

Neoplasia mamária em cadelas: Revisão

Débora Marciana da Silva Santos¹, Hudimila Dutra Mascarenhas de Souza², Karina Preising Aptekmann³, Graziela Barioni³, Leticia Leal de Oliveira^{3*}

¹Médica Veterinária na Área de Clínica Médica de Pequenos Animais, Alegre, Espírito Santo, Brasil.

²Médica Veterinária na Área de Clínica Médica de Pequenos Animais, Goiânia, Goiás, Brasil

³Docente do Curso de Medicina Veterinária, da Universidade Federal do Espírito Santo – Campus Alegre – UFES/ ES, Alegre, Espírito Santo, Brasil.

*Autor para correspondência, E-mail: leticialealolive@hotmail.com

Resumo. O aumento da expectativa de vida dos animais torna maior a incidência de neoplasmas. A neoplasia mamária está entre as enfermidades mais ocorrentes na espécie canina, sendo que 35 a 50 % das cadelas os tumores de mama são malignos. A maior importância das neoplasias malignas é a capacidade de gerar metástase, o que aumenta a possibilidade de óbito. O estadiamento clínico faz parte do atendimento oncológico, e visa estipular o prognóstico e o melhor tratamento. Sabendo-se da importância das neoplasias mamárias, objetiva-se realizar uma revisão sobre os principais aspectos desta afecção nas cadelas, bem como, prognóstico, tratamentos e terapias adjuvantes.

Palavras chave: Metástase, estadiamento, prognóstico, linfonodo sentinela

Breast neoplasm in bitches: Review

Abstract. The increased life expectancy of animals increases the incidence of neoplasms. Mammary neoplasia is among the most common diseases in dogs. In 35 to 50% of female dogs, breast tumors are malignant. The major importance of malignant neoplasms is the ability to generate metastasis, as the possibility of death increases. Clinical staging is part of cancer care, and aims to stipulate the prognosis and the best treatment. The sentinel lymph node comprises the first lymph node to drain tumor cells, and from there it can be distributed to other organs. Knowing the importance of breast cancer, this study aims to review the main aspects of this condition in bitches, as well as prognosis, treatments and adjuvant therapies.

Keywords: Neoplasm, metastasis, staging, prognosis, sentinel lymph node

Introdução

Nos últimos anos, houve avanço na qualidade de vida dos animais ([Costa Júnior et al., 2016](#)), contribuindo para o aumento na longevidade dos cães. No entanto, maior é a tendência em desenvolver neoplasias e doenças ligadas à idade ([Costa Júnior et al., 2016](#); [Matos et al., 2012](#)). Nas fêmeas caninas, os tumores mamários são considerados os mais prevalentes ([Rutteman & Kirpensteinjn, 2003](#)), compreendendo, em média, 25 a 50% de todas as neoplasias diagnosticadas nesta espécie ([Szczubiał & Łopuszynski, 2011](#)). Considerando que aproximadamente 35 a 50% dos casos são malignos ([Fossum, 2014](#); [Salas et al., 2015](#); [Szczubiał & Łopuszynski, 2011](#)). A etiologia desta doença pode ser desencadeada por um conjunto de fatores variados, como idade, raça, dieta, obesidade, genética e ação de hormônios, que podem influenciar no processo tumoral ([Montserrat et al., 2016](#); [Ribas et al., 2012](#); [Sorenmo et al., 2009](#)).

Um aspecto relevante na neoplasia maligna é a maior possibilidade de ocorrência de metástases ([Szczubiał & Łopuszynski, 2011](#)), o que acarreta um pior prognóstico ([Klopfleisch et al., 2010](#)). A

metástase está presente, normalmente, nos linfonodos regionais, ou à distância ([Klopfleisch et al., 2010](#); [Szczubial & Lopuszynski, 2011](#)), afetando principalmente órgãos como pulmão, e em menor proporção fígado, baço, adrenal, coração, rim e encéfalo ([Fossum, 2014](#); [Oliveira Filho et al., 2010](#)).

Em animais com quadro de neoplasia mamária é importante realizar o estadiamento tumoral ([Bianchi et al., 2018](#)), avaliando os tumores primários, se há envolvimento dos linfonodos e a presença de metástase distante ([Cassali et al., 2020](#)), objetivando definir o prognóstico e a melhor forma de tratamento ([Bianchi et al., 2018](#)). Durante o exame clínico deve-se incluir a avaliação dos linfonodos que fazem a drenagem da mama ([Cassali et al., 2020](#)). A utilização de exames de imagem é necessária para pesquisa de metástases e as técnicas disponíveis na rotina clínica são, radiografia, ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética ([Dobson & Lascelles, 2011](#)).

A técnica de eleição para neoplasia mamária em cadelas, é a ressecção cirúrgica, sendo considerada a base do tratamento e a mais efetiva na contenção local da neoplasia ([Cassali et al., 2020](#); [Sorenmo, 2003](#)). Associado a cirurgia pode ser necessário terapias adjuvantes ([Daleck et al., 2016](#)).

Na execução da técnica de mastectomia, os linfonodos inguinais são seccionados junto da mama equivalente ([Cassali et al., 2020](#)), porém, o linfonodo axilar na maioria das vezes só é removido se apresentar aumento de volume. O linfonodo sentinela é delimitado como o primeiro gânglio da cadeia linfática a drenar o tumor inicial ([Cassali et al., 2014](#)). Desta maneira, as células neoplásicas se dirigem previamente a este sítio, sendo a partir dele distribuídas para outras regiões ([Bianchi et al., 2018](#)).

O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão sobre os pontos importantes da neoplasia mamária em cadelas, bem como pontuar aspectos sobre etiologia, incidência, tipos histológicos, estadiamento, tratamento e prognóstico.

