

ASPECTOS CLÍNICOS – PATOLÓGICOS DAS NEOPLASIAS MAMÁRIAS EM CADELAS

CLINICAL-PATHOLOGICAL ASPECTS OF MAMMARY NEOPLASMS IN FEMALE DOGS

Antônia Márcia Sousa¹, Rafael Prange Bonorino²

1 Discente Curso de Medicina Veterinária – Centro Universitário ICESP

2 Docente Curso de Medicina Veterinária – Centro Universitário ICESP

Resumo

A oncologia tem tido grande destaque como especialidade na rotina clínica nos últimos anos em Medicina Veterinária. Os tumores das glândulas mamárias são detectados principalmente em cadelas geriátricas, sejam elas inteiras ou castradas, e os pares de mama abdominal caudal e a inguinal são os mais acometidos. A maioria dos animais com neoplasia mamária é clinicamente saudável no momento do diagnóstico e os tumores podem ser identificados pelos proprietários ou pelo profissional. O diagnóstico definitivo é realizado por meio da histopatologia do tecido excisado ou proveniente de biópsia. Os linfonodos regionais são os primeiros a receber a drenagem linfática do tumor, por isto apresentam risco de metástase regional, e o pulmão é o órgão mais acometido pela metástase à distância. Determinar o estágio clínico permite a definição da sua extensão. Permitindo assim estabelecer o prognóstico e planejar o tratamento, a intervenção cirúrgica é o tratamento de escolha para a maioria dos casos, mas nem sempre a remoção cirúrgica é eficaz para tumores malignos, podendo ocorrer recidivas e, para isso, são usados tratamentos auxiliares. O prognóstico dos animais que apresentam neoplasias mamárias depende de diversos fatores, dentre eles o estadiamento e diagnóstico histopatológico. Portanto é importante a necessidade de estudos voltados com a finalidade de promover maiores informações a respeito dos fatores de risco, prevalência, opções de tratamento e acompanhamento pós-tratamento das neoplasias mamárias em cadelas. O objetivo deste estudo foi abordar os aspectos clínicos e patológicos das neoplasias mamárias para um melhor entendimento dessa enfermidade que afeta tão frequentemente as cadelas geriátricas.

Palavras-Chave: Câncer; Mastectomia; Estadiamento clínico; Quimioterapia; Radioterapia.

Abstract

Oncology has had great prominence as a specialty in clinical routine in recent years in Veterinary Medicine. Mammary gland tumors are detected mainly in geriatric female dogs, either intact or castrated, and the caudal abdominal and inguinal pairs of breasts are the most affected. Most animals with mammary neoplasia are clinically healthy at the time of diagnosis, and the tumors can be identified by the owners or by the professional. The definitive diagnosis is made by histopathology of excised or biopsied tissue. The regional lymph nodes are the first to receive the lymphatic drainage of the tumor, so they are at risk of regional metastasis, and the lung is the organ most affected by distant metastasis. Determining the clinical stage allows the definition of its extension. Thus, allowing establishing the prognosis and planning the treatment, surgical intervention is the treatment of choice for most cases, but surgical removal is not always effective for malignant tumors, and recurrence may occur, and for this, auxiliary treatments are used. The prognosis of animals that present mammary neoplasms depends on several factors, among them the staging and histopathological diagnosis. Therefore, the need for studies aimed at promoting more information about risk factors, prevalence, treatment options and post-treatment follow-up of mammary neoplasms in female dogs is important. The objective of this study was to address the clinical and pathological aspects of mammary neoplasms for a better understanding of this disease that so frequently affects geriatric female dogs.

Key words: Cancer; Mastectomy; Clinical staging; Chemotherapy; Radiotherapy.

Contato: antoniamarcia.sousa11@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, com o aumento do cuidado e o estreitamento crescente da relação do tutor com o seu animal, a longevidade alcançada

pelos animais domésticos trouxe consigo alguns aspectos negativos, dentre eles a incidência de neoplasia na vida dos mesmos (OLIVEIRA, 2021; ESTRALIOTO, 2019).

As neoplasias ocorrem devido a uma mutação genética, causada por fatores

carcinogênicos, estes estimulam o crescimento desordenado de uma célula. Toda célula viva pode ser estimulada a este tipo de crescimento, porém existem tecidos que se tornam mais susceptíveis, com destaque para o tecido mamário; principalmente em fêmeas não histerectomizadas ou histerectomizadas tardiamente, com alta prevalência e impacto na rotina clínica de atendimento oncológico (OLIVEIRA, 2020; MIRANDA, 2018; XAVIER *et al.*, 2017).

Diante disto, o acometimento de neoplasias mamárias vem sendo amplamente estudado, a fim de atender as necessidades dos tutores que atualmente tem buscado tratamento eficiente para os seus pets, visto que estes animais têm estado cada vez mais presentes no núcleo familiar. Estes estudos também se direcionam a algumas semelhanças que os mesmos apresentam em relação às neoplasias mamárias que acometem as mulheres (ESTRALIOTO, 2019; XAVIER *et al.*, 2017).

Monteiro (2021), Terra (2014) e Miranda (2018), relatam que as maiores incidências dos tumores de mama são malignas, e as cadelas geriátricas (7 a 12 anos) são as mais acometidas, por não serem histerectomizadas ou porque foram submetidas tardiamente a ovariectomia (OH).

É descrito que as fêmeas castradas precocemente, antes do primeiro cio, apresentam baixa incidência tumoral (0,5%), esta incidência vai aumentando, após o primeiro estro 8% e 26% após dois ou mais ciclos, por causa do fator hormônio-dependente. Além disso, outras causas também podem aumentar a chance de tumor de mama, como as pseudocioses e o uso de anticoncepcionais à base de progestágenos (MONTEIRO, 2021; COSTA, 2019; XAVIER *et al.*, 2017; FOSSUM, 2015; ROCHA, 2010).

O diagnóstico é feito por meio do conjunto dos exames clínicos, laboratoriais e de imagem, o prognóstico é definido de acordo com o estadiamento clínico do paciente, como também por classificação histopatológica (SOUSA, 2021, CASSALI *et al.*, 2020).

Diante deste contexto, o objetivo deste trabalho foi realizar um levantamento bibliográfico sobre os aspectos clínico-patológicos das neoplasias mamárias em cadelas, por meio de artigos científicos pertencentes às bases de dados das ciências da saúde: Google Acadêmico, Scientific Electronic Library Online (*SciELO*),

Biblioteca Digital, Revistas de Publicação Científica.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Glândula Mamária

O início da puberdade da cadela varia de 2 a 3 meses, após o início da vida adulta, isto pode diferir nas diversas raças, variando entre 6 a 12 meses de vida (REECE, 2017).

Elas são monoéstricas não sazonais com ovulação espontânea, com ciclos estrais de longa duração. A composição do ciclo reprodutivo das cadelas é de quatro fases distintas. Proestro, duração de 5 a 20 dias, caracterizado pelo aumento da quantidade de estradiol circulante; Estro, duração de 5 a 15 dias, com receptividade sexual, queda do estradiol e aumento dos níveis de progesterona; Diestro, duração de 50 a 80 dias, sem receptividade, alta secreção de progesterona durante a fase inicial, com queda acentuada ao final da fase; Anestro, duração de 80 a 240 dias, período de inatividade sexual, baixa da quantidade de estradiol e progesterona circulante (SANTOS, 2022; CRUSCO, 2022).

