

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
CURSO DE BACHARELADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CARCINOMA MAMÁRIO EM TUMOR MISTO METASTÁTICO EM CÃO

QUÊNIA QUÉCIA DE SOUSA FERREIRA

Areia, 2017

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
CURSO DE BACHARELADO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

CARCINOMA MAMÁRIO EM TUMOR MISTO METASTÁTICO EM CÃO

Quênia Quécia de Sousa Ferreira

**Monografia apresentada ao
Departamento de Ciências Veterinárias, da
Universidade Federal da Paraíba, campus II,
Areia – UFPB, como requisito parcial para a
obtenção do título de Bacharel em Medicina
veterinária, Sob orientação do Prof. Dr.
Ricardo Barbosa de Lucena.**

Areia, 2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA
FOLHA DE APROVAÇÃO

Quênia Quécia de Sousa Ferreira

CARCINOMA MAMÁRIO EM TUMOR MISTO METASTÁTICO EM CÃO

Trabalho de conclusão de Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em **Medicina Veterinária**, pela Universidade Federal da Paraíba.

Aprovado em ____/____/____.

Nota:

BANCA EXAMINADORA

Prof. Ricardo Barbosa de Lucena, Doutor - UFPB
Orientador

Francisca Maria Sousa Barbosa, Residente - UFPB

Rubia Avlade Guedes Sampaio, Mestranda- UFPB

Prof. Dr. Oliveira Caetano de Freitas Neto
Coordenação de TCC

“A Deus, por que dEle e por Ele, e para Ele, são todas as coisas; glória, pois, a Ele eternamente. Amém.”

Romanos 11:36

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, que me possibilitou o dom da vida e me deu forças para que, embora houvesse dificuldades, eu pudesse realizar o sonho de cursar Medicina Veterinária para dedicar minha vida a salvar a vida das criaturas mais puras que Ele criou.

À minha mãe Maria do Desterro de Sousa por todo o amor e dedicação durante toda a minha vida, sem nunca ter exitado em nada para que hoje eu estivesse realizando mais essa conquista. Obrigada por fazer dos meus sonhos os seus, mesmo que, para isso tivesse que abdicar de algo. Sem você do meu lado para me educar, aconselhar e acompanhar eu não seria ninguém.

Ao meu filho João Pedro Ferreira de Albuquerque por cada sorriso e, por mesmo em sua inocência, ter tentado entender a minha ausência. Filho, você é a razão de tudo isso, você foi o meu incentivo durante todas as noites de estudo. Amo você.

Ao meu amado marido José Aurélio de Albuquerque Neto por todo amor, companheirismo, ajuda e, acima de tudo, por ter acreditado no meu sonho e em mim. Obrigada por me fazer feliz, por segurar minha mão em todos os momentos em que me vi angustiada com provas, trabalhos e afins. Tenho a plena certeza que juntos conseguiremos realizar nossos sonhos. Amo muito você.

A toda minha família, por acreditar em meu potencial e me estimular a sempre seguir em frente. Em especial aos meus irmãos José Ferreira Junior, Hercílio de Sousa Neto e Maria de Fátima. Obrigada pelo amor incondicional de vocês e por estarem ao meu lado em todos os momentos. Amo vocês, família linda.

À Minha sogra Maria de Lourdes Barbosa de Albuquerque, que durante todos esses anos se fez mãe do meu filho, dando a ele todo amor e carinho do mundo. Por ter me proporcionado a chance de correr atrás dos meus objetivos. Serei eternamente grata a senhora por tudo. Ao meu sogro José Maria de Albuquerque por toda ajuda e incentivo, sou muito grata ao senhor. Às minhas cunhadas Erica Samara e Elvia Barbosa, por todo amor e ajuda com João Pedro, vocês são um presente e Deus em nossas vidas.

À minha amiga Rayene Araújo, tenho a convicção de que foi Deus que trouxe você para minha vida. Obrigada por todos os momentos que compartilhamos, pelos conselhos, pelas risadas, pelas noites de estudo, por ter acrescentado tanto à minha vida. Obrigada por me ajudar a vencer alguns dos meus medos e a me incentivar a ousar em alguns momentos da minha vida.

As meninas da casinha 4 Isa Ypla, Tatianny Liberal, Gessica Albuquerque pela amizade e alegria, vocês me fizeram por diversas vezes sorrir quando na verdade eu só queria chorar. Não sei o que a vida nos reserva, mas sei que levarei vocês sempre comigo dentro do meu coração.

Aos amigos, Josué Fiel, Lilliam Ramalho, José Wellington, Isabela Araújo, Débora Cristiana, Isadora Filgueira por todos os dias se fazerem presentes, trazendo consigo sua alegria contagiante. Obrigada por existirem e me proporcionarem dias melhores.

Aos meus amigos da ABU, Givanildo Silva, Vinicius Tomé, Felipe Melo, Felipe Coutinho, Bruninho, Robson, Alisson, Líria, Williams, Samuel, Petrus entre outros, que tornaram meus dias mais leves, mais divertidos. Obrigada pela amizade e por todo o apoio.

Aos médicos veterinários, técnicos e servidores do Hospital Veterinário, por terem contribuído para com a minha formação profissional.

O seu Expedito por me mostrar que sim, ainda existem pessoas de bom coração. Muito obrigada por toda ajuda.

A todos os meus professores, em especial a Ricardo Barbosa de Lucena, por ter aceito ser meu orientador, pela disponibilidade e atenção dadas durante o decorrer do curso. Um verdadeiro exemplo de profissional e ser humano.

A José Ferreira Neto, Raul Antunes, Francisca Barbosa e Rubia Sampaio, por toda a ajuda dada no presente trabalho, pelas dicas, pelos puxões de orelha e por toda a dedicação.

Aos animais, que são o motivo de eu estar aqui. Agradeço pela amizade fiel. A vocês, todo o amor do mundo.

A todos os irmãos da Igreja Verbo da Vida/Queimadas por todas as orações, em vocês, eu tenho uma família em Cristo Jesus.

E por fim, mas não menos importantes, àqueles dos quais nunca esqueço, mesmo não estando mais fisicamente presentes. Minha vó Maria, tia Deda e Edcleison Bispo. Saudades Eternas.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Imagem ultrassonográfica do fígado de um canino com metástases de carcinoma mamário em tumor misto. Observa-se uma massa focal, multicavitária, de aproximadamente 6 cm de diâmetro, com diferentes áreas de ecogenicidade e de ecotextura, delimitadas com pontilhado amarelo..... 23
- Figura 2:** Avaliação histopatológica do coração e pulmão de um cão com metástase de carcinoma mamário em tumor misto. Coração evidenciando a perda da arquitetura por infiltração de células epiteliais malignas, setas preta. Obj. 20x e 40x (A & B). Pulmão com massa comprimindo os alvéolos, demonstrando a perda da arquitetura pulmonar, setas preta, Hematoxilina e eosina Obj. 10x e 40x (C & D)..... 24
- Figura 3:** Avaliação histopatológica do pulmão, coração, rins e baço de um cão com metástase de carcinoma mamário em tumor misto. Nota-se uma massa ocupando os alvéolos pulmonares. Obj, 10x (A). As células epiteliais neoplásica ocupando todas as células renais, seta preta. Obj. 40x (B). Nota-se perda da estrutura renal por células neoplásicas epiteliais, seta preta. Obj. 20x (C). Baço há algumas figuras de mitoses, setas preta. Hematoxilina e eosina, Obj. 20x (D)..... 25

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Leucograma de um canino com carcinoma mamário em tumor misto metastático.....	22
--	-----------

RESUMO

FERREIRA, Quênia Quécia de Sousa, Universidade Federal da Paraíba, Dezembro de 2017.

CARCINOMA MAMÁRIO EM TUMOR MISTO METASTÁTICO EM UM CÃO.

Orientador: Ricardo Barbosa de Lucena.

