



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RECÔNCAVO DA BAHIA
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS AMBIENTAIS E BIOLÓGICAS

ANA CAROLINA SAMPAIO GOES HANSEN

**Mastectomia e OSH como terapia preventiva em neoplasias
mamárias em cadelas: Revisão de literatura.**

CRUZ DAS ALMAS-BA
NOVEMBRO - 2015

ANA CAROLINA SAMPAIO GOES HANSEN

Mastectomia e OSH como terapia preventiva em neoplasias mamárias em cadelas: Revisão de literatura.

Trabalho de conclusão de curso submetido ao colegiado de graduação de Medicina Veterinária do Centro de ciências agrárias e ambientais da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária.

Orientador: Profa. Dra. Natalie Ferreira Borges

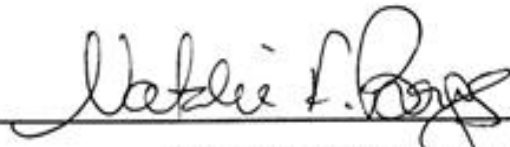
**CRUZ DAS ALMAS
NOVEMBRO – 2015**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RECÔNCAVO DA BAHIA
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS, AMBIENTAIS E BIOLÓGICAS.
COLEGIADO DE MEDICINA VETERINÁRIA
CCA106- TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

COMISSÃO EXAMINADORA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

ANA CAROLINA SAMPAIO GOES HANSEN

MASTECTOMIA E OSH COMO TERAPIA PREVENTIVA EM NEOPLASIAS
MAMÁRIAS EM CADELAS: REVISÃO DE LITERATURA.



Profa. Dsc. Natalie Ferreira Borges
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia



Profa Msc. Cristiane Aguiar
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia



Msc. Reuber Carvalho Cardoso
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

Cruz das Almas, 30 de Novembro de 2015.

“No que diz respeito ao empenho, compromisso,
Esforço e dedicação, não existe meio termo.
Ou você faz uma coisa bem feita, ou não faz.”

Ayrton Senna

AGRADECIMENTO

A Deus por estar sempre comigo, me dando força e sabedoria. Obrigada senhor por me permitir chegar até aqui, iluminando meu caminho.

Aos meus amados pais Augusto e Amélia, que sempre estiveram ao meu lado, me apoiando, aconselhando e acreditando em mim, quando eu mesma duvidava, me mostrando o melhor caminho, agradeço também pelo carinho incondicional que tive e a educação, pois sem eles hoje não seria quem sou. Obrigada pai e mãe.

Ao meu filho Miguel, pelo sorriso que faz tudo valer a pena.

À minha Vó Maria Tereza, pela sua doçura, e amor incondicional.

Aos meus irmãos, pelas palavras amigas, carinho, e por dividirem comigo momentos felizes. Obrigada por tudo e principalmente por me amar.

Aos meus amigos de faculdade, que estiveram comigo nos melhores e também nos mais difíceis dias, por estarem sempre ao meu lado e tornar tudo isso mais fácil. Em especial à Mauricio por ter me dado o melhor presente, meu filho amado, Miguel. Por você, filho eu me reinvento todos os dias, para ser sempre uma mãe e pessoa melhor a cada momento.

As minhas amigas de colégio, que mesmo distante se fazem presente todos dias, melhores amigas, que jamais encontrarei igual. Família é muito mais do que sangue, é amor.

Aos meus Mestres, por toda dedicação, e conhecimento por eles transmitidos durante esses anos de faculdade em especial a minha orientadora, Natalie Borges, pela sua incansável ajuda, dedicação e por nunca se negar a transmitir seus conhecimentos e orientações na elaboração deste trabalho.

Por fim, agradeço a todos os animais que se doaram e confiaram em minhas mãos. Em especial aos meus cachorros, companheiros, e confidentes, me ouvindo silenciosos e atentos.

A todos vocês **MUITO OBRIGADA!**

RESUMO

Os estudos dos tumores de mama que afetam as fêmeas caninas vêm crescendo, e ganhando importância, devido as semelhanças em alguns aspectos com os tumores mamários na mulher. Este estudo apresenta uma breve revisão sobre diferentes técnicas para a realização da mastectomia, bem como, o efeito da Ovariosalpingoesterectomia, como uma terapia adjuvante e o seu efeito protetor, quando realizada antes do primeiro cio. O procedimento cirúrgico é o tratamento de eleição para a retirada dos tumores mamários. A escolha da técnica cirúrgica para a remoção do tumor e a quantidade de tecido mamário extirpado depende do tamanho do tumor, localização e consistência. Diferentes técnicas cirúrgicas podem ser empregadas, como nodulectomia (ou biópsia excisional), mastectomia em bloco (ou regional) e mastectomia unilateral. A nodulectomia não é indicada nos casos de tumor maligno. A mastectomia unilateral compreende a remoção de todas as mamas da mesma cadeia e os linfonodos correspondentes. A ressecção em bloco envolve a exérese da mama neoplásica, as mamas com as quais possui conexões linfáticas e os linfonodos correspondentes. A castração, quando realizada antes do primeiro cio, apresenta um pequeno risco de desenvolvimento de uma neoplasia mamária, este risco aumenta quando a esterilização ocorrer após o segundo e o terceiro ciclo estral, respectivamente. Embora ainda não existe um único tratamento eficaz, mas, existem várias modalidades terapêuticas disponíveis e que podem ser utilizadas de acordo com cada situação específica.

Palavra Chave: tumor de mama, mastectomia, Ovariosalpingoesterectomia

ABSTRACT

Studies of breast tumors that affect female dogs have been growing and gaining importance because of the similarities in some respects with breast tumors in women. This study presents a brief review of different techniques one paragraph Realization of mastectomy, as well as the effect of Ovariosalpingoestherectomy, An adjuvant therapy How And Its Effect Protector, dripping When performed the first heat. The surgical procedure is still the treatment of choice, for the tumors, and different surgical techniques can be used, as lymph node removal (or excisional biopsy), mastectomy in block (or regional) and unilateral mastectomy. The lymph node removal is not indicated in the cases of malignant tumor. The unilateral mastectomy understands the removal of all the mammas of the same chain and the corresponding lymph nodes. The removal in block involves the extirpation of the neoplastic mamma, the mammas with which it possesses lymphatic connections and the corresponding lymph nodes. The OSH, when performed before the first heat, has a small risk of developing a breast tumor, this risk increases as the sterilization occurs after the second and third estrous cycle, respectively. yet there is no single effective treatment, but there are several treatment modalities available and can be used according to each specific situation.

Keywords: breast tumor, mastectomy, Ovariosalpingoestherectomy

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Desenho esquemático da região ventral, da cadela. Demonstrando os cinco pares de mama.....12
- Figura 2-** Desenho esquemático da região ventral da cadela, demonstrando a drenagem linfática e irrigação sanguínea das glândulas mamárias.....13
- Figura 3-** desenho esquemático da região ventral da cadela, esquematizando a mastectomia simples e regional.....23
- Figura 4-** Desenho esquemático da região ventral da cadela, esquematizando a mastectomia a mastectomia unilateral.....24
- Figura 5-** Desenho esquemático da região ventral da cadela, esquematizando a mastectomia total..... 25

LISTA DE TABELA

Tabela 1-Estadiamento das neoplasias mamárias na espécie canina.....18

Tabela 2- Classificação histológica dos tumores mamários de cães segundo a Organização Mundial de saúde--.....20

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| 1. IINTRODUÇÃO..... | 10 |
| 2 REVISÃO DE LITERATURA..... | 11 |
| 2.1 Anatomia da glândula mamária | 11 |
| 2.2 Fisiologia da glândula mamária | 13 |
| 2.3 etiologia das neoplasias mamária | 14 |
| 2.3.1 Atividade hormonal..... | 16 |
| 2.4 SEMIOLOGIA..... | 17 |
| 2.4.1 exame físico..... | 18 |
| 2.4.2 diagnóstico | 20 |
| 2.5 TRATAMENTOS..... | 21 |
| 2.5.1 Mastectomia | 21 |
| 2.5.1Lumpectomia | 23 |
| 2. 5.2 Mastectomia simples e regional | 23 |
| 2.5.3 Mastectomia total..... | 24 |
| 2.6 Prognóstico..... | 25 |
| 2.8 Quimioterapia e radioterapia..... | 26 |
| 2.9 Efeitos da OSH como terapia adjuvante para tumores mamários | 27 |
| 3. CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 30 |
| 4. REFERÊNCIAS | 31 |

1. INTRODUÇÃO

As neoplasias, em cães, correspondem a um dos processos que possuem maior interferência na saúde e no bem estar dos animais. Além disso, a neoplasia mamária em cadela tem significativa importância na medicina veterinária e tem sido muito investigada, principalmente por existirem semelhanças com tumores mamários na mulher (RICHARDS *et al.*, 2001; TANAKA, 2003).

Estas neoplasias ocorrem com maior frequência em cadelas de 7 a 12 anos, sendo as neoplasias mais frequentes nesta espécie e a terceira em gatas, representando cerca de 40% de todos os tumores. Dificilmente acometem machos, embora a incidência estimada esteja em torno de 0 a 2.7% e nestes existe alta probabilidade de serem malignos (RICHARDS *et al.*, 2001; TANAKA, 2003).

A etiologia do tumor de mama é multifatorial, componentes genéticos, ambientais, nutricionais e principalmente hormonais participam do processo carcinogênico. Os hormônios atuam estimulando a proliferação celular, predispondo às alterações genéticas que darão origem à célula neoplásica. O estrógeno, a prolactina, a progesterona, os andrógenos e os hormônios tireoidianos estão envolvidos na carcinogênese mamária a partir de mecanismos ainda não totalmente elucidados (ANDRADE *et al.*, 2010; SILVA *et al.*, 2007; UVA *et al.*, 2009;).

As neoplasias mamárias podem ter caráter maligno ou benigno, e/ou mistos. Os tumores benignos são circunscritos, não aderidos aos tecidos adjacentes e são de evolução lenta. Em contrapartida, os tumores malignos apresentam uma evolução rápida, e se associam a um acelerado envolvimento dos linfonodos regionais e nos pulmões. Os locais de metástase mais comuns incluem: sistema linfático, pulmão, fígado, rins, adrenais, baço (DENG E BRODIE, 2001; JOHNSTON, 1993; HENDERSON E FEIGELSON, 2000; NOGUEIRA E BRENTANI, 1996; SILVA *et al.* 2004).

A remoção cirúrgica da cadeia mamária afetada é o tratamento indicado para qualquer tipo de tumor mamário. Caso a neoplasia seja benigna, a extirpação de toda cadeia mamária é curativa, caso a neoplasia seja maligna,

deve-se fazer a retirada cirúrgica, o tratamento quimioterápico ou radioterapia. A realização da Ovariosalpingohisterectomia preventiva vem se tornando uma boa opção, pois o risco de desenvolvimento de neoplasia mamária é aproximadamente de 0,5% para cadelas castradas antes do primeiro cio, 8% depois do primeiro cio e 26% após o segundo cio. Após estes períodos o efeito protetor é mínimo. O uso de progestágenos de longa ação para prevenção de estro tem sido associado ao tumor benigno em cadelas. A Terapia Estrogênica usada geralmente para interromper a gestação também aumenta o risco de tumor mamário (GETTY, 1986).

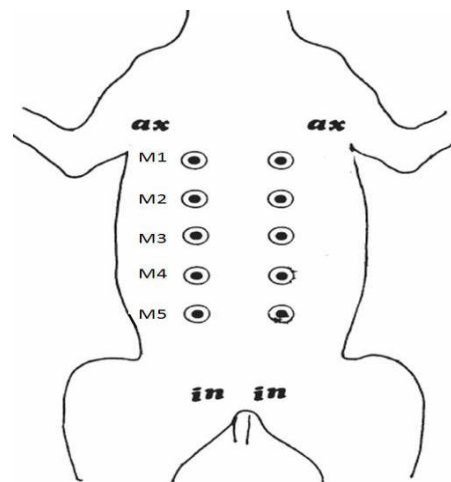
Este trabalho tem como objetivo revisar as técnicas de tratamento cirúrgico das neoplasias mamárias, bem como o papel da ovariosalpingohisterectomia (OSH) na prevenção deste tipo de neoplasia.

1. REVISÃO DE LITERATURA

1.1 ANATOMIA DA GLÂNDULA MAMÁRIA

As cadelas possuem cinco pares de glândulas mamárias denominadas: torácicas craniais e caudais, abdominais craniais e caudais e inguinais (Figura 1). Estruturalmente, as glândulas são formadas por lóbulos com ductos que drenam para canais excretores mais calibrosos. O epitélio de revestimento destes ductos é duplo, onde as células podem ser cúbicas ou cilíndricas baixas. Os alvéolos das glândulas mamárias também são compostos por epitélios luminal e basal. As células epiteliais luminiais sintetizam e excretam proteínas lácteas e lipídeos durante a lactação, e as células basais ou mioepiteliais contraem-se sob a influência da ocitocina expelindo assim o leite (SLATTER, 1998; ZUCCARI et al., 2001) .

FIGURA1



Desenho esquemático da região ventral, da cadela. Demonstrando os cinco pares de mama: torácicas craniais (M1), torácicas caudais (M2), abdominais craniais (M3), abdominais caudais (M4) e inguinais (M5). Linfonodos axilares (ax) e inguinais (in)

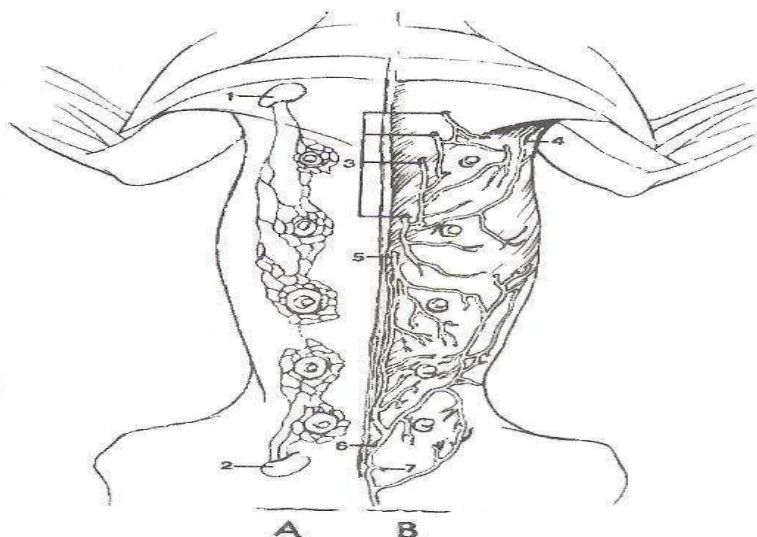
Fonte: adaptado de PATSIKAS E DESSIRIS, 2006

Além do tecido epitelial, há a presença de fibroblastos e células adiposas que compõem e fazem a sustentação do tecido mamário. A irrigação sanguínea das glândulas mamárias provém dos ramos esternais das artérias torácicas internas, intercostal e lateral, artérias epigástricas superficial cranial, superficial caudal, epigástrica profunda cranial, abdominal segmentada, labial, e íliaca circunflexa profunda (Figura 2). A drenagem venosa das glândulas é bastante similar à irrigação arterial, com exceção de pequenas veias que cruzam a linha média entre as cadeias mamarias direita e esquerda (SLATTER, 1998; ZUCCARI et al., 2001) .

Os linfáticos podem cruzar a linha média e podem penetrar nas paredes abdominal e torácica. O linfonodo axilar recebe a drenagem linfática das glândulas M1 e M2, e o linfonodo inguinal superficial recebe a drenagem das glândulas M4 e M5. Os linfáticos da terceira glândula mamária comumente drenam através do linfonodo axilar, mas podem drenar caudalmente. Os linfonodos inguinais superficiais, fazem a drenagem linfática das mamas caudais (Figura 2). Estes ficam situados na gordura inguinal entre a parede abdominal ventral e a mama inguinal. Além de fazer a drenagem das mamas,

são responsáveis também pela drenagem da pele e tecido subcutâneo do abdome, vulva e membro pélvico. O linfonodo axilar está localizado junto ao plexo axilar, envolto em uma massa de gordura ventral à artéria toracodorsal, na região entre a primeira e a segunda costelas. Este linfonodo drena as primeiras mamas craniais. O linfonodo axilar também drena a pele, subcutâneo e parte da musculatura do membro torácico. Contudo, comunicações linfáticas entre as cadeias da esquerda e direita não são observadas (CROUCH, 1979; EVANS, 1979; RAHAL et al., 1995; SAUTET et al., 1992; SLATTER, 1998) .

