

Diagnóstico citopatológico de afecções mamárias em cadelas: revisão

Marcia Moleta Colodel
Renata dos Santos Ramos
Noeme Sousa Rocha

RESUMO

As afecções mamárias em cadelas são encontradas rotineiramente na clínica de pequenos animais. O uso do exame citopatológico como meio diagnóstico nas lesões mamárias vem crescendo nas últimas décadas na Medicina Veterinária. As vantagens desse exame estão relacionadas à rapidez, ao baixo custo, eficácia, simplicidade e ao fato de ser pouco invasivo. As amostras mamárias destinadas ao exame citopatológico podem ser obtidas através da secreção glandular ou, mais comumente, por citologia por punção com ou sem aspiração. Para a obtenção de resultados clinicamente relevantes, é fundamental a obtenção de boas amostras e a interpretação básica da morfologia e da disposição detalhada de cada célula. Em virtude disso, ainda que o resultado seja inconclusivo, a citopatologia permite distinguir lesões neoplásicas de inflamatórias, hiperplásicas e degenerativas, além de auxiliar na identificação de agentes infecciosos e direcionar a uma conduta terapêutica e prognóstica mais rápida e adequada, portanto deve ser usada para diagnosticar afecções mamárias. O presente trabalho tem por objetivo incentivar os profissionais médicos veterinários a inserir na lista de auxílios diagnósticos de lesões de mama de cadela o exame citopatológico.

Palavras-chave: Mama. Cadela. Diagnóstico. Citopatologia.

Cytopathologic diagnosis of mammary affections in bitches: Review

ABSTRACT

Mammary affection in bitches is a routine finding in small animal clinic. The use cytopathological examination as a means to obtain mammary lesion diagnosis in the last decades in Veterinary Medicine. The advantages of this examination are: it is fast, cheap, effective, simple and little invasive. The mammary samples for cytopathology exam may be obtained from glandular secretion or more commonly via fine needle cytology that may be performed with or without aspiration. In order to obtain relevant clinical results, it is important to get good samples and have good knowledge of cell morphology and cell disposition. Despite lowing inconclusive results, the cytopathology allows to distinguish neoplastic lesions from inflammatory, hyperplastic or degenerative. It can also help in the identification of infectant agents and guide a fast and appropriate

Marcia Moleta Colodel e Renata dos Santos Ramos são Médicas Veterinárias. Pós-graduandas em Medicina Veterinária pela UNESP – Botucatu/SP.

Noeme Sousa Rocha é Médica Veterinária, PhD, Livre-Docente, Professora do Departamento de Clínica Veterinária da UNESP – Botucatu/SP.

Endereço para correspondência: Serviço de Patologia Veterinária, Departamento de Clínica Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ), Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, Campus de Botucatu. Distrito de Rubião Jr, s/n, CEP: 18618-000, Botucatu, São Paulo. E-mail: mmc@fmvz.unesp.br

Veterinária em Foco	Canoas	v.8	n.1	p.11-22	jul./dez. 2010
---------------------	--------	-----	-----	---------	----------------

therapy. Therefore it can be used to diagnose mammary conditions. The objective of this study is to encourage veterinarians to insert the cytopathology examination in the array of auxiliary tests for mammary lesions in bitches.

Keywords: Mammary gland. Female dog. Diagnosis. Cytopathology.

INTRODUÇÃO

Afecções nas mamas em cadelas são comuns e constituem excelentes exemplos em que o diagnóstico rápido pode ser fundamental para obter-se uma boa resposta terapêutica. O aumento das mamas pode estar associado com várias lesões, como cistos, inflamação, hiperplasia e neoplasia benigna ou maligna. Dados obtidos da história clínica, idade, esterilização e fase em que a intervenção cirúrgica foi realizada, ciclo estral, terapia hormonal, simetria glandular, contorno, consistência e tamanho da lesão, aderência ao tecido adjacente, taxa de crescimento, presença de ulceração e evidência de metástase são informações importantes na investigação da enfermidade mamária. Após o exame clínico completo e caracterização clínica da doença, atualmente se recorre ao exame citopatológico, antes mesmo da classificação histopatológica, para auxiliar no diagnóstico (BAKER; LUMSDEN, 2000; HENSON, 2003; BURINI, 2007).

