

**MESTRADO PROFISSIONAL EM MEDICINA VETERINÁRIA**

**ÁREAS: SAÚDE ANIMAL, PRODUÇÃO E AMBIENTE**

**ÁREA: SAÚDE ANIMAL**

**CATEGORIA: MANUAL DE OPERAÇÃO TÉCNICA**

**NEOPLASIAS MAMÁRIAS EM CADELAS: UMA CARTILHA DIGITAL  
EDUCATIVA**

**Janaína Reato Rueda**

**MARÍLIA – SP  
2022**

**UNIVERSIDADE DE MARÍLIA**  
**MESTRADO PROFISIONAL EM MEDICINA VETERINÁRIA**

**NEOPLASIAS MAMÁRIAS EM CADELAS: UMA CARTILHA DIGITAL  
EDUCATIVA**

**Janaina Reato Rueda**

**Orientadora: Profa. Dra. Cláudia Sampaio Fonseca Repetti**

**Coorientador: Prof. Dr. Rodrigo Prevedello Franco**

Trabalho de conclusão de Mestrado Profissional apresentado à Universidade de Marília – UNIMAR, como parte das exigências para a obtenção do título de MESTRE em CIÊNCIAS – Área Saúde Animal.

**Marília – SP**  
**Dezembro - 2022**

**CERTIFICAÇÃO DE APROVAÇÃO**

**TÍTULO: NEOPLASIAS MAMÁRIAS EM CADELAS: UMA CARTILHA  
DIGITAL EDUCATIVA**

**AUTORA: Janaina Reato Rueda**

**ORIENTADORA: Profa. Dra. Cláudia Sampaio Fonseca Repetti**

**COORIENTADOR: Prof. Dr. Rodrigo Prevedello Franco**

Aprovado como parte das exigências para a obtenção do Título de MESTRE –  
ÁREA SAÚDE ANIMAL OU PRODUÇÃO E AMBIENTE pela Comissão  
Examinadora:

Dra. Cláudia Sampaio Fonseca Repetti

Dra. Camila Dias Porto

Dr. Celso Sanches Bracciali

Data da realização: 16 de dezembro de 2022

---

Presidente da Comissão Examinadora  
Profa. Dra. Cláudia Sampaio Fonseca Repetti

## **DADOS CURRICULARES DO AUTOR**


**JANAINA REATO RUEDA** – nascida em 17 de junho de 1977, na cidade de Piraju, Estado de São Paulo, Brasil, é médica veterinária formada pela Universidade de Marília, Curso de Medicina Veterinária, graduada em janeiro de 2000. É proprietária da Clínica de Pequenos Animais, denominada São Francisco, na cidade de Piraju desde março de 2000. Atuou como médica veterinária em Vigilância Sanitária da Prefeitura da Estância Turística de Piraju por 13 anos. Atua como vereadora no município de Piraju desde 2020.

**CERTIFICADO**  
**CIAEP-01.0218.2014**

Certificamos que o projeto intitulado “**Neoplasias mamárias em cadelas: uma Cartilha Digital**” (**Protocolo 056/2021**), sob a responsabilidade da Profa. Dra. Cláudia Sampaio Fonseca Repetti, que envolve produção, manutenção e /ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica encontra-se de acordo com os preceitos da lei nº 11794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto no 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), foi aprovado pelo COMITÊ DE ÉTICA EM USO ANIMAL (CEUA) DA UNIVERSIDADE DE MARÍLIA.

Vigência do projeto	Outubro a Agosto/2022
Espécie/linhagem	Canina
Número de animais	XXXX
Peso / Idade	XXXX
Sexo	Fêmeas

Marília, 22 de Setembro de 2021,



**Profa. Dra. Daniela Vieira Buchaim**

**Coordenadora do CEUA**

## DEDICATÓRIA

### Dedico

**Aos meus pais Sidney e Eliane** por tudo que me ensinaram e pelo exemplo de honestidade e respeito ao próximo!

**Aos meus filhos Lucas e Marina** por toda a ajuda, motivação, amor e admiração, amo vocês!

**Ao meu sobrinho Matheus** por ser um exemplo de superação e se tornar um Médico Veterinário que age com amor em tudo que faz. Conte sempre comigo, te amo muito!

**Ao meu esposo João Adilson** por estar sempre comigo, motivando, cuidando e comemorando cada desafio vencido!

Esse trabalho significa um sonho realizado, uma etapa vencida, que coloco nas mãos de Deus, porque a Ele tudo pertence. Obrigada a todos os professores pelos ensinamentos e amigos pelos momentos vividos.

## **AGRADECIMENTOS**

**Primeiramente a Deus e a Nossa Senhora Aparecida.**

**A minha orientadora Profa. Dra. Cláudia Sampaio Fonseca Repetti**, pelo seu sim! A toda paciência, força, ensinamentos, educação e carinho! Pelo seu tempo, confiança e incentivo em todos os momentos.

**Aos professores** pelos ensinamentos e incentivos.

**Aos meus amigos do mestrado** pelas vivências e parcerias que criamos.

**Aos meus amigos de graduação** Daniela Morelatti Rosa, Isabela Bazzo da Costa e Silter Fadel, muito bom revê-los. Em especial a Daniela M. Rosa por me acolher em sua casa!

# NEOPLASIAS MAMÁRIAS EM CADELAS: UMA CARTILHA DIGITAL EDUCATIVA

## RESUMO

Com o aumento da expectativa de vida dos animais domésticos e sua relação com os tutores cada vez mais afetiva, é possível observar um aumento nos casos de neoplasias nestes animais. A neoplasia mamária acomete principalmente as fêmeas com idade avançada e não castradas, devido à dependência hormonal para o desenvolvimento do tumor. A principal forma de tratamento é o cirúrgico. Este estudo tem como objetivo oferecer educação complementar, com a elaboração de uma cartilha educativa em formato digital e livre acesso, visando a padronização dos atendimentos por médicos veterinários não especializados, porém atuantes na clínica de pequenos animais, através de uma abordagem da anatomia, fisiologia, prevalência, causas, diagnósticos, tratamentos, prevenção e prognóstico, baseado em artigos científicos de renomados pesquisadores. Esta cartilha educativa elaborada com o intuito de auxiliar na conduta terapêutica de cadelas com neoplasias mamárias da rotina clínica de pequenos animais, buscando atender, de forma incisiva e objetiva, tais pacientes, resultando desta forma no bem-estar animal e psíquico do tutor.

**Palavras-Chave:** cães, tumor de mama, nódulo mamário, manual, carcinoma mamário



# **MAMMARY NEOPLASMS IN FEMALE DOGS: AN EDUCATIONAL DIGITAL BOOKLET**

## **ABSTRACT**

With the increase in life expectancy of domestic animals and their increasingly affectionate relationship with guardians, it is possible to observe the growth in cases of neoplasms in these animals. Mammary neoplasia mainly affects female dogs of advanced age and not spayed, due to hormone dependence for tumor development. The main form of treatment is surgery. This study aims to offer complementary education, with the elaboration of an educational booklet in digital format and free access, aiming the standardization of medical care by non-specialized veterinarians, but active in the small animal clinic through an approach of anatomy, physiology, prevalence, causes, diagnoses, treatments, prevention and prognosis based on scientific articles by renowned researchers. This educational booklet was created in order to assist in the therapeutic conduct of female dogs with mammary neoplasms in the clinical routine of small animals, seeking to provide incisive and objective care for such patients, thus resulting in the animal well-being and psychic health of the tutor.

**Keywords:** dogs, breast tumor, breast lump, manual, breast carcinoma.

## Lista de Tabelas

<b>Tabela</b>	<b>Página</b>
1. Drenagem linfática normal e neoplásica de tumores de mama em cadelas .....	18
2. Estadiamento clínico para cadelas com neoplasias mamárias de acordo com o Sistema TNM.....	24
3. Classificação histológica dos tumores mamários caninos.....	26
4. Graus histológicos de neoplasias mamárias em cadelas.....	27
5. Diretrizes para determinar a técnica cirúrgica e extensão para tumores mamários caninos únicos, dependendo da localização.....	34

## SUMÁRIO

	<b>Página</b>
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>16</b>
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>17</b>
<b>3. OBJETIVOS GERAIS E ESPECÍFICOS.....</b>	<b>40</b>
<b>4. MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>41</b>
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>43</b>
<b>6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>44</b>
<b>6.1. Impacto da pesquisa (Potencial)</b>	
<b>6.2. Aplicabilidade técnico-profissional</b>	
<b>7. REFERÊNCIAS (Normas ABNT 2002) .....</b>	<b>45</b>
<b>8. APÊNDICE .....</b>	<b>63</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A ocorrência de neoplasias em animais domésticos, especialmente em cães, tem aumentado devido à maior longevidade desses animais. Isto pode ser decorrente do uso de dietas balanceadas, esquemas de vacinações, técnicas avançadas de diagnóstico e protocolos terapêuticos cada vez mais específicos e eficazes (REIS et al., 2010; RIBAS et al., 2012; BIONDI et al., 2014). Tal fato permitiu grandes avanços na oncologia veterinária que tem se destacado na busca de melhorias na prevenção, diagnóstico e tratamento das neoplasias (BEAUVAIS, CARDWELL, BRODELT, 2012; NAGATA et al., 2014).

As pesquisas envolvendo neoplasias mamárias em fêmeas caninas e felinas têm ganhado importância, por um lado devido às semelhanças, em alguns aspectos, à mulher e, por outro lado, pela frequência com que surgem na clínica de animais de companhia (SILVA, 2004). O câncer de mama em mulheres é considerado de extrema importância para a saúde pública, motivando estudos sobre prevenção e diagnóstico precoce que buscam reduzir a morbidade e mortalidade relacionadas à essa neoplasia (HUMPHREY et al., 2002). Também na medicina veterinária, observa-se grande interesse por parte dos pesquisadores, principalmente pela elevada casuística de atendimento oncológico, muitas vezes com diagnóstico tardio, o que compromete o sucesso do tratamento e reduz a taxa de sobrevivência dos pacientes (SILVA et al., 2004; CAVALCANTI; CASSALI, 2006; ANDRADE et al., 2010; ESTRELA-LIMA, 2010).

Os tumores mamários são as neoplasias de maior ocorrência nos serviços de oncologia veterinária no Brasil, representando mais de 50% dos tumores diagnosticados em cães (RIBAS et al., 2012; BIONDI et al., 2014; COLLIVIGNARELLI et al., 2021), sendo a maioria de caráter maligno (SANGHA et al., 2011; BIONDI et al., 2014; VALDIVIA et al., 2021). Metástases e recorrências se desenvolvem em cerca de 35-70% das cadelas após a excisão (COLLIVIGNARELLI et al., 2021).

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1. ANATOMIA CIRÚRGICA

A cadela possui duas cadeias mamárias, com cinco glândulas cada, dispostas paralelamente desde a região torácica até a região inguinal, nomeadas por torácicas craniais (M1) e caudais (M2), abdominais craniais (M3) e caudais (M4) e inguinais (M5). Macroscopicamente, a glândula mamária possui unidades glandulares bilateralmente simétricas e paralelas na linha mediana ventral (DYCE; SACK; WENSING, 2010), e, microscopicamente, é uma glândula sudorípara exócrina modificada, túbulo-alveolar, responsável pela produção e secreção de leite, específica dos mamíferos (GETTY, 2008; REESE et al., 2011).

Com relação à irrigação sanguínea das glândulas mamárias nas cadelas, as mamas torácicas craniais e caudais recebem sangue arterial das artérias torácicas internas, intercostais e torácica lateral; as abdominais craniais são irrigadas pela artéria epigástrica superficial cranial e nas abdominais caudais e inguinais a irrigação é feita principalmente pela artéria epigástrica superficial caudal (DYCE; SACK; WENSING, 2010; REESE et al. 2011).

A drenagem venosa das glândulas é similar à irrigação arterial, contudo, pequenas veias podem cruzar a linha média entre as glândulas direita e esquerda (SLATTER, 2007; REESE et al. 2011).