FIGURA 2



Desenho esquemático da região ventral da cadela, demonstrando a drenagem linfática e irrigação sanguínea das glândulas mamárias. A - Drenagem linfática das glândulas mamárias: 1 – linfonodos axilares; 2 – linfonodo inguinal superficial; B - Principal irrigação sanguínea das glândulas mamárias: 3 – ramos esternais da artéria torácica interna; 4 – artéria torácica lateral; 5 – artéria epigástrica superficial cranial; 6 - artéria epigástrica superficial caudal; 7 – artéria pudenda externa

Fonte: SLATTER, 1998, adaptado de SILVA, 2006.

1.2 FISILOGIA DA GLÂNDULA MAMÁRIA

Antes da puberdade, a glândula mamária é composta principalmente por tecido adiposo e uma limitada rede de ductos epiteliais. No início da puberdade, ocorre à ação dos esteroides sexuais, levando a fase de crescimento dos canais mamários e do estroma. Devido ao efeito do estrógeno, o sistema tubular se desenvolve, durante a puberdade, com discreto aumento de células adiposas. Já a progesterona, promove o desenvolvimento glandular,

com proliferação das células epiteliais da porção terminal dos ductos intralobulares (ZUCCARI, SANTANA, ROCHA, 2001)

Subsequentemente, ocorre a formação dos alvéolos secretores. Na espécie canina a glândula mamária sofre efeitos importantes da progesterona e sua fase progesterônica dura de 60 a 100 dias. Em animais gestantes ou não, os lóbulos passam a substituir o tecido adiposo e o desenvolvimento lóbulo-alveolar é acompanhado por uma pequena atividade secretória. A estrutura canalicular passa a representar 90% do tecido ao final da gestação, em contraste com os 10% que representava no início da gestação (RICHARD, 1991).

O rápido desenvolvimento da glândula mamária no período da puberdade, através da ação estrogênica gera a formação de clones de células alteradas, formando nódulos hiperplásicos. Esses nódulos não podem ser diagnosticados clinicamente, pois apresentam tamanho de 1 a 4 mm de diâmetro, mas a partir do momento em que estão expostos a fatores carcinogênicos se transformam em neoplasia. O estrógeno induz a formação neoplásica indiretamente, pois é responsável pelo desenvolvimento do epitélio e das glândulas mamárias e propicia condições necessárias para a mutação. Acredita-se que a pseudogestação leve a formação de nódulos hiperplásicos ou a própria formação da neoplasia, mas estudiosos não acreditam nessa relação, nem todos os fatores que levam a formação da neoplasia mamária são conhecidos, mas os principais fatores parecem ser representados pelos hormônios estrogênio e progesterona. Cadelas não castradas têm chances 3 a 7 vezes maior de desenvolver neoplasia mamária (JONHNSTON, 1995; ZACCARI, 2001).

1.3 ETIOLOGIA DAS NEOPLASIAS MAMÁRIAS

O tumor de mama corresponde a uma patologia multifatorial, possuindo portanto caráter genético, ambiental, nutricional e hormonal (SOREMMO, 2009).

Na cadela, os tumores de mama representam as lesões tumorais mais frequentes, sendo de modo geral duas a três vezes mais frequentes que na mulher. Na espécie canina, os tumores de pele são os mais comuns seguidos

dos mamários, mas ao se considerar apenas as fêmeas, a incidência dos tumores de mama sobe para 50%, sendo que no momento do diagnóstico metade delas já possui caráter maligno (DE NARDI, 2007; QUEIROGA E LOPES, 2002; TODOROVA, 2005; TORIBIO, 2008).

Conforme a cadela envelhece, aumentam os riscos de tumores mamários em especial entre sete e doze anos de idade. Em cadelas com menos de cinco anos, a ocorrência é baixa, e rara quando inferior a dois anos. Além da senilidade, outros fatores como obesidade e dieta caseira rica em gordura insaturada estão associados a maior prevalência de neoplasias e displasias mamárias, portanto são apontados como possíveis causadores da patologia mamária (JONES et al., 1997; MISDORP 1999; PEREZ et al 2000)

Existe também uma relação com uso de ectoparasiticidas, em um estudo, encontraram-se altas concentrações de piretróides no tecido adiposo próximo aos tumores mamários de cadelas, sugerindo relação entre estes e a ocorrência de tumores mais agressivos (MISDORP 1999)

Acometem principalmente fêmeas, no entanto, os machos também podem apresentar esta doença, embora a sua incidência seja muito baixa, representando cerca de 1% de todas as neoplasias mamárias descritas. Contudo, quando surgem são geralmente mais agressivas do que nas fêmeas e estão normalmente associadas a alterações hormonais, tais como a neoplasia das células de sertoli (DAMASCENO, 2009; RUTTEMAN E KIRPENSTEIJN, 2003).

Hormônios como estrógeno, prolactina, progesterona, andrógenos, e os hormônios tireoidianos estão envolvidos na carcinogênese mamária. Os esteroides tem importante participação na patogênese da neoplasia mamária na cadela, semelhante ao que ocorre na mulher. Ainda não existem evidências conclusivas de que ciclos estrais irregulares, pseudociese e gestação possam estar ligados ao desenvolvimento de tumores mamários, porém os estrógenos endógenos podem contribuir na patogênese (LIMA, 2011 MEDELSON, 2006; PEREIRA et al, 2008).

As características mais comuns em tumores de cadelas são nodulações circunscritas, com dimensões, consistência e mobilidade variáveis, quase sempre, quando malignos, estão associados à ulceração cutânea e reações

inflamatórias locais. Em cadelas, muitos tumores podem ser verificados na mesma mama, com os mais diversos tipos histológicos (tabela 1). Em relação aos linfonodos, os mais acometidos são os linfonodos regionais, inguinais superficiais e axilares. Os locais de metástase mais comuns dos tumores mamários caninos incluem: pulmão, fígado, rins, adrenais, baço, pâncreas, diafragma, ovários, coração, osso, uretra e mucosa vestibular, musculatura esquelética, olhos e cérebro (ALENZA et al 2000; JOHNSTON, 1993; LIMA, 2011; MILLANTA, 2005).

2.3.1 Atividade hormonal

O tumor de mama é resultante de processo carcinogênico compreendido por vários estágios sequenciais, incluindo iniciação, promoção, dependência e autonomia. Na dependência hormonal as células tumorais alvo diferem das normais por necessitarem do estímulo hormonal para sua sobrevivência e não somente para manutenção da atividade secretória. Se o porte hormonal for removido, todas as células desaparecerão nessa fase. Finalmente, todos os tumores hormonalmente dependentes tendem a se tornar autônomos, quando a capacidade de síntese de hormônios específicos desaparece e, morfológicamente, as células se tornam indiferenciadas. A progressão das neoplasias da fase de dependência hormonal para a independência, associada à transformação de crescimento lento para rápido e invasivo, é a regra geral do tumor de mama (BRENNAN, 1975).

Os hormônios agem como promotores no desenvolvimento da neoplasia mamária. Quando as neoplasias são induzidas por hormônios esteróides, geralmente, torna-se dependentes de altos níveis desses hormônios para sua multiplicação, essa é a fase de dependência do tumor. Todos os tumores cuja indução tenha ocorrido através de um suporte hormonal, tendem a se tornar autônomos. Essa autonomia, é característica comum aos tumores hormônio-dependentes. Quando essa fase ocorre, já houve perda das características de diferenciação celular da linhagem de origem e, morfológicamente, as células tumorais tomam-se indiferenciadas (BRENNAN, 1975).