As glândulas mamárias são estruturas reprodutivas secundárias. É uma glândula cutânea, bem como as sudoríparas e sebáceas, porém diferenciada, que faz parte do aparelho reprodutor da fêmea (MONTEIRO, 2021; COSTA, 2019).

Na vida pós-fetal a glândula mamária tem seu desenvolvimento iniciado na puberdade, com ação da atividade ovariana cíclica, esta promove a liberação de estrógeno e progesterona. O estrógeno, em associação com o hormônio do crescimento e os esteróides suprarrenais, é o responsável pela proliferação dos ductos. Os alvéolos na porção final têm seu desenvolvimento condicionado à soma dos hormônios progesterona e prolactina (KLEIN, 2014).

Normalmente, as cadelas apresentam cinco pares de glândula mamária, dispostas em duas fileiras. Estas localizadas ao longo da região ventral do tronco, iniciando na região torácica até região inguinal, divididas em Torácicas Craniais (M1) e Caudais (M2), Abdominais Craniais (M3) e Caudais (M4) e Inguinais (M5) (DYCE; SACK; WENSINK, 2010; GUEDES, 2017). O porte do animal pode ter influência nesta quantidade, pois cadelas de grande porte podem apresentar de quatro a seis pares, enquanto de pequeno porte

apenas quatro (CAMARGO, 2021).

As glândulas mamárias são glândulas apócrinas modificadas formadas a partir das células sudoríparas de origem do ectoderma (NEVES, 2018; GUEDES, 2017). Possuem lóbulos rodeados por tecido conjuntivo e adiposo, vasos sanguíneos, linfáticos e ductos (MENEZES, 2015). Cada lóbulo origina um ducto excretor, chamado de interlobular, que drena para o ducto galactóforo. Estes por sua vez, estendem-se aos seios lactíferos, que se abrem no canal do mamilo, que culminam com a mama, a qual é contínua com a pele (GUEDES, 2017).

A irrigação sanguínea para as mamas craniais ocorre por meio da artéria torácica lateral, torácica interna e intercostal, e profundamente pela artéria epigástrica superficial cranial. Para as mamas caudais a irrigação é realizada através da artéria epigástrica superficial caudal e pelos ramos da artéria abdominal cranial e das artérias ilíacas circunflexas profundas (DYCE; SACK; WENSINK, 2010; LIMA, 2021).

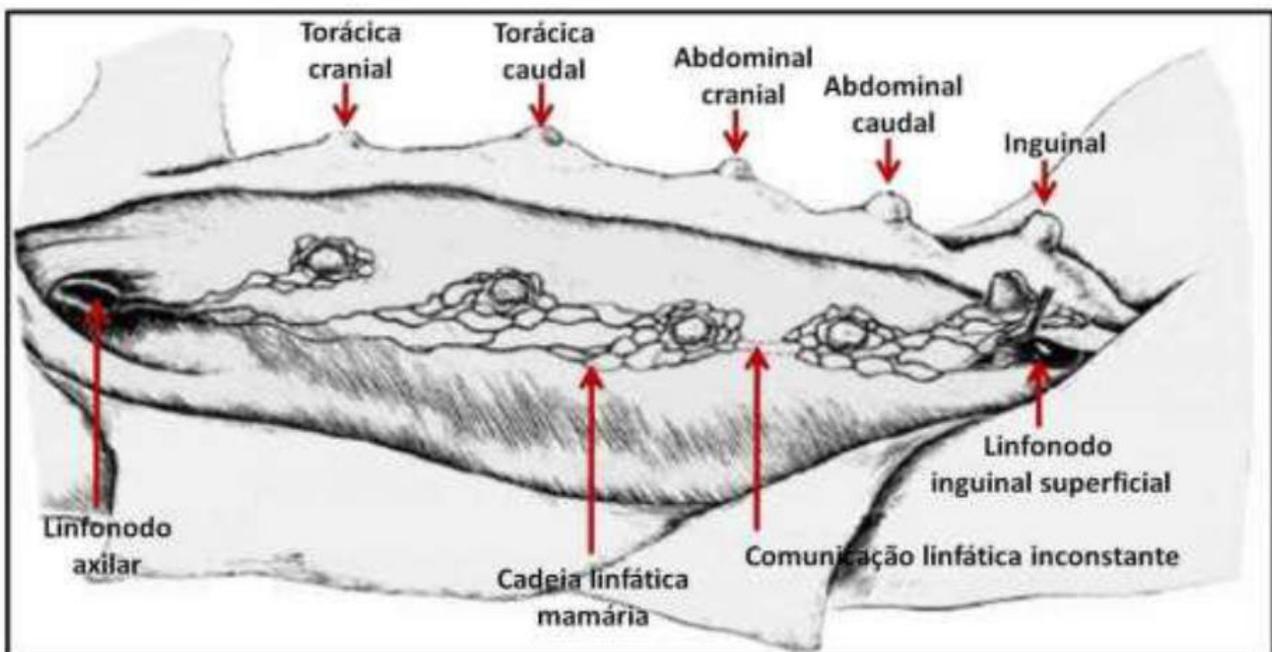
A drenagem linfática das glândulas

mamárias é realizada por meio dos linfonodos axilar (M1 e M2) e inguinal superficial (M4 e M5) (Figura 1). A M3 é drenada principalmente pelo linfonodo axilar, mas também possui drenagem pelo inguinal superficial (MONTEIRO, 2021; LIMA, 2021).

Os alvéolos são as unidades funcionais da glândula mamária, que em conjunto com os ductos alveolares formam os lóbulos glandulares mamários. Os ductos de cada lóbulo reúnem-se para a formação dos ductos lactíferos, formando o seio lactífero. Os lobos são constituídos a partir da junção dos lóbulos, e são separados uns dos outros (LIMA, 2021).

De acordo com Sorenmo *et al.* (2011) os ductos são revestidos por células epiteliais, estes são responsáveis pela secreção de proteínas e lipídios no período de lactação. Entre as células epiteliais e a lâmina basal há uma camada de células mioepiteliais, estas distribuídas longitudinalmente, são responsáveis pela contração dos ductos para expulsão do leite, sob o efeito da ocitocina.

Figura 1. Cadeia mamária e sua respectiva drenagem linfática



Fonte: Adaptado LINDOSO (2012)

2.2 Distúrbios Neoplásicos da Glândula Mamária

Nos animais domésticos, as cadelas são as mais predispostas ao acometimento por tumores da glândula mamária (TGM), pois diversos fatores estão associados ao seu desenvolvimento como idade, hormônios e

predisposição racial (MORAIS, 2021; TERRA, 2014).

As neoplasias mamárias têm um índice de prevalência em aproximadamente 50 a 70% dos casos de tumores em caninos (MIRANDA, 2018; MATIAS, *et al.* 2020; CAMATTI, 2022). Os TGM podem ser classificados de acordo com sua origem tecidual, ou seja, em benigno ou maligno, a

dependem do seu comportamento e de suas características histológicas (CASSALI, *et al.* 2020).

O benigno apresenta um crescimento lento e expansivo, com área circunscrita, não sendo aderido aos tecidos adjacentes, apresentando células bem diferenciadas e próximas do normal. Já o maligno apresenta um crescimento rápido, com caráter invasivo aos tecidos adjacentes, apresentando frequente ulceração, com metástase, elevada mortalidade e prognóstico desfavorável que pode resultar no óbito do paciente (MIRANDA, 2018; MONTEIRO, 2021; CAMATTI, 2022).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o prognóstico das neoplasias mamárias é associado ao aumento da malignidade, isto varia de acordo com suas características histológicas, genéticas e descritivas (MEDEIROS, 2017; MONTEIRO, 2021).