Entre as condições observadas em cães e gatos, destacam-se os neoplasmas, principalmente os neoplasmas de glândulas mamárias, isso explicado devido uma maior expectativa de vida desses animais. Objetiva-se descrever um caso de carcinoma mamário em tumor misto. Um canino, fêmea, Perdigueiro, 5 anos, 22 /kg, foi encaminhado ao Hospital Veterinário em Areia-PB. O tutor relatou presença de nódulos na glândula mamária. Foram solicitados exames complementares de hemograma e ultrassonografia. Entretanto, não houve alterações. Diante disso, o animal foi submetido ao procedimento cirúrgico de mastectomia radical bilateral, a peça cirúrgica foi remetida para o laboratório de patologia veterinária (LPV), o diagnóstico histopatológico foi carcinoma mamário em tumor misto. Após cinco meses o animal retornou ao Hospital Veterinário com presença de novos nódulos, então foram solicitados novos exames complementares de hemograma e ultrassonográfico. No hemograma foi observada alteração no leucograma com eosinofilia relativa. Na ultrassonografia foram evidenciadas alterações em bexiga urinária, rins, cavidade abdominal, baço e no fígado. Na bexiga urinária com parede mais fina, conteúdo anecóico, ecos brilhantes em suspensão, sendo observada ainda, presença de estrutura arredondada, com cápsula ecogênica, conteúdo hipoeecóico e áreas anecóicas. Os rins estavam com contornos indefinidos e com perda da definição na junção córtico-medular e ecotextura do parênquima cortical heterogênea. O rim esquerdo havia áreas de conteúdo anecóico e hipoeecóico circulares ($\pm 1,36$ cm de diâmetro) em várias áreas do parênquima renal, foi visualizado foco hipereecóico em córtex renal. O animal foi submetido a eutanásia e remetido ao Laboratório de Patologia Veterinária (LPV), para realização da necropsia. No exame necropsia foi observado nódulos nas seguintes regiões: no baço, pâncreas, fígado, bexiga, rins, pulmões, coração e cavidade oral. Na avaliação do exame histopatológico foi diagnosticado com metástases do carcinoma mamário em tumor misto. Conclui-se que o carcinoma mamário em tumor misto é muito comum em cadelas, assim como o desenvolvimento de metástases, indicando um prognóstico desfavorável e uma maior dificuldade no seu tratamento. Um estudo histopatológico é o exame definitivo indicado para o diagnóstico e classificação desse neoplasma.

Palavras-Chave: canino, glândula mamária, neoplasma.

ABSTRACT

FERREIRA, Quênia Quécia de Sousa, Federal University of Paraíba, December 2017.

MAMMARY CARCINOMA IN MIXED METASTASTIC TUMOR IN A DOG.

Advisor: Ricardo Barbosa de Lucena.

Among the conditions observed in dogs and cats, the incidence of neoplasms of the mammary glands has increased due to the longer life expectancy of these animals. The purpose of this research is to describe a case of mammary carcinoma in a mixed tumor. A 5-year-old Perdigueiro female dog, 22 / kg, was brought to the veterinary hospital in Areia-PB. The owner reported presence of nodules in the mammary glands. Complete blood count and abdominal ultrasonography were requested for the patient. However, there were no changes. Therefore, the dog was submitted to the surgical procedure of bilateral radical mastectomy, the surgical specimen was sent to the Laboratory of Veterinary Pathology (LVP), and the histologic diagnosis was mammary carcinoma in a mixed tumor. After five months, the dog returned to the veterinary hospital with presence of new nodules, then additional examinations of hemogram and ultrasonography were requested. Relative eosinophilia was observed on the hemogram. In the ultrasonography exam were found changes in bladder, kidneys, abdominal cavity, spleen and liver. The bladder had a thin wall, anechoic content, bright echoes in suspension, and presence of rounded structure with echogenic capsule, hypoechoic content and anechoic areas. The kidneys had indefinite contours and loss of definition at the cortical-medullary junction and echotexture of the heterogeneous cortical parenchyma. The left kidney had areas of anechoic and hypoechoic circular contents ($\pm 1,36$ cm in diameter) in several areas of the renal parenchyma, and a hyperechoic focus was visualized in the renal cortex. The dog was euthanized and referred to the Laboratory of Veterinary Pathology (LVP), for necropsy. In the necropsy examination, nodules were observed in the spleen, pancreas, liver, bladder, kidneys, lungs, heart and oral cavity. In the evaluation of the histopathological examination, the dog was diagnosed with mammary carcinoma metastasis in a mixed tumor. In conclusion, the mammary carcinoma in a mixed tumor is very common in female dogs, as well as the development of metastases, which indicates an unfavorable prognosis and a greater difficulty in the treatment. A histopathological study is the definitive examination indicated for the diagnosis and classification of this neoplasm.

Key-words: canine, mammary gland, neoplasm.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. OBJETIVOS.....	13
2.1. OBJETIVO GERAL.....	14
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	14
3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	15
4. Capítulo I. CARCINOMA MAMÁRIO EM TUMOR MISTO METASTÁTICO EM UM CÃO.....	18
4.1. ABSTRACT.....	20
4.2. INTRODUÇÃO.....	20
4.3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	21
4.3. RESULTADOS.....	22
4.4. DISCUSSÃO.....	25
4.5. CONCLUSÃO.....	26
4.6. REFERÊNCIAS.....	27

1. INTRODUÇÃO

Os carcinomas mamários são neoplasmas da glândula mamária comuns em cadelas na faixa etária média de 10 e 11 anos (RUTTEMAN *et al.* 2001), porém médias mais baixas (entre 7,3 e 9,5 anos) já foram relatadas (STRATMANN *et al.* 2008, SORENMO *et al.* 2009). No que se refere ao comportamento biológico das neoplasmas diagnosticados em cadelas o autor Fighera *et al.* (2005) observou uma frequência de 77,1% de neoplasmas malignos, 14,3% de neoplasmas benignas e 8,6% de hiperplasias atípicas.

Os neoplasmas malignos apresentam uma superioridade na frequência, podendo variar de 63,9% a 84,5% do total de neoplasmas mamárias analisadas (ANDRADE *et al.*, 2005; D'OLIVEIRA *et al.*, 2001). A elevada frequência de malignidade das neoplasias mamárias de cadelas torna-se bastante preocupante uma vez que essas são potencialmente metastáticas, disseminando-se principalmente nos linfonodos regionais e pulmões, além de outros órgãos. (CLEFF *et al.*, 2004).

Nas cadelas, as glândulas mamárias estão arrançadas em duas fileiras bilaterais simétricas e paralelas, situadas na região ventral do tórax até a região inguinal, em cada lado da linha mediana. Em média, as cadelas apresentam cinco pares de glandulas mamárias (NOGUEIRA E CASTRO; 2017). Estes cinco pares são denominados de acordo com asua localização em: torácicas craniais, torácicas caudais, abdominais craniais, abdominais caudais e inguinais; embora que, excepcionalmente, possam algumas cadelas apresentar apenas quatro pares de mama. (ZUCCARI *et al.*, 2002).

Histologicamente, a glândula mamária, é formada por ductos ramificados, que são subdivididos em lóbulos que se estendem para um estroma intersticial. Os sistemas de ductos e lóbulos são constituídos por dois tipos epiteliais, sendo o epitélio luminal e um mioepitélio (AHMED, 1974). O epitélio luminal compõe a superfície interna dos ductos e lóbulos, constituído por camadas de células colunares, as células desse epitélio participam da produção e ejeção do leite (Chu *et.al.*, 2002).

O mioepitélio da mama normal é constituído por células contráteis, com formato cubóide, sendo posicionadas entre o epitélio luminal e a membrana basal (BATSAKIS *et al.*,1983). Em decorrência da morfologia, constituição e localização o mioepitélio mamário participa de uma série de mecanismos, um deles tem o papel importante de contração para ejeção do leite, mediado pela ocitocina (LAKHANI; O'HARE, 2000).