A prolactina estimula o crescimento do tumor mamário através da sensibilização celular aos efeitos do estrogênio, promovendo aumento no

número de receptores de estrógeno. Receptores de estrógeno (ER) e de progesterona (PR) têm sido identificados, em cadelas, em tecido mamário normal ou neoplásico . De forma geral, nos tumores malignos, a expressão dos genes que codificam os receptores desses hormônios pode estar diminuída, em particular nas neoplasias de maior grau de malignidade ou nas fases mais avançadas da doença . A presença de ER no citoplasma de células tumorais é sinal claro da dependência hormonal dessas neoplasias, e a presença simultânea de ER e PR, considerado como marcador da ação estrogênica, reforça ainda mais essa dependência. Em cadelas, o aumento de estradiol sérico associado ao proestro pode estimular as células que expressam ER a sintetizarem PR (MIALOT *et al.*, 1981; MORRISON, 1998; PELETEIRO, 1994; SARTIN *et al.*,1992).

Estrógeno e progesterona atravessam a membrana celular por processo passivo e ligam-se a receptores proteicos específicos no citoplasma da célula alvo do tumor. Subsequentemente, o complexo esteróide-receptor se move em direção ao núcleo, onde se liga à cromatina, promovendo aumento na síntese de RNA mensageiro, de RNA ribossômico e síntese proteica, que irá alterar a função celular. O estrógeno e, em menor grau, a progesterona podem estimular a replicação celular tanto em tumores que expressam ER e PR, quanto naqueles que não os expressam (BRENNAN, 1975; JOHNSTON, 1993).

1.4 SEMIOLOGIA

O diagnóstico clínico das neoplasias mamárias deve basear-se no histórico incluindo: início da lesão, velocidade de crescimento, manifestações de prurido, eliminação de secreção e dados de comportamento sexual como estros, gestações e terapia hormonal, partos e episódios de pseudogestação evidentes. O exame físico é importante, pois se detecta outros possíveis problemas de saúde. A palpação deve ser feita de todo tecido da glândula mamária, para identificação de possíveis tumores, além de ser avaliado o seu tamanho, mobilidade e consistência, em busca de sinais inflamatórios e úlceras. Os linfonodos axilares e inguinais também devem ser palpados.

Exames complementares como biópsia aspirativa por agulha fina, pode ser útil no diagnóstico de metástase. Além da realização de exames laboratoriais completos, radiografias de tórax e ultrassonografia (MACCAW, 1996; PELETEIRO, 1994; STONE, 1998).

1.4.1 Exame físico da mama

O exame físico deve ser minucioso, não se restringindo as glândulas mamárias, mas também ao estado geral do animal. No exame físico da cadeia mamária, deve ser registrado consistência, número, localização e tamanho, assim como eventuais sinais de aderência aos tecidos adjacentes, deformações das mamas e ulceração em pele (FELICIANO et al., 2008).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) preconiza o estadiamento clínico pelo sistema TNM, ou seja, os tumores mamários caninos devem ser avaliados quanto ao: tamanho da lesão primária (T), disseminação para os linfonodos regionais (N) e presença ou ausência de metástases à distância (M)(Tabela 1). Este procedimento auxilia no planejamento de tratamentos e a avaliação dos resultados, além de fornecer prognóstico, facilitando também a troca de informações entre os centros de tratamento (OWEN, 1980; QUEIROGA E LOPES, 2002).

Tabela 1- Estadiamento das neoplasias mamárias em cadelas.

T- Tumor Primário

T1 < 3 cm de diâmetro
 T2 3-5 cm de diâmetro
 T3 > 5cm de diâmetro
 T4 Carcinoma inflamatório

N- Nódulo Linfático

N0 Sem evidência de envolvimento dos linfonodos regionais
 N1 Envolvimento dos linfonodos regionais ipsilaterais
 N2 Envolvimento dos linfonodos regionais bilaterais

M- Metástases distantes

M0 Sem evidência de metástase distante
 M1 Evidencia de metástase distante.

| ESTÁDIO M | T | N |
|----------------------|------------------|------------------|
| I M0 | T1 | NO-N1 |
| II M0 | T2 | NO-N1 |
| III M0 | T3 | Qualquer N |
| IV Qualquer M | Qualquer T T4 | N2 Qualquer N |
| M1 | Qualquer T | Qualquer N |

Adaptado de Cassali et al,2011.

As neoplasias mamárias podem apresentar nódulos associados ao mamilo ou ao tecido glandular. Em cerca de 50% dos casos clínicos as lesões são múltiplas, não apenas devido à rapidez de progressão do tumor, mas também devido à demora na apresentação dos animais à avaliação clínica do médico veterinário. Cerca de 75% das neoplasias ocorrem nas glândulas mamárias Abdominal caudal e Inguinal cranial, provavelmente, por terem maior volume de tecido glandular que as demais. A consistência da massa pode ser maciça ou flutuante podendo ser únicas ou múltiplas, a localização anatômica também deve ser descrita. Em alguns animais, o tumor pode apresentar ulceração cutânea ou sinais evidentes de inflamação. Os linfonodos regionais, axilares e inguinais superficiais, devem sempre ser examinados quanto ao tamanho e consistência e, caso necessite, devem ser analisados por punção aspirativa por agulha fina ou biopsia, para pesquisa de infiltração tumoral (LANA et al., 2007).

Embora não seja possível estabelecer o diagnóstico de malignidade exclusivamente com base no aspecto macroscópico da neoplasia, existem algumas características, que podem ser usadas como indicadores de comportamento maligno, são eles: crescimento rápido, margens mal definidas, aderência à pele e aos tecidos adjacentes, presença de ulceração e inflamação intensa, linfadenomegalia regional e sinais de dificuldade respiratória, sugestivo de metástase pulmonar. Deve ser dada uma atenção maior aos carcinomas inflamatórios, tumores altamente agressivos e metastáticos. Os animais com

carcinoma inflamatório apresentarão glândulas difusamente edemaciadas com pouca demarcação entre os tecidos normal e anormal, que podem ser confundidas com mastite, que só ocorre após o estro, desmame ou pseudociese (BICHARD, 1998; MISDROP et al., 1999).

2.4.1 DIAGNÓSTICO

Para diagnóstico de tumores mamários o exame histopatológico é o método definitivo, pois fornece informações importantes sobre natureza, tipo histológico e infiltração microscópica das células tumorais, inclusive para a cadeia linfática. A histopatologia possui vantagens sobre a citologia, uma vez que a abordagem definida por esta relaciona-se à descrição da neoplasia, sendo tão somente reconhecida como um carcinoma ou um sarcoma. Caso haja suspeita de metástases para linfonodos, a análise citológica realizada a partir do aspirado por agulha fina auxilia no resultado, e na avaliação de processos benignos, como cistos ou abscesso. Atualmente, a classificação histopatológica mais utilizada para as neoplasias mamárias é a proposta pela OMS (Tabela 2) (CASSALI, 2000; CAVALCANTI, 2006; MAGALHÃES et al., 2001; MISDORP et al., 1999; ZUCCARI et al., 2001).

Tabela 2- Classificação histológica dos tumores mamários de cães segundo a Organização Mundial de saúde.

| 1. TUMORES MALIGNOS | 2. TUMORES BENIGNOS |
|--------------------------------------|--|
| 1.1 Carcinoma não infiltrativo | 2.1 Adenoma |
| 1.2 Carcinoma complexo | 2.1.1 Adenoma simples |
| 1.3 Carcinoma Simples | 2.1.2 Adenoma complexo |
| 1.3.1 Carcinoma túbulo papilar | 2.1.3 Adenoma basaloide |
| 1.3.2 Carcinoma sólido | 2.2 Fibroadenoma |
| 1.4 tipos especiais de Carcinoma | 2.2.1 Fibroadenoma de baixa celularidade |
| 1.4.1 Carcinoma células fusiformes | 2.2.2 Fibroadenoma de alta celularidade |
| 1.4.2 Carcinoma de células escamosas | |
| 1.4.3 Carcinoma musinoso | 2.3 Tumor misto benigno |
| 1.4.4 Carcinoma rico em lipídio | 2.4 Papiloma ductal |
| 1.5 Sarcomas | |

| | |
|---|---|
| 1.5.1 Fibrosarcoma | 3. Hiperplasia e displasia mamária |
| 1.5.2 Osteosarcoma | 3.1 Hiperplasia ductal |
| 1.5.3 Outros sarcomas | 3.2 Hiperplasia lobular |
| 1.6 Carcinosarcomas | 3.2.1 Hiperplasia epitelial |
| 1.7 Carcinoma ou Sarcoma em tumor benigno | 3.3 Cistos |
| | 3.4 Ectasia ductal |
| | 3.5 Fibrose focal |
| | 3.6 Ginecomastia |

Radiografias torácicas são necessárias, pois entre 25 e 50% dos casos de neoplasias mamárias malignas fazem metástases pulmonares e pleurais. O recomendado é realizar três projeções do tórax, ventrodorsal e laterais esquerda e direita. O exame ultrassonográfico das mamas afetadas pode ser útil para o estudo de características como ecogenicidade, ecotextura, limites, compressibilidade, tamanho, arquitetura do parênquima, avaliação do tamanho e consistência dos linfonodos, avaliação do parênquima hepático e esplênico para possíveis metástases (BICHARD, 1998; LANA et al., 2007 MISDROP et al., 1999;).

