

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 28/07/2017.

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – UNESP
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**ASPECTOS CLINICO-EPIDEMIOLÓGICOS DAS
NEOPLASIAS MAMÁRIAS EM CADELAS ATENDIDAS PELA
UNESP – CÂMPUS DE JABOTICABAL**

Bruna Fernanda Firmo
Médica Veterinária

2016

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – UNESP
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**ASPECTOS CLINICO-EPIDEMIOLÓGICOS DAS
NEOPLASIAS MAMÁRIAS EM CADELAS ATENDIDAS PELA
UNESP – CÂMPUS DE JABOTICABAL**

Bruna Fernanda Firmo

Orientador: Prof. Dr. Andrigo Barboza De Nardi

Co-orientador: Prof. Dr. Geovanni Dantas Cassali

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – UNESP, Câmpus de Jaboticabal, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Cirurgia Veterinária.

2016

Firmo, Bruna Fernanda
F524a Aspectos clínico-epidemiológicos das neoplasias mamárias em
cadela atendidas pela UNESP – Campus de Jaboticabal / Bruna
Fernanda Firmo. – – Jaboticabal, 2016
xv, 48 p. : il. ; 29 cm

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista,
Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, 2016
Orientador: Andrigo Barboza De Nardi
Coorientador: Geovanni Dantas Cassali
Banca examinadora: Bruno Watanabe Minto, Rafael Ricardo
Huppes
Bibliografia

1. Cães. 2. Glândula mamária. 3. Mastectomia. 4. Prevalência. 5.
Tumor. I. Título. II. Jaboticabal-Faculdade de Ciências Agrárias e
Veterinárias.

CDU 618.19-089.87:636.7

Ficha catalográfica elaborada pela Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da Informação –
Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação - UNESP, Câmpus de Jaboticabal.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

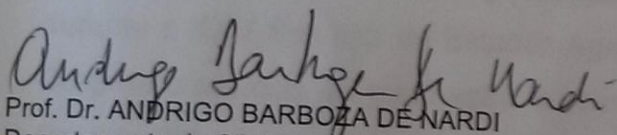
TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: ASPECTOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS DAS NEOPLASIAS
MAMÁRIAS EM CADELAS ATENDIDAS PELA UNESP - CÂMPUS DE
JABOTICABAL

AUTORA: BRUNA FERNANDA FIRMO

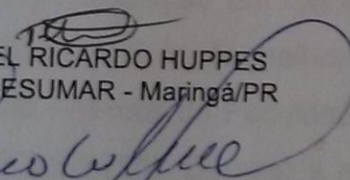
ORIENTADOR: ANDRIGO BARBOZA DE NARDI

CO-ORIENTADOR: GEOVANNI DANTAS CASSALI

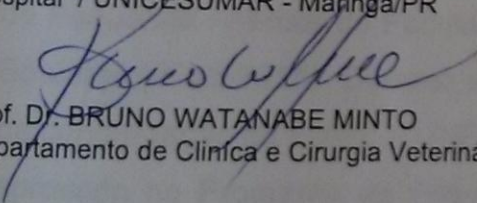
Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em CIRURGIA
VETERINÁRIA, pela Comissão Examinadora:



Prof. Dr. ANDRIGO BARBOZA DE NARDI
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV / UNESP - Jaboticabal



Prof. Dr. RAFAEL RICARDO HUPPES
Hospital / UNICESUMAR - Maringá/PR



Prof. Dr. BRUNO WATANABE MINTO
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV / UNESP - Jaboticabal

Jaboticabal, 28 de julho de 2016

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

BRUNA FERNANDA FIRMO – nascida no dia 19 de outubro de 1989, natural de Jundiaí – SP. Graduada no curso de Medicina Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - UNESP – Botucatu no ano de 2012 (2008-2012). Desenvolveu dois projetos de iniciação científica, sob orientação do Prof. José Ricardo de Carvalho na área de anatomia e da Profa. Noeme Sousa Rocha na área de patologia veterinária. Desenvolveu um projeto de extensão sob orientação do Prof. Stelio Pacca Loureiro Luna. Durante a graduação, participou como representante discente do conselho do Departamento de Cirurgia Veterinária da FMVZ – UNESP – Câmpus de Botucatu. Também participou como membro da diretoria, vice-presidente e presidente do Grupo de Estudos em Pequenos Animais (GEPA), quando organizou cursos, palestras, campanhas e atividades. Em um dos cursos organizados durante a graduação, recebeu prêmio de melhor curso realizado durante a XXV Semana de Estudos Agropecuários e Florestais de Botucatu (SEAB). Durante o período da graduação também foi embaixadora do Projeto Universidades PremierPet durante dois anos, recebendo prêmio de embaixadora suprema no ano de 2011. Especialização em Oncologia Veterinária pelo Instituto Bioethicus (2012-2014), recebendo título de melhor aluna do curso em 2014. Residente em Cirurgia de Pequenos Animais da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - UNESP - Botucatu (2013-2015). Durante a residência participou como representante discente da congregação da FMVZ – UNESP – Câmpus de Botucatu. Em Outubro de 2014 foi aprovada no Programa de Pós-Graduação (Mestrado) em Cirurgia Veterinária, na FCAV/UNESP de Jaboticabal, sob orientação do Prof. Dr. Andrigo Barboza De Nardi, tendo início das atividades em Março de 2015. Em um dos trabalhos apresentados, em 2015, recebeu prêmio de 2^a colocada com melhor trabalho científico apresentado no III Curso e I Simpósio Internacional de Cirurgia Reconstructiva em Cães e Gatos. Palestras e aulas foram ministradas, durante o período de residência e do mestrado, abordando temas relacionados às áreas de Cirurgia de Pequenos Animais e de Oncologia Veterinária. Desde então, também participa do atendimento especializado no Serviço de Oncologia Veterinária do Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel” da FCAV/UNESP de Jaboticabal, sob a orientação do Prof. Dr. Andrigo Barboza De Nardi.