A drenagem linfática das cadeias mamárias em cadelas é complexa. Em geral, as glândulas mamárias torácicas craniais e caudais drenam para os linfonodos axilares e cervicais superficiais ipsilaterais (LANA et al., 2007; DYCE; SACK; WENSING, 2010). A mama abdominal cranial drena principalmente para o linfonodo axilar, mas drena simultaneamente para o inguinal, ambos ipsilaterais. As mamas abdominais caudais e inguinais drenam para o linfonodo inguinal superficial ipsilateral (CASSALI et al., 2014). A drenagem para o linfonodo contralateral já foi descrita, podendo ocorrer pela linfangiogênese induzida pela neoplasia (SONREMO et al., 2011).

Segundo Sonremo et al. (2011) algumas diferenças podem ser observadas na drenagem da glândula mamária sem neoplasias quando comparadas às glândulas mamárias neoplásicas (Tabela 1).

O sistema linfático é a principal via para geração de metástases de tumores mamários malignos em cães (QUEIROGA; LOPES, 2002), portanto, o conhecimento do clínico e do cirurgião com relação à drenagem linfática mamária para que haja excisão cirúrgica adequada é indispensável, assim como para determinação prognóstica (CASSALI et al., 2014).

Tabela 1- Drenagem linfática normal e neoplásica de tumores de mama em cadelas.

Glândula mamária	Drenagem linfática normal	Drenagem linfática neoplásica
M1	Linfonodo axilar	Linfonodo axilar e esternal
M2	Linfonodo axilar	Linfonodo axilar e esternal
M3	Linfonodo axilar e inguinal superficial	Linfonodo axilar, inguinal superficial e ilíaco medial
M4	Linfonodo inguinal superficial	Linfonodo inguinal superficial e axilar
M5	Linfonodo inguinal superficial	Linfonodo inguinal superficial, poplíteo e linfáticos mediais da coxa

Fonte: Adaptado de SORENMO et al. (2011).

A inspeção do linfonodo regional deve fazer parte da rotina de avaliação dos neoplasmas mamários em cadelas, pois a presença de metástase tem impacto no estadiamento neoplásico, na sobrevida e no tratamento a ser preconizado (CASSALI et al., 2014).

## 2.2. ETIOLOGIA E FATORES PREDISPONENTES

A etiologia de tumores de mama pode estar relacionada a fatores de natureza dietética, genética, ambiental e hormonal (HENDERSON; FEIGELSON, 2000; SILVA et al., 2004; UVA et al., 2009; ANDRADE et al., 2010; RIBAS et al., 2012; TORÍBIO et al., 2012), com destaque para este último fator, o hormonal. As alterações no estilo de vida da sociedade moderna contribuem com maior exposição da população humana a alguns fatores potencialmente

carcinogênicos, havendo interferência também nos hábitos alimentares dos animais, os quais passam a estar sob riscos semelhantes (SILVA et al., 2004; DAGLI, 2008).

A carcinogênese é caracterizada por mutações genéticas herdadas ou adquiridas pela ação de carcinógenos, que podem ser agentes ambientais, hormonais, químicos, radioativos e virais (COTRAN et al., 2000). A carcinogênese possui quatro estágios que são iniciação, promoção, progressão e conversão maligna das células. Na iniciação ocorre a exposição das células aos carcinógenos, o que resulta em mutação e formação de clones celulares atípicos. A promoção é a multiplicação destes clones. Nesta fase, se houver a supressão do contato com os carcinógenos, a mutação gênica pode ser interrompida. Na progressão e na conversão maligna das células, as células transformadas apresentam autonomia para proliferar, e pela perda de coesão e obtenção da mobilidade, tornam-se invasivas (CASSALI, SILVA, SERAKIDES, 2004).

Apesar da importância epidemiológica de tumores de mama em cadelas no Brasil, os registros médicos de atendimento destes animais são, muitas vezes, incompletos (BIONDI et al., 2014), perdendo-se informações importantes sobre a vida reprodutiva como castração, ocorrência de enfermidades reprodutivas (pseudociese, aborto e outras) e uso de contraceptivos que são relacionados, muitas vezes, à etiologia destes tumores em cadelas (RIBAS et al., 2012; TORIBIO et al., 2012).

Tanto na mama normal como na neoplásica, o crescimento tecidual é estimulado por hormônios e fatores de crescimento (MISDORP, 2002). Os hormônios que apresentam importância no desenvolvimento das neoplasias mamárias em cadelas são o estrógeno, a progesterona, a prolactina e o hormônio do crescimento (MISDORP, 2002; CASSALI, SILVA, SERAKIDES, 2004; CASSALI et al., 2014; ARAUJO et al., 2015).

Estrógeno e progesterona desempenham papel fundamental no desenvolvimento e maturação das glândulas mamárias de cadelas, funcionando como indutores da proliferação do epitélio intralobular ductal (SORENMO et al.,

2013). A presença de receptores hormonais no tecido mamário é sinal claro da dependência hormonal (RAMOS et al. 2012).

O estrógeno possui importante papel na oncogênese visto que estimula a atividade mitótica do epitélio mamário, o que potencializa o risco de surgimento de neoplasias neste órgão. A expressão do receptor de estrógeno (RE) é sem dúvida um importante biomarcador em câncer de mama em humanos, pois sua presença determina o índice de sensibilidade ao tratamento hormonal (BUITRAGO et al. 2011). Em cadelas é elevada a proporção de tumores mamários benignos que apresentam aumento de RE e receptores de progesterona (RP), enquanto os carcinomas apresentam menor concentração destes receptores (CASSALI, SILVA, SERAKIDES, 2004; HORTA et al., 2012).

A progesterona atua na supressão da atividade do miométrio, estimula o crescimento das glândulas endometriais e promove o desenvolvimento do tecido alveolar mamário (MARTINS; LOPES, 2005). Quando associado a outros fatores, como o estrógeno, apresenta papel importante no desenvolvimento das neoplasias mamárias, devido ao fator proliferativo (CASSALI et al., 2004; MISDORP, 2002; QUEIROGA et al., 2008).

A prolactina aumenta o número de receptores para estrógeno, facilitando a ação mitótica deste hormônio (MISDORP, 2002).

Diante do exposto, um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento tumoral são os hormônios sexuais (BEAUVAIS, CARDWELL, BRODBELT, 2012). Além disso, a ocorrência de pseudociese e o uso de progestágenos como contracepção podem contribuir para a formação destes tumores. Ao administrar a progesterona exógena em cães ou gatos, há estimulação da síntese de hormônio do crescimento na glândula mamária, proliferação lóbulo-alveolar e consequente hiperplasia de elementos mioepiteliais e secretórios, induzindo a formação de nódulos benignos em animais jovens (RUTTEMAN; WITHROW; MACEWEN, 2001). O tecido mamário pode sofrer metaplasia maligna ao ser exposto constantemente à progesterona (MISDORP, 2002).

Na pseudociese a fêmea não gestante apresenta aumento nos níveis séricos e/ou na sensibilidade à prolactina, associado à diminuição da



progesterona mais rápida que o normal. Em cadelas que apresentam pseudocieses recorrentes, as concentrações elevadas de prolactina causam retenção láctea e possível formação de neoplasias mamárias (MARTINS; LOPES, 2005).

Estudos mostraram possível relação entre obesidade e desenvolvimento de neoplasias mamárias em cadelas (CLEARY, GROSSMANN; RAY, 2010; LIM et al. 2015, CHANDLER et al. 2017). A obesidade no desenvolvimento destas neoplasias pode estar relacionada às ações das proteínas leptina e adiponectina (CLEARY, GROSSMANN; RAY, 2010). A leptina inibe a apoptose e estimula a proliferação celular enquanto a adiponectina reduz a proliferação celular e promove a apoptose. Essas substâncias produzidas pelo tecido adiposo sofrem alterações nas concentrações de acordo com o peso corporal, portanto quando o peso e o índice de massa corporal aumentam, os níveis séricos de leptina aumentam e de adiponectina diminuem (CLEARY, GROSSMANN; RAY, 2010; LIM et al., 2015).

A obesidade está associada à diminuição da concentração sérica de hormônio sexual ligado à globulina, resultando no aumento de níveis séricos de estrógeno livre. Além disso, o tecido adiposo pode ser uma fonte de aumento de produção de estrógeno via aromatase mediada pela conversão de andrógenos (DE NARDI, FERREIRA, ASSUNÇÃO, 2016).

Em estudo realizado por Sirivaidyapong (2003) 91,3% das cadelas que receberam petiscos ou foram alimentadas com dieta caseira misturada ou não à ração, apresentaram tumor de mama. Estudos indicaram que a alimentação caseira, rica em ingestão de carnes e gordura animal provocam, além da obesidade, aumento no surgimento das neoplasias mamárias, tendo esses fatores atuação maior como promotor e não iniciador da carcinogênese (COTRAN et al., 2000; SIRIVAIDYAPONG, 2003).

A dieta não é somente fonte de nutrientes, envolve também várias outras substâncias que podem promover ou inibir a carcinogênese. São escassos os estudos que correlacionam o tipo de dieta com carcinogênese em animais, porém existe alguns relatos referentes nos seres humanos, sendo que a dieta pode causar de 20 a 30% de todos os cânceres nos seres humanos em países

economicamente desenvolvidos. Algumas pesquisas revelam que os animais que receberam alimentação caseira, principalmente com ingestão de carnes, em especial carne suína, aumentaram o desenvolvimento de displasias e tumores mamários. Há maior prevalência de neoplasia mamária em cadelas que são obesas e que receberam dieta rica em carne vermelha (DE NARDI, DALECK, 2017).

## **2.3. DIAGNÓSTICO:**

### **2.3.1. ABORDAGEM CLÍNICA E ESTADIAMENTO**

É fundamental o diagnóstico precoce de neoplasias da glândula mamária, por meio da avaliação física completa, exames laboratoriais, diagnóstico por imagem e avaliação microscópica do nódulo. Essas informações são fundamentais para o estabelecimento do tratamento adequado, indispensável na prevenção de recidiva ou metástase (NOVOSAD, 2003).

Após anamnese e exame físico completo para determinação do estado geral (CASSALI et al., 2014), a fêmea deve ser submetida a exame físico específico das mamas que consiste na palpação das cadeias mamárias e linfonodos regionais buscando-se identificar nódulos ou alterações no tamanho, forma ou consistência, definindo-se macroscopicamente, as lesões (GIULIANO et al., 2011; CASSALI et al., 2014; BRISSOT; EDERY, 2016).

Informações quanto ao tempo de aparecimento e progressão da lesão, tratamento prévio e histórico reprodutivo são importantes (CASSALI et al., 2014). Após a palpação das mamas e dos linfonodos, o exame citopatológico por agulha fina (CAAF) dos nódulos e linfonodos deve ser empregada como parte complementar do diagnóstico (DE NARDI; DALECK, 2017).

Segundo Lana, Rutterman e Withrow (2007), não existe qualquer predisposição quanto às cadeias mamárias afetadas no processo neoplásico, porém alguns autores reportaram que aproximadamente 60% das neoplasias ocorrem nos dois últimos pares de mamas, ou seja, as abdominais caudais e inguinais, por terem maior volume de tecido glandular (MISDORP, 2002; GOLDSCHMIDT et al., 2017).

Em relação à morfologia, podem apresentar-se como nódulos pequenos ou grandes, placas, aderidos ou móveis, únicos ou múltiplos, ulcerados, circunscritos, dependendo do comportamento biológico do tumor (MISDORP, 2002; SONREMO et al., 2011; GOLDSCHMIDT et al., 2017).

Aqueles nódulos maiores que cinco centímetros, de rápido crescimento, aderentes, com grandes áreas de ulceração e com metástases para linfonodos estão associados ao pior prognóstico (CAVALCANTI; CASSALI, 2006; FERREIRA et al., 2009; ESTRELA-LIMA, 2010; BESERRA et al., 2016).

Não há predisposição racial (DORÉ; LANTHER; SIROIS, 2003), porém existem alguns estudos demonstrando maior incidência em cadelas Cocker Spaniel, Dachshund, Setter Ingles, Pointer, Fox Terrier, Boxer e Beagle. É importante considerar que a predisposição racial não é fator determinante, pois existe grande porcentagem de cães sem raça definida acometida, concluindo-se complexo o estabelecimento de um padrão de raças predispostas (MISDORP, 2002; ZATLOUKAL et al., 2005).