Etiologia e principais fatores de risco

A etiologia da neoplasia mamária pode estar relacionada com vários fatores, sendo que a idade, a raça, a dieta, a obesidade, fatores genéticos e, principalmente, a ação de hormônios, são aspectos que podem influenciar no aumento da ocorrência de tumores ([Montserrat et al., 2016](#); [Ribas et al., 2012](#); [Sorenmo et al., 2011](#)).

A idade é um parâmetro relevante quando se refere a neoplasia mamária, visto que o risco aumenta em cães de meia idade a idosos ([Burrai et al., 2020](#)). Diferentes raças podem ser acometidas, no entanto, as mais predispostas, são Poodle, Pastor Alemão, Cocker Spaniel, Boxer ([Montserrat et al., 2016](#); [Salas et al., 2015](#)), Teckel e Retrievers ([Fossum, 2014](#); [Oliveira Filho et al., 2010](#)). O sobrepeso é correlacionado como fator de risco para o desenvolvimento de neoplasias e elemento prognóstico negativo em pacientes oncológicos. O acúmulo exagerado de adipócitos influencia as células da glândula mamária saudável e doente a produzir e excretar inúmeras substâncias ([Lim et al., 2015](#); [Ressel et al., 2012](#)), como citocinas e hormônios, leptina, adiponectina, além de fator de necrose tumoral, fator semelhante à insulina 1 (IGF-1), interleucinas, resistina e aromatase ([Lim et al., 2015](#)).

A presença de leptina e de seu receptor é relatada como um estímulo ao desenvolvimento de tumores mamários ([Ressel et al., 2011](#)). O IGF- 1 é produzido pelos adipócitos e estimula a proliferação celular impedindo a apoptose nos carcinomas mamários ([Lim et al., 2015](#)). O estrógeno atua no crescimento das glândulas mamárias saudáveis ([Canadas-Sousa et al., 2019](#)). Entretanto, a ação do estrógeno e da progesterona no início da vida, também mostra influência no desenvolvimento e invasão de tumor de mama em cadelas ([Cassali et al., 2020](#); [Sorenmo et al., 2011](#)). Isso se deve ao fato do estrógeno atuar como inibidor de apoptose e estimulador da multiplicação celular, ocasionando a progressão da neoplasia ([Canadas- Sousa et al., 2019](#)).

Receptores de estrógeno e progesterona foram encontrados em neoplasias mamárias de cadelas, sendo um indício da interferência desses hormônios no desenvolvimento dessa afecção ([Canadas-Sousa et al., 2019](#); [Fonseca & Daleck, 2000](#); [Silva et al., 2004](#)). Além da influência de hormônios endógenos, hormônios sintéticos exógenos de progesterona e estrógeno, os conhecidos contraceptivos, aumentam o risco do desenvolvimento de neoplasia mamária ([Sorenmo et al., 2011](#)).

A incidência de tumores mamários é superior em cadelas de meia idade a idosos ([Burrai et al., 2020](#)), com média de nove a 12 anos, não castradas, ou que a castração ocorreu de forma tardia. A

ovariohisterectomia quando executada antes do primeiro cio, diminui a chance de ocorrência de neoplasias mamárias para em torno de 0,05%. Aumentando para 8% depois do primeiro estro e estendendo para 26% nos casos em que a castração é feita após dois ou mais ciclos estrais ([Salas et al., 2015](#); [Sorenmø et al., 2011](#)).

Tipos histológicos

As cadelas podem apresentar tumores benignos ou malignos, os quadros benignos são denominados tumores mistos benignos (fibroadenomas), adenomas e outros tipos histológicos menos ocorrentes ([Fossum, 2014](#)). O tipo tumoral maligno mais frequente em cadelas é o carcinoma mamário ([Kristiansen et al., 2016](#)). Há também uma incidência relevante de sarcomas e carcinossarcomas. Os tumores classificados como carcinomas, são altamente metastáticos, e consequentemente o risco de mortalidade é maior, dado que as células neoplásicas podem por via linfática acometer os linfonodos regionais e seguir para o pulmão ([Macphail & Fossum, 2014](#)).

As afecções mamárias de caráter neoplásico em cadelas podem ser benignas ou malignas ([Macphail & Fossum, 2014](#)). Os tumores com apresentação benigna são conhecidos por manifestar uma taxa de desenvolvimento mais lenta, o que não interfere no fato de poder ter um crescimento expansivo. As neoplasias benignas possuem limites bem delimitados, e podem se comportar de forma capsular, havendo ausência de características metastáticas e presença de necrose por pressão. Enquanto as neoplasias classificadas como maligna possuem desenvolvimento acelerado. Neste caso, as células cancerígenas podem se misturar com as células normais, o que torna esse tipo neoplásico pouco delimitado e com crescimento invasivo. Os tumores malignos são conhecidos pelo desenvolvimento de metástase, e em alguns casos quadros de ulceração de tecidos ([Dobson, 2011](#)).

Tumores benignos podem ser classificados como adenoma simples, fibroadenoma, adenoma complexo, tumor misto benigno, adenoma basolóide ou papiloma ductal. Os quadros clínicos com maior representação são casos de tumores mistos benignos, fibroadenomas e adenomas complexos ([Rutteman & Kirpensteinjn, 2003](#); [Zuccari et al., 2001](#)). O tumor misto benigno representa a neoplasia benigna mais comum em cadelas, sendo definido por apresentar multiplicação benigna de células epiteliais, luminal ou mioepitelial, e células mesenquimais. A porção mesenquimal pode se diferenciar em um ou mais tecidos: cartilