbulos e a contagem de mitoses, assim como em humanos. Apesar da necessidade de maior padronização, essa avaliação é considerada fator prognóstico muito importante. As pacientes com grau III apresentam uma média de seis meses de sobrevida global e quatro meses de tempo de sobrevida livre da doença, enquanto as com Grau I, conseguem sobreviver até 36 meses e manter-se livres da doença por 31 meses (ZAPPULLI et al., 2014). Nos estudos, não há certeza de que a ocorrência de êmbolo linfovascular tenha ocorrido em carcinomas com Grau III, o que seria fortemente sugerido por Zappulli e colaboradores (2014), pois alguns trabalhos indicam que a sua presença, em gatas, leva a uma diminuição de 14 para cinco meses de tempo livre da doença, e de 36 para 7 meses de sobrevida global. A metástase de linfonodo regional na histopatologia apresenta associação com menor sobrevida global, mas não com menor intervalo de tempo livre da doença (ZAPPULLI et al., 2014).

O número de figuras mitóticas encontradas no parênquima tumoral mostrou ter valor prognóstico. Foram observados tempos de sobrevivência mais prolongados em animais com neoplasias com menos de duas figuras mitóticas por campo em maior aumento. O estadio clínico é outro fator significativamente associado ao tempo de sobrevida global. Os tempos médios de sobrevida global de gatas em estadio I e II é de 29 e 12 meses, respectivamente, enquanto as estadiadas em III e IV, apresentaram apenas nove e um mês de sobrevida global, nesta ordem (GIMÉNEZ et al., 2010).

Acredita-se que o tamanho da neoplasia é o fator prognóstico mais importante, afetando significativamente tanto o intervalo de sobrevida livre de doença quanto o tempo

de sobrevida global. E por isso, o diagnóstico e o tratamento precoces são importantes no prognóstico para gatos (GIMÉNEZ et al., 2010). Contudo, assim como a ocorrência de metástases à distância e os tipos histopatológicos, não há dados uniformes a respeito do tamanho da neoplasia. Os trabalhos indicam que há relação negativa com o tempo de sobrevida global, mas não há análises multivariadas comprovando essa hipótese (ZAPPULLI et al., 2014).

A análise de margens pela histopatologia também é uma informação útil para estabelecer prognóstico, pois as taxas de recidivas neoplásicas estão relacionadas à excisão com margens incompletas (ZAPPULLI et al., 2014; BILLER et al., 2016). Quando ocorre o comprometimento das margens, pode-se acompanhar o paciente mais frequentemente para recidivas, reintervir cirurgicamente para obter margens apropriadas ou utilizar a radioterapia ou quimioterapia adjuvantes (BILLER et al., 2016).

3.9 Tratamento adjuvante e neoadjuvante

“Não há doença mais dependente do tratamento multimodal que o câncer. Compreender como essas diversas modalidades terapêuticas se complementam em um plano de tratamento integrado é um aspecto essencial do sucesso do tratamento de casos de oncologia” (BILLER et al., 2016)

Embora o tratamento de escolha das neoplasias mamárias seja a excisão cirúrgica, raramente ela é curativa, pois a remoção completa do tecido neoplásico é dificultada pelo grau de invasão neoplásico em gatas. A quimioterapia é indicada por alguns médicos veterinários quando há evidência de invasão linfática ou hematogênica e por outros em todos os casos de neoplasias mamárias em gatas (GIMÉNEZ et al., 2010). Em neoplasias sólidas, a quimioterapia adjuvante geralmente é utilizada após o tratamento cirúrgico da neoplasia primária, para retardar a progressão das micrometástases ocultas. Já a quimioterapia neoadjuvante consiste na aplicação do fármaco para causar a regressão de

uma neoplasia primária quimiossensível, antes do tratamento cirúrgico ou da radioterapia (BILLER et al., 2016).

A quimioterapia convencional, ou quimioterapia de máxima dose tolerada (MTD, do inglês, (Maximally Tolerated Dose chemotherapy), trata-se da administração da máxima dose tolerável de quimioterápico, seguida de uma fase de recuperação para as células do paciente que são sensíveis ao fármaco, como as células da medula óssea e do trato gastrointestinal. Esta abordagem pretende maximizar a morte de células tumorais e minimizar efeitos adversos graves, contudo, o período de descanso pode permitir a recidiva da neoplasia (BILLER et al., 2016).

Segundo a literatura, há indicação de quimioterapia adjuvante de acordo com o estadiamento clínico, quando o a paciente é classificada como III (T3NxMx) ou como IV (TxNxM1) (MAULDIN et al., 1988). Porém, estudos comparando o tratamento apenas cirúrgico com o tratamento cirúrgico associado ao quimioterápico convencional adjuvante não obtiveram diferenças entre os tratamentos no tempo de sobrevida global e de tempo de sobrevida livre da doença em gatas (BORREGO; CARTAGENA; ENGEL, 2009; MCNEILL et al., 2009). Sobre a indicação de quimioterapia neoadjuvante em gatas com neoplasia mamária, não existe informação na literatura consultada até o momento, apenas os relatos da experiência individual de alguns médicos veterinários com atuação na oncologia veterinária.

No momento do diagnóstico, o carcinoma em gatos é muito extenso e infiltrativo para que a quimioterapia seja completamente eficaz, contudo, algumas drogas antineoplásicas são utilizadas com pouco efeito, entre elas, doxorubicina, ciclofosfamida, metotrexato, prednisolona e vincristina. Dentre as neoplasias mamárias em gatas considerados não resseccionáveis, 50% respondem positivamente à doxorubicina e à ciclofosfamida (ZAPPULLI et al., 2005; MORRIS, 2013), porém, com efeitos adversos

de nefrotoxicidade, mielossupressão e anorexia (ZAPPULLI et al., 2005). Alguns autores afirmam não haver clareza sobre as vantagens do tratamento adjuvante com quimioterapia combinado com o tratamento cirúrgico (BORREGO; CARTAGENA; ENGEL, 2009; MORRIS, 2013), enquanto outros encontraram indícios de maior sobrevida global em pacientes com tratamento adjuvante com doxorrubicina e ciclofosfamida, combinado com o tratamento cirúrgico (MCNEILL et al., 2009; SOREMO; WORLEY; GOLDSCHMIDT, 2013).

Em outros estudos, observou-se que a quimioterapia adjuvante com quimioterapia convencional pode aumentar o tempo de sobrevida global de gatas com neoplasia mamária (BORREGO; CARTAGENA; ENGEL, 2009) em quase cinco vezes mais do que apenas com tratamento cirúrgico (SOREMO; WORLEY; GOLDSCHMIDT, 2013). Estudos com maior tamanho amostral são necessários para elevar o poder estatístico e comprovar essa hipótese (MORRIS, 2013).

O cloridrato de doxorrubicina é o quimioterápico frequentemente utilizado na quimioterapia adjuvante convencional para tratamento de gatas com neoplasia mamária (BORREGO; CARTAGENA; ENGEL, 2009; MCNEILL et al., 2009; SOREMO; WORLEY; GOLDSCHMIDT, 2013; ETTINGER, 2017), como agente único ou combinado com a ciclofosfamida (MAULDIN et al., 1988; MCNEILL et al., 2009; SOREMO; WORLEY; GOLDSCHMIDT, 2013), na dose de 1 mg.kg^{-1} (BORREGO; CARTAGENA; ENGEL, 2009) ou 25 mg/m^2 (MAULDIN et al., 1988) em quatro a cinco aplicações intravenosas lentas com intervalos de 21 dias (MAULDIN et al., 1988; BILLER et al., 2016).

A doxorrubicina é uma antraciclina obtida de *Streptomyces peucetius* var. *Caesius*. Sua ação antitumoral ocorre pela ligação ao ácido desoxirribonucleico (DNA), o que provoca a interrupção da síntese de ácido ribonucleico (RNA) dependente de DNA

(MAULDIN et al., 1988; BILLER et al., 2016) e de proteínas (BILLER et al., 2016). É utilizado no tratamento de linfoma, osteossarcoma, hemangiossarcoma esplênico, carcinoma, sarcoma (BILLER et al., 2016) linfossarcoma, leucemias agudas e várias neoplasias não hematopoiéticas em seres humanos, cães e gatos (MAULDIN et al., 1988).

A doxorubicina é causa importante de anorexia na maioria das gatas (MAULDIN et al., 1988; BILLER et al., 2016), geralmente resolvida após 24 a 48 horas de tratamento, mas pode causar desidratação, letargia e perda de peso persistente (MAULDIN et al., 1988). Alterações hematológicas podem ocorrer (MAULDIN et al., 1988; BILLER et al., 2016) em 26% das gatas, como leucopenia, mesmo após a primeira administração, ou leucopenia muito grave (< 3000 células/ μL) após a segunda administração. Pode ocorrer também anemia persistente não regenerativa, após a segunda dose em gatas (MAULDIN et al., 1988; BILLER et al., 2016).

Pode haver azotemia (MAULDIN et al., 1988; BILLER et al., 2016) com doses cumulativas de mais de 100 mg/m^2 , chegando a valores de creatinina de $1,9$ a $3,5 \text{ mg.dL}^{-1}$ e densidade urinária menor ou igual a 1.018 (MAULDIN et al., 1988). Alguns gatos desenvolvem alterações cardiológicas com o uso da doxorubicina (MAULDIN et al., 1988; BILLER et al., 2016) após três a quatro doses, com uma dose acumulativa de 75 a 100 mg/m^2 . As anormalidades eletrocardiográficas incluem contrações ventriculares prematuras e bloqueio do ramo fascicular anterior esquerdo, mas sem causar insuficiência cardíaca (MAULDIN et al., 1988). Pode ocorrer também reação de hipersensibilidade durante a administração e necrose perivascular se houver extravasamento (BILLER et al., 2016).

É importante a administração concomitante da doxorubicina com antieméticos como o citrato de maropitant (BILLER et al., 2016; ETTINGER, 2017) até cinco dias após a sessão de quimioterapia (BILLER et al., 2016). Adicionalmente ondansetrona,

bloqueadores de H₂ e inibidores da bomba de prótons podem reduzir vômito e refluxo esofágico. Estimulantes de apetite como a mirtazapina e a ciproheptadina, e ração com alta palatabilidade podem auxiliar no controle da anorexia (BILLER et al., 2016).

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

O objetivo deste estudo foi acompanhar prospectivamente as gatas com neoplasias mamárias atendidas no Hospital de Clínicas Veterinárias (HCV/UFRGS) desde o diagnóstico até o tratamento cirúrgico e quimioterápico para: (1) descrever suas comorbidades e as complicações do tratamento cirúrgico e quimioterápico; (2) comparar a avaliação clínica, a imagem ultrassonográfica e a avaliação histopatológica dos linfonodos axilares e inguinais e (3) descrever a imagem ultrassonográfica dos linfonodos regionais com metástase.

4.2 Objetivos específicos

1. Avaliar a viabilidade da técnica de identificação através do corante azul patente e avaliação do linfonodo sentinela para o diagnóstico de metástases regionais de neoplasias mamárias em gatas;
2. Determinar a frequência de metástase em linfonodos axilares e inguinais, retirando sempre o linfonodo axilar, em gatas com neoplasia mamária, e correlacionar com seu estudo histopatológico, considerando este último como padrão ouro;
3. Comparar a eficácia da palpação dos linfonodos axilares, sempre pelo mesmo avaliador, com o exame histopatológico dos linfonodos na detecção de metástase;
4. Comparar a eficácia da avaliação ultrassonográfica dos linfonodos axilares e inguinais com o exame histopatológico dos linfonodos na detecção de metástase;

5. Descrever as imagens ultrassonográficas dos linfonodos axilares e inguinais metastáticos em gatas, com a utilização do modo-B, Doppler colorido e Doppler espectral;
6. Descrever as comorbidades que atingem gatas com neoplasias mamárias benignas e malignas;
7. Descrever as complicações do tratamento cirúrgico e quimioterápico das gatas com neoplasias mamárias malignas e benignas.

5. MATERIAIS E MÉTODOS, RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os materiais e métodos, resultados e discussão da tese serão apresentados em forma de dois artigos, formatados conforme as exigências da revista científica “*Veterinary and Comparative Oncology*”, para qual se espera submetê-los.

ARTIGO 1: “Características clínicas, ultrassonográficas e anatomopatológicas dos linfonodos de gatas (*Felis catus domesticus*) com carcinomas mamários”

RESUMO

Com o objetivo de comparar a avaliação clínica, a imagem ultrassonográfica e a avaliação histopatológica dos linfonodos retirados por linfadenectomia axilar e inguinal como instrumentos para refinamento do estadiamento e do diagnóstico das gatas com neoplasia mamária, foram acompanhadas prospectivamente 23 gatas com tumores malignos de mama durante o estadiamento clínico, tratamento cirúrgico e diagnóstico histopatológico. Foram realizados exames clínicos com palpação dos linfonodos axilares e inguinais, exames ultrassonográficos dos mesmos linfonodos. Após as linfadenectomias axilares e inguinais juntamente com mastectomias laterais ou bilaterais das pacientes, foi realizada a avaliação histológica dos tumores e dos linfonodos. O exame ultrassonográfico dos linfonodos apresentou forte concordância ($\kappa=0,805$, $p<0,000$) com o exame histopatológico, enquanto a palpação apresentou concordância razoável ($\kappa=0,393$, $p=0,020$). Cinco (22%) das 23 pacientes apresentaram invasão do linfonodo axilar, sete, (30%) do inguinal e uma (4%) apresentou invasão dos dois linfonodos. Foi possível verificar a associação entre a invasão dos linfonodos e ocorrência de ulceração ($p=0,011$), aderência ($p=0,014$), falta de delimitação ($p=0,002$), invasão linfática ($p<0,001$) e grau histológico ($p<0,001$). O ultrassom dos linfonodos e a linfadenectomia axilar são importantes para o diagnóstico e o estabelecimento de prognóstico nos tumores de mama

em gatas.

Palavras-chave: linfadenectomia axilar, prognóstico e diagnóstico de tumor de mama, felinos, câncer de mama.

ABSTRACT

This study compares clinical evaluation, ultrasonographic imaging and histopathological evaluation of lymph nodes removed by axillary and inguinal lymphadenectomy as instruments for the staging refinement's and diagnosis of cats with mammary neoplasia. Twenty-three cats with malignant breast tumors were prospectively followed during clinical staging, surgical treatment and histopathological diagnosis. Clinical exams were performed with palpation of the axillary and inguinal lymph nodes and ultrasound examinations of the same lymph nodes. After axillary and inguinal lymphadenectomies along with lateral or bilateral mastectomies of the patients, the histological evaluation of tumors and lymph nodes was performed. Ultrasound examination of the lymph nodes showed a strong concordance ($\kappa = 0.805$, $p < 0.000$) with histopathological examination, while palpation presented reasonable concordance ($\kappa = 0.393$, $p = 0.020$). Five (22%) of the 23 patients presented invasion of the axillary lymph node, seven (30%) of the inguinal and one (4%) presented invasion of the two lymph nodes. It was possible to verify the association between the invasion of the lymph nodes and the occurrence of ulceration ($p = 0.011$), adherence ($p = 0.014$), lack of delimitation ($p = 0.002$), lymphatic invasion ($p < 0.001$) and histological grade ($p < 0.001$). Lymph node ultrasound and axillary lymphadenectomy are important for the diagnosis and establishment of prognosis in breast tumors in cats.

Keywords: axillary lymphadenectomy, prognosis and diagnosis of breast tumor, feline, breast cancer.

INTRODUÇÃO

As neoplasias mamárias estão entre os três tipos mais frequentes de neoplasias em gatos, sendo menos frequentes apenas que os neoplasmas de pele¹ ou os hematopoiéticos²⁻⁵. O estadiamento clínico desses neoplasmas é um importante método de categorização das pacientes com o objetivo de definir tratamento e estabelecer prognóstico⁶. Esse método de classificação, deve ser realizado de acordo com a Organização Mundial da Saúde⁷, modificado para a espécie felina^{5,8,9}. Esse sistema (TNM) baseia-se no tamanho da neoplasia primária (T), na ocorrência de metástase dos linfonodos regionais (N) e de metástase à distância (M)⁵⁻⁷. Contudo, com o aumento das opções de tratamento dos pacientes oncológicos, os custos associados a esses tratamentos,

os seus potenciais efeitos adversos e o estresse dos tutores associado à doença e ao tratamento, é cada vez maior a necessidade de marcadores prognósticos mais apurados¹⁰.

No tratamento cirúrgico das neoplasias mamárias, os linfonodos inguinais são normalmente retirados junto com a cadeia mamária durante a mastectomia. No entanto, os axilares são usualmente retirados apenas quando há alteração no exame de palpação¹¹ embora um estudo recente e o Consenso sobre neoplasias mamárias em gatas confirmem sua obrigatoriedade^{6,12}. O linfonodo sentinela é definido como o(s) primeiro(s) linfonodo(s) de uma zona linfática a drenar a região da neoplasia. Faz parte de uma avaliação padrão, desde 1980, nos casos de neoplasias mamárias e de melanomas na medicina humana, pois sua análise reflete o *status* da disseminação linfática da doença¹³. Enquanto isso, alguns estudos foram realizados em cães¹⁴⁻²⁰ e poucos foram realizados em gatos: da pele da região inguinal de gatos hípidos²¹ e de neoplasias mamárias¹².

Uma opção para apurar a avaliação clínica dos linfonodos em gatas é o seu exame ultrassonográfico, como já descrito em cães e humanos. Nestas espécies, são consideradas características de malignidade: relação eixo curto/eixo longo maior que 0,7; hilo ausente ou estreitado; ecogenicidade diminuída; distribuição do fluxo sanguíneo periférico ou misto; Índice de Resistividade alto ou maior que 0,65^{22,23}. Em gatas, porém, não foi possível encontrar estudos sobre as características ultrassonográficas dos linfonodos metastáticos na literatura consultada.

O objetivo deste estudo foi acompanhar prospectivamente gatas com neoplasias mamárias atendidas no Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (HCV-UFRGS) durante o estadiamento clínico, tratamento cirúrgico e diagnóstico histopatológico, a fim de comparar a avaliação clínica, a imagem ultrassonográfica e a avaliação histopatológica dos linfonodos retirados por linfadectomia axilar e inguinal como instrumentos para refinamento do estadiamento e

do diagnóstico das gatas com neoplasia mamária.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram avaliadas 23 gatas encaminhadas a atendimento clínico-cirúrgico de neoplasia mamária no HCV-UFRGS entre janeiro de 2017 e dezembro de 2018. Foram incluídas as pacientes com neoplasias mamárias malignas palpáveis e mensuráveis, com ou sem lesões de metástase à distância^{5,24}. Foram excluídas as gatas com neoplasias mamárias, cujos tutores não desejassem incluir seus animais no estudo, assim como as pacientes com doenças crônicas concomitantes que as tornassem inelegíveis para tratamento cirúrgico durante o período do estudo. O estudo foi previamente aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (protocolo número 33717).

A avaliação clínica das neoplasias mamárias observou: quantidade e localização dos nódulos, tamanho (Paquímetro digital TMX 200mm, Ferramentas Gerais Ltda., Porto Alegre, Brasil), ocorrência de aderência a estruturas adjacentes e presença de ulceração.

As pacientes foram avaliadas clínica e laboratorialmente para determinação do estado geral de saúde e pesquisa de doenças concomitantes. As avaliações ultrassonográficas de abdômen e dos linfonodos axilares e inguinais e radiográficas de tórax (projeções laterolateral esquerda, laterolateral direita e ventrodorsal) para realização do estadiamento clínico das pacientes foram realizadas sempre pelos mesmos avaliadores. As gatas com alterações na ausculta cardíaca e/ou idade acima de oito anos foram encaminhadas para avaliação cardiológica com ecodoplercardiografia.

Após a realização das avaliações, as pacientes foram classificadas de acordo com o seu estadiamento clínico, como descrito por Owen⁷ e Morris⁵. As gatas em estadio I, II e III (com TxNxM0) foram encaminhadas para cirurgia de linfadenectomia axilar e

inguinal e mastectomia lateral ou bilateral. As gatas em estadio IV (com TxNxM1) com nódulos ulcerados ou prestes a ulcerar foram submetidas a nodulectomia e encaminhadas para quimioterapia adjuvante. Em pacientes com idade abaixo de oito anos, apresentando de um a dois nódulos, menores que 1,0 cm, com crescimento lento (mais de 4 meses) e citologia sugestiva de tipo celular benigno, era realizada biópsia excisional. Posteriormente as pacientes com neoplasias benignas eram excluídas do estudo, e as com neoplasias malignas eram submetidas à mastectomia e incluídas no levantamento.

Após a mastectomia com linfadenectomia e avaliação histopatológica, e com a concordância dos tutores, seguiu-se o tratamento adjuvante quimioterápico, seguindo os critérios da OMS. As gatas em Estádio IV, com dispneia grave e imagem radiográfica torácica compatível com metástase pulmonar, de acordo com a vontade de seus tutores, foram acompanhadas até seu óbito ou foram eutanasiadas, conforme protocolo recomendado pelo Conselho Federal de Medicina Veterinária brasileiro²⁵.

Avaliações ultrassonográficas dos linfonodos

A visualização dos linfonodos no exame ultrassonográfico foi realizada sempre com o mesmo aparelho de ultrassonografia (Mylab 40, Esaote Healthcare do Brasil, São Paulo, Brasil) com transdutor linear com frequência de 7,5 a 12 MHz e os achados registrados em planilha de dados: se os linfonodos foram visualizados ou não; suas medidas de dimensão longitudinal (L = eixo longo), transversal (C = eixo curto) e profundidade; presença de imagem de vascularização, irregularidade de contorno, alteração de ecotextura, ecogenicidade, visualização de hilo e presença de focos ecogênicos. Quando havia vascularização, era anotada a medida de Índice de Resistividade. Para cálculo de relação eixo curto/eixo longo, foi utilizada a fórmula: $R_{c/l} = C/L$.

Linfadenectomia axilar

Com as pacientes já em plano anestésico, o corante azul patente 2,5% (Guerbet Produtos Radiológicos Ltda., Rio de Janeiro, Brasil) foi aplicado por via intradérmica, na região periareolar cranial da mama torácica cranial (M1), na dose de 2 mg/kg, com seringa de 1 mL e agulha de 13 X 4,5 mm (Injex Indústrias Cirúrgicas LTDA., Ourinhos, Brasil) para marcar a localização do linfonodo axilar⁶. Após antissepsia, foi realizada mastectomia lateral com linfadenectomia ipsilateral, de acordo com Fossum (2013)²⁶ (Mais detalhes sobre a técnica cirúrgica, o procedimento anestésico e os cuidados operatórios na seção de Material Suplementar). Dez minutos após a aplicação do azul patente, utilizando a mesma incisão da mastectomia, foram retirados os linfonodos axilares marcados, por divulsão com pinça hemostática e tesoura de Metzemaum. A região cranial da mama retirada permaneceu marcada com o corante para a pesquisa de margem cirúrgica pela histopatologia.

Avaliações Histopatológicas

As amostras das mamas e dos linfonodos axilares e inguinais foram processadas com técnica padrão em solução tamponada de formalina a 10% e incluídas em parafina. Posteriormente, foram cortadas com 4,0 micras de espessura para coloração de Hematoxilina e Eosina e 3,0 micras para confecção de lâminas de imuno-histoquímica, de acordo com os processamentos histopatológicos de rotina do Setor de Patologia do Instituto de Pesquisas Veterinárias Desidério Finamor (IPVDF-RS). As neoplasias mamárias e os linfonodos foram cortados em fragmentos de 5,0 mm de espessura no sentido longitudinal, em quantos fragmentos fossem necessários para realizar a análise de toda sua circunferência.

Com a coloração de HE, foi determinado: o tipo e o grau histológico da neoplasia, a taxa de mitose, a presença de delimitação, necrose e êmbolos linfáticos e/ou sanguíneos;

a avaliação de margem cirúrgica e a avaliação de acometimento do linfonodo axilar e inguinal. Os diagnósticos histopatológicos das neoplasias foram avaliados por dois patologistas independentes. Caso não houvesse lesões de metástases nos linfonodos na análise com HE, era realizada análise por imunohistoquímica com a marcação do anticorpo anti-pancitoqueratina para pesquisa de micrometástases. Para isso, foi utilizado anticorpo monoclonal de camundongo anti-citoqueratina AE1/AE3 (1:100), monoclonal de camundongo antivimentina (1:20) e monoclonal de camundongo anti-antígeno de proliferação humano (clone MIB-1, diluição 1:30).

Para recuperação antigênica, as secções foram incubadas com tampão citrato (Solução de recuperação, Dako Cytomation, Carpinteria, CA, USA), pH:6.0 em calor úmido durante 20 minutos. Para o bloqueio da peroxidase endógena, as lâminas foram incubadas por 10 minutos no Max Polimer (Leica do Brasil Importação e Comércio Ltda., São Paulo, Brasil). Posteriormente, foi realizada a incubação com o anticorpo primário por uma hora seguida da incubação (Max Polimer). Por último, as secções foram expostas ao cromógeno 3,3 – diaminobenzidina 4 HCL e contra-coradas com hematoxilina de Mayer's (Merck Life Science & Performance Materials, São Paulo, Brasil). A mama normal adjacente aos tumores foi empregada como controle interno para os anticorpos em cada reação. Casos de neoplasias mamárias caninas com positividade previamente confirmada para cada marcador foram utilizados como controle positivo. O controle negativo foi obtido pela substituição do anticorpo primário por soro normal.

O índice proliferativo foi obtido pela contagem de núcleos corados em um total de 1000 células (DUTRA et al., 2004). A reatividade de citoqueratina AE1/AE3 foi indicada pela presença de marcação membranar.

Análises estatísticas

A análise estatística dos dados foi realizada com o software SPSS v.22 (SPSS Inc.,

Chicago, USA), e a análise descritiva, com Microsoft Excel for Mac (Microsoft Corporation, Redmond, EUA). Os resultados foram considerados dentro do intervalo de confiança de 95%, sendo a significância estatística definida por $p < 0,05$. Foi utilizado Qui-Quadrado de Pearson com residual ajustado para análise da associação da ocorrência de metástase dos linfonodos com as variáveis: ocorrência de ulceração, aderência, necrose, invasão linfática, delimitação tumoral e localização dos tumores. Ainda para a associação da metástase dos linfonodos e com os tipos histológicos e graus histológicos, foi utilizado o Teste Exato de Fisher. Para a análise da associação da metástase dos linfonodos com o tamanho da neoplasia e a taxa de mitoses, foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Para comparação entre estadiamento clínico e estadiamento final foi utilizado o teste de Wilcoxon. O grau de concordância da avaliação clínica dos linfonodos por palpação com a histopatologia e da avaliação ultrassonográfica com a histopatologia, com relação à metástase dos linfonodos inguinais e axilares, foi testada com o teste Kappa de Cohen.

RESULTADOS

Das 41 gatas atendidas com neoplasias mamárias, foram incluídas no estudo 23 com idade média de 11 anos (5 a 17 anos), 18 sem raça definida, quatro Siamesas e uma Himalaia. Seis (26%) apresentavam metástase à distância no momento do diagnóstico, sendo que três (13%) delas foram eutanasiadas no primeiro atendimento pela gravidade de seus sinais clínicos. As outras três (13%) receberam tratamento paliativo até o momento da eutanásia. O motivo da decisão por este procedimento foi a presença de imagem radiográfica de metástase pulmonar com dispneia grave nas seis pacientes (26%) e efusão pleural em cinco (21%) delas, sendo uma delas com hemotórax (4%). Pelo estadiamento clínico, oito (35%) gatas foram classificadas como estadio I, duas (9%)

como estadio II, sete (30%) como estadio III e seis (26%) como estadio IV (Tabela 1).

Tabela 1: Dados (idade, raça e estadiamento) das pacientes atendidas entre janeiro de 2017 e dezembro de 2018 no HCV/UFRGS incluídas no estudo; localização das neoplasias mamárias, estadiamento clínico e estadiamento final (após histopatologia), diagnóstico histopatológico, grau histopatológico, tamanho (cm), características microscópicas e macroscópicas das neoplasias; metástase do linfonodo axilar e do inguinal.

Gata	Idade	Raça	Localização	Estadiamento clínico - final	Diagnóstico	Grau	Tamanho (cm)	Características macroscópicas	Características microscópicas	Linfonodo axilar	Linfonodo inguinal
P1	SI	SRD	M3E a M4E e M3D a M4D	IV – IV	Carcinoma Micropapilar	2	3	Carcinoma Mamário Inflamatório	sem delimitação, invasão de linfáticos e necrose	Metástase	Metástase
P2	8	SRD	M4D	III – III	Carcinoma Tubular	3	3	Ulceração	sem delimitação	-	Metástase
P3	17	SRD	M4D	III – III	Carcinoma Cribrifome	3	3	-	sem delimitação, invasão de linfáticos e necrose	-	Metástase
P4	10	SRD	M3E	I – III	Carcinoma Cribriforme com áreas sólidas	2	1,2	-	-	-	Metástase
P5	11	SRD	M2-3E e M3D	III – III	Carcinoma Adenoescamoso	3	6	Ulceração e aderência	Sem delimitação e invasão de linfáticos	Hiperplasia reacional	Metástase
P6	14	Siamês	M1E, M2E e M2-3E	III – III	Carcinoma Tubulopapilar	3	3	Ulceração e aderência	sem delimitação	Metástase	-
P7	12	SRD	M2D, M3D e M3-4D	I – III	Carcinoma Tubulopapilar	1	1,3		não	Metástase	-
P8	12	SRD	M1E	IV – IV	Carcinoma Tubulopapilar	3	2,5	Ulceração	sem delimitação	Metástase	-
P9	12	SRD	M3D	II – III	Carcinoma Tubulopapilar com áreas cribriformes	3	2,5	Ulceração	sem delimitação, invasão de linfáticos e necrose	Linfadenite	Metástase
P10	6	SRD	M4D	II – II	Papiloma Mamário com áreas carcinomatosas in situ	1	1	Ulceração	-	-	-
P11	8	SRD	M2D	I – I	Carcinoma Tubulopapilar com areas	2	1	Ulceração	Necrose	-	-

sólidas											
P12	8	SRD	M1D, M1-2D, M2D	III – III	Carcinoma Tubular	2	3	Ulceração	Sem delimitação e necrose	-	Metástase
P13	14	Siamês	M1-2D, M3E	II - II	Carcinoma Cribrifome	1	4	-	-	-	-
P14	15	SRD	M3D e M4D	II - II	Carcinoma Cribriforme	3	3,3	-	Sem delimitação e necrose	Hiperplasia reacional	Hiperplasia reacional
P15	7	SRD	M3E	I – I	Carcinoma Tubulopapilar	1	1	-	-	-	-
P16	12	SRD	M2E	I - I	Carcinoma Cribriforme e Tubulopapilar	2	0,8	-	-	Linfadenite	-
P17	8	SRD	M1D	IV – IV	Carcinoma Tubulopapilar	3	15	Ulceração e aderência	sem delimitação, invasão de linfáticos e necrose	Metástase	-
P18	13	Siamês	M1-2D e M3D	IV – IV	Carcinoma Cribrifome	1	2	-	Necrose	-	-
P19	12	SRD	M3E	IV – IV	Carcinoma Cribrifome	3	1	Aderência	sem delimitação		Metástase
P20	12	Himalaia	M2D	IV – IV	Carcinoma Cribrifome	3	3	Ulceração	Invasão de linfáticos e necrose	Metástase	-
P21	5	SRD	M2D	I – I	Carcinoma Cribrifome	2	1,5	-	-	-	-
P22	14	SRD	M1-2D e M2E	I – I	Carcinoma Tubulopapilar	1	1	-	sem delimitação	Hiperplasia reacional	-
P23	15	SRD	M2D e M4D	I – I	Carcinoma Tubulopapilar	1	1,2	-	-	-	-

Carcinomas mamários

Do total de 23 pacientes, foram analisadas histologicamente 41 neoplasias malignas, com tamanho médio de 3,18 cm, com variação entre 0,8 cm e 15 cm. Apenas três (13%) gatas apresentaram as duas cadeias acometidas, enquanto 14 (61%) gatas apresentaram nódulo único, seis (26%) apresentaram dois nódulos, duas (13%) apresentaram três nódulos e uma (4%) apresentou uma placa na região de M3 e M4 esquerda e direita. Os tipos histológicos (Tabela 2) mais frequentes foram o Carcinoma Tubulopapilar (17 - 41,46%) e o Carcinoma Cribriforme (11 - 26,83%), enquanto os outros tipos foram menos frequentes: Carcinoma Tubular (3 - 7,32%), Carcinoma Micropapilar (3 - 7,32%), Carcinoma Adenoescamoso (2 - 4,88%), Papiloma Mamário com áreas carcinomatosas in situ (1 - 2,44%), Carcinoma Basaloide Mamário (1 - 2,44%), Carcinoma Papilar Intraductal (1 - 2,44%) Carcinoma in situ (1 - 2,44%) e Adenoepitelioma Mamário Maligno (1 - 2,44%).

Tabela 2: Tabela do Teste Exato de Fisher da associação dos tipos histológicos com os graus histológicos das neoplasias mamárias malignas em gatas.

	Grau 1	Grau 2	Grau 3	p
Carcinoma Papilar, Carcinoma in situ e Basaloide	0	5	0	
Carcinoma Tubulopapilar	8	2	7	0,04*
Carcinoma Tubular	0	3	0	
Carcinoma Cribriforme	3	3	5	
Carcinoma Micropapilar e Adenoescamoso	0	3	2	
TOTAL	11	16	14	

* Os resultados foram considerados dentro do intervalo de confiança de 95%, sendo a significância estatística definida por $p < 0,05$

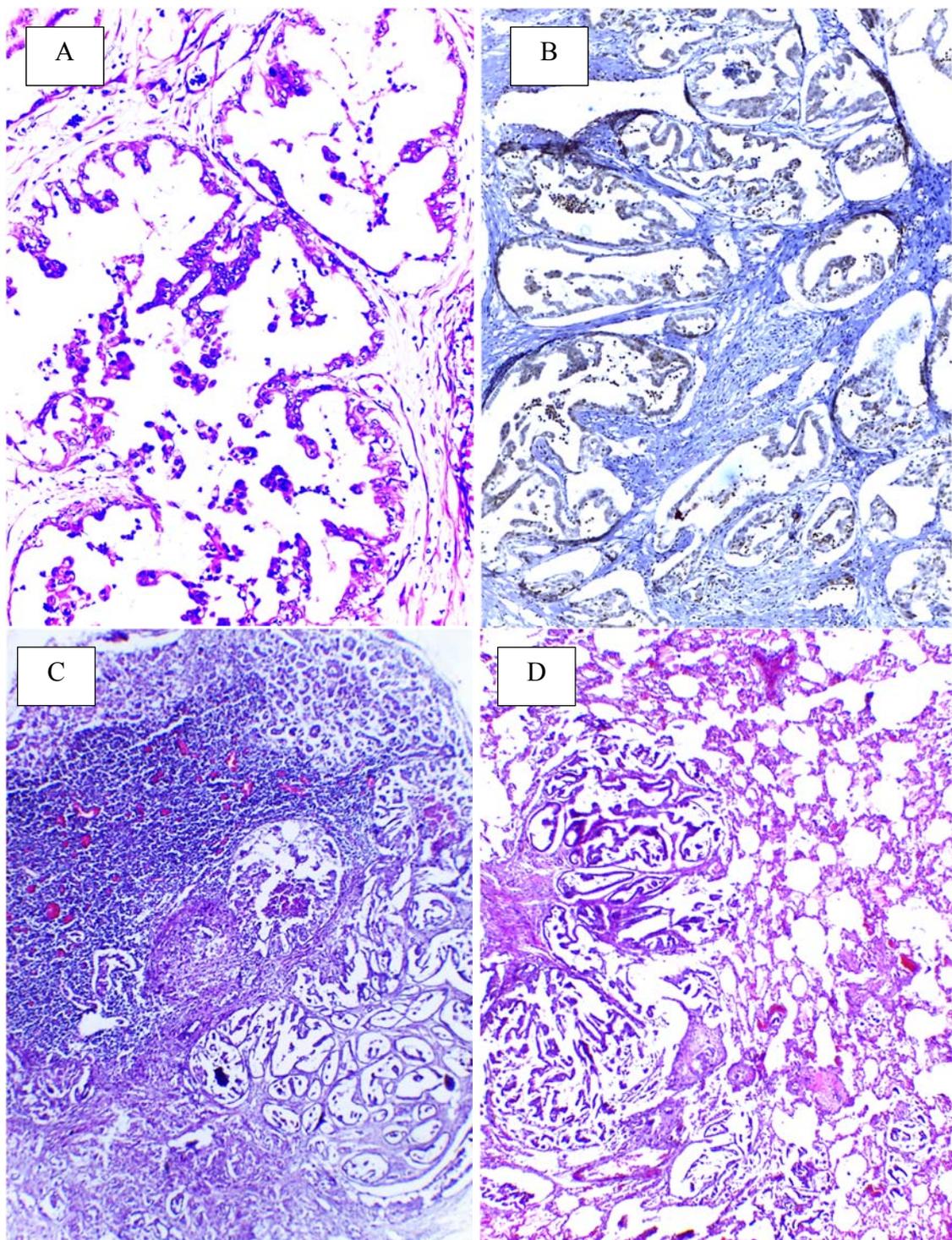


Figura 1. A. Glândula mamária. Proliferação epitelial neoplásica maligna *in situ* constituída por formações císticas contendo no seu interior grupamento de células epiteliais com citoplasma eosinofílico. Hematoxilina e Eosina. (aumento de 200x). D. Glândula Mamária. Imunomarcção nuclear para ki67 em menos do que 20% das células neoplásicas (aumento 10X). C. Linfonodo regional com grande parte do parênquima preenchida células neoplásicas em arranjo papilar e micropapilar associada à necrose (aumento 4x). D. Pulmão. Focos com proliferação neoplásica maligna de células epiteliais com arranjo micropapilar e papilar (aumento 4x).

Metástase em linfonodos axilares e inguinais

Foi possível visualizar os linfonodos axilares corados em 19 das 20 mastectomias com linfadenectomia. Em seis (30%) cirurgias, foi possível retirar um linfonodo axilar, em 12 (60%) recuperou-se dois linfonodos, e em uma (5%) cirurgia, foi possível recolher três linfonodos. Nenhuma gata apresentou edema do membro torácico ou reação de hipersensibilidade de tipo I ou de tipo IV ao corante azul patente. Apenas uma (5%) gata (P11) apresentou leve aumento de volume no local de aplicação do corante durante o transcirúrgico, sem necessidade de intervenção. Todas apresentaram coloração esverdeada da urina nas primeiras 12 horas de pós-cirúrgico. Duas (10%) gatas permaneceram com a pele próxima à cicatriz cirúrgica corada durante 48 horas. E uma gata apresentou coloração esverdeada na pele da região interna da pina das orelhas.

Nas primeiras duas linfadenectomias, foi realizado acesso cirúrgico da região axilar separadamente à incisão da mastectomia. Mas observou-se que quando esta era realizada, a pele cedia e era possível acessar o linfonodo axilar através desta mesma incisão. Assim passou-se a realizar a incisão das duas primeiras mamas craniais para poder acessar o(s) linfonodo(s) axilare(s), e após a retirada do linfonodo, continuava-se a mastectomia.

Nas linfadenectomias inguinais, foi possível obter um linfonodo em nove cirurgias; dois linfonodos em outras nove cirurgias; e três, em duas cirurgias. Apenas uma gata (P22) apresentou edema do membro pélvico com enfisema subcutâneo e deiscência de dois pontos de sutura.

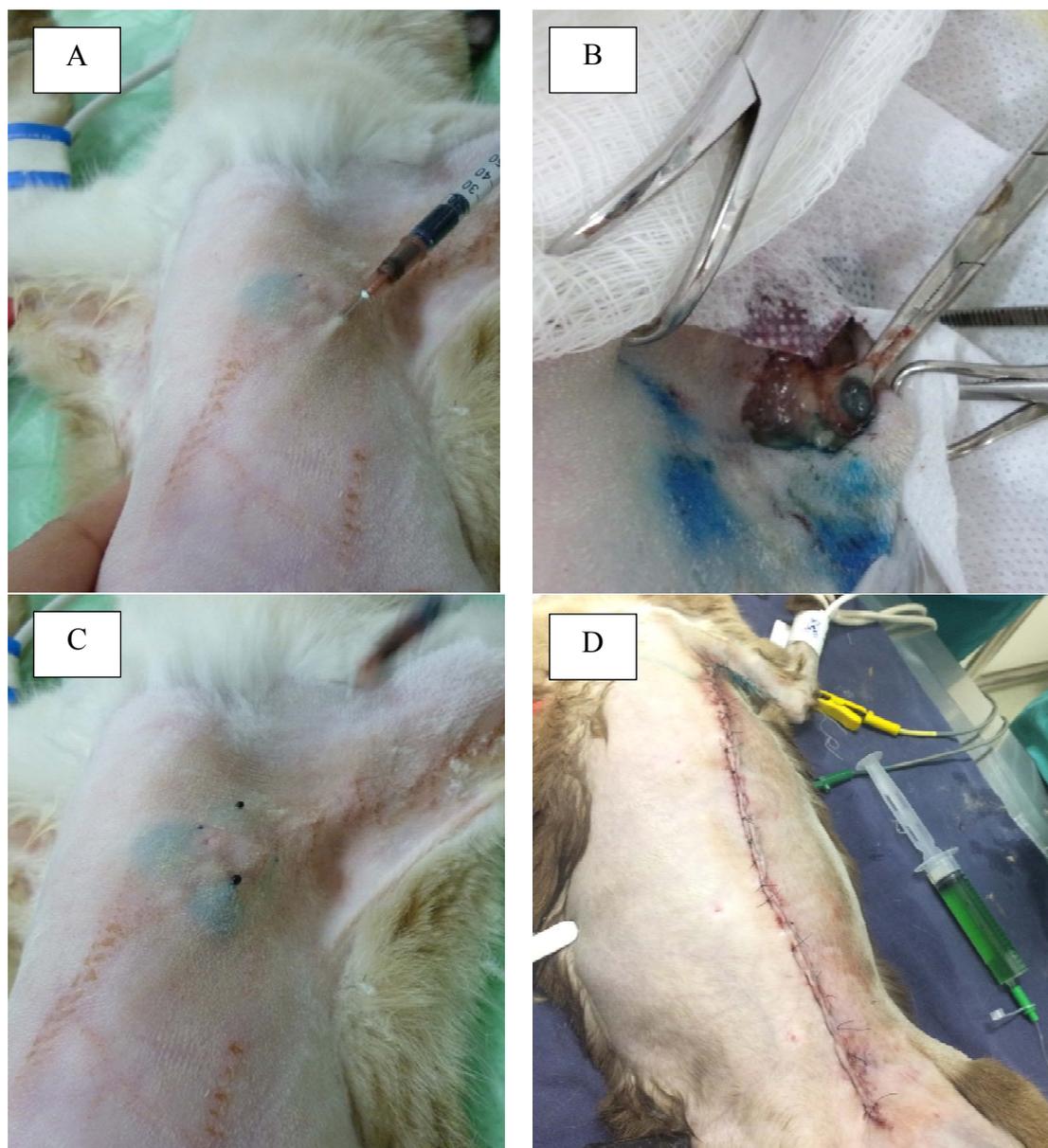


Figura 2. Marcação do linfonodo axilar para linfadenectomia com A. aplicação intradérmica do corante com azul patente a 25% (2 mg/Kg) e B. linfadenectomia 10 minutos após a aplicação do corante. C. Uma das gatas do estudo apresentou pequenas elevações no local da aplicação do corante durante o transcirúrgico de mastectomia com linfadenectomia pela injeção de azul patente, mas sem necessidade de intervenção; D. Todas as gatas apresentaram coloração esverdeada da urina em até 12 horas de pós-cirúrgico, demonstrada na seringa coletora da paciente com sonda uretral.

Após análise histopatológica dos linfonodos, cinco (22%) das 23 pacientes apresentaram metástase no linfonodo axilar, sete, (30%) no inguinal e uma (4%) apresentou metástase nos dois linfonodos. Foi possível verificar a associação entre a metástase dos linfonodos e ocorrência de ulceração ($p=0,011$), aderência ($p=0,014$), falta de delimitação neoplásica ($p=0,002$), invasão de vasos linfáticos ($p<0,001$) e grau histológico ($p<0,001$), conforme a tabela 3. Não houve associação estatisticamente significativa da localização das neoplasias com a metástase do linfonodo axilar ou inguinal.

Tabela 3: Tabela dos testes de Qui-quadrado de Pearson e do Teste Exato de Fisher com residual ajustado, da associação da metástase dos linfonodos axilares e inguinais com as características macro e microscópicas. Teste Qui-quadrado de Pearson: ulceração, aderência a estruturas adjacentes, delimitação neoplásica, necrose e invasão linfática; Teste Exato de Fisher: tipos e graus histológicos das neoplasias mamárias malignas em gatas.

	Sem invasão	Com invasão	p
Com Ulceração	1	10	0,011*
Sem Ulceração	16	14	
TOTAL	17	24	n= 41
Com Aderência	0	7	0,014*
Sem Aderência	17	17	
TOTAL	17	24	n= 41
Com Delimitação	11	4	0,002*
Sem Delimitação	6	20	
TOTAL	17	24	n= 41
Com Necrose	4	12	0,087
Sem Necrose	13	12	
TOTAL	17	24	n= 41
Com invasão linfática	0	15	< 0,001*
Sem invasão linfática	17	9	
TOTAL	17	24	n= 41
Carcinoma Papilar, Carcinoma in situ e Basaloide	3	2	
Carcinoma Tubulopapilar	8	9	
Carcinoma Tubular	0	3	0,122
Carcinoma Cribriforme	6	5	

Carcinoma Micropapilar e Adenoescamoso	0	5	
TOTAL	17	24	n= 41
<hr/>			
Grau 1	9	2	
Grau 2	7	9	< 0,001*
Grau 3	1	13	
TOTAL	17	24	n= 41

* Os resultados foram considerados dentro do intervalo de confiança de 95%, sendo a significância estatística definida por $p < 0,05$.

Enquanto uma paciente N1 na avaliação clínica foi confirmada pela histopatologia como N1, outras oito pacientes N0 na avaliação clínica, tornaram-se N1 após a análise histopatológica dos linfonodos e receberam indicação para quimioterapia adjuvante. Dessa forma, duas pacientes (P4 e P7) inicialmente estadiadas como I e duas pacientes II (P9 e P14) foram reclassificadas como III. Enquanto isso, a quantidade de pacientes em estadio III (P2 e P3) e IV (P17 e P18) não foi alterada por já haver grandes tamanhos tumorais ou a ocorrência das metástases à distância. Assim, o estadiamento final obtido após análise histopatológica dos linfonodos das pacientes não foi estatisticamente diferente do clínico. No entanto, para as quatro pacientes (P4, P7, P9 e P14) que evoluíram para o estágio III, essa informação foi de extrema importância clínica, pois causou a indicação de quimioterapia adjuvante.

Avaliação ultrassonográfica dos linfonodos

Foi possível realizar o exame ultrassonográfico dos linfonodos axilares e inguinais em 16 pacientes do estudo ($n=16$), com forte concordância entre esse exame e o histopatológico na análise da metástase dos linfonodos ($\kappa=0,805$, $p < 0,000$). Enquanto isso, a concordância entre a palpação dos linfonodos e a avaliação histopatológica apresentou concordância razoável ($\kappa=0,393$, $p=0,020$) (Tabela 3).

Tabela 4. Valores da análise de concordância de metástase neoplásica entre exame histopatológico e palpação e exame histopatológico e alteração da imagem ultrassonográfica dos linfonodos de gatas com neoplasias mamárias malignas.

	Histopatologia positiva	Histopatologia negativa	Valores de κ e p
Palpação positiva	10	3	$\kappa=0,393$, $p=0,020^*$
Palpação negativa	1	18	
TOTAL	11	21	n = 32
Imagem de ultrassom positiva	5	2	$\kappa=0,805$, $p<0,000^*$
Imagem de ultrassom negativa	6	19	
TOTAL	11	21	n = 32

* Os resultados foram considerados dentro do intervalo de confiança de 95%, sendo a significância estatística definida por $p<0,05$; O tamanho da amostra considerado (n=32) foi o número de linfonodos analisados.

Na tabela 4, pode-se verificar as características dos nove linfonodos positivos para metástase visualizados no ultrassom. Das três pacientes com alteração de imagem no ultrassom negativas na histopatologia, uma (P14) apresentava uma hiperplasia reacional e duas (P13 e P16) não apresentaram alteração microscópica. Em duas pacientes, P12 e P20, a visualização no ultrassom de alterações dos linfonodos inguinais e axilares, respectivamente, motivou a repetição do exame histopatológico para detecção de metástase, que era por sua vez positiva, o que motivou a indicação de quimioterapia adjuvante para estas pacientes.

Tabela 5: Alterações visualizadas no exame ultrassonográfico (US) de nove linfonodos com diagnóstico histopatológico de metástase neoplásica e um com hiperplasia reacional antes da linfadenectomia axilar e inguinal. A letra “X” representa a presença da alteração ultrassonográfica descrita em cada coluna.

Linfonodos positivos visualizados no US	Visualização de vascularização linfonodo	Medida de IR	Medidas longitudinais - cm	Relação das medidas eixo curto/eixo longo	Irregularidade de contorno	Ecotextura heterogênea	Hipoecogenicidade	Ausência de visualização de hilo	Focos hiperecogêncos sem sombra acústica
P2I †			0,57	0,8			X	X	
P6A ‡	X	0,67	2,56	1,03	X	X	X	X	X
P8A			1,7	0,17	X		X	X	
P9I	X	0,49	1,9	0,36	X		X	X	
P12I	X	0,67	2,9	0,55	X	X	X	X	X
P14A §	X	2	2	0,38	X	X			
P14I			2,6	0,42			X		
P17A			1,6	0,41	X			X	X
P19I			1,9	0,66	X		X		
P20A	X	0,78	1,67	1,85	X	X		X	X

†P2I = Linfonodo inguinal da Paciente 2; ‡P6A = Linfonodo axilar da Paciente 6; §O linfonodo P14A foi diagnosticado com hiperplasia reacional pela histopatologia.

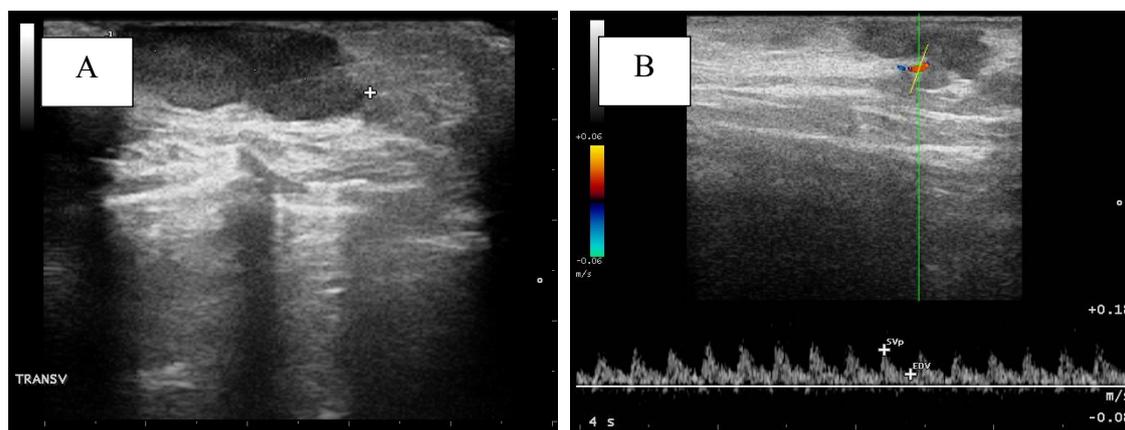


Figura 3. Imagens do exame ultrassonográfico do linfonodo axilar com metástase neoplásica de gata com neoplasia mamária. A. Linfonodo axilar da P6 com alteração de formato, hypoecogenicidade e contorno irregular; B. Imagem do doppler colorido do linfonodo axilar da P6 com indícios de vascularização.

DISCUSSÃO

Ao utilizar a técnica de coloração linfática com o Azul Patente, foi possível realizar linfadenectomia axilar em 95% das cirurgias do estudo. Conforme Consenso de Tumor de Mama em Gatas⁶, a dose do corante e o tempo de 10 minutos entre sua aplicação e a excisão dos linfonodos foi adequada e demonstrou ser segura para as pacientes do estudo. Das 23 pacientes, 21% apresentaram metástase em linfonodo axilar; 30%, em inguinal; e 4% nos dois linfonodos. Adicionalmente, a avaliação clínica pela palpação dos linfonodos apresentou uma concordância razoável com o diagnóstico definitivo dado pela histopatologia. Contudo, pelo exame ultrassonográfico, que apresentou forte concordância com a histopatologia, foi possível realizar uma avaliação mais precisa da metástase em linfonodos regionais e, portanto, um estadiamento clínico mais preciso.

Sem a realização do diagnóstico dos linfonodos axilares, os 21% de pacientes não receberiam a indicação para tratamento quimioterápico adjuvante, conforme indicação do Consenso Brasileiro⁶. Cunha e colaboradores, ao realizar linfadenectomia axilar de todas as gatas de seu estudo, detectaram metástase em linfonodos regionais apenas na histopatologia, apresentando uma sensibilidade do exame de palpação dos linfonodos axilares e inguinais de gatas ainda menor que neste estudo¹². Em cadelas, a metástase nos linfonodos axilares ocorre em 16% das pacientes¹⁹.

Os fatores prognósticos mais importantes relacionados ao estadiamento clínico, são o tamanho da neoplasia^{3,27} e a presença de metástase em linfonodos^{3,13,27,28}. Quando há linfonodo positivo, o intervalo livre da doença é menor, com recorrência em cadelas de 80% dos casos em menos de seis meses¹³. Adicionalmente, a linfadenopatia não ocorre normalmente em gatas com neoplasia mamária, assim há maior chance de linfonodos de tamanho anormal conterem células neoplásicas²⁹. Como 35% das gatas apresenta metástases no momento do diagnóstico, é importante realizar a palpação e a Biopsia

Aspirativa por Agulha Fina (BAAF) dos linfonodos locais^{5,30,31}.

Neste estudo, se fosse realizado o BAAF ou a linfadenectomia apenas dos nódulos com palpação positiva, haveria menos diagnósticos positivos, posto que a concordância do exame de palpação com a histopatologia foi baixa quando se retirou todos os linfonodos para estudo. Além disso, se levarmos em consideração que o BAAF apresenta 64% de sensibilidade, enquanto a histopatologia apresenta 100%³¹, mais diagnósticos positivos seriam perdidos sem a linfadenectomia axilar. Para alguns autores ainda, a excisão do linfonodo pode ser justificada em pacientes com neoplasia metastática, pois além da biópsia de linfonodos ser útil para o diagnóstico, a sua remoção também poder diminuir a carga tumoral³².

Os linfonodos geralmente mais atingidos nas gatas com neoplasia mamária são os axilares e os inguinais (80%), podendo haver envolvimento do esternal em 30% dos casos³⁰. A primeira e a segunda mamas torácicas (M1 e M2) drenam para o linfonodo axilar, embora a segunda mama torácica (M2) também possa drenar para o linfonodo inguinal. A porção cranial da primeira mama abdominal (M3), drena para o linfonodo axilar, enquanto sua porção caudal, assim como a segunda mama abdominal (M4), para o inguinal^{5,29,33}. A drenagem das mamas M1, M2 e M3 para o linfonodo esternal já foi relatada³³, mas ainda não possui confirmação^{5,33} e sabe-se que há também a drenagem venosa para o tórax das mamas M1 e M2 pela veia torácica interna e pela veia intercostal³⁴. Neste estudo, não houve associação entre a localização das neoplasias e o linfonodo afetado por metástase. Assim, a utilização da informação sobre localização da neoplasia para decidir pela realização da linfadenectomia axilar não apresenta confiabilidade, pois a maioria dos estudos apenas descrevem a drenagem linfática das mamas de gatas em cadáveres ou em gatas saudáveis^{5,33}. E sabe-se que a drenagem linfática e venosa pode variar entre a mama normal e a glândula com neoplasia pela

capacidade angiogênica das células neoplásicas.

As morbidades da linfadenectomia relatadas na medicina veterinária são: infecção, deiscência de sutura e seroma local, linfedema transitório^{13,32,36} ou a laceração acidental de vasos importantes ou nervos durante a excisão cirúrgica^{13,32}. Neste estudo, apenas uma gata apresentou edema em membro pélvico no pós-cirúrgico, com ocorrência de deiscência de dois pontos da sutura, enquanto outra gata apresentou elevação suave da pele durante o transcirúrgico, sem necessidade de intervenção.

A forte concordância entre o exame ultrassonográfico e o histopatológico na análise da metástase em linfonodos ($\kappa=0,734$, $p=0,001$) demonstra que é possível utilizar esse exame de imagem para aumentar a eficiência da avaliação clínica das pacientes. A ultrassonografia é uma técnica de imagem em tempo real não invasiva, com alta sensibilidade para avaliação de linfonodos periféricos e profundos²², tanto que em duas pacientes do estudo, a imagem alterada dos linfonodos motivou a repetição da análise histopatológica, resultando em modificação do status dos linfonodos em questão.

Os parâmetros ultrassonográficos que podem ser avaliados e diferenciam os linfonodos normais dos anormais incluem: tamanho, forma, contorno, ecogenicidade, ecotextura, transmissão acústica, presença e distribuição do fluxo vascular e mensuração de índices de fluxo vascular^{22,23}. Neste estudo, todos os linfonodos positivos para metástase apresentavam ecotextura alterada e hipoecogenicidade, características típicas de linfonodos periféricos com metástase de células neoplásicas malignas³⁷.

Além disso, três linfonodos metastáticos apresentaram, ao mesmo tempo, focos ecogênicos sem formação de sombra acústica e ecogenicidade heterogênea. Segundo a literatura, uma mudança brusca de impedância entre tecidos adjacentes também pode indicar uma alteração do tecido estudado. Linfonodos periféricos normais não são detectados facilmente por sua ecogenicidade ser similar à do tecido gorduroso que o

rodeia. E isso é particularmente visível nos linfonodos axilares e inguinais²².

A maioria dos linfonodos positivos apresentou contorno irregular, que pode sugerir um crescimento celular invasivo e malignidade²². Cinco linfonodos alterados (P6A, P14A, P6I, P12I e P14I) apresentaram medidas maiores que as relatadas em literatura, entre 0,05 a 2,4 cm de comprimento para os linfonodos inguinais e até 1,95 cm para os axilares³⁸. As dimensões dos linfonodos felinos são tão pequenas, que só é possível distinguir essa alteração pela palpação quando os linfonodos estão exageradamente aumentados. Em pacientes oncológicos humanos, por exemplo, o exame ultrassonográfico de linfonodos cervicais, axilares e inguinais apresenta maior sensibilidade que a palpação³⁹.

No modo-B, linfonodos metastáticos são menos alongados do que os normais. Uma maneira objetiva de avaliar sua forma é fazer a relação entre a sua largura (S, do inglês, *short*) e seu comprimento (L, do inglês, *long*): a relação S/L ^{22,40}. Em linfonodos normais de cães, essa relação não ultrapassa o valor de 0,7^{22,37}. Todos os linfonodos com metástase deste estudo apresentavam imagem arredondadas, porém apenas três (P2I, P6A e P20A) apresentaram relação eixo curto/eixo longo maior que 0,7^{22,37}. Cabe ressaltar que esse valor foi retirado da literatura sobre linfonodos caninos e não foi encontrada literatura a respeito do padrão dessa relação para a espécie felina. É possível visualizar que há alteração da forma, contudo é necessário realizar estudos para determinar a proporção limite dessas medidas em linfonodos normais de gatos.

Não foi possível visualizar a vascularização hilar em sete dos nove linfonodos com metástase (P2I, P6A, P8A, P9I, P12I, P17A e P20A). O uso do Doppler colorido ou do *power* Doppler pode ser útil para identificar metástases nos linfonodos pela análise de quantidade, organização e distribuição dos vasos sanguíneos²². Linfonodos normais devem apresentar vascularização hilar ou parecer avascularizados, enquanto linfonodos

reativos tendem a ter vascularização hilar proeminente pelo aumento no diâmetro do vaso e fluxo sanguíneos²². Já nos linfonodos metastáticos, normalmente não se visualiza vascularização hilar porque estes apresentam mais frequentemente um padrão de perfusão periférico, pela deposição inicial de células neoplásicas nos seios marginal e medular. A neoplasia infiltrante também produz vasos de alimentação aberrantes na periferia dos nódulos tumorais pela angiogênese neoplásica⁴¹. E, à medida que a infiltração do linfonodo progride, há um aumento da sua vascularização central e periférica⁴². Em mulheres com neoplasias mamárias, o Doppler colorido apresentou uma sensibilidade de 88,88% para a predição de resposta. No mesmo estudo, foi obtida correlação significativa entre o Doppler colorido e a resposta histopatológica⁴³.

Linfonodos caninos com invasão de células neoplásicas malignas apresentam Índice de Reatividade (IR) maior que 0,65^{22,37}. Neste estudo, em cinco linfonodos foi possível obter o valor de IR, e quatro destes apresentaram valores acima desse padrão. Assim como a relação S/L, não existe valor padrão para a espécie felina. Por isso, é importante obter dados da espécie felina para poder estabelecer o ponto de corte dessa aferição.

A média e a variação de idade das pacientes corroboraram com as citadas na literatura^{6,12}. Assim como o trabalho de Cunha e colaboradores, a maioria das pacientes não apresentava raça definida¹², ao contrário do que cita a literatura mundial que aponta a raça Siamesa como a mais predisposta a tumor de mama^{5,34,44}. Isso ocorreu neste trabalho e no de Cunha et al. (2016) porque a população de gatos no Brasil provavelmente é formada por animais sem raça definida¹². A ocorrência de metástase à distância ocorreu mais frequentemente nos pulmões e em uma frequência (26%) semelhante à relatada pela literatura^{12,30,42,45}.

Limitações do estudo

A ocorrência do tumor de mama em gatas não é tão alta quanto em cadelas, dessa forma o tamanho amostral do estudo não permitiu realizar análises estatísticas mais complexas, como a regressão logística, por exemplo. Dessa forma, se o tamanho amostral fosse maior, seria possível avaliar a interação entre as variáveis independentes e não apenas seu efeito separadamente sobre a invasão dos linfonodos. As pacientes apresentaram um intervalo livre da doença alto. Dessa maneira, não foi possível acompanhar todas as pacientes até o momento de apresentação dos dados para a conclusão do estudo. Seis Pacientes do estudo não puderam realizar exames ultrassonográfico dos linfonodos, por isso essa parte do trabalho contou apenas com análise descritiva dos dados. Outro fator limitante é a frequência do aparelho de ultrassonografia utilizado: se o estudo fosse realizado com um transdutor de maior frequência, provavelmente haveria detecção de alterações mais sutis. Por esses motivos, sugere-se a realização de estudo sobre a imagem ultrassonográfica dos linfonodos regionais de gatos acometidos por neoplasias com maior amostra e incluindo várias neoplasias.

Conclusão

A partir dos resultados obtidos por este estudo, conclui-se que é importante realizar a linfadenectomia axilar como forma de obter um diagnóstico mais preciso das gatas com neoplasias mamárias malignas. Adicionalmente, o uso do exame ultrassonográfico dos linfonodos axilares e inguinais pode contribuir com informações mais precisas do que a palpação para o estadiamento clínico da doença e conseqüentemente para determinar tratamento, estabelecer prognóstico e aumentar a precisão do diagnóstico final em gatas com neoplasias mamárias malignas.

REFERÊNCIAS

1. Togni M, Masuda EK, Kommers GD, Figuera RA, Irigoyen LF. Estudo

- retrospectivo de 207 casos de tumores mamários em gatas. *Pesqui Vet Bras.* 2013;33(3):353-358. doi:10.1590/S0100-736X2013000300013.
2. Overley B, Shofer FS, Goldschmidt MH, Sherer D, Sorenmo KU. Association between ovariectomy and feline mammary carcinoma. *J Vet Intern Med.* 2005;19(4):560-563. doi:10.11892/0891-6640(2005)19[560:Aboafm]2.0.Co;2.
 3. Zappulli V, De Zan G, Cardazzo B, Bargelloni L, Castagnaro M, Zan G De. Feline mammary tumours in comparative oncology. *J Dairy Res.* 2005;72(98):98-106. doi:10.1017/S0022029905001263.
 4. Zappulli V, Rasotto R, Caliarì D, et al. Prognostic Evaluation of Feline Mammary Carcinomas: A Review of the Literature. *Vet Pathol.* 2014;52(April):46-60. doi:10.1177/0300985814528221.
 5. Morris J. Mammary tumours in the cat: size matters, so early intervention saves lives. *J Feline Med Surg.* 2013;15(5):391-400. doi:10.1177/1098612X13483237.
 6. Cassali GD, de Campos CB, Bertagnolli AC, et al. Consensus for the diagnosis , prognosis and treatment of feline mammary tumors. *Brazilian J Vet Res Anim Sci.* 2018;55(2):1-17. doi:10.11606/issn.1678-4456.bjvras.2018.135084.
 7. Owen L. TNM Classification of tumours in domestic animals. *World Heal Organ.* 1980:1-52. <http://www.cabdirect.org/abstracts/19812266568.html>.
 8. Borrego JF, Cartagena JC, Engel J. Treatment of feline mammary tumours using chemotherapy, surgery and a COX-2 inhibitor drug (meloxicam): A retrospective study of 23 cases (2002-2007). *Vet Comp Oncol.* 2009;7(4):213-221. doi:10.1111/j.1476-5829.2009.00194.x.
 9. McNeill CJ, Sorenmo KU, Shofer FS, et al. Evaluation of adjuvant doxorubicin-based chemotherapy for the treatment of feline mammary carcinoma. *J Vet Intern Med.* 2009;23(1):123-129. doi:10.1111/j.1939-1676.2008.0244.x.
 10. Webster JD, Dennis MM, Dervisis N, et al. Recommended guidelines for the conduct and evaluation of prognostic studies in veterinary oncology. *Vet Pathol.* 2011;48(1):7-18. doi:10.1177/0300985810377187.
 11. Cassali GD, Lavalle GE, Nardi AB De, et al. Consensus for the Diagnosis , Prognosis and Treatment of Canine Mammary Tumors. 2011;4(2):153-180.
 12. Cunha S, Corgozinho K, Justen H, Silva K, Leite J, Ferreira AM. Survival and Disease-free Interval of Cats with Mammary Carcinoma Treated with Chain Mastectomy. *Acta Sci Vet.* 2016;44(April):1-8.
 13. Tuohy JL, Milgram J, Worley DR, Dernell WS. A review of sentinel lymph node evaluation and the need for its incorporation into veterinary oncology. *Vet Comp Oncol.* 2009;7(2):81-91. doi:10.1111/j.1476-5829.2009.00183.x.
 14. Balogh L, Thuróczy J, Andócs G, et al. Sentinel lymph node detection in canine oncological patients. *Nucl Med Rev.* 2002;5(2):139-144.

15. Nwogu CE, Kanter PM, Anderson TM. Pulmonary lymphatic mapping in dogs: use of technetium sulfur colloid and isosulfan blue for pulmonary sentinel lymph node mapping in dogs. *Cancer Invest.* 2002;20(7-8):944-947. doi:10.1081/CNV-120005909.
16. Wells S, Bennett a, Walsh P, Owens S, Peuroi J. Clinical usefulness of intradermal fluorescein and patent blue violet dyes for sentinel lymph node identification in dogs. *Vet Comp Oncol.* 2006;4(2):114-122. doi:10.1111/j.1476-5810.2006.00099.x.
17. GELB HR, FREEMAN LJ, ROHLEDER JJ, SNYDER PW. Feasibility of Contrast-Enhanced Ultrasound-Guided Biopsy of Sentinel Lymph Nodes in Dogs. *Vet Radiol Ultrasound.* 2010;51(6):628-633. doi:10.1111/j.1740-8261.2010.01712.x.
18. Sultani C, Patsikas MN, Karayannopoulou M, et al. Assessment of Sentinel Lymph Node Metastasis in Canine Mammary Gland Tumors Using Computed Tomographic Indirect Lymphography. *Vet Radiol Ultrasound.* 2016:2016-2017. doi:10.1111/vru.12460.
19. Bianchi SP, Gomes C, Pavarini SP, et al. Linfonodo axilar como sentinela de neoplasia mamária em cadelas. *Pesqui Vet Bras.* 2018;38(4):692-695. doi:10.1590/1678-5150-PVB-5482.
20. Szczubiał M, Łopuszynski W. Prognostic value of regional lymph node status in canine mammary carcinomas. *Vet Comp Oncol.* 2011;9(4):296-303. doi:10.1111/j.1476-5829.2011.00268.x.
21. Wong JH, Cagle LA, Morton DL. Lymphatic drainage of skin to a sentinel lymph node in a feline model. *Ann Surg.* 1991;214(5):637-641. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1953118><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1358621>.
22. Nyman HT, O'Brien RT. The Sonographic Evaluation of Lymph Nodes. *Clin Tech Small Anim Pract.* 2007;22(3):128-137. doi:10.1053/j.ctsap.2007.05.007.
23. Nyman HT, Nielsen OL, McEvoy FJ, et al. Comparison of B-mode and Doppler ultrasonographic findings with histologic features of benign and malignant mammary tumors in dogs. *Am J Vet Res.* 2006;67(6):985-991. doi:10.2460/ajvr.67.6.985.
24. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228-247. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026.
25. Arruda BF de. *Guia Brasileiro de Boas Práticas Para Eutanásia Em Animais - Conceitos e Procedimentos Recomendados.* 1st ed. (Arruda BF de, ed.). Brasília: Conselho Federal de Medicina Veterinária; 2013. [http://portal.cfmv.gov.br/uploads/files/Guia de Boas Práticas para Eutanasia.pdf](http://portal.cfmv.gov.br/uploads/files/Guia_de_Boas_Práticas_para_Eutanasia.pdf).