O exame citopatológico consiste na análise microscópica das alterações morfológicas de células individuais estendidas em lâminas histológicas, fixadas e coradas. As células podem ser obtidas por esfoliação ou por punção. A citologia por punção foi introduzida na prática médica por Martin e Ellis em 1925, após modificações da metodologia padrão de citologia esfoliativa, desenvolvida pelo médico Georgios Papanicolaou, na metade do século XIX. Com o sucesso da técnica, cresceu sua utilização e, atualmente, ela é amplamente empregada na rotina na Medicina Humana. Na Medicina Veterinária, a primeira referência a respeito do uso deste exame é de Cole e Evans na década de 30 do século XX, antes mesmo da invenção dos cortes histológicos e, com o aumento de sua utilização na Medicina Veterinária brasileira no final da década de 80, houve melhoria significativa na preparação e interpretação do material aspirado de várias afecções, inclusive das neoplasias mamárias (CASTILLO et al., 1988; ROCHA, 1998; GUEDES et al., 2000; HATAKA, 2004; SIMEONOV, 2004; ROCHA, 2008).

As vantagens desse exame complementar estão relacionadas à rapidez do diagnóstico, ao baixo custo e à sua eficácia. Além disso, é um método simples de ser executado, minimamente invasivo, que não requer qualquer tipo de sedação, pois causa desconforto mínimo ao paciente e pode ser realizado no ambulatório. Isso permite que se realizem múltiplas colheitas e amostras em série, particularmente interessantes quando surgem resultados inconclusivos ou quando existe suspeita de recidiva da lesão. Destaca-se ainda a importância da técnica na avaliação da representatividade de uma biopsia cirúrgica e como auxiliar na avaliação da margem cirúrgica de forma superior ao exame macroscópico isolado (ROGERS et al., 1996; ROCHA 1998; GUEDES et al., 2000; CHOI et al., 2004; SIMEONEV, 2004; SIMEONOVA et al., 2004; ROCHA, 2008).

Estudos foram realizados a fim de se determinar a eficiência, sensibilidade e especificidade desta técnica em neoplasias mamárias. Na Medicina Humana, foi observada uma variação entre 64,8 e 93%, 88,8 e 97% e 87 e 100%, respectivamente (HAMMOND, et al., 1987; ALMEIDA et al., 1998; CRUZ; LARLOS, 2002; CHOI et al., 2004; SUCRE et al., 2006; FURTADO et al., 2007). Em Medicina Veterinária, a concordância diagnóstica observada entre citopatologia e histopatologia variou entre 63 e 92,9%, a sensibilidade entre 65 e 88,6% e a especificidade entre 83 e 100% (ALLEN et al., 1986; HELLMÉN; LINDGREN, 1989; ZUCARI et al, 2001; CASSALI et al., 2007). Para ALLEN et al. (1986); HELLMÉN; LINDGREN (1989), esta variação pode ocorrer, em parte, por se tratar de lesões classificadas como lipoma ou alterações fibrocísticas que podem, na citoaspiração, resultar em escasses de material e por isso são assumidas como insuficiente, ou então, por fatores relacionados com a obtenção e processamento do material, ou até mesmo, a tratamento prévio.

Através da citopatologia, é possível distinguir lesões neoplásicas de inflamatórias agudas ou crônicas, hiperplásicas e degenerativas, além de auxiliar na identificação de agentes infecciosos o que permite reduzir o número de biópsias invasivas e direcionar a uma conduta terapêutica e prognóstica mais rápida e adequada, evitando, muitas vezes, intervenções cirúrgicas, quimioterapia e radioterapia arriscada e desnecessária (ZUCCARI et al., 2001; FURTADO et al., 2007).

Uma grande porcentagem de resultados falso positivos ou falso negativos pode ser evitada ao aprimorar a técnica para obtenção de amostras para exame citopatológico. Boas amostras e um treinamento adequado em citopatologia são essenciais para a obtenção de resultados clinicamente relevantes (SIMEONOV; STOIKOV, 2006; CASSALI et al., 2007).