Deve-se realizar o estadiamento clínico das fêmeas com neoplasias mamárias para que se possa fazer o planejamento em relação às opções de tratamento e se determinar o prognóstico (BATSCHINSKI; TEDARDI, 2016). A Organização Mundial da Saúde (OMS) propôs o sistema TNM cujas variáveis incluem a avaliação do tumor primário (T), envolvimento de linfonodos regionais (N) (axilar e inguinal superficial) e identificação de metástases distantes (M) (RUTTEMAN; WITHROW, 2001; BATSCHINSKI; TEDARDI, 2016; DE NARDI; FERREIRA; DA ASSUNÇÃO, 2016; CASSALI et al., 2020). Este sistema de classificação define cinco estádios clínicos de acordo com a progressão tumoral (Tabela 02).

Tabela 02. Estadiamento clínico para cadelas com neoplasias mamárias de acordo com o sistema TNM

<b>T – Tumor primário</b>
T1: < 3cm diâmetro
T2: 3-5cm diâmetro
T3: > 5cm diâmetro
<b>N – Linfonodos regionais</b>
N0: ausência de metástases (citologia ou histologia)
N1: presença de metástases (citologia ou histologia)
<b>M – Metástase à distância</b>
M0: ausência de metástase
M1: metástase distante
<b>Estádios</b>
I: T1N0M0
II: T2N0M0
III: T3N0M0
IV: Qualquer TN1M0
V: Qualquer T qualquer N M1

Fonte: Adaptado de OWEN (1980) e CASSALI et al. (2011)

Pacientes com estadiamento IV ou V, assim como aqueles que possuem nódulos maiores que cinco centímetros (T3) apresentam impacto negativo no prognóstico, com menor tempo de sobrevivência que os demais (CASSALI et al., 2020). De acordo com NUNES et al. (2018), cães em estágio clínico IV apresentaram tempo médio de sobrevivência de 331 dias em comparação com 1.149 dias para cães em estágio I.

A palpação dos linfonodos superficiais axilares e inguinais deve ser realizada em busca de alterações. É importante salientar que a ausência de inflamação e linfonodomegalia não exclui o envolvimento neoplásico dos linfonodos, devendo ser realizada a citologia para pesquisa de células neoplásicas nos linfonodos regionais e exame histopatológico quando realizado mastectomia, sendo considerados fatores importantes no prognóstico com grande impacto na sobrevivência dos cães (NUNES et al., 2018; CASSALI et al., 2020).

De acordo com Oliveira Filho et al. (2010), mais de 25% dos casos de neoplasias mamárias apresentaram metástase em linfonodo. A distribuição destas metástases é determinada de acordo com a drenagem sanguínea e linfática do tumor primário, sendo os locais de eleição para metástases os linfonodos regionais e principalmente os pulmões (DE NARDI et al., 2013; NUNES et al., 2018), justificado pelo intenso fluxo de sangue que passa por esse órgão, em que rede de capilares torna a circulação mais lenta e atua como filtro para os agregados de células tumorais, que se alojam na árvore vascular, inserindo pseudópodos entre as células endoteliais e migrando para o parênquima pulmonar (COTRAM et al., 2000).

Outros locais de investigação de metástases incluem linfonodos sublobares, esternais e cervicais superficiais, fígado, cérebro e osso. Radiografias torácicas em três incidências e ultrassonografia abdominal são sempre recomendadas para cadelas com tumores mamários (NUNES et al., 2018).

A investigação de metástases à distância é fundamental para se determinar o estadiamento clínico e o plano terapêutico. Cães com órgãos distantes infiltrados por células tumorais podem não se beneficiar da cirurgia (NUNES et al., 2018).

### **2.3.2. AVALIAÇÃO MICROSCÓPICA**

As características microscópicas do tumor associadas ao estadiamento clínico são importantes ferramentas para se determinar o prognóstico e definir a melhor estratégia terapêutica (CASSALI et al., 2020).

A avaliação histopatológica, comumente realizada após a cirurgia, é recomendada para todos os casos e deve-se avaliar, além do tumor primário, todas as glândulas mamárias, e linfonodos regionais (CASSALI et al., 2020). Em caso de múltiplos nódulos, deve-se realizar o diagnóstico histopatológico em todos eles, que será útil na determinação do prognóstico e das opções de tratamento adicionais (LITTERINE-KAUFMAN, CASALE, MOUSER, 2019).

Apesar de existir diferentes métodos de classificação tumoral e ausência de critérios uniformes para diferenciar os tipos de neoplasias, no Brasil CASSALI et al. (2020) publicaram uma classificação histológica atualizada (Tabela 03).

Tabela 03. Classificação histológica dos tumores mamários caninos

<b>Classificação histológica dos tumores mamários caninos</b>	
<b>Lesões epiteliais não neoplásicas</b>	
Hiperplasia ductal	Hiperplasia nodular
Adenose	Ectasia ductal
Lesões de células colunares:	
- Alteração de células colunares	- Hiperplasia de células colunares
- Lesão de células colunares atípicas	
<b>Tumores benignos</b>	
Adenoma	Adenomioepitelioma
Mioepitelioma	Adenoma basaloide
Fibroadenoma	Tumor misto benigno
Papiloma ductal	Tumor filóide
<b>Tumores malignos</b>	
<b>- Carcinomas:</b>	
Carcinoma <i>in situ</i> : carcinoma ductal <i>in situ</i> , carcinoma lobular <i>in situ</i>	
Carcinoma em tumor misto	
Carcinoma papilífero (invasivo e não invasivo)	
Carcinoma tubular	Carcinoma sólido
Carcinoma basalóide	Carcinoma cribriforme
<b>- Tipos especiais de carcinomas:</b>	
Carcinoma micropapilífero	Carcinoma lobular pleomórfico
Carcinoma secretório	Carcinoma mucinoso
Carcinoma rico em lipídeo	Carcinoma rico em glicogênio
Carcinoma células escamosas	Carcinoma células fusiformes
Carcinoma com diferenciação sebácea	
<b>- Neoplasias mioepiteliais:</b>	
Adenomioepitelioma maligno	Mioepitelioma maligno
<b>- Sarcomas:</b>	
Fibrossarcoma	Osteossarcoma
Carcinossarcoma	Sarcoma em tumor misto
<b>- Outros sarcomas:</b>	
Condrossarcoma, Lipossarcoma, Hemangiossarcoma, Sarcoma filóide	

Fonte: Cassali et al. (2020).

A classificação histopatológica das neoplasias mamárias em cadelas é uma importante ferramenta para indicar o comportamento biológico da neoplasia, no entanto, há controversas entre os patologistas, devido à complexidade histogenética. As classificações mais utilizadas são aquelas descritas por Moulton (1990), da Organização Mundial da Saúde (OMS) e posteriormente Goldschmidt et al., (2011), havendo algumas divergências entre elas.

Em artigo publicado por Cassali et al. (2014), os autores citam que na medicina veterinária, os sistemas de classificação para os tumores mamários, com critérios bem definidos não são frequentemente utilizados. E que vem aumentando o número de patologistas veterinários que têm adotado os critérios de graduação histológica proposta por Nottingham e modificada por Elston e Ellis (1998) para avaliação de carcinomas mamários em cães (Tabela 04).

Tabela 04. Graus histológicos de neoplasias mamárias em cadelas de acordo com Elston e Ellis (1998)

<b>Características</b>	<b>Pontuação</b>
<b>Formação de túbulos:</b>	
> 75% do tumor	1
10 a 75% do tumor	2
< 10% do tumor	3
<b>Pleomorfismo nuclear:</b>	
Tamanho núcleo semelhante a uma célula normal	1
Aumento moderado em tamanho e variação	2
Variação marcante	3
<b>Mitoses (HPF)</b>	
Zero a 8 figuras de mitose/ 10 HPF	1
9 a 16 figuras de mitose/ 10 HPF	2
17 ou mais figuras de mitose/ 10 HPF	3

HPF – campo de maior aumento. Olympus BX-41, lente objetiva 40x.

Adaptado de Cassali et al. (2014).

De acordo com este sistema, os critérios utilizados para determinação do grau histológico incluem índice de formação tubular (1 ponto: mais de 75% do tumor é composto por formações tubulares, 2 pontos: entre 10 e 75% de

formações tubulares e 3 pontos: os túbulos correspondem a 10% ou menos do tumor), pleomorfismo nuclear (1 ponto: núcleos pequenos e regulares, 2 pontos: aumento moderado em tamanho e variação dos núcleos, 3 pontos: marcado pleomorfismo com grande variação de tamanho e forma dos núcleos) e contagem mitótica (1 ponto: 0-8 mitoses, 2 pontos: 9-16 mitoses e 3 pontos: acima de 17 mitoses em lente 40x). O grau histológico do tumor é obtido através da soma das pontuações, sendo 3-5 pontos: grau I, 6-7 pontos: grau II e 8-9 pontos: grau III (CASSALI et al., 2014)

Tipos histológicos como carcinoma sólido, carcinoma micropapilífero, carcinossarcomas e sarcomas são associadas a prognóstico desfavorável com menor tempo de sobrevida e maior risco de desenvolvimento de metástases (HORTA et al., 2013; CASSALI et al., 2014; NUNES, 2014; GAMBA et al., 2017; NUNES et al., 2019).

A técnica de imuno-histoquímica é utilizada na medicina veterinária na identificação de vários marcadores relacionados ao comportamento biológico de tumores para determinar fatores prognósticos e preditivos de neoplasias (RAMOS-VARA et al., 2008). De acordo com Cassali et al. (2020), o painel imuno-histoquímico para carcinomas mamários caninos e felinos deve ser composto pelas expressões do receptor de estrógeno (ER), receptor de progesterona (PR), Ki-67 e COX-2.

O índice de proliferação Ki-67 é um marcador relacionado ao ciclo celular amplamente utilizado em neoplasias caninas (KASZAK et al., 2018). Esse marcador estima o potencial de proliferação celular de neoplasias mamárias caninas e relaciona-se ao prognóstico desses tumores. De uma forma geral, tumores com maiores índices proliferativos apresentam curso mais agressivo com aumento do risco de metástases (NOWAK et al., 2015; KASZAK et al., 2018)

Ki-67 é uma proteína nuclear, não histona, detectada nas células durante todas as fases ativas do ciclo celular (G1, S, G2 e M) que desaparece rapidamente após a mitose. Considera-se o Ki-67, principal marcador prognóstico de índice de proliferação celular em neoplasias mamárias caninas (CASSALI et al., 2014).



De acordo com o último consenso brasileiro, o índice de proliferação deve ser determinado pela coloração nuclear Ki-67 avaliada em pelo menos 1000 células neoplásicas em campos de alta potência (400X), considerando também o tamanho do campo microscópico e o ponto de corte sugerido é  $\geq 20\%$  (CASSALI et al., 2020).

A Cox-2 tem papel importante em uma variedade de neoplasias contribuindo para o desenvolvimento tumoral e angiogênese (LAVALLE et al., 2009; CARVALHO et al., 2017). Ela participa do metabolismo do ácido aracdônico, gerando prostaglandinas que são responsáveis pela proliferação celular, apoptose, modulação do sistema imune e angiogênese (GRÖSCH et al., 2006). Aumento da expressão de COX-2 em neoplasias mamárias caninas tem sido associada a características de agressividade, como graus histológicos, índice mitótico e metástases linfocelulares e, conseqüentemente, pior prognóstico (QUEIROGA, PIRES, LOBO, 2010; GUIMARÃES et al., 2014; MILANTA et al., 2016).

Lavalle et al. (2009) observaram que a alta expressão de Cox-2 em neoplasias mamárias caninas correlaciona-se a menor tempo de sobrevivência. De maneira semelhante, Queiroga, Pires e Lobo (2010) observaram que quanto maior a expressão de Cox-2 em neoplasias mamárias caninas maior a chance de formação de metástase linfonodal e à distância, e conseqüentemente, menor tempo de sobrevivência.