26. Fossum TW. Surgery of Reproductive and Genital Systems. In: Fossum TW, ed. *Small Animal Surgery*. 7th ed. St. Louis: Elsevier; 2013:1619.
27. Ito T, Kadosawa T, Mochizuki M, Matsunaga S, Nishimura R, Sasaki N. Prognosis of malignant mammary tumor in 53 cats. *J Vet Med Sci*. 1996;58(8):723-726. doi:10.1248/cpb.37.3229.
28. Chang S-C, Chang C-C, Chang T-J, Wong M-L. Prognostic factors associated with survival two years after surgery in dogs with malignant mammary tumors: 79 cases (1998-2002). *J Am Vet Med Assoc*. 2005;227(10):1625-1629. doi:10.2460/javma.2005.227.1625.
29. Giménez F, Hecht S, Craig LE, Legendre AM. Early Detection, Aggressive Therapy: Optimizing the management of feline mammary masses. *J Feline Med Surg*. 2010;12:214-224. doi:10.1016/j.jfms.2010.01.004.
30. Weijer K, Hart a a. Prognostic factors in feline mammary carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 1983;70(4):709-716. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6572759>.
31. Langenbach A, McManus PM, Hendrick MJ, Shofer FS, Sorenmo KU. Sensitivity and specificity of methods of assessing the regional lymph nodes for evidence of metastasis in dogs and cats with solid tumors. *J Am Vet Med Assoc*. 2001;218(9):1424-1428. doi:10.2460/javma.2001.218.1424.
32. Wright T, Oblak ML. Lymphadenectomy : Overview of Surgical Anatomy & Removal of Peripheral Lymph Nodes. 2016;(August).
33. Raharison F, Sautet J. The topography of the lymph vessels of mammary glands in female cats. *J Vet Med Ser C Anat Histol Embryol*. 2007;36(6):442-452. doi:10.1111/j.1439-0264.2007.00783.x.
34. Brown NO, Hayes AA, Mooney S. Feline Mammary Tumors. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 1985;15(3):513-520. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0195-5616(85)50054-6.
35. Patsikas MN, Karayannopoulou M, Kaldrymidoy E, et al. The lymph drainage of the neoplastic mammary glands in the bitch: A lymphographic study. *J Vet Med Ser C Anat Histol Embryol*. 2006;35(4):228-234. doi:10.1111/j.1439-0264.2005.00664.x.
36. M.A. W, G. BB, L.R. P, et al. Complications of axillary lymph node dissection for carcinoma of the breast: A report based on a patient survey. *Cancer*. 1998;83(7):1362-1368. <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med4&NEWS=N&AN=9762937%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed4&NEWS=N&AN=1998338253>.
37. Nyman HT, Kristensen AT, Skovgaard IM, McEvoy F. Characterization of normal and abnormal canine superficial lymph nodes using gray-scale B-mode, color flow mapping, power, and spectral doppler ultrasonography: a multivariate

- sutdy. *Vet Radiol Ultrasound*. 2005;46(5):404-410. doi:10.1111/j.1740-8261.2005.00074.x.
38. Saar L, Getty R. Sistema linfático do carnívoro. In: Sisson, Grossman, eds. *Anatomia Dos Animais Domésticos*. 5a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1986:1986.
 39. Chang D-B, Yuan A, Yu C-J, Kuo S-H, Yang P-C. Differentiation of benign and malignant cervical lymph nodes with color doppler sonography. *Am Roentgen Ray Soc*. 1994;(164):965-967.
 40. Vassallo P, Wernecke K, Roos N, Peters PE. Differentiation of benign from malignant superficial lymphadenopathy: the role of high-resolution US. *Ultrasound*. 1992;(183):215-220.
 41. Weidner N, Folkman J, Pozza F, Belvilacqua P, Meli S, Gasperini G. Tumor angiogenesis: a new significant and independent prognostic indicator in early - stage breast carcinoma. **Journal of National Cancer Institute**, v. 84, n. 24, p. 1875–87, 1992.
 42. Ahuja A, Ying M, King A, Yuen H. Lymph node hilus: gray scale and power Doppler sonography of cervical. **Journal of Ultrasound in Medicine**, v. 20, n. 9, p. 987–92, 2001.
 43. Singh S, Pradhan S, Shukla RC, Ansari MA, Kumar A. Original Article Color Doppler Ultrasound as an Objective Assessment Tool for Chemotherapeutic Response, Advanced Breast Cancer. *Breast Cancer*. 2005;12(1):2005.
 44. Sorenmo K, Goldschmidt M. Tumours in the Mammary Gland. In: Sorenmo K, Goldschmidt M, eds. *Small Animal Clinical Oncology*. 5th ed. St. Louis: Saunders Company; 2013:538-556.
 45. Hayes A. Feline lymphoma 1. Principles of diagnosis and management. *In Pract*. 2006;28(9):516-524. doi:10.1136/inpract.28.9.516.

MATERIAL SUPLEMENTAR

Procedimentos Anestésicos e de Analgesia

Tanto para as mastectomias, quanto para as nodulectomias, as pacientes foram pré-medicadas com Cloridrato de Cetamina (5mg.kg⁻¹ – Syntec do Brasil, Santana do Parnaíba, Brasil), Cloridrato de Midazolam (0,2 mg.kg⁻¹ - União Química Farmacêutica Nacional S.A, São Paulo, Brasil) e Cloridrato de Metadona (0,2 mg.kg⁻¹- Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda., Campinas, Brasil) por via intramuscular (IM). A indução anestésica foi realizada com bloqueio das cartilagens aritenoides com Cloridrato de Lidocaína a 2% sem vasoconstritor (spray de 0,1 mL- União Química Farmacêutica Nacional S.A, São Paulo, Brasil) e administração de Propofol (4 mg.kg⁻¹) por via intravenosa (IV) ao efeito. A manutenção anestésica foi realizada com Isoflurano (Instituto InstitutoBioChimico Indústria Farmacêutica Ltda., Rio de Janeiro, Brasil) em dose de 2%, vaporizado em oxigênio a 100% (100 mL.kg⁻¹), através de intubação orotraqueal, em sistema semi-aberto do tipo Baraka.

O plano anestésico das pacientes foi monitorado com a observação de ausência de reflexo palpebral medial e lateral e de tônus mandibular. Adicionalmente, os parâmetros foram avaliados a cada cinco minutos com monitor multiparamétrico: oximetria, frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura, pressão diastólica, sistólica e média com método não invasivo oscilométrico (Doppler, modelo 811 B, Parks Medical Eletronics, EUA).

Como antibioticoterapia profilática, foi administrada Ampicilina Sódica (22 mg.kg⁻¹, IV - Instituto InstitutoBioChimico Indústria Farmacêutica Ltda., Rio de Janeiro, Brasil). Durante o transcirúrgico, as pacientes foram mantidas em colchão térmico, com fluido terapia de manutenção com Solução de Ringer's com lactato (5 mL.kg⁻¹.h⁻¹ – JP Indústria Farmacêutica S.A.). Para analgesia transoperatória foi utilizada infusão

intravenosa de Fentanil (7,5 a 15 $\mu\text{g.kg}^{-1}/\text{Hora}$ – Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda., Campinas, Brasil) e splash de Cloridrato de Bupivacaína (3 mg.kg^{-1} - Claris Produtos Farmacêuticos do Brasil Ltda.) na ferida cirúrgica após a retirada da mama, antes da sutura do espaço subcutâneo. Ao término da cirurgia, receberam Cloridrato de Metadona (0,2 mg.kg^{-1} , IM), Meloxicam (0,1 mg.kg^{-1} , IM- Ourofino Saúde Animal Participações S.A., Osasco, Brasil) e Dipirona Sódica (25 mg.kg^{-1} , IM– Laboratório Teuto Brasileiro S.A., Anápolis, Brasil).

Foi realizada bandagem compressiva para permanecer durante as primeiras 24 a 48 horas do período pós-cirúrgico. Durante a internação de 48 horas, as gatas foram medicadas com Meloxicam (0,05 mg.kg^{-1} , VO, SID), Cloridrato de Metadona (0,2 mg.kg^{-1} , VO, BID) intercalado com Cloridrato de Tramadol (2 mg.kg^{-1} , VO, BID - Grünenthal do Brasil Farmacêutica Ltda.), Dipirona Sódica (25 mg.kg^{-1} , VO, TID). Amoxicilina com ácido clavulânico (20 mg.kg^{-1} , VO, BID, 10 dias - Sandoz do Brasil Ind. Farm. Ltda.) foi administrado às pacientes com neoplasias ulceradas.

A alta hospitalar foi realizada com a prescrição da medicação até o sétimo dia pós-cirurgia, com meloxicam, cloridrato de tramadol, dipirona sódica, amoxicilina com ácido clavulânico (quando necessário - 10 dias). As gatas foram mantidas com os cuidados de enfermagem: uso de roupa cirúrgica fornecida pelo projeto; limpeza da ferida cirúrgica com NaCl 0,9%, troca de curativo a cada 12 horas e recomendação de repouso.

Tabela 1: Dados (idade, raça e estadiamento) das pacientes atendidas entre janeiro de 2017 e dezembro de 2018 no HCV/UFRGS

Gata	Idade	Raça	Localização	Tamanho cm	TNM	Procedimento
P1		SRD	M3E a M4E e M3D a M4D	10	T3N1M1	Eutanásia no diagnóstico

P2	8	SRD	M4D	3	T3N0M0	Mastectomia lateral
P3	17	SRD	M4D	3	T3N0M0	Mastectomia lateral
P4	10	SRD	M3E	1,2	T1N0M0	Biopsia excisional e mastectomia lateral
P5	11	SDR	M2-3E e M3D	6	T3N1M0	Mastectomia bilateral
P6	14	Siamês	M1E, M2E e M2-3E	3	T3N1M0	Mastectomia lateral
P7	12	SRD	M3D e M3-4D		T1N0M0	Mastectomia lateral
P8	12	SRD	M1E	2,5	T2N0M1	Tratamento paliativo e eutanásia
P9	12	SRD	M3D	2,5	T2N0M0	Mastectomia lateral
P10	6	SRD	M4D	2,8	T2N0M0	Mastectomia lateral
P11	8	SRD	M2D	1	T1N0M0	Mastectomia lateral
P12	8	SRD	M1D, M1-2D, M2D	3	T3N0M0	Mastectomia lateral
P13	14	Siamês	M1-2D, M3E	2	T2N0M0	Mastectomia bilateral
P14	15	SRD	M3D e M4D	2	T2N0M0	Mastectomia lateral
P15	7	SRD	M3E	1	T1N0M0	Mastectomia lateral
P16	12	Siamês	M2E	0,8	T1N0M0	Mastectomia lateral
P17	8	SRD	M1D	8	T3N1M1	Tratamento paliativo e eutanásia
P18	13	Siamês	M1-2D e M3D	2	T2N1M1	Eutanásia no diagnóstico
P19	12	SRD	M3E	1	T1N1M1	Eutanásia no diagnóstico
P20	12	Himalaia	M2D	3	T3N1M1	Tratamento paliativo e eutanásia
P21	5	SRD	M2D	1,5	T1N0M0	Mastectomia lateral
P22	14	SRD	M1-2D e M2E	1,4	T1N0M0	Mastectomia bilateral
P23	15	SRD	M3	1,2	T1N0M0	Mastectomia lateral
P24	11	SRD	M4D	5	T3N0M0	Mastectomia lateral
P25	8	SRD	M1	1,6	T1N0M0	Mastectomia lateral
P26	8	SRD	M4-5D	2	T2N0M0	Biopsia excisional
P27	3	SRD	M1D	0,7	T1N0M0	Biopsia excisional

P28	9	SRD	M1E	1,1	T1N0M0	Biopsia excisional
P29	13	SRD	M2E, M3E	1,6	T1N0M0	DRC - estágio 3
P30	14	SRD	M5E	3	T3N0M0	DRC - estágio 4
P31	14	SRD				DRC - estágio 3
P32	10	SRD	M4D	3,8	T3N0M0	Hérnia diafragmática
P33	13	SRD	M3-4E	2,8	T2NxMx	Óbito antes do primeiro atendimento
P34	15	SRD				Óbito antes do primeiro atendimento
P35	14	SRD	M5E	3	T3NxMx	Óbito antes do primeiro atendimento

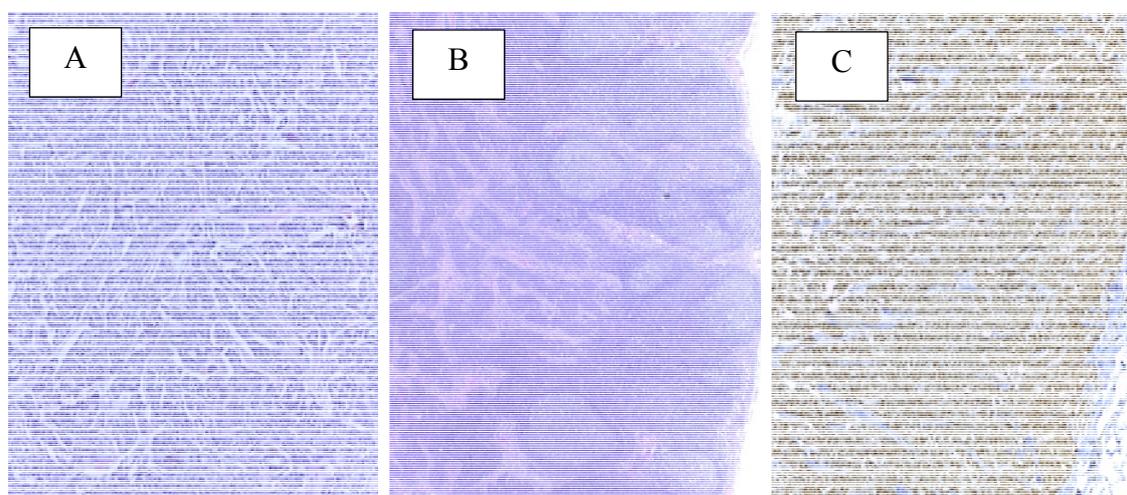


Figura 1. A. Glândula mamária. Proliferação neoplásica maligna de células epiteliais organizadas em arranjo tubular e papilar. Hematoxilina e Eosina. Aumento 10 x. B. Glândula Mamária. Imunomarcagem nuclear para ki67 (aumento 10X). C. Linfonodo regional com hiperplasia reacional (aumento 4X).

ARTIGO 2: “Acompanhamento clínico e complicações do tratamento cirúrgico e quimioterápico de gatas com neoplasias mamárias”

RESUMO

As neoplasias mamárias em gatas exigem instituição de uma terapia precoce e agressiva para aumentar o tempo de sobrevivência global das pacientes. Ao mesmo tempo, essas gatas apresentam alterações típicas do envelhecimento, doenças crônicas e degenerativas que podem trazer complicações ao tratamento ideal. O objetivo deste estudo foi acompanhar clinicamente as gatas com neoplasias mamárias atendidas no Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil, para descrever suas comorbidades e acompanhar possíveis complicações oriundas do tratamento cirúrgico e quimioterápico das pacientes. Foram acompanhadas prospectivamente 34 gatas, sendo 91% delas acometidas por neoplasias mamárias malignas com crescimento rápido. E, no momento do diagnóstico, 13% delas já possuíam metástase em linfonodos, e 18% metástase à distância. A grande maioria apresentava idade superior a oito anos, e todas apresentavam algum tipo de comorbidade subclínica detectada pelos exames complementares. Foram descritas as complicações de: 12 mastectomias laterais, quatro mastectomias laterais com quimioterapia adjuvante, quatro mastectomias bilaterais e quatro biopsias excisionais.

Palavras-chave: tumor de mama, felinos, câncer, complicações do tratamento, carcinomas mamários.

ABSTRACT

Mammary neoplasia in cats require the institution of an early and aggressive therapy to increase the patients' overall survival time. At the same time, these cats present typical aging's alterations, chronic and degenerative diseases that can bring complications to the ideal treatment. The objective of this study was clinically to follow prospectively the cats with mammary neoplasia treated at the Hospital de Clínicas Veterinárias of Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil, to describe their comorbidities and to follow possible complications arising from the surgical and chemotherapeutic treatment of the patients. Thirty-four cats were studied, and 91% of them were affected by rapidly growing malignant mammary neoplasia. At the time of diagnosis, 13% of them already had lymph nodes' invasion and 18% had distant metastasis. The majority were older than eight years, and all had some type of subclinical comorbidity detected by the complementary exams. Complications of 12 lateral mastectomies, 4 lateral mastectomies with adjuvant chemotherapy, 4 bilateral mastectomies and 4 excisional biopsies have been described.

Keywords: breast cancer, feline, cancer, complications of treatment, mammary carcinomas.

INTRODUÇÃO

O comportamento biológico agressivo das neoplasias mamárias em gatas impõe grandes desafios clínicos¹, pois 80% a 93% dessas neoplasias é maligna, com alto potencial metastático e prognóstico reservado²⁻⁵. No momento do diagnóstico, 22,7%² a 70,6% das pacientes apresentam metástase⁶, por isso, a detecção da neoplasia e a instituição de uma terapia de forma precoce influencia no tempo de sobrevivência global². Normalmente, a escolha terapêutica mais adequada inclui a cirurgia com mastectomia lateral total ou bilateral e quimioterapia adjuvante. A ressecção do linfonodo inguinal é realizada junto à da glândula mamária abdominal caudal; contudo, a do linfonodo axilar necessita de localização prévia com auxílio de técnica de coloração para permitir a sua excisão cirúrgica^{1,7}.

Ao mesmo tempo, a partir dos sete anos de idade, os gatos apresentam alterações típicas do envelhecimento, além de doenças crônicas e degenerativas, que motivam a realização de avaliações clínicas periódicas para diagnóstico e tratamento precoces. São doenças frequentes em gatos geriátricos: doença renal crônica (DRC), hipertensão, hipertiroidismo, Diabetes *Mellitus*, doença inflamatória intestinal e osteoartrite⁸.

Por esses motivos, o objetivo deste estudo foi acompanhar clinicamente as gatas com neoplasias mamárias atendidas no Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (HCV-UFRGS), Brasil, para descrever suas comorbidades e acompanhar possíveis complicações oriundas do tratamento cirúrgico e quimioterápico dessas pacientes.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram avaliadas gatas encaminhadas a atendimento clínico-cirúrgico de tumor de mama no HCV-UFRGS entre janeiro de 2017 e dezembro de 2018. Foram incluídas as pacientes com um ou mais nódulos mamários e foram excluídas as gatas cujos tutores não

desejassem participar do estudo. A metodologia do trabalho de pesquisa foi previamente aprovada pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (protocolo número 33717).

Foram anotados em planilha os dados referentes à primeira consulta, que incluíram: idade, raça, peso, escore de condição corporal (ECC – 1 a 9)⁹, escore de massa muscular (EMM – 1 a 4)¹⁰, *status* reprodutivo, idade da castração, histórico e quantidade de uso de progestágeno; ocorrência de pseudociese e de hiperplasia mamária; número deaios por ano e número de gestações. Todos os dados da anamnese foram registrados, incluindo: queixa principal, queixas secundárias, hábito do tutor de palpar as mamas das gatas e de levar as gatas para *check up*; velocidade de crescimento dos nódulos e tempo da percepção dos mesmos até a consulta; ocorrência de hiporexia, anorexia e dor; frequência e protocolo vacinal, de everminação, controle ectoparasitário e acesso à rua; ocorrência de sinais de alteração respiratória, urinária, digestória, ortopédica, cardíaca, dermatológica, renal, hepática.

Os tumores foram avaliados clinicamente de acordo com sua quantidade, localização, tamanho (Paquímetro digital TMX 200mm, Ferramentas Gerais Ltda., Porto Alegre, Brasil), ocorrência de ulceração e/ou aderência a outras estruturas. Foi realizada coleta de Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF) com seringa de 10 mL e agulha 25 X 0,70 (Injex Indústrias Cirúrgicas LTDA., Ourinhos, Brasil) e enviada para análise citológica no Setor de Patologia Veterinária da Faculdade de Veterinária (UFRGS).

Os exames complementares realizados foram: hemograma completo, proteínas totais, dosagem sérica de Creatinina, Albumina e atividade sérica de Alanina Aminotransferase (ALT) e Fosfatase Alcalina (FA). Para verificar o *status* viral das pacientes, foi utilizado o teste imunoenzimático para detecção de antígenos do Vírus da Leucemia Felina (FeLV) e de anticorpos contra o Vírus da Imunodeficiência Felina (FIV)

(Feline Leukemia Virus Antigen-Feline Immunodeficiency Virus Antibody Test Kit, Iddex Brasil Laboratórios, São Paulo, Brasil). A colheita de sangue foi realizada pela punção da veia safena medial com escalpe Vacutainer® 23G *Safety lok* (Becton Dickinson Indústrias Cirúrgicas S.A., Curitiba, Brasil) e sistema Vacutainer® (Becton Dickinson Indústrias Cirúrgicas S.A., Curitiba, Brasil) em tubo com EDTA K2 e tubo seco.

Para exame qualitativo de urina (EQU) e realização de urocultura e relação proteína/creatinina urinária (RPCU), a urina foi colhida por cistocentese guiada por ultrassonografia (MyLab 40, Esaote Healthcare do Brasil, São Paulo, Brasil) com seringa de 10 mL e agulha 25 X 0,70 (Injex Indústrias Cirúrgicas LTDA., Ourinhos, Brasil).

Gatas com mais de oito anos e/ou com alterações na ausculta cardiopulmonar, foram encaminhadas para realização de ecodoplercardiografia para avaliação cardiológica pré-cirúrgica. A pressão arterial sistólica (PAS) das pacientes foi aferida com doppler vascular portátil (DV610B, MedMega Indústria de Equipamentos Médicos Ltda., Franca, Brasil). Como exames complementares, e para efetuar o estadiamento clínico, foram realizadas ultrassonografias de abdômen e radiografias torácicas (projeções laterolateral esquerda, laterolateral direita e ventrodorsal), analisadas sempre pelos mesmos avaliadores. O estadiamento de doença renal foi realizado de acordo com a International Renal Interest Society (IRIS)¹¹.

Após a realização dos exames complementares, as pacientes foram classificadas quanto a seu estadiamento clínico, conforme Owen¹² e Morris¹. As pacientes em estágio I, II e III (TxNxM0) foram encaminhadas para cirurgia de mastectomia lateral ou bilateral em dois tempos e linfadenectomia axilar e inguinal. Já as pacientes em estágio IV (TxNxM1) com nódulos ulcerados foram encaminhadas para nodulectomia e quimioterapia adjuvante. Aquelas cujas condições clínicas inviabilizaram a realização de

tratamento cirúrgico ou quimioterápico, ou cujos tutores se negaram a autorizar esses procedimentos, foram encaminhadas para tratamento paliativo. As pacientes com idade menor que oito anos, com um a dois nódulos menores que 1,0 cm, com tempo de crescimento igual ou superior a quatro meses e com citologia sugestiva de neoplasia benigna foram encaminhadas para realização de biopsia excisional e, se necessário, para posterior mastectomia.

Para linfadenectomia axilar, os linfonodos foram marcados com o corante Azul Patente 2,5% (2 mg/kg - Guerbet Produtos Radiológicos Ltda., Rio de Janeiro, Brasil) aplicado por via intradérmica na região periaureolar cranial da primeira mama torácica com seringa de 1 mL e agulha de 13 X 4,5 mm (Injex Indústrias Cirúrgicas LTDA., Ourinhos, Brasil). As mastectomias foram realizadas de acordo com Fossum (2013)¹³. A porção cranial da mama retirada permaneceu corada com azul patente para realização de estudo de margem cirúrgica. Nas primeiras 48 horas de pós-cirúrgico, as pacientes permaneceram com bandagem compressiva.

As amostras das mamas e dos linfonodos foram processadas com técnica padrão em solução tamponada de formalina a 10% e incluídas em parafina. Foi realizada a técnica de coloração de Hematoxilina e Eosina, de acordo com os processamentos histopatológicos de rotina do Setor de Patologia do Instituto de Pesquisas Veterinárias Desidério Finamor (IPVDF-RS). As neoplasias mamárias e os linfonodos foram cortados no sentido longitudinal em fragmentos de 5,0 mm de espessura, na quantidade de fragmentos necessária para a análise de toda sua circunferência. A coloração de HE foi utilizada para a determinação de: tipo e grau histológico das neoplasias, avaliação de margem cirúrgica e de metástase dos linfonodos axilares e inguinais.

Após o exame histopatológico, foram encaminhadas para quimioterapia adjuvante de acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde as gatas, cujos tutores

concordaram com sua realização. As pacientes em estágio IV que apresentaram dispneia grave e imagem radiográfica torácica compatível com metástase pulmonar foram acompanhadas clinicamente até seu óbito ou eutanasiadas, quando solicitado por seus tutores, conforme protocolo recomendado pelo Conselho Federal de Medicina Veterinária brasileiro ¹⁴.