EPÍGRAFE

Não deixe o que você não pode fazer interferir no que você pode.
(Jonh Wooden)

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos que tornaram possível sua realização, e, além disso, tornaram essa fase prazerosa e motivadora.

AGRADECIMENTOS

A Deus pela oportunidade de evoluir e pela força conferida a mim para suportar todas as dificuldades encontradas nessa estrada da vida.

A minha família, em especial à minha avó Catarina de Oliveira Firmino, que infelizmente não pode me ver concluir esta etapa.

Aos meus filhos de quatro patas, Sofia e Sheep, que mesmo com a distância e a ausência, o amor continua o mesmo.

A minha amiga Eimi Arikawa, que esteve presente em uma boa parte da minha jornada, pelo apoio incondicional, incentivo, companheirismo, paciência, compreensão e amizade verdadeira.

Aos professores da faculdade e da vida, que me ensinaram o que eu sei hoje. Profissionalmente desde a graduação em Botucatu, cada professor com sua contribuição singular, e os diversos profissionais que conheci pelo Brasil durante os estágios. Em especial ao Prof. Bruno Watanabe Minto, por me apresentar a Cirurgia Veterinária e guiar meus passos até me apresentar ao meu orientador. Pessoalmente, as pessoas que conheci que mudaram minha vida, vieram na forma de colegas de turma e de trabalho, estagiários, professores, entre outros, e tem um lugar cativo em meu coração.

Aos colegas e amigos do Serviço de Oncologia Veterinária (SOV), Giovana, Giovanni, Rafaela, Oscar, Marília, Ana, Nazilton, Josiane, Eduardo, Jorge, Julielton, Thuanny e Juliana. Aos pós-graduandos que sempre deram suporte ao serviço, Malu, Jéssica e Gabriela. Todos que me apoiaram nos momentos de dificuldades e transmitiram sem restrições seus conhecimentos durante a rotina e discussões clínicas. Em especial ao pós graduando Igor L. Salardani Senhorello pelo apoio no projeto e nos dias de rotina.

Ao Serviço de Obstetrícia, às residentes Priscila, Elaine, Beatriz, Talita, Letícia, Priscila e aos funcionários Arnildo e Zildinha, que não mediram esforços

para abarcar o projeto e torná-lo possível. Ao Professor Wilter Ricardo Russiano Vicente pela confiança e oportunidade de trabalhar junto ao serviço.

Ao pós graduando Ricardo Andes Ramirez Uscategui pelo auxílio na análise estatística do projeto.

A todos os envolvidos no Hospital Veterinário Governador Laudo Natel da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV), funcionários, técnicos, residentes, pós-graduandos e professores pela oportunidade de trabalhar em equipe e aprender diariamente.

A Universidade Estadual Paulista (UNESP), que tanto em Botucatu quanto em Jaboticabal tornaram-se um pedaço da minha casa.

Ao programa de Pós-graduação em Cirurgia Veterinária da FCAV da UNESP – Câmpus de Jaboticabal, por ter me acolhido nesta etapa da minha vida profissional. Em especial aos funcionários da Seção de Pós-graduação Branca Rochidali José e Diego Henrique Mafra pela eficiência, auxílio e paciência durante todo o período do mestrado.

A Professora Paola Castro Moraes e a Professora Rosemeri de Oliveira Vasconcelos pela contribuição feita no momento do exame geral de qualificação. Assim como ao Professor Rafael Ricardo Huppes e ao Professor Bruno Watanabe Minto pela preciosa avaliação e contribuição realizada no momento da defesa da dissertação de mestrado.

Ao meu orientador, o Professor Andriago Barboza De Nardi, pela orientação, por ter confiado e me incentivado mesmo nos momentos mais difíceis. Obrigada pela paciência, compreensão, amizade e ensinamentos.

Ao meu co-orientador, o Professor Geovanni Dantas Cassali, por todo auxílio dado a mim e ao projeto.

A todos que de alguma forma contribuíram para que eu ingressasse nesta nova etapa e para que eu a concluísse.