Com base na possibilidade de oferecer tratamento complementar com anti-inflamatórios não esteroidais seletivos para COX-2, os veterinários do consenso brasileiro (CASSALI et al., 2020) sugeriram a realização de imunohistoquímica em amostras de neoplasias mamárias.

O estrógeno e a progesterona, além de essenciais para o desenvolvimento normal do tecido mamário, também exercem influência no crescimento tumoral, visto que a maioria das neoplasias mamárias expressa ER e/ou PR (KIM; LIM; IM, 2014).

Animais com tumores de mama que expressam ER e PR, ou somente ER, apresentam melhor prognóstico quando comparados àqueles que expressam somente PR, visto que os ER positivos se correlacionam com tumores bem

diferenciados (KIM, LIM, IM, 2014; MOHR et al., 2016). A diminuição da relação ER/PR em carcinomas mamários tem sido associada à diminuição da diferenciação celular e progressão da doença (KIM, LIM, IM, 2014).

#### **2.4. LINFONODO SENTINELA**

A importância da avaliação dos linfonodos regionais para se quantificar a disseminação metastática da neoplasia é bem reconhecida na medicina veterinária, no entanto a colheita do linfonodo correto pode não ser possível sem o mapeamento do linfonodo sentinela (LNS) (BEER et al., 2018).

O LNS é definido como o primeiro gânglio linfático a drenar uma neoplasia, e por esta razão deve ser o primeiro local a receber células tumorais caso ocorra disseminação linfática (PAZ; PAIN; MELLO, 2001, TUOHY et al., 2009; BEER et al., 2018).

Estudos demonstram que linfonodos correspondentes a regiões que possuem neoplasia, mesmo sem apresentar alteração de tamanho e consistência, podem já estar com metástase (BESERRA et al., 2016). Segundo Brissot e Edery (2016), até 85% dos casos de linfonodos com metástases podem passar despercebidos por meio de palpação.

A dificuldade da ressecção de linfonodos, em especial na cadeia axilar, pode induzir erros graves no prognóstico e na identificação de focos metastáticos (MATOS et al., 2012). Desta maneira, técnicas de estadiamento dos linfonodos em cadelas precisam ser consideradas, uma vez que a avaliação dos linfonodos regionais se torna essencial para prognóstico e condutas terapêuticas (CASSALI et al., 2014).

O uso de corantes (azul patente e azul de metileno) aplicados no tecido peri-neoplásico tem sido utilizados para identificação do LNS, pois facilitam a identificação dos nódulos linfáticos, além de minimizar as incisões cirúrgicas, principalmente quando avalia-se o linfonodo axilar (SONREMO et al., 2013).

A administração do corante Azul Patente (2mg/kg), por via intradérmica peritumoral auxilia na identificação do fluxo linfático e indica o LNS correto (PINHEIRO et al., 2003; CASSALI et al., 2020). Para tal administração, o nódulo

deve ser dividido em quatro quadrantes, e o corante distribuído igualmente em cada um deles, na região intradérmica. Após cinco a 10 minutos da aplicação do corante, já é possível a identificação da drenagem linfática local e do linfonodo regional correspondente, através da pele ou abaixo dela, após a incisão (SONREMO et al., 2013; WORLEY, 2014; CASSALI et al., 2020).

A dose utilizada do corante Azul de Metileno, pela equipe de MAUÉS et al. (2016), em cadelas com neoplasias mamárias, para identificação do LSN axilar, foi de meio mL para cadelas com até 15 kg e um mL para aquelas com peso superior a 15 kg, em duas ou mais aplicações, na mama torácica cranial da cadeia mamária acometida pela neoplasia.

De acordo com Beserra et al. (2016), a aplicação intradérmica peritumoral do azul patente resultou em 100% de especificidade e 89,5% de sensibilidade na identificação do linfonodo axilar ipsilateral em cadelas com neoplasias mamárias.

Em estudo conduzido por Maués et al. (2016) o azul de metileno 2% administrado por via intradérmica em tumores mamários localizados na mama torácica cranial apresentou 76,27% de eficácia para identificação do linfonodo axilar. Estes autores citaram como vantagens deste corante, o fato de ser de baixo custo, facilidade de acesso e aplicação simples.

Buitrago; Uemura e Sena (2011) descreveram que cerca de 70% das pacientes com envolvimento de linfonodo axilar desenvolverão recidiva num prazo de 10 anos, comparado com 20% a 30% das pacientes com nódulo negativo. A identificação desses linfonodos é um desafio para o estadiamento, devido à incapacidade de visualização, o que resulta em falhas que podem levar a um tratamento pouco adequado, recorrência e metástase à distância.

Consideram que essa abordagem tem valor prognóstico e terapêutico, pois a identificação de células neoplásicas no linfonodo está relacionada com agressividade neoplásica e potencial de metástase à distância, respectivamente; possibilitando a redução de recorrência regional e à distância (PAULINELLI, 2017). Para Maués et al. (2016) e Collivignarelli et al. (2021), a detecção do LNS é de grande importância para o cirurgião, não apenas para a excisão cirúrgica

mais adequada, como também para se determinar um prognóstico cirúrgico preciso, onde deve ser incorporada à rotina cirúrgica.

## **2.5. TERAPÊUTICA**

A excisão cirúrgica é o tratamento primário indicado no controle das neoplasias de mama em que o objetivo é remover o(s) tumor(es) com margens limpas e, dependendo do caso, prevenir o desenvolvimento de novos nódulos nas glândulas remanescentes (MONTEIRO et al., 2011; HORTA et al., 2014; HORTA et al., 2015; SORENMO, WORLEY, ZAPPULLI, 2020). Esta técnica pode ser curativa em cães sem envolvimento linfático e metástase à distância ou com tipos histológicos menos agressivos (HORTA et al., 2014; SORENMO, WORLEY, ZAPPULLI, 2020).

A cirurgia para cães com metástase à distância detectada antes da cirurgia não prolongará o tempo de sobrevivência do cão, mas pode aumentar a qualidade de vida de pacientes com lesões ulceradas e/ou dolorosas (CASSALI et al., 2020).

As técnicas cirúrgicas incluem a mastectomia, que pode ser simples, regional, completa unilateral e completa bilateral, dependendo do acometimento e gravidade da neoplasia. A mastectomia simples visa a retirada apenas da mama acometida, enquanto a mastectomia regional remove as mamas de mesma drenagem linfática. Já a mastectomia completa tem como objetivo a retirada de uma cadeia unilateral ou bilateral, estando apenas algumas mamas acometidas ou todas, essa técnica também tem caráter profilático, uma vez que células neoplásicas não são vistas macroscopicamente, e podem estar implantadas nas mamas aparentemente não acometidas pela neoplasia (MONTEIRO et al., 2011).

Especialistas na área ainda não chegaram a um consenso sobre qual técnica oferece melhor controle local e diminui o risco de metástases e recidiva tumoral, sendo necessário mais pesquisas (CASSALI et al., 2020).

Alguns oncologistas defendem procedimentos radicais, considerando a possibilidade de desenvolver novos tumores nas glândulas mamárias

remanescentes. Além disso, pequenos nódulos podem estar associados a comportamento biológico agressivo. A mastectomia unilateral ou bilateral, mesmo proporcionando maior controle local do tumor, estão associadas a maior risco de complicações cirúrgicas pela agressividade da técnica, e nem sempre, estão relacionadas a maior tempo de sobrevida (HORTA et al., 2014; HORTA et al., 2015).

A mastectomia regional baseia-se no pressuposto que algumas glândulas mamárias compartilham entre si a mesma drenagem linfática e venosa e devem ser removidas simultaneamente em bloco junto aos seus respectivos linfonodos regionais superficiais (MONTEIRO et al., 2011; CASSALI et al., 2020). Tal técnica está indicada naqueles casos de neoplasias menores que 3cm (T1), de crescimento lento, não aderidos aos tecidos adjacentes, e sem sinais de inflamação (CASSALI et al., 2020).

A mastectomia unilateral envolve a remoção de todas as glândulas de uma cadeia mamária, associada aos linfonodos regionais superficiais ipsilaterais (axilares e inguinais), sendo indicada para nódulos múltiplos, lesões localizadas em M3 e tumores com fatores de prognóstico clínico ruim, como lesões de crescimento rápido e/ou maiores que três centímetros (T2 e T3) (SORENMO; WORLEY; ZAPPULLI, 2020). No caso de o paciente apresentar nódulos em ambas as cadeias mamárias, indica-se sua remoção em dois procedimentos cirúrgicos, com intervalo de quatro a seis semanas entre eles (CASSALI et al., 2020).

Para pacientes em estágio clínico II a V a mastectomia unilateral ou bilateral pode estar indicada; e cães em estágio I podem se beneficiar de uma mastectomia regional, sempre considerando a drenagem linfática da cadeia mamária (CASSALI et al., 2020).

A tabela 05 demonstra algumas diretrizes para se determinar a técnica cirúrgica de mastectomia regional de acordo com Cassali et al. (2020).

Tabela 05. Diretrizes para determinar a técnica cirúrgica e extensão para tumores mamários caninos únicos, dependendo da localização.

Localização do tumor	Tamanho tumor	Cirurgia
M1*	<3cm (T1) >3cm (T2 ou T3)	Mastectomia regional (M1 – M2 e linfonodo axilar) Mastectomia unilateral
M2*	<3cm (T1) >3cm (T2 ou T3)	Mastectomia regional (M1-M2-M3 e linfonodo axilar) Mastectomia unilateral
M3*	Qualquer tamanho (t1, T2 ou T3)	Mastectomia unilateral
M4*	<3cm (T1) >3cm (T2 ou T3)	Mastectomia regional (M3-M4-M5 e linfonodo inguinal) Mastectomia unilateral
M5*	<3cm (T1) >3cm (T2 ou T3)	Mastectomia regional (M4-M5 e linfonodo inguinal) Mastectomia unilateral

\*Tumores associados a outros fatores prognósticos devem ser submetidos a mastectomia unilateral, CASSALI et al. (2020).

A mastectomia bilateral total consiste na remoção simultânea das duas cadeias mamárias juntamente com seus linfonodos superficiais bilaterais (axilares e inguinais), sendo indicada para cães com tórax plano e pele elástica em que há pouco comprometimento da síntese cirúrgica, porém aqueles animais de tórax profundo necessitarão de técnicas cirúrgicas reconstrutivas (BARTELS et al., 1978). De acordo com Cassali et al. (2020) essa técnica causa extensa lesão tecidual, devendo ser evitada, exceto em casos de a neoplasia invadir a cadeia mamária contralateral.

A margem cirúrgica preconizada para os tumores mamários é de 1-2 cm de tecido saudável, podendo envolver o tecido muscular adjacente no plano profundo (músculos peitorais, oblíquos abdominais ou retos abdominais), em caso de aderência tumoral. Para que se possa realizar o planejamento de terapias adjuvantes, recomenda-se a análise das margens cirúrgicas, o que pode ser feito com tinta nanquim. Se houver células neoplásicas na área corada, a amostra é considerada como tendo “margens comprometidas” (PAPAZOGLU et al., 2014).

Quando submetidas ao procedimento cirúrgico de mastectomia, o linfonodo inguinal por sua posição anatômica é retirado junto da mama correspondente. Entretanto, o linfonodo axilar somente é retirado quando há alteração na palpação do mesmo. Isso ocorre, em parte, devido à dificuldade de sua localização (MATOS et al., 2012; CASSALI et al. 2014). Estudos recentes (BIANCHI et al., 2018; COLLIVIGNARELLI et al., 2021) demonstraram que a retirada do linfonodo axilar deve ser incluída como técnica de rotina para permitir melhor estadiamento das neoplasias mamárias de cadelas.

A ovário-histerectomia pode ser realizada no momento da mastectomia, porém estudos demonstram que nem todas as cadelas irão se beneficiar com aumento no tempo de sobrevida ou recorrência da doença. Aquelas fêmeas que possuem tumores ER-positivos, aumento de estrogênio sérico ou alterações reprodutivas não relacionadas ao tumor mamário podem se beneficiar com tal procedimento (KRISTIANSEN et al., 2016). Deve-se considerar que a ovário-histerectomia pode acarretar aumento do trauma cirúrgico quando realizada juntamente à mastectomia, principalmente em pacientes que apresentem comorbidades ou estágio avançado da doença (CASSALI et al., 2020).