O tratamento quimioterápico adjuvante foi realizado com infusão de NaCl 0,9%, por via IV (5,0 mL/Kg/Hora - Laboratório Sanobiol Ltda., Pouso Alegre, Brasil), a aplicação de difenidramina (2 mg/Kg, IM – Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda., Itapira, Brasil) e de citrato de maropitant (1,0 mg/Kg, IV - Cerenia®, Zoetis Industria De Produtos Veterinarios Ltda., Campinas, Brasil), seguida de doxorubicina (Fauldoxo, Libbs Farmacêutica Ltda., Embu das Artes, Brasil) por via intravenosa, na dose de 1,0 mg/Kg, a cada 21 dias, num total de seis ciclos, com início 15 a 21 dias após a cirurgia de mastectomia. Após a aplicação do quimioterápico, as pacientes permaneceram ainda 10 minutos com infusão de NaCl 0,9% na mesma taxa. As pacientes receberam prescrição de ondansetrona (0,5 mg/Kg, VO, BID, durante 7 dias – Ondansetrona, Vonau®, Biolab Sanus Farmacêutica LTDA., São Paulo, Brasil) com início 24 horas antes da infusão do quimioterápico. As pacientes foram monitoradas com avaliação física e exames laboratoriais, incluindo hemograma, perfil bioquímico e urinálise, após 15 dias da aplicação do quimioterápico.

As pacientes foram acompanhadas clinicamente durante o tempo do estudo, que variou entre dois anos e dois meses para cada gata. Nesse período, as complicações pós-cirúrgicas e das quimioterapias foram anotadas nas fichas clínicas das pacientes e posteriormente compiladas em planilha de dados.

RESULTADOS

Das 41 gatas atendidas com nódulos mamários, foram incluídas no estudo 34

(83%) pacientes com idade entre três e 17 anos (média de 10,9 anos), 29 (85%) sem raça definida (SRD), quatro (12%) Siamesas e uma (3%) Himalaia. Apresentaram peso entre 2,5 e 5,375 Kg (médio de 3,64 kg), com ECC médio de 3,35 e EMM médio de 2,17. A variação média de peso entre o primeiro atendimento e o desfecho do tratamento foi de perda de 5%, variando entre perda de até 22% e ganho de até 7%. A maioria das gatas era negativa para infecção por FIV e FeLV, pois apenas uma (3%) era FIV positiva (Dados complementares - Tabela 1).

Das 34 gatas, 24 (71%) foram castradas com idade média de dois anos (entre 0,5 e oito anos). Porém, apenas seis (18%) foram castradas antes de um ano de idade. As não castradas apresentavam uma média de trêsaios por ano, doze (35%) gatas tiveram de uma a seis gestações (2,6 em média). Quinze (44%) gatas, tinham histórico de aplicação de progestágenos, com uma média de 4,85 aplicações, variando entre um total de uma a oito aplicações. Nenhuma delas possuía histórico de pseudociese ou hiperplasia mamária.

Trinta e duas gatas (94%) foram atendidas pela queixa principal de neoplasia mamária, contudo apenas três tutoras tinham o hábito de realizar a palpação mamária periódica no domicílio. Duas (9%) gatas foram atendidas para *check up*, quando os nódulos foram palpados durante o exame clínico geral. Quatro (12%) tutores informaram ter o hábito de fazer *check ups* periódicos em suas gatas. Na anamnese, 20 (59%) tutores relataram crescimento rápido dos tumores, com tempo de evolução médio de três meses, variando entre um mês e um ano. Uma (3%) gata era vacinada anualmente com a vacina quántupla felina, 20 (59%) tinham acesso à rua, apenas duas (6%) recebiam medicação anti-ectoparasitária, e as 34 (100%) eram everminadas de duas a três vezes ao ano.

Dentre as queixas secundárias, em oito (23%) casos, havia relato de hiporexia, e em três (9%), de anorexia. Somente seis (18%) tutores referiram sinais de dor na região das neoplasias. Ainda como queixas secundárias, foram registradas: 12% vômito

esporádico e emagrecimento progressivo; 9% dispneia grave, tosse e dor articular em membro pélvico; 6% disúria; 3% hematúria, caquexia, agressividade, isolamento, doença periodontal, fratura dentária, icterícia, prostração, hipodipsia, cio irregular e lesão ulcerativa em coxins. Nenhum tutor relatou a ocorrência de tosse durante a anamnese.

Das 33 gatas que realizaram exame ultrassonográfico abdominal total, 28 (85%) apresentaram imagem compatível com alterações renais; e em uma (3%), não havia nenhuma alteração digna de nota. Seis (18%) pacientes com alteração de imagem renal também apresentaram resultados da bioquímica sérica de creatinina e fósforo aumentados para os padrões da espécie. Nove (26%) gatas apresentaram imagem de alteração hepática, três, com elevação de atividade de ALT e FA. Outras alterações de imagem ultrassonográfica ocorreram em: fígado (27%), bexiga (18%), intestino (15%), ovários (12%), vesícula biliar (9%), pâncreas (6%), baço (6%), útero (3%).

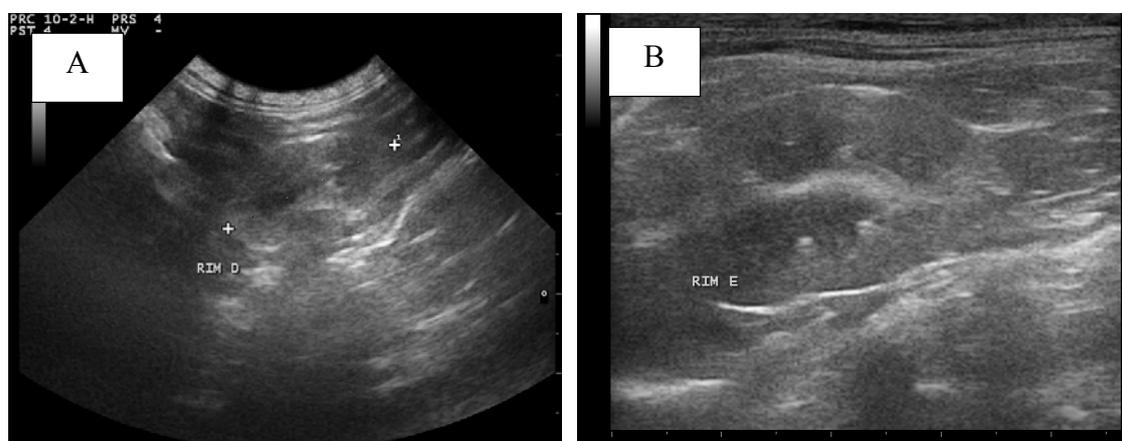


Figura 1. Imagem do exame ultrassonográfico das gatas com tumores de mama, pacientes P31 (A) e P20 (B), com DRC estágio 3 e 1, respectivamente.

Das 34 pacientes, 26 (76%) gatas não apresentaram alterações nos exames de bioquímica sérica e 32 (94%) não possuíam hemograma alterado. Das 34 gatas, foi possível colher urina de 29 (85%) pacientes. Destas 100% apresentaram relação proteína/creatinina aumentada, contudo todas tinham sedimento ativo no exame. Apenas uma paciente apresentou hipostenúria (1.020). Enquanto todas apresentaram pH urinário

entre 6 e 7. Além disso, nenhuma apresentou crescimento bacteriano na urocultura.

Do total de 34 exames radiográficos de tórax, seis (18%) pacientes apresentaram padrões micronodulares difusos, compatíveis com metástases pulmonares e foram classificados como estadio IV (TxNxM1). Enquanto 11 (32%) exames radiográficos mostraram padrão intersticial, dez (29%) não apresentavam alterações importantes; seis (18%), padrão bronquial; dois (6%), misto intersticial e bronquial; e um (3%), alveolar. Outras alterações foram visualizadas em: sistema esquelético (12%), fígado (6%) e rins (6%).

Nos exames de ecodoplercardiografia, duas (6%) pacientes apresentaram insuficiência discreta de válvula mitral; uma (3%), de válvula aórtica; e uma (3%), cardiomiopatia hipertrófica.

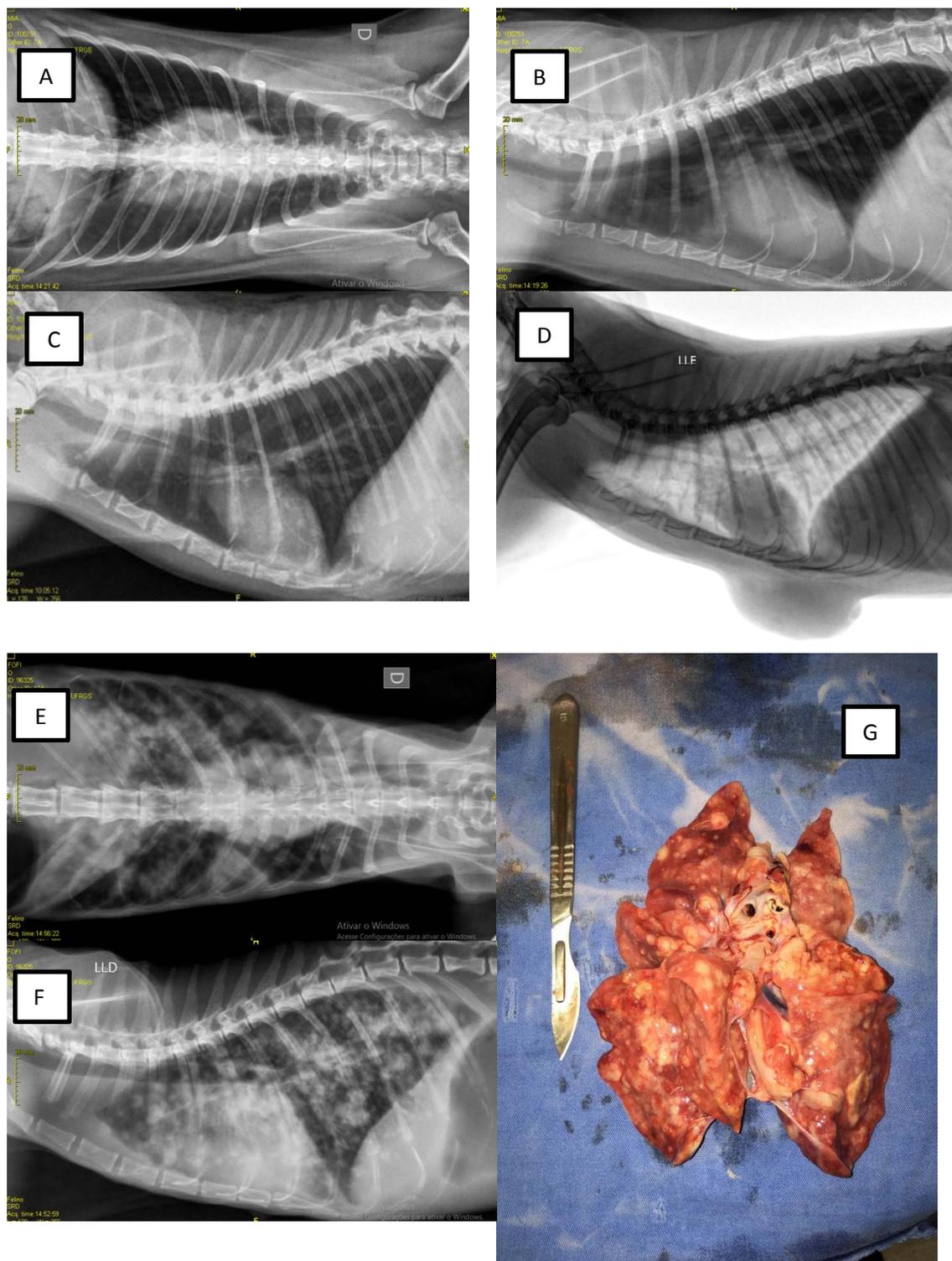


Figura 2. Exames radiográficos de gatas com neoplasias mamárias: Radiografia ventrodorsal (A) e Laterolateral da paciente P9 com padrão bronquial leve; Projeção laterolateral de radiografia de paciente com imagem de metástase pulmonar em negativo (C); Projeção laterolateral de radiografia de paciente com imagem de metástase pulmonar (D); (E,F,G) Radiografias e peça de necropsia do pulmão de paciente eutanasiada no momento do diagnóstico por dispneia grave.

Ao todo, foram analisados 56 neoplasias, 50% nas mamas inguinais, 91% malignas. Vinte e duas (65%) gatas apresentaram nódulos únicos. Todos os resultados das análises citológicas sugestivas de malignidade foram confirmados na análise histopatológica. Entretanto, das sete citologias sugestivas de neoplasias benignas, três eram malignas no diagnóstico histopatológico, enquanto que, de cinco análises citológicas inconclusivas, três foram confirmadas posteriormente como malignas. Quatro pacientes realizaram biopsias excisionais, e uma foi encaminhada para mastectomia lateral após o diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma mamário. Quatro nódulos apresentavam ulceração e aderência, enquanto oito apresentavam ulceração (Figura 3).

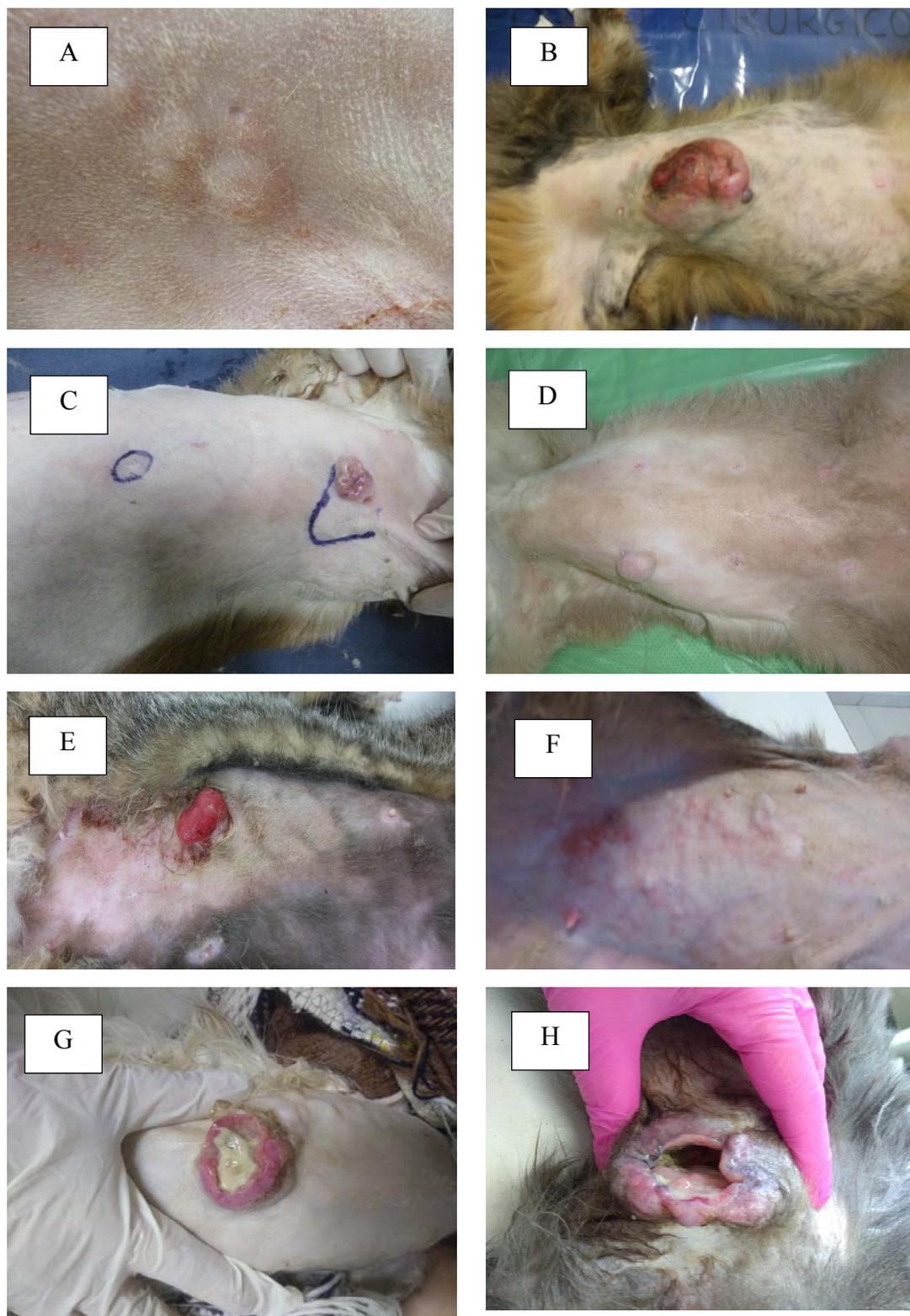


Figura 3. Neoplasias mamárias de gatas atendidas no Hospital de Clínicas Veterinárias – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. A. Neoplasia classificada como T1 (1,5 cm); B. Neoplasia classificada como T3 não ulcerada e aderida (3,5 cm); C. Neoplasia T2 ulcerada (2,3 cm); D. T2 (2 cm); E. T2 ulcerada (2,1 cm); F. Neoplasia com nódulos múltiplos classificada como T3 (3,5 cm); G. T3 aderida e ulcerada (6 cm); H. T3 aderida e ulcerada.

Dez gatas foram estadiadas como estadio I; sete, como II; dez, como III; e sete, como IV. Os tratamentos realizados nas 33 gatas foram (Tabela 2 – Dados complementares): mastectomia lateral (11 - 32,35%), mastectomia bilateral (4 - 11,76%), mastectomia lateral e quimioterapia (4 - 11,76%), tratamento paliativo e eutanásia (4 - 11,76%), biopsia excisional (3 - 8,82%), eutanásia no momento do diagnóstico (3 - 8,82%), quimioterapia e eutanásia (2 - 5,88%), biopsia excisional e mastectomia lateral (1 - 2,94%), mastectomia com esplenectomia (1 - 2,94%). A 34ª paciente foi a óbito antes do início do tratamento (2,94%). Em 16 (47%) mastectomias, obteve-se margens livres; em três (9%), margens exíguas; e, em uma (3%), a margem foi comprometida.

Complicações dos tratamentos

Todas as gatas que receberam a aplicação de azul patente para marcação do linfonodo axilar para linfadenectomia (mastectomias laterais e bilaterais) apresentaram coloração esverdeada da urina nas primeiras 12 horas de pós-operatório, uma apresentou coloração esverdeada da pele da pina das orelhas. Todas apresentaram desconforto com a bandagem compressiva, suspendendo completamente suas atividades como comer, beber, urinar e defecar. Dessa forma, foi possível manter esse curativo somente durante as 12 primeiras horas. Poucas gatas (9%) toleraram a bandagem compressiva durante 48 horas.

Das 12 (35%) gatas submetidas à mastectomia lateral, três não apresentaram alterações dignas de nota no período pós-cirúrgico. Duas apresentaram anorexia e outras duas hiporexia durante dois dias. Duas (6%) foram a óbito por insuficiência renal aguda, uma (3%) por insuficiência cardíaca congestiva e uma (3%) por sangramento causado por ulceração gástrica em até cinco dias de pós-operatório. Uma (3%) paciente foi a óbito por insuficiência renal aguda após mastectomia e esplenectomia. Uma (3%) gata apresentou colângio-hepatite e outra edema e enfisema subcutâneo no membro pélvico ipsilateral à

mama retirada (Tabela 1).

Tabela 1. Complicações ocorridas com as gatas com tumor de mama, durante o período do estudo, de acordo com os diferentes tratamentos realizados. As porcentagens das ocorrências foram calculadas sobre o total de 34 gatas participantes do trabalho.

	Mastectomia lateral (n=12)	Mastectomia lateral e quimioterapia (n=4)	Mastectomia bilateral (n=4)	Biopsia excisional (n=4)	Total (n=24*)
Sem alterações importantes	3 (9%)	-	-	3 (9%)	6 (18%)
Edema em membro	1 (3%)	1 (3%)	1 (3%)	-	3 (9%)
Deiscência de sutura	-	1 (3%)	1 (3%)	-	2 (6%)
Rinotraqueíte	-	1 (3%)	-	-	1 (3%)
Hiporexia	2 (6%)	3 (9%)	2 (6%)	-	7 (21%)
Anorexia	2 (6%)	2 (6%)	-	-	4 (12%)
Óbito por IRA	2 (6%)	-	-	-	2 (6%)
Óbito por ICC	1 (3%)	-	-	-	1 (3%)
Óbito por sangramento gástrico	1 (3%)	-	-	-	1 (3%)
Colangio-hepatite	1 (3%)	-	-	1 (3%)	2 (6%)
Pancreatite	-	1 (3%)	1 (3%)	-	2 (6%)
Cistite	-	1 (3%)	1 (3%)	-	2 (6%)
Infecção da ferida cirúrgica	-	-	1 (3%)	-	1 (3%)
Anemia profunda	-	-	1 (3%)	-	1 (3%)
Total	13 (38%)	10 (29%)	8 (24%)	4 (12%)	

Algumas pacientes apresentaram mais de uma complicação. *Uma paciente foi submetida a biopsia excisional e a mastectomia lateral. IRA = Insuficiência Renal Aguda. ICC = Insuficiência Cardíaca Congestiva.

As gatas que foram a óbito, no período pós-cirúrgico, por insuficiência renal aguda e por insuficiência cardíaca congestiva apresentaram valores persistentes de pressão arterial sistólica (PAS) abaixo de 90 mmHg, mesmo com infusão contínua intravenosa de vasopressor (dopamina, 2–10 µg/Kg/min – Dopamina, Hipolabor Farmacêutica Ltda., Sabara, Brasil)¹⁵. A pressão arterial sistólica da maioria das pacientes manteve-se abaixo de 150 mmHg, mesmo com o stress da internação. Uma das gatas apresentou pressão sistólica de 180 mmHg durante a hospitalização, mas com aferições normais nas consultas

de acompanhamento subsequentes. Outra, com DRC estágio 4, apresentou hipertensão persistente com valores médios de 180 mmHg e foi tratada com bensilato de anlodipino (0,625 mg/gato, VO, cada 24 horas)^{15,16}.

Das quatro (12%) pacientes tratadas com mastectomia lateral e quimioterapia adjuvante, duas apresentaram anorexia durante 24 horas após a cirurgia; uma, hiporexia; e uma, hiporexia e deiscência de sutura. Nenhuma apresentou hiporexia durante o período de quimioterapia, contudo uma apresentou sinais compatíveis com rinotraqueíte viral felina.

Das quatro (12%) pacientes submetidas a mastectomia bilateral, uma apresentou cistite após a primeira cirurgia e pancreatite após a segunda; outra, edema de membro pélvico ipsilateral à mama retirada na primeira cirurgia e hiporexia durante cinco dias após as duas cirurgias; e outra não apresentou complicações pós-operatórias. Foi realizada mastectomia bilateral em um tempo em uma gata, que apresentou infecção da ferida cirúrgica, anemia profunda, deiscência de sutura e hiporexia. A infecção não foi resolvida, durante a internação, com a aplicação de ampicilina (20 mg/Kg, cada 8 horas, IV), associada à enrofloxacina (5 mg/Kg, cada 24 horas, IV) e metronidazol (15 mg/Kg, cada 12 horas, IV)¹⁵, por isso o tratamento foi trocado para cloridrato de clindamicina (25 mg/Kg, cada 12 horas, IM)¹⁵. A paciente necessitou também de transfusão sanguínea para a resolução da anemia e permaneceu internada durante 30 dias.

De quatro (12%) gatas que realizaram biopsia excisional, três não apresentaram complicações pós-cirúrgicas, e uma gata apresentou imagem ultrassonográfica compatível com colangio-hepatite após quatro dias de pós-operatório. Foi tratada com ácido ursodesoxicólico (10 mg/Kg, cada 24 horas, VO), Silimarina (20 mg/Kg, cada 24 horas, VO), taurina (250 mg/gato, cada 24 horas, VO)¹⁵.

Três (9%) gatas receberam tratamento paliativo, duas pela contra-indicação de

realização de cirurgia e quimioterapia devido a doença renal crônica estágio 4 e uma pela recusa do tutor em realizar o tratamento. Uma das gatas com doença renal crônica apresentava também caquexia (ECC 2) e sarcopenia (EMM 1).