2.3 Neoplasia Mamária

Pascoal (2017) e Risati *et al.* (2014) descrevem as neoplasias (do grego *neos* = novo e *plasis* = forma), como um grupo de células com mutação genética que foge ao controle dos mecanismos homeostáticos do organismo, caracterizada pela proliferação desordenada e persistente de células de qualquer tecido do organismo, a qual não responde aos seus mecanismos normais de controle.

As neoplasias mamárias são caracterizadas pelo crescimento anormal de qualquer célula que compõe o tecido mamário (GUEDES, 2017).

De acordo com Cassali *et al.* (2020), Rocha (2010) e Pinto (2009) em 65 a 70% dos casos a ocorrência dos tumores tende a se desenvolver principalmente nas mamas Abdominais Caudais (M4) e Inguinais (M5), geralmente mais de 50% das cadelas desenvolvem lesões múltiplas, por estas mamas apresentarem maior volume tecidual (ANDRADE, 2017); portanto estas sofrem maior alteração proliferativa em resposta aos hormônios ovarianos, podem apresentar um ou mais nódulos de tamanhos diferentes em ambas as cadeias mamárias, é comum o acometimento de distintos tipos histológicos. Sousa (2021) e Xavier *et al.* (2017) descrevem a ocorrência mínima da mama Torácica cranial (M1).

Aproximadamente 50% dos casos de tumores de mama em cadelas são malignos. Dentre estes, o mais frequente é o carcinoma, este tem origem a partir da transformação do

tumor misto benigno. Esta proliferação carcinomatosa pode ter crescimento *in situ* ou infiltrativo, evidenciado pela perda da continuidade das camadas mioepitelial e basal, com células neoplásicas invadindo o estroma, ou ainda substituição completa da lesão benigna pré-existente (MATIAS, 2020).

2.3.1 Fatores Predisponentes

Firmo (2016) relata que estudos realizados descrevem alta casuística de tumores mamários malignos nos estados brasileiros (68,4% a 90,9%), diferente dos estudos internacionais que demonstram 50% dos casos relatados.

Um dos fatores associados à predisposição do acometimento de neoplasia mamária nas cadelas é a idade, pois se observa que estas em idade geriátrica e não castradas são as mais acometidas, porém, alguns pacientes desenvolvem o tumor com menos de cinco anos de idade (RISATI, 2014; FIRMO, 2016). Na idade precoce, os tumores benignos são mais frequentes, sendo a displasia mamária comum em cadelas jovens (RISATI, 2014).

Há divergências quanto à existência de predisposição racial para o desenvolvimento da doença. Alguns autores afirmam que a raça não pode ser considerada um fator de risco fidedigno, enquanto outros relatam que as raças mais acometidas podem variar de acordo com os estudos e a população canina em função da localização geográfica. Na Figura 2, são descritas as raças que alguns autores apontam como as mais prevalentes ao acometimento das neoplasias mamárias (OLIVEIRA FILHO, 2010; MENEZES, 2015; ROCHA, 2010).

Figura 2. Raças predispostas

Raças
Poodles
Cocker Spainel
Pastor Alemão
Maltês
York Shire Terrier
Dachshund
Boston Terrier
Fox Terrier
Raças esportistas

Fonte: Adaptado (Oliveira Filho, 2010; Menezes, 2015).

Alguns estudos foram realizados por Salas *et al.* (2015) demonstrando que as raças pequenas Poodle e Cocker Spaniel (n=299 e n=256, respectivamente), apresentavam predisposição, representando 33,3% das raças acometidas, neste mesmo estudo as raças médias vieram logo em seguida e eram caracterizadas principalmente por fêmeas mestiças (29,1%).

2.3.2 Etiopatogenia

Os TGM constituem um desafio para o médico veterinário por apresentar um perfil diverso em relação à sua patogenia e histologia (LIBERATI, 2007).

A causa da neoplasia da glândula mamária é multifatorial, com participação de fatores genéticos, ambientais; entretanto, muitas neoplasias são hormônio-dependentes, ou seja, o desenvolvimento de neoplasias na glândula mamária tem forte influência dos hormônios estrais, o tecido mamário normal tem altas concentrações de receptores para os hormônios estrógeno e progesterona, portanto com característica hormônio-dependente (FOSSUM, 2015; SANTOS *et al.*, 2016; MORAIS, 2021; PINTO, 2009).

Os estímulos hormonais promovem a proliferação celular, sendo estes os principais componentes etiológicos, por serem responsáveis pelo possível surgimento de tumores em cadelas castradas, principalmente aquelas que foram submetidas à OH tardiamente. Isto se dá porque o estrógeno estimula a divisão celular, proporcionando condições favoráveis para o risco de desenvolvimento do tumor (PEREIRA *et al.*, 2019; MIRANDA, 2018; ROCHA, 2010).

É importante salientar que a administração de hormônios exógenos é frequentemente associada à patologia e que o uso dos mesmos, principalmente progestágenos e estrógenos, predispõem o animal ao desenvolvimento de neoplasias mamárias, além da predisposição ao acontecimento do complexo hiperplasia endometrial. Isto ocorre, pois, a progesterona exógena apresenta ação carcinogênica quando seus níveis séricos permanecem aumentados por longos períodos, pois a mesma promove a proliferação túbulo-alveolar, conseqüentemente hiperplasia dos elementos mioepiteliais e secretórios, sendo responsável pela formação dos tumores benignos em animais jovens. Já o estrógeno estimula o desenvolvimento ductal,

tornando comum o acometimento por neoplasias malignas nas cadelas que sofrem com administração contínua e em altas doses de ambos os hormônios associados (ANDRADE, 2017; SANTOS *et al.*, 2016; LINDOSO, 2012).

2.3.3 Apresentação Clínica e Estadiamento

A maioria dos animais com neoplasia mamária apresenta-se clinicamente saudável quando o diagnóstico é realizado e os tumores podem ser identificados pelos proprietários ou pelo profissional, no momento do exame clínico de rotina (CASSALI *et al.*, 2011). Mas aproximadamente 25% a 50% das cadelas acometidas com tumores mamários malignos já apresentam quadro de metástases no momento do diagnóstico (FOSSUM, 2015; OLIVEIRA, 2021)

A apresentação clínica das neoplasias mamárias se dá por meio da formação de nódulos. Estes podem ser apenas lesões cutâneas ou podem atingir camadas mais profundas, atingindo até mesmo a musculatura. Estes nódulos geralmente são circunscritos, com superfície lisa ou irregular, podem ser aderidos ou não a pele ou aponeurose do músculo reto abdominal, pode variar de tamanho, consistência, mobilidade e quantidade, podem estar ou não associados à ulceração e inflamação (CASSALI *et al.*, 2014; COSTA, 2019).

As mamas com nódulos múltiplos podem apresentar diferentes tipos histológicos tanto benignos quanto malignos, estes aspectos devem ser levados em consideração, pois influenciam no prognóstico (CASSALI *et al.*, 2014; LIBERATI, 2007).

O carcinoma alberga a maioria dos tumores malignos com destaque para sua capacidade metastática, muitos destes podem fazer metástase em maior ou menor extensão, por meio do sistema linfático. (LIBERATI, 2007).

Cassali *et al.* (2020) diz que algumas características devem ser avaliadas como o período de crescimento do tumor, evidências clínicas de invasividade e as condições inflamatórias. Portanto, a avaliação clínica dos cães acometidos por nódulos mamários tem que ser minuciosa durante a anamnese, avaliação física e clínica, e abrangente nos exames complementares (Radiografia de tórax e Ultrassom abdominal em modo B).

Os exames de imagem apresentam um papel fundamental que auxilia tanto no diagnóstico

inicial como na resposta terapêutica em casos oncológicos (OLIVEIRA, 2021); o exame radiográfico é extremamente importante para o estadiamento dos animais, pois um dos sítios mais acometidos por metástase a distância é o pulmão, então todas as cadelas com tumor mamário precisam realizar radiografia em três incidências (lateral direita e esquerda e ventrodorsal) (PINA, 2021).

No exame físico todos os pares da cadeia mamária devem ser palpados, para identificação dos nódulos, assim como os linfonodos axilar e inguinal superficial, pois o aumento dos gânglios linfáticos, a fixação e a inflamação são característicos da infiltração de células tumorais, porém a ausência destas características não exclui por completo o envolvimento dos gânglios linfáticos (CASSALI *et al.*, 2020; SILVA, 2018).

A disseminação das células neoplásicas dos TGM costuma ocorrer por meio do sistema linfático, produzindo então metástase à distância (MURAMOTO *et al.*, 2011). A metástase das neoplasias mamárias pode ocorrer de maneira regional, com acometimento dos linfonodos regionais, ou à distância, por distribuição linfática ou sanguínea. Quando ocorre a segunda, alguns órgãos são os mais acometidos como pulmão, linfonodos cervicais, esternais ou inguinais profundos, o tecido hepático e renal, com raros acometimentos dos ossos, pele e coração (CAMATTI, 2022).

Tabela 1. Estadiamento clínico dos tumores mamários caninos

T - Tumor Primário	
T ₁	< 3 cm diâmetro máximo
T ₂	3-5 cm diâmetro máximo
T ₃	> 5 cm diâmetro máximo
N - Linfonodo Regional	
N ₀	Sem Metástase
N ₁	Com Metástase
M - Metástase à distância	
M ₀	Sem Metástase à distância
M ₁	Com Metástase à distância
Estadiamento	
I	T ₁ N ₀ M ₀
II	T ₂ N ₀ M ₀
III	T ₃ N ₀ M ₀
IV	Qualquer T N ₁ M ₀
V	Qualquer T Qualquer N M ₁

Fonte: Cassali (2020)

A infiltração de células tumorais nos gânglios linfáticos é considerada um fator de grande importância no prognóstico de sobrevivência dos cães. A metástase à distância pode ser detectada no diagnóstico, e a sua presença pode alterar a decisão cirúrgica (CASSALI *et al.*, 2020).

O estadiamento clínico do paciente portador de neoplasia mamária é um passo importante para a abordagem terapêutica. Cassali *et al.* (2020) descreve que os requisitos para o estadiamento clínico do paciente consiste em: em (1) Avaliação do tumor primário, (2) Envolvimento de linfonodos regionais (axilar e inguinal superficial) e (3) Identificação de metástase à distância (Tabela 1).

Este estadiamento é realizado de acordo com o sistema TNM de estadiamento da Organização Mundial da Saúde proposto em 1980 para cães (TNM – T: Tamanho do tumor; N: Linfonodo acometido; M: Metástase), porém o estadiamento definitivo é feito após a excisão cirúrgica e avaliação histopatológica dos linfonodos (VALADARES, 2015; CASSALI *et al.*, 2020). Cada categoria apresenta algumas subcategorias: tumor primitivo varia de T₁ a T₃; o acometimento linfático, de N₀ a N₁; e para as metástases, M₀ e M₁ (CASSALI *et al.*, 2020; OLIVEIRA, 2015; OLIVEIRA, 2021).

2.3.4 Tratamento e Prognóstico

O diagnóstico inicial é baseado no exame físico (palpação de todas as mamas e linfonodos regionais), na citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) dos linfonodos aumentados e nódulos, pode-se incluir também avaliação ultrassonográfica abdominal e de linfonodos, radiografia torácica para avaliação de metástase pulmonar, porém o exame histopatológico é o mais confiável e de eleição para o diagnóstico definitivo, para isto é necessário fazer biópsia incisional ou excisional (CASSALI *et al.*, 2014; LIBERATI *et al.*, 2007; MURAMOTO *et al.*, 2011; XAVIER *et al.*, 2017; OLIVEIRA, 2021).

Liberati *et al.* (2007) fez um estudo com avaliação de 78 radiografias de tórax de fêmeas caninas diagnosticadas com neoplasia mamária, dos 78 casos avaliados, 15 (19,23%) apresentaram evidência de metástase pulmonar e 63 (80,77%) não demonstraram nenhum sinal de metástase, o resultado mostrou que a percentagem de metástase pulmonar é significativa, comprovando portanto a importância

que o exame radiográfico do tórax tem para auxiliar o clínico.

Muramoto *et al.* (2011) realizou um estudo com avaliação ultrassonográfica de 67 linfonodos inguinais de 30 cadelas com tumor mamário, foram listados como metastáticos ou não metastáticos, e foi realizada associação com exame histopatológico, onde obteve-se taxa de concordância de 92,5%, índice de sensibilidade de 94,1%, índice de especificidade de 92%, mostrando assim que a ultrassonografia constitui uma importante ferramenta na detecção de metástase e que a mesma deve ser fazer parte da rotina de diagnóstico.

As biópsias excisionais em alguns casos são mais preferíveis que as incisionais, pois permite a retirada total dos tumores com margem completa de segurança, permitindo diagnóstico e o tratamento em um único procedimento (XAVIER *et al.*, 2017).

O protocolo de eleição utilizado para o tratamento oncológico em animais é cirurgia, mas outros protocolos têm sido utilizados como terapias adjuvantes no tratamento como radioterapia, quimioterapia convencional e quimioterapia metronômica, acupuntura, eletroquimioterapia (DIAS, 2020; ROCHA, 2010; FIGUEIREDO, 2014; PONTES, 2021). No tratamento de neoplasias mamárias têm sido utilizadas algumas destas terapias concomitantes com o procedimento cirúrgico, geralmente quimioterapia, a mesma é indicada para pacientes que apresentam estadiamento avançado ou com prognóstico desfavorável (CASSALI *et al.*, 2014).

O tratamento de escolha para os tumores mamários é a mastectomia, com exceção para os carcinomas inflamatórios, pois os mesmos são muito agressivos e com evolução rápida, e desenvolvimento metastático rápido e silencioso (CASSALI *et al.*, 2020; FOSSUM, 2015; SÁ, 2011; AMORIM, 2017).

A mastectomia pode ser simples, radical unilateral ou bilateral, a depender do acometimento e da gravidade da neoplasia, assim como a idade do animal. A mastectomia simples visa à retirada apenas da mama acometida, enquanto que a radical unilateral ou bilateral visa à retirada da cadeia mamária completa de um ou ambos os lados respectivamente, independentemente da quantidade de mamas acometidas; esta técnica também tem caráter profilático, pois as células neoplásicas podem ser

implantadas nas mamas que aparentemente estão saudáveis (GONÇALVES *et al.*, 2020).

A cirurgia deve ser determinada de acordo com cada caso, pois alguns fatores devem ser levados em consideração como estado geral do animal, número e tamanho dos tumores, a localização, se há ou não metástase à distância, tudo isto é importante ser levado em consideração para a melhor abordagem terapêutica, assim como o uso de terapias que auxiliam na sobrevida, controle dor e qualidade de vida do animal (MACHADO, 2019).

Por causa da possibilidade de metástases é aconselhada a retirada dos linfonodos regionais durante a mastectomia. O linfonodo inguinal superficial deve acompanhar a M5 quando esta é retirada, principalmente por sua proximidade, já o axilar é preferível ser retirado antes da mastectomia, principalmente quando os tumores encontram-se localizados na M1, M2 e M3. O gânglio linfático axilar é difícil de ser visualizado quando não está aumentado, então para facilitar a sua localização aplica-se azul patente 2,5% subpapilar ou na região peritumoral e intradérmica, dez minutos antes do procedimento, para corar o linfonodo sentinela (CASSALI *et al.*, 2020; VALADARES, 2015).

A radioterapia é utilizada como controle de neoplasias localizadas ou no tratamento paliativo, no pós-cirúrgico visa destruir resquícios de células neoplásicas na área cirúrgica. Seu objetivo é causar a morte celular ou reduzir a multiplicação celular por meio do efeito radio ionizante sobre as células neoplásicas, pois a radiação liberada destrói as células, já que o tecido tumoral é mais sensível à radiação se comparado com o tecido normal; quando há a escolha deste tratamento é necessária à realização de exames de imagem para visualização do tumor e das estruturas adjacentes, para determinar sua localização exata, garantindo a eficiência do protocolo terapêutico, e assim minimizar os efeitos nas áreas com tecidos normais que sofrem com efeito colateral agudo ou mesmo tardios (FLOR; SOUZA, 2022; DIAS, 2020; OLIVEIRA, 2021; ROCHA, 2010).

Em cães juntamente com as cirurgias, por causa do processo tumoral mamário, têm sido empregados protocolos quimioterápicos, com um ou vários agentes antineoplásicos, que visam destruir o maior número possível de células neoplásicas (MACHADO, 2019). Porém o tratamento quimioterápico não é recomendado

para todos os cães com tumor (CASSALI *et al.*, 2020)

A quimioterapia é um tratamento sistêmico que pode colaborar com a sobrevida, com a qualidade de vida de forma paliativa, ou mesmo a curativa do animal. Os quimioterápicos podem ter sua aplicação de forma endovenosa, oral ou mesmo intramural. Porém os medicamentos tóxicos utilizados, não são seletivos para as células neoplásicas, mas sua predileção é por células com alta taxa mitótica, ou seja, células cancerígenas (DIAS, 2020; ROCHA, 2010).

A quimioterapia pode ser utilizada na modalidade neoadjuvante quando o protocolo é feito antes da cirurgia auxiliando na redução do tumor mamário primário, permitindo a realização de cirurgia mais conservadora; ou adjuvante, realizado após a cirurgia, para evitar casos de recidiva local, o surgimento de metástase e a eliminação de viáveis células remanescentes após a excisão cirúrgica; é utilizada também quando já há metástase para linfonodo regional ou nos pulmões ou em outros tecidos, mas em casos assim é apenas paliativo, melhorando a qualidade de vida, podendo até ter regressão das metástases (MACHADO, 2019; FLOR; SOUZA, 2022).

A quimioterapia convencional tem seu conceito baseado na tolerância da dose máxima suportada no menor intervalo possível entre aplicações (semanal, quinzenal, a cada 21 ou 28 dias) a depender do fármaco e/ou protocolo terapêutico; a metronômica faz ao contrário, utilizando baixas doses dos quimioterápicos diariamente. Enquanto a convencional visa a apoptose, interferindo nos mecanismos de proliferação e metabolismo; a outra objetiva a imunomodulação (ativação do sistema imunológico contra as células neoplásicas) e efeitos antiangiogênicos (inibição de formação de novos vasos sanguíneos para o tumor) (UBUKATA, 2021).

Alguns agentes a base de platina como a carboplatina, assim como a doxorrubicina e a gemcitabina são os fármacos mais utilizados para o controle dos tumores mamários (CASSALI *et al.*, 2020); a depender dos fármacos utilizados, estes trazem consigo os efeitos colaterais do tratamento como morte das células sanguíneas, alopecia, alterações gastrointestinais e anorexia (ROCHA, 2010).

São utilizados como tratamento único ou combinados com a ciclofosfamida e os inibidores

da Ciclooxigenase-2 (COX-2). Apesar de serem protocolos utilizados, ainda se faz necessários estudos que comparem os resultados dos cães que após o procedimento cirúrgico receberam diferentes tratamentos (CASSALI *et al.*, 2020).

A COX-2 geralmente é expressa essencialmente em situações fisiopatológicas como a inflamação, carcinogênese (SALVADOR-BARNABÉ, 2018).

Nas cadelas, estudos revelam que o aumento da expressão proteica da COX-2 nos tumores mamários associados à angiogênese eleva o grau de malignidade dos tumores, levando a um pior prognóstico e menor tempo de sobrevida, sugerindo assim a utilização dos inibidores de COX-2 incluído ao tratamento como uma alternativa para o controle dos TGM; nestes estudos também foi observado uma forte expressão da COX-2 nos carcinomas inflamatórios, e os pacientes foram submetidos ao tratamento com Piroxicam, tendo melhora das condições clínicas e aumento da sobrevida dos animais tratados; o uso consciente dos inibidores de COX-2 depende da imunomarcagem positiva para a COX-2, reforçando a necessidade de fazer uso da imuno-histoquímica de COX-2 como fator preditivo das neoplasias mamárias em cães (CASSALI *et al.*, 2020; SALVADOR-BARNABÉ, 2018).

Santos *et al.* (2016) relata o tratamento cirúrgico e conservador (quimioterapia e quimioterapia metronômica) de uma cadela com carcinoma de tumor misto; foi relatado que o tratamento com carboplatina, na dose de 300 mg/m² não foi suficientemente efetiva para conter a progressão da metástase, necessitando assim de novos protocolos, utilizando-se da quimioterapia metronômica, que mostrou excelentes resultados. O protocolo terapêutico foi composto pela medicação ciclofosfamida, na dose de 20 mg/m², por via oral, uma vez ao dia, por tempo indeterminado.

A acupuntura é um dos métodos mais antigos da Medicina Tradicional Chinesa (MTC) e pode ser considerada como modalidade adjuvante de tratamento, pois auxilia no processo de melhora da qualidade de vida de pacientes oncológicos (FIGUEIREDO, 2014).

A eletroquimioterapia associa medicações capazes de causar lesões nas células tumorais associada à eletroporação, esta é uma técnica realizada por meio dos pulsos curtos e intensos provocados pelo eletroporador, levando a

formação de poros que atravessam as células tumorais, permitindo que as medicações atravessem e lesionam as células; alguns fármacos utilizados associados à eletroporação levam à hipóxia, por conseguinte a necrose das células neoplásicas.

Lucena Júnior *et al.* (2021) relata um caso de uma cadela da raça Dachshund de 8 anos, com carcinoma mamário; após realização de mastectomia parcial, foi iniciado tratamento integrativo de homeopatia e farmacopuntura com *Viscum album* semanalmente, inicialmente distribuídos nos pontos de acupuntura, visando diminuir a ação de células cancerígenas, depois de algumas seções o único ponto de administração era o Vaso Governador 14 (VG14), pois é um dos pontos mais utilizados para estímulo da imunidade. Foram realizados exames rotineiros (físico e laboratorial) para acompanhar a paciente durante o tratamento que se mostrou eficiente durante os nove meses de sessões.

Pontes (2021) relata o uso de eletroquimioterapia para aumento da margem cirúrgica em caso de cadela jovem com carcinoma mamário, três meses após a cirurgia (paciente fez mastectomia unilateral e teve diagnóstico de carcinoma de tumor misto) e que apresentava quadro sugestivo de hiperplasia nodular esplênica, visto em ultrassom abdominal. Paciente realizou apenas uma sessão de eletroquimioterapia com sulfato de bleomicina (15 U/m², IV). Não precisou fazer quimioterapia, e após seis meses do procedimento, paciente voltou para acompanhamento, sem sintomatologia, em ultrassom abdominal foi observado regressão do tamanho do nódulo esplênico.

As terapias adjuvantes têm sido amplamente estudadas a fim de trazer novidades para o tratamento conservador e até mesmo curador do paciente com câncer; dentre elas há destaque para a terapia com canabidiol, a mesma tem sido estudada por anos em humanos com câncer, pois esta tem mostrado o sua capacidade em melhorar a qualidade de vida e potencial em tratar ou estadiar o câncer; o que acabou gerando também interesse na Medicina Veterinária; os estudos clínicos publicados ainda não podem corroborar o efeito da medicina com canabinóides nos animais, mas relatos descrevem seu uso seguro, resultando numa melhor qualidade de vida e respostas mensuráveis dos tumores. Os estudos mostram que alguns dos mecanismos de ação anticancerígeno do canabidiol são as inibições da

angiogênese, bloqueando a ativação da via do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF); efeitos antimetastáticos. Alguns estudos estão sendo realizados, que poderão trazer respostas quanto à eficiência do uso desta modalidade de terapia (LORIMIER *et al.*, 2021).

O prognóstico é definido baseado nas características clínicas, patológicas e biológicas específicas dos indivíduos e dos seus tumores, permite prever a evolução clínica e a sobrevida do paciente, sem que este seja submetido a protocolos terapêuticos adicionais após a cirurgia. O tamanho do tumor, o tipo e grau histológico, a metástase linfonodal e o índice proliferativo são alguns dos fatores estabelecidos de prognósticos para cães (Tabela 2) (CASSALI *et al.*, 2020).

Um dos fatores considerados para o prognóstico é a presença das células tumorais, que constitui grande impacto na sobrevida dos cães. Cães em estágio clínico IV apresentam sobrevida de 331 dias, comparado com 1149 para aqueles em estágio I. O envolvimento dos gânglios linfáticos também apresenta um grande impacto, estudos mostraram que cães sem disseminação linfática tem a sobrevida de 30,2 meses, enquanto que aqueles que apresentam disseminação o tempo reduz para 7,1 meses (CASSALI *et al.*, 2020).

A imuno-histoquímica tem sido utilizada como uma importante ferramenta para determinar fatores prognósticos e preditivos de neoplasias. Durante o IV Encontro de Patologia Mamária foi discutido o painel imuno-histoquímico padrão para os carcinomas caninos, sendo composto por: expressões do receptor de estrogênio (RE), receptor de progesterona (RP), Ki-67 e COX-2 (Tabela 2) (CASSALI *et al.*, 2020).

Tabela 2. Marcadores prognósticos e preditivos relacionados à neoplasia mamária

Fatores de prognóstico	Fatores preditivos
1. Tamanho do tumor	1. Cox-2
2. Tipo histológico	2. Ki-67
3. Grau histológico	3. Receptor de estrogênio
4. Metástase linfonodal	4. Receptor de progesterona
5. Índice proliferativo	
6. Receptor hormonal	
7. Cox-2	

Fonte: Cassali (2020)

O Ki-67 é um marcador relacionado ao

ciclo celular, que tem sido utilizado para determinar o índice de proliferação das neoplasias mamárias, e tem relação de prognóstico dos tumores. De acordo com o Consenso Brasileiro realizado, o índice de proliferação é determinado pela coloração nuclear do Ki-67, avaliado em pelo menos 1000 células neoplásicas avaliadas no campo microscópico (400x) (CASSALI *et al.*, 2020).

A COX-2 é associada ao prognóstico e à tumorigênese, por causa da necessidade do uso de inibidores da COX-2 na terapia adjuvante, de acordo com o Consenso Brasileiro sugeriu a realização da imunohistoquímica em amostras mamárias usando o sistema quantitativo, levando em consideração a distribuição da coloração citoplasmática da COX-2 e a sua intensidade; neste sistema as pontuações são multiplicada para obtenção da pontuação total, esta variando de 0 a 12, considerando-se positivas as amostras com valor ≥ 6 (CASSALI *et al.*, 2020).

2.3.5 Diagnóstico Histopatológico

Há várias classificações histológicas descritas em medicina veterinária. No Brasil, atualmente utiliza-se a classificação de Cassali e colaboradores (2020), esta definida no IV Encontro de Patologia Mamária para o Diagnóstico, Prognóstico e Tratamento de Tumores Mamários Caninos e Felinos realizado em 2019 (Tabela 3).

Tabela 1. Classificação histológica dos tumores mamários em cães

1. Lesão epitelial não neoplásica

- 1.1 Hiperplasia ductal
- 1.2 Hiperplasia lobular
- 1.3 Adenoses
- 1.4 Ectasia ductal
- 1.5 Lesões de células colunares
- 1.6 Alterações de células colunares
- 1.7 Hiperplasia de células colunares

2. Tumores benignos

- 2.1 Adenoma
- 2.2 Adenomioepitelioma
- 2.3 Mioepitelioma
- 2.4 Adenoma basaloide
- 2.5 Fibroadenoma
- 2.6 Tumor benigno misto
- 2.7 Papiloma ductal
- 2.7 Tumor filoides

3. Tumores malignos

3.1 Carcinomas

- 3.1.1 Carcinoma *In Situ*
 - 3.1.1.1 Carcinoma in situ ductal
 - 3.1.1.2 Carcinoma in situ lobular
- 3.1.2 Carcinoma em tumor misto
- 3.1.3 Carcinoma papilar (invasivo e não invasivo)
- 3.1.4 Carcinoma tubular
- 3.1.5 Carcinoma sólido
- 3.1.6 Carcinoma basaloide
- 3.1.7 Carcinoma cribriforme

3.1.8 Tipo especial de carcinomas

- 3.1.8.1 Carcinoma micropapilar
- 3.1.8.2 Carcinoma lobular pleomórfico
- 3.1.8.3 Carcinoma secretório
- 3.1.8.4 Carcinoma mucinoso
- 3.1.8.5 Carcinoma rico em lipídios
- 3.1.8.6 Carcinoma rico em glicogênio
- 3.1.8.7 Carcinoma de células escamosas
- 3.1.8.8 Carcinoma de células fusiformes
- 3.1.8.9 Carcinoma com diferenciação sebácea

3.2 Neoplasias mioepiteliais

- 3.2.1 Adenomioepitelioma maligno
- 3.2.2 Mioepitelioma maligno

3.3 Sarcomas

- 3.3.1 Fibrossarcoma
- 3.3.2 Osteossarcoma
- 3.3.3 Carcinossarcoma
- 3.3.4 Sarcoma em tumor misto

3.3.5 Outros sarcomas

- 3.3.5.1 Condrossarcoma
- 3.3.5.2 Lipossarcoma
- 3.3.5.3 Hemangiossarcoma
- 3.3.5.4 Sarcoma filoides

Fonte: Cassali (2020)

A citologia é utilizada e considerada um método eficiente de diagnóstico, mas o exame histopatológico é o método de eleição, considerado definitivo, avaliando as características das neoplasias; auxilia a avaliar o tipo de tumor, o tipo de crescimento, o grau de infiltração dos tecidos e vasos envoltantes, os detalhes da histomorfologia tumoral, avaliando o comportamento biológico do tumor, auxiliando a programação da conduta terapêutica (RISATI *et al.*, 2016; CASSALI *et al.*, 2020).

Os tumores mamários mais comuns em cadelas são os carcinomas simples (tubulopapilares, os anaplásicos e os sólidos.); são vistos poucos casos de sarcomas mamários, e não é totalmente esclarecida a sua origem celular (PINTO, 2009).

Pinto (2009) cita que os fibrossarcomas e osteossarcomas são os mais comuns dentro do grupo de sarcomas mamários, e os condrossarcoma e lipossarcomas estão entre os mais raros.

Carcinossarcomas são tumores malignos raros que geralmente apresentam lesões circunscritas e período de sobrevivência prolongado (PINTO, 2009). A denominação carcinossarcoma é utilizada quando ambos os componentes são malignos (epitelial e mesenquimal), e carcinoma ou sarcoma de tumor benigno quando apenas um componente é

maligno (focos ou nódulos distintos), por exemplo, dentro de um adenoma ou tumor misto (OLIVEIRA FILHO *et al.*, 2010).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As neoplasias mamárias caninas são muito frequentes em cadelas, acometendo principalmente mamas abdominais caudais e inguinais. A melhor forma de prevenção é a esterilização com ovariectomia de preferência antes do primeiro estro, para redução do risco de acometimento mamário. O diagnóstico abrange aspectos clínicos e anatomopatológicos. O tratamento de eleição ainda é a remoção cirúrgica e com protocolos adjuvantes que auxiliam na sobrevida e qualidade de vida do paciente.

Referências:

- AMORIM L. M.; CAVALHEIRO A. B.; BRUM M. P.; SANTOS M. T. Relato de caso de carcinoma inflamatório mamário na Clínica Quatro Patas, em Porto Velho - Rondônia, Brasil. **RevFIMCA**. v. 4, n. 1, 2017.
- ANDRADE, M. B. **Neoplasias mamárias em cadelas: Estudo epidemiológico e expressão de HER-2 em carcinomas**. Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, 2017, 99f.
- CAMATTI, A. C. S. **Carcinoma inflamatório mamário canino: relato de caso**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação Medicina Veterinária) – Universidade Federal de Santa Catarina. Curitiba. 2022.
- CASSALI, G. D. *et al.* Consensus for the Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine Mammary Tumors. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, v.4, p. 153-180, 2011.
- CASSALI, G. D. *et al.* Consensus for the Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine Mammary Tumors - 2013. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, v. 7, n.2, p.38-69, 2014.
- CASSALI, G. D. *et al.* Consensus Regarding the Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine and Feline Mammary Tumors - 2019. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, v. 13, n. 3, p. 555 – 574, 2020.
- COSTA, E. S. **Perfil de neoplasias mamárias em cadelas e gatas domiciliadas na mesorregião metropolitana de Belém, no período de 2016 a 2018**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação Medicina Veterinária) 39 f. – Campus Universitário de Belém, Universidade Federal Rural da Amazônia, Belém, 2019.
- CRUSCO, S. E. Tópicos do ciclo estral em cadelas. **Rev Bras Reprod Anim**, v.46, n.4, p.373-376, out./dez. 2022.
- DIAS, P. S. M. **Tratamento oncológico em cães**. Trabalho de Conclusão de Curso (Curso de Rádio e TV) - Universidade do Vale do Paraíba. São José dos Campos – SP, 2020.
- DYCE, K. M.; SACK, W. O.; WENSING, C. J. G. **Tratado de anatomia veterinária**. tradução: Renata Scavone de Oliveira... [et al.]. - Rio de Janeiro: Elsevier. 4ed. 2010. 1714p.

ESTRALIOTO, B. L. C.T.; CONTI, J. B. Câncer de mama em cadelas – Atualidades do diagnóstico e prognóstico ao tratamento cirúrgico. **ENCICLOPÉDIA BIOSFERA**, Centro Científico Conhecer - Goiânia, v. 16 n. 29, p. 444 – 463. 2019.

FIGUEIREDO, R. N. **Uso de *Viscum album* no ponto de acupuntura VG14 como terapia adjuvante à mastectomia radical em cadelas com neoplasias mamárias.** Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-graduação - Universidade Estadual Paulista (UNESP) – Araçatuba. 2014. 68p.

FIRMO, B. F. **Aspecto clínico-epidemiológico das neoplasias mamárias em cadelas atendidas pela UNESP- Campus de Jaboticabal.** Dissertação (mestrado) - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Universidade Estadual Paulista UNESP. 2016. 49p.

FLOR, A. S. S. O.; SOUZA, L. P. P. S. **Neoplasias mamárias em cadelas: revisão e discussão.** Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação Medicina Veterinária) – Universidade Federal Rural da Amazônia, Belém-PA, 2022.

FOSSUM, T. W. **Cirurgia de pequenos animais.** tradução: Ângela Manetti... [et al.]. – Rio de Janeiro: Elsevier. 4 ed. 2015.

GONÇALVES, R.O. *et al.* Neoplasias mamárias em cadelas: Um estudo estatístico para auxiliar no tratamento. **PUBVET.** v.14, n.5, a. 566, p.1-7, Mai/2020.

GUEDES, P. E. B. **Análise clínica, histopatológica e avaliação do perfil gênico de marcadores apoptóticos e componentes da resposta imune de neoplasias mamárias benignas e malignas em cadelas.** Tese (doutorado) – Programa de Pós graduação – Universidade Estadual de Santa Cruz. Ilhéus-BA. 2017.

KLEIN, B. G. A glândula mamária *in*: **Cunningham Tratado de Fisiologia Veterinária.** Rio de Janeiro: Elsevier. 5 ed. 2014.

LIBERATI, M. N. *et al.* **Incidência de metástase pulmonar em cadelas diagnosticadas com tumores em glândula mamária.** V EPCC – Encontro Internacional de Produção Científica Cesumar. Out/2007.

LINDOSO, S. K. **Tumores da mama em cadelas: estudo dos níveis séricos de estradiol E-2 e progesterona associadas a histopatologia.** Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária – Universidade Federal Rural de Pernambuco. Recife - PE. 2012. 39p.

LIMA, G. H. **Caracterização epidemiológica e clínico-patológica de lesões mamárias identificadas em gatas e cadelas da região norte do Ceará.** Dissertação (mestrado) – Programa de Pós graduação – Universidade Estadual do Ceará. Fortaleza – CE, 2021. 69p.

LORIMIER, L.–P. Cannabinoides in oncology and immune responsive *In*: **Cannabis therapy in Medicine Veterinary a complete guide.** Springer. 2021. 350p.

LUCENA JÚNIOR, L. C. *et al.* Tratamento integrativo homeopático e farmacopuntura com *Viscum album* em carcinoma mamário canino: relato de caso. **PUBVET.** v. 15, n. 06, a. 835, p.1-9, Jun. 2021.