SUMÁRIO

	Página
RESUMO	x
ABSTRACT	xi
LISTA DE QUADROS	xii
LISTA DE FIGURAS	xiii
CERTIFICADO DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO ANIMAL (CEUA)	xv
CAPÍTULO 1 – Considerações Gerais	1
Introdução	1
Objetivo	2
Revisão de Literatura	2
Aspectos gerais	2
Apresentação clínica	3
Anatomia mamária	4
Fatores de risco	4
Fatores prognósticos e preditivos	6
Diagnóstico	9
Estadiamento	11
Tratamento	11
Prognóstico	14
Referências	14
CAPÍTULO 2 – Aspectos clínico-epidemiológicos das neoplasias mamárias em cadela atendidas pela UNESP – Câmpus de Jaboticabal	23
Resumo	23
Introdução	24
Material e Métodos	25
Resultados	27
Discussão	33
Conclusão.....	37
Referências	38
APÊNDICE.....	41
Apêndice A	42
Apêndice B.....	44
Apêndice C	45
Apêndice D	46

Forma de Apresentação da Dissertação de Mestrado

Seguindo as orientação das normas para elaboração de dissertação e tese dos programas de pós graduação, da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, UNESP.

De acordo com a normatização (item 1.3.2.2, página 13-15), a apresentação foi organizada na forma de capítulos.

Aspectos clínico-epidemiológicos das neoplasias mamárias em cadelas atendidas pela UNESP – Câmpus de Jaboticabal

RESUMO – Estudos clínico-epidemiológicos reúnem informações importantes a respeito do comportamento de uma doença e do conhecimento e postura dos tutores em relação à essa doença, desta forma, revelam a realidade de uma região em um determinado período. Em cadelas, as neoplasias mamárias são as mais frequentes, sendo prevenidas pela realização da castração precoce (antes dos dois anos e meio de idade). A proposta deste trabalho foi avaliar os aspectos clínicos e epidemiológicos das cadelas com tumor de mama. Foram obtidos dados clínicos e epidemiológicos de 54 pacientes mediante questionário aplicado aos tutores e, adicionalmente, foram analisados os laudos histopatológicos. Das 54 pacientes selecionadas foram identificadas 21 raças, sendo o SRD mais prevalente (29,63%), a idade média foi de 10,3 anos, a maioria das pacientes (68,52%) não foi submetida à ovariectomia, e as que foram (31,48%), foram realizadas após 2,5 anos de idade. O tempo médio de evolução foi de 12 meses. Das pacientes, 44 (81,48%) apresentavam lesões múltiplas, em 38 (70,37%) acometiam ambas as cadeias mamárias. Foram analisadas 163 lesões, sendo 84 (51,53%) localizados na cadeia mamária esquerda, e, a mama mais acometida foi a mama inguinal (34,97%). Das 163 lesões analisadas 21 (12,88%) eram lesões não neoplásicas, 21 (12,88%) eram lesões benignas e 121 (74,24%) eram lesões malignas, e, a maioria (78,53%) era de tamanho menor que 3 cm. Das lesões classificadas em grau tumoral, 49 (56,98%) foram classificadas em grau 1, 29 (33,72%) em grau 2 e 8 (9,3%) em grau 3. Foram identificados 24 tipos histológicos distintos. Das pacientes estudadas 13 (24,07%) apresentaram metástase em linfonodos regionais (inguinal e/ou axilar). Conclui-se que as cadelas não castradas até 2,5 anos de idade, com cio irregular e que apresentaram pseudogestação pertencem ao grupo de risco para desenvolvimento de tumor mamário. No Brasil, a taxa de malignidade das neoplasias mamárias é superior quando comparadas às descritas internacionalmente. Há necessidade de padronização da técnica cirúrgica de mastectomia com recomendação de retirada com ampla margem de segurança e dos linfonodos regionais.

Palavras-chave: Cães, glândula mamária, mastectomia, prevalência, tumor

Clinical and epidemiological aspects of mammary tumors in bitches attended of UNESP – Jaboticabal Campus.

ABSTRACT – Clinical and epidemiological studies gather important information about the behavior of a disease and the knowledge and posture of the tutors in relation to this disease, thus, they reveal the reality of a region in a determined period. In bitches, the most frequent neoplastic process is the breast tumor that can be prevented through the execution of early neutering (before two and a half years old). The purpose of this study was to evaluate the clinical and epidemiological aspects of female dogs with breast tumor. It was obtained clinical and epidemiological data from 54 patients through a questionnaire applied to tutors and in addition histopathological reports were analyzed. We selected 54 patients, 21 races were identified, the prevalent was mixed breed (29.63%), the average age was 10.3 years, the majority (68.52%) was not submitted to spaying and the other (31.48%) the procedure was performed after 2.5 years of age. The average time of disease the evolution was 12 months. From the total of 54 patients, 44 (81.48%) had multiple lesions, in 38 (70.37%) both mamary chains were affected. We analyzed 163 lesions and 84 (51.53%) were located in the left mammary chain and the most affected breast was the inguinal breast (34.97%). We identified 21 (12,88%) non pre-neoplastic lesions, the same rate for benign lesions, 121 (74.24%) were malignant lesions, and the majority of the tumors had less than 3 cm (78.53%). The lesions that were classified by the tumor grade, 49 (56.98%) were classified as grade 1, 29 (33.72%) grade 2 and 8 (9.3%) grade 3. In our study it was identified 24 distinct histological types. From all the patients of this study, 13 (24.07%) had metastases in the regional lymph nodes (inguinal and / or axillary). We conclude that bitches not spayed to 2,5 years old, with irregular estrus and pseudopregnancy belong to the risk group for breast tumor development. In Brazil, the rate of malignancy of breast cancer is higher when compared to those described internationally. There is a need to standardize the surgical technique of mastectomy with recommendation of removal with wide safety margins and regional lymph nodes.