Até o momento, das 23 gatas tratadas, uma paciente apresentou recorrência, (P2) 420 dias após o diagnóstico e outra (P34) após 700 dias. As duas pacientes apresentaram dispneia grave e radiografias torácicas compatíveis com metástase pulmonar e foram eutanasiadas por solicitação de seus tutores. A paciente mais antiga do projeto já apresenta 750 dias de tempo livre da doença. Não é possível apresentar os valores de tempo livre da doença e de sobrevida global da maioria das pacientes tratadas, devido ao curto tempo de investigação para as pacientes incluídas nos meses finais da pesquisa.

DISCUSSÃO

A maioria das pacientes atendidas no período do estudo apresentou tumores mamários malignos (91%), com crescimento rápido. E, no momento do diagnóstico, 13% delas já possuía metástase em linfonodos, e 18% metástase à distância. A grande maioria apresentava idade superior a oito anos e todas com algum tipo de comorbidade subclínica detectada pelos exames complementares. O tumor de mama é uma doença com evolução rápida e que exige tratamento agressivo¹, porém ocorre em pacientes de meia idade, seniores e geriátricas, cuja saúde geral é delicada, que deveria ser acompanhada periodicamente. Dessa forma, como ocorreu no estudo, existe um grande potencial para haver complicações desses processos subclínicos durante o tratamento da neoplasia mamária, como ocorreu nas pacientes do estudo, que adoeceram ou foram a óbito no período pós-cirúrgico.

A partir das imagens ultrassonográficas realizadas para avaliação clínica e estadiamento tumoral, 33 de 34 pacientes apresentavam alterações de imagem em, no mínimo, um sistema, e oito pacientes já apresentavam alterações bioquímicas. No

entanto, apenas uma delas realizava *check ups* periódicos por conta da doença renal crônica anteriormente diagnosticada. Os achados clínicos e os exames complementares das avaliações pré-cirúrgicas indicaram uma ou mais das seguintes comorbidades em todas as 34 pacientes: doença renal, urinária, hepática, biliar, pancreática, ovariana, uterina, cardíaca e ortopédica.

A maioria das gatas atendidas durante o estudo apresentou idade superior a oito anos e, de acordo com a literatura, foram classificadas como gatas maduras ou de meia idade (entre 7 e 10 anos), seniores (entre 11 e 14 anos) e geriátricas (acima de 15 anos)⁸. Contudo, poucos tutores tinham o hábito de levar as pacientes para *check ups* periódicos ou palpar as suas mamas. E os poucos tutores que costumavam palpar as mamas das gatas no domicílio eram profissionais da área da saúde. Segundo a literatura, gatos a partir de sete anos de idade deveriam ser examinados semestralmente, ou no mínimo anualmente, pois é nessa idade que muitas doenças de gatos idosos começam a se desenvolver. Adicionalmente, a detecção precoce dessas doenças garante maior eficácia no tratamento e melhor qualidade de vida para as pacientes⁸.

Durante os *check ups* anuais, a partir dos sete anos de idade, também é importante solicitar exames laboratoriais de rotina, a fim de diagnosticar doenças antes do aparecimento de sinais clínicos. Mesmo quando os resultados estão dentro dos valores de referência da espécie, deve-se monitorar a persistência e/ou progressão de algum resultado importante. Como exemplo, aumentos progressivos na creatinina sérica ao longo de meses, mesmo que ainda dentro do intervalo de referência, podem ser significativos⁸. As avaliações laboratoriais de rotina devem incluir hemograma completo e painel bioquímico: proteínas totais, albumina, globulina, atividade sérica da fosfatase alcalina (FA) e da alamina-aminotransferase (ALT), glicose, creatinina, potássio, fósforo, sódio e cálcio. Os exames devem incluir ainda a dosagem de T4 total, pesquisa de

retrovirose, urinálise e exame de fezes¹⁷. A maioria das pacientes do estudo não realizava *check ups* e muito menos exames complementares periódicos.

A partir das imagens ultrassonográficas, 22 gatas foram estadiadas como DRC estágio 1, pois não apresentavam creatinina sérica aumentada. A partir dos valores de creatinina e fósforo séricos, três (P6, P18 e P22) gatas foram classificadas como DRC 2 e três (P14, P31 e P32) como DRC 3^{11,18}. Duas (P14 e P32) das gatas com DRC 3 apresentavam caquexia, provavelmente, por isso seus valores de creatinina encontravam-se falsamente dentro dos valores de referência da espécie¹⁹.

Enquanto as imagens radiográficas revelaram a ocorrência de doença ortopédica em membro pélvico (9%), coluna torácica (6%) e lombar (3%), a dor ortopédica foi referida somente em uma (3%) anamnese. Após a realização de diagnóstico terapêutico com a utilização de fármacos para o tratamento de dor aguda (cloridrato de tramadol na dose de 2 mg/Kg, cada 12 horas, VO), seis gatas (18%) apresentaram aumento de atividade diária no domicílio, segundo relato dos seus tutores. Para essas pacientes, foi sugerido facilitar o acesso à cama, alimento e caixa de areia e foi instituído tratamento crônico com meloxicam (0,025 mg/Kg, cada 24 horas)⁸ nas pacientes hidratadas e estáveis²⁰.

As imagens radiográficas também revelaram padrão bronquial em seis pacientes, enquanto apenas um tutor referiu episódios de tosse durante a anamnese. Após o exame de imagem, foram questionados novamente e as respostas dos outros cinco tutores foram afirmativas. Para estes, a ocorrência de tosse era percebida como normal ou era até mesmo confundida com vômito de bolas de pelos. Após os esclarecimentos, as gatas foram tratadas empiricamente para bronquite conforme a frequência da tosse. Como essas pacientes tinham outras comorbidades que colocariam em risco a vida para realização de anestesia para procedimento de lavado broncoalveolar e nem todos os tutores colheram

fezes para exame parasitológico, foi realizado como tratamento empírico: imidacloprida e moxidectina (Advocate®) para exclusão de verminoses pulmonares²¹. A tosse foi controlada com o uso de anti-inflamatório inalatório (Fluticasona com Salmeterol - Seretide Spray® 25mcg/125mcg, cada 12 horas, cronicamente - GlaxoSmithKline Brasil Ltda., Rio de Janeiro, Brasil) e broncodilatador inalatório (Sulfato de Salbutamol, máximo a cada 4 horas nas crises, Aerolin®, GlaxoSmithKline Brasil Ltda., Rio de Janeiro, Brasil)

As gatas que apresentaram ovários policísticos foram submetidas a ovariectomias terapêuticas. As pacientes que apresentaram, ao exame ultrassonográfico, imagem sugestiva de pancreatite, colecistite, tríade felina, cistite inflamatória subclínicas foram tratadas, o que contribuiu para o não aparecimento de sinais dessas doenças, no período pós-cirúrgico e nos meses subsequentes em que foram acompanhadas.

A maioria das gatas apresentou baixos ECC (1 a 4) e EMM (1 e 2). Aos sete anos, os gatos tornam-se menos ativos e, com isso, ficam mais propensos ao ganho de peso. Mas com 11 anos ou mais²², o paladar e o olfato ficam menos apurados, o que dificulta ainda mais a manutenção de uma boa condição corporal, com perda principalmente de massa magra^{8,22,23}. Os gatos seniores e geriátricos, geralmente também estão abaixo do ideal na escala de escore corporal. Isso pode ser causado por doença subjacente, alterações hormonais e metabólicas ou diminuição da capacidade de digerir adequadamente a proteína²⁴. As perdas musculares também são maiores em animais com doenças agudas ou crônicas¹⁰. Ao mesmo tempo, sabe-se que a perda de escore corporal e de massa muscular aumentam a morbidade e mortalidade em cães e gatos⁸. Pacientes oncológicos felinos com menores escores corporais apresentam menores tempos de sobrevivência global²⁵, ao mesmo tempo que perdas de massa muscular afetam negativamente a força,

a função imunológica e a cicatrização de feridas e está associada à mortalidade em humanos¹⁰. Os tutores foram orientados a fornecer ração de filhote para aumentar a ingestão de proteína nas pacientes sem doença renal avançada. Foram solicitados também a administrar suplementos de Ômega 3. Esta recomendação não foi seguida pela maioria, pela falta de condições financeiras.

Das 10 pacientes em estágio I (T1N0M0), quatro passaram por mastectomia lateral. Já cada uma das outras seis pacientes foi submetida a um tratamento diferente: biopsia seguida de mastectomia, mastectomia lateral e quimioterapia, biopsia excisional, mastectomia bilateral e mastectomia com esplenectomia. A gata P7 realizou quimioterapia adjuvante porque apresentou margens profundas exíguas, que aumenta o risco de recorrência local²⁶, já que o tutor não autorizou nova intervenção cirúrgica.

As sete gatas em estágio II (T2N0M0) distribuíram-se mais homoganeamente entre as modalidades de tratamento: duas mastectomias laterais, duas mastectomias laterais seguidas de quimioterapia, duas biopsias excisionais. A paciente que diferiu desse padrão foi aquela que foi a óbito antes de iniciar o tratamento e o tutor não concordou em autorizar sua necropsia. As duas gatas que realizaram quimioterapia (P9 e P34) apresentaram margens livres e linfonodos negativos, mas apresentaram tipo histológico agressivo e grau alto⁷ (Carcinoma Cribriforme e grau 3) e seus tutores tinham disponibilidade de tempo para comparecer às seções de tratamento.

Das 10 gatas em estágio III, cinco pacientes passaram por mastectomia lateral, três por mastectomia bilateral. Uma (P31) foi indicada para tratamento paliativo porque apresentava DRC estágio 3 e, após expor os riscos da cirurgia e da quimioterapia com doxorrubicina, a tutora decidiu pelo tratamento paliativo. O tratamento com doxorrubicina em gatos pode causar desidratação²⁷, azotemia^{27,28}. Com doses cumulativas de mais de 100 mg/m², pode-se chegar a valores de creatinina de 1,9 a 3,5 mg.dL⁻¹ e

densidade urinária menor ou igual a 1.018²⁷.

Apenas uma paciente em estágio III (TxN1M0) realizou quimioterapia após a mastectomia lateral, apesar de todas as pacientes neste estágio terem indicação de quimioterapia adjuvante. A associação do tratamento cirúrgico com a quimioterapia é indicada sempre que houver evidência de invasão linfática ou hematogena nas neoplasias mamárias em gatas²⁹. A mastectomia lateral ou bilateral é o tratamento indicado para as neoplasias mamárias^{1,7,29}, contudo raramente ela é curativa, pois a remoção completa do tecido neoplásico é dificultada pelo grau de invasão tumoral em gatas^{5,7,29}. No entanto, apesar do tratamento quimioterápico ser oferecido com isenção de custos, os tutores não puderam arcar com outros custos diretos e indiretos: transporte até o HCV-UFRGS, ausência no local de trabalho entre os mais relevantes.

Das sete gatas em estágio IV (TxNxM1), três foram eutanasiadas no momento do diagnóstico pela dispneia grave e duas iniciaram tratamento paliativo. Apenas duas realizaram quimioterapia até apresentarem dispneia grave, uma foi eutanasiada e outra foi a óbito no domicílio. De acordo com a literatura, o local mais frequente de metástase de tumor de mama em gatas é nos pulmões e pleura^{2,6,7,30}.

A ocorrência de complicações do tratamento neste estudo foi maior que o obtido pelo estudo retrospectivo de Gemignani e colaboradores²⁶. Contudo, é importante levar em conta que no presente trabalho, por ter uma metodologia prospectiva, foram anotadas até as mais sutis complicações como a hiporexia. Já a maior ocorrência de complicações no pós-cirúrgico das mastectomias bilaterais ocorreu na mesma proporção do mesmo estudo²⁶. Em 12 mastectomias laterais, ocorreram 10 complicações de diferentes graus, enquanto em 4 mastectomias bilaterais ocorreram oito complicações. No entanto, no pós-cirúrgico de quatro mastectomias laterais ocorreram óbitos, enquanto nas bilaterais não ocorreram, assim como em Gemignani *et al* que registraram óbitos no pós-operatório de

mastectomias laterais e não após as bilaterais²⁶. Como as mastectomias laterais ocorreram em número três vezes maior que as bilaterais, possivelmente esta comparação não possa ser realizada neste estudo.

Limitações do estudo

A casuística de tumor de mama é pequena, portanto o tamanho amostral impediu a realização de análises estatísticas. Também não foi possível acompanhar todas as pacientes até o momento de apresentação dos dados para a conclusão do estudo, pois algumas pacientes apresentaram um intervalo livre da doença alto, mesmo as incluídas no início do estudo. Foram solicitados exames de T4 total pra todas as pecientes acima de 10 anos, porém devido aos altos custos do exame, os tutores não concordaram com sua realização, pois as gatas normalmente atendidas no HCV/UFRGS pertencem a famílias de baixa renda. Gatos acima de 10 anos possuem indicação de solicitação do exame, já que a DRC pode mascarar seus sinais clínicos e a associação das duas doenças afeta o diagnóstico, o tratamento e o prognóstico dos pacientes idosos^{31,32}.

A partir dos dados do estudo, é possível concluir que a neoplasia mamária nas gatas é altamente invasiva e metastática, e que necessita de tratamento agressivo, muitas vezes combinando modalidades diferentes de tratamento como a cirurgia e a quimioterapia. Entretanto há muitos obstáculos a serem transpostos para a aplicação do tratamento ótimo para cada paciente, pois são pacientes de meia idade a geriátricas, com comorbidades importantes ou subdiagnosticadas. Além disso os tutores também precisam ter disponibilidade de tempo e financeira, o que impões mais desafios ainda ao tratamento dessas pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Morris J. Mammary tumours in the cat: size matters, so early intervention saves lives. *J Feline Med Surg*. 2013;15(5):391-400. doi:10.1177/1098612X13483237.

2. Brown NO, Hayes AA, Mooney S. Feline Mammary Tumors. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1985;15(3):513-520. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0195-5616\(85\)50054-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0195-5616(85)50054-6).
3. Viste JR, Myers SL, Singh B, Simko E. Feline mammary adenocarcinoma: Tumor size as a prognostic indicator. *Can Vet J.* 2002;43(1):33-37.
4. Zappulli V, Rasotto R, Caliari D, et al. Prognostic Evaluation of Feline Mammary Carcinomas: A Review of the Literature. *Vet Pathol.* 2014;52(April):46-60. doi:10.1177/0300985814528221.
5. Cunha S, Corgozinho K, Justen H, Silva K, Leite J, Ferreira AM. Survival and Disease-free Interval of Cats with Mammary Carcinoma Treated with Chain Mastectomy. *Acta Sci Vet.* 2016;44(April):1-8.
6. Weijer K, Hart a a. Prognostic factors in feline mammary carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 1983;70(4):709-716. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6572759>.
7. Cassali GD, de Campos CB, Bertagnolli AC, et al. Consensus for the diagnosis , prognosis and treatment of feline mammary tumors. *Brazilian J Vet Res Anim Sci.* 2018;55(2):1-17. doi:10.11606/issn.1678-4456.bjvras.2018.135084.
8. Pittari J, Rodan L, Beekman G, et al. American Association of Feline Practitioners: Senior Care Guidelines. *J Feline Med Surg.* 2009;11:763-778.
9. Freeman L, Becvarova I. Nutritional assessment guidelines. 2011;00(June):1-12.
10. Baldwin, K.; Bartges, J.; Buffington, T.; Freeman, L.M.; Grabow, M.; Legred, J.; Ostwald D. AAHA Nutritional Assessment Guidelines for dogs and cats. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2010;46:285-296. doi:10.1142/S0219030303000673.
11. International renal interest society. IRIS Staging of CKD (modified 2016). *Novartis Anim Heal.* 2013;(modified):1-8.
12. Owen L. TNM Classification of tumours in domestic animals. *World Heal Organ.* 1980:1-52. <http://www.cabdirect.org/abstracts/19812266568.html>.
13. Fossum TW. Surgery of Reproductive and Genital Systems. In: Fossum TW, ed. *Small Animal Surgery.* 7th ed. St. Louis: Elsevier; 2013:1619.
14. Arruda BF de. *Guia Brasileiro de Boas Práticas Para Eutanásia Em Animais - Conceitos e Procedimentos Recomendados.* 1st ed. (Arruda BF de, ed.). Brasília: Conselho Federal de Medicina Veterinária; 2013. <http://portal.cfmv.gov.br/uploads/files/Guia de Boas Práticas para Eutanasia.pdf.pdf>.
15. G. N. Drug Formulary. In: Norsworthy G CM, ed. *The Feline Patient.* Iowa: Wiley-Blackwell; 2011.
16. Sparkes AH, Caney SMA, Chalhoub S, et al. ISFM Consensus Guidelines on the Diagnosis and Management of Feline Chronic Kidney Disease. *J Feline Med Surg.* 2016;18(3):219-239. doi:10.1177/1098612X16631234.

17. LITTLE S. Special considerations for the senior cats. In: Little S, ed. *The Cat Clinical Medicine and Management*. Missouri: Elsevier; 2012:1166-1180.
18. Wang X, Kravchuk O, Winterford C, Kimble RM. The correlation of in vivo burn scar contraction with the level of α -smooth muscle actin expression. *Burns*. 2011;37(8):1367-1377. doi:10.1016/j.burns.2011.07.018.
19. Yerramilli M, Farace G, Quinn J, Yerramilli M. Kidney Disease and the Nexus of Chronic Kidney Disease and Acute Kidney Injury: The Role of Novel Biomarkers as Early and Accurate Diagnostics. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract*. 2016;46(6):961-993. doi:10.1016/j.cvsm.2016.06.011.
20. Gowan RA, Lingard AE, Johnston L, Stansen W, Brown SA, Malik R. Retrospective case e control study of the effects of long-term dosing with meloxicam on renal function in aged cats with degenerative joint disease. *J Feline Med Surg*. 2011;13:752-761. doi:10.1016/j.jfms.2011.06.008.
21. Rozanski E. Feline Lower Airway Disease. In: Little SE, ed. *August's Consultations in Feline Internal Medicine*. 7th ed. St. Louis: Elsevier; 2016:1068.
22. Cupp CJ, Jean-Philippe C, Kerr WW, Patil AR, Perez-camargo G. Effect of Nutritional Interventions on Longevity of Senior Cats. *Int J Appl Res Vet Med*. 2007;5(3):133-149.
23. Caney S. Weight Loss in the Elderly Cat: Appetite is fine, and everything looks normal. *J Feline Med Surg*. 2009;11:738-746. doi:10.1016/j.jfms.2009.07.011.
24. Pittari J, Rodan I, Beekman G. American Association of Feline Practitioners: Senior Care Guidelines.
25. Baez JL, Michel KE, Sorenmo K, Shofer FS. A prospective investigation of the prevalence and prognostic significance of weight loss and changes in body condition in feline cancer patients *. *J Feline Med Surg*. 2007;9:411-417. doi:10.1016/j.jfms.2007.02.005.
26. Gemignani F, Mayhew PD, Giuffrida MA, et al. Association of surgical approach with complication rate, progression-free survival time, and disease-specific survival time in cats with mammary adenocarcinoma: 107 cases (1991–2014). *J Am Vet Med Assoc*. 2018;252(11):1393-1402. doi:10.2460/javma.252.11.1393.
27. Mauldin GN, Matus RE, Patnaik AK, Bond BR, Mooney SC. Efficacy and Toxicity of Doxorubicin and Cyclophosphamide Used in the Treatment of Selected Malignant Tumors in 23 Cats. *J Vet Intern Med*. 1988;2(2):60-65. doi:10.1111/j.1939-1676.1988.tb02794.x.
28. Biller B, Berg J, Garrett L, et al. 2016 AAHA Oncology Guidelines for Dogs and Cats*. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2016:JAAHA-MS-6570. doi:10.5326/JAAHA-MS-6570.
29. Giménez F, Hecht S, Craig LE, Legendre AM. Early Detection, Aggressive Therapy: Optimizing the management of feline mammary masses. *J Feline Med*

Surg. 2010;12:214-224. doi:10.1016/j.jfms.2010.01.004.

30. Sorenmo K, Goldschmidt M. Tumours in the Mammary Gland. In: Sorenmo K, Goldschmidt M, eds. *Small Animal Clinical Oncology*. 5th ed. St. Louis: Saunders Company; 2013:538-556.
31. Norsworthy G. Hyperthyroidism. In: Norsworthy G, Crystal MA, eds. *The Feline Patient*. Iowa: Wiley-Blackwell; 2011:256-260.
32. CANEY S. Hyperthyroidism and chronic kidney disease. In: Little S, ed. *The Cat Clinical Medicine and Management*. Missouri: Elsevier; 2012:1099-1100.

Dados complementares

Tabela 1. Dados das 34 gatas com tumor de mama acompanhadas entre janeiro de 2017 e dezembro de 2018 no Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Na tabela, pode-se visualizar o Escore de Condição Corporal (ECC) de 1 a 9; Escore de Massa Muscular de 1 a 4; a variação de peso durante o tempo do estudo; Queixas secundárias referidas pelos tutores nas consultas de avaliação dos tumores de mama; Alterações radiográficas (RX) e ultrassonográficas (US); Alterações em exames de bioquímica sérica e hemograma; Densidade Urinária na urinálise e Sedimento ativo presente na urinálise.