1.5 TRATAMENTOS

A remoção cirúrgica completa, com ampla margem de segurança, quando não existe envolvimento metastático, ainda é o tratamento de escolha, exceto para animais com diagnóstico de carcinoma inflamatório ou com a presença de metástases. A escolha da técnica cirúrgica para a remoção do tumor e tecido mamário depende do tamanho do tumor, localização e consistência. As técnicas vão desde a lumpectomia ou mamectomia parcial até a mastectomia radical. (HEDLUND, 2008; LANA et al., 2007).

1.5.1 Mastectomia

O objetivo da remoção de um tumor é retirar todas as células neoplásicas, mas, existe a necessidade da remoção de margem cirúrgica adequada de tecido normal em torno da neoplasia, pois somente desta maneira garante-se que não restará nenhuma célula neoplásica onde começou o tumor. As margens se projetam de maneira profunda em torno do tumor e muitos deles são invasivos e parecem encapsulados, porém, esta é uma

pseudocápsula composta de células tumorais comprimidas (WENDELSON, 2007).

Em cadelas, as cirurgias conservadoras não são comumente realizadas, indicam-se as cirurgias radicais, pois garantem melhor prognóstico. O procedimento a ser adotado deve ser analisado com cautela, pois há evidências de que a remoção cirúrgica do tumor primário pode alterar o controle imunológico dos depósitos metastáticos e permitir que eles se proliferem (ALENZA et al., 2000; TOGNI, 2013).

A excisão cirúrgica permite o exame histopatológico do tumor, inclusive podendo até mesmo ser curativa e melhorar a qualidade de vida. A escolha da melhor abordagem cirúrgica depende do número de tumores e das suas características clínicas como tamanho, aderência e ulceração, assim como também de onde estão localizados. (GOMIDE, 2009).

Além disso, é muito importante que se remova todos os tumores e que estes sejam devidamente identificados para exame histopatológico, uma vez que é muito comum que coexistam nódulos de diferentes tipos histológicos e com comportamento biológico variados, por isso um único nódulo pode não ser representativo do tumor de maior agressividade clínica (DAGLI, 2008; DAMASCENO, 2009; NOSSONI, 2000;).

Os gânglios linfáticos regionais, sejam eles os axilares ou os inguinais, devem ser avaliados clinicamente e citologicamente e removidos cirurgicamente, se estiverem comprometidos. Existem dois métodos que são aceitos na abordagem cirúrgica dos tumores e eles tem por base a drenagem linfática das cadeias mamárias. Quando for necessário proceder a mastectomia total bilateral, esta deverá ser efetuada em dois tempos operatórios, intercalados, em um prazo de 3 a 4 semanas porque certamente a cicatrização será mais fácil e as complicações pós-cirúrgicas serão menores. A Ressecção de linfonodo é imperativa se a citologia revelar células tumorais. A sobrevida após cirurgia de exérese dos tumores mamários, não depende somente da técnica cirúrgica utilizada, mas também da remoção de todos os tumores (FIGHERA, 2008; GONSALVES, 2008).

2.5.1 Lumpectomia

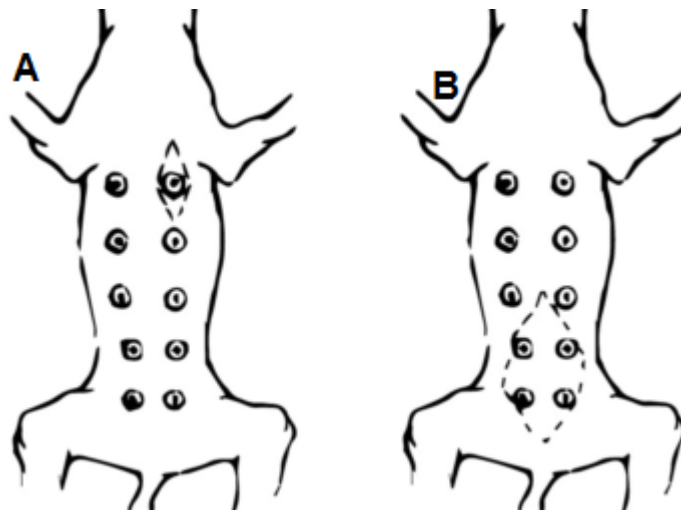
A lumpectomia, ou também chamada a nodulectomia, consiste na remoção do tumor com margem de um cm de tecido normal, sem a remoção da glândula circundante. É indicada para tumores benignos pequenos, com menos de cinco milímetros, circunscritos, não invasivos e encapsulados, exigindo um mínimo de dissecação cirúrgica para a remoção (BOJRAB, 2005; KOBAYASHI, 2006; TAKAHASHI, 2006).

2.5.2 Mastectomia Simples e regional

A mastectomia simples consiste na remoção da glândula mamária inteira evitando o extravasamento do leite e linfa no interior do ferimento (Figura 3). É usada quando o tumor envolve a maior parte da glândula ou a sua área central (BOJRAB, 2005).

Já a mastectomia regional, ou em bloco, estende-se ao interior das glândulas mamárias adjacentes, e consiste na remoção de duas ou mais glândulas mamárias em conjunto com os linfonodos associados (Figura 3). É utilizado quando há grandes massas mamárias adjacentes, e quando duas ou mais glândulas encontram-se acometidas (MENDELSON 2006; SLATTER, 1998;).

FIGURA 3



Desenho esquemático da região ventral da cadela, esquematizando a mastectomia simples e regional. A- Esquema de Mastectomia simples. B- Esquema de Mastectomia Regional.

Fonte: Adaptado de SLATTER, 1998

2.5.3 Mastectomia Total

A mastectomia unilateral completa se baseia na remoção de toda cadeia mamária, tecido interpostos e linfonodos regionais de um mesmo lado. É recomendada a retirada de uma ou mais glândulas mamárias acometidas e deve-se, neste tipo de cirurgia, deslocar todas as glândulas do mesmo lado e o tecido interposto, em vez de retirar cada glândula separadamente (BORJAB, 2005; HEDLUND, 2008).

FIGURA 4



Desenho esquemático da região ventral da cadela, esquematizando a mastectomia unilateral.

Fonte: Adaptado de SLATTER, 1998.

Já a mastectomia bilateral completa, se constitui na remoção de duas cadeias mamárias inteiras, tecidos interpostos e linfonodos (Figura 5). É feita quando há massas numerosas em ambas as cadeias. Contudo, para a mastectomia radical, o limitante para o sucesso do procedimento é a quantidade de pele disponível depois da retirada dos tumores, com a margem cirúrgica necessária, em raças pequenas, cujo o tórax é raso, realiza-se a mastectomia completa bilateral. Porém, em cães com o tórax profundo, esta técnica não é recomendada, uma vez que, não é possível retirar glândulas craniais contralaterais com margens adequadas sem comprometer a justaposição das margens cirúrgicas na sutura cutânea (BOJRAB, 2005).