MACHADO, M. C. A. **Influência da ciclofosfamida na farmacocinética da carboplatina em cadelas com carcinomas mamários e graduação dos efeitos adversos decorrentes da quimioterapia.** Tese – (Doutorado) – Programa de Pós-graduação da Universidade Federal da Bahia. Salvador- BA, 2019. 91p.

MATIAS, I. C. Carcinoma em tumor misto em cadela: relato de caso. **Revista de Agroecologia no Semiárido (RAS)** - v. 4, n. 2, p. 24- 28, 2020.

MEDEIROS, V. B. Câncer da mama na cadela. **J Surg Ci Res.** v. 8, n. 1, p. 118-129, 2017.

MENEZES, P. L. **Tumores mamários em cães: estudo retrospectivo.** Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação Medicina Veterinária) – Universidade Federal da Paraíba, areia, 2015.

MIRANDA, Y. B., *et al.* Neoplasia mamária em cadela: relato de caso. **Brazilian Journal of Development,** Curitiba, v. 8, n. 5, p. 35413-35428, mai. 2022.

MONTEIRO, B. F. **Neoplasia mamária canina: estudo de caso**. Monografia (Graduação Medicina Veterinária) – Centro Universitário Sul de Minas, Varginha- MG, 2021.

MORAIS, D. B. **Avaliação de índice proliferativo em amostras citopatológicas de tumores mamários caninos: correlação histopatológica**. Dissertação (mestrado) – Programa de Pós Graduação em Medicina Veterinária - Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria – RS, 2021. 51p.

MURAMOTO, C. *et al.* Avaliação ultrassonográfica de linfonodos na pesquisa de metástases de neoplasia mamária em cadelas. **Pesq. Vet. Bras.** v. 31, n. 11, p. 1006-1013, nov.2011.

NEVES, J. M. **Neoplasias mamárias em cadelas: estudo descritivo de 29 casos clínicos**. Trabalho de Conclusão de Curso – Faculdade de Medicina Veterinária - Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias. Lisboa. 2018.

OLIVEIRA, G. S.; PANDOLFI, I. A. Estudo retrospectivo dos exames histopatológicos realizados em cadelas com tumores mamários em hospital veterinário. **PUBVET.** v. 14, n. 8, a 634, p.1-8, ago. 2020.

OLIVEIRA, B. C. *et al.* Vantagens do rastreamento precoce de metástases por tomografia computadorizada na rotina clínica oncológica de tumores mamários em cadelas: revisão de literatura. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, São Paulo, v. 19, n. 1, 2021.

OLIVEIRA FILHO, J. C., *et al.* Estudo retrospectivo de 1.647 tumores de mama em cães. **Pesq. Vet. Bras.** v. 30, n. 2, p. 77-185, Fev. 2010.

PASCOAL, I. C. **Caracterização histopatológica e análise dos fatores de risco associados às neoplasias mamárias em cadelas na região metropolitana do Recife – Pernambuco**. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-graduação – Universidade Federal Rural de Pernambuco. Recife-RE, 2017. 79p.

PEREIRA, M. *et al.* Neoplasias mamárias em cães – revisão de literatura. **REVISTA CIENTÍFICA DE MEDICINA VETERINÁRIA.** v. 16, n. 33, jul.2019

PINA, B. F. **Ultrassom em modo B do fígado e modo doppler da veia porta de cadelas com neoplasia mamária submetidas a quimioterapia adjuvante**. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-graduação – Universidade Federal Fluminense. Niterói. 2021. 61p.

PINTO, R. M. M. O. **Neoplasias mamárias em cadelas e gatas**. Dissertação de mestrado integrado em medicina veterinária. Lisboa, 2009. 99p.

PONTES, I. B. **Eletroquimioterapia no tratamento de carcinoma mamário: relato de caso**. Trabalho de Conclusão de Curso – Graduação Medicina Veterinária – Centro Universitário Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC). Gama-DF. 2021. 30p.

REECE, W. O. Reprodução feminina dos mamíferos *In: Dukes Fisiologia dos animais domésticos*. Guanabara Koogan, 13 ed., 2017, 1590 p.

RISATI, A. C.; DANEZE E. R.; MAGALÃES G. M. Diagnóstico citopatológico em neoplasias mamárias de cadelas: revisão de literatura. **Nucleus Animalium**, v. 6, n. 1, p. 81-98, mai.2014.

ROCHA, M. S. T. **Terapia fotodinâmica sobre carcinoma mamário de cadela cultivado *in vitro***. Dissertação (mestrado) – Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária – Universidade de Brasília, Brasília, 2010. 86p.

SALAS Y., MÁRQUEZ A., DIAZ D., ROMERO L. Epidemiological Study of Mammary Tumors in Female Dogs Diagnosed during the Period 2002-2012: A Growing Animal Health Problem. **PLOS ONE**, v. 10, n. 5, 2015.

SALVADOR-BARNABÉ, R. L. *et al.* **INVESTIGAÇÃO**, v. 17, n. 3, p. 13-18, 2018.

SANTOS M. S. **Aspectos do ciclo estral, foliculogênese e contracepção farmacológica em cadelas – revisão de literatura.** Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação Medicina Veterinária) – Universidade Federal da Paraíba, Areia, 2022, 32p.

SANTOS. K. C., *et al.* Quimioterapia convencional e metronômica no tratamento de cadela com carcinoma em tumor misto em estágio avançado - Relato de caso. Rev. **Bras. Med. Vet.**, v. 38, a. 1, p. 131-138, jun. 2016.

SÁ, S. S.; REPETTI, C. S. F. Carcinoma inflamatório mamário canino - revisão de literatura **Acta Veterinaria Brasilica**, v. 5, n. 1, p.8-14, 2011.

SILVA T. C. **Análise dos tipos histológicos do câncer de mama em cadelas e sua correlação com o perfil de expressão de proteínas associadas ao prognóstico.** (Tese) – Doutorado em Ciências – Programa de Ciências Médicas da Faculdade de Medicina – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018. 95p.

SORENMO K. U., *et al.* Development, anatomy, histology, lymphatic drainage, clinical features, and cell differentiation markers of canine mammary gland neoplasms. **Veterinary pathology**. v. 48, n. 1, p. 85-97, 2011.

SOUSA J. C. **Neoplasia mamária em cadelas: aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos.** Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação Medicina Veterinária) – UNICEPLAC, Gama, 2021.

TERRA E. M. **Neoplasias mamárias de cadelas: expressão gênica e proteica da via wnt/ β -catenina, sua associação com a transição epitélio-mesênquima e prognóstico.** Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Universidade Estadual Paulista UNESP. 2014. 107p.

UBUKATA, R. A quimioterapia metronômica é uma terapia que pode auxiliar o médico-veterinário no tratamento de câncer, mas é necessário conhecer muito bem a técnica para discernir quando pode ser aplicada. **Revista Cães e Gatos VetFood**. a. 37, n. 258, fev.2021.

VALADARES, F. D. **Pesquisa de linfonodo sentinela em cadelas portadores de tumor de mama.** Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-graduação – Universidade Federal de Viçosa. Viçosa-MG. 2015.

XAVIER, R. G. C.; LIMA M.O.; JUNIOR, F.D. Neoplasias mamárias em cadelas. Revisão de literatura. **Scientific Electronic Archives**. v. 10, n.5, p.133-146. 2017.