Gata	ECC (1-9) e EMM (1-4)	Varição de peso	Queixas secundárias	Alterações no RX	Alterações no US	Bioquímicos e hemograma	DU	Sedimento ativo
P1	5-1	SI	Dispneia grave	Padrão micronodular grave	SI	SA	SI	SI
P2	5-3	-14%	0	SA	Rins com ecogenicidade aumentada, celularidade na bexiga	SA	1.042	Células escamosas
P3	5-2	-5%	0	SA	Rins com ecogenicidade aumentada	SA	1.030	Células escamosas, leucócitos, eritrócitos, bactérias e cristais
P4	4-2	-10%	0	SA	Perda de arquitetura renal	SA	1.042	Células escamosas e proteína
P5	4-2	-9%	0	SA	Hepatomegalia; conteúdo anecogênico na visícula biliar; espessamento de alças intestinais (0,27 cm)	SA	1.040	Células escamosas, eritrócitos, bactérias e proteína

P6	3-2	-4%	0	Padrão intersticial moderado	Pancreas hiperecogênico, rins com contorno irregular, ecogenicidade pouco aumentada e espessamento da cortical, celularidade na bexiga	ALT (88), creatinina (1,7) e ureia (59) aum	1.048	Células escamosas, leucócitos, eritrócitos, bactérias, cristais e proteína
P7	3-2	-5%	0	SA	rins com redução da definição córtico-medular	SA	SI	SI
P8	3-2	1%	Emagrecimento e episódios de tosse	Padrão alveolar, hiperinflação, cálculo renal de 1 cm	Fígado com dimensões aumentadas e heterogêneo e rins com redução da definição córtico-medular	ALT (193), FA (213) e ureia (57) aum	1.044	Leucócitos, eritrócitos, bactérias e proteína
P9	3-2	-3%	0	Padrão bronquial leve	Rins com redução da definição córtico-medular, bexiga com celularidade	SA	SI	SI
P10	3-2	5%	Lesão ulcerativa em coxins – TEM	Padrão intersticial discreto, silhueta hepática ultrapassando gradil costal, osteófito na cabeça do úmero bilateral	Rins com contorno irregular e moderada redução da relação córtico-medular	SA	1.048	Células escamosas, leucócitos, bactérias e proteína
P11	3-3	-10%	0	Discretos osteófitos na região ventral das epífises vertebrais de T6 a T13	Redução da relação córtico-medular	SA	SI	SI
P12	3-2	-4%	0	SA	Rins com cortical com ecogenicidade aumentada	SA	1.080	Células escamosas e proteína

P13	3-3	-3%	Cio irregular, hipodipsia, isolamento	Padrão misto intersticial e bronquial	Rins com leve redução de definição córtico-medular	SA	1.040	Células escamosas, eritrócitos, bactérias e proteína
P14	2-1	-22%	0	SA	Rins com perda leve da relação córtico-medular e cortical com aumento de econogenicidade	Fósforo (7,6) aum e leucocitose (23.200) por eosinofilia (6.032)	1.030	Células escamosas, leucócitos, eritrócitos, bactérias e cristais
P15	3-2	-7%	0	Padrão misto intersticial e bronquial leve, osteófitos ventrais na epífise de t1, t2, t4 a 6, t8 e entre t9 e 10	Rins com perda leve de relação córtico-medular	SA	1.042	Células escamosas e proteína
P16	3-3	-2%	Disuria e hematuria	Padrão intersticial leve	Rins com perda leve de relação córtico-medular, bexiga com parede espessada e celularidade	SA	1.040	Células escamosas e proteína
P17	3-2	-2%	0	Padrão intersticial moderado com nódulos em padrão miliar por todo o parênquima	Pâncreas com ramo esquerdo hipocogênico. Duodeno espessado (0,39 cm). Rins com leve definição córtico-medular.	SA	1.060	Células escamosas, eritrócitos, cristais e proteína
P18	2-1	0	Icterícia, prostração, vômito esporádico e emagrecimento, dispnéia grave	Padrão intersticial moderado com nódulos em padrão miliar por todo o parênquima	Rins com parênquima hiperecogênico, útero com discreta dilatação com conteúdo anecogênico, fígado com nódulos hiperecogênicos	ALT (539), FA (630) e creatinina (1,9) aumentada e leucocitose (17700) por neutrofilia (16000)	1.040	Células escamosas, leucócitos, eritrócitos e bactérias

P19	1-1	0	Dispneia grave e caquexia	Padrão intersticial moderado e nódulos no parênquima pulmonar	Fígado aumentado, rins assimétricos, com contornos irregulares, ecogenicidade aumentada, com definição reduzida córtico-medular	SA	1.060	Células escamosas, leucócitos, eritrócitos, bactérias e proteína
P20	3-2	3%	0	Presença de três nódulos com cerca e 1,7 cm, imagem de nódulo em pleura, grande quantidade de líquido anecogênico livre, lobo pulmonar cranial direito colabado	Fígado com dimensões aumentadas e heterogêneo, com imagem nodular com sinal de vascularização. Nódulo em linfonodo hepático. Duodeno e íleo com espessamento (0,31). Rins assimétricos, irregulares, com redução de definição córtico-medular, ovários com imagens císticas. líquido livre no abdômen.	SA	1.040	Células escamosas, eritrócitos, bactérias e proteína
P21	3-2	7%	0	SA	Alteração da relação córtico-medular	SA	1.030	Células escamosas, leucócitos, eritrócitos, bactérias e cristais
P22	3-3	-6%	0	Padrão bronquial leve	rins assimétricos com contornos irregulares e grande redução da relação corticomedular, pelve renal levemente dilatada, bexiga com conteúdo anecogênico	Creatinina (2,03) e ureia (106) aum	1.042	Células escamosas e proteína

P23	5-3	-9%	0	Padrão intersticial discreto, espondilose ventral com diminuição de espaço intervertebral entre c6-c7 e c7-t1. Osteófitos ventrais em vértebras lombares, silueta hepática ultrapassando o gradil costal.	Fígado heterogêneo e hipoecogênico. Nódulo em baço com sinal moderado de vascularização (0,75 cm). Íleo espessado (0,33 cm). Rins com definição cortico-medular pouco reduzida, bexiga com conteúdo anecogenico.	ALT (174) e ureia (54) aum	1.042	Células escamosas e proteína
P24	3-2	-16%	Gengivite	Padrão intersticial leve	Imagem cística em topografia de ovário direito	SA	1.060	Células escamosas, leucócitos, eritrócitos, bactérias e cristais
P25	5-3	-3%	Vômito	Silueta hepática ultrapassando o gradil costal; presença de estruturas radio-opacas arredondadas sobrepondo siluetas renais.	Rins com contornos irregulares e ecogenicidade da cortical aumentada; presença de estrutura hiperecogenica na pelve dos rins esquerdo e direito; ovário direito hiperecogenico e aumentado.	SA	1.040	Células escamosas, eritrócitos, bactérias e proteína
P26	5-3	-2%	Displasia coxo-femural	Padrão bronquial moderado	Rins com moderado aumento de ecogenicidade em pelve renal; celularidade na bexiga	SA	1.060	Células escamosas, eritrócitos e proteína
P27	5-3	0	Dente canino fraturado	Padrão bronquial leve	-	SA	1.030	Células escamosas, leucócitos, eritrócitos, bactérias e cristais

P28	3-3	-1%	Vômitos	SA	Fígado pouco aumentado; vesícula biliar com parede espessada e conteúdo anecogenico; jejuno espessado (0,31 cm) e íleo (0,27 cm)	SA	1.030	Células escamosas, leucócitos, eritrócitos, bactérias e cristais
P29	3-3	-15%	SA	SA	rins com moderada perda de definição da junção córtico-medular; bexiga com pontos hiperecogenicos;	SA	1.080	Células escamosas, leucócitos, bactérias e proteína
P30	2-1	0	Ósteoartrose em MPD	Padrão bronquial moderado	Baço aumentado, irregular e parenquima heterogeneo; íleo com parede espessada (0,3 cm); rins com ecogenecidade aumentada e diminuição da definição cortico-medular;	SA	1.042	Células escamosas e proteína
P31	5-3	-1%	Histórico de doença renal, pressão alta e Fósforo aumentado, colangi-hepatite	Padrão bronquial leve	Fígado hipoeecogenico; vesícula biliar com estrutura hiperecogenica arredondada, não formadora de sombra acústica posterior; rins com cálices poucos definidos, relação cortico-medular diminuída e cortical com ecogenecidade aumentada;	FA (130), creatinina (3,4) e ureia (127) aum	1.020	Células escamosas, eritrócitos e bactérias
P32	1-1	-22%	Emagrecimento progressivo, osteoartrose	Padrão bronquial leve	Pancreas com ramo direito aumentado e hipoeecogenico; rins com espessamento da cortical; imagem cística em ovário direito e esquerdo;	Ureia (97) e fósforo (7,9) aum	1.056	Células escamosas, leucócitos, eritrócitos, bactérias e proteína
P33	5-3	-17%	Alteração de comportamento:	Padrão intersticial e múltiplos nódulos	Fígado pouco aumentado; vesícula biliar com parede espessada e	SA	SI	SI

agressividade				conteúdo anecogenico				
P34	2-1	-1%	0	Padrão intersticial	Bexiga com conteúdo anecogenico homogeneo; rins com cortical heterogenea	SA	1.034	Células escamosas, leucócitos, eritrócitos, bactérias, cristais e proteína

Abreviaturas: P1 = paciente 1; AS = sem alteração; SI = sem informação; ALT = Alaninoamino Transferase; FA = Fosfatase alcalina.

Tabela 1. Dados das 34 gatas com tumor de mama acompanhadas entre janeiro de 2017 e dezembro de 2018 no Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Na tabela, estão registrados: localização dos tumores mamários; Classificação das pacientes de acordo com Sistema TNM (tumor, linfonodos e metástase à distância) da Organização Mundial da Saúde; Características macroscópicas dos tumores vistas nas avaliações clínicas; Resultados das citologias, realizadas por Biopsia Aspirativa por Agulha Fina (BAAF); Tratamento realizado em cada paciente; Diagnóstico definitivo pela histopatologia; Margens cirúrgicas analisadas na histopatologia; Complicações ocorridas após os diferentes tratamentos durante o período do estudo.

Gata	Localização	TNM	Características macroscópicas	Citologia	Tratamento realizado	Diagnóstico histopatológico	Margens cirúrgicas	Complicações do tratamento
P1	M3E a M4E e M3D a M4D	T3N1M1 - IV	Carcinoma mamário inflamatório	SI	Eutanásia no diagnóstico	Carcinoma micropapilar grau 2, com invasão em linfonodos axillar e inguinais	NA	Dispneia grave por metástase pulmonar
P2	M4D	T3N0M0	Ulceração	Carcinoma mamário	Mastectomia lateral	Carcinoma tubular grau 3, com invasão em linfonodo inguinal	Livres	Colangio-hepatite, hiporexia após mastectomia, óbito por metástase pulmonar
P3	M4D	T3N0M0	SA	Carcinoma mamário	Mastectomia lateral	Carcinoma Cribriforme gra3, com invasão em linfonodo inguinal	Laterais livres e profunda exígua	Anorexia (2 dias) - viva
P4	M3E	T1N0M0	SA	Carcinoma mamário	Biopsia excisional + Mastectomia lateral	Carcinoma cribriforme com áreas sólidas grau 2, com invasão em linfonodo inguinal	Livres	Hiporexia (2 dias) após a mastectomia - viva

P5	M2-3E, M3D	T3N1M0	Ulceração e aderência	SI	Mastectomia bilateral	Carcinoma adenoescamoso grau 3, com invasão em linfonodo inguinal	Lateral, média e profunda comprometidas	SA - viva
P6	M1E, M2E, M2-3E	T3N1M0	Ulceração e aderência	Carcinoma mamário	Mastectomia lateral	Carcinoma tubulopapilar grau 3, com invasão em linfonodo axilar	Livres	Óbito por insuficiência cardíaca aguda no pós-operatório - 4 dias, anorexia
P7	M2D, M3D, M3-4D	T1N0M0	SA	Inconclusiva	Mastectomia lateral e quimioterapia	Carcinoma tubulopapilar grau 1, com invasão em linfonodo axilar	Laterais livres e profunda exígua	Anorexia (1 dia) - viva
P8	M1E	T2N0M1	Ulceração	Carcinoma mamário	Tratamento paliativo e eutanásia	Carcinoma tubulopapilar grau 3, com invasão em linfonodo axilar	NA	Dispneia grave e hemotórax durante 2 semanas por metástase pulmonar
P9	M3D	T2N0M0	Ulceração	Carcinoma mamário	Mastectomia lateral e quimioterapia (3)	Carcinoma tubulopapilar com áreas cribriformes grau 3, com invasão em linfonodo inguinal	Livres	Anorexia (1 dia) - viva
P10	M4D	T2N0M0	Ulceração	Carcinoma mamário	Mastectomia lateral	Papiloma mamário com áreas carcinomatosas in situ	Livres	Óbito por sangramento, causado por ulceração gástrica - 5 dias
P11	M2D	T1N0M0	Ulceração	Inconclusiva	Mastectomia lateral	Carcinoma tubulopapilar com áreas sólidas grau 2	Livres	Óbito por IRA no pós-operatório - 5 dias
P12	M1D, M1-2D, M2D	T3N0M0	Ulceração	Carcinoma mamário	Mastectomia lateral	Carcinoma tubular grau 2, com invasão em linfonodo inguinal	Livres	Óbito por IRA no pós-operatório - 5 dias
P13	M1-2D, M3E	T3N0M0	SA	Adenoma e cisto mamário	Mastectomia bilateral	Carcinoma Cribriforme grau 1	Livres	Cistite e pancreatite (30 dias de internação) - viva
P14	M3D, M4D	T3N0M0	SA	SI	Mastectomia lateral	Carcinoma cribriforme grau 3	Laterais livres e profunda exígua	SA - viva
P15	M3E	T1N0M0	SA	SI	Mastectomia lateral	Carcinoma tubulopapilar grau 1	Livres	SA - viva
P16	M2E	T1N0M0	SA	Carcinoma mamário	Mastectomia lateral	Carcinoma cribriforme e tubulopapilar grau 2	Livres	Edema na axila e enfisema subcutâneo no MPD - viva

P17	M1D	T3N1M1 - IV	Ulceração e aderência	Neoplasia epitelial benigna	Tratamento paliativo e eutanásia	Carcinoma tubulopapilar grau 3, com invasão em linfonodo axilar	NA	Dispnéia grave por metástase pulmonar
P18	M1-2D, M3D	T2N1M1 - IV	SA	SI	Eutanásia no diagnóstico	Carcinoma Cribrifome grau 1	NA	Óbito por insuficiência hepática por Adenocarcinoma Biliar-extra hepático
P19	M3E	T1N1M1 - IV	Aderência	SI	Eutanásia no diagnóstico	Carcinoma Cribrifome grau 3, com invasão em linfonodo inguinal	NA	Dispnéia grave por metástase pulmonar
P20	M2D	T3N0M1 - IV	Ulceração	SI	Quimioterapia (3) e eutanásia	Carcinoma Cribrifome grau 3, com invasão em linfonodo axilar	NA	Dispnéia grave por metástase pulmonar
P21	M2D	T1N0M0	SA	SI	Mastectomia lateral	Carcinoma Cribrifome grau 2	Livres	SA - viva
P22	M2D-E	T1N0M0	SA	Cisto mamário	Mastectomia bilateral	Carcinoma tubulopapilar grau 1	Livres	Edema nos membros pélvicos e hiporexia 5 dias - viva
P23	M2D, M4D	T1N0M0	SA	Carcinoma mamário	Mastectomia lateral e esplenectomia	Carcinoma tubulopapilar grau 1	Livres	Óbito por IRA no pós-operatório
P24	M1D, M4D-E	T3N0M0	SA	Cisto mamário	Mastectomia bilateral	Fibroadenoma	Livres	Anemia profunda, infecção da ferida cirúrgica, hiporexia e deiscência de suturas (internação por 21 dias e transfusão) - viva
P25	M1D, M3D, M3-4D, M4D	T2N0M0	SA	Inconclusiva	Mastectomia lateral	Papiloma intraductal	NA	Anorexia 2 dias - viva
P26	M3D	T2N0M0	SA	Tecido adiposo bem diferenciado	Biopsia excisional	Lipoma	NA	SA
P27	M1E	T1N0M0	SA	Inconclusiva	Biopsia excisional	Cisto folicular	NA	SA
P28	M3E	T2N0M0	SA	Cisto mamário	Biopsia excisional	Adenoma basaloide mamário	NA	Colangio-hepatite, hiporexia

P29	M3D, M4D	T3N0M0	SA	Infiltrado macrofágico e neutrofilico	Mastectomia lateral e quimioterapia (6)	Carcinoma Cribrifome grau 3	Livres	Hiporexia - 2 dias
P30	M3-4E	T2N1M0	SA	SI	Óbito antes da mastectomia	SI	NA	Óbito antes da cirurgia (tutor não autorizou necrópsia)
P31	M2E, M3E	T1N0M0	SA	Carcinoma mamário	Tratamento paliativo e eutanásia	SI	NA	DRC – eutanásia por dispneia grave
P32	M1D, M2D, M4D, M1E, M2E, M5E	T3N0M0	SA	Carcinoma mamário	Tratamento paliativo e eutanásia	SI	NA	DRC e caquexia - óbito (tutor não autorizou necrópsia)
P33	M2E	T3N1M1 - IV	Ulceração e aderência	Carcinoma mamário	Quimioterapia (4) e eutanásia	SI	NA	Dispneia grave e hemotórax por metástase pulmonar
P34	M4E	T2N0M0	SA	Carcinoma mamário	Mastectomia lateral e quimioterapia (2)	Carcinoma Cribrifome grau 3	Livres	Deisência da sutura, anorexia de 4 dias, rinotraqueite após quimioterapia.

Abreviaturas: P1 = paciente 1; AS = sem alteração; SI = sem informação; NA = não se aplica; DRC = Doença Renal Crônica; IRA = Insuficiência Renal aguda; ICC = Insuficiência cardíaca congestiva; MPD = membro pélvico direito.

6. CONCLUSÕES GERAIS

A partir dos resultados obtidos por este estudo, conclui-se que:

1. A técnica de identificação do linfonodo axilar com o corante azul patente na dose de 2mg/Kg é efetiva para a realização de linfadenectomia axilar para avaliação do linfonodo sentinela para o diagnóstico de metástases regionais de neoplasias mamárias em gatas;
2. A realização da linfadenectomia axilar em todas as pacientes com neoplasia mamária com indicação de mastectomia lateral ou bilateral aumentou a frequência do diagnóstico de metástase em linfonodos, pela realização de seu estudo histopatológico;
3. A palpação dos linfonodos axilares e inguinais não apresenta a mesma eficácia do exame histopatológico na detecção de metástase desses linfonodos, apresentando uma concordância considerada razoável com este exame;
4. O exame ultrassonográfico dos linfonodos axilares e inguinais apresenta pouca diferença sobre a eficácia do exame histopatológico na detecção de metástase em linfonodos axilares e inguinais, apresentando uma forte concordância com este exame. Desta forma, pode ser utilizado para aumentar a acurácia do diagnóstico de metástase em linfonodos durante o estadiamento clínico das pacientes;
5. A imagem ultrassonográfica dos linfonodos em gatas com neoplasias mamárias apresenta característica que indicam a ocorrência de metástase como: a ausência de hilo; visualização de vascularização e possibilidade de avaliar a vascularização com Doppler colorido e Doppler espectral; alteração da relação das medidas de eixo curto/eixo longo; e visualização de contornos irregulares. No entanto, mais estudos com maior tamanho de amostra devem ser realizados;

6. As comorbidades que atingem gatas com neoplasias mamárias benignas e malignas são as mesmas que acometem gatos de meia idade, seniores e geriátricos. Esses pacientes deveriam realizar *check ups* e exames complementares periódicos. Contudo, a grande maioria das gatas do estudo não eram encaminhadas para esses procedimentos, evitando a possibilidade de diagnósticos precoces de doenças que acometem pacientes de idades avançadas;
7. As complicações do tratamento cirúrgico e quimioterápico das gatas com neoplasias mamárias malignas e benignas vão de hiporexia de poucos dias a óbito nos primeiros dias de pós-cirúrgico. Por esse motivo, a avaliação clínica detalhada da paciente no pré-cirúrgico e o acompanhamento, nas primeiras 48 horas de pós-cirúrgico e nos primeiros quatro dias após a quimioterapia, é importante para o sucesso do tratamento.

Conclui-se então que é importante realizar a linfadenectomia axilar como forma de obter um diagnóstico mais preciso das gatas com neoplasias mamárias malignas. Adicionalmente, o uso do exame ultrassonográfico dos linfonodos axilares e inguinais pode contribuir com informações mais precisas do que a palpação para o estadiamento clínico da doença e conseqüentemente para determinar tratamento, estabelecer prognóstico e aumentar a precisão do diagnóstico final em gatas com neoplasias mamárias malignas.

As neoplasias mamárias em gatas são altamente invasivos e metastáticos, e que necessitam de tratamento agressivo, muitas vezes combinando modalidades diferentes de tratamento como a cirurgia e a quimioterapia. Entretanto há muitos obstáculos a serem transpostos para a aplicação do tratamento ótimo para cada paciente, pois são pacientes de meia idade a geriátricas, com comorbidades importantes ou subdiagnosticadas. Além disso os tutores também precisam ter disponibilidade de tempo e financeira, o que impõe mais desafios ainda ao tratamento dessas pacientes.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA TESE

AHUJA, A.; YING, M.; KING, A.; YUEN, H. Lymph node hilus: gray scale and power Doppler sonography of cervical. **Journal of Ultrasonography in Medicine**, v. 20, n. 9, p. 987–92, 2001.

AMORIM, F. V.; SOUZA, H. J. M.; FERREIRA, A. M. R.; FONSECA, A. B. M. Clinical, cytological and histopathological evaluation of mammary masses in cats from Rio de Janeiro, Brazil. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 8, n. 6, p. 379–388, 2006.

ANÔNIMO. Veterinary cooperative oncology group – common terminology criteria for adverse events (VCOG-CTCAE) following chemotherapy or biological antineoplastic therapy in dogs and cats v1.1. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 5, p. 1–30, 2011.

BALOGH, L.; THURÓCZY, J.; ANDÓCS, G.; MÁTHÉ, D.; CHAUDHARI, P.; PERGE, E.; BIKSI, I.; POLYÁK, A.; KIRÁLY, R.; JÁNOKI, G. Sentinel lymph node detection in canine oncological patients. **Nucl Med Rev Cent East Eur**, v. 5, n. 2, p. 139–44, 2002.

BIANCHI S.P., GOMES C., PAVARINI S.P., MOMBACH V.S., SANTOS F.R., VIEIRA L.C., et al. Linfonodo axilar como sentinela de neoplasia mamária em cadelas. *Pesqui Vet Bras*. 2018;38(4):692–5.

BILLER, B. Metronomic chemotherapy in veterinary patients with cancer: Rethinking the targets and strategies of chemotherapy. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 44, n. 5, p. 817–829, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cvsm.2014.05.003>>.

BILLER, B.; BERG, J.; GARRETT, L.; RUSLANDER, D.; WEARING, R.; ABBOTT, B.; PATEL, M.; SMITH, D.; BRYAN, C. 2016 AAHA Oncology Guidelines for Dogs and Cats. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 52, n. 4, p. 181–204, 2016. Disponível em: <<http://jaaha.org/doi/10.5326/JAAHA-MS-6570>>.

BORREGO, J. F.; CARTAGENA, J. C.; ENGEL, J. Treatment of feline mammary tumours using chemotherapy, surgery and a COX-2 inhibitor drug (meloxicam): A retrospective study of 23 cases (2002-2007). **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 7, n. 4, p. 213–221, 2009.

BROWDER, T.; BUTTERFIELD, C. E.; KRÄLING, B. M.; SHI, B.; MARSHALL, B.; O'REILLY, M. S.; FOLKMAN, J. Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer. **Cancer Research**, v. 60, n. 7, p.

1878–1886, 2000.

BRUNETTI, B.; ASPRONI, P.; BEHA, G.; MUSCATELLO, L. V.; MILLANTA, F.; POLI, A.; BENAZZI, C.; SARLI, G. Molecular Phenotype in Mammary Tumours of Queens: Correlation between Primary Tumour and Lymph Node Metastasis. **Journal of Comparative Pathology**, v. 148, n. 2–3, p. 206–213, 2013.

CALAS, M. J. G.; KOCH, H. A.; DUTRA, M. V. P. Breast ultrasound: evaluation of echographic criteria for differentiation of breast lesions. **Radiologia Brasileira**, v. 40, n. 1, p. 1–10, 2007.

CAMPOS, C. B. De; DAMASCENO, K. A.; GAMBA, C. O.; RIBEIRO, A. M.; MACHADO, C. J.; LAVALLE, G. E.; CASSALI, G. D. Evaluation of prognostic factors and survival rates in malignant feline mammary gland neoplasms. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, p. 1–10, 2015.

CASSALI, G.; NARDI, A.; COSTA, F. V. A.; COGLIATTI, B.; GEVEHR, C. **Consenso para o Diagnóstico, Prognóstico e Tratamento dos Tumores Mamários Felinos**3o Encontro de Patologia Mamária, 2016. .

CASTAGNARO, M.; CASALONE, C.; RU, G.; NERVI, G.; BOZZETA, E.; CAMELLI, M. Argyrophilic nucleolar organiser regions (AgNORs) count as indicator of post-surgical prognosis in feline mammary carcinomas. **Research in veterinary science**, v. 64, n. November, p. 97–100, 1998a.

CASTAGNARO, M.; DE MARIA, R.; BOZZETTA, E.; RU, G.; CASALONE, C.; BIOLATTI, B.; CAMELLI, M. Ki-67 index as indicator of the post-surgical prognosis in feline mammary carcinomas. **Research in veterinary science**, v. 65, n. 3, p. 223–226, 1998b.

CHANG, S.; CHANG, C.; TJ, C.; ML, W. Prognostic factors associated with survival two years after surgery in dogs with malignant mammarytumors : 79 cases (1998-2002). **Journal of american medical association**, v. 227, n. 10, p. 1625–9, 2005.

CUNHA, S. C.; CORGOZINHO, K. B.; SOUZA, H. J.; SILVA, K. V.; FERREIRA, A. M. R. Adjuvant chemotherapy with mitoxantrone for cats with mammary carcinomas treated with radical mastectomy. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 12, p. 1–5, 2015. Disponível em: <<http://jfm.sagepub.com/lookup/doi/10.1177/1098612X14567159%5Cnpapers3://publication/doi/10.1177/1098612X14567159>>.