TÉCNICAS DE COLHEITA DAS AMOSTRAS MAMÁRIAS

As amostras das lesões mamárias destinadas ao exame citopatológico podem ser obtidas da secreção glandular ou, mais comumente, por citologia por punção com ou sem aspiração. Para a punção por aspiração ou citologia aspirativa por agulha fina (CAAF), geralmente utilizam-se agulhas hipodérmicas descartáveis de 0,6 a 0,7 mm de diâmetro externo por 25 mm de comprimento, conectadas a seringas plásticas descartáveis de 10 ml acopladas ou não a citoaspirador. Após anti-sepsia da pele, fixa-se a lesão entre os dedos indicador e polegar de uma das mãos estendendo a pele que o reveste, com a outra mão introduz-se a agulha na lesão e aplica-se sucção tracionando o êmbolo da seringa, o que cria pressão negativa dentro da seringa e faz com que as células sejam aspiradas. Movimenta-se a agulha para frente e para trás, em várias direções para amostrar uma área significativa da lesão sem, no entanto, retirá-la do nódulo evitando que o ar penetre na seringa mantendo a diferença de pressão. Finalizado os movimentos, solta-se o êmbolo enquanto a agulha ainda estiver dentro da lesão e ele retornará espontaneamente a posição de repouso original. A agulha é então removida do local da punção, o material é depositado em lâmina histológica

em um único local, em forma de botão e procede-se o esfregaço e a imediata imersão em álcool etílico absoluto para fixação ou o material é fixado em metanol 100% após secar ao ar ambiente por aproximadamente cinco minutos. A fragilidade celular obriga a pronta e eficaz preparação do material. Prefere-se a aspiração da periferia de uma grande massa, ao invés da região central, a qual pode apresentar apenas material necrótico e obtêm-se amostras de múltiplas áreas (ROCHA 1998; ZUCCARI et al., 2001; AMARAL et al., 2004; SIMEONOVA et al., 2004; HATAKA, 2004; SIMEONOV; STOIKOV, 2006; ROCHA, 2008).

Uma punção bem feita não deve conter sangue, e o material deve ficar na agulha sem invadir a seringa, com exceção de material cístico. Neste caso, o líquido presente na seringa deve ser centrifugado, e somente o conteúdo celular da citocentrifugação é depositado em lâmina para análise. No caso de mais de uma formação no mesmo animal, deve ser colhido material de todas as massas. Na punção sem aspiração também denominada de capilaridade adotam-se os mesmos procedimentos da punção aspirativa à exceção da aspiração (ROCHA, 1998; ROCHA, 2008).

As amostras fixadas em álcool etílico absoluto poderão ser coradas com Shorr ou Papanicolaou que coram em tons alaranjados e esverdeados, estruturas ácidas ou basofílicas e são usadas principalmente para interpretar alterações nucleares. Amostras fixadas com metanol são coradas com Giemsa ou Diff-Quik, também conhecida como panótico, que são básicas ou acidofílicas e apresentam maior utilidade para interpretar alterações no citoplasma da célula e dos limites celulares. Neste sentido, recomenda-se processar no mínimo três lâminas, uma para corar com Shorr ou Papanicolaou, outra para corar com Giemsa ou Diff-Quick, e a terceira sem corar, mantida em álcool etílico absoluto, para futuros esclarecimentos que forem necessários para o diagnóstico (HATAKA, 2004; ROCHA, 2008).

Utiliza-se microscópio óptico para a leitura dos exames citopatólogicos. Para tal, o material é observado em aumento de 10x para avaliação de quantidade celular, distribuição e qualidade da coloração; 20x para avaliar arranjo celular e tipos celulares; e aumento de 40x para a análise morfológica individual das células, tais quais as características citoplasmáticas, cromatina nuclear, evidência nucleolar, limite e forma das membranas citoplasmática e nuclear, presença de figuras de mitose e de infiltrado inflamatório. Toda extensão do esfregaço deve ser percorrida para que o padrão celular seja avaliado (AMARAL et al., 2004; HATAKA, 2004).

Este exame deve ser interpretado associado à história clínica, exame físico e, algumas vezes, a outros exames laboratoriais complementares como microbiológicos, micológicos e parasitológicos (SCHMITT, 1997; FURTADO et al., 2007; ROCHA, 2008; BASTAN et al., 2009), ou até mesmo a punções guiadas por imagem, análise em microscopia eletrônica do material colhido, utilização de citometria de fluxo e imunocitoquímica, que foram sendo recursos incorporados à prática da citopatologia ao longo dos anos (HELLMÉN; LINDGREN, 1989; ZEKAS et al., 2005; VERNAU, 2005; ZUCCARI et al., 2008; SCHMITT et al., 2008).

