

Scientific Electronic Archives

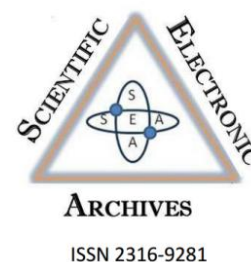
Issue ID: Sci. Elec. Arch. Vol. 10 (5)

October 2017

Article link

<http://www.seasinop.com.br/revista/index.php?journal=SEA&page=article&op=view&path%5B%5D=289&path%5B%5D=pdf>

Included in DOAJ, AGRIS, Latindex, Journal TOCs, CORE, Discoursio Open Science, Science Gate, GFAR, CIARDRING, Academic Journals Database and NTHRYS Technologies, Portal de Periódicos CAPES.



Neoplasias mamárias em cadelas – Revisão de literatura

Mammary neoplasms in dogs - Literature review

R. G. C. Xavier¹, M. O. Lima¹, D. Faria Junior¹⁺¹ Universidade Federal de Mato Grosso - Campus Sinop+ Author for correspondence: domigosfjr@uol.com.br

Resumo. Esta revisão de literatura tem como objetivo reunir informações sobre as neoplasias mamárias que ocorrem em cadelas abordando características das glândulas mamárias desde sua embriogênese até a ocorrência desta afecção e seu tratamento. As neoplasias mamárias em cadelas compartilham de várias características com as neoplasias mamárias em mulheres, sendo que o cão está se tornando um grande aliado no esclarecimento, tratamento e busca de novas terapias para doenças oncológicas. São o tipo de neoplasia mais comum na espécie e estão cada vez mais presentes na rotina das clínicas veterinárias devido à maior longevidade dos animais de companhia, sendo que todas as raças estão predispostas. Sendo assim é importante o conhecimento de diversos aspectos desta enfermidade para uma maior probabilidade de cura.

Palavras-chave: tumor, câncer, glândula mamária, cadela, quimioterapia.

Abstract. This literature review aims to gather information on breast tumors that occur in dogs addressing characteristics of the mammary glands from its embryogenesis until the occurrence of this disease and its treatment. The mammary tumors in female dogs share many characteristics with breast tumors in women, and the dog is becoming a major ally in the clarification, treatment and search for new therapies for oncological diseases. They are the most common type of cancer in the species and are increasingly present in the routine of veterinary clinics due to increased longevity of pets, and all breeds are predisposed. Thus, knowledge of several aspects of this disease for a higher probability of cure is important.

Keywords: tumor, cancer, mammary gland, bitch, chemotherapy.

Contextualização e análise

A ocorrência de afecções oncológicas em animais domésticos, especialmente em cães, tem aumentado consideravelmente devido à sua maior longevidade. Este fato é decorrente do uso de dietas balanceadas, vacinações, métodos avançados de diagnóstico e protocolos terapêuticos cada vez mais específicos e eficazes. O aumento da sobrevida é acompanhado de aspectos positivos, bem como negativos. Um exemplo negativo é o aumento de casos de neoplasias em cães, especialmente de mama (REIS *et al.*, 2010).

O câncer de mama é a neoplasia mais comum em cadelas. Em razão da elevada incidência dos tumores mamários em fêmeas da espécie canina, seu estudo vem crescendo em relação a outras afecções (DE NARDI *et al.*, 2008).

Nos últimos anos os estudos dos tumores de mama que afetam as fêmeas caninas e felinas têm ganhado importância, por um lado devido às semelhanças em alguns aspectos com os tumores da mama que acometem a mulher, sendo importantes aliados na compreensão dos mesmos, e por outro lado pela frequência com que surgem na clínica de animais de companhia (SILVA, 2006).

Todas as raças podem ser afetadas (MORRIS e DOBSON, 2007). Dentre as raças mais predispostas incluem-se Poodle, English Spaniel, Brittany Spaniel, English Setter, Fox Terrier, Boston Terrier e Cocker Spaniel (ROBBINS, 2007). Além dessas raças Hedlund (2005) relata grande frequência de tumores mamários em Airedale Terriers, Dachshunds, Grandes Pirineus, Samoiedas, Keeshonds e raças esportivas (Pointers, Retrievers, Setters). De Nardi *et al.* (2008)

cita também os Pastores Alemães, além dos animais SRD.

Recentemente, o cão tornou-se o foco de maior atenção como útil modelo animal de câncer idade ajustada, é comparável a incidência do câncer em humanos. Além disso, os cães compartilham um ambiente comum com os humanos e são expostos a muitos dos mesmos carcinógenos. Como no homem, muitos tumores caninos apresentam metástase amplamente. Pelo fato de que os tumores caninos progridem mais rapidamente do que os tumores humanos, os estudos podem ser completados dentro de um período razoável de tempo. Por outro lado, o período de tempo do desenvolvimento do tumor é suficientemente longo para permitir uma comparação significativa do tempo de resposta dos diferentes grupos de tratamento. Em virtude de os cães serem relativamente grandes, eles fornecem tecido tumoral abundante para propósitos de diagnóstico e experimentais. Em adição, muitos esquemas terapêuticos que são difíceis de testar em pequenos roedores podem facilmente ser examinados utilizando-se cães grandes. Os testes clínicos em cães são muito mais fáceis de investigar e muito mais baratos de realizar que os mesmos estudos em humanos. Muitos proprietários de cães são participantes entusiasmados dos testes clínicos que podem beneficiar seus animais de estimação (KUSEWITT e RUSH, 2009).

Para os clínicos veterinários, uma evolução muito positiva seria a utilização de um animal doméstico como um modelo do câncer, particularmente para o desenvolvimento de terapias (HEIDEMANN, 2014).

Com o aumento do tempo de vida dos animais de companhia as doenças de caráter etário estão ficando cada vez mais frequentes e adquirindo maior importância, doenças oncológicas são um exemplo. O tumor de mama é uma das patologias mais comumente encontradas em cadelas, servindo também como modelo para estudos e comparação com o câncer de mama em mulheres. Esse trabalho tem como objetivo reunir informações de diversos autores sobre vários aspectos desta patologia como: órgão afetado e suas características, prevenção, etiologia, sinais clínicos, diagnóstico, tratamentos e prognóstico.

As glândulas mamárias, uma das principais características dos mamíferos, estão presentes em ambos os sexos, mas atingem desenvolvimento integral somente na fêmea (ELLENPORT, 2008).

As glândulas mamárias têm origem no ectoderma embrionário (DAVIDSON e STABENFELDT, 2014). Embriologicamente, a glândula mamária surge da crista mamária, que é formada pelo ectoderma ventro-lateral (FOSTER, 2009). Estas cristas podem se estender do tórax à região inguinal (como ocorre em carnívoros e suínos) ou podem apresentar uma extensão limitada, sendo restrita à região axilar (como nos elefantes), ao tórax (como na mulher) ou à região

inguinal (como nos ruminantes e equinos) (DYCE, SACK e WENSING, 2010). Embora se conheça pouco sobre o desenvolvimento mamário fetal, não se acredita que ele seja direcionado por hormônios (DAVIDSON e STABENFELDT, 2014).

Os tetos são formados pela proliferação mesenquimal que eleva a epiderme em torno das aberturas glandulares (SINOWATZ, 2012). Um ou mais brotos epidérmicos crescem do botão mamário no interior do tecido conjuntivo do teto e se tornam canalizados por volta do período do nascimento (DYCE, SACK e WENSING, 2010). Esses brotos e ramos secundários alongam-se conforme o desenvolvimento embrionário. As papilas mamárias são inicialmente cordões sólidos de células epiteliais, mas, mais tarde, se tornam ductos lactíferos patentes abrindo-se para a superfície dos tetos em desenvolvimento (SINOWATZ, 2012).

O parênquima, ou células secretoras de leite, da glândula mamária se desenvolve via proliferação de células epiteliais que surgem dos cordões mamários primários. Finalmente as células epiteliais formam estruturas ocas e circulares denominados alvéolos, que são as unidades secretoras de leite fundamentais da glândula mamária. Concomitantemente a este desenvolvimento, uma grande área de epitélio, o mamilo, que é a conexão externa para o sistema interno de secreção de leite, se desenvolve na superfície (DAVIDSON e STABENFELDT, 2014).

Em cão, gato e suínos, os grupos de glândulas desenvolvem-se em posições previsíveis ao longo do caminho inteiro do sulco mamário de cada lado, resultando em várias papilas com aberturas em cada glândula (SINOWATZ, 2012).

O crescimento dos ductos e do tecido glandular continua após a puberdade e durante a primeira gestação, formando o aumento de tamanho que impulsiona o teto para longe da parede corpórea. O processo é controlado por interação complexa de vários hormônios da hipófise, dos ovários e de outras glândulas endócrinas (DYCE, SACK e WENSING, 2010).

Do ponto de vista histológico, nos mamíferos mais desenvolvidos a glândula mamária consiste em um tipo tubuloalveolar composto que se origina do ectoderma (PARK e LINDBERG, 2006).

O corpo da glândula é revestido por uma cápsula fibroelástica de tecido conjuntivo e a porção secretora é mantida coesa por um estroma de tecido conjuntivo frouxo (SAMUELSON, 2007).

Os alvéolos e túbulos secretores associados que constituem as unidades secretoras da glândula mamária consistem em células epiteliais cúbicas com altura variável de acordo com seu estado de atividade. Além de células secretoras, células mioepiteliais revestem as unidades secretoras (SAMUELSON, 2007).

Os lóbulos das glândulas mamárias se situam no tecido subcutâneo e consistem de glândulas tubuloacinares e ductos intralobulares. Os ductos interlobulares, com revestimento cubóide a

colunar biestratificado, drenam os lóbulos e levam aos ductos lactíferos e aos seios lactíferos, na base da teta (BACHA JÚNIOR e BACHA, 2003). Conforme os ductos lobulares unem-se aos ductos lobares, o revestimento torna-se um epitélio cúbico de camada dupla, que reveste o seio lactífero. Os ductos lobulares e lobares possuem uma musculatura lisa longitudinal (SAMUELSON, 2007).

O canal da teta é revestido por um epitélio escamoso estratificado que é contínuo com a pele. Os seios e canais da teta únicos atravessam as tetas de ruminantes, enquanto as tetas de carnívoros, equinos e suínos contêm seios e canais de tetas múltiplos, com cada um deles abrindo-se separadamente sobre a superfície (BACHA JÚNIOR e BACHA, 2003).

O epitélio de dupla camada dos seios da teta e lactífero transformam-se, no ducto papilar, em um epitélio escamoso estratificado e queratinizado. Como parte dessa mucosa, bandas de musculatura lisa circundam o ducto e ajudam a manter o leite até que seja expelido (SAMUELSON, 2007).