A mastectomia paliativa tem o objetivo de promover qualidade de vida e controle da dor, podendo estar indicada em pacientes com metástases distantes e tumores ulcerados. Nestes casos, a cirurgia não irá exercer influência na taxa de sobrevida, promovendo somente controle local da disseminação neoplásica (BOSTON; HENDERSON, 2014).

Embora a cirurgia seja o tratamento de escolha, a quimioterapia pode auxiliar na prevenção de recidiva e formação de metástase (NOVOSAD, 2003), sendo também indicada naqueles casos de tumores inoperáveis e quando a paciente já apresenta metástases à distância (KARAYANNOPOULOU; LAFIONIATIS, 2016).

Cadelas diagnosticadas com carcinoma micropapilífero, carcinoma sólido, carcinossarcoma e carcinoma lobular pleomórfico apresentam risco aumentado de metástases e, nestes casos, a quimioterapia adjuvante é recomendada, independente do estágio clínico. Pacientes com estágio clínico IV e V, que

tiverem metástase em linfonodos ou pulmões sempre se beneficiarão com a indicação de quimioterapia (CASALI et al., 2011; CASSALI et al., 2020).

Protocolos quimioterápicos utilizando carboplatina, doxorubicina e gencitabina são indicados para cadelas com neoplasias mamárias, podendo ser utilizados sozinhos ou em combinação com a ciclofosfamida e inibidores de COX-2 (LAVALLE et al., 2012; CASSALI et al., 2020). Suryawanshi (2021) concluíram, em seu estudo, que a excisão cirúrgica combinada a quimioterapia com ciclofosfamida é um protocolo eficaz para o tratamento do tumor mamário maligno em cadelas, com toxicidade mínima e pode ser possível aumentar a qualidade e a sobrevida das pacientes.

Tanto na medicina humana quanto na veterinária, os inibidores seletivos de COX-2 são indicados no tratamento dos carcinomas mamários, associados a outros fármacos antitumorais. Para obter bons resultados de tratamento com inibidores de COX-2, a expressão de COX-2 em tumores deve ser determinada previamente (KASZAK et al., 2018).

Os pacientes com neoplasias mamárias devem ser acompanhados a cada dois meses. Nos primeiros seis meses com avaliação clínica, radiografias torácicas em três posições e ultrassonografia abdominal; posteriormente, tais exames deverão ser feitos a cada três meses, por dois anos (CASSALI et al., 2020).

## **2.6. CARCINOMA INFLAMATÓRIO**

O carcinoma inflamatório mamário (CIM), é um subtipo de tumor das glândulas mamárias, altamente agressivo, que ocorre espontaneamente em mulheres e cadelas (PEÑA et al., 2003; CASSALI et al., 2014), caracterizado como doença progressiva e com alta taxa de mortalidade (MARCONATO et al., 2009).

Sua apresentação clínica é semelhante à mastite ou dermatite, placa endurecida e de aspecto que lembra casca de laranja, apresentando extensa inflamação da pele sobrejacente às glândulas mamárias, edema e dor envolvendo as regiões axilares, mamárias e inguinais. Pacientes com CIM



podem apresentar sinais sistêmicos de fraqueza generalizada, anorexia e metástase (PEREZ ALENZA, TABANERA, PENA, 2001).

É caracterizada pela presença de qualquer subtipo de carcinoma associado ou não à intensa reação inflamatória, infiltração na derme e seus vasos linfáticos superficiais, com êmbolos tumorais linfáticos, observados à histopatologia (MARCONATO et al., 2009; CASSALI et al., 2014). Ressalta-se que para um correto diagnóstico de CIM, a avaliação histopatológica deve ser associada à observação de sinais clínicos inflamatórios (dor, calor, edema, vermelhidão) (GOLDSCHMIDT et al., 2011).

Apesar de o tratamento preconizado para os carcinomas mamários ser a excisão cirúrgica, no caso do CIM torna-se difícil definir as margens cirúrgicas pela inflamação extensa. Neste caso, a quimioterapia e/ou tratamentos paliativos são preferíveis (RAPOSO et al., 2017).

Não há consenso sobre o melhor protocolo quimioterápico a ser usado em cães com CIM (RAPOSO et al., 2017), porém estudos clínicos mostram resposta satisfatória em relação ao prognóstico de cães tratados com inibidores de COX-2 (piroxicam, firocoxib), isoladamente ou em combinação com outros quimioterápicos como doxorubicina, carboplatina, ciclofosfamida e mitoxantrona (CLEMENTE et al., 2009; MARCONATO et al., 2009; GREGORIO et al., 2013). O carprofeno na dose de 4,4 mg/kg, VO, a cada 24 horas, e o firocoxibe na dose de 5 mg/kg, VO, a cada 24 horas, também proporcionam melhora clínica dessas pacientes (DE NARDI, FERREIRA, ASSUNÇÃO, 2016).

Souza et al. (2009) demonstraram forte expressão de COX-2 em carcinomas inflamatórios e submeteram esses pacientes ao tratamento com piroxicam. Os autores observaram melhora nas condições clínicas e aumento da sobrevida dos animais tratados.

Esse carcinoma apresenta prognóstico ruim e o tempo de sobrevida média varia de semanas a alguns meses (MARCONATO et al., 2009). De acordo com Raposo et al. (2017), estudos prognósticos em cães com CIM são desafiadores, devido ao fato de que a maior parte desses animais acabará sendo eutanasiada, dada a gravidade dos sinais clínicos apresentados, em vez de morrer por doença metastática avançada.

## 2.7. PREVENÇÃO

O papel dos hormônios sexuais no desenvolvimento dos tumores de mama em cadelas é suportado por sua alta incidência em cadelas não castradas ou quando a ovariectomia (OH) é efetuada após o segundo ciclo estral (LANA et al., 2007; KAMIGUCHI et al., 2016).

Devido a isso, a castração precoce (antes do primeiro estro) é reconhecida como a principal medida para prevenção de neoplasias mamárias em cadelas (LANA et al., 2007; KAMIGUCHI et al., 2016), reforçando que a exposição hormonal durante a vida aumenta a predisposição para desenvolvimento de tumores mamários.

De acordo com Misdorp (2002), cadelas jovens castradas antes do primeiro estro têm 0,5% de chance de desenvolver o câncer de mama, já aquelas que passaram pelo procedimento de castração depois do primeiro ciclo estral apresentam 8%, e as que foram castradas após o segundo estro tem 26% a mais de chances de desenvolver a neoplasia. Já a ovariectomia (OH) realizada após dois anos e meio de idade não possui caráter profilático, pois já não se consegue inibir a ação hormonal (WITHROW; PAGE; VAIL, 2014).

Para Cassali et al. (2020), a principal vantagem em se realizar a castração em uma cadela é a prevenção no aparecimento de afecções hormônios dependentes.

Algumas pesquisas relataram efeitos adversos da ovariectomia antes do primeiro estro, tais como incontinência urinária e aumento do risco de ocorrência de outro tipos de neoplasias, como linfoma, mastocitoma e osteossarcoma (RIVA et al., 2013, HART et al., 2020a; COOLEY et al., 2022).

Cooley et al. (2022) relataram que cadelas da raça Rottweiler, castradas antes de um ano de idade, apresentaram risco três a quatro vezes maior de desenvolvimento de osteossarcoma, quando comparadas a fêmeas não castradas.

Entretanto, Riva et al. (2013) observaram que quando a castração em fêmeas é realizada após os 12 meses de idade, o risco de surgimento de

hemangiossarcoma é quatro vezes maior quando submetidas a castração precoce ou não castradas.

Em estudo recente realizado por Hart et al. (2020b), com cães mestiços, os autores avaliaram o risco de desenvolvimento de problemas ortopédicos e neoplasias como hemangiossarcoma, mastocitoma, linfoma e osteossarcoma de acordo com o estado reprodutivo dos animais e o peso. Estes pesquisadores não observaram aumento na incidência de câncer relacionado à castração precoce, porém, cães acima de 20 quilos castrados antes de um ano de idade, apresentaram elevada incidência de afecções ortopédicas, sugerindo a necessidade de uma abordagem cirúrgica de castração personalizada, de acordo com o porte dos animais.

No entanto, em outro estudo, este mesmo grupo de pesquisadores, observou que cadelas da raça Shih-tzu castradas entre seis e 11 meses aumentaram o risco de desenvolvimento de neoplasias (HART et al., 2020a).

Para Cassali et al. (2020), ainda são necessários mais estudos para se determinar o melhor momento para se fazer a castração. Tais pesquisadores sugeriram que, quando o objetivo principal da castração for a prevenção da neoplasia mamária, essa deve ser realizada entre o primeiro e o segundo estro. No entanto, características específicas de cada raça devem ser consideradas na tomada de decisão.

### **3. OBJETIVOS GERAIS E ESPECÍFICOS**

Tendo em vista a elevada incidência de neoplasias mamárias no atendimento clínico cirúrgico de pequenos animais, essa dissertação torna-se uma proposta de educação complementar para orientação dos profissionais principalmente na conduta desta afecção.

#### **3.1. Objetivos gerais:**

Elaboração de uma cartilha em formato digital, contendo as principais informações sobre as neoplasias mamárias em cadelas para auxiliar no atendimento desses pacientes. Destina-se a médicos veterinários não especializados, que atuam na rotina clínica e cirúrgica de pequenos animais, e se localizam distantes de pólos especializados em oncologia, possibilitando maior sucesso na conduta terapêutica, bem como melhor qualidade de vida e sobrevida dos pacientes.

#### **3.2. Objetivos específicos:**

Realizar uma revisão sobre o assunto na literatura especializada, internacional e nacional, para se obter subsídios no embasamento da construção da cartilha.

Construção de material educativo ilustrado, de fácil entendimento, para orientar os colegas, médicos veterinários não especialistas, no desenvolvimento de habilidades técnicas para condução do caso.

Disponibilizar a cartilha digital construída neste projeto, de forma gratuita, aos profissionais médicos veterinários da região e de todo território nacional.

## **4. MATERIAL E MÉTODOS**

### **4.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO**

Elaboração de uma cartilha educativa digital sobre neoplasia mamária em cadelas como proposta de educação complementar a médicos veterinários e graduandos em Medicina Veterinária. Para sua elaboração foi realizada pesquisa metodológica de desenvolvimento, de caráter não experimental e descritivo, com o intuito de criar uma ferramenta educativa, utilizando-se de conhecimentos científicos existentes.

### **4.2. PROCESSO DE ELABORAÇÃO DA CARTILHA**

O projeto foi submetido à Comissão de Ética em Uso Animal (CEUA) da Universidade de Marília – Unimar, sendo aprovado de acordo com os princípios éticos desta Instituição (Protocolo 056/2021).

Foram analisados artigos científicos recentes relacionados à anatomia cirúrgica, etiologia e fatores predisponentes, abordagem clínica, estadiamento, diagnóstico microscópico, linfonodo sentinela, terapêutica e prevenção neoplasias mamárias em cadelas, buscando a padronização do atendimento médico a esses pacientes, visando o bem-estar animal e sobrevida maior.

A diagramação da cartilha foi feita pela plataforma de design gráfico Canva® em parceria com o curso de Publicidade e Propaganda da Universidade de Marília para utilização de softwares, ilustrações e organizadores gráficos.

A ilustração contida na capa e demais ilustrações referentes à anatomia das glândulas mamárias e a drenagem linfática, juntamente com as cores definidas foram feitas pela ilustradora Maria Clara de Almeida Toríbio Leal, estudante do Curso Publicidade e Propaganda, instituição de ensino UNIMAR, através da ferramenta de criação de ilustrações Krita®, utilizando a mesa digitalizadora Huion® HS64, acompanhado do editor de imagens vetoriais Illustrator® CC 2022 comercializado pela Adobe Systems. Os demais elementos contidos neste material foram obtidos a partir da plataforma de design gráfico

Canva® por ser uma plataforma de utilização paga pela estudante, os elementos são livres de direitos autorais.