APLICAÇÃO DA CITOPATOLOGIA NO DIAGNÓSTICO DE AFECÇÕES MAMÁRIAS EM CADELAS

Citologia mamária normal

A mama em repouso apresenta um parênquima pouco desenvolvido e um estroma abundante. Nesta fase, ao exame citológico, o material puncionado geralmente é acelular ou revela celularidade pobre composta por pequena quantidade de células epiteliais normais. Células mioepiteliais raramente são observadas. Hemácias e adipócitos são comuns. Se presente, as células epiteliais estão coesas e tendem a unir-se, pois possuem desmossomos, formando agrupamento que lembram ácinos ou estruturas tubulares. Individualmente, estas células são bem diferenciadas, o que implica similaridade em tamanho e forma, são cúbicas, contém quantidade moderada de citoplasma basofílico à coloração de Giemsa ou Diff-Quik e a relação nuclear: citoplasmática normal. O núcleo é central, basofílico, arredondado a oval, com tamanho aproximado de um eritrócito. Os limites nucleares são lisos e o padrão de cromatina é vesicular, com trama delicada reticular (cromatina condensada) e sem nucléolos visíveis. Células mioepiteliais podem ser observadas como células fusiformes ou alongadas com núcleo basofílico e oval, os limites citoplasmáticos são geralmente pouco definidos e os agrupamentos celulares são raros (ALLEM et al., 1986; PELETEIRO, 1994; SHULL; MADDUX, 1999; BAKER; LUMSDEN, 2000; HENSON, 2003; HATAKA, 2004).

Ao final da gestação e durante a lactação, o parênquima mamário torna-se muito desenvolvido e o estroma torna-se muito reduzido, pela diminuição do tecido adiposo e do tecido conjuntivo intra e interlobular. O exame citológico mamário caracteriza-se pelo baixo a moderado número de células epiteliais secretoras distribuídas de forma individualizada ou formando agrupamentos celulares. Estas células epiteliais são grandes e mostram sinais de ativação em forma de citoplasma abundante apresentando vacúolos secretores (citoplasma espumoso) que podem conter material secretório amorfo e basofílico. O núcleo está aumentado, é excêntrico, uniforme, redondo ou oval. O nucléolo é pequeno, redondo e muito aparente e há hiper cromasia uniformemente distribuída. O citoplasma secretor pode dar origem a aglomerados de secreção basofílica, amorfa e espessa observados ao fundo (fundo proteico). Gotículas de lipídeo e adipócitos são comuns. Células mioepiteliais normais, macrófagos e neutrófilos podem aparecer de forma ocasional (SHULL; MADDUX, 1999; BAKER; LUMSDEN, 2000; HENSON, 2003).

Cistos mamários

Em punção de cistos mamários podem ser observadas células epiteliais do revestimento cístico as quais podem estar coesas, dispostas em agrupamentos que lembram papilas e podem apresentar discreto pleomorfismo nuclear. Também podem ser observadas hemácias, células espumosas, macrófagos, debris celulares e cristais de colesterol que aparecem como grandes estruturas cristalinas retangulares, frequentemente

com um canto chanfrado. Cistos inflamados ainda podem apresentar neutrófilos. Os cistos mamários podem coexistir com tumores mamários benignos e/ou malignos. Portanto, a aspiração ou biópsia de áreas sólidas de uma massa associada com um cisto deve ser realizada para excluir a presença de neoplasia mamária simultânea (SHULL; MADDUX, 1999; HENSON, 2003).

Hiperplasia mamária

Na citopatologia, observa-se uma população uniforme de células epiteliais cuboidais organizadas em espessos agregados. As células epiteliais caracterizam-se por núcleos arredondados, densos, com nucléolos pequenos e quantidade escassa de citoplasma basofílico à coloração de Giemsa. Pode haver também populações de células mesenquimais fusiformes com núcleos ovais estreitos, um a dois nucléolos, e citoplasma adelgado. As células mesenquimais exibem variação moderada do tamanho do núcleo (anisocariose) e do tamanho da célula (anisocitose). Quantidade moderada de matriz extracelular basofílica pode estar associada com as células mesenquimais (BAKER; LUMSDEN, 2000; HENSON 2003).