CUNHA, S.; CORGOZINHO, K.; JUSTEN, H.; SILVA, K.; LEITE, J.; FERREIRA, A. M. Survival and Disease-free Interval of Cats with Mammary Carcinoma Treated with Chain Mastectomy. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 44, n. April, p. 1–8, 2016.

DAUT, R.; CLEELAND, C. The prevalence and severity of pain in cancer. **Cancer**, v.

50, n. 9, p. 1913–8, 1982.

DE LAS MULAS, J. M.; REYMUNDO, C. Animal models of human breast carcinoma: canine and feline neoplasms. **Rev Oncología** **2000**; v. 2, n. 6, p. 274–281, 2000.

DOCK, W.; GRABENWOGER, F.; METZ, V.; ESBENBERGER, K.; FARRÉS, M. T. Tumor Vascularization: Assessment with Duplex Sonography. **Radiology**, v. 181, p. 241–244, 1991.

EISENHAUER, E. A.; THERASSE, P.; BOGAERTS, J.; SCHWARTZ, L. H.; SARGENT, D.; FORD, R.; DANCEY, J.; ARBUCK, S.; GWYTHYER, S.; MOONEY, M.; RUBINSTEIN, L.; SHANKAR, L.; DODD, L.; KAPLAN, R.; LACOMBE, D.; VERWEIJ, J. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). **European Journal of Cancer**, v. 45, n. 2, p. 228–247, 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>>.

EMMENEGGER, U.; MAN, S.; SHAKED, Y.; FRANCIÀ, G.; WONG, J. W.; HICKLIN, D. J.; KERBEL, R. S. A comparative analysis of low-dose metronomic cyclophosphamide reveals absent or low-grade toxicity on tissues highly sensitive to the toxic effects of maximum tolerated dose regimens. **Cancer Research**, v. 64, n. 11, p. 3994–4000, 2004.

ETTINGER, S. A cancer diagnosis is not a death sentence. **TVPJournal**, n. February, p. 103–107, 2017.

FELICIANO, M. A. R.; MARONEZI, M. C.; BRITO, M. B. S.; SIMÕES, A. P. R.; MACIEL, G. S.; CASTANHEIRA, T. L. L.; GARRIDO, E.; USCATEGUI, R. R.; MICELI, N. G.; VICENTE, W. R. R. Doppler and Elastography as complementary diagnostic methods for mammary neoplasms in female cats. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 67, n. 3, p. 935–939, 2015.

FELICIANO, M. A. R.; VICENTE, W. R. R.; SILVA, M. A. M. Conventional and Doppler ultrasound for the differentiation of benign and malignant canine mammary tumours. **Journal of small animal practice**, v. 53, n. June, p. 332–337, 2012.

FIGUEIROA, F. C. **Expressão de marcadores de células-tronco em carcinoma espontâneo de mama em cadelas e sua correlação com o grau de agressividade nos diferentes subtipos de tumores.** 2012. 2012.

GELB, H.; FREEMAN, L.; ROHLER, J.; SNYDER, P. Feasibility of contrast-enhanced ultrasound-guided biopsy of sentinel lymph nodes in dogs. **Veterinary Radiology and Ultrasound**, v. 51, n. 6, p. 628–33, 2010.

GIMÉNEZ, F.; HECHT, S.; CRAIG, L. E.; LEGENDRE, A. M. Early detection aggressive therapy. Optimizing the management of feline mammary masses. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 12, p. 214–224, 2010.

HAYES, A.; MOONEY, S. Feline mammary tumors. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, v. 15, p. 513–520, 1985.

HERSHEY, A. E.; GARCIA, A. L.; GIUFFRIDA, M.; HAMILTON, M. J.; KITCHELL, B.; LADUE, T.; PALMQUIST, R.; O'BRIEN, D.; RISSETTO, K.; TROUTMAN, L. M.; WYPIJ, J. **Veterinary Cooperative Group Consensus Statement on health related quality of life assessment in the veterinary cancer patient**. Disponível em: <<http://www.vetcancersociety.org/members/files/2014/10/VETERINARY-COOPERATIVE-ONCOLOGY-GROUP-CONSENSUS-STATEMENT-ON-QUALITY-OF-LIFE-ASSESSMENT-IN-THE-VETERINARY-CANCER-PATIENT2.docx>>. Acesso em: 1 jan. 2016.

ITO, T.; KADOSAWA, T.; MOCHIZUKI, M.; MATSUNAGA, S.; NISHIMURA, R.; SASAKI, N. Prognosis of malignant mammary tumor in 53 cats. **The Journal of veterinary medical science / the Japanese Society of Veterinary Science**, v. 58, n. 8, p. 723–726, 1996.

KAMSTOCK, D. A.; FREDRICKSON, R.; EHRHART, E. J. Lipid-rich Carcinoma of the Mammary Gland in a Cat. **Vet Pathol**, v. 42, p. 360–362, 2005.

KERBEL, R. S.; KAMEN, B. a. The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy. **Nature reviews. Cancer**, v. 4, n. 6, p. 423–436, 2004.

KINDIG, D. A.; BOOSKE, B. C.; REMINGTON, P. L. Mobilizing Action Toward Community Health (MATCH): Metrics, Incentives, and Partnerships for Population Health. **Preventing Chronic Disease**, v. 7, n. 4, p. A68, 2010. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2901566&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

LANGENBACH, A.; MCMANUS, P.; HENDRICK, M.; SHOFER, F.; SORENMO, K. Sensitivity and specificity of methods of assessing the regional lymph nodes for evidence of metastasis in dogs and cats with solid tumors. **Journal of American Medical Association**, v. 218, n. 9, p. 11345304, 2001.

LEO, C.; STELL, A.; BORREGO, J.; MARTINEZ DE MERLO, E.; RUESS-MELZER, K.; LARA-GARCIA, A. Evaluation of low-dose metronomic (LDM) cyclophosphamide toxicity in cats with malignant neoplasia. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 16, n. 8, p. 671–678, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24423814>>.

MANCUSO, P.; COLLEONI, M.; CALLERI, A.; ORLANDO, L.; MAISONNEUVE, P.; PRUNERI, G.; AGLIANO, A.; GOLDBIRSCH, A.; SHAKED, Y.; KERBEL, R. S.; BERTOLINI, F. Circulating endothelial cell kinetics and viability predict survival in breast cancer patients receiving metronomic chemotherapy. **Blood**, v. 108, n. 2, p. 452–459, 2006.

MANSOURI, R.; CHICKEN, D. W. **Allergic reactions to patent blue dye** *Surgical Oncology*. [s.l: s.n.].

MARANHÃO, M. V. M.; NÓBREGA, D. K. A.; ANUNCIÇÃO, C. E. C.; MAIA, B. A. B.; MARIANO, P. V. D. Reação alérgica ao corante azul patente em cirurgia de mama --- relato de caso. **Revista Brasileirade Anestesiologia**, v. 66, n. 4, p. 433–436, 2016.

MAULDIN, G. N.; MATUS, R. E.; PATNAIK, A. K.; BOND, B. R.; MOONEY, S. C. Efficacy and Toxicity of Doxorubicin and Cyclophosphamide Used in the Treatment of Selected Malignant Tumors in 23 Cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 2, n. 2, p. 60–65, 1988.

MCCLAIN, C. S.; ROSENFELD, B.; BREITBART, W. Effect of spiritual well-being on end-of-life despair in terminally-ill cancer patients. **The Lancet**, v. 361, p. 1603–1607, 2003.

MCNEILL, C. J.; SORENMO, K. U.; SHOFER, F. S.; GIBEON, L.; DURHAM, A. C.; BARBER, L. G.; BAEZ, J. L.; OVERLEY, B. Evaluation of adjuvant doxorubicin-based chemotherapy for the treatment of feline mammary carcinoma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 23, n. 1, p. 123–129, 2009.

MILLANTA, F.; CALANDRELLA, M.; CITI, S.; DELLA SANTA, D.; POLI, A. Overexpression of HER-2 in feline invasive mammary carcinomas: an immunohistochemical survey and evaluation of its prognostic potential. **Vet Pathol**, v. 42, n. 1, p. 30–34, 2005. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15657269&Cnhttp://vet.sagepub.com/content/42/1/30.full.pdf>.

MILLANTA, F.; CALANDRELLA, M.; VANNOZZI, I.; POLI, A. Steroid hormone receptors in normal, dysplastic and neoplastic feline mammary tissues and their prognostic significance. **The Veterinary record**, v. 158, n. 24, p. 821–824, 2006.

MILLANTA, F.; LAZZERI, G.; VANNOZZI, I.; VIACAVA, P.; POLI, A. Correlation of vascular endothelial growth factor expression to overall survival in feline invasive mammary carcinomas. **Veterinary pathology**, v. 39, n. 6, p. 690–696, 2002.

MORRIS, J. Mammary tumours in the cat: size matters, so early intervention saves lives. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 15, p. 53, 2013.

MORRIS, J. S.; NIXON, C.; BRUCK, A.; NASIR, L.; MORGAN, I. M.; PHILBEY, A. W. Immunohistochemical expression of TopBP1 in feline mammary neoplasia in relation to histological grade, Ki67, ERa and p53. **The Veterinary Journal**, v. 175, p. 218–226, 2008.

MURAKAMI, Y.; TATEYAMA, S.; RUNGSIPIPAT, A.; UCHIDA, K.; YAMAGUCHI, R. Immunohistochemical analysis of cyclin A, cyclin D1 and P53 in

mammary tumors, squamous cell carcinomas and basal cell tumors of dogs and cats. **The Journal of veterinary medical science / the Japanese Society of Veterinary Science**, v. 62, n. 7, p. 743–50, 2000. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10945293>>.

NWOGU, C.; KANTER, P.; ANDERSON, T. Pulmonary lymphatic mapping in dogs: use of technetium sulfur colloid and isosulfan blue for pulmonary sentinel lymph node mapping in dogs. **Cancer Investigation**, v. 20, n. 7–8, p. 944–7, 2002.

NYMAN, H. T.; NIELSEN, O. L.; MCEVOY, F. J.; LEE, M. H.; MARTINUSSEN, T.; HELLMÉN, E.; KRISTENSEN, A. T. Comparison of B-mode and Doppler ultrasonographic findings with histologic features of benign and malignant mammary tumors in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 67, p. 985–991, 2006.

NYMAN, H. T.; O'BRIEN, R. T. The Sonographic Evaluation of Lymph Nodes. **Clinical techniques in Small Animal Practice**, v. 22, p. 128–137, 2007.

Overley B, Shofer FS, Goldschmidt MH, Sherer D, Sorenmo KU. Association between ovariectomy and feline mammary carcinoma. *J Vet Intern Med.* 2005;19(4):560-563. doi:Doi 10.1892/0891-6640(2005)19[560:Aboafm]2.0.Co;2.

OWEN, L. TNM Classification of tumours in domestic animals. **World Health Organisation**, p. 1–52, 1980. Disponível em: <<http://www.cabdirect.org/abstracts/19812266568.html>>.

PAPADOPOULOU, P. L.; PATSIKAS, M. N.; CHARITANTI, A.; KAZAKOS, G. M.; PAPAZOGLU, L. G.; KARAYANNOPOULOU, M.; CHRISOOGONIDIS, I.; TZIRIS, N.; DIMITRIADIS, A. The lymph drainage pattern of the mammary glands in the cat: A lymphographic and computerized tomography lymphographic study. **Journal of Veterinary Medicine Series C: Anat. Histol. Embryol.**, v. 38, n. 4, p. 292–299, 2009.

PATSIKAS, M. N.; KARAYANNOPOULOU, M.; KALDRYMIDOY, E.; PAPAZOGLU, L. G.; PAPADOPOULOU, P. L.; TZEGAS, S. I.; TZIRIS, N. E.; KAITZIS, D. G.; DIMITRIADIS, A. S.; DESSIRIS, A. K. The lymph drainage of the neoplastic mammary glands in the bitch: A lymphographic study. **Journal of Veterinary Medicine Series C: Anatomia Histologia Embryologia**, v. 35, n. 4, p. 228–234, 2006.

PATSIKAS, M. N.; PAPADOPOULOU, P. L.; CHARITANTI, A.; KAZAKOS, G. M.; SOULTANI, C. B.; TZIRIS, N. E.; TZEGAS, S. I.; JAKOVLJEVIC, S.; SAVAS, I.; STAMOULAS, K. G. Computed tomography and radiographic indirect lymphography for visualization of mammary lymphatic vessels and the sentinel lymph node in normal cats. **Veterinary Radiology and Ultrasound**, v. 51, n. 3, p. 299–304, 2010.

PAULINELLI, R. R.; VIDAL, C. da S.; RUIZ, A. N.; MORAES, V. A.; BERNARDES JÚNIOR, J. R. M.; FREITAS JÚNIOR, R. Estudo Prospectivo das Características Sonográficas no Diagnóstico de Nódulos Sólidos da Mama. **Revista Brasileira de**

Ginecologia e Obstetrícia, v. 24, n. 3, p. 1–8, 2017.

PAYAN-CARREIRA, R.; MARTINS-BESSA, A. C. Ultrasonographic assessment of the feline mammary gland. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 10, p. 466–471, 2008.

PITTARI J., RODAN L., BEEKMAN G., et al. American Association of Feline Practitioners: Senior Care Guidelines. *J Feline Med Surg.* 2009;11:763-778.

PÉREZ-ALENZA, M. D.; JIMÉNEZ, Á.; NIETO, A. I.; PEÑA, L. First description of feline inflammatory mammary carcinoma: clinicopathological and immunohistochemical characteristics of three cases. **Breast Cancer Reserach**, v. 6, n. 4, p. R300-307, 2005.

PERROUD, H. A.; ALASINO, C. M.; RICO, M. J.; MAINETTI, L. E.; QUERALT, F.; PEZZOTTO, S. M.; ROZADOS, V. R.; GRACIELA SCHAROVSKY, O. Metastatic breast cancer patients treated with low-dose metronomic chemotherapy with cyclophosphamide and celecoxib: Clinical outcomes and biomarkers of response. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v. 77, n. 2, p. 365–374, 2016.

PERROUD, H. A.; RICO, M. J.; ALASINO, C. M.; QUERALT, F.; MAINETTI, L. E.; PEZZOTTO, S. M.; ROZADOS, V. R.; SCHAROVSKY, O. G. Safety and therapeutic effect of metronomic chemotherapy with cyclophosphamide and celecoxib in advanced breast cancer patients. **Future oncology (London, England)**, v. 9, n. 3, p. 451–62, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23469980>>.

RAHARISON, F.; SAUTET, J. Lymph Drainage of the Mammary Glands in Female Cats. **Journal of Morphology**, v. 267, n. December 2005, p. 292–299, 2006.

RAHARISON, F.; SAUTET, J. The Topography of the Lymph Vessels of Mammary Glands in Female Cats. **Anat. Histol. Embryol.**, v. 36, p. 442–452, 2007.

RASOTTO, R.; GOLDSCHMIDT, M. H.; CASTAGNARO, M.; CARNIER, P.; CALIARI, D.; ZAPPULLI, V. The dog as a natural animal model for study of the mammary myoepithelial basal cell lineage and its role in mammary carcinogenesis. **Journal of comparative pathology**, v. 151, n. 2–3, p. 166–80, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24975897>>. Acesso em: 6 nov. 2014.

SAAR, L.; GETTY, R. Sistema Linfático do carnívoro. In: SISSON; GROSSMAN (Ed.). **Anatomia dos animais domésticos**. 5a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1986. p. 1986.

SANTA, D. Della; GASCHEN, L.; DOHERR, M. G.; CITI, S.; MARCHETTI, V.; LANG, J. Spectral waveform analysis of intranodal arterial blood flow in abnormally large superficial lymph nodes in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 69, n. 4, p. 478–485, 2008.

SAYASITH, K.; SIROIS, J.; DORÉ, M. Molecular characterization of feline COX-2 and expression in feline mammary carcinomas. **Veterinary pathology**, v. 46, p. 423–429, 2009.

SEIXAS, F.; PALMEIRA, C.; MA, P.; LOPES, C. Mammary Invasive Micropapillary Carcinoma in Cats : Clinicopathologic Features and Nuclear DNA Content. **Veterinary Pathology**, v. 44, p. 842–848, 2007.

SEIXAS, F.; PALMEIRA, C.; PIRES, M. A.; BENTO, M. J.; LOPES, C. Grade is an independent prognostic factor for feline mammary carcinomas: A clinicopathological and survival analysis. **Veterinary Journal**, v. 187, n. 1, p. 65–71, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2009.10.030>>.

SEIXAS, F.; PIRES, M. A.; LOPES, C. A. Complex carcinomas of the mammary gland in cats: Pathological and immunohistochemical features. **Veterinary Journal**, v. 176, n. 2, p. 210–215, 2008.

SINGH, S.; PRADHAN, S.; SHUKLA, R.; ANSARI, M.; KUMAR, A. Color Doppler ultrasound as an objective assessment tool for chemotherapeutic response in advanced breast cancer. **Breast Cancer**, v. 12, n. 1, p. 45–51, 2005.

SOLER, M.; DOMINGUEZ, E.; LUCAS, X.; NOVELLAS, R.; GOMES-COELHO, K. V.; ESPADA, Y.; AGUT, A. Comparison between ultrasonographic findings of benign and malignant canine mammary gland tumours using B-mode, colour Doppler, power Doppler and spectral Doppler. **Research in veterinary science**, v. 107, p. 141–146, 2016.

SOREMO, K. U.; WORLEY, D. R.; GOLDSCHMIDT, M. H. Tumors of the Mammary Gland. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. S. (Ed.). **Small Animal Clinical Oncology**. 5th. ed. St. Louis, Elsevier Missouri: Elsevier, 2013. p. 750.

SOULTANI, C.; PATSIKAS, M.; KARAYANNOPOULOU, M.; JAKOVLEJEVIC, S.; CHRYSOGONIDIS, I.; PAPAZOGLU, L.; PAPAIOANNOU, N.; PAPADOPOULOU, P.; PAVLIDOU, K.; ILIA, G.; KAITZIS, D.; ILIA, T. Assessment of sentinel lymph node metastasis in canine mammary gland tumors using computed tomographic indirect lymphography. **Veterinary Radiology and Ultrasound**, v. Dec, p. 2016–2017, 2016.

SPUGNINI, E. P.; BUGLIONI, S.; CAROCCI, F.; FRANCESCO, M.; VINCENZI, B.; FANCIULLI, M.; FAIS, S. High dose lansoprazole combined with metronomic chemotherapy: a phase I/II study in companion animals with spontaneously occurring tumors. **Journal of translational medicine**, v. 12, n. 1, p. 225, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25143012>>.

SZCZUBIAŁ, M.; ŁOPUSZYNSKI, W. Prognostic value of regional lymph node status in canine mammary carcinomas. **Veterinary and comparative oncology**, v. 9, n. 4, p. 296–303, dez. 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22077411>>.

Acesso em: 6 nov. 2014.

TAYLOR, K. J. W.; RAMOS, I.; CARTER, D.; MORSE, S. S.; SNOWER, D.; FORTUNE, K. Correlation of Doppler US Tumor Signals with Neovascular Morphologic Features. **Radiology**, v. 166, p. 57–62, 1988.

Togni M, Masuda EK, Kommers GD, Figuera RA, Irigoyen LF. Estudo retrospectivo de 207 casos de tumores mamários em gatas. *Pesqui Vet Bras*. 2013;33(3):353-358. doi:10.1590/S0100-736X2013000300013.

TUOHY, J. L.; MILGRAM, J.; WORLEY, D. R.; DERNELL, W. S. A review of sentinel lymph node evaluation and the need for its incorporation into veterinary oncology. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 7, n. 2, p. 81–91, 2009.

VISTE, J. R.; MYERS, S. L.; SINGH, B.; SIMKO, E. Feline mammary adenocarcinoma: Tumor size as a prognostic indicator. **Canadian Veterinary Journal**, v. 43, n. 1, p. 33–37, 2002.

WARMUTH, M.; BOWEN, G.; PROSNITZ, L.; CHU, L.; BROADWATER, G.; PETERSON, B.; LEIGHT, G.; WINER, E. Complications of axillary lymph node dissection for carcinoma of the breast: a report based on a patient survey. **Cancer**, v. 83, n. 7, p. 1362–8, 1998.

WEBSTER, J. D.; DENNIS, M. M.; DERVISIS, N.; HELLER, J.; BACON, N. J.; BERGMAN, P. J.; BIENZLE, D.; GOLDSCHMIDT, M. H.; CASSALI, G.; CASTAGNARO, M.; CULLEN, J.; ESPLIN, D. G.; PEN, L.; KAMSTOCK, D.; KIRPENSTEIJN, J.; KITCHELL, B. E.; HAHN, K. A.; HENRY, C. J.; HELLME, E.; AMORIM, R. L.; LENZ, S. D.; LIPSCOMB, T. P.; MCENTEE, M.; MCGILL, L. D.; MCKNIGHT, C. A.; MCMANUS, P. M.; MOORE, A. S.; MOORE, P. F.; MOROFF, S. D.; NAKAYAMA, H.; NORTHRUP, N. C.; SARLI, G.; SCASE, T.; SORENMO, K.; SCHULMAN, F. Y.; SHOIEB, A. M.; SMEDLEY, R. C.; SPANGLER, W. L.; TESKE, E.; THAMM, D. H.; VALLI, V. E.; VERNAU, W.; WITHROW, S. J.; WEISBRODE, S. E.; YAGER, J.; KIUPEL, M. Recommended Guidelines for the Conduct and Evaluation of Prognostic Studies in Veterinary Oncology. **Veterinary Pathology**, v. 48, n. 1, p. 7–18, 2011.

WEIDNER, N.; FOLKMAN, J.; POZZA, F.; BEVILACQUA, P.; EN, A.; DH, M.; MELI, S.; GASPARINI, G. Tumor angiogenesis: a new significant and independent prognostic indicator in early - stage breast carcinoma. **Journal of National Cancer Institute**, v. 84, n. 24, p. 1875–87, 1992.

WEIJER, K.; HART, A. Prognostic factors in feline mammary carcinoma. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 70, n. 4, p. 709–16, 1983. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6572759>>.

WELLS, S.; BENNETT, A.; WALSH, P.; OWENS, S.; PEAUROI, J. Clinical usefulness

of intradermal fluorescein and patent blue violet dyes for sentinel lymph node identification in dogs. **Veterinary and comparative oncology**, v. 4, n. 2, p. 114–122, 2006.

WONG, J. H.; CAGLE, L. A.; MORTON, D. Lymphatic Drainage of Skin to a Sentinel Lymph Node in a Feline Model. **Ann. Surg.**, v. 214, n. 5, 1991.

WRIGHT, T.; OBLAK, M. L. Lymphadenectomy: Overview of Surgical Anatomy & Removal of Peripheral Lymph Nodes. **Today's Veterinary Practice**, v. Jly/august, n. August, p. 20–29, 2016.

YAZBEK, K. V. B.; FANTONI, D. T. Validity of a health-related quality-of-life scale for dogs with signs of pain secondary to cancer. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 226, n. 8, p. 1354–1358, 2005. Disponível em: <papers2://publication/uuid/B5054057-9C6F-4B32-8735-CD26E5C1A944>.

ZAPPULLI, V.; DE ZAN, G.; CARDAZZO, B.; BARGELLONI, L.; CASTAGNARO, M.; ZAN, G. De. Feline mammary tumours in comparative oncology. **The Journal of dairy research**, v. 72, n. 98, p. 98–106, 2005. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16180727>.

ZAPPULLI, V.; RASOTTO, R.; CALIARI, D.; MAINENTI, M.; PEÑA, L.; GOLDSCHMIDT, M. H.; KIUPEL, M. Prognostic Evaluation of Feline Mammary Carcinomas: A Review of the Literature. **Veterinary pathology**, v. 52, n. April, p. 46–60, 2014. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24741029>.