Os neoplasmas mamários em cadelas são diagnosticados frequentemente na rotina médica veterinária, sendo os tumores mais comuns em cadelas (CASSALI *et al.* 2014; CASSALI *et al.*, 2017). Essas afecções são mais frequentes em caninos e felinos domésticos em idade avançada, com maior incidência de neoplasmas malignos, aproximadamente 50% em cadelas e 90% em gatas (WITHROW & McEWEM, 2001; DOLIGERS, 2003; WITHROW & VAIL, 2007). Alguns aspectos estão relacionados diretamente com o desenvolvimento de neoplasmas mamários, os quais incluem fatores hormonais, nutricionais, genéticos, ambientais e de crescimento, destes, os mais importantes são a idade e a exposição a hormônios (SORENMO *et al.*, 2011).

Dentre os neoplasmas mamários malignos, o carcinoma em tumor misto é o mais frequente, caracterizado histologicamente por tecido epitelial luminal e células mioepiteliais, ou ambos, por vez, por tecido mesenquimal neoplásico cartilagem ou osso, ou cartilagem e osso, sendo somente o componente epitelial maligno responsável pelas metástases (FILHO *et al.*, 2010; GOLDSCHMIDT *et al.*, 2017).

Apesar da alta incidência desta neoplasma, os fatores que contribuem para transformação maligna e a determinação da origem dos diferentes elementos que compõem estes tumores, elementos essenciais para o entendimento do comportamento e evolução destes, são aspectos que permanecem não elucidados, tais a interferência da castração como método de prevenção e a localização de metástases dos tumores (BERTAGNOLLI, 2009). Sabe-se, no entanto, que sua etiologia parece ser variada, mas é dependente, em grande parte, de hormônios. Nas cadelas, 50% a 80% dos tumores mamários malignos epiteliais expressam receptores de estrógeno, e 44% receptores de estrógeno e progesterona (CIRILLO, 2008).

No carcinoma em tumor misto, vários tipos de células neoplásicas podem ser encontrados em uma ou mais glândulas mamárias ao mesmo tempo, onde 60% das cadelas acometidas podem apresentar tumores em mais de uma mama (BENJAMIN *et al.*, 1999). Metástases e recidivas são comuns, e podem ocorrer na maioria dos neoplasmas mamários malignos. A metástase ocorre via vasos linfáticos e sanguíneos para os linfonodos regionais (axilares e inguinais), pulmões, coração, pleura, fígado, diafragma, glândulas adrenais, rins e ossos (MISDORP, 2002; WITHROW & VAIL, 2007).

O exame físico do paciente é imprescindível para avaliar a presença de metástase. O diagnóstico desta condição é confirmado por biópsia excisional, seguida do exame

histopatológico. O exame histopatológico vem se destacando com uma importante ferramenta na abordagem dos neoplasmas mamários, seja por diferenciar os neoplasmas benignos e malignos, ou por descartar os diagnósticos diferenciais, como as mastites e lipomas (CASSALI *et al.*, 2014).

Outros exames complementares utilizados são o exame de imunohistoquímica (IHQ), que é confirmatório, e os exames de imagem que em geral são sugestivos (CIRILLO, 2008). O prognóstico do paciente está relacionado com fatores como: idade do paciente, estado clínico, tamanho do tumor, envolvimento de linfonodos, presença de metástases, tipo histológico, nível de diferenciação nuclear, grau de invasão, e presença de receptores para estrógeno e progesterona (CAVALCANTI, 2006).

O tratamento mais indicado para os neoplasmas mamários é cirúrgico, com a realização da mastectomia, neste caso, devendo ser retirados por completo todos os nódulos presente de acordo com sua topografia. Várias técnicas podem ser adotadas, que podem variar de acordo com as características tumorais (localização, tamanho, aderência). A quimioterapia poderá ser empregada como terapia adjuvante, associada sempre a cirurgia, evitando metástase, e eliminando células neoplásicas que possam existir após o procedimento cirúrgico (BENJAMIN *et al.* 1999; DELPRAT & LANORE, 2004; ROSENTHAL, 2004).

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

O presente trabalho tem como objetivo descrever um caso de carcinoma mamário em tumor misto metastático em uma cadela, atendida no Hospital Veterinário do Centro de Ciências Agrárias da Universidade Federal da Paraíba.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

* Descrever os sinais clínicos de um cão com Carcinoma mamário em tumor misto metastático;

* Relatar os achados anatomopatológicos, histopatológicos e de imagem, do Carcinoma mamário em tumor misto metastático.

3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AHMED, A. The myoepithelium in human breast carcinoma. **Journal Pathology**, v. 35, p. 113-129, 1974.
- ANDRADE, L. A. F. *et al.* Tumores em caninos e felinos: retrospectiva de um ano de trabalho em animais submetidos a cirurgias no Instituto Municipal de Medicina Veterinária Jorge Waitsman. **Revista Ciência Animal**, v. 115, p. 119-121, 2005.
- BATSAKIS, J. G. *et al.* The Pathology of head and neck tumors: the myoepithelial cell and its participation in salivary gland neoplasia, part 17. **Head e Neck Surgery**, v. 5, p. 222-233, 1983.
- BENJAMIN, S. A.; LEE, A. C.; J.SAUNDERS, W. Classification and behavior of canine mammary epithelial neoplasma based on life-span observations in beagles. **Veterinary Pathology**, Fort Collins (USA), v.36, n.5, p.423-436, 1999.
- BERTAGNOLLI, A.C. **Tumores mamários mistos caninos: Análise do DNA mitocondrial e da expressão protéica de HER2 e EGFR nos componentes epitelial e mesenquimal.** Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte; 2009. p. 94.
- CASSALI G. D., *et al.* Consensus for the Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine Mammary Tumors - 2013. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, 7:38-69, 2014.
- CASSALI, G., *et al.* Consensus regarding the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors: benign mixed tumors, carcinomas in mixed tumors and carcinosarcomas. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, v. 10, p. 87-99, 2017.
- CAVALCANTI M.F.& CASSULLI, G. D. Fatores prognósticos no Diagnóstico Clínico e histopatológico dos Tumores de mama em cadelas - revisão. **Revista Clínica Veterinária**, Ano XI, n: 61, p. 56-63, 2006.
- CHU *et al.* Genomic organization of the canine p53 gene and its mutational status in canine mammary neoplasia, **Breast cancer research and treatment**, v.50, p. 11-25, 1998.
- CIRILLO, J. V. Tratamento quimioterápico das neoplasias mamárias em cadelas e gatas. **Revista Inst. Ciêc. Saúde**. v.26, n.3, p.325-327.2008.
- CLEFF, M. B. *et al* Tumor de mama em cão com metástase no Sistema Nervoso Central (SNC). In: **Congresso Brasileiro de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais**, 25., 2004, Gramado. Anais... Gramado: ANCLIVEPA, 2004. p. 76.

D'OLIVEIRA, K. S. *et al.* Levantamento casuístico de cadelas e gatas com neoplasia mamária atendidos no serviço de cirurgia de pequenos animais do Hospital Veterinário – UNISA, no período de agosto de 1999 a abril de 2001. In: **Congresso Brasileiro de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais**, 22, 2001, Fortaleza. Anais... Fortaleza: ANCLIVEPA, 2001. p. 240.

DELPRAT C, L. D. **Quimioterapia anticancerígena**. São Paulo: Roca;2004. p.53-170.

DOLIGER, S. Chimiothérapie anti cancéreuse. In: DOLIGER S. **Vade-mecum de cancérologie Vétérinaire**. Paris: Med'Com; 2003. p.25-89.

FILGUEIRA, K. D., ARAÚJO, R. D. W., SILVA, L. D. M. Características histopatológicas de neoplasias mamárias em cadelas. **Revista Ciência Animal**, v. 5, p. 119-121, 2005

FILHO, J. C. O. *et al.* Estudo retrospectivo de 1.647 tumores mamários em cães. **Pesquisa Veterinária Brasileira**., Rio de Janeiro, v.30, n.2, p.177-185, Fev. 2010.