Inflamação/infecção mamária

A avaliação microscópica da celularidade da amostra da secreção das mamas inflamadas e/ou infectadas geralmente apresenta valor diagnóstico; no entanto, pode haver necessidade de punção com agulha fina para a detecção de lesões focais. Deve-se sempre determinar o tipo celular predominante para caracterizar o processo inflamatório. O predomínio de neutrófilos com morfologia normal ou apresentando alterações degenerativas como picnose, cariólise e cariorrexe, caracterizam os processos inflamatórios agudos. A inflamação é considerada crônica quando, além de neutrófilos, há numerosas células mononucleares representadas principalmente por macrófagos ativados que são células grandes com núcleo excêntrico, ocasionalmente indentado. Estes macrófagos podem unir-se formando células gigantes multinucleadas. Linfócitos e plasmócitos também podem ser observados. Na inflamação crônica ativa há grande quantidade de neutrófilos, macrófagos ativados e/ou células gigantes multinucleadas. Pode ainda apresentar numerosos linfócitos e plasmócitos (BAKER; LUMSDEN, 2000; HENSON, 2003).

Microorganismos infecciosos podem ser vistos no interior de neutrófilos e, menos comumente, de macrófagos, indicando um processo séptico. Os microorganismos mais comumente observados em culturas incluem estreptococos, estafilococos e bactérias coliformes, embora raramente outros tipos de bactérias e fungos possam ser isolados. A cultura da secreção da mama inflamada ou do material aspirado e os testes de sensibilidade são valiosos no estabelecimento da terapia antibiótica apropriada (HENSON, 2003, MEUTEN et al., 2005).

O componente inflamatório quando presente no esfregaço pode mascarar uma lesão neoplásica, particularmente no caso de carcinoma inflamatório. Portanto, a confirmação diagnóstica de mastite deve ser feita após o tratamento clínico adequado desta enfermidade e uma nova colheita de material para reavaliação deve ser efetuada em trinta dias caso haja persistência da afecção (ZUCCARI et al., 2001; ROCHA, 2008).

Neoplasias mamárias

As neoplasias mamárias em cadelas podem ser classificadas citomorfologicamente como benignas ou malignas e, com base na origem, em epitelial, mesenquimal ou tipo mista. Segundo ALLEN et al. (1986), os critérios de malignidade aplicáveis são, hipercelularidade no esfregaço com baixa coesão celular; pleomorfismo celular; canibalismo celular; variação moderada a acentuada no tamanho da célula (anisocitose) e do núcleo (anisocariose); aumento no tamanho dos núcleos (macrocariose) com alta proporção núcleo:citoplasma denominadas de células “nuas”; padrões irregulares de distribuição de cromatina (granular ou reticular); amoldamento nuclear (um núcleo de uma célula multinucleada é comprimido por outro adjacente); presença de vários nucléolos no mesmo núcleo ou macronúcleolos ou ainda anisonúcleolos. Pode haver atividade mitótica elevada e figuras de mitose anormais. Se três ou mais critérios de malignidade estiverem presentes, o tumor é classificado como maligno.

Tumor epitelial benigno de mama (Figura 1) apresenta quantidade moderada a elevada de células epiteliais, de aspecto homogêneo, firmemente aderidas entre si, dispostas em camadas ou agregadas (clusters) em um formato que pode lembrar um ácino. Essas células apresentam aspecto uniforme com cromatina nuclear lisa e, ocasionalmente, pequenos nucléolos solitários arredondados proeminentes. O componente fibrocístico que são as células espumosas relacionadas à atividade secretora da glândula pode estar presente. Tumor epitelial maligno de mama (Figura 2) apresenta grande variabilidade de tamanhos e formas celulares com pouca coesão celular, verificando células epiteliais pleomórficas soltas no esfregaço. Estas células tendem a apresentar formas nucleares e nucleolares bizarras (MACCIÓ et al., 1998; SHULL; MADDUX, 1999; BAKER; LUMSDEN, 2000; ZUCCARI et al., 2001; HENSON, 2003; HATAKA, 2004; MEUTEN et al., 2005).