Quando uma glândula está ativa, o tecido secretor fica proeminente e reduz-se o tecido conjuntivo intralobular e interlobular. Quando uma glândula está inativa, somente o sistema ductal fica evidente. Espessamentos celulares na terminação dos ductos intralobulares representam resquícios ou precursores glandulares na glândula inativa, somente o sistema ductal fica evidente (BACHA JÚNIOR e BACHA, 2003). Quando ativa, a glândula mamária é uma grande glândula túbulo alveolar composta, que atua na secreção do leite, composto por uma mistura dos nutrientes adequado, necessários para a sustentação e proteção do neonato (SAMUELSON, 2007).

Deve ser ressaltado que as glândulas mamárias são totalmente desenvolvidas e funcionais apenas no auge da lactação, quando se apresentam grandes e com predominância de um tecido glandular amarelo sobre o pálido estroma fibroso. Quando a fêmea desmama seu filhote, iniciam-se as etapas de involução e o parênquima regride; o tecido conjuntivo agora forma a massa do órgão. Entretanto, a glândula nunca retorna totalmente ao tamanho que tinha antes da lactação e ela cresce um pouco mais a cada gestação (DYCE, SACK e WENSING, 2010).

As glândulas mamárias são em par e ocorrem na região peitoral, torácica ou inguinal, ou em todas as três. A gata, a cadela e a porca possuem diversos pares de glândulas, numa fileira que se estende do peito inferior até a virilha. No ruminante e na égua as glândulas dos dois lados estão parcialmente fundidas, na região púbica, para formar o úbere. A maioria dos animais domésticos possuem glândulas múltiplas, correspondendo ao número de suas crias (ELLENPORT, 2008).

As mamas normalmente são em números de 10 e estão dispostas em duas séries, estendendo-se da parte caudal da região peitoral até a região inguinal; são, portanto, designadas de

acordo com a localização, como torácicas (4), abdominais (4) e inguinais (2). As tetas (papilas da mama) são curtas e em seus ápices apresentam de 6 a 12 pequenos orifícios dos ductos excretores. Glândulas supranumerárias são encontradas nas regiões torácica e abdominal (ELLENPORT, 2008). Cerca de metade das cadelas não possui um dos pares da glândula abdominal cranial (FEITOSA, 2008).

De acordo com Robbins (2007), em razão da maior concentração de tecido mamário nas glândulas caudais, elas são mais susceptíveis a ocorrência de neoplasias e, de acordo com De Nardi *et al.* (2008), isso ocorre porque devido a maior quantidade de tecido mamário elas sofrem maior alteração proliferativa em resposta aos hormônios ovarianos.

Líquidos e solutos corporais estão continuamente sendo permutados entre o plasma sanguíneo e o líquido intersticial - a linfa (PARK e LINDBERG, 2006).

As artérias e veias epigástricas superficiais caudais suprem as glândulas caudais. A artéria epigástrica superficial caudal surge da artéria pudenda externa, próximo ao linfonodo inguinal superficial. Os ramos das artérias epigástricas superficiais craniais e caudais anastomosam. As mamas torácicas craniais são supridas pelos quartos, quintos e sextos vasos e nervos cutâneos ventrais e laterais (oriundos dos intercostais) e por ramos dos vasos torácicos laterais (oriundos da artéria axilar). As mamas torácicas caudais são supridas pelos sextos e sétimos nervos e vasos cutâneos e ramos dos vasos epigástricos superficiais craniais. Os vasos epigástricos superficiais craniais suprem as mamas abdominais craniais e a pele sobre o músculo reto abdominal (HEDLUND, 2005).

A principal via de retorno sanguíneo do úbere para o coração consiste nas veias que percorrem grande parte do mesmo curso das artérias já descritas. O sangue passa através das veias pudendas externas, das veias ilíacas externas e da veia cava caudal. As veias abdominais subcutâneas (veias epigástricas caudal e superficial cranial) proporcionam uma via de passagem do sangue do úbere para o coração por meio da veia cava cranial (PARK e LINDBERG, 2006).

O conhecimento sobre a drenagem linfática é particularmente importante para avaliar a possível disseminação de células neoplásicas e para definir a abordagem cirúrgica do paciente com câncer de mama (SILVA, 2006). Tipicamente, as glândulas 1 e 2 drenam aos linfonodos axilares, enquanto as glândulas 4 e 5 drenam aos linfonodos inguinais superficiais. A glândula 3 pode drenar aos linfonodos axilares ou aos inguinais superficiais (ROBBINS, 2007), há conexões linfáticas entre as glândulas e pela linha média (HEDLUND, 2005).

Embora o desenvolvimento da glândula mamária tenha início juntamente com o começo da puberdade, a glândula permanece relativamente

subdesenvolvida até a ocorrência da gestação (DAVIDSON e STABENFELDT, 2014).

Segundo Heidemann (2014) os sinais estimuladores ambientais para a divisão celular podem ser tão simples e inespecíficos quanto a disponibilidade de nutrientes, na medida em que as células só se dividem quando atingem aproximadamente o dobro do tamanho por meio do crescimento sintético. No entanto, dois estimuladores mais específicos do ciclo celular são primariamente implicados no câncer. O primeiro estimulador é a resposta aos fatores de crescimento solúveis encontrados na circulação e no líquido extracelular próximo às células. Os fatores de crescimento são proteínas secretadas por uma variedade de outros tipos celulares e são necessários para a divisão e sobrevivência de células normais não cancerosas. As células cancerosas, no entanto, podem dividir-se e sobreviver com pouco ou nenhum estímulo dos fatores de crescimento por causa da capacidade adquirida de sintetizá-los para si mesmas ou ativar elementos a jusante na via de sinalização. O segundo estimulador de importância geral no câncer é a adesão celular. As células normais devem estar ancoradas em algum substrato para responder a outros sinais para se dividirem. Mas células cancerosas podem sobreviver não aderidas, enquanto na circulação, para se alojarem em um tecido diferente daquele tumor original. Desta forma o câncer é capaz de se espalhar pelo organismo, um processo conhecido como metástase, que é basicamente a causa de morte na maioria dos casos da doença.

Os genes supressores de tumor normalmente codificam proteínas envolvidas na regulação da proliferação celular, controlando a morte de células e mantendo a integridade do genoma (LANA, 2007).

Um dos genes supressores do tumor mais amplamente estudado é o *p53*. A função exata desse gene e o seu produto ainda não são totalmente conhecidos, mas acredita-se muito que o *p53* seja decisivo na resposta celular à lesão do DNA, ocasionando interrupção no ciclo celular na fase G1 (para reparação do DNA ou apoptose) (LANA, 2007) e, em menor grau, entre a segunda fase de crescimento (G2) e a fase de mitose (M) desse ciclo (HONG e KHANNA, 2007). Segundo Heidemann (2014) estes mecanismos tendem a prevenir a mutação e outros tipos de instabilidade genética.

Entretanto, se ocorrer uma mutação nesses genes a célula perde a capacidade de detectar ou reparar o dano do DNA. Adicionalmente, porque células tumorais não sofrem interrupção do ciclo celular após danos ao DNA, elas progressivamente acumulam danos ao DNA potencialmente mutagênicos (KUSEWITT e RUSH, 2009).

Mutações no *p53* podem impedir o bloqueio celular apropriado de uma célula tumoral após o dano do DNA pela quimioterapia e podem permitir

que o tumor seja resistente ao dano induzido pela quimioterapia. O *p53* é o gene mais mutante nos casos de câncer humano e manifesta mutação em vários tumores de cães e gatos (p. ex., osteossarcomas em cães, linfoma em cães e gatos, sarcoma de tecido mole em gatos e carcinoma mamário canino) (HONG e KHANNA, 2007).

Os melhores resultados anticâncer obtidos da expressão de *p53* manipulada experimentalmente vieram de testes em que cromossomos artificiais inteiros com o gene *p53* e todos os seus elementos normais de controle foram introduzidos em um camundongo. Estes apresentaram resistência aumentada aos cânceres induzidos quimicamente sem nenhum efeito aparente de envelhecimento. A introdução de genes com todos os elementos de controle relevantes, no entanto, é antes de tudo uma grande barreira na prática terapêutica (HEIDEMANN, 2014).

Segundo De Nardi *et al.* (2008) além da presença de mutações no gene *p53* outros fatores que podem ter importância na progressão dos tumores mamários caninos devem ser avaliados.

A homeostase é mantida pela morte celular programada ou apoptose. Tal mecanismo elimina as células produzidas em excesso durante o desenvolvimento, bem como as células que não funcionam normalmente ou que estão danificadas (LANA, 2007).

A resistência a apoptose é claramente a principal contribuição para o câncer (inversamente, esta também desempenha um papel muito importante nas doenças neurodegenerativas e acidente vascular cerebral). Particularmente relevante para a prática clínica, a maioria das drogas contra o câncer e a radioterapia matam as células-alvo (e infelizmente várias células circundantes), estimulando a apoptose (HEIDEMANN, 2014).

Os telômeros que formam as extremidades dos cromossomos são encurtados a cada divisão celular porque a maquinaria de replicação do DNA é incapaz de duplicar as extremidades das fitas de DNA (KUSEWITT e RUSH, 2009). Nas células neoplásicas, no entanto, essa defesa celular é superada pela ativação de um gene codificador da enzima telomerase. Ausente nas células normais, a telomerase mostra-se ativa nas células cancerígenas, promovendo a reposição progressiva de segmentos teloméricos, em geral "aparados" durante cada mitose. Essa atividade telomérica possibilita a continuidade da replicação celular, e isso acaba intensificando o processo neoplásico (CHEVILLE, 2009). A reexpressão de telomerase parece ter um importante papel na imortalidade da célula (KUSEWITT e RUSH, 2009).

A morte por câncer é geralmente resultado da disseminação do mesmo a partir do tumor original, o tumor primário, para vários locais distantes. Este processo das células cancerosas que coloniza outros tecidos é chamado de metástase (HEIDEMANN, 2014). A presença de

metástase define inequivocadamente um tumor como maligno (WERNER, 2010). O câncer pode gerar metástases por semeadura das cavidades corporais e superfícies (disseminação transcelômica), por disseminação linfática ou hematogêna (KUSEWITT e RUSH, 2009).

A invasão de artérias não é comum em virtude da espessura e da musculatura das suas paredes (WERNER, 2010).

A medida que invadem o estroma do tecido conjuntivo, as células malignas ingressam nos vasos linfáticos, passando para os linfonodos regionais e daí para o ducto torácico. As células neoplásicas também promovem uma invasão direto nos capilares, adentrando na corrente sanguínea; além disso, podem até provocar erosão das paredes vasculares (CHEVILLE, 2009).

De acordo com Heidemann (2014) o modo como a metástase realmente leva à morte é um processo pouco compreendido, exceto que frequentemente ocorre uma debilitação geral e profunda do organismo, chamada caquexia. Outro mecanismo possivelmente adjacente à caquexia envolve reações inflamatórias generalizadas: a presença de células estranhas, selecionadas para o crescimento em uma localização anormal, mobiliza completamente os mecanismos de defesa do organismo e induz o autoataque, sendo esta uma resposta altamente inapropriada que tipicamente não ocorre em tumores primários. É por esta razão, em parte, que a remoção completa do tumor primário, antes de ocorrer metástase, frequentemente leva à recuperação total. Em outros casos, a morte por doença metastática, semelhante à por tumores primários, é resultante simplesmente do domínio de órgãos vitais pelas células cancerosas, levando à falência do órgão.

Para ocasionar uma lesão clinicamente detectável (1 a 2mm de diâmetro), o tumor deve induzir à formação de uma rede vascular a ao crescimento de novos vasos sanguíneos (LANA, 2007). Contudo, a formação de novos vasos pode não atingir a demanda em tumores que crescem muito rapidamente: como resultado, grandes áreas, inclusive da superfície da massa tumoral, podem sofrer necrose isquêmica (WERNER, 2010). Nesses focos de necrose, é comum a ocorrência de hemorragia; nesse caso, os cortes transversais desses tumores podem estar manchados com áreas de coloração vermelha e castanha. Depois de certo tempo, as áreas necróticas sofrem calcificação; com isso, costuma-se observar a presença de grânulos endurecidos e arenosos nos focos necróticos antigos de tumores (CHEVILLE, 2009).

De acordo com Heidemann (2014) os tumores, precisam de vasos sanguíneos para supri-los com oxigênio, nutrientes e para remover detritos. A maioria dos novos capilares é formada por angiogênese e tem sido dada muita atenção ao desenvolvimento de capilares tumorais porque este é um passo limitante no crescimento e progressão do tumor. Existem vários compostos

antiangiogênese que estão sendo testados. Um exemplo é o Bevacizumab, ele foi aprovado como uma terapia de primeira linha para o câncer de cólon metastático, embora esse mesmo fármaco tenha sido demonstrado como ineficaz para o câncer de mama.

As principais doenças que afetam diretamente a glândula mamárias são a mastite (prevalente no gado leiteiro e nas cadelas) e a neoplasia (prevalente em cadelas e gatas intactas) (DAVIDSON e STABENFELDT, 2014).

Há um grande interesse nas neoplasias mamárias de cães, tanto do ponto de vista prognóstico e tratamento, quanto do ponto de vista patogênico e como uma ferramenta para oncologia comparada (FOSTER, 2009). De todos os animais domésticos, a cadela é o que apresenta maior incidência de tumores (FEITOSA, 2008). No estudo de Trapp *et al.* (2010) a neoplasia foi a terceira causa mais frequente de óbito em cães, sendo que a eutanásia foi aplicada na aos animais. Neoplasia mamária foi o principal distúrbio neoplásico que culminou com a morte de 40,9% dos cães.

Nos animais domésticos, os cães são os mais susceptíveis à ocorrência de tumores mamários. A exposição da mama aos hormônios ovarianos estrógeno e progesterona aumenta muito a chance de neoplasia (DAVIDSON e STABENFELDT, 2014). Segundo De Nardi *et al.* (2008) o hormônio do crescimento também influencia a carcinogênese.

A administração de alguns progestágenos, incluindo Acetado de Medroxiprogesterona, Acetato de Megestrol e Acetado de Cloromadinona, pode aumentar o risco de desenvolvimento de tumores mamários benignos, mas não malignos, em cães (MORRIS e DOBSON, 2007).

A hipótese da etiologia hormonal no desenvolvimento do tumor de mama em cadelas tem sido de grande aceitação junto aos investigadores e clínicos. Existem diferenças significativas quanto ao índice de risco em cadelas castradas e não castradas, dependendo ainda da fase em que a intervenção cirúrgica é efetuada (DE NARDI *et al.*, 2008). O risco relativo de desenvolvimento de tumor mamário é relacionado ao número de ciclos estrais de uma cadela (MORRIS e DOBSON, 2007).

A OSH é um procedimento cirúrgico preventivo que reduz drasticamente o risco de tumores mamários em cães e gatos (BERG, 2007). Em comparação com uma cadela não castrada, o risco de desenvolvimento de tumor de glândula mamária em uma cadela submetida à OSH antes do primeiro cio é 0,05%. Esse risco aumenta para 8% quando o procedimento cirúrgico é realizado após o primeiro cio, e para 26% quando feito após o segundo cio. Caso a OSH seja realizada após o terceiro cio, não há proteção contra tumores mamários malignos (ROBBINS, 2007), embora o risco de tumores benignos pareça reduzir com a OSH (DE NARDI *et al.*, 2008).

É importante que os veterinários apontem os benefícios da OSH antes da puberdade devido à incidência da neoplasia mamária, bem como os benefícios usuais do controle da fertilidade e do comportamento (DAVIDSON e STABENFELDT, 2014). Na prática, observou-se que certos tumores se desenvolvem de forma acelerada durante e após as fases de estro e metaestro. Nos tumores císticos, a progesterona estimula a multiplicação e a secreção celular por parte das células neoplásicas. No entanto, distúrbios endócrinos como irregularidade no ciclo estral, cistos foliculares ovarianos, corpo lúteo persistente, hiperplasia endometrial e pseudociese geralmente não aumentam o risco de desenvolvimento das neoplasias em cadelas (DE NARDI *et al.*, 2008).

Em muitos casos, a condição está presente durante vários anos como um nódulo pequeno que tende a passar despercebido tanto pelo proprietário como pelo veterinário, até que, de repente, aumenta rapidamente de tamanho. Esse aumento está, geralmente, associado ao estímulo do estro, e o rápido crescimento neoplásico coincide, muitas vezes, com o desenvolvimento de lesões metastáticas que se espalham, por via linfática, aos nódulos linfáticos locais ou pelo sistema cardiovascular para fígado e pulmões (FEITOSA, 2008). Ainda, fatores nutricionais podem influenciar o desenvolvimento do tumor mamário (DE NARDI *et al.*, 2008).

Para a classificação da neoplasia (Tabela 1), o primeiro passo é o reconhecimento da origem embriológica das células neoplásicas; a seguir, o reconhecimento do tecido de origem e suas características histológicas ou citológicas, que a definem como maligna ou benigna. Por fim, de posse dessas informações, atribui-se um nome à neoplasia (WERNER, 2010).

A classificação histológica dos tumores mamários, em cadelas, representa um campo de controvérsia em razão de sua complexidade histogenética. Esses tumores podem ser originar de células epiteliais dos ductos ou alvéolos, de células mioepiteliais adjacentes ao epitélio dos ductos ou alvéolos ou de tecido conjuntivo intersticial. Os tumores mistos originam-se de pelo menos dois tipos celulares, geralmente células epiteliais e mioepiteliais, exibindo grande variedade histológica (DE NARDI *et al.*, 2008).

As neoplasias mamárias constituem um grupo diverso, composto principalmente pelos tumores epiteliais (e mioepiteliais). Os tumores do estroma, como o fibrossarcoma e osteossarcoma são menos comuns, mas são particularmente agressivos e metastáticos (FOSTER, 2009). Tumores com muito tecido conjuntivo fibroso, como certos tumores mamários, podem ser extremamente firmes à palpação e às vezes, são referidos como cirrosos (WERNER, 2010).

Os tumores benignos apresentam-se circunscritos, não aderidos aos tecidos adjacentes e são de evolução lenta (DE NARDI *et al.*, 2008), esses tumores são geralmente curáveis e raramente responsáveis pela morte do hospedeiro (KUSEWITT e RUSH, 2009). Em contraste, as neoplasias malignas exibem caráter invasivo e ainda sofrem metástases a novas regiões do corpo (CHEVILLE, 2009) de evolução rápida, associado a um rápido envolvimento dos linfonodos regionais e pulmões (DE NARDI *et al.*, 2008) e, por último, matam o hospedeiro (KUSEWITT e RUSH, 2009). A comprovação da malignidade é feita avaliando-se seu grau de diferenciação, a presença de anaplasia, a invasão de tecidos vizinhos e, principalmente, a invasão de vasos sanguíneos e linfáticos. Esta última é um sinal seguro de sua capacidade de produzir metástases (WERNER, 2010).

Tabela1. Classificação dos tumores mamários em cadelas segundo a OMS.

NEOPLASIAS MALIGNAS	
Carcinoma <i>in situ</i>	
Carcinoma complexo	
Carcinoma simples	Carcinoma túbulo-papilífero Carcinoma sólido Carcinoma anaplásico
Tipos especiais de carcinomas	Carcinoma de células fusiformes Carcinoma de células escamosas Carcinoma mucinosos
Carcinoma rico em lipídios	
Sarcoma	Fibrossarcoma Osteossarcoma Outros sarcomas
Carcinossarcoma	
Carcinoma ou sarcoma em tumores benignos	
NEOPLASIAS BENIGNAS	
Adenoma	Adenoma simples Adenoma complexo Adenoma basalóide
Fibroadenoma	Fibroadenoma com baixa celularidade Fibroadenoma com alta celularidade
Tumor misto benigno	
Papiloma ductal	

TUMORES SEM CLASSIFICAÇÃO

Hiperplasias mamárias e displasias

Hiperplasia ductal
 Hiperplasia lobular (Hiperplasia epitelial ou Adenose)
 Cistos
 Ectasia ductal
 Fibrose focal
 Ginecomastia

Fonte: Adaptado De Nardi *et al.* – Oncologia em Cães e Gatos, 2008.

Cadelas jovens são mais susceptíveis aos tumores benignos que as mais velhas (ROBBINS, 2007).

Os tumores benignos são classificados como adenoma simples, adenomas complexos (tumores benignos mistos) ou tumores mesenquimais benignos. O termo fibroadenoma é também usado para tumores benignos mistos, os quais são o tipo mais comum de tumor benigno em cães e gatos (MORRIS e DOBSON, 2007).

Com frequência, os tumores benignos possuem uma cápsula fibrosa em sua periferia (CHEVILLE, 2009), em geral, os tumores epiteliais encapsulados são considerados com melhor prognóstico do que aqueles tumores não encapsulados (KUSEWITT e RUSH, 2009).

Adenomas simples podem ser classificados como lobular caso sejam derivados de epitélio alveolar ou como papilar caso sejam derivados de epitélio ductal. Se os ductos parecem dilatados ou císticos, eles podem ser classificados como cistoadenomas (MORRIS e DOBSON, 2007).

Em cadelas, os tumores mamários comuns podem parecer benignos de modo geral, mas podem conter pequenos focos de células atípicas, o que dificulta a interpretação patológica. O clínico deve conhecer essas zonas de risco e deixar claro para o proprietário quanto a necessidade de monitoração estrita do local da remoção cirúrgica do tumor e dos linfonodos regionais por um ano ou mais (CHEVILLE, 2009).

Adenocarcinoma tanto pode ser a neoplasia maligna que se origina no parênquima de uma glândula quanto a neoplasia maligna que se originou de um epitélio qualquer, mas histologicamente exibe padrão glandular (WERNER, 2010).

O carcinoma é o tipo histológico mais observado (DE NARDI, 2015), como o carcinoma sólido (lençóis de células densas), adenocarcinoma tubular (derivado de alvéolos), adenocarcinoma papilar (derivado do epitélio ductal e ocorrendo como ramificações papilares ou císticas) e carcinoma anaplásico (muito pleomórficos e com ausência de padrão definido) (ROBBINS, 2007; MORRIS e DOBSON, 2007). Em um estudo retrospectivo realizado por Biondi *et al.* (2014) o tumor encontrado mais frequentemente foi o carcinoma tubular (38,2% dos tumores malignos).

O adenocarcinoma mamário bem diferenciado tem a formação de ácinos onde as células ficam estritamente unidas por junções intercelulares relativamente normais e possuem

grânulos secretórios contendo proteínas semelhantes às secreções mamárias normais. Em contraste, as células do adenocarcinoma mamário anaplásico demonstram uma grande variação em termos de tamanho e formato, possuem núcleos pleomórficos e organelas citoplasmáticas e ainda apresentam uma tendência muito menor à formação de estruturas semelhante aos ácinos das glândulas mamárias normais (CHEVILLE, 2009). Os carcinomas papilares ou tubulares apresentam melhor prognóstico que os carcinomas sólidos ou anaplásicos (HEDLUND, 2005).

Os sarcomas representam cerca de 5% dos tumores de glândula mamária (10% de malignidade). Os sarcomas relatados incluem osteossarcoma, fibrossarcoma e osteocondrossarcoma. A glândula mamária é um local comum de osteossarcoma extraesquelético (ROBBINS, 2007). Os sarcomas possuem uma incidência mais alta de metástase que os carcinomas (HEDLUND, 2005).

Tumores mamários malignos se disseminam pelos vasos linfáticos e sanguíneos para os linfonodos regionais e os pulmões. Outros locais metastáticos menos comuns incluem glândulas adrenais, rins, coração, fígado, ossos, cérebro e pele (HEDLUND, 2005).

Em um grupo de 56 carcinomas mamários caninos, verificou-se a presença de focos metastáticos em linfonodos (86%), pulmões (72%), bem como adrenais, rins, fígado e ossos (10 a 12% cada um). Em cadelas, os adenocarcinomas das glândulas mamárias caudais tendem a ser encontrados nos linfonodos inguinais; os tumores de glândulas mamárias craniais sofrem metástases para os linfonodos axilares (CHEVILLE, 2009).

Os carcinomas inflamatórios são carcinomas fracamente diferenciados, com infiltrados celulares mono ou polimorfonucleares extensos (HEDLUND, 2005). Carcinoma mamário inflamatório é uma forma rara de tumor maligno de glândula mamária. Essas neoplasias caracterizam-se por crescimento rápido, edema, eritema, consistência firme e hipertermia do tecido mamário. Os tumores mamários inflamatórios devem ser diferenciados de distúrbios inflamatórios e infecciosos da glândula mamária (ROBBINS, 2007), costumam ser firmes e provocar turgidez difusa, enquanto a mastite tende a ser mais localizada e usualmente ocorre após o estro, a gestação ou a pseudogestação (DE NARDI *et al.*, 2008).

Acredita-se que os tumores mistos se originem de uma célula única pluripotente ou

totipotente capaz de se diferenciar em uma variedade de tipos celulares maduros (KUSEWITT e RUSH, 2009). O melhor exemplo em medicina veterinária é o tumor misto mamário de cadelas e gatas (WERNER, 2010), nesse tipo de tumor, formam-se ilhas de células epiteliais que se comportam como carcinoma e apresentam natureza mista com áreas de estroma mixomatoso, cartilagem e osso, típicas de um sarcoma (CHEVILLE, 2009).

Esses tumores costumam ser benignos, mas, quando malignos, os sinais de malignidade são encontrados apenas no componente epitelial. Existe uma tendência crescente de denominar esses tumores adenomas ou adenocarcinomas pleomórficos. A principal característica dos tumores mistos é que suas células apresentam apenas uma camada germinal, no caso células epiteliais do ectoderma (WERNER, 2010). Respondem por, aproximadamente, 4% dos tumores de glândula mamária e se comportam de modo semelhante aos carcinomas (ROBBINS, 2007).

O tumor misto maligno da glândula mamária de cadelas claramente contém componentes de tecido glandular e conjuntivo, e a metástase desse tipo de tumor pode ser segregada no linfonodo de drenagem em componentes epiteliais, císticos e cartilaginosos maciços (CHEVILLE, 2009).

Síndromes paraneoplásicas

Alguns cães com tumores mamários estágio IV podem ter diáteses hemorrágicas ou coagulação intravascular disseminada, mas esses são problemas clínicos incomuns. Maior proporção de cães pode apresentar anormalidades hemostáticas subclínicas (MORRIS e DOBSON, 2007).

Caquexia é o estado grave de desnutrição em decorrência da falta de alimento ou de má alimentação crônica, independentemente da causa. Pacientes com neoplasias malignas sofrem perda progressiva de peso, com perda progressiva de tecido adiposo e de massa muscular, acompanhada de fraqueza, anorexia e anemia. Essa síndrome é denominada caquexia da neoplasia e suas causas são complexas. Pensava-se que, assim como as outras formas de caquexia, decorresse de diminuição de disponibilidade de nutrientes, neste caso devido à demanda energética do tumor. Todavia, provou-se que resulta, principalmente, da liberação de fatores humorais, como as citocinas, produzidos tanto pelas células neoplásicas quanto pelo paciente em resposta à presença do tumor. Outras características diferenciam a caquexia da neoplasia das demais formas de caquexia. Na caquexia da neoplasia, a exigência calórica e a taxa metabólica continuam altas, ao passo que, na caquexia da falta de alimentos (fome), a exigência calórica e a taxa metabólica diminuem significativamente. Além disso, na caquexia da fome, a musculatura é relativamente preservada, enquanto na caquexia da neoplasia há perda de massa muscular (WERNER, 2010).

Neoplasias de glândula mamária, testículo e próstata, em particular, são frequentemente encontradas e podem representar um desafio ao diagnóstico e tratamento (ROBBINS, 2007). Os diagnósticos diferenciais para tumor de mama são

hipertrofia mamária, mastite, granulomas, tumores cutâneos ou corpos estranhos (HEDLUND, 2005). De Nardi *et al.* (2008) também cita como diagnósticos diferenciais mastocitomas e lipomas.

Embora seja situação clínica frequente, ainda há necessidade de avanços na aplicação de métodos diagnósticos, terapêuticos e prognóstico destas enfermidades em animais, a espelho do que ocorre em humanos. Neste contexto, deve-se explorar a potencial contribuição dos métodos presentes na rotina da medicina veterinária, bem como aqueles considerados como técnicas avançadas (REIS *et al.*, 2010).

Semiologia

A primeira etapa da avaliação de um animal de estimação é a anamnese e o exame físico geral (HAHN, 2007).

Tradicionalmente, o câncer era (e frequentemente ainda é) detectado inicialmente em humanos e animais domésticos por clínicos que percebiam uma massa incomum de células tumorais (HEIDEMANN, 2014). Muitos tumores mamários são descobertos durante exames físicos rotineiros. Os animais podem ser apresentados devido a um nódulo e/ou secreção anormal das mamas (HEDLUND, 2005).

Ocorre uma grande variação de tamanho; alguns tumores têm mm de diâmetro, enquanto outros são extremamente desenvolvidos. Normalmente existe o acometimento de mais de uma mama e as duas cadeias mamárias também podem estar envolvidas (DE NARDI *et al.*, 2008).

Causas de aumento anormal de tamanho incluem infecção (mamite), abscessos e neoplasia. Qualquer aumento de volume é melhor avaliado com a realização simultânea da palpação, já que se pode diferenciar um processo inflamatório e/ou infeccioso de um outro neoplásico. A palpação é melhor realizada em cadelas e gatas colocando o animal em decúbito lateral, devendo iniciar-se das glândulas "aparentemente" sadias para as "visivelmente" alteradas. Todos os pares de glândulas devem ser palpados (FEITOSA, 2008).

Os dois pares caudais de glândulas mamárias são frequentemente mais afetados em cães (MORRIS e DOBSON, 2007). Pode-se encontrar muitas massas em uma ou ambas as cadeias mamárias. A maior parte das massas é facilmente móvel, mas fica ocasionalmente fixa na musculatura ou na fáscia subjacentes. As massas podem ser sésseis ou pedunculadas, sólidas ou císticas e ulceradas ou cobertas com pele e pelos (HEDLUND, 2005).

O exame físico inclui avaliação de todas as glândulas mamárias, palpação dos linfonodos inguinais e axilares, auscultação pulmonar e

pesquisa de claudicação (ROBBINS, 2007). Ocasionalmente, um animal com doença avançada é apresentado por causa de dispnéia ou claudicação secundárias a metástases pulmonares ou ósseas, respectivamente (HEDLUND, 2005).

Os processos inflamatórios da glândula mamária são mais dolorosos ao manuseio que as neoplasias (FEITOSA, 2008). Segundo Hedlund (2005) deve-se suspeitar de um carcinoma inflamatório ou mastite se as glândulas ficarem difusamente inchadas, com uma demarcação ruim entre os tecidos normais e anormais. Carcinomas inflamatórios ulceram frequentemente.

Quando tumores estão ulcerados, pode ocorrer contaminação bacteriana secundária evoluindo para áreas de necrose (DE NARDI *et al.*, 2008).

Nas neoplasias subcutâneas e mamárias, a invasibilidade das células malignas é responsável por um importante sinal clínico característico das neoplasias malignas e que deve ser avaliado sempre que se palpa nódulos suspeitos: sua relativa imobilidade em relação à pele e à fáscia subcutânea ou muscular (WERNER, 2010). Quando estão aderidos, geralmente existe envolvimento cutâneo e muscular (DE NARDI *et al.*, 2008).

Tumores de origem diversa daquele do tecido mamário podem aparecer com frequência na região das glândulas mamárias, sendo este fato de grande importância, pois diferentes tratamentos podem ser indicados para tumores como linfossarcomas, lipomas, mastocitomas, etc. Nestes casos, a CAAF pode ser indicada como meio diagnóstico diferencial, implicando um procedimento rápido, barato e seguro (ZUCCARI, SANTANA e ROCHA, 2001).

Zuccari, Santana e Rocha (2001) realizaram uma pesquisa onde trinta e cinco cadelas portadoras de tumores mamários foram selecionadas. Elas tiveram seus tumores submetidos a exérese cirúrgica, amostras foram coletadas e encaminhadas aos laboratórios de patologia clínica e de histopatologia (fragmento tumoral). O resultado foi que 63% dos tumores estudados apresentaram diagnósticos citopatológicos concordantes com a histopatologia. A análise estatística demonstrou que a CAAF é um procedimento pouco sensível, pois a sensibilidade, para que um teste seja conclusivo, deve ser acima de 90%. Isto revela que a CAAF não deve ser utilizada isoladamente, mas sim como um método auxiliar, de utilização simples e imediata, proporcionando ao clínico uma conduta rápida e objetiva com relação ao prognóstico e tratamento de seu paciente. Por outro lado, a especificidade obtida foi de 83% e é próxima da considerada adequada.

Embora, num grande número de casos, o exame citológico de material obtido por aspiração ou impressão da neoplasia seja suficiente, a única forma realmente confiável de se obter o diagnóstico definitivo é com o exame histopatológico do tumor

(WERNER, 2010). É preciso que se faça biópsia incisional ou excisional (HAHN, 2007).

As biópsias excisionais (nas quais os tumores são extirpados com margem completa de tecido adjacente normal) são, às vezes, preferíveis às biópsias com agulha ou incisionais (nas quais um pequeno núcleo ou “cunha” do tecido é obtido de um tumor maior), porque a biópsia excisional propicia o diagnóstico e o tratamento em um único procedimento (BERG, 2007).

O exame histopatológico é o método de eleição para identificar as características de uma neoplasia. Verificar o grau do tumor, a presença de necrose, invasão linfática e vascular são de extrema importância para a avaliação do comportamento biológico do tumor, bem como para programar a conduta terapêutica (DE NARDI *et al.*, 2008).

Em termos de prognóstico, é importante saber se um tumor é benigno ou maligno. As características celulares de malignidade consideradas no exame histopatológico são semelhantes às utilizadas no exame citológico; contudo, a histopatologia permite o exame da arquitetura e dos padrões de crescimento da neoplasia (invasividade) (HAHN, 2007). As células são avaliadas para características de malignidade, incluindo morfologia anormal, evidência de invasão e/ou metástase, alto índice mitótico, presença de mitoses anormais, alta proporção núcleo/citoplasma e ausência de encapsulamento. Avalia-se o grau de diferenciação (KUSEWITT e RUSH, 2009). A associação entre dados clínicos e o diagnóstico patológico obtido a partir da biópsia tecidual induz a uma estimativa da probabilidade de recidiva nos locais cirúrgicos e de metástase no linfonodo regional ou em outros órgãos (CHEVILLE, 2009).

O plano diagnóstico deve incluir exames radiográficos da região torácica para verificar se há metástase pulmonar (FEITOSA, 2008), vistas tanto laterais quanto ventrodorsal (HEDLUND, 2005).

De acordo com Kealy e McAllister (2005), no exame radiográfico opacidades nodulares múltiplas nitidamente definidas são as manifestações mais comuns de doença metastática pulmonar. As opacidades nodulares podem ocorrer devido a muitas causas, incluindo pequenas áreas de fibrose, neoplasia, granulomas, abscessos ou com parasitas. As metástases a partir de adenocarcinoma de glândula mamária exibem nódulos pequenos, múltiplos, nitidamente definidos e amplamente distribuídos. Os sinais de doença pulmonar metastática são principalmente aqueles com um padrão intersticial. A condição que exibem um padrão intersticial incluem edema pulmonar, hemorragia, neoplasia, pneumonia, granulomas, infestações parasitárias e fibrose pulmonar. O padrão intersticial resultante de alterações por doença deve ser diferenciado daquelas resultantes do envelhecimento. O histórico do caso é valioso ao se fazer a distinção.

Pode haver metástase pulmonar em 50% dos pacientes com tumores mamários malignos.

Quando presente, a metástase pulmonar pode se manifestar como nódulos bem definidos (64%), nódulos intersticiais pouco diferenciados (18%) ou efusão pleural sem evidência de lesão pulmonar (18%) (ROBBINS, 2007).

Achados radiográficos negativos não excluem a possibilidade de que metástases pulmonares estejam presentes. Doença metastática que se estende por uma vasta área pode estar presente, embora radiografias torácicas pareçam normais. Isso ocorre porque as lesões são menores do que o tamanho sobre o qual elas lançam uma sombra visível; provavelmente, elas possuem um diâmetro menor que 5mm. As radiografias devem ser feitas tanto em recumbência lateral direita como esquerda, se há suspeita de metástases (KEALY e McALLISTER, 2005).

Pesquisa realizada por Pinto *et al.* (2007) concluiu que o exame tomográfico é um complemento do exame radiográfico na avaliação dos campos pulmonares e pesquisa de metástases em cadelas com neoplasias mamárias malignas. O exame tomográfico mostrou-se superior ao exame radiográfico em revelar detalhes de campos pulmonares; porém, pequenos nódulos pulmonares não puderam ser interpretados como específicos de doença metastática.

Os resultados do arquivo de dados mínimo (contagem sanguínea completa, perfil bioquímico, urinálise) são inespecíficos no caso de neoplasias mamárias, mas são importantes na definição dos problemas geriátricos ou síndromes paraneoplásicas intercorrentes. A citologia por aspiração ou descamativa ajuda a distinguir massas inflamatórias, benignas e malignas. A detecção de células neoplásicas e aspirados linfonodais ajuda a classificar a doença. Caso se encontre presente fluido pleural, este deve ser avaliado

citologicamente. Varreduras ósseas ajudam a confirmar metástases ósseas. O diagnóstico definitivo depende da histopatologia tecidual. Cada massa deve ser avaliada histologicamente, pois podem ocorrer tipos tumorais diferentes em cada indivíduo. Uma análise imuno-histoquímica de amostras histológicas pode fornecer informações prognósticas úteis (HEDLUND, 2005).

Para determinação do estágio clínico são necessários radiografias torácicas, hemograma, painel bioquímico e ultrassonografia abdominal (SILVA, 2006). Segundo Robbins (2007) a urinálise também deve ser feita. O estadiamento do tumor fornece uma indicação da extensão do crescimento do tumor e da disseminação. Em geral, o estadiamento guia o clínico para desenvolvimento do plano terapêutico e oferece uma estimativa do prognóstico do paciente. Um dos esquemas mais amplamente utilizados é o sistema TMN (KUSEWITT e RUSH, 2009), determinado com base no tamanho do tumor, na condição dos linfonodos regionais e na presença ou ausência de metástase distante (ROBBINS, 2007).

Globalmente, o estadiamento TMN (Tabela 2) fornece mensuração-padrão pela qual podem ser comparados o curso natural da doença e o impacto das modalidades no tratamento (KUSEWITT e RUSH, 2009). A graduação e o tipo de tumor podem influenciar na largura da margem. Em geral, tumores de alto grau anaplásicos são localmente mais invasivos que os tumores bem diferenciados e necessitam de extirpação mais ampla (BERG, 2007). A invasibilidade é a razão da necessidade de se remover uma ampla margem de tecido sadio em torno do tecido maligno durante a cirurgia (WERNER, 2010).

Tabela 2. Estadiamento clínico dos tumores mamários em cadelas

Estádios		Apresentação tumoral
I	T ¹ , N ⁰ , M ⁰	T ¹ : tumor < 3cm de diâmetro N ⁰ : sem envolvimento neoplásico M ⁰ : ausência de metástases a distância
II	T ² , N ⁰ , M ⁰	T ² : tumor entre 3 e 5cm de diâmetro N ⁰ : sem envolvimento neoplásico M ⁰ : ausência de metástases a distância
III	T ³ , N ⁰ , M ⁰	T ³ : tumor > 5cm de diâmetro N ⁰ : sem envolvimento neoplásico M ⁰ : ausência de metástases a distância
IV	Qualquer T, N ¹ , M ⁰	N ¹ : linfonodo regional com envolvimento neoplásico M ⁰ : ausência de metástases a distância
V	Qualquer T, Qualquer N, M ¹	M ¹ : presença de metástases a distância

Fonte: Adaptado De Nardi *et al.* – Oncologia em Cães e Gatos, 2008.

Os tratamentos de câncer atualmente disponíveis podem ser divididos em diferentes categorias, de acordo com seus objetivos e modos de ação. Frequentemente são utilizados como

tratamento único ou combinados. As três principais categorias de tratamentos são a cirurgia, a radioterapia, que são tratamentos localizados, e a quimioterapia, uma modalidade sistêmica (RANGEL, 2008).

A cirurgia é o método mais antigo de tratamento de neoplasia (BERG, 2007).

A remoção cirúrgica completa de neoplasias localizadas, sem envolvimento metastático, ainda é o procedimento terapêutico que confere maior probabilidade de cura dos tumores mamários, desde que os princípios de cirurgia oncológica sejam rigorosamente respeitados (DE NARDI *et al.*, 2008). A excisão cirúrgica permite diagnóstico histológico e pode ser curativa, melhorar a qualidade de vida ou modificar a progressão da doença. A escolha de uma técnica cirúrgica para remover o tumor e uma quantidade variável de tecido mamário depende do tamanho, localização, consistência tumorais, estado do paciente e preferência do cirurgião. A sobrevivência não é afetada pela técnica, a menos que se realize uma ressecção incompleta (HEDLUND, 2005).

Na ressecção cirúrgica de tumores, a primeira e mais importante consideração é que a possibilidade de controlar um tumor localizado é maior na primeira tentativa de extirpação. Como admite-se que a remoção incompleta resulte na contaminação de todo o campo operatório com células tumorais, as extirpações subsequentes devem ser progressivamente maiores e mais profundas para restringir a doença localmente. A presença de tecido cicatricial resultante da primeira cirurgia pode destruir os planos teciduais normais e tornar mais difíceis as cirurgias subsequentes. Por essas razões, a probabilidade de controle é menor após a extirpação de tumores recidivantes que após as tentativas iniciais de excisão (BERG, 2007).

Segundo Hedlund (2005) se um animal apresentar várias massas em glândulas de ambas as cadeias, poderá ser escolhida uma combinação de técnicas diferentes. Todos os tumores devem ser excisados, pois cada massa pode ser um tipo tumoral diferente. Se uma excisão completa não for possível com uma única cirurgia, deve-se adiar um segundo procedimento em 3 ou 4 semanas para permitir a cicatrização e o relaxamento da pele estirada.

A largura das margens de uma extirpação ampla comumente preconizada é de 1cm, para sarcomas e carcinomas (BERG, 2007). Porém De Nardi *et al.* (2008) indica 2 a 3cm de margem de segurança para a prevenção de recorrência local, mesmo que dificulte a sutura da ferida por deiscência decorrente de isquemia por tensão exagerada, caso ocorra poderá optar por cicatrização secundária ou empregar técnicas reconstrutivas.

O exame microscópico das margens de corte dos tecidos determina se o tumor foi extirpado completamente. A presença de células neoplásicas na margem cirúrgica pode influenciar a decisão

sobre a necessidade de nova cirurgia ou de tratamento adjuvante como radioterapia ou quimioterapia (HAHN, 2007).

Pode-se excisar uma glândula (mastectomia simples), várias glândulas (mastectomia regional), uma cadeia inteira (mastectomia unilateral completa), remoção simultânea de ambas as cadeias mamárias (mastectomia bilateral completa) (LIMA *et al.*, 2009). A noduloectomia não é indicada nos casos de tumor maligno (SILVA, 2006).

Noduloectomia é a remoção de uma massa ou parte das mamas; mastectomia simples é a excisão de uma glândula inteira e mastectomia regional é a excisão da glândula envolvida e das glândulas adjacentes. Mastectomia unilateral é a remoção de todas as glândulas mamárias, do tecido subcutâneo e dos vasos linfáticos associados em um lado da linha média, enquanto mastectomia bilateral é a remoção simultânea de ambas as cadeias mamárias (HEDLUND, 2005).

Em geral, a noduloectomia deve ser considerada como procedimento de biópsia ou reservada para lesões muito pequenas e não fixas, menos que 0,5cm de diâmetro (MORRIS e DOBSON, 2007). Faz-se a incisão da pele e a dissecação romba do tumor, juntamente com uma pequena borda de tecido normal (ROBBINS, 2007).

A mastectomia simples é suficiente para tumores fixos ou não-fixos posicionados centralmente dentro da glândula (MORRIS e DOBSON, 2007). Faz-se uma incisão elíptica ao redor da glândula, com bordas de 2cm distantes do tumor, removem-se pele, tecido subcutâneo e camada superficial da fáscia da parede abdominal, quando acometidos (ROBBINS, 2007).

Mastectomia regional é a remoção de um segmento da região cranial (glândulas 1 a 3) ou caudal (glândulas 3 a 5) da cadeia mamária. Indica-se mastectomia regional quando há tumores em glândulas consecutivas. Com base na teoria da drenagem linfática, indica-se, adicionalmente, a remoção dessas regiões e de seus linfonodos de drenagem como se fossem uma única unidade. O procedimento cirúrgico é semelhante à mamectomia, exceto que a incisão elíptica é realizada em todo o comprimento da região a ser removida (ROBBINS, 2007). A mastectomia segmentada pode ser um tratamento preconizado em pacientes idosos portadores de neoplasias mamárias ulceradas, minimizando o tempo anestésico e garantindo a boa recuperação cirúrgica (SOMMER, MÜLLER e ZORZELLA, 2013).

Indica-se a mastectomia radical quando múltiplas neoplasias impossibilitam a remoção individual da glândula ou a mastectomia regional. Em caninos, a mastectomia regional não é indicada com a finalidade de aumentar a sobrevida (ROBBINS, 2007). Os defensores da remoção de toda a cadeia ou de ambas quando for necessário argumentam que este é o melhor procedimento para remover todas as lesões (macro e microscópicas), além disto, este tipo de conduta minimiza os riscos

futuros em virtude da redução da quantidade de tecido mamário (DE NARDI, 2015).

A *walking suture* é a sutura mais usada para síntese cirúrgica de amplas feridas resultantes de extensas ressecções tumorais. Essa sutura viabiliza a mobilização de pele das laterais para o centro da ferida cirúrgica, ao mesmo tempo em que reduz “o espaço morto”, evitando a formação de serosidade. Esse padrão de sutura permite distribuir a tensão ao longo de toda a ferida, diminuindo assim a área de isquemia e deiscência (DE NARDI *et al.*, 2008).

As complicações cicatriciais pós-mastectomias incluem dor, recidiva da neoplasia, inflamação, hemorragia, formação de seromas, infecção, necrose isquêmica, deiscência e edema, principalmente nos membros pélvicos (DE NARDI *et al.*, 2008).

Para a realização da exérese cirúrgica, é necessário o conhecimento da drenagem linfática das glândulas mamárias. Os linfonodos envolvidos são o axilar, o inguinal superficial, o sublombar e o esternal cranial (DE NARDI *et al.*, 2008).

Um conceito importante na clínica cirúrgica oncológica é o de “linfonodo sentinela”. É o primeiro linfonodo de uma cadeia de linfonodos e, por isso, seria o primeiro a receber as metástases e é o que deve ser examinado com maior cuidado quando há suspeita de metástases (WERNER, 2010).

Os linfonodos axilares raramente estão envolvidos e não devem ser removidos profilaticamente, a menos que estejam aumentados. Os linfonodos inguinais devem ser retirados quando estiverem aumentados ou quando a mama inguinal for removida, pois esse linfonodo está intimamente associado a essa mama (DE NARDI *et al.*, 2008).

O estado do linfonodo regional é uma preocupação, principalmente no tratamento de carcinomas. O estado do linfonodo é importante para o prognóstico de vários carcinomas comuns de pequenos animais, inclusive tumores mamários, tumores pulmonares primários e pequenos tumores intestinais caninos. Para esses e outros carcinomas, o estado dos linfonodos regionais é o principal aspecto a ser considerado na decisão sobre a terapia adjuvante sistêmica (BERG, 2007).

Os dados coletados por Fonseca e Daleck (2000) permitiram concluir que a OSH precoce parece ser o único método da prevenção das variações hormonais, que ocorrem durante as fases do ciclo estral, que, sem dúvida, influencia no desenvolvimento dos tumores mamários; a OSH realizada no momento da exérese cirúrgica do tumor de mama, em cadelas, não tem efeito protetor sobre o aparecimento de novos tumores, metástases ou mesmo, sobre o prolongamento de vida do paciente.

Caso se opte pela OSH no momento cirúrgico ela deve ser realizada antes da mastectomia para evitar disseminação de células tumorais na cavidade abdominal. Embora isso não evite o desenvolvimento posterior de tumores mamários, evitará uteropatias (p. ex., piometra,

metrite) e eliminará a influência dos hormônios femininos nos tumores existentes (HEDLUND, 2005).

Uma razão prática para a realização de OSH por ocasião da remoção do tumor mamário é a prevenção de piometra, especialmente quando se utiliza quimioterapia como tratamento adjuvante (ROBBINS, 2007).

Tanto a quimioterapia como a radioterapia são tipicamente (ao nível da célula) tratamentos citotóxicos não seletivos destinados a reduzir o tamanho total do tumor, com efeitos secundários sérios da citotoxicidade em geral (HEIDEMANN, 2014).

Na radioterapia, utiliza-se radiação ionizante para destruir as células neoplásicas. A ionização (perda de um elétron) provoca lesão que ocasiona a morte celular (RUSLANDER, 2007). Como na cirurgia, a radioterapia é limitada pela extensão da neoplasia e só pode ser considerada em cães com tumores muito extensos que impossibilitam a remoção cirúrgica (DE NARDI *et al.*, 2008).

Em geral, a célula irradiada letalmente sobrevive até que tente a divisão celular, quando o DNA danificado induz à expressão genética anormal e à morte celular. Portanto, a morte da célula refere-se não à morte celular imediata, mas à perda da capacidade de divisão (RUSLANDER, 2007).

Radioterapia não mostrou ser efetiva no tratamento de tumores mamários felinos e caninos (MORRIS e DOBSON, 2007), a radioterapia também foi considerada em cães com tumores inoperáveis e em carcinomas inflamatórios, mas os resultados não foram satisfatórios (DE NARDI *et al.*, 2008).

Não há amplo relato sobre o uso de radioterapia no tratamento de neoplasias malignas de glândula mamária de caninos (ROBBINS, 2007). São necessários mais estudos para estabelecer a eficácia da irradiação nos tumores mamários caninos (DE NARDI *et al.*, 2008).

Além da exérese neoplásica, em alguns casos, é indicado o emprego da quimioterapia no pós-operatório (DE NARDI, 2015).

A quimioterapia é utilizada principalmente no tratamento de tumores disseminados pelo corpo (quimioterapia de indução), que tem maior propensão de se espalhar após o tratamento do tumor primário (quimioterapia adjuvante), ou como terapia inicial de um tumor que será tratado por diferentes modalidades terapêuticas definitivas (quimioterapia neoadjuvante) (HONG e KHANNA, 2007).

A quimioterapia é a forma de tratamento adequada para pacientes com tumores que não podem ser submetidos à cirurgia e/ou radioterapia, ou para aqueles que não respondem a essas modalidades de terapias. Além disso, quimioterapia antineoplásica é indicada para prolongar a sobrevida do paciente após a realização do tratamento cirúrgico e/ou radioterápico, atuando principalmente no controle de recidivas e na

progressão das micrometástases (RODASKI, DE NARDI e PIEKARZ, 2008). A maior parte dos quimioterápicos atuam contra células que estão se proliferando ativamente no ciclo celular (HONG e KHANNA, 2007).

O tratamento quimioterápico fica indicado quando for observada a presença de invasão linfática ou vascular; quando houver metástases nos linfonodos satélites ou quando diagnosticado algum dos tipos histológicos a seguir: carcinoma sólido, carcinoma micropapilar, carcinossarcoma, carcinoma inflamatório, osteossarcoma e carcinoma anaplásico (DE NARDI, 2015).

A quimioterapia adjuvante é empregada depois da eliminação loco-regional do tumor pela cirurgia ou radioterapia. Essa terapia sempre se dirige para o controle de micrometástases em potencial. Em geral, essa modalidade de tratamento antineoplásico é dirigida para pacientes que apresentam risco, de moderada a grande, de recidivas ou metástases (RODASKI, DE NARDI e PIEKARZ, 2008). A administração da quimioterapia em período perioperatório poderia prejudicar a cicatrização da ferida. Para evitar deiscência de suturas, recomenda-se iniciar a quimioterapia adjuvante assim que forem retirados os pontos (LANORE e DELPRAT, 2004). A resposta só pode ser avaliada com o tempo, por meio dos índices de recorrência observados e aumento de sobrevida (RODASKI, DE NARDI e PIEKARZ, 2008).

As indicações clínicas são essencialmente no caso de avaliação da extensão positiva (linfonodo metastático confirmado pela histologia e/ou metástases nos pulmões e outros locais). A quimioterapia é certamente paliativa, porém, não é inútil, pois a qualidade de vida pode melhorar e, em alguns casos, as metástases podem regredir. A quimioterapia também é indicada no caso de carcinoma inflamatório ou de extensão metastática na pele, mas os resultados são decepcionantes, com fracasso terapêutico quase total (LANORE e DELPRAT, 2004).

É prática comum em oncologia veterinária calcular a dose com base na superfície corporal, em vez de considerar a massa corporal. Presume-se que a área da superfície corporal de um indivíduo correlaciona-se mais estreitamente à taxa metabólica, à taxa de filtração glomerular e à tolerância potencial à quimioterapia que o peso do animal (HONG e KHANNA, 2007).

O animal submetido à quimioterapia a longo prazo deve ser monitorado, avaliando-se a eficácia do tratamento mediante exame clínico mensal e radiografia torácica, juntamente com a avaliação bioquímica da função hepática a cada dois meses (LANORE e DELPRAT, 2004).

A maior limitação ao sucesso da quimioterapia é a resistência das células neoplásicas às drogas, que pode ocorrer tanto em tumores constituídos por uma linhagem de células geneticamente resistentes ao quimioterápico como em neoplasias que adquirem essa propriedade após

o início do tratamento (GERARDI, 2008). Da mesma forma como ocorre com a seleção das células cancerosas que terão capacidade de continuar proliferando, a administração do fármaco seleciona variantes destas que apresentam alterações na expressão gênica, como aquelas em que a bomba de efluxo reduz a eficiência da droga. Assim, o desenvolvimento de novos medicamentos deve combater não apenas a genética do câncer, mas também os genes e a expressão gênica envolvidos na resistência a eles (HEIDEMANN, 2014).

A cadela que não apresenta cardiopatia nem insuficiência hepática pode ser tratada, em primeiro momento, pela Doxorubicina (LANORE e DELPRAT, 2004). O uso de Doxorubicina, isoladamente ou em associação com a Ciclofosfamida, tem sido relatado como tratamento adjuvante de carcinoma mamário em cadelas (ROBBINS, 2007).

O cão cardíaco, nefropata, calmo e não epilético pode receber a 5-Fluorouracil (LANORE e DELPRAT, 2004).

Nos casos da presença de múltiplas metástases no parênquima pulmonar ou em outros órgãos, o tratamento de eleição é a quimioterapia antineoplásica (DE NARDI *et al.*, 2008). Relatou-se o emprego de quimioterapia por inalação em animais com metástase pulmonar; o inalante Paclitaxel propiciou redução de 47% no volume do tumor (ROBBINS, 2007).

Para explorar o efeito tumoricida dos diferentes medicamentos quimioterápicos, é uma prática comum combinar três ou mais medicamentos para tratar determinado tumor maligno. Estes medicamentos são selecionados com base nos seguintes princípios: cada um deve ser ativo contra um determinado tipo tumoral, atual por meio de mecanismos de ação diferentes e não apresentar sobreposição de toxicidade (COUTO, 2015).

Segundo Cirillo (2008) o emprego de drogas quimioterápicas associadas para o tratamento dos tumores de mama, pode proporcionar uma resposta efetiva, diminuindo a incidência de metástases e aumentando a taxa de sobrevida do animal. Os agentes antineoplásicos que se mostraram mais eficientes foram a Ciclofosfamida e a Doxorubicina, sendo que esta última mostrou elevar as taxas de resposta quando utilizada em associação com diversas drogas.

Em animais submetidos à quimioterapia, a toxicidade gastrointestinal é o efeito colateral mais comum (HONG e KHANNA, 2007). Os principais distúrbios observados incluem anorexia, disfagia, náusea, vômito, diarreia e constipação. Entre as drogas utilizadas regularmente na oncologia veterinária, a Cisplatina, a Doxorubicina e a Ciclofosfamida são as principais responsáveis pela toxicidade digestiva (LANORE e DELPRAT, 2004). O tratamento baseia-se em dieta leve, restrição à alimentação oral, reidratação e fluidos de suporte, antieméticos (p. ex., Metoclopramida) e

Metronidazol (antibiótico e antidiarreico não-específico) (HONG e KHANNA, 2007).

A medula óssea é sensível à maioria das drogas antineoplásicas, pois apresenta elevados índices mitóticos e fração proliferativa (cerca de 40% a 60%). Na medula óssea estão localizados os precursores de leucócitos, plaquetas e hemácias (LANORE e DELPRAT, 2004). A neutropenia é um sinal clínico comum de lesão na medula óssea induzida pela quimioterapia. Trombocitopenia e a anemia desenvolvem-se posteriormente, mas são menos comuns e podem, em parte, ser decorrentes da doença (doença paraneoplásica, anemia secundária à doença crônica). Ocorre mielossupressão (neutropenia) em 7 a 10 dias após o tratamento (Doxorrubicina, Carboplatina, Ciclofosfamida). Recomenda-se o hemograma antes da aplicação de qualquer medicação mielossupressor (HONG e KHANNA, 2007).

Doxorrubicina, Vincristina e Vimblastina são quimioterápicos comumente utilizados que podem resultar em lesões teciduais quando atingem o espaço extravascular durante a aplicação intravenosa. Em geral, as reações à Vincristina e à Vimblastina são moderadas e, com frequência, não são percebidas imediatamente. O extravasamento vascular de Doxorrubicina geralmente é mais grave e pode ser necessário debridamento e cirurgia reconstrutiva. O tratamento do extravasamento vascular consiste em injeção local de solução salina nos tecidos supostamente atingidos, compressa de gelo e avaliação precoce da extensão e do volume de medicamento extravasado (HONG e KHANNA, 2007).

A cardiotoxicidade pela Doxorrubicina é mais frequentemente manifestada na forma de miocardiopatia dilatada em cães. Essa cardiotoxicidade é dependente da dose, mas pode ser influenciada por doença cardíaca primária (HONG e KHANNA, 2007). A droga atua no miocárdio, diminuindo progressivamente sua capacidade de contração; causa uma patologia do tipo dilatada comparável à CMD. É importante a adoção de cuidado especial com pacientes predispostos à CMD, nos quais a função ventricular pode ser reduzida. As raças predispostas à patologia (Boxer, Dogue Alemão, Doberman) devem ser submetidas à ecocardiografia antes da utilização de Doxorrubicina (LANORE e DELPRAT, 2004).

A nefrotoxicidade causada pela Cisplatina é um fator limitada à sua utilização. A dificuldade técnica e o alto custo da diurese necessária, assim como o risco de insuficiência renal, fazem dela uma droga de utilização restrita (LANORE e DELPRAT, 2004). A Ciclofosfamida é o principal quimioterápico causador de cistite hemorrágica estéril. Essa toxicidade resulta de uma cistite química causada pela acroleína, um metabólito da Ciclofosfamida. Os sinais clínicos de cistite hemorrágica estéril incluem hematúria, estrangúria e polaquiúria (HONG e KHANNA, 2007).

O 5-Fluorouracil induz crise de hiperexcitabilidade. A Cisplatina pode provocar ototoxicidade. De acordo com as moléculas utilizadas, a alopecia pode surgir de forma rápida (no caso da Doxorrubicina, apenas uma sessão pode ser suficiente) ou progressiva (para a Ciclofosfamida e a Vincristina). As reações alérgicas ou anafilatóides podem induzir ao choque histamínico. As drogas relacionadas são principalmente a Doxorrubicina a L-Asperginase (LANORE e DELPRAT, 2004).

Alguns fatores são determinantes no prognóstico, como o tamanho do tumor, envolvimento dos linfonodos, presença de metástases a distância, tipo histológico, grau de malignidade, grau de diferenciação nuclear, evidências de reatividade celular linfóide ao redor do tumor, grau de invasão, crescimento intravascular, atividade dos receptores hormonais (tumores mais malignos tendem a ser negativos a receptores de estrógeno), fração da fase S como medida de proliferação, aneuploidia de DNA (tumores aneuplóides carregam pior prognóstico) e índice de região organizadora nuclear argirofílica (altas contagens de AgNOR representa pior prognóstico) (MORRIS e DOBSON, 2007; DE NARDI *et al.*, 2008). A análise da morfologia das AgNORs é uma ferramenta útil na determinação prognóstica de alterações neoplásicas da glândula mamária canina (VAZ-CURADO, GUERRA e DIAS, 2008).

Os princípios gerais das neoplasias se aplicam e, em cães, aquelas que são localmente invasivas são mais prováveis de colocar em risco a vida do animal. Este risco aumenta com a ausência de diferenciação, e um maior risco de metástase com carcinomas tubulopapilar, sólido e anaplásico, respectivamente. Aqueles com metástase para linfonodos locais apresentam prognósticos desfavoráveis. Devido à existência de uma potencial progressão de benigno para maligno, as neoplasias (tanto em função de um rápido crescimento ou um maior tempo de desenvolvimento) maiores que 5cm de diâmetro apresentam um prognóstico desfavorável (FOSTER, 2009).

O prognóstico para cadelas com tumores benignos é bom com cirurgia. O prognóstico para cadelas com tumores malignos é variável e depende de vários fatores, incluindo tipo e estágio tumorais. A maior parte das cadelas com tumores malignos, mas sem metástase evidente no momento da cirurgia, morre ou é sacrificada por causa de problemas relacionados com os tumores dentro de 1 a 2 anos (HEDLUND, 2005).

Adenocarcinomas confinados ao epitélio ductal apresenta um prognóstico bom, após a cirurgia. O prognóstico piora quando as células neoplásicas se estendem além do sistema ductal e piora com maior intensidade quando se encontram células neoplásicas nos vasos sanguíneos ou linfáticos. Os adenocarcinomas fracamente diferenciados possuem taxa de recorrência de 90% 2 anos após a cirurgia. A taxa de recorrência para

tumores moderadamente diferenciados é de 24% 2 anos após a cirurgia. Sarcoma de glândula mamária e carcinoma inflamatório apresentam prognóstico muito ruim (HEDLUND, 2005). Em um estudo com 33 cães que apresentavam carcinoma inflamatório, o tempo médio de sobrevivência foi de 25 dias com a utilização de tratamento paliativo (DE NARDI *et al.*, 2008).

Considerações Finais

A maior expectativa de vida dos animais de companhia está tornando mais frequente os casos de doenças que costumam afetar animais com idade mais avançada, um exemplo são as neoplasias mamárias de cadelas, sendo essa a espécie mais acometida onde todas as raças podem ser afetadas. Além da importância clínica elas também são importantes para estudos comparados com as neoplasias mamárias que acometem as mulheres.

É de extrema importância que o Médico Veterinário indique a OSH antes da puberdade para de evitar doenças futuras, não somente os tumores mamários, mas também outras causas como partos indesejados, piometra, pseudociese.