Keywords: Dogs, mammary gland, mastectomy, prevalence, tumor

LISTA DE QUADROS

	Página
Quadro 1. Divisão dos animais em três grupos, de acordo com a malignidade do tipo histológico das neoplasias mamárias.	27

LISTA DE FIGURAS

Página

- Figura 1.** Paciente com neoplasia mamária, classificada como carcinossarcoma após a realização do exame histopatológico. A: paciente posicionada para realização da mastectomia, após a aplicação intradérmica do azul patente (seta preta). B: peça cirúrgica da cadeia mamária esquerda, com tumores acometendo a mama torácica cranial esquerda e a mama torácica caudal esquerda. C: visualização dos vasos linfáticos drenando o azul patente em direção ao linfonodo axilar esquerdo (seta preta). D: linfonodo axilar esquerdo, com volume aumentado e consistência firme. Após a avaliação histopatológica, foi constatado metástase em 80% do linfonodo 26
- Figura 2.** Linfadenectomia do linfonodo axilar corado com azul patente. A: visualização dos vasos linfáticos corados pelo azul patente (seta preta). B: linfonodo axilar de tamanho e consistência normal, classificado como não metastático pela avaliação histopatológica. C: identificação do linfonodo axilar (seta preta). D: linfonodo axilar seccionado ao meio, com superfície de corte homogênea classificado como não metastático pela avaliação histopatológica 26
- Figura 3.** Percentual das raças diagnosticadas com tumor mamário em pacientes da espécie canina e fêmea. UNESP – Câmpus de Jaboticabal (2016). 28
- Figura 4.** A: percentual de pacientes caninos, fêmeas, que apresentaram tumor(es) na cadeia mamária, castradas e não castradas no momento do diagnóstico. B: percentual de pacientes caninos, fêmeas, que apresentaram tumores na

cadeia mamária, nulíparas e primíparas ou pluríparas. C: percentual de pacientes caninos, fêmeas, que apresentaram tumor(es) na cadeia mamária, com regularidade ou irregularidade do ciclo estral. D: percentual de pacientes caninos, fêmeas, que apresentaram tumor(es) na cadeia mamária, que fizeram ou não o uso de anticoncepcional. E: percentual de pacientes caninos, fêmeas, que apresentaram pseudogestação. F: percentual de pacientes caninos, fêmeas, que apresentam lesão unilateral ou lesões bilaterais nas cadeias mamárias. G: percentual de pacientes caninos, fêmeas, que apresentam lesão na cadeia mamária direita e esquerda. H: percentual de pacientes caninos, fêmeas, que apresentam uma única lesão ou múltiplas lesões nas cadeias mamárias. UNESP – Câmpus de Jaboticabal (2016).

30

Figura 5. A: percentual de pacientes caninos, fêmeas, que apresentam lesões distribuídas nas glândulas mamárias. B: percentual de lesões de pacientes caninos, fêmeas, de acordo com o tamanho tumoral. C: percentual de lesões pré neoplásicas, lesões benignas e lesões malignas do total de nódulos avaliados em pacientes da espécie canina e fêmeas. D: percentual de grau tumoral das lesões subdivididas em grau 1, grau 2 e grau 3. E: percentual de pacientes caninas e fêmeas com metástase em linfonodos regionais (axilar e/ou inguinal) ou livre de metástase em linfonodos regionais F: percentual da avaliação das margens cirúrgicas da mastectomia realizada nas pacientes caninas, fêmeas. UNESP – Câmpus de Jaboticabal (2016).

31

Figura 6. Percentual dos tipos histológicos diagnosticados na amostra avaliada em pacientes da espécie canina e fêmea. UNESP – Câmpus de Jaboticabal (2016).

32

Certificado da Comissão de Ética no Uso Animal (CEUA)

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Câmpus de Jaboticabal

**CEUA – COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS****CERTIFICADO**

Certificamos que o Protocolo nº 10531/15 do trabalho de pesquisa intitulado **"Análise histológica da cadeia mamária em cadelas com neoplasias mamárias espontâneas"**, sob a responsabilidade do Prof. Dr. Andriago Barboza de Nardi está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal adotado pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA), em reunião ordinária de 12 de junho de 2015.