GOLDSCHMIDT, Michael H.; PEÑA, Laura; ZAPPULLI, Valentina. Tumors of the Mammary Gland. In: MEUTEN, Donald J. **Tumors in Domestic Animals: Tumor of the Urinary System**. 5. ed. Iowa: Wiley Blackwell, 2017. cap. 17, p. 749.

LAKHANI, S. R. & O'HARE, M. J. The mammary myoepithelial cell-cinderela or ugly sister? **Breast Cancer Research**, v. 3, p. 1-4, 2000.

MISDORP, W. Tumors of the mammary gland. In: MEUTEN, D. J. **Tumors in domestic animals**. 4 ed. Iowa: Iowa State Press, 2002. p . 575-606.

ROSENTHAL R. C. **Segredos em oncologia veterinária**. Porto Alegre: Artmed; 2004. p.99-199.

RUTTEMAN G.R., WITHROW S. J., MACEWEN E. G. 2001. **Tumors of the mammary gland** p.455-477. In: WITHROW S.J. & MACEWEN E.G. (Eds), **Small Animal Clinical Oncology**. 3rd ed. W. B. Saunders, Philadelphia, 2001.

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

SORENMO, K., RASOTTO, R., ZAPPULLI, V. Development, anatomy, histology, lymphatic drainage, clinical features, and cell differentiation markers of canine mammary gland neoplasms. **Veterinary Pathology**. v. 48, p. 85-97. 2011.

STRATMANN N., FAILING K., RICHTER A., WEHREND A. Mammary tumor recurrence in bitches after regional mastectomy. **Veterinary Surgery**. v. 37, p. 82-86, 2008.

WITHROW S.J, MACEWEN E.G. Tumors of the mammary gland. In: WITHROWS. J, MACEWEN E. G, editors. **Small animal clinical oncology**. 3 ed. Philadelphia: Saunders; 2001. p.356-72.

WITHROW, S. J; VAIL, D. M. WITHROW AND MAC EWEN'S **Small animal clinical oncology**.4 ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2007.

ZUCCARI, D. A. P. C.; SANTANA, A. E.; ROCHA, N. S. Expressão dos filamentos intermediários no diagnóstico dos tumores mamários de cadelas. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.54, n.6, 2002.

4. Capítulo 1

CARCINOMA MAMÁRIO EM TUMOR MISTO METASTÁTICO EM CÃO

Apresentado na forma de Artigo científico de acordo com as normas da revista

Journal of Comparative Pathology

ABSTRACT

FERREIRA, Quênia Quécia de Sousa, Federal University of Paraíba, December 2017. **MAMMARY CARCINOMA IN MIXED METASTASTIC TUMOR IN DOG.** Advisor: Ricardo Barbosa de Lucena.

Among the conditions observed in dogs and cats, the incidence of neoplasms of the mammary glands has increased due to the longer life expectancy of these animals. The purpose of this research is to describe a case of mammary carcinoma in a mixed tumor. A 5-year-old Perdigueiro female dog, 22 / kg, was brought to the veterinary hospital in Areia-PB. The owner reported presence of nodules in the mammary glands. Complete blood count and abdominal ultrasonography were requested for the patient. However, there were no changes. Therefore, the dog was submitted to the surgical procedure of bilateral radical mastectomy, the surgical specimen was sent to the Laboratory of Veterinary Pathology (LVP), and the histologic diagnosis was mammary carcinoma in a mixed tumor. After five months, the dog returned to the veterinary hospital with presence of new nodules, then additional examinations of hemogram and ultrasonography were requested. Relative eosinophilia was observed on the hemogram. In the ultrasonography exam were found changes in bladder, kidneys, abdominal cavity, spleen and liver. The bladder had a thin wall, anechoic content, bright echoes in suspension, and presence of rounded structure with echogenic capsule, hypoechoic content and anechoic areas. The kidneys had indefinite contours and loss of definition at the cortical-medullary junction and echotexture of the heterogeneous cortical parenchyma. The left kidney had areas of anechoic and hypoechoic circular contents ($\pm 1,36$ cm in diameter) in several areas of the renal parenchyma, and a hyperechoic focus was visualized in the renal cortex. The dog was euthanized and referred to the Laboratory of Veterinary Pathology (LVP), for necropsy. In the necropsy examination, nodules were observed in the spleen, pancreas, liver, bladder, kidneys, lungs, heart and oral cavity. In the evaluation of the histopathological examination, the dog was diagnosed with mammary carcinoma metastasis in a mixed tumor. In conclusion, the mammary carcinoma in a mixed tumor is very common in female dogs, as well as the development of metastases, which indicates an unfavorable prognosis and a greater difficulty in the treatment. A histopathological study is the definitive examination indicated for the diagnosis and classification of this neoplasm.

Key-words: canine, mammary gland, histopathological, neoplasm.

RESUMO: Entre as condições observadas em cães e gatos, destacam-se os neoplasmas, principalmente os neoplasmas de glândulas mamárias, isso explicado devido uma maior expectativa de vida desses animais. Objetiva-se descrever um caso de carcinoma mamário em tumor misto. Um canino fêmea, Perdigueiro, 5 anos, 22/kg, foi encaminhado ao Hospital Veterinário em Areia-PB. O tutor relatou presença de nódulos na glândula mamária. Foram solicitados exames complementares de hemograma e ultrassonografia. Entretanto não houve alterações. Diante disso, o animal foi submetido ao procedimento cirúrgico de

mastectomia radical bilateral, a peça cirúrgica foi remetida para o laboratório de patologia veterinária (LPV). Com diagnóstico histopatológico de carcinoma mamário em tumor misto. Após cinco meses o animal retornou ao Hospital Veterinário com presença de novos nódulos, então foram solicitados novos exames complementares dentre eles o exame hemograma e ultrassonográfico. No hemograma foi observada alteração somente no leucograma com eosinofilia relativa. Na ultrassonografia foram evidenciadas alterações em bexiga urinária, rins, cavidade abdominal, baço e no fígado. Na bexiga urinária com parede mais fina, conteúdo anecóico, ecos brilhantes em suspensão, sendo observada ainda, presença de estrutura arredondada, com cápsula ecogênica, conteúdo hipoeecóico e áreas anecóicas. Os rins estavam com contornos indefinidos e com perda da definição na junção córtico-medular e ecotextura do parênquima cortical heterogênea. O rim esquerdo havia áreas de conteúdo anecóico e hipoeecóico circulares ($\pm 1,36$ cm de diâmetro) em várias áreas do parênquima renal, foi visualizado foco hipereecóico em córtex renal. O animal foi submetido a eutanásia e remetido ao Laboratório de Patologia Veterinária (LPV), para realização da necropsia. No exame necropsia foi observado nódulos nas seguintes regiões: no baço, pâncreas, fígado, bexiga, rins, pulmões, coração e cavidade oral. Na avaliação do exame histopatológico foi diagnosticado com metástases do carcinoma mamário em tumor misto. Conclui-se que o carcinoma mamário em tumor misto é muito comum em cadelas, assim como o desenvolvimento de metástases, indicando um prognóstico desfavorável e uma maior dificuldade no seu tratamento. Um estudo histopatológico é o exame definitivo indicado para o diagnóstico e classificação desse neoplasma.

Palavras-Chave: canino, glândula mamária, histopatológico, neoplasma.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: canino, glândula mamária, histopatológico, neoplasma.

4.1. INTRODUÇÃO

A glândula mamária é uma glândula apócrina modificada encontrada apenas em mamíferos, consistindo em uma rede de ductos rodeados por um estroma fibrovascular e rico em adipócitos (SORENMO *et al.* 2011). Anatomicamente, as cadelas apresentam cinco pares de glândulas mamárias, sendo denominadas torácicas craniais, torácicas caudais, abdominais craniais, abdominais caudais e inguiniais, embora que, em alguns casos, esses animais podem apresentar quatro pares (ZUCCARI *et al.*, 2001).