O ideal é realizar a mastectomia bilateral em estágios. Operar um lado e após duas a quatro semanas operar o outro lado. É necessário ainda que haja uma quantidade satisfatória de pele para a síntese, pois esse é um método eficaz para que se evite a retenção deliberada de tecido glandular sob o risco de que margens amplas possam atrapalhar a oclusão adequada. Uma atadura abdominal pode ser usada para sustentar o ferimento, comprimir o espaço morto e absorver os fluidos. Contudo, devem ser trocados diariamente nos primeiros três dias, ou conforme o necessário para mantê-la secas. O ferimento cirúrgico deve ser inspecionado, uma vez que complicações como: dor, inflamação, hemorragia, formação de seroma, infecção, necrose isquêmica, auto-traumatismo, deiscência e edema de membros posteriores, podem ocorrer (FOSSUM,2002; RUTTEMAN, 2007; SOREMO, 2009).

FIGURA 5



Desenho esquemático da região ventral da cadela, esquematizando a mastectomia total.

Fonte: Adaptado de SLATTER, 1998.

1.6 PROGNÓSTICO

Muitos estudos têm sido realizados em relação aos fatores prognósticos são eles: idade, tamanho do tumor primário, presença de células tumorais nos vasos linfáticos, necrose, número de figuras mitóticas e o tipo de cirurgia. (TOGMI,2013).

A combinação de quimioterápicos depois de uma cirurgia costumam ser eficientes, evitando metástases. Contudo, casos de metástases são as principais complicações das neoplasias malignas localizadas nas mamas, sendo os nódulos linfáticos regionais e os pulmões os mais afetados (DALECK, 2000; RODASKI et al., 2000)

Embora o prognóstico dependa de diversos fatores a maior parte das cadelas com neoplasia mamária acabam desenvolvendo novos nódulos em outras mamas, já que todos os fatores determinantes do tumor de mama permanecem (GONSALVES, 2008).

1.7 QUIMIOTERAPIA E RADIOTERAPIA

A quimioterapia é utilizada para tratar doença sistêmica ou metastática, sendo uma terapia adjuvante que, associada à cirurgia, tem por objetivo tentar obter a cura do animal. Este procedimento visa evitar recidiva local, o aparecimento de metástases e eliminar qualquer célula neoplásica residual que possa existir após a excisão cirúrgica do tumor. Deve-se considerar a idade do animal, assim como o seu estado geral, na escolha do protocolo quimioterápico mais apropriado de acordo com o diagnóstico histopatológico do tumor (HEDLUND, 2008; LANA et al. 2007).

Os principais protocolos utilizados associam duas ou três drogas, sendo que a escolha destas deve basear em critérios clínicos e histológicos. Já no carcinoma inflamatório, tumor mamário de pior prognóstico, os resultados da quimioterapia não são satisfatórios, pois os carcinomas são pouco sensíveis aos quimioterápicos e por estes motivos foram registrados apenas alguns pequenos aumentos no intervalo de tempo livre de doença. Contudo, os inibidores de Ciclooxygenase 2 (Cox-2) são uma nova geração de drogas que têm sido utilizados em conjunto com a radio e quimioterapia no tratamento do câncer. Estudos demonstram boa tolerância ao firocoxibe durante longos períodos de tratamento, inclusive quando estes forem combinados com quimioterapia. Os mecanismos antitumorais dessas drogas não são totalmente conhecidos, razão pela qual são necessários estudos mais aprofundados para

determinar se a inibição de Cox-2 auxilia na prevenção e no tratamento do câncer de mama (DAGLI,2008).

Os quimioterápicos agem nas células em intensa atividade proliferativa, inclusive células normais que estão em constante mitose, como o epitélio das vilosidades intestinais, células da medula óssea e epitélio dos folículos pilosos. Por causa disto, sinais como: mielossupressão, sinais gastrointestinais e alopecia, são as alterações mais comumente encontradas. As drogas quimioterápicas de escolha para o tratamento das neoplasias mamárias são a ciclofosfamida e doxorrubicina. A ciclofosfamida é um agente alquilante, administrado por via oral ou endovenosa e produz efeitos secundários, tais como: mielossupressão e cistite hemorrágica, após metabolização no fígado. A doxorrubicina é antibiótico antitumoral, que tem sido usado com êxito para produzir regressão da neoplasia mamaria, sendo administrada por via intravenosa, seu principal efeito colateral é a toxicidade cardíaca em cães (GARRTE, 2001;TORIBIO, 2008; SANTANA, 2012).

A radioterapia é indicada quando a remoção cirúrgica não é possível, no controle da dor local, resultante da compressão tumoral ou ainda para promover a redução do tumor em regiões de difícil acesso cirúrgico, porém pouco utilizado na veterinária. Recentemente, a eletroquimioterapia tem sido proposta para o tratamento de tumores em animais, consistindo em uma nova modalidade terapêutica de controle local para neoplasias sólidas. A administração do agente antineoplásicos posteriormente à realização da eletroporação no tumor são os princípios da técnica. Tem como vantagens a redução no número de pacientes mutilados e a ausência de resistência das células neoplásicas ao tratamento (RUTTEMAN et al, 2001; DE MATOS et al, 2006; RANGEL et al 2008).

1.8 EFEITOS DA OSH COMO TERAPIA PREVENTIVA EM TUMORES MAMARIOS DE CADELAS

O papel dos hormônios esteroides, de forma especial o estrógeno, no desenvolvimento dos tumores mamários em cadelas já é comprovado, embora ainda haja controversas acerca da OSH como terapia adjuvante. Antes se achava que apenas a castração das cadelas com tumores, sem a

realização da mastectomia, levaria a regressão dos mesmos, por causa da influência estrogênica, mas estudos mais recentes demonstram que cadelas portadoras de neoplasias mamárias, submetidas à OSH e mastectomia exibiram maior taxa de sobrevida quando comparadas àquelas, com tumores semelhantes, que foram tratadas somente com a OSH ou apenas submetidas a mastectomia (MORRIS,1998).

A OSH realizada no momento da remoção do tumor não tem efeito protetor sobre o aparecimento de novos nódulos ou sobre a taxa de sobrevida. Quando realizada no momento da exérese cirúrgica do tumor de mama, em cadelas, não protege o tecido mamário contra o risco subsequente de aparecimento do tumor ou mesmo contra formação de metástases (THEILEN E MADEWELL, 1979; FANTON E WITHROW, 1981; MORRIS et al., 1998).

O efeito protetor da OSH varia de acordo com o número de ciclos estrais apresentados pela cadela antes do procedimento cirúrgico. Quando a OSH é realizada antes do primeiro cio, o risco de desenvolvimento de uma neoplasia mamária é de 0,5%. Este risco aumenta para 8% e 26% quando a esterilização ocorrer após o segundo e o terceiro ciclo estral, respectivamente (LANA et al, 2007; SORENMO,2000).

Após o terceiro ciclo estral, a maioria dos autores discorda da capacidade protetora da OSH independente da presença do processo neoplásico. Além disso, não há consenso na literatura quanto ao efeito protetor da OSH quando esta é realizada após o início do desenvolvimento neoplásico (FERGUSON, 1985; MORRIS et al, 1998; SCHNEIDER et al, 1969; YAMAGAMI et al, 1996; ZAPULLI et al.,2005) .

Todavia, a OSH quando realizadas no período pré púbere poderá apresentar algumas complicações, que podem ser imediatas como: infecção, formação de abscessos, ligadura acidental de ureteres, deiscência da sultura e hemorragias. Em médio prazo diversas enfermidades que acometem os animais, são descritas por proprietários e veterinários tendo relação direta com a prática cirúrgica precoce (SALMERI; 1991)

A incontinência urinária pode ocorrer, pois há um decréscimo na pressão de fechamento uretral, alterações hormonais e diminuição na contratilidade do

músculo detrusor. A Obesidade, também pode ser uma complicação, uma vez que o estrogênio atua também, como um fator de saciedade, e quando realizada a OSH ocorre uma diminuição deste hormônio levando a um aumento na ingestão de alimentos e aumento do apetite indiscriminado. (SALMERI; 1991;COIT, 2008)

Alteração no crescimento, também é descrito como uma possível complicação, visto que a maturidade do esqueleto está relacionada à puberdade e sofre ação direta dos hormônios sexuais favorecendo a formação e não reabsorção óssea bem como a retenção de cálcio. A OSH precoce atrasa o fechamento das epífises ósseas, fazendo com que o animal permaneça em fase de crescimento por mais tempo e com isso tem estatura ligeiramente maior do que teria se não fosse castrado (STUBBS *et al.*, 1991).