Jaboticabal, 12 de junho de 2015.

Prof.ª Dr.ª Paola Castro Moraes
Coordenadora – CEUA

CAPÍTULO 1 – Considerações Gerais

Introdução

A relevância dos estudos clinico-epidemiológicos se dá a partir da agregação de informações a respeito do comportamento de uma doença e do conhecimento dos tutores em relação à essa doença.

Em cadelas, o processo neoplásico mais frequente é o tumor mamário (ALENZA et al., 2000; CASSALI et al., 2014; CHANG et al., 2005; OLIVEIRA FILHO et al., 2010; PHILIBERT et al., 2003; STRATMANN et al., 2008), que pode ser prevenido pela realização da castração precoce (antes de dois anos e meio de idade). Cadelas com tumores mamários diagnosticados dos diferentes estados brasileiros representam entre 68,4% a 90,9% das neoplasias mamárias em cadelas (BRITO et al., 2013; DE NARDI et al., 2002; OLIVEIRA et al., 2003; OLIVEIRA FILHO et al., 2010; PRIEBE et al., 2011; TORÍBIO et al., 2012), entretanto, em estudos internacionais são representadas por aproximadamente 50% dos casos (ALENZA et al., 2000; ALLEN; PRESSE; MAHAFFEY, et al., 1986; DALECK et al., 1998; DE LAS MULAS; MILLÁN; DIOS, 2005; PHILIBERT et al., 2003; REIS et al., 2010; RIBAS et al., 2012; SÁ; REPETTI, 2011). A apresentação clínica é variável em seu tamanho, forma, consistência, mobilidade, presença de ulceração e tempo de evolução (DE NARDI et al., 2009).

Cadelas com neoplasias mamárias malignas possuem sobrevida significativamente curta quando comparadas àquelas com neoplasias benignas (SORENMO, 2003). A sobrevida global de dois anos foi relatada entre 25% e 40% dos casos de tumores mamários caninos, entretanto, esta sobrevida pode ser influenciada por vários fatores e pode variar dependendo do tipo histológico e do grau de diferenciação, do estágio da doença e do tratamento empregado (SORENMO, 2003).

Com o intuito de alcançar a maior taxa de sucesso no tratamento, caracterizada pelo aumento da sobrevida e diminuição da recidiva, é fundamental compreender o comportamento biológico da afecção e realizar o diagnóstico e estadiamento da doença (CASSALI et al., 2014).

associada à diversas modalidades terapêuticas, como o uso na quimioprevenção, quimioterapia convencional ou como terapia única (DE NARDI et al., 2011; LAVALLE et al., 2012).

Prognóstico

A taxa de sucesso do tratamento de um paciente portador de neoplasia mamária é influenciada por diversos fatores, de acordo com a agressividade tumoral e com o avanço da doença no organismo (SORENMO, 2003). Esta avaliação com precisão, realizada baseada nos fatores prognósticos, é fundamental para eleger a terapia ideal e individual para cada paciente e evitar a indicação e realização de terapias muito brandas e insuficientes em pacientes com neoplasias agressivas e/ou em estágios avançados ou terapias agressivas e com alta toxicidade em pacientes com neoplasias pouco agressivas e/ou em estágios iniciais.

Referências**

AHERN, T. E.; BIRD, R. C.; BIRD, A. E. et al. Expression of the oncogene c-erbB-2 in canine mammary cancers and tumor-derived cell lines. **American Journal of Veterinary Research**, v. 57, p. 693–696, 1996.

ALENZA, D. P.; RUTTEMAN, G. R.; PEÑA, L. et al. Relation between habitual diet and canine mammary tumors in a case-control study. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 12, p. 132-139, 1998.

ALENZA, P.; PEÑA, L.; CASTILLO, N. et al. Factors influencing the incidence and prognosis of canine mammary tumors. **Journal of Small Animal Practice**, v. 41, p.287-291, 2000.

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.

*Citações segundo normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT NBR 10520/2002).

**Referências segundo normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT NBR 6023/2002).

ALLEN, S. W.; MAHAFFEY, E. A. Canine mammary neoplasia: prognostic indicators and response to surgical therapy. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 25, p. 540-546, 1989.

ARAÚJO, M. R.; CAMPOS, L. C.; DAMASCENO, K. A. et al. HER-2, EGFR, Cox-2 and Ki67 expression in lymph node metastasis of canine mammary carcinomas: Association with clinical-pathological parameters and overall survival. **Research in Veterinary Science**. v. 106, p. 121-30, 2016.

ARAÚJO, M.R.; CAMPOS, L. C.; FERREIRA, E. et al. Quantitation of the Regional Lymph Node Metastatic Burden and Prognosis in Malignant Mammary Tumors of Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v. 5, p. 1360-1367, 2015.

BRITO, E. S. A.; SANTOS, A. S.; SANTIN, A. P. I. et al. Avaliação retrospectiva de tumores mamários caninos encaminhados ao setor de patologia animal/EVZ-UFG no período de janeiro de 2007 até abril de 2013. **Archives of Veterinary Science**, v. 18, (supl.2) RESUMO 200, 2013.