Tumores mamários são altamente prevalentes em cadelas, e os aspectos relacionados com seu desenvolvimento incluem fatores hormonais, nutricionais, genéticos, de crescimento e ambientais, destes os mais importantes são a idade e a exposição a hormônios (CASSALI *et al.*, 2011; SORENMO *et al.*, 2011; LAI *et al.*, 2013;).

Dentre os neoplasmas mamários malignos, o carcinoma mamário em tumor misto é o mais frequente, histologicamente caracterizado por tecido epitelial e/ou mioepitelial malignos, e mesenquimal benigno, responsáveis por cerca de 40% dos casos de tumores mamários em cadelas (FILHO *et al.*, 2010). O carcinoma mamário em tumor misto é um neoplasia composta em parte por células epiteliais luminiais

ou células mioepiteliais ou ambas e, ou em parte por tecido mesenquimal, geralmente cartilagem ou osso ou cartilagem e osso (GOLDSCHMIDT *et al.*, 2017).

Uma das características importantes dos carcinomas mamários malignos é a capacidade de realizar metástases, mesmo após o tratamento cirúrgico. A disseminação dos tumores mamários costuma ocorrer por invasão local, crescimento intraductal mamário e pelo sistema linfático para posteriormente atingir a corrente sanguínea produzindo metástases à distância (STAVROS, 2006).

O tipo de terapia para neoplasias mamárias traz controvérsias, entre administração de quimioterápicos e manejo clínico do paciente e tratamentos cirúrgicos. A cirurgia tem sido eficaz na cura de 50% dos tumores malignos. A técnica de escolha é a mastectomia radical, devendo ser acompanhada da remoção dos linfonodos inguinais e axilares, quando estes estiverem aumentados de volume (SLEECKX *et al.* 2011).

O diagnóstico inicial de neoplasma mamário baseia-se nos sinais particulares da fêmea, histórico e sinais clínicos, exame físico, hemograma, perfil bioquímico sérico, urinálise, estudo ultrassonográfico e radiografias torácicas e abdominais (HEDLUND, 2002). Para o diagnóstico definitivo das neoplasias mamárias em animais, é essencial a realização do diagnóstico histopatológico, sendo obrigatório em todos os casos de neoplasmas mamários submetidos à exérese cirúrgica (BERTAGNOLI, 2006). Desta forma, o presente trabalho descreve os aspectos clínicos, hematológicos, imaginológicos e patológicos de um caso de carcinoma mamário em tumor misto com metástases para diferentes órgãos em uma cadela.

4.2. MATERIAL E MÉTODOS

Um canino, fêmea, Perdigueiro, 5 anos, 22/kg, foi atendido no Hospital Veterinário da Universidade Federal da Paraíba em Areia-PB. O animal foi atendido pela primeira vez em Outubro de 2016. O tutor relatou um crescimento nas glândulas mamárias. No atendimento clínico foi sugestivo de neoplasma mamário. Então foram solicitados exames complementares, como avaliação hematológica através do hemograma, e exame bioquímico para avaliação das proteínas. Além do exame ultrassonográfico.

Diante dos resultados do exame e do estado do paciente, o animal foi submetido ao procedimento cirúrgico de mastectomia radical bilateral. Após o procedimento cirúrgico a peça cirúrgica composta das glândulas mamárias foi remetida para o Laboratório de Patologia Veterinária (LPV), para análise histopatológica, o diagnóstico foi confirmado como carcinoma mamário em tumor misto.

Entretanto, após cinco meses a cadela retornou ao hospital veterinário, com histórico que há 20 dias estava com dificuldades de levantar-se, permanecendo prostrada em decúbito esternal. No exame clínico a paciente estava desidratada, com temperatura de 39,1°C, apresentando tempo de perfusão capilar (TPC) em até dois segundos. No exame físico de palpação os linfonodos não estavam reativos, a mucosa ocular e oral estavam normais. Na realização do exame neurológico, foi observado ausência de propriocepção em membros pélvicos. Foram solicitados novos exames complementares, como hemograma e ultrassonografia.

Durante o atendimento clínico o animal morreu e o cadáver foi remetido ao setor de patologia veterinária para realização do exame de necropsia. Foi realizado o exame de necropsia em decúbito dorsal por técnica convencional. Todos os órgãos internos foram observados *in situ*, coletaram-se fragmentos de todos os órgãos internos, além da medula espinhal e encéfalo. Todos os órgãos foram fixados em formol tamponado a 10%, processados rotineiramente, incluídos em parafina e cortados a 4µm. Em seguida, foram corados com hematoxilina e eosina, no Laboratório de Patologia Veterinária (LPV), seguido de avaliação microscópica.

4.3. RESULTADOS

No exame clínico, o animal apresentou aumento nas glândulas mamárias, sugestivo de neoplasma de mamário. Foram solicitados exames complementares de hemograma e ultrassonografia, porém não foram observadas alterações.

Diante dos resultados negativos dos exames complementares o animal foi submetido a um procedimento cirúrgico de mastectomia radical bilateral. A peça cirúrgica composta pelas cadeias mamárias foi remetida para o Laboratório de Patologia Veterinária (LPV), para exame histopatológico. Na avaliação microscópica foi diagnosticado carcinoma mamário em tumor misto.

Após o período de cinco meses, o animal retornou ao Hospital Veterinário (HV), o tutor relatou que há vinte dias o animal estava apático e não conseguia levantar-se permanecendo em decúbito esternal. Após o exame clínico foram solicitados exames complementares de hemograma, radiografia e ultrassonografia. No exame de radiografia não foram observadas alterações. O exame de hemograma foi realizado no último encaminhamento e somente o leucograma revelou eosinofilia relativa (Tabela 1).

Tabela 1. Leucograma de uma cão com carcinoma mamário em tumor misto metastático.

Variáveis	Valor relativo (%)	Valor de Referência (%)*	Valor absoluto (x10 ⁹ /L)	Valor de Referência* (x10 ⁹ /L)
Leucócitos			6,2	6,0 - 17,0
Mielócito	0	0	0	0
Metamielócito	0	0	0	0
N. bastonete	0	0 - 3	0	0 - 0,3
N. segmentado	62	60 - 77	3,8	3,0 - 11,5
Eosinófilo	12	2 - 10	0,7	0,1 - 1,25
Basófilo	0	Raros	0	Raros
Linfócito	19	12 - 30	1,2	1,0 - 4,8
Monócito	7	3 - 10	0,4	0,15 - 1,35

*Fonte: KANEKO *et al*, 1997.

No exame de ultrassonografia foram evidenciadas alterações em bexiga urinária, rins, cavidade abdominal, baço e no fígado. Na bexiga urinária foram observadas alterações, como parede mais fina, conteúdo anecóico, ecos brilhantes em suspensão, sendo observada ainda, presença de estrutura arredondada, com cápsula ecogênica, conteúdo hipocóico e áreas anecóicas. Os rins estavam com contornos indefinidos e com perda da definição na junção córtico-medular e ecotextura do parênquima cortical heterogênea. O rim esquerdo tinha áreas de conteúdo anecóico e hipocóico circulares ($\pm 1,36$ cm de diâmetro) em várias áreas do parênquima renal, foi visualizado foco hiperecótico em córtex renal. O rim direito apresentava área de conteúdo hipocóico no córtex renal, pelve renal dilatada e presença de imagem hiperecótica com 4,41cm de diâmetro.

No exame ultrassonográfico do fígado, foram evidenciadas alterações, aumento do tamanho do órgão, sendo observada presença de massa multicavitária (± 6 cm de diâmetro) em lobo hepático, como demonstrado na (Figura 1).