O material foi desenvolvido e organizado com o objetivo de tornar-se um conjunto harmônico aos assuntos relacionados do texto, juntamente com o centro principal que é a cadela. Dessa maneira, as cores utilizadas foi uma paleta de cinza e rosa, repassando a sensação de seriedade e delicadeza ao assunto tratado, com sutileza um conteúdo circunspecto.

## 5. RESULTADOS

O resultado foi a elaboração de uma cartilha educativa composta por 34 páginas digitalizada em formato tipo *Portable Document Format* (PDF), que contém informações atualizadas sobre as neoplasias mamárias em cadelas.

A cartilha está apresentada no Apêndice 01

## **6. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

### **6.1. Impacto da pesquisa**

O impacto deste produto técnico está na disponibilidade de acesso a informações atualizadas que irão nortear o médico veterinário no atendimento de pacientes com nódulos mamários. Muitos clínicos de pequenos animais, recém-formados e ainda sem especialização na área encontrarão nesta cartilha uma orientação para tomada de decisão na conduta clínico-cirúrgica de neoplasias mamárias.

Cabe ressaltar que se trata de uma pesquisa com impacto potencial, pois ao ser disponibilizada aos colegas, médicos veterinários, é que irá se verificar sua aceitabilidade e utilização por parte dos mesmos, assim como confirmar sua contribuição para melhoria da qualidade de vida dos pacientes com neoplasias mamárias.

### **6.2. Aplicabilidade técnico-profissional**

Nesta cartilha o profissional médico veterinário terá acesso a informações completas e atualizadas sobre as neoplasias mamárias em cadelas que o permitirá conduzir e dar seguimento em seu caso clínico. Trata-se de um material que contém as principais informações sobre tal neoplasia que poderá servir de referência e suporte durante o atendimento clínico-cirúrgico.



## 6. REFERÊNCIAS

ANDRADE, F.H; FIGUEIRO, A.F.C.; BERSANO, P.R.O.; BISSACOT, D.Z.; ROCHA, N.S. Malignant mammary tumor in female dogs: environmental contaminants. **Diagnostic pathology**, v.45, p.01-05, 2010.

ARAÚJO, M.R.; CAMPOS, L.C.; FERREIRA, E.; CASSALI, G.D. Quantitation of the Regional Lymph Node Metastatic Burden and Prognosis in Malignant Mammary Tumors of Dogs. **Journal of veterinary internal medicine**, v.29, n.5, p.1360-1367, 2015.

BARTELS, K.E.; FERGUSON, H.R., GILLETTE, E.L., FERGUSON, H.L. Simultaneous bilateral mastectomy in the dog. **Veterinary Surgery**, v.7, n.4, p.97-102, 1978.

BATSCHINSKI, K.; TEDARDI, M.V. Estadiamento clínico das neoplasias. In: DALECK, C.R.; DE NARDI, A.B. **Oncologia em cães e gatos**. 2 ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016. Cap. 4, p. 98.

BEAUVAIS, W.; CARDWELL, J.N.; BRODBELT, D.C. The effect of neutering on the risk of mammary tumours in dogs –a systematic review. **Journal of small animal practice**, v.53, p.314-322, 2012.

BEER, P.; ROHRER BLEY, C.; BACON, N.; PFAMMATTER, N.S.; VENZIN, C. The role of sentinel lymph node mapping in small veterinary medicina: a comparison with current approach in human medicine. **Veterinary and comparative oncology**, v.16, p.178-187, 2018.

BESERRA, H.E.O.; GRANDI, F.; DUFLOTH, R.M; PINHEIRO, L.G.P.; MIOT, H.A.; VEXENAT, S.C.O.R.; ROCHA, N.S. Metastasis of mammary carcinoma in bitches: evaluation of the sentinela lymph node technique. **Advanced breast cancer research**, v.5, n.2, p.58-65, 2016.

BIANCHI, S.P.; GOMES, C.; PAVARINI, S.P.; MOMBACH, V.S.; SANTOS, F.R.; VIEIRA, L.C.; OLIVEIRA, L.O.; CONTESINI, E.A. Linfonodo axilar como sentinela de neoplasia mamária em cadelas. **Pesquisa veterinária brasileira**, v.38, n.4, p.692-695, 2018.

BIONDI, L.R.; GENTILE, L.B.; REGO, A.A.M.S; NORONHA, N.P.; DAGLI, M.L.Z. Canine mammary tumors in Santos, Brazil: clinicopathological and survival profile. **Brazilian journal of veterinary research and animal science**, v.51, n.3, p. 252-262, 2014. <https://doi.org/10.11606/issn.1678-4456.v51i3p252-262>

BOSTON, S.; HENDERSON, R.A. Role of surgery in multimodal cancer therapy for small animals. **Veterinary clinical of small animal practice**, v.44, n.5, p.855-870, 2014.

BRISOT, H.N.; EDERY, E.G. Use of indirect lymphography to identify sentinela lymph node in dogs: a pilot study in 30 tumours. **Veterinary comparative oncology**, v.15, p.740-753, 2016.

BUITRAGO, F.; UEMURA, G.; SENA, M. C. F. Fatores prognósticos em câncer de mama. **Comunicação em Ciência da Saúde**, Distrito Federal, v. 22, p. 69-82, 2011.

CARVALHO, M.I.; PIRES, I.; PRADA, J.; RAPOSO, T.P.; GRAGÓRIO, H.; LOBO, L.; QUEIROGA, F.L. High COX - 2 expression is associated with

increased angiogenesis, proliferation and tumoral inflammatory infiltrate in canine malignant mammary tumors: a multivariate survival study. **Veterinary comparative oncology**, v.15, n.2, p.619-631, 2017.

CASSALI, G. D.; LAVALLE, G.E.; DE NARDI, A.B.; FERREIRA, E.; BERTAGNOLLI, A.C.; ESTRELA-LIMA, A.; ALESSI, A.C.; DALECK, C.R.; SALGADO, B.S.; FERNANDES, C.G.; SOBRAL, R.A.; AMORIM, R.L.; GAMBA, C.O.; DAMASCENO, K.A.; AULER, P.A.; MAGALHÃES, G.M.; SILVA, J.O.; RAPOSO, J.B.; FERREIRA, A.M.R.; OLIVEIRA, L.O.; MALM, C.; ZUCCARI, D.A.P.C.; TANAKA, N.M.; RIBEIRO, L.R.; CAMPOS, L.C.; SOUZA, C.M.; LEITE, J.S.; SOARES, L.M.C.; CAVALCANTI, M.F.; FONTENELES, Z.G.C.; SCHUCH, I.D.; PANIAGO, J.; OLIVEIRA, T.S.; TERRA, E.M.; CASTANHEIRA, T.L.L.; FELIZ, A.O.C.; CARVALHO, G.D.; GUIM, T.N.; GUIM, T.N.; GARRIDO, E.; FERNANDES, S.C.; MAIA, F.C.L.; DAGLI, M.L.Z.; ROCHA, N.S.; FUKUMASU, H.; GRANDI, F.; MACHADO, J.P.; SILVA, S.M.M.S.; BEZERRIL, J.E.; FREHSE, M.S.; PAES DE ALMEIDA, E.C.; CAMPOS, C.B. Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumours, **Brazilian journal of veterinary pathology**, v.4, n.2, p. 153–180, 2011.

CASSALI, G.D.; LAVALLE, G.E.; FERREIRA, E.; ESTRELA-LIMA, A.; DE NARDI, A.B.; GHEVER, C.; SOBRAL, R.A.; AMORIM, R.L.; LIVEIRA, L.O.; SUEIRO, F.A.R.; BESERRA, H.E.O.; BERTAGNOLLI, A.C.; GAMBA, C.O.; DAMASCENO, K.A.; CAMPOS, C.B.; ARAUJO, M.R.; CAMPOS, L.C.; MONTEIRO, L.N.; NUNES, F.C.; HORTA, R.S.; REIS, D.C.; LUZIVOTTO, M.C.R.; MAGALHÃES, G.M.; RAPOSO, J.B.; FERREIRA, A.M.R.; TANAKA, N.M.; GRANDI, F.; UBUKATA, R.; BATSCHINSKI, K.; TERRA, E.M.; SALVADOR, R.C.L.; JARK, P.C.; DELECRODI, J.E.R.; NASCIMENTO, N.A.; SILVA, D.N.; SILVA, L.P.; FERREIRA, K.C.R.S.; FREHSE, M.S.; DI SANTIS, G.W.; SILVA, E.O.; GUIM, T.N.; KERR, B.; CINTRA, P.P.; SILVA, F.B.F.; LEITE, J.S.; MELLO, M.F.V.; FERREIRA, M.L.G.; FUKUMASU, H.; SALGADO, B.S.; TORRES, R. 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.; JARK, P.C.; GAMBA, C.; DAMASCENO, K.A.; ESTRELA-LIMA, A.; DE NARDI, A.B.; FERREIRA, E.; HORTA, R.S.; FIRMO, B.F.; SUEIRO, F.A.R.; RODRIGUES, L.C.S.; NAKAGAK, K.Y.R. 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.

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

CHANDLER, M.; CUNNINGHAM, S.; LUND, E.M.; KHANNA, C.; NARAMORE, R.; PATEL, A.; DAY, M.J. Obesity and associated comorbidities in people and companion animals: A one health perspective. **Journal of comparative pathology**, v.156, n.4, p.296- 309, 2017.

CLEARY M. P.; GROSSMANN M. E.; RAY A. Effect of Obesity on Breast Cancer Development. **Veterinary pathology**, v.47, n.2, p.202-213, 2010.

CLEMENTE, M.; DE ANDRES, P.J.; PENA, L.; PEREZ-ALENZA, M.D. Survival time of dogs with inflammatory mammary cancer treated with palliative therapy alone or palliative therapy plus chemotherapy. **Veterinary record**, v.165, p.78–81, 2009.

COLLIVIGNARELLI, F.; TAMBURRO, R.; ASTE, G.; FELERNO, I.; DEL SIGNORE, F.; SIMEONI, F.; PATSIKAS, M.; GIANFELICI, J.; TERRAGNI, R.; ATTORRI, V.; CARLUCCIO, A.; VIGNOLI, M. Lymphatic Drainage Mapping with

Indirect Lymphography for Canine Mammary Tumors. **Animals**, v.11, n.1115, p.1-9, 2021.

COOLEY, D.M.; BERANEK, B.C.; SCHLITTLER, D.L.; GLICKMAN, N.W.; GLICKMAN, L.T.; Waters DJ. Endogenous gonadal hormone exposure and bone sarcoma risk. **Cancer epidemiology biomarkers prevention**, v.11, n.11, p.1434-1440, 2002.

COTRAN, R.S.; KUMAR, V.; ROBBINS, S.L. **Patologia estrutural e funcional**. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. 1400p

DAGLI, M.L.Z. The search for suitable prognostic markers for canine mammary tumors: A promising outlook. **The veterinary journal**, v.177, p.03-05, 2008.

DE NARDI, A.B.; DALECK, C.R.; AMORIN, R.L.; HUPPES, R.R.; USCATEGUI, R.A.R.; RODASKI, S.; CALDERON, C.; NETO, R.T. Expression de la ciclooxigenasa – 2 en los carcinomas mamarios caninos primarios metastasicos y no metastasicos. **Archivos de medicina veterinaria**, Chile, v.45, n.3, p. 311-316, 2013. [dx.doi.org/10.4067/S0301-732X2013000300012](https://doi.org/10.4067/S0301-732X2013000300012)

DE NARDI, A.B.; FERREIRA, T.M.M.R.; DA ASSUNÇÃO, K.A. Neoplasias mamárias. In: DALECK, C.R., DE NARDI, A.B. **Oncologia em cães e gatos**. 2 ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016. Cap. 4, p. 730.

DE NARDI, A.B.; FERREIRA, T.M.M.R.; DA ASSUNÇÃO, K.A. Neoplasias mamárias. In: DALECK, C.R., DE NARDI, A.B. **Oncologia em cães e gatos**. 2 ed. Rio de Janeiro: Roca, 2017. Cap. 1, p. 22-23 e Cap. 5, 63-67.