BRODEY, R. S.; GOLDSCHMIDT, M. H.; ROSZEL, J. R. Canine mammary gland neoplasms. **Journal of American Animal Hospital Association**, v. 19, p. 61–90, 1983.

CAMPOS, L. C.; LAVALLE, G. E.; ESTRELA-LIMA, A. et al. CA15.3, CEA, and LDH in dogs with malignant mammary tumors. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.26, p. 1383–1388, 2012.

CASSALI, G. D.; LAVALLE, G. E.; FERREIRA, E. et al. Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors - 2013. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, v. 7, n. 2, p. 38 – 69, 2014.

CHANG, S. C.; CHANG, C. C.; CHANG, T. J. et al. Prognostic factors associated with survival two years after surgery in dogs with malignant mammary tumors: 79 cases (1998-2002). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 227, n. 10, p. 1625-1629, 2005.

DALECK, C. R.; FRANCESCHINI, P. H.; ALESSI, A. C. et al. Aspectos clínicos e cirúrgicos do tumor mamário canino. **Ciência Rural**, v. 28, n. 1, p. 95-100, 1998.

DE LAS MULAS, J. M. DE LAS.; MILLÁN, Y.; DIOS, R. A prospective analysis of immunohistochemically determined estrogen receptor and progesterone receptor expression and host and tumor factors as predictors of disease-free period in mammary tumors of the dog. **Veterinary Pathology**, v. 42, p. 200–212, 2005.

DE LAS MULAS, J. M.; ORDÁS, J.; MILLÁN, Y. et al. Oncogene HER-2 in canine mammary gland carcinomas. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 80, n. 3, p. 363-367, 2003.

DE NARDI, A. B.; RODASKI, S.; SOUSA, R. S.; COSTA, T. A. et al. Prevalência de neoplasias e modalidades de tratamento em cães. **Archives of Veterinary Science**, v.7, p.15-26. 2002.

DE NARDI, A. B.; RODASKI, S.; ROCHA, N. S. et al. Neoplasias mamárias. In: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B.; RODASKI, S. **Oncologia em Cães e Gatos**, 1. ed. São Paulo: Roca, 2009. cap. 25, p. 372-383.

DE NARDI, A.B.; DALECK, C. R.; AMORIM, R. L. et al. Immunoexpression of cyclooxygenase-2 in mammary neoplasia in dogs. **Selecciones Veterinary**, v. 15, p. 9-13, 2007.

DE NARDI, A.B.; RAPOSO, T. M. M.; HUPPES, R. R. et al. COX-2 inhibitors for cancer treatment in dogs. **Pakistan Veterinary Journal**, v. 31, n. 4, p. 275-279, 2011.

DIAS, M. L. M.; ANDRADE, J. M. L.; CASTRO, M. B. C. et al. Survival analysis of female dogs with mammary tumors after mastectomy: epidemiological, clinical and morphological aspects. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. v. 36, n. 3, p. 181-186, 2016.

DOMINGUEZ, P. A.; DERVISIS, N. G.; CADILE, C. D. et al. Combined gemcitabine and carboplatin therapy for carcinomas in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 23, p. 130–137, 2009.

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

DUTRA, A. P.; GRANJA, N. V. M.; SCHMITT, F. C. et al. c-erbB-2 expression and nuclear pleomorphism in canine mammary tumors. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 37, p. 11, 2004.

DUTRA, A. P. ; AZEVEDO JUNIOR, G. M.; SCHMITT, F. C. et al. Assessment of cell proliferation and prognostic factors in canine mammary gland tumors. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 60, p. 1403-12, 2008.

EVANS, H. E.; CHRISTENSEN, G. C. **Miller's Anatomy of the Dog**, 3. ed. WB Saunders, Philadelphia. 1993. 1113p.

FERREIRA, E.; BERTAGNOLLI, A. C.; CAVALCANTI, M. F. et al. The relationship between tumor size and expression of prognostic markers in benign and malignant canine mammary tumors. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 193, p. 1-6, 2009.

FONSECA, C. S.; DALECK, C. R. Neoplasias mamarias em cadelas: influência hormonal e efeitos da ovariectomia como terapia adjuvante. **Ciência Rural**, v. 30, n. 4, p. 731-735, 2000.

GAMA, A. A.; PAREDES, J. B. C.; GARTNER, F. B. D. et al. Expression of E-cadherin, P-cadherin and b-catenin in canine malignant mammary tumours in relation to clinicopathological parameters, proliferation and survival. **The Veterinary Journal**, v. 177, p. 45–53, 2008.

HOVENS, C.; CORCORAN, N.; COSTELLO, A. Biological applications of steroid binding domains. U.S. **Patent Application** n. 13/057,927, 7 ago. 2009.