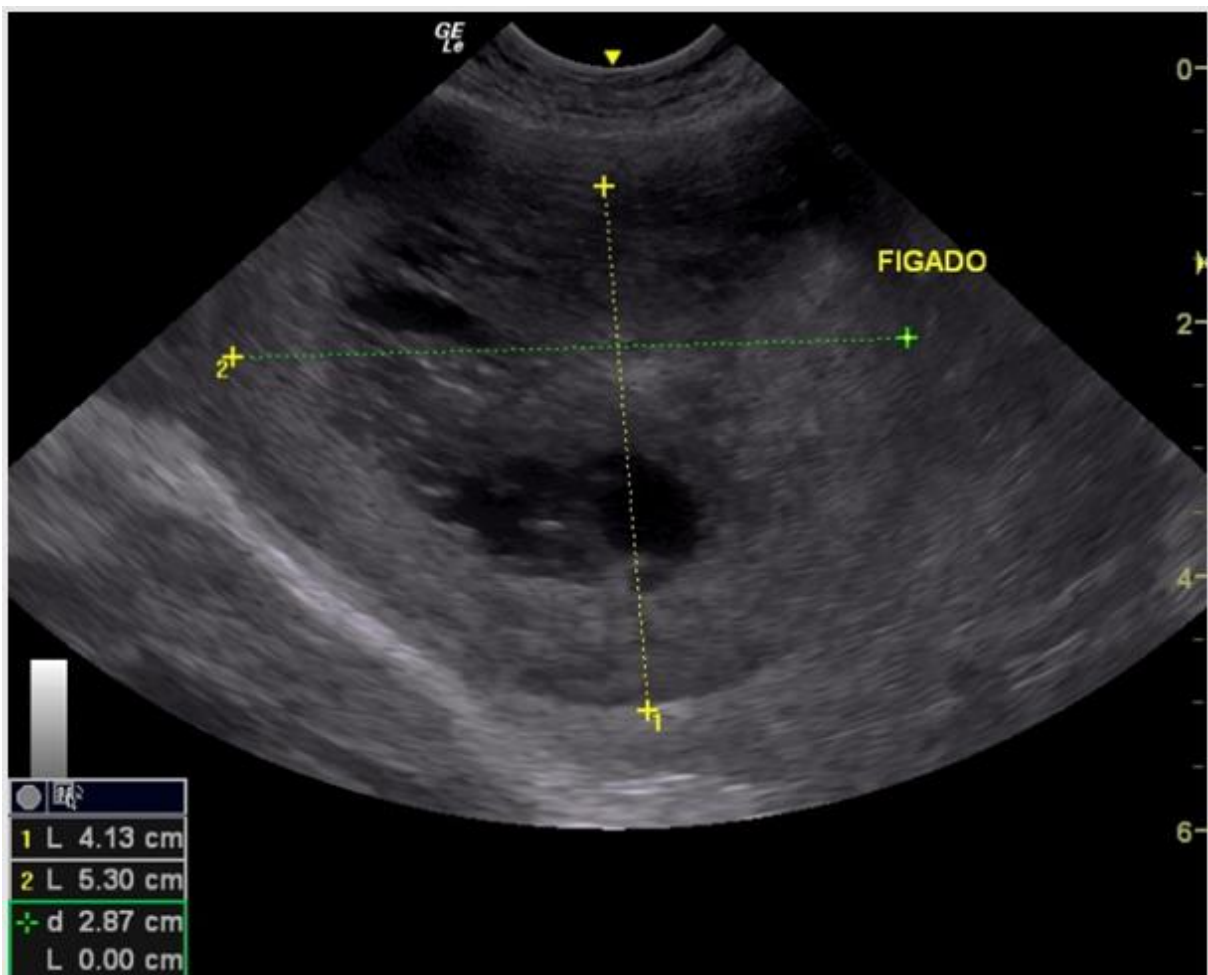


Figura 1: Imagem ultrassonográfica do fígado de um canino com metástase de carcinoma mamário em tumor misto, com massa focal, multicavitária, de ± 6 cm de diâmetro, com diferentes áreas de ecogenicidade e de ecotextura, delimitadas com pontilhado amarelo.

Após o resultado do exame ultrassonográfico, sugestivo de metástase e do quadro clínico do animal o mesmo foi submetido á eutanásia.

Após a eutanásia, o animal foi remetido ao Laboratório de Patologia Veterinária (LPV), para realização de exame de necropsia e coleta de material para exames histopatológicos. Durante a necropsia foram observados crescimentos nodulares em diversos órgãos, como baço, pâncreas, fígado, bexiga, diafragma, rins, pulmões e coração e na região ventral do abdômen. Havia múltiplos nódulos de tamanhos variados com superfície branca. A superfície de corte era macia, vermelha e, por vezes, branca.

Na avaliação histopatológica evidenciou presença de metástase de carcinoma mamário em tumor misto em diversos órgãos, como bexiga urinária, baço, coração, nos rins e nos pulmões. Na bexiga urinária, nota-se uma massa não encapsulada, não delimitada, com bordas indistintas, constituída por células epiteliais neoplásicas, sustentadas por um tecido fibrovascular denso formando um padrão sólido, com alta celularidade. O citoplasma é escasso com bordas indistintas e núcleo marcadamente pleomórfico, com cromatina frouxa e um nucléolo evidente. Nota-se até dez figuras de mitose por campo de grande aumento (CGA) (Figura 2 & 3).

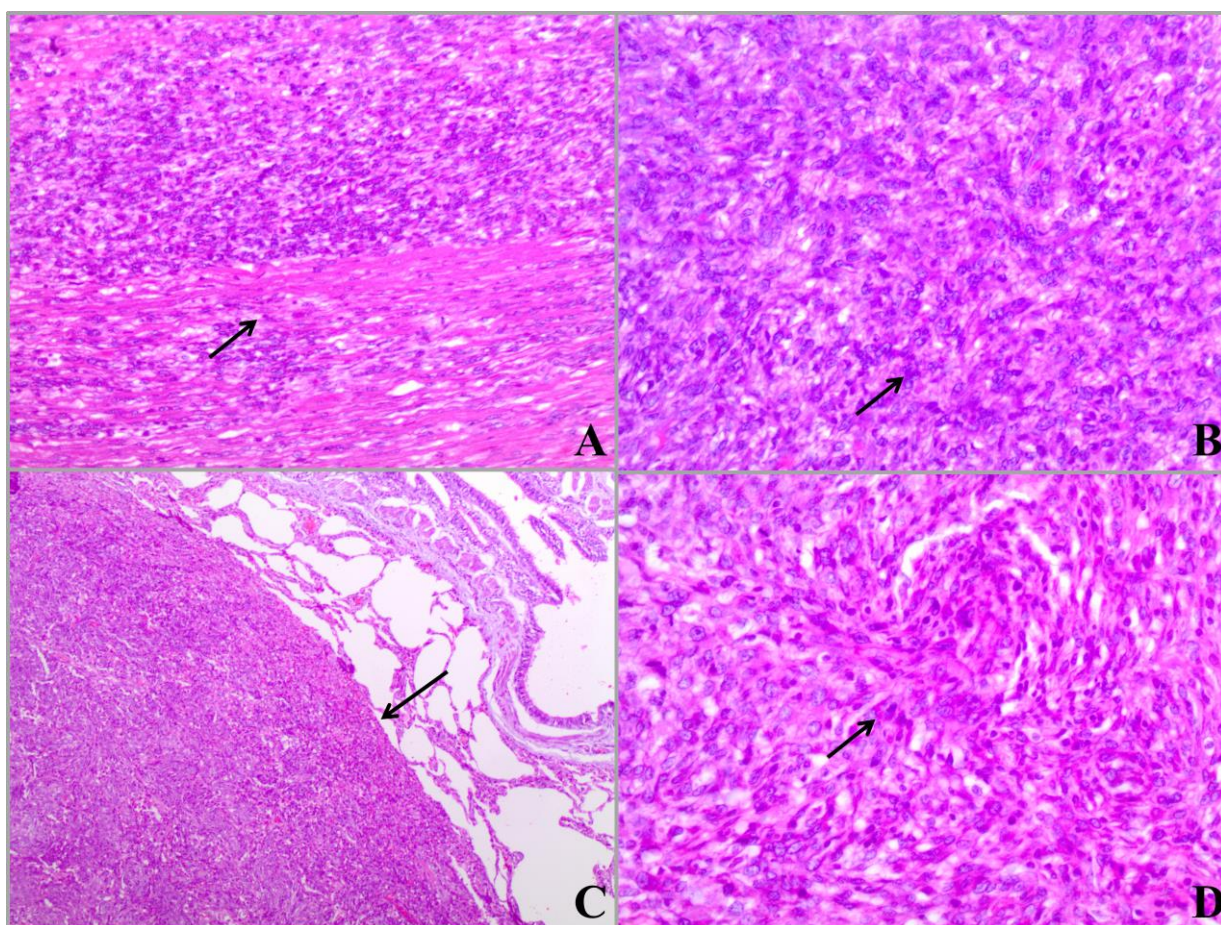


Figura 2: avaliação histopatológica do coração e do pulmão de um cão com metástase de carcinoma mamário em tumor misto. Coração evidenciando a perda da arquitetura por infiltração de células epiteliais malignas, setas preta. Obj. 20x e 40x (A & B). Pulmão com massa comprimindo os alvéolos, demonstrando a perda da arquitetura pulmonar, setas preta, Obj. 10x e 40x (C & D).