Contudo, as vantagens na castração precoce de animais ainda compensam possíveis complicações que possam ocorrer em consequência desse procedimento em animais muito jovens. A castração se mostra muito vantajosa para o animal (HEDLUND,2008).

2. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Acompanhando o aumento da expectativa de vida humana, tornou-se comum a chegada dos animais de companhia a senilidade, e em contrapartida, aumentou a ocorrência de patologias que acompanham o avançar da idade como as doenças degenerativas e neoplásicas.

As neoplasias em cães correspondem a um dos processos que mais interferem na saúde e bem estar. Por serem as lesões tumorais mais frequentes nas cadelas, os tumores de mama vem ganhando destaque principalmente pela semelhança sob muitos aspectos com as neoplasias mamaria na mulher.

Os proprietários têm buscado melhoria na qualidade de vida dos animais, e isso se reflete em avanços diagnósticos e terapêuticos na medicina veterinária.

É importante, sobretudo, que o médico Veterinário acompanhe esta evolução. Destacando que a prevenção ainda é a melhor opção seja por meio da OSH na fase pré-pubere, ou mesmo pela excisão cirúrgica do tumor mamário em uma fase mais precoce. A falta de informação ainda é uma realidade, e cabe muitas vezes, ao médico veterinário trazer a luz os esclarecimentos, mostrando ao proprietário a importância da realização precoce da OSH, dos riscos da administração de anticoncepcionais de natureza hormonal, e da necessidade de avaliações regulares, para a detecção precoce de massas neoplásicas.

Ainda não existe um único tratamento eficaz, mas existem várias modalidades terapêuticas disponíveis e que podem ser utilizadas de acordo com cada situação específica.

3. REFERÊNCIAS

ANDRADE, F.H.E, FIGUEIRO, A.F.C.; BERSANO, P.R.O; et al. Malignant mammary tumor in female dogs: environmental contaminants. *Diagnostic pathology*. v.45, p.1-5, 2010

ARAUJO, M.S.S.; ANDRADE, R.A.; VIANNA, L.R.; REIS AB; SATHLER-AVELAR, R; TEIXEIRA-CARVALHO A; ANDRADE MC; MALLO MN; MARTINS-FILHO AO. Despite Leisvaccine and Leismune trigger distinct 2008.

BOJRAB, M. J. V. Técnicas atuais em cirurgia de pequenos animais. 3º Ed. São Paulo, Roca, 2005; p. 425-429.

CASSALI, G.D. Estudo morfológico, imuno-histoquímico e citométrico de tumores mamários da cadela – aspectos comparativos com as neoplasias da mama humana. 2000, 72p. Tese de Doutorado. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais, 2000.

CAVALCANTI, M.F.; CASSALI, G.D. Fatores prognósticos no diagnóstico clínico e histopatológico dos tumores de mama em cadelas - revisão. *Revista Clínica Veterinária*, v.61, p. 56-63, 2006.

CLEMENTE, M.; DE ANDRÉS, P.J.; PEÑA, L.; PÉREZ-ALENZA, M.D. Survival time of dogs with inflammatory mammary cancer treated with palliative therapy plus chemotherapy. *The Veterinary Record*, v. 165, p. 78-81, 2009.

DALECK, P. H. F.; ALESSI, A.C.; SANTANA A.E.; MARTINS, M.I.M. aspectos clínico e cirúrgicos do tumor mamário canino *Cienc. Rural* v.28 n.1 Santa Maria jan./mar.2000

DALECK C. R.; DE NARDI, A. B.; RODASKI, S. Oncologia em cães e gatos. 1.ed. São Paulo: Roca, p. 483-502, 2009

DAMASCENO, K.A. Caracterização morfológica e morfométrica da resposta inflamatória nos carcinomas mamários em cadelas. 67f. Universidade Federal da Bahia, Salvador.2008

DAMASCENO, Et Al Assis,Altemar T. Costa,et al Expressão da COX-2 nos carcinomas mamários de cadelas,2009

DAGLI, M. L. Z. Agentes antineoplásicos. In: SPINOSA, H. S., GÓRNIAK, S. L., BERNARDI M. M. Farmacologia aplicada à medicina veterinária. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.

DAGLI, M.L.Z. The search for suitable prognostic markers for canine mammary tumors: a promising outlook. Vet J. 2008;

DE MATOS, A.J.; LOPES, C.C.C.; FAUSTINO, A.M.R.; et al. MIB-1 labelling indices according to clinico-pathological variables in canine mammary tumours: a multivariate study. *Anticancer Research*, v 3A, p.1821-1826, 2006.

DE NARDI, A.B.; RODASKI, S.; ROCHA, N.S.; et al. Capítulo 25: Neoplasias Mamárias. IN: DALECK, C.R.; DE NARDI, A.B.; RODASKI, S. Oncologia em cães e gatos, São Paulo, ROCA, Primeira edição, p.372-383, 2009.

DENG, C., BRODIE, S.G. Knockout mouse models and mammary tumorigenesis. *Cancer Biology*, v. 11, p. 387-394, 2001.

EVANS, H.E.; CHRISTENSEN GC: Miller's Anatomy of the Dog. 2nd ed. W.B. Saunders, Philadelphia, 1979:

FELICIANO, M.A.R.; VICENTE, W.R.R.; LEITE, C.A.L.; et al. Abordagem ultrassonográfica da neoplasia mamária em cadelas: revisão de literatura. Revista Brasileira de Reprodução Animal, Belo Horizonte, v.32, n.3, p.197-201, 2008.

FERGUSON, R.H. Canine mammary gland tumors. Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract 15:511, 1985.

FOSSUM T.W. Cirurgia de pequenos animais. São Paulo: Editora Roca, 2002

FIGHERA, R. A. et al. Causas de morte e razões para eutanásia de cães da Mesorregião do Centro Ocidental Rio-Grandense (1965-2004). *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.28, p.223- 2008.

FILGUEIRA & A. R. JÚNIOR. . Carcinoma de células escamosas em glândula mamária de gata doméstica. *Acta Scientiae Veterinariae*. 2012

FONTAINE, J.; BOVENS, C.; BETANNAY, S.; MULLER, R. S . Canine cutaneous epitheliotropic T-cell: a review. *Veterinary and Comparative Oncology*, 7, 1, 1–14. 2009

FONTAINE, J.; HEIMANN, M.; DAY, M. . Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma: a review of 30 cases. *Veterinary Dermatology*, v. 21, p. 267–275.2010

FONTON, J.; BOVENS, C.; BETANNAY, S.; MULLER, R. S . Canine cutaneous epitheliotropic T-cell: a review. *Veterinary and Comparative Oncology*, 7, 1, 1–14. 1981

GETTY, R. Anatomia dos Animais Domésticos. 5. ed. Rio de Janeiro:Guanabara, 1986. v. 2.

GOLNSALVES, K. cracterização imuno-histoquímica da expressão de metaloproteinase-9 em formações mamárias de cadelas, epartamento de Veterinária – Universidade Metodista de São Paulo – UMESP.2008

GOMIDE,P.R. ET AL ; estudo retrospectivo de cadelas portadoras deneoplasia mamária submetidas à mastectomia, Faculdade de Medina Veterinária e Zootecnia (FMVZ) – Unesp – Botucatu2009

HEDLUND, C.S. Cirurgia do Sistema Reprodutivo e Genital. In: Fossum, T.W. Cirurgia dos Pequenos Animais. São Paulo, Roca, 2002

HENDERSON, B.E.; FEIGELSON, H.S. Hormonal carcinogenesis. Carcinogenesis, New York, v.21, n.3, p. 427-443, mar.2000.

JHOSNTON SD Kustritz M.V.R. & Olson P.N.S. 2001. *Canine and Feline Theriogenology*. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001.