KANAYA, N.; YAZAWA, M.; MOCHIZUKI, M. et al. Anti-Tumor effect of adenovirus-mediated P53 gene therapy on the growth of canine osteosarcoma transplanted into nude mice. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 73 n. 7, p. 877-883, 2011.

KARAYANNOPOULOU, M.; KALDRYMIDOU, E.; CONSTANTINIDIS, T. C. et al. Adjuvant post-operative chemotherapy in bitches with mammary cancer. **Journal of Veterinary Medicine. A, Physiology, Pathology, Clinical Medicine**, v. 48, p. 85-96, 2001.

KLOPFLEISCH, R.; GRUBER, A. D. Differential expression of cell cycle regulators p21, p27 and p53 in metastasizing canine mammary adenocarcinomas versus normal mammary glands. **Research in Veterinary Science**, v. 87, p. 91-96, 2009.

KRISTIANSEN, V. M.; NODTVEDT, A.; BREEN, A. M. et al. Effect of Ovariohysterectomy at the Time of Tumor Removal in Dogs with Benign Mammary Tumors and Hyperplastic Lesions: A Randomized Controlled Clinical Trial. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v. 27, p. 935–942, 2013.

LAVALLE, G. E.; CAMPOS, C. B.; BERTAGNOLLI, A. C. et al. Canine malignant mammary gland neoplasias with advanced clinical staging treated with carboplatin and cyclooxygenase inhibitors. **In Vivo**, v. 26, p. 375-9, 2012.

LAVALLE, G. E.; BERTAGNOLLI, A. C.; TAVARES, W. L. et al. Cox-2 expression in canine mammary carcinomas: correlation with angiogenesis and overall survival. **Veterinary Pathology**. v. 46, n.6, p. 1275-1280, 2009.

LIEN, K.; GEORGSDOTTIR, S.; SIVANATHAN, L. et al. Low dose metronomic chemotherapy: A systematic literature analysis. **European Journal of Cancer**. v. 49, n. 16, p. 3387-3395.

MACEWEN, E. G.; HARVEY, H. J.; PATNAIK, A. K. et al. Evaluations of effects of levamisole and surgery on canine mammary cancer. **Journal of Biological Response Modifiers**, v. 4, p. 418–426, 1985.

MISDORP, W. Canine mammary tumours: protective effect of late ovariectomy and stimulating effect of progestins. **Veterinary Quarterly**, v. 10, p. 26–33, 1988.

MISDORP, W.; HART, A. A. M. Canine mammary cancer II. Therapy and causes of death. **Journal of Small Animal Practice**, v. 20, p. 395–404, 1979.

MIYASHIRO, I.; KISHI, K.; YANO, M.; et al. Laparoscopic detection of sentinel node in gastric cancer surgery by indocyanine green fluorescence imaging. **Surgical Endoscopy**, v. 25, n. 5, p. 1672-1676, 2011.

MORRIS, J. S.; DIOBSON, J. M.; BOSTOCK, D. E. et al. Effect of ovariohysterectomy in bitches with mammary neoplasms. **Veterinary Record**, v. 13, p. 656–658, 1998.

MOULTON, J. E. Tumors of the mammary gland, in: MOULTON, J. E. **Tumors of Domestic Animals**, 3. ed. Berkeley, CA, University of California Press, p. 518–552, 1990.

NOVOSAD, C. A. Principles of treatment for mammary gland tumors. **Clínical Techniques in Small Animal Practice**, v. 18, n. 2, p. 107-109, 2003.

OLIVEIRA FILHO, J. C.; KOMMERS, G. D.; MASUDA, E. K. et al. Estudo retrospectivo de 1.647 tumores mamários em cães. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 30, n. 2, p. 177-185, 2010.

OLIVEIRA, L. O.; OLIVEIRA, R. T.; LORETTI, A. P. et al. Aspectos epidemiológicos da neoplasia mamária canina. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 31, n. 2, p. 105-110, 2003.

OWEN, L. N. TNM classification of tumors in domestic animals. **World Health Organization**, Geneva, p. 26-32, 1980.

PATSIKAS, M. N.; DESSIRIS, A. The lymph drainage of the neoplastic mammary glands in the bitch: a lymphographic study. **Anatomia Histologia Embryologia**, v. 35, p. 228-34, 2006.

PHILIBERT, J. C.; SNYDER, P. W.; GLICKMAN, N. et al. Influence of host factors on survival in dogs with malignant mammary gland tumors. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 17, p. 102–106, 2003.

PIEKARZ, C. H.; BIONDO, A. W.; AMORIM, R. L. et al. Expressão das caderinas nos tumores mamários em cadelas. **Archives of Veterinary Science**, v. 13, n. 1, p. 13-21, 2008.

PINHEIRO, L. G. P.; MORAES, M. O.; SOARES, A. H. et al. Estudo experimental de linfonodo sentinela na mama da cadela com azul patente e tecnécio Tc99. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 18, p. 545-52, 2003.

PINHEIRO, L. G.; OLIVEIRA FILHO, R. S.; VASQUES, P. H. et al. Hemosiderin: a new marker for sentinel lymph node identification. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 24, p. 432-6, 2009.