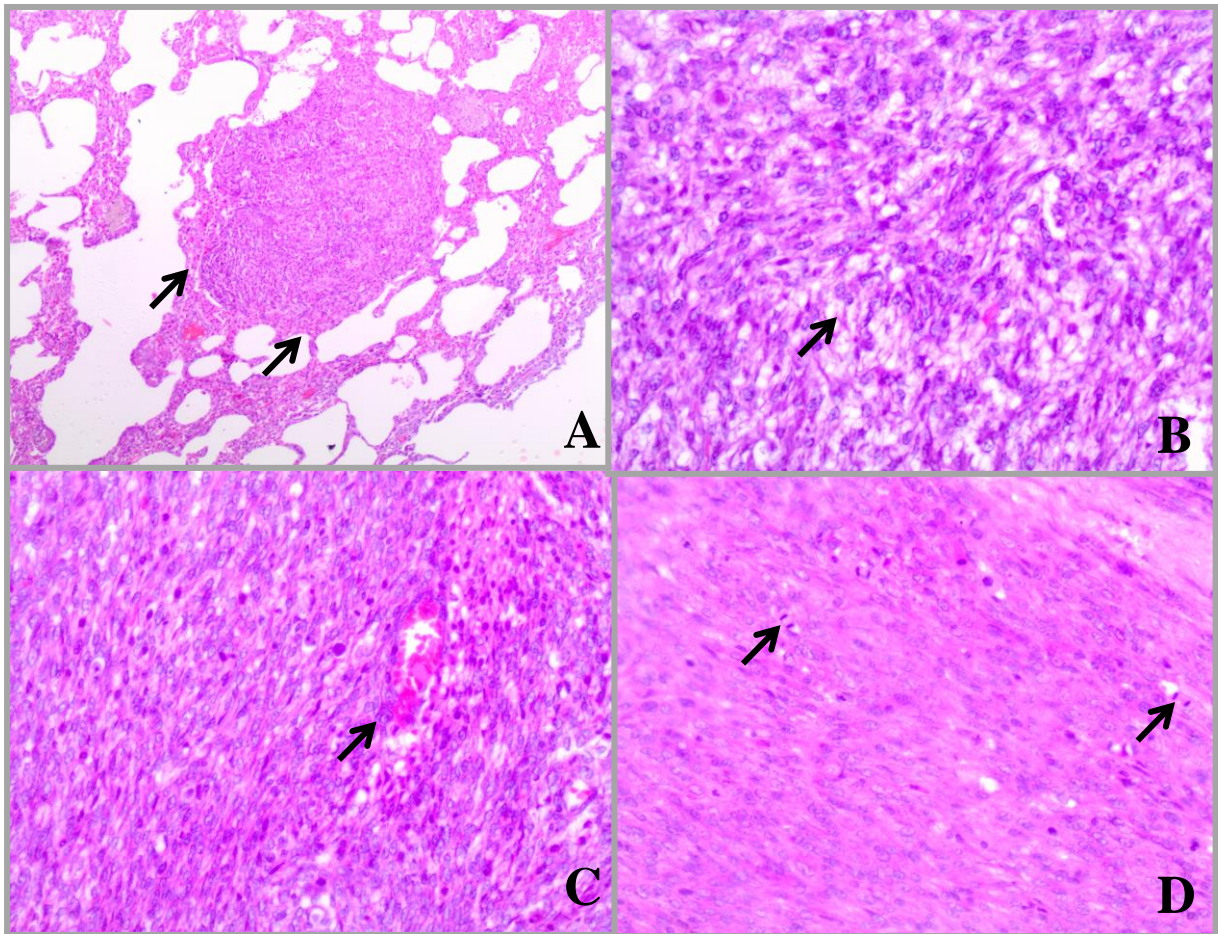


Figura 3: Avaliação histopatológica do pulmão, coração, rins e baço de um cão com metástase de carcinoma mamário em tumor misto. Nota-se uma massa ocupando os alvéolos pulmonares. Obj, 4x (A). As células epiteliais neoplásicas ocupando todas as células renais, seta preta. Obj. 40x (B). Nota-se perda da estrutura renal por células neoplásicas epiteliais, seta preta. Obj. 20x (C). Baço há algumas figuras de mitoses, setas preta. Hematoxilina e eosina, Obj. 20x (D).

4.4. DISCUSSÃO

O presente trabalho relata um caso de carcinoma mamário em tumor misto com metástase diagnosticadas mediante anamnese e exames complementares, de ultrassonografia, hemograma e histopatológico.

Neste trabalho, o animal apresentava nódulos nas glândulas mamárias pressupõe a suspeita de neoplasia mamária. Estes tumores podem ser benignos ou malignos, entretanto, os tumores mamários malignos são mais comuns, dentre eles destaca-se o carcinoma mamário em tumor misto em cadelas (CASSALI *et al.* 2014; CASSALI *et al.*, 2017).

Na análise hematológica deste relato, foi observada apenas alteração no leucograma, com discreta eosinofilia relativa. Esse achado difere do que é descrito por Silva *et al.* (2014), que mostram alterações no eritograma com anemia e no leucograma com leucocitose neutrofílica em cães com tumores mamários. Já Oliveira (2016) realizou um estudo comparativo de animais sadios e acometidos com carcinomas mamários

em tumor misto, demonstrando que não houve diferenças significativas entre os grupos nas avaliações hematológicas, corroborando com o que foi observado neste trabalho.

Na avaliação histopatológica através da biópsia foi diagnosticado e classificado como carcinoma mamário em tumor misto, um neoplasma mamário maligno, com prognóstico reservado em relação à metástase e recidivas. Isso ocorre devido as células epiteliais serem malignas, porém os componentes mesênquimais e mioepiteliais benignas, essa descrição condiz relatado por GOLDSCHMIDT *et al.* (2017).

A utilização da ultrassonografia como ferramenta de diagnóstico durante o exame do animal foi essencial para confirmação da presença de metástase, contudo segundo Zuki & Boyd (2004), essa técnica é um método sugestivo para o diagnóstico e metástase de neoplasias. Esses autores descrevem alterações na ultrassonografia visualizando massas de diferentes ecogenicidades, que juntamente com o histórico do paciente, sugere a formação de metástases no fígado, rins, pulmões e bexiga, assim como descrito neste trabalho.

Os casos de metástase de carcinoma mamário em tumor misto em cadela foi descrito por ZUCCARI *et al.* (2001), esse caso corrobora com o caso em questão, no qual animal retornou cinco meses após, com sinais de apatia e decúbito, foi realizado o exame ultrassonográfico e observados nódulos, sugestivo de metástase.

Diante do quadro clínico do paciente, foi indicado eutanásia, e realizada necropsia com avaliação microscópica, confirmando metástase de carcinoma mamário em tumor misto. Esse achado condiz com o descrito por outros autores (GUIM, 2011; PINTO, 2009). Além disso, a histopatologia possibilitou a confirmação das suspeitas metástase evidenciadas no exame ultrassonográfico.

