

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). **Erro! Indicador não definido.**

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. **Erro! Indicador não definido.**

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. **Erro! Indicador não definido.**

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)... **Erro! Indicador não definido.**

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. **Erro! Indicador não definido.**

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. ...**Erro! Indicador não definido.**

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.**Erro! Indicador não definido.**

LISTA DE TABELAS

- Tabela 2. Grau histológico e contagem mitótica dos tumores de mama de gatas. Adaptado de Giménez *et al.* (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.**Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 2: Tabela do Teste Exato de Fisher da associação dos tipos histológicos com os graus histológicos dos tumores malignos de mama em gatas. ..**Erro! Indicador não definido.**
- 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.**Erro! Indicador não definido.**
- 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.**Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 1: Dados (idade, raça e estadiamento) das pacientes atendidas entre janeiro de 2017 e dezembro de 2018 no HCV/UFRGS**Erro! Indicador não definido.**
- 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.**Erro! Indicador não definido.**
- 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. **Erro! Indicador não definido.**

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. **Erro! Indicador não definido.**

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	Erro! Indicador não definido.
ARTIGO 1: “Características clínicas, ultrassonográficas e anatomopatológicas dos linfonodos de gatas (<i>Felis catus domesticus</i>) com carcinomas mamários”	Erro! Indicador não definido.
RESUMO.....	Erro! Indicador não definido.
ABSTRACT	Erro! Indicador não definido.
INTRODUÇÃO	Erro! Indicador não definido.
MATERIAIS E MÉTODOS.....	Erro! Indicador não definido.
Avaliações ultrassonográficas dos linfonodos	Erro! Indicador não definido.
Linfadenectomia axilar	Erro! Indicador não definido.
Avaliações Histopatológicas.....	Erro! Indicador não definido.
Análises estatísticas	Erro! Indicador não definido.
RESULTADOS	Erro! Indicador não definido.

Carcinomas mamários	Erro! Indicador não definido.
Invasão dos linfonodos axilares e inguinais	Erro! Indicador não definido.
Avaliação ultrassonográfica dos linfonodos	Erro! Indicador não definido.
DISCUSSÃO	Erro! Indicador não definido.
Limitações do estudo	Erro! Indicador não definido.
Conclusão	Erro! Indicador não definido.
REFERÊNCIAS	Erro! Indicador não definido.
MATERIAL SUPLEMENTAR	Erro! Indicador não definido.
Procedimentos Anestésicos e de Analgesia	Erro! Indicador não definido.
ARTIGO 2: “Acompanhamento clínico e complicações do tratamento cirúrgico e quimioterápico de gatas com tumores mamários”	Erro! Indicador não definido.
RESUMO	Erro! Indicador não definido.
ABSTRACT	Erro! Indicador não definido.
INTRODUÇÃO	Erro! Indicador não definido.
MATERIAIS E MÉTODOS	Erro! Indicador não definido.
RESULTADOS	Erro! Indicador não definido.
Complicações dos tratamentos	Erro! Indicador não definido.
DISCUSSÃO	Erro! Indicador não definido.
Limitações do estudo	Erro! Indicador não definido.
REFERÊNCIAS	Erro! Indicador não definido.
Dados complementares	Erro! Indicador não definido.
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA TESE	42

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 partições 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).

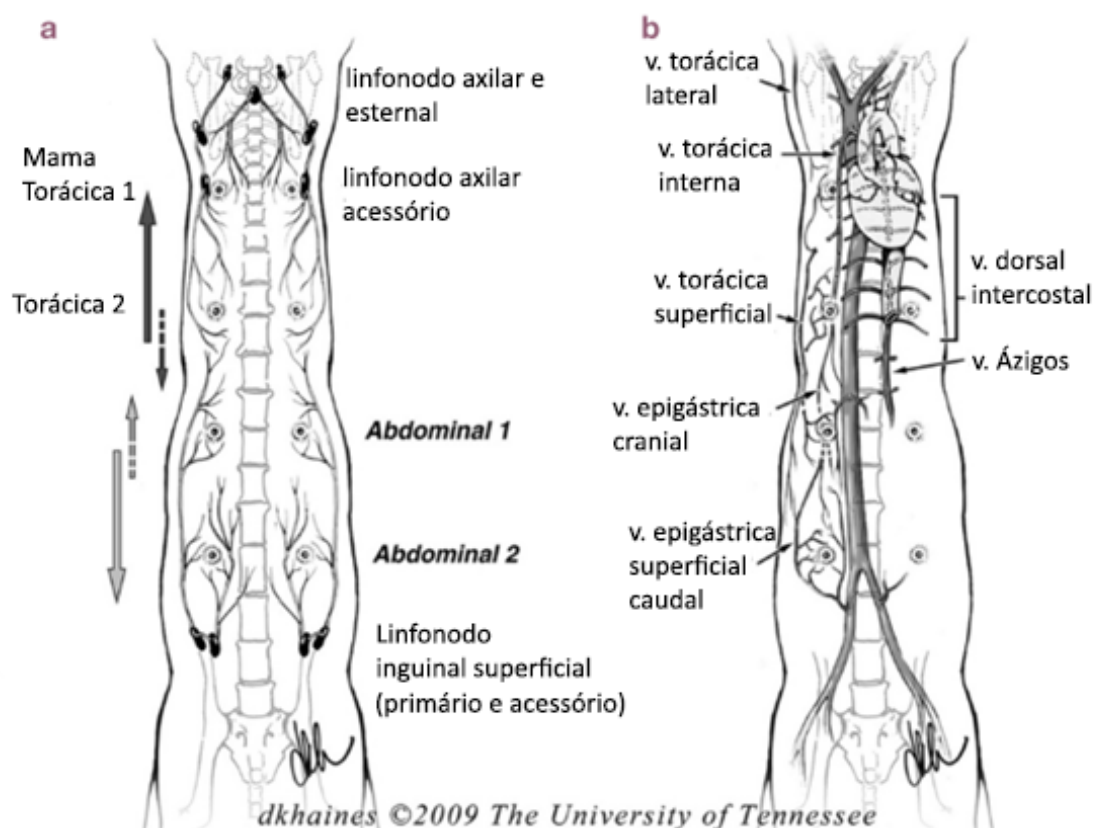


Figura 1. Associação dos quatro pares de glândulas mamárias da gata com os linfonodos (A) e com a drenagem linfática; (B) a drenagem venosa das glândulas mamárias da gata. Fonte: GIMÉNEZ et al. (2010), adaptado por VIDOR (2019).

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 luminiais 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 ciproeptadina, 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.

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 Felinos3o Encontro de Patologia Mamária**, 2016. .

CASTAGNARO, M.; CASALONE, C.; RU, G.; NERVI, G.; BOZZETA, E.; CARAMELLI, 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.; CARAMELLI, 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.; FRANZIA, 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 Brasileira de 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&http://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.; CHRISOONIDIS, 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>.