POIRIER, V. J.; HERSHEY, A. E.; BURGESS, K. E. et al. Efficacy and toxicity of paclitaxel (Taxol) for the treatment of canine malignant tumors. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 18, p. 219-222, 2004.

PRIEBE, A. P. S.; RIET-CORREA, G.; PAREDES, L. J. A. et al. Ocorrência de neoplasias em cães e gatos da mesorregião metropolitana de Belém, PA entre 2005 e 2010. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 63, n. 6, p. 1583-1586, 2011.

RASSNICK, K.M. How I treat canine mammary gland tumors. In: North American Veterinary Conference. **Proceedings**, Orlando, p.666-7. 2005.

REIS, F. R.; BARREIRA, A. P. B.; CASTRO, J. L. C. et al. 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. et al. Alterações clínicas relevantes em cadelas com Neoplasias Mamárias estadiadas. **Archives of Veterinary Science**, v. 17, n. 1, p. 60-68, 2012.

RIBEIRO, L. G. R.; ESTRELA-LIMA, A.; COSTA NETO, J. M. et al. Clínic, pathological and prognostic data from 37 female dogs with inflammatory mammary carcinoma. **Online Journal of Veterinary Research**, v. 19, p. 1-14, 2015.

RIVERA, P.; MELIN, M.; BIAGI, T. et al. Mammary tumor development in dogs is associated with BRCA1 and BRCA2. **Cancer Research**, v. 69, n. 22, p. 8770-8774, 2009.

SÁ, S. S.; REPETTI, C. S. F. Carcinoma inflamatório mamário canino – Revisão de Literatura. **Acta Veterinária Brasília**, v. 5, n. 1, p. 8-14, 2011.

SARLI, G.; PREZIOSI, R.; BENAZZI, C. et al. Prognostic value of histologic stage and proliferative activity in canine malignant mammary tumors. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 14, p. 25-34, 2002.

SAUTET, J.Y.; RUBERTE, J.; LOPEZ, C. et al. Lymphatic system of the mammary gland in the dog; an approach to the surgical treatment of malignant mammary tumors. **Canine Practice**, v. 17, p. 30–33, 1992.

SCHNEIDER, R.; DORN, C. R.; TAYLOR, D. O. N. Factors influencing canine mammary tumor development and postsurgical survival. **Journal of National Cancer Institute**, v. 43, p. 1249-1, 1969.

SHOFER, F. S.; SONNENSCHN, E. G.; GOLDSCHMIDT, M. H. et al. Histopathologic and dietary prognostic factors for canine mammary carcinoma. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 13, p. 49–60, 1989.

SILVA, J. R. S. Mastectomia em cadelas – Variações da técnica segundo a drenagem linfática da cadeia mamária – revisão de literatura. 2006. 45p. Monografia (Pós-graduação "Lato sensu" em Clínica Médica e Cirúrgica em Pequenos Animais) – Universidade Castelo Branco, Rio de Janeiro.

SIMON, D.; SCHOENROCK, D.; BAUMGARTNER, W. et al. Postoperative adjuvant treatment of invasive malignant mammary gland tumors in dogs with doxorubicin and docetaxel. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 20, p. 1184–1190, 2006.

SIRIVAIIDYAPONG, S. Dogs with mammary gland tumors and the feeding dietary types. In: World Small Animal Veterinary Association World Congress. **Proceedings**, Bangkok. 2003.

SORENMO, K. Canine mammary gland tumours. **Veterinary Clinics of Small Animal Practice**, v. 33, p. 573-596, 2003.

SORENMO, K. U.; SHOFER, F. S.; GOLDSCHMIDT, M. H. Effect of spaying and timing of spaying on survival of dogs with mammary carcinoma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 14, p. 266-270, 2000.

SOUZA, F. W.; BRUN, M. V.; DE NARDI, A. B. et al. Linfadenectomia laparoscópica em cadela com neoplasia mamária. **Ciência Rural**, v. 43, p. 750-3, 2013.

STRATMANN, N.; FAILING, K.; RICHTER, A. et al. Mammary tumor recurrence in bitches after regional mastectomy. **Veterinary Surgery**, v. 37, n. 1, p. 82-86, 2008.

SUGA, K.; KARINO, Y.; FUJITA, T. et al. Cutaneous drainage lymphatic map with interstitial multidetector-row computed tomographic lymphography using iopamidol: preliminary results. **Lymphology**, v.40, p.63-73, 2007.

TORÍBIO, J. M. M. L.; LIMA, A. E.; FILHO, E. F. M. et al. 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.

WEAVER, D. L. Pathology evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer: protocol recommendations and rationale. **Modern Pathology**, v. 23, p. S26–S32, 2010.

YAMAGAMI, T.; KOBAYASHI, T.; TAKAHASHI, K. et al. Influence of ovariectomy at the time of mastectomy on the prognosis for canine malignant mammary tumours. **Journal of Small Animal Practice**, v. 37, p. 462–464, 1996.