Tumor complexo benigno de mama é caracterizado pela presença de células epiteliais secretoras de aspecto uniforme associadas a células individualizadas ou agregadas de origem mioepitelial. A caracterização do tumor misto benigno de mama se dá pelo componente mesenquimal (Figura 3), isto é, pela presença de mucopolissacarídeo secretado pelas células mioepiteliais para formação do tecido ósseo e cartilaginoso, e/ou pela presença de osteoblastos, osteoclastos. Tumor complexo e misto maligno de mama caracteriza-se pela presença de células epiteliais,

mioepiteliais (complexo) e mesenquimais (misto) com uma destas populações exibindo característica nuclear e celular de malignidade (PELETEIRO, 1994; MACCIÓ et al., 1998; SHULL; MADDUX, 1999; BAKER; LUMSDEN, 2000; ZUCCARI et al., 2001; HENSON, 2004; MEUTEN et al., 2005).

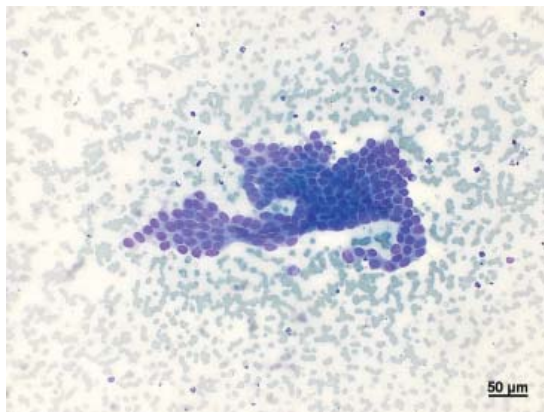


FIGURA 1 – Citoaspirado de tumor epitelial benigno de mama. Presença de células epiteliais, de aspecto uniforme, formando cluster. Coloração de Giemsa (Obj. 20).

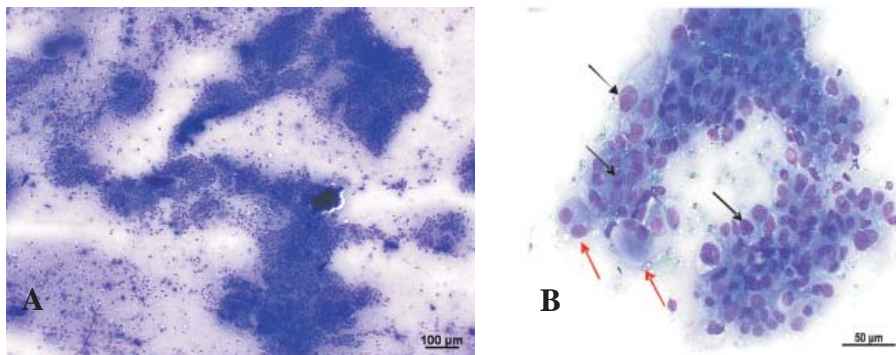


FIGURA 2 – Citoaspirado de tumor epitelial maligno de mama. A) Observa-se grande celularidade da amostra com a presença de inúmeras células soltas (Obj. 10). B) Acentuada anisocitose, anisocariose, células binucleadas (setas vermelhas) e evidência nucleolar (setas pretas) (Obj. 40). Coloração de Giemsa.

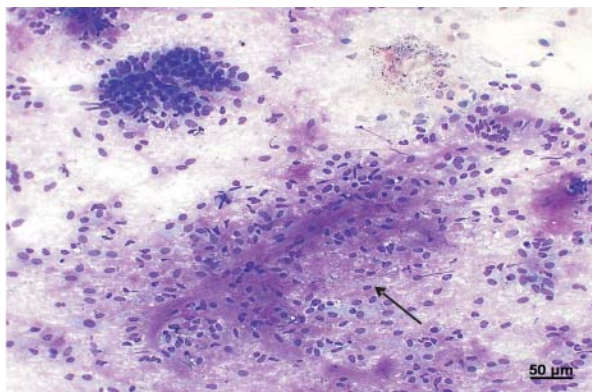


FIGURA 3 – Citoaspirado de tumor de mama apresentando grande quantidade de componente mesenquimal (seta). Coloração de Giemsa (Obj. 10).

O carcinoma inflamatório é uma classe à parte na classificação dos tumores mamários caninos, caracterizando-se pelo grande infiltrado inflamatório polimorfonuclear (neutrófilos não degenerados e macrófagos), entremeado por grandes células epiteliais pleomórficas que exibem várias características de malignidade (ZUCCARI et al., 2001; HENSON, 2003).