DORÉ, M.; LANTHIER, I.; SIROIS, J. Cyclooxygenase 2 expression in canine mammary tumors. **Veterinary pathology**, v.40, n.2, p.207-212, 2003.

DYCE, K.M.; SACK, W.O.; WENSING, C.J.G. **Tratado de anatomia veterinária**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. 813p.

ECHER, I.C. Elaboração de Manuais de orientação para o cuidado em saúde. **Revista latino-americana de enfermagem**, v.13, n.5, p.754-757, 2005.

ELSTON, C.W.; ELLIS, I.O. Assessment of histological grade. ELSTON, C.W., ELLIS, I.O. Eds. **Systemic Pathology. The breast**. London: Churchill Livingstone, 1998, p.365-84.

ESTRELA-LIMA, A.; ARAUJO, M.S.S.; COSTA NETO, J.M.; TEIXEIRA CARVALHO, A.; BARROUIN MELO, S.M.; CARDOSO, S.V.; MARTINS FILHO, A.O.; SERAKIDES, R.; CASSALI, G.D. Immunophenotypic features of tumor infiltrating lymphocytes from mammary carcinomas in female dogs associated with prognostic factors and survival rates. **BMC cancer**, v.10, p.256-270, 2010.

FERREIRA, E.; BERTAGNOLI, A.C.; CAVALCANTI, M.F.; SCHMITT, F.C.; CASSALI, G.D. The relationship between tumour size and expression of prognostic markers in benign and malignant canine mammary tumours. **Veterinary and comparative oncology**, v.7, p.01-06, 2009.

GAMBA, C.O.; SCARATTI, D., ANDRADE, V.P.; ESTRELA-LIMA, A.; FERREIRA, E.; CASSALI, G.D. Invasive micropapillary carcinoma of the mammary gland in humans and canines: Clinicopathological, immunophenotypical and survival approaches. **Research in veterinary science**, 115, 189-194, 2017.

GERMAN, A.J.; HOLDEN, S.; MOXHAM, G.L. A simple, reliable tool for owners to assess the body condition of their dog or cat. **Journal of nutrition**, v.136, p.2031S-2033S, 2006.

GETTY, R., **Anatomia dos animais domésticos**. Rio de Janeiro; Guanabara Koogan, v.1, n.5, p.2048, 2008.

GIULIANO, A.E.; HUNT, K.K.; BALLMAN, K.V.; BEITSCH, M.D.; WHITWORTH, P.W.; BLUMENERANZ, P.W.; LEITCH, A.M.; SAHA, S.; MORROW, M. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: A randomized clinical trial. **Journal of american medical association**, v. 305, n.6, p.569-574, 2011.

GOLDSCHMIDT, M.; PEÑA, L.; RASOTTO, R.; ZAPPULLI, V. Classification and grading of canine mammary tumors. **Veterinary pathology**, v.48, p.117-131, 2011.

GOLDSCHMIDT, M.; PEÑA, L.; ZAPPULLI, V. Tumours of the mammary gland. In: MEUTON, D.J. **Tumours in domestic animals**, 5ed., Ames, Iowa: John Wiley & Sons, 2017, p.723-765.

GREGORIO, H.; PRADA, J.; QUEIROGA, F.L.; LOBO, L. Use of Firocoxib alone or in combination with metronomic Chlorambucil doses in macroscopic unresectable cancers in dogs. **Proceedings of the European Society of Veterinary Oncology annual meeting**, 30th May-1st June, Lisbon 2013; p62, Nightingale Press, England

GUIMARÃES, M.J.; CARVALHO, M.I.; PIRES, I.; PRADA, J.; GIL, A.G.; LOPES, C.; QUEIROGA, F.L. Concurrent expression of cyclo-oxygenase-2 and epidermal growth factor receptor in canine malignant mammary tumours. **Journal of comparative pathology**, v.150, n.1, p.27-34, 2014. doi: 10.1016/j.jcpa.2013.07.005 232.

HART, B.L.; HART, L.A.; THIGPEN, A.P.; WILLITS, N.H. (a) Assisting Decision-Making on Age of Neutering for 35 Breeds of Dogs: Associated Joint Disorders and Cancers. **Frontiers in veterinary science**, v.7, p.472, 2020. doi: 10.3389/fvets.2020.00472

HART, B.L.; HART, L.A.; THIGPEN, A.P.; WILLITS, N.H. (b) Assisting Decision-Making on Age of Neutering for 35 Breeds of Dogs: Associated Joint Disorders, Cancers and Urinary Incontinence. **Frontiers in veterinary science**, v.7, p.14-46, 2020.

HENDERSON, B.E.; FEIGELSON, H.S. Hormonal carcinogenesis. **Carcinogenesis**, v.21, p.427-433, 2000.

HORTA, R.S.; COSTA, M.P.; LAVALLE, G.E.; ARAUJO, R.B.; CASSALI, G.D. Fatores Prognósticos e Preditivos dos tumores caninos definidos com o auxílio da imuno-histoquímica. **Ciência rural**, Santa Maria, v.42, n.6, p.1033-1039, 2012.

HORTA, R.S.; LAVALLE, G.E.; CASTRO CUNHA, R.M.; MOURA, L.L.; ARAUJO, R.B.; CASSALI, G.D. Influence of surgical technique on overall survival, disease free interval and new lesion development interval in dogs with mammary tumors. **Advanced breast cancer research**, v.3, p.38-46, 2014.



HORTA, R.S.; FIGUEIREDO, M.S.; LAVALLE, G.E.; COSTA, M.P.; CUNHA, R.N.C.; ARAUJO, R.B. Surgical stress and postoperative complications related to regional and radical mastectomy in dogs. **Acta veterinaria scandinavica**, v.57, n.1, p.34, 2015.

HUMPHREY, L.L.; HELFAND, M.; CHAN, B.K.; WOOLF, S.H. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. **Annals of internal medicine**, v.3, n.137, p.347-360, 2002. Doi:10.7326/0003-4819-137-5\_part\_1-200209030-00012. PMID: 12204020.

KAMIGUCHI, I.E.; MOREIRA, I.M.; SILVA TRINDADE, F.; ZAHN, F.S., HATAKA, A.; SOUSA ROCHA, N. Mammary neoplasms in female dogs: Identification of cytopathological criteria for malignancy. **Journal of cytology and histology**, v.7, n.1, p.1-5, 2016.

KARAYANNOPOULOU, M.; LAFIONIATIS, S. Recent advances on canine mammary cancer chemotherapy: a review of studies from 2000 to date. **Revue de medecine veterinaire**, v.167, p. 7-8, 2016.

KASZAK, I.; RUSZCZAK, A.; KANAFKA, S.; KACPRZAK, K.; KRÓL, M.; JURBA, P. Current biomarkers of canine mammary tumors. **Acta veterinaria scandinavica**, v.60, n.1, p.66, 2018.

KIM, N.H.; LIM, K.Y.; IM, K.S. Evaluation of clinicopathological characteristics and oestrogen receptor gene expression in oestrogen receptor-negative, progesterone receptor-positive canine mammary carcinomas. **Journal of comparative pathology**, v.151, p.42-50, 2014.

KRISTIANSEN, V.M.; PENA, L.; DIEZ CORDOVA, L.; ILLERA, J.C.; SKJERVE, E.; BREEN, A.M.; COFONE, M.A.; LANGELAND, M.; TEIGE, J.; GOLDSCHMIDT, M.; SORENMO, K.U. Effect of ovariohysterectomy at the time of tumor removal in dogs with mammary carcinomas: a randomized controlled trial. **Journal of veterinary internal medicine**, v.30, p.230-241, 2016. doi: [10.1111/jvim.13812](https://doi.org/10.1111/jvim.13812)

LANA, S. E.; RUTTERMAN, G. R.; WITHROW, S. J. Tumors of the mammary gland. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. (Ed.). **Small animal clinical oncology**. St. Louis: Saunders Elsevier, v. 4, p. 619-636, 2007.

LAVALLE, G.E.; BERTAGNOLLI, A.C.; TAVARES, W.L.; CASSALI, G.D. Cox-2 expression in canine mammary carcinomas: correlation with angiogenesis and overall survival. **Veterinary pathology**, v.46, n.6, p.1275–1280, 2009. doi: 10.1354/vp.08-VP-0226-C-FL. PMID: 19605908.

LAVALLE, G.E; CAMPOS, C.B.; BERTAGNOLLI, A.C.; CASSALI, G.D. Canine malignant mammary gland neoplasias with advanced clinical staging treated with carboplatin and cyclooxygenase inhibitors. **In Vivo**, v.26, p.375-379, 2012.

LIM, H.Y.; IM, K.S.; KIM, N.H.; KIM, H.W., SHIN, J.I.; YHEE, Y.; SUR, J.H. Effects of obesity and obesity-related molecules on canine mammary gland tumors. **Veterinary pathology**, v.52, n.6, p.1045-1051, 2015. DOI: 10.1177/0300985815579994

LITTERINE-KAUFMAN, J.; CASALE, S.A.; MOUSER, P.J. Prevalence of malignancy in masses from the mammary gland region of dogs with single or multiple masses. **Journal of American veterinary medical association**, v.255, p.817-820, 2019.

MAGALHÃES, J.R.; GUIMARÃES, J.B.; BONFIM, L.S.; CARVALHO, C.F.; LUZ, L.C.; CAGNINI, D.Q.; REGALIN, D.; AMARAL, A.V.C. Relationship of obesity with clinical and laboratory changes in female dogs with mammary neoplasia. **Pesquisa veterinária brasileira**, v.40, n.7, p.536-545, 2020.

MARCONATO, L.; ROMANELLI, G.; STEFANELLO, D.; GIACOBONI, C.; BONFANTI, U.; BETTINE, G.; FINOTELLO, R.; VERGANTI, S.; VALENTI, P.; CIARAMELLA, L.; ZINI, E. Prognostic factors for dogs with mammary inflammatory carcinoma: 43 cases (2003-2008). **Journal of American veterinary medical association**, v.235, n.8, p.967-972, 2009. doi: 10.2460/javma.235.8.967.

MARTINS L.R.; LOPES, M.D. Pseudociese canina. **Revista brasileira reprodução animal**, v.29, p.137-141, 2005.

MATOS, A.J.; BAPTISTA, C.S.; GARTNER, M.F.; RUTTEMAN, G.R. Prognostic studies of canine and feline mammary tumours; the need for standardized procedures. **The veterinary journal**, v.193, p.24-31, 2012.

MAUES.T.; ISRAEL, C.B.; FERREIRA, M.L.G.; FERREIRA, A.M.R. Uso do corante azul de metileno a 2% na localização do linfonodo axilar em cadelas (Canis familiaris – Linnaeus, 1758). **Brazilian journal of veterinary research and animal science**, São Paulo, v.53, n.1, p.32-38, 2016.

MILLANTA, F.; ASPRONI, P.; CANALE, A.; CITI, S.; POLI, A. COX-2, mPGES1 and EP2 receptor immunohistochemical expression in canine and feline malignant mammary tumours. **Veterinary comparative oncology**, v.14, p.270-289, 2016. doi: 10.1111/vco.12096

MISDORP, W.; ELSE, R. W.; HELIMEN, E. et al., **Histological classification of mammary tumors of the dog and the cat**. Armed Forces Institute of Pathology, v. 7, n. 1, p. 1-59, 1999.

MISDORP, W. Tumors of the mammary gland. In: Meuten D.J. (Ed.) **Tumors in Domestic Animals**. Iowa State, University of California. p.575-606, 2002.

MONTEIRO, G.A.; NOVAES, J.R., CARVALHO JUNIOR, J.D., RIO, J.A.; RIBEIRO, L.L.S.; SILVA, L.P.; SILVA, M.V.; PEREIRA, N.L.L.; FARIA, R.A.; KERNER, Y.G.; NEVES, N.M.B.C. O dilema da decisão da Mastectomia Bilateral como prevenção do Câncer de Mama: aspectos éticos e bioéticos. **Bioethikos**, v.5, n.4, p.443-450, 2011.