Referências

- BACHA JÚNIOR, W. J.; BACHA, L. M. Tegumento. In _____. **Atlas Colorido de Histologia Veterinária**. 2ª ed. São Paulo: Roca, 2003. p. 139-194.
- BERG, J. Tratamento Cirúrgico. In: SLATTER, D. **Manual de Cirurgia de Pequenos Animais**. 3ª ed. São Paulo: Manole, 2007. 2v. p. 2324-2328.
- BIONDI, L. R.; GENTILE, L. B.; REGO, A. A. M. DA S.; NORONHA, N. P.; DAGLI, M. L. Z. Neoplasias Mamárias Caninas em Santos, Brasil: Perfil Clinicopatológico e de Sobrevida. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v. 51, n. 3, 2014. Disponível em: <http://www.revistas.usp.br/bjvras/article/view/65407/pdf_159>. Acesso em: 12 de jun. 2015.
- CHEVILLE, N. F. **Introdução à Patologia Veterinária**. 3ª ed. Barueri: Manole, 2009. p. 210-283.
- CIRILLO, J. V. Tratamento quimioterápico das Neoplasias Mamárias em Cadelas e Gatas. **Revista do Instituto de Ciências da Saúde**, v. 26, n.3, 2008. Disponível em: <http://www.unip.br/comunicacao/publicacoes/ics/edicoes/2008/03_jul_set/V26_N3_2008_p325-327.pdf>. Acesso em: 8 jun. 2015.
- COLVILLE, T. P.; BASSERT, J. M. Glândulas Mamárias e Lactação. In _____. **Anatomia e Fisiologia Clínica para Medicina Veterinária**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. p. 410-414.
- COUTO, G. Prática da Quimioterapia In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. p. 1138-1143.
- DAVIDSON, A. P.; STABENFELDT, G. H. A Glândula Mamária. In: KLEIN, B.G. **Tratado de Fisiologia Veterinária/ CUNNINGHAM**. 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. p. 439-448.
- DE NARDI, A. B. Oncologia. In: CRIVELLENTI, L. Z.; BORIN-CRIVELLENTI, S. In: **Casos de Rotina em Medicina Veterinária de Pequenos Animais**. 2ª ed. São Paulo: MedVet, 2015. p. 730-757.
- DE NARDI, A. B.; RODASKI, S.; ROCHA, N. S.; FERNANDES, S. C. Neoplasias Mamárias. In: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B.; RODASKI, S. **Oncologia em Cães e Gatos**. São Paulo: Roca, 2008. p. 371-384.
- DYCE, K. M.; SACK, W. O.; WENSING, C. J. G. O Tegumento Comum. In _____. **Tratado de Anatomia Veterinária**. 4ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. p. 355-373.
- ELLENPORT, C. R. Aparelho Urogenital. In: SISSON, S. e GROSSMAN, J. D. **Anatomia dos Animais Domésticos/ GETTY**. 5ª ed. Rio de Janeiro: Ganabara Koogan, 2008. 1v. p. 136-139.
- ELLENPORT, C. R. Aparelho Urogenital. In: SISSON, S. e GROSSMAN, J. D. **Anatomia dos Animais Domésticos/ GETTY**. 5ª ed. Rio de Janeiro: Ganabara Koogan, 2008. 2v. p. 1489-1493.
- FEITOSA, F. L. F. Semiologia da Glândula Mamária de Éguas, Cadelas e Gatas. In _____. **Semiologia Veterinária: A Arte do Diagnóstico**. 2ª ed. São Paulo: Roca, 2008. p. 349-352.
- FELICIANO, A. R.; JOÃO, C. F.; CARDILLI, D. J.; CRIVELARO, R. M.; VICENTE, W. R. R. Neoplasia Mamária em Cadelas. Revisão de Literatura. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, ano 09, n. 18, 2012. Disponível em: <http://faef.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/k6okLJJ2PaKkJ7J_2013-6-28-18-15-30.pdf>. Acesso em: 8 jun. 2015.
- FONSECA, C. S.; DALECK, C. R. Neoplasias Mamárias em Cadelas: Influência Hormonal e Efeitos da Ovario-histerectomia como terapia adjuvante. Revisão Bibliográfica. **Ciência Rural**, v. 30, n. 4, 2000. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/cr/v30n4/a30v30n4.pdf>>. Acesso em: 8 jun. 2015.
- FOSTER, R. A. Sistema Reprodutivo da Fêmea. In: MCGAVIN, M. D.; ZACHARY, J. F. **Bases da Patologia em Veterinária**. 4ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. p. 1263-1316.

- GERARDI, D. G. Mecanismos de Resistência aos Quimioterápicos. In: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B.; RODASKI, S. **Oncologia de Cães e Gatos**. São Paulo: Roca, 2008. p. 179-194.
- HAHN, K. A. Diagnóstico de Neoplasia. In: SLATTER, D. **Manual de Cirurgia de Pequenos Animais**. 3ª ed. São Paulo: Manole, 2007. 2v. p. 2313-2323.
- HEDLUND, C. S. Cirurgia dos Sistemas Reprodutivo e Genital. In: FOSSUM, T. W. **Cirurgia de Pequenos animais**. 2ª ed. São Paulo: Roca, 2005. p. 631-636.
- HEIDEMANN, S. R. Câncer: Doença de Proliferação, Vida e Morte Celular. In: KLEIN, B. G. **Tratado de Fisiologia Veterinária/CUNNINGHAM**. 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. p. 27-44.
- HONG, S.; KHANNA, C. Quimioterapia de Neoplasia. In: SLATTER, D. **Manual de Cirurgia de Pequenos Animais**. 3ª ed. São Paulo: Manole, 2007. 2v. p. 2345-2358.
- KEALY, J. K.; McALLISTER, H. **Radiologia e Ultrassonografia do Cão e do Gato**. 3ª ed. Barueri: Manole, 2005. p. 144-425.
- KUSEWITT, D. F.; RUSH, L. J. Neoplasia e Biologia Tumoral. In: McGAVIN, M. D.; ZACHARY, J. F. **Bases da Patologia em Veterinária**. 4ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. p. 253-298.
- LANA, S. E. Biologia das Doenças Neoplásicas. In: SLATTER, D. **Manual de Cirurgia de Pequenos Animais**. 3ª ed. São Paulo: Manole, 2007. 2v. p. 2307-2312.
- LANORE, D.; DELPRAT, C. **Quimioterapia Anticancerígena**. São Paulo: Roca, 2004.
- LIMA, K. S.; RONDON FILHO, D. DE L.; DIAS, L. G. G.; PEREIRA, D. M. Mastectomia. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, ano VII, n.09, 2009. Disponível em: <<http://72.29.69.19/~nead/cursos/cli/mastectomiacad elas.pdf>>. Acesso em: 8 jun. 2015.
- MORRIS, J.; DOBSON, J. Glândula Mamária. In: _____. **Oncologia em Pequenos Animais**. São Paulo: Roca, 2007. p. 185-192.
- PARK, C. S.; LINDBERG, G. L. Glândula Mamária e Lactação. In: REECE, W. O. **Fisiologia dos Animais Domésticos/ DUKES**. 12ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 670-690.
- PINTO, A. C. B. DE C. F.; IWASAKI, M.; DE FIGUEIREDO, C. M.; CORTOPASSI, S. R. G.; STERMAN, F. DE A. Tomografia Computadorizada do Tórax de Cadelas Portadoras de Neoplasias Malignas. II – Avaliação dos Campos Pulmonares. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v. 44, n. 3, 2007. Disponível em: <<http://www.revistas.usp.br/bjvras/article/view/26636/28419>>. Acesso em: 12 jun. 2015.
- RANGEL, M. M. Eletroquimioterapia: Uma Nova Promessa para o Tratamento de Cânceres em Animais. **Revista Clínica Veterinária**, 2008. Disponível em: <<http://www.bv.fapesp.br/namidia/noticia/24857/eletroquimioterapia-nova-promessa-tratamento-canceres/>>. Acesso em: 8 jun. 2015.
- REIS, F. R.; BARREIRA, A. P. B.; CASTRO, V.; CASTRO, J. L. C.; SUZANO, S. M. C.; ROCHA, A. A. Índícios sobre a Correlação entre Diferentes Métodos Diagnósticos em Casos de Tumor de Mama em Cadelas. **Revista Eletrônica Novo Enfoque**, v. 09, n. 09, 2010. Disponível em: <<http://www.castelobranco.br/sistema/novo enfoque/f il es/09/artigos/02.pdf>>. Acesso em: 3 maio 2015.
- ROBBINS, M. Oncologia do Sistema Reprodutor. In: SLATTER, D. **Manual de Cirurgia de Pequenos Animais**. 3ª ed. São Paulo: Manole, 2007. 2v. p. 2437-2444.
- RODASKI, S.; DE NARDI, A. B.; PIEKARZ, C. H. Quimioterapia Antineoplásica. In: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B.; RODASKI, S. **Oncologia de Cães e Gatos**. São Paulo: Roca, 2008. p. 161-178.
- RUSLANDER, D. Radioterapia. In: SLATTER, D. **Manual de Cirurgia de Pequenos Animais**. 3ª ed. São Paulo: Manole, 2007. 2v. p. 2329-2344.
- SAMUELSON, D. A. Sistema Reprodutor Feminino. In: _____. **Tratado de Histologia Veterinária**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. p. 460-463.
- SILVA, J. R. S. da. Mastectomia em cadelas: Variações da Técnica Segundo a Drenagem Linfática da Cadeia Mamária. Revisão de Literatura. **Monografia** (Pós-graduação “Lato Sensu” em Clínica Médica e Cirúrgica em Pequenos Animais). Universidade Castelo Branco, Rio de Janeiro, 2006. Disponível em: <<http://qualittas.com.br/uploads/documentos/Mastectomia%20em%20Cadelas%20-%20Variacoes%20da%20Tecnica%20Segundo%20a%20Drenagem%20Linfatica%20da%20Cadeia%20Mamaria%20-%20Revisao%20de%20Literatura%20-%20Jose%20Ricardo%20Soares%20da%20Silva.P DF>>. Acesso em: 2 maio 2015.
- SINOWATZ, F. Sistema Tegumentar. In: HYTTTEL, P.; SINOWATZ, F.; VEJLSTED, M. **Embriologia**

Veterinária. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. p. 317-329.

SOMMER, J.; MÜLLER, D. C. de M.; ZORZELLA, M. D. Mastectomia Segmentada para o Tratamento Paliativo de Neoplasia Mamária em Cadela. Relato de Experiência. **SALÃO DO CONHECIMENTO: XXI Seminário de Iniciação Científica**, Ijuí, 2013. Disponível em: <<https://www.revistas.unijui.edu.br/index.php/salaconhecimento/article/view/2007>>. Acesso em: 14 maio. 2015.

TRAPP, S. M.; IACUZIO, A. I.; BARÇA JUNIOR, F. A.; DA SILVA, L. C.; KEMPER, B.; OKANO, W.; TANAKA, N. M.; GRECCO, F. C. DE A. R.; DA CUNHA FILHO, L. F. C.; STERZA, F. DE A. M. Causas de Óbito e Razões para Eutanásia em uma População Hospitalar de Cães e Gatos. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v. 47, n. 5, 2010. Disponível em: <<http://www.revistas.usp.br/bjvras/article/view/26821/28604>>. Acesso em: 12 jun. 2015.

VAZ-CURADO, A. P.; GUERRA, J. L.; DIAS, R. A. Estudo Quantitativo e Morfológico das Regiões Organizadoras de Nucléolo Coradas pela Prata (AgNORs) em Neoplasias Benignas e Malignas da Glândula Mamária da Espécie Canina. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v. 45, n. 3, 2008. Disponível em: <<http://www.revistas.usp.br/bjvras/article/view/26699/28482>>. Acesso em: 12 jun. 2015.

WERNER, P. R. Neoplasia. In: **Patologia Geral Veterinária Aplicada**. São Paulo: Roca, 2010. p. 189-232.

ZUCCARI, D. A. P. C.; SANTANA, A. E.; ROCHA, N. S. Correlação entre a Citologia Aspirativa por Agulha Fina e a Histologia no Diagnóstico de Tumores Mamários de Cadelas. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, vol. 38, no. 01, São Paulo, 2001. Disponível em: <<http://www.revistas.usp.br/bjvras/article/view/5917/7448>>. Acesso em: 21 abr. 2015.