Carcinomas de célula escamosa, osteossarcoma, fibrossarcoma, lipossarcoma, hemangiossarcoma, mastocitoma podem ser encontrados na mama e apresentam aspecto citológico semelhante aos encontrados em outros locais (HENSON, 2003; HATAKA, 2004).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Todo aumento de volume mamário que não esteja relacionado à lactação pode ter relação com processos inflamatórios/infecciosos, hiperplásicos ou neoplásicos e deve ser tratado como entidade clínica distinta. A necessidade de obter um diagnóstico rápido, com trauma mínimo ao paciente e a baixo custo sem, no entanto, interferir na qualidade do resultado é uma tendência mundial. Neste aspecto, o exame citopatológico pode ser indicado como meio diagnóstico eficaz, pouco invasivo e barato para diagnóstico inicial de lesões em mamas das cadelas, inclusive para distinguir tumores benignos de malignos e o grau de invasão tecidual. Estas informações possibilitam ao clínico ou cirurgião o delineamento da melhor estratégia terapêutica ou cirúrgica para cada caso.

REFERÊNCIAS

- ALLEN, S. W.; PRASSE, K. W.; MAHAFFEY, E. A. Cytologic differentiation of benign from malignant canine mammary tumors. *Veterinary Pathology*, v.23, n.6, p.649-655, 1986.
- ALMEIDA, O. J. et al. Punção aspirativa por agulha fina: desempenho no diagnóstico diferencial de nódulos mamários palpáveis. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, Rio de Janeiro, v.20, n.8, p.463-467, set. 1998.
- AMARAL, A. S. et al. Diagnóstico citológico do tumor venéreo transmissível na região de Botucatu, Brasil (estudo descritivo: 1994-2003). *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*, v.99, n.551, p.167-171, 2004.
- BAKER, R.; LUMSDEN, J.H. The mammary gland. In: _____. *Color atlas of cytology of the dog and cat*. St. Louis: Mosby, 2000. p.254-256.
- BASTAN, A. et al. Ultrasonographic Evaluation of mammary Tumors in Bitches. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, v.15, n.1, 81-86.
- BURINI, C. H. P. *Associações do índice de proliferação e de apoptose Celular com características clínicas, epidemiológicas e histopatológicas do câncer mamário de cadelas sem raça definida*. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Júlio de Mesquita Filho – UNESP, Botucatu, São Paulo, 2007.
- CASSALI, G. D. et al. Evaluation of accuracy of fine needle aspiration cytology for diagnosis of canine mammary tumours: comparative features with human tumours. *Cytopathology*, v.18, p.191-196, 2007.
- CASTILLO, C. A.; CANDANOSA, E. A.; BUEN, N. A. Diagnóstico citológico en Veterinaria, análisis de 3563 casos. *Veterinaria México*, v.19, p.211-215, 1988.
- CHOI, Y. D. et al. Analysis of fine needle aspiration cytology of the breast: a review of 1,297 cases and correlation with histologic diagnoses. *Acta Cytologica*, v.48, p.801-806, 2004.
- CRUZ, N. A.; LARLOS, N. H. M. La biopsia por aspiración con aguja fina en glándula mamaria: diagnóstico citológico y concordancia histológica y clínica. *Revista Del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”*, v.5, n.3-4, p.79-84, jul./dic. 2002.
- FURTADO, A. et al. Estudo retrospectivo da patologia mamária – diagnóstico por biópsia aspirativa e correlação cito-histológica. *Acta Médica Portuguesa*, v.20, p.491-494, 2007.
- GUEDES, R. M. C. Acurácia do exame citológico no diagnóstico de processos inflamatórios e proliferativos dos animais domésticos. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v.52, n.5, p.437-439, 2000.
- HAMMOND, S.; KEYHANI-ROFAGHA, S.; O'TOOLE, R. V. Statistical analysis of fine needle aspiration cytology of the breast-a review of 678 cases plus 4,265 cases from the literature. *Acta Cytologica*, v.31, p.276-280, 1987.
- HATAKA, A. *Citologia aspirativa com agulha fina e histopatologia: valor e significado para o diagnóstico e prognóstico do câncer de mama em cadelas*. Tese (Doutorado em

Clínica Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Júlio de Mesquita Filho – UNESP, Botucatu, São Paulo, 2004.