Outros autores também relatam uma alta prevalência de carcinoma mamário, porém nenhum relata a presença desse tumor em cão da raça Perdigueiro (OLIVEIRA *et al.*, 2003; FURIAN *et al.*, 2007; RIBEIRO *et al.*, 2009). Sendo este dado importante para levantamentos retrospectivos.

No presente trabalho, o diagnóstico para o carcinoma em tumor misto foi realizado através do exame histopatológico, descrito por vários autores para diagnóstico e classificação do carcinoma mamário em tumor misto (DALECK *et al.*, 1998; OLIVEIRA FILHO *et al.*, 2010; TORIBIO *et al.*, 2012). Entretanto, Zuccari *et al.* (2001) relatam o uso da punção aspirativa por agulha fina (PAAF) como método sugestivo de diagnóstico sugestivo para carcinoma mamário, contudo este método de diagnóstico não foi utilizado no presente relato.

Segundo Sorenmo *et al.* (2011), a maioria dos carcinomas mamários ocorre por via linfática ou por via hematogênica, devido a infiltração das células neoplásicas através da parede dos vasos linfáticos ou sanguíneos. Sendo condizente com o que foi visto no animal deste caso.

De acordo com Zuccari *et al.* (2001), os tumores malignos desenvolvem-se rapidamente e os critérios de malignidade mais observados foram células epiteliais malignas atípicas e pleomórficas. Os núcleos são acentuadamente pleomórficos, com cromatina grosseira, evidenciando um ou mais nucléolos. Figuras de mitose atípicas são comumente observadas.

4.5. CONCLUSÃO

O carcinoma mamário em tumor misto é muito comum em cadelas, assim como o desenvolvimento de metástase, indicando um prognóstico desfavorável e uma maior dificuldade no seu tratamento. Sendo assim, os achados histopatológicos foram essenciais para a conclusão deste caso. Conclui-se, que o exame histopatológico é o exame definitivo indicado para o diagnóstico desse neoplasma.

4.6. REFERÊNCIAS

ANDRADE, R. L. F. S., et al. Tumores de cães e gatos diagnosticados no semiárido da Paraíba. **Revista Pesquisa Veterinária Brasileira**, ed. 32(10), p. 1037-1040. 2012.

BERTAGNOLI, A.C. **Expressão de p63 e p53 em tumores mamários mistos de cadelas**. 59f. Dissertação (Mestrado), Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria. 2006

CASSALI, P. G. et al. Rare Cancers are not so rare: The rare cancer burden in Europe. **European Journal of Cancer**, v. 47, p. 2493-2511, Novembro, 2011.

CASSALI, G. D., et al. Consensus for the Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine Mammary Tumors - 2013. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, v. 7, p. 38-69, 2014.

CASSALI, G., et al. Consensus regarding the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors: benign mixed tumors, carcinomas in mixed tumors and carcinosarcomas. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, v. 10, p. 87-99, 2017.

DALECK, C. R. et al. Aspectos clínicos e cirúrgicos do tumor mamário canino. **Ciência Rural**, v.28, p.95-100, 1998.

FILHO, J. C. O. *et al.* Estudo retrospectivo de 1.647 tumores mamários em cães. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v.30, n.2, p.177-185, Fev. 2010.

FURIAN, M. et al. Estudo retrospectivo dos tumores mamários em caninos e felinos atendidos no hospital veterinário da famed entre 2003 a 2007. **Revista Científica Eletrônica De Medicina Veterinária**, ANO IV, 2007.

GOLDSCHMIDT, Michael H.; PEÑA, Laura; ZAPPULLI, Valentina. Tumors of the Mammary Gland. In: MEUTEN, Donald J. **Tumors in Domestic Animals: Tumor of the Urinary System**. 5. ed. Iowa: Wiley Blackwell, 2017. cap. 17, p. 749.

GUIM, T. N. **Determinação de fatores prognósticos para tumores mamários caninos**. 2009. 99f. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina Veterinária). Programa de Pós-graduação em Veterinária, Universidade Federal de Pelotas. Pelotas, 2011.

HEDLUND, C. S. **Cirurgia do Sistema Reprodutivo e Genital**. In: FOSSUM, T. W., *Cirurgia dos Pequenos Animais*. São Paulo, Roca. cap. 23, p. 596-601. 2002.

LAI, H. C.; SINGH, N. P.; SASAKI, T. Development of artemisin in compounds for cancer treatment. **Investigational New Drugs**, v. 31, p. 230-246, Fevereiro, 2013.

- JAIN, N.C. **Essentials of veterinary hematology**. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993.
- MISDORP, W. **Tumors of the mammary gland**: In: Tumor in Domestic Animals, ed Meuten D. J, ed. 4, p. 589-606, Iowa State Press, Ames, IA, 2002.
- OLIVEIRA, J. R. **Perfis hemostáticos e hematológicos de cadelas acometidas por carcinoma mamário**. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, 64 pág., Jaboticabal, São Paulo, 2016.
- OLIVEIRA, L. O. et al. Aspectos epidemiológicos da neoplasia mamária canina. **Acta Scientiae Veterinariae**, v.31, p.105-110, 2003.
- OLIVEIRA FILHO, J. C., et al. Estudo retrospectivo de 1.647 tumores mamários em cães. **Pesq. Vet. Bras.**, v.30, p. 177-185, 2010.
- PINTO, R. M. M. O. **Neoplasias mamárias em cadelas e gatas**. 2009. 99f. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina Veterinária). Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Técnica de Lisboa. Lisboa, 2009.
- RIBEIRO, L. G. R. et al. Expressão da COX-2 nos carcinomas mamários de cadelas. **Veterinária em Foco Canoas** v.6, p.134-139, 2009.
- SANTOS, K. C. *et al.* Quimioterapia convencional e metronômica no tratamento de cadela com carcinoma em tumor misto em estágio avançado - Relato de caso. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**. v. 38, p. 131-138, junho, 2016.
- SILVA, A. H. C. *et al.* Alterações no hemograma de cadelas com neoplasia mamária. **Ciência animal brasileira**. v.15, p. 87-92, 2014.
- SORENMO, K. U. et al. Development, anatomy, histology, lymphatic drainage, clinical features, and cell differentiation markers of canine mammary gland neoplasms. **Vet Pathol**. 2011 Jan; v. 48, p. 85-97. EPUB 2010, Dec 7.
- SLEECKX, N. *et al.* Canine Mammary Tumours, Overview. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 46, p. 1112-1131, 2011.
- TORÍBIO, J. M. M. L. et al. Caracterização clínica, diagnóstico histopatológico e distribuição geográfica das neoplasias mamárias em cadelas de Salvador, Bahia. **Rev. Ceres.**, v. 59, p. 427-433, 2012.
- KANEKO, J.J.; HARVEY, J.W.; BRUSS, M.L. (eds.) **Clinical biochemistry of domestic animals**. 5th ed. New York: Academic Press, 1997.
- VOZ, M. L., VAN DE VEM, W. J. KAS, K. First insight into the molecular basis of pleomorphic adenomas of the salivary glands. **Adv. Dental Res**. v. 14, p. 81-83, 2000.
- ZUCCARI, D. A. P. C.; SANTANA, A.E; ROCHA, N. S. Fisiopatologia da neoplasia mamária em cadelas. **Revista Clínica Veterinária**, n.2, p.50-54, 2001b.
- ZUCCARI, D. A.P. C.; SANTANA, A. E.; ROCHA, N. S.. Correlação entre a citologia aspirativa por agulha fina e a histologia no diagnóstico de tumores mamários de cadelas. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 38, n. 1, p. 38-41, 2001b.

ZUKI, A. B. Z., Boyd, J. S. Ultrasonographic imaging of neoplasia of the canine mammary glands and their regional lymph nodes. **Journal of Animal Veterinary Advance**, v.3, p.605-613, 2004.