MOHR, A.; RIPOLI, F.L.; HAMMER, S.C.; WILLENBROCK, S.; HEWICKER TRATWEIN, M.; KIELBOWICZ, Z., ESCOBAR, H.M.; NOLTE, I. Hormone Receptor expression analyses in neoplastic and non-neoplastic canine mammary tissue by a bead based multiplex branched DNA assay: A gene expression study in fresh frozen and formalin-fixed, paraffinembedded samples. **PLoS ONE**, v.11, n.9, 2016. doi: 10.1371/journal.pone.0163311

MOULTON, J. E. Tumors of the mammary gland. In: **Tumors in Domestic Animals**. 3. Ed. Los Angeles: University of California Press, p. 518-552, 1990.

NAGATA, W.B.; PERRI, S.H.V.; EUGÊNIO, F.R.; LARANJEIRA, M.G.; ANDRADE, A.L. Perfil epidemiológico da neoplasia mamária canina em Araçatuba: uma abordagem estatística. **Revista de Estatística da UFOP**, v.3, p.669-673, 2014.

NOVOSAD, C.A. Principios de tratamento de tumores da glandula mamária. **Clinical tech small animal practice**, v.18, p.107-109, 2003.

NOWAK, M.; MADEI, J.A.; PULA, B.; DZIEGIEL, P.; CIAPUTA, R. Expression of matrix metalloproteinase 2 (MMP-2), E-cadherin and Ki-67 in metastatic and nonmetastatic canine mammary carcinomas. **Irish veterinary journal**, v.69, n.1, p.9, 2015.

NUNES FC, GAMBACCO, DAMASCENO KA, CAMPOS CB, HORTA RS, ARAUJO MR, et al. Analysis of clinico-pathological data, therapeutical conduct and overall survival of canine mammary lesions attended at the veterinary hospital of the Federal University of Minas Gerais (UFMG). **Brazilian journal of veterinary pathology**, v.7, n.2, p.122-126, 2014

NUNES, F.C.; CAMPOS, C.B.; TEIXEIRA, S.V.; BERTAGNOLLI, A.C.; LAVALLE, G.E.; CASSALI, G.D. Epidemiological, clinical and pathological evaluation of overall survival in canines with mammary neoplasms. **Arquivo brasileiro de medicina veterinária e zootecnia**, v.70, n.6, p.1714-1722, 2018. <https://doi.org/10.1590/1678-4162-10217> .

NUNES, F.C.; DAMASCENO, K.A.; DE CAMPOS, K.A.; BERTAGNOLLI, A.C.; LAVALLE, G.E.; CASSALI, G.D. Mixed tumors of the canine mammary glands: Evaluation of prognostic factors, treatment, and overall survival. **Veterinary animal science**, v.7, 2019:100039. doi: 10.1016/j.vas.2018.09.003

Oliveira Filho, J.C.; KOMMERS, G.D.; MASUDA, E.K.; MARQUES, B.M.F.P.P.; FIGHERA, R.A.; IRIGOYEN, L.F.; BARROS, S.L. Estudo Retrospectivo de 1647 tumores mamários em cães. **Pesquisa veterinária brasileira**, v.30, n.2, p.177-185, 2010. [doi.org/10.1590/S0100-736X2010000200014](https://doi.org/10.1590/S0100-736X2010000200014)

PAPAZOGLU, L.G.; BASDANI, E.; RABIDI, S.; PATSIKAS, M.N.; KARAYIANNOPOULOU, M. Current Surgical Options for Mammary Tumor Removal in Dogs. **Journal of veterinary science medicine**, v.2, n.1, p.1-5, 2014. [10.13188/2325-4645.1000007](https://doi.org/10.13188/2325-4645.1000007)

PAULINELLI, R.R.; FREITAS JUNIOR, R.; RAHAL, R.M.S.; OLIVEIRA, L.F.P.; VILELA, M.H.T.; MOREIRA, M.A.R.; ALVES, K.L.; PELEJA, M.B.; RESENDE, T.C.C. A prospective randomized trial comparing patent blue and methylene blue for the detection of the sentinel lymph node in breast cancer patients. **Revista associação médica brasileira**, v.63, n.2, p.118-123, 2017.

PAZ, W.A.; PAIM, S.P.; MELLO, G.L. Biópsia de linfonodo sentinela: experiência clínica. **Revista brasileira câncer**. v.47, p.303-308, 2001.

PENA, L.; SILVÁN, G.; PÉREZ-ALENZA, M.D.; NIETO, A.; ILLERA, J.C. Steroid hormone profile of canine inflammatory mammary carcinoma: a preliminary study. **Journal of steroid biochemical molecular biology**. v.84, n.2-3, p.211-216, 2003.

PEREZ ALENZA, M.D.; TABANERA, E.; PENA, L. Inflammatory mammary carcinoma in dogs: 33 cases (1995-1999). **Journal of american veterinary medical association**, v.219, p.1110-1114, 2001.

PINHEIRO, L.G.P.; MORAES, M.O.; SOARES, A.H.; LOPES, A.J.T.; NAGUÉRE, M.A.S.P.; GONDIM, F.A.L.; BRANDÃO, C.B.; NASCIMENTO, D.C.H.; SOARES, J.P.H.; MENESES E SILVA, J.M. Estudo experimental de linfonodo sentinela na mama da cadela com azul patente e tecnécio Tc99. **Acta cirúrgica brasileira**, v.18, p.545-552, 2003.

QUEIROGA, F.; LOPES, C. C Tumores mamários caninos: novas perspectivas. In: Congresso de Ciências Veterinárias, **Proceedings of the veterinary sciences congress**, Lisboa: Sociedade Portuguesa de Ciências Veterinárias, 2002. p.183-190.

QUEIROGA, F.L.; PIRES, I, LOBO, L. The role of Cox-2 expression in the prognosis of dogs with malignant mammary tumours. **Research of veterinary science**, v.88, p.441-445, 2010.

RAMOS-VARA, J.A.; KIUPEL, M.; BASZLER, T.; BLIVEN, L.; BRODERSEN, B.; CHELACK, B.; STEFANIE, K.W.; DEL PIERO, F.C.; DIAL, S.; EHRHART, E.J.; GRAHAM, T.; MANNING, L.; PAULSEN, D.; VALLI, V.E. Suggested guidelines for immunohistochemical techniques in veterinary diagnostic laboratories. **Journal of veterinary diagnostic investigation**, v.20, n.4, p.393-413, 2008.

RAPOSO, T.P.; ARIAS-PULIDO, H.; CHAHER, N.; FIERING, S.N.; ARGYLE, D.J.; PRADA, J.; PIRES, I.; QUEIROGA, F.L. Comparative aspects of canine and human inflammatory breast cancer. **Seminars in oncology**, v.44, p.288-300, 2017.

REESE, S. et al. Glândula mamária. In: KÖNIG, H.E.; LIEBICH, H.G. **Anatomia dos Animais Domésticos**. 4 ed. Porto Alegre: Artmed, 2011. Cap. 18, p. 644.

REIS, F.R.; BARREIRA, A.P.B.; CASTRO, V.; CASTRO, J.L.C.; SUZANO, S.M.C.; ROCHA, A. Indícios sobre a Correlação entre Diferentes Métodos Diagnósticos em Casos de Tumor de Mama em Cadelas. **Revista eletrônica novo enfoque**, v.9, n.9, p.14-31, 2010.

RIBAS, C.R.; DORNBUSCH, P.T.; FARIA, M.R.; WOUK, A.F.P.F.; CIRIO, S.M. Alterações clínicas relevantes em cadelas com neoplasias mamárias estadiadas. **Archives of veterinary science**, v.17, n.1, p.60-68, 2012.

RIVA, G.T.; HART, B.L.; FARVER, T.B.; OBERBAUER, A.M.; MESSAM, L.L.M. Neutering dogs: effects on joint disorders and cancers in Golden Retrievers. **Plos One**, v.8, n.2, p.55937, 2013.

RUTTEMAN, G.; WITHROW, S.; MACEWEN, E.G. Tumors of the mammary gland. In: Withrow SJ, MacEwen E, editors. **Small animal clinical oncology**. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001, p. 455–77

SARTIN, E.A.; BARNES, S.; KWAPIEN, R.P.; WOLFE, L.G. Estrogen and progesterone receptor status of mammary carcinomas and correlation with clinical outcome in dogs. **American jornal of veterinary research**, v.38, p.2196-2200, 1992.

Slatter, D. **Manual de Cirurgia de Pequenos Animais**. 3ed. São Paulo: Manole, 2007.

SILVA, A.E.; SERAKIDES, R.; CASSALI, G.D. Carcinogênese Hormonal e neoplasias hormônio-dependentes. **Revista Ciência Rural**, v.34, p.625-633, 2004.

SIRIVAIDYAPONG, S. Dogs with mammary gland tumors and the feeding dietary types. **World small animal veterinary association world congress**, Bangkok, Thailand, 2003.



SORENMO, K.U.; RASOTTO, R.; ZAPPULLI, V.; GOLDSCHMIDT, M.H. 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.

SORENMO, K.U.; WORLEY, D.R.; GOLDSCHMIDT, M.H. Tumors of the mammary gland. In: WITHROW, S.J.; VAIL, D.M.; PAGE, R.P. **Small Animal Clinical Oncology**. 5th, Philadelphia: Saunders company, 2013, p.538-556. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4377-2362-5.00027-X>

SORENMO, K.; WORLEY, D.; ZAPPULLI, V. Tumors of the mammary gland. In: VAIL, D.; THAMM, D.; LIPTACK, J. **Small Animal Clinical Oncology**. 6ed. St. Louis, MO: Elsevier, 2020, p.604–25. doi: 10.1016/B978-0-323-59496-7.00028-1

SURYAWANSHI, R.V. Assessment of Efficacy and Toxicity of Cyclophosphamide Chemotherapy in Canines with Malignant Mammary Tumor: A Retrospective Study. **Veterinary Medicine international**, p.1-8, 2021, <https://doi.org/10.1155/2021/5520603>

Toríbio, J.M.M.L.; ESTRELA LIMA, A.; MARTINS FILHO, E.F.; RIBEIRO, L.G.R.; D'ASSIS, M.J.M.H.; TEIXEIRA, R.G.; DAMASCENO, K.A.; CASSALI, G.D.; COSTA NETO, J.M. Caracterização clínica, diagnóstico histopatológico e distribuição geográfica das neoplasias mamárias em cadelas de Salvador, Bahia. **Revista Ceres**, v.59, n.4, p.427-433, 2012. <https://doi.org/10.1590/S0034-737X2012000400001>

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

UVA, P.; AURISICCHIO, L.; WATTERS, J.; LOBODA, A.; KULKARNI, A.; CASTLE, J.; PALOMBO, F.; VITI, V., MESITI, G.; ZAPPULLI, V.; MARCONATO, L.; ABRAMO, F.; CILIBERTO, G., LAHM, A., LA MONICA, N.; DE RINALDIS, E. Comparative expression pathway analysis of human and canine mammary tumors. **B.M.C. Genomics**, v.135, p.1-20, 2009.

VALDIVIA, G.; ALONSO-DIEZ, Á.; PÉREZ-ALENZA, D.; PENA, L. From Conventional to Precision Therapy in Canine Mammary Cancer: A Comprehensive Review. **Frontiers in veterinary science**, v.8, p.1-33, 2021.

WORLEY, D.R. Incorporation of sentinel lymph node mapping in dogs with mast cell tumours: 20 consecutive procedures. **Veterinary comparative oncology**, v. 12, n.3, p. 215-226, 2014.

ZATLOUKAL, J.; LORENZOVÁ, J.; TICH, F.; NECAS, A.; KECOVÁ, H. KOHOUT, P. Breed and Age as Risk Factors for Canine Mammary Tumours. **Acta veterinaria brno**, v. 74, p.103-109, 2005.

WITHROW, S.J., PAGE, R., VAIL, D.M. Withrow and MacEwen's Small animal clinical oncology. Elsevier Health Sciences, 2014.

## **8. APÊNDICE**

### **CARTILHA DIGITAL SOBRE NEOPLASIAS MAMÁRIAS EM CADELAS**