HELLMÉN, E.; LINDGREN, A. The accuracy of cytology in diagnosis and DNA analysis of canine mammary tumours. *Journal of Comparative Pathology*, v.101, p.443-450, 1989.

HENSON, K. L. Sistema reprodutor. In: RASKIN, R. E.; MEYER, D. J. (Eds.). *Atlas de citologia de cães e gatos*. São Paulo: Roca, 2003. p.233-263.

MACCIÓ, O. A. et al. Tipificación de tumores mamarios caninos mediante citología por punción con aguja fina. *Revista Veterinaria Corrientes*. Argentina, v.8/9, n.1/2, p.13-21, 1998.

MEUTEN, D. J.; RASKIN, R. E.; REBAR, A. H. Cytology of internal organs. In: PROCEEDING OF THE NORTH AMERICAN VETERINARY CONFERENCE, 8-12 jan. 2005, p.190-197, Orlando, Florida, 2005.

PELETEIRO, M. C. Tumores mamários na cadela e na gata. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*. Lisboa, v.39, n.509, p.10-29, 1994.

ROCHA, N. S. Citologia aspirativa por agulha fina em medicina veterinária I. *Cães e gatos*, n.75, p.15-16, maio/jun. 1998.

_____. ROCHA, N. S. Exame citológico no diagnóstico de lesões da pele e subcutâneo. *Clínica Veterinária*, n.76, p.76-80, set./out. 2008.

ROGERS, K. R.; BARTON, C. L.; HABRON, J. M. Cytology during surgery. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, v.18, n.2, p.153-162, 1996.

SCHMITT, F. C. Citologia aspirativa em doenças infecciosas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v.30, n.3, p.177-179, maio/jun., 1997.

SCHMITT, F. C. et al. *Molecular techniques in cytopathology practice*. *Journal of Clinical Pathology*, v.61, p.258-267, mar. 2008.

SHULL, R. M.; MADDUX, J. M. Subcutaneous glandular tissue mammary, salivary, thyroid, and parathyroid. In: COWELL, R. L.; TYLER, R. D.; MUNKOTH, J. H. (Eds.). *Diagnostic cytology ad hematology of the dog and cat*. St. Louis: Mosby, 1999. p.90-92.

SIMEONOV, R. Cytologic diagnostic in veterinary medicine. *Veterinary Medicine*, Bulgarian, v.3-4, p.56-59, 2004.

SIMEONOV, R.; STOIKOV, D. Study on the correlation between the cytological and histological tests in the diagnostics of canine spontaneous mammary neoplasms. *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine*, v.9, n.3, 211-219, 2006.

SIMEONOVA, G.; SIMEONOV, R.; KRASTEVA, S. Fine-needle aspiration techniques in small animals. *Veterinary Medicine*, Bulgarian, v.3-4, p.60-66, 2004.

SUCRE, L. P. et al. Valor de la citología por punción aspiración con aguja fina en la glándula mamaria. *La revista venezolana de oncología*, Caracas, v.18, n.3, p.167-170, sep. 2006.

VERNAU, W. The Use of Immunocytochemistry in the Diagnosis of Neoplasia In: 50° CONGRESSO NAZIONALE MULTISALA., 27-29 mar. 2005, Rimini, Itália, Società Culturale Italiana (SCIVAC), 2005.

ZEKAS, L. J.; CRAWFORD, J. T.; O'BRIEN, R. T. Computed tomography-guided fine-needle aspirate and tissue-core biopsy of intrathoracic lesions in thirty dogs and cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, v.46, n.3, p.200-204, 2005.

ZUCCARI, D. A. P. C. et al. *Immunocytochemical study of Ki-67 as a prognostic marker in canine mammary neoplasia*. *Veterinary Clinical Pathology*, v.33, p.23-28, mar. 2008.

ZUCCARI, D. A. P. C.; SANTANA, A. E.; ROCHA, N. S. Correlação entre a citologia aspirativa por agulha fina e a histopatologia no diagnóstico de tumores mamários de cadelas. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, São Paulo, v.38, n.1, p.38-41, 2001.

Recebido em: jul. 2010

Aceito em: jan. 2010