JONES, T. C.; HUNT, R. D.; KING, N. W. Sistema genital. In: JONES, T. C.; HUNT, R. D.; KING, N. W. Patologia Veterinária. São Paulo, Manole, 1997. p.1169-1244.

LANA, S.E.; RUTTEMAN, G.R.; WITHROW, S.J. Tumors of the mammary gland. In: WITHROW, S.J. & VAIL, D.M., Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology 4.ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2007. p.619-636.

LIMA, A, Caracterização da resposta inflamatória no carcinomas mamários em cadelas, Belo Horizonte, 2011.

MACEWEN, E.G.; WITHROW, S.J. Clinical Veterinary Oncology. J.B. Lippincott, Philadelphia, 1996, pp 327-344.

MAGALHÃES A.M., RAMADINHA R.R., BARROS C.S.L. & PEIXOTO P.V. Estudo comparativo entre citopatologia e histopatologia no diagnóstico de neoplasias caninas. Pesquisa Veterinária Brasileira, 21 (1), 23-32, 2001.

MENDELSON, C. R.; HARDY, D. B. Role of the progesterone receptor (PR) in the regulation of inflammatory response pathways and aromatase in the breast. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* SBMB-2660, 2006.

MILLANTA, F. et al. Overexpression of HER-2 in feline invasive mammary carcinomas: an immunohistochemical survey and evaluation of its prognostic potential. *Veterinary Pathology*. v.42, p.30-34, 2005.

MISDORP, W.; ELSE, W.; HELLM'EN, E.; et al. Histological classification of the mammary tumors of the dog and the cat. In *Second Series. WHO International Histological Classification Tumors of Domestic Animals Volume 2*. Washington, DC, AFIP; 1999: p. 59.

MORRIS, J.S.; DOBSON, J.M.; BOSTOCK, D.E.; et al. Effect of ovariectomy in bitches with mammary neoplasms. *The Veterinary Record*, v. 142, p. 656-658, 1998.

NOGUEIRA, C.R.; BRETANI, M.M. Triiodothyronine mimics the effects of estrogen in breast cancer cell lines. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, v.59, p.271-279, 1996.

NOSSONI, Single-cell gel electrophoresis (comet assay): methodology, potential applications, and limitations in cancer research. MMG 445 Basic Biotech. 2008

OWEN, L.N. TNM Classification of tumors in Domestic Animals. *World Health Organization*, Geneva; 1980:26-32.

PEREIRA, P.D, LOPES, M. C.C, MATOS, A.J, SANTOS, M.; GARTHER, F.; MEDEIROS, R. COX-2 Expression in Canine Normal and Neoplastic Mammary Gland. *J Comp Pathol*. 2009; 140: 247-53.

PEREZ-ALENZA, M.D.; RUTTEMAN, G.R.; PEÑA, L.; et al. Relation between habitual diet and canine mammary tumors in case-control study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 2000.

PELETEIRO, M.C. Tumores mamários na cadela e na gata. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*, v.89, n.509, p. 10-28, 1994.

QUEIROGA F.L., PERÉZ-ALENZA M.D., SILVAN G., PEÑA L., LOPES C. & ILLERA J.C. 2005. Cox-2 levels in canine mammary tumors, including inflammatory mammary carcinoma: clinicopathological features and prognostic significance. *Anticancer Research*. 25(6b):4269-4275.

RANGEL, M.M.M.; FERNANDES, N.C.C.A.; NAGAMINE, M.K.; et al. Eletroquimioterapia: uma nova promessa para o tratamento de cânceres em animais. *Clínica Veterinária*. v.75, p. 30-36, 2008.

RODASKI, S.; PIEKARZ, C. H. Epidemiologia e etiologia do câncer. In: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B.; RODASKI, S. Oncologia em cães e gatos. São Pulo : Roca, 2009

RUTTEMAN, G. R. et al. Tumors of the mammary gland. In: WITHROW, S. J.; MACEWEN, E. G. Small animal clinical oncology. 3. ed. 4. ed. St. Louis: Saunders Company, 2007.

SANTANA, A. E. Efeitos hematotóxicos de dois diferentes níveis de dosagens de sulfato de vincristina (oncovin®) em cães (*Canis familiaris*, Linnaeus, 1758). 2000. f. 106. Tese (Livre-Docência em Patologia Clínica Veterinária25) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2012

SAUTET, J.Y. et al. Lymphatic system of the mammary glands in the dog: an approach to the surgical treatment of malignant mammary tumors. *Canine Practice*, v. 17, n. 2, p. 30-33, 1992.

Silva A.E., Serakides R.& Cassali G.D. Carcinogênese hormonal e neoplasias hormônio-dependentes. *Ciência Rural*. 2004:625-633.

Silva J.R.S. 2007. Mastectomia em cadelas: variações da técnica segundo a drenagem linfática da cadeia mamária - revisão de literatura. Monografia, Universidade Castelo Branco, Rio de Janeiro, p.45.

SLATTER, D. et al. Manual de cirurgia de pequenos animais. 2. ed. São Paulo: Ed. Manole, 1998.

SCHNEIDER, R.; DORN, C.R.; TAYLOR, D.O. Factors influencing canine

mammary cancer development and postsurgical survival. *Journal of National Cancer Institute*, v.43, p. 1249-61, 1969.

SORENMO, K. U. et al. Canine mammary gland tumours; a histological continuum from benign to malignant; clinical and histopathological evidence. *Veterinary and Comparative Oncology*. v.7, p.162-172, 2009.

SCHALLER, O; et al. *Nomenclatura Anatômica Veterinária Ilustrada*. 1. ed. São Paulo, Manole, 1999

STONE, E.A. Neoplasias de Glândula Mamária. In: Birchard J. S.; Sherding R. G. *Clínica de Pequenos Animais*. São Paulo, Roca, 1998.

TAKAHASHI, A.; KONO, K.; AMEMIYA, H.; et al. Elevated caspase-3 activity in peripheral blood T cells coexists with increased degree of T-cell apoptosis and down-regulation of TCR α molecules in patients with gastric cancer. *clinical cancer research.*, v. 7, p. 74–80, 2001.

TANAKA, N. Tumor de mama: Qual a melhor conduta ? *Boletim Informativo*. Ano VII, Nº 29, p. 6 - 7, Universidade do Tuiuti , Paraná, 2003

THEILEN, G., MADEWELL, B. R. Tumors of the mammary gland. *Veterinary Cancer Medicine*, v.12, p.192-203, 1979.

TODOROVA, I.; SIMEONOVA, G.; SIMEONOV, R.; et al. Efficacy and toxicity of doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy in dogs with spontaneous mammary tumours. *Trakia Journal of Sciences*, v. 3, p.51-58, 2005

TORÍBIO, J.M.M.L. Caracterização clínica, classificação histopatológica e georreferenciamento das neoplasias mamárias em cadelas no município de Salvador. 2008. 106f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal nos Trópicos)- Universidade Federal da Bahia, Salvador

TOGNI, M. prevalência dos tumores mamários em gatas na região central do rio grande do sul, Faculdade Santa Maria, 2013

UVA, P. AURISICCHIO L, WATTERS J, et al. Comparative expression pathway analysis of human and canine mammary tumors. *BMC Genomics*, v. 135, p. 1-20, 2009.

YAMAGAMI, T.; KOBAYASHI, T.; TAKAHASHI, K.; SUGIYAMA, M. Prognosis for canine malignant mammary tumors based on TNM and histologic classification. *Journal of Veterinary Medical Science*, v. 58, n. 11, p. 1079–1083, 2006

WOLMARK N, BRYANT J, SMITH R, GREM J, ALLEGRA C, HYAMS D, ATKINS J, DIMITROV N, OISHI R, PRAGER D, FEHRENBACHER L, ROMOND E, COLANGELO L, FISHER B. Adjuvant 5-fluorouracil and leucovorin with or without interferon alfa-2a in colon carcinoma: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-05. *J Natl Cancer Inst.* 2;90(23):1810-6. 1998

ZUCCARI, D. A. P. C.; SANTANA, A. E.; ROCHA, N. S. Fisiopatologia da neoplasia mamária em cadelas - Revisão. *Clinica veterinária*, n.32, p. 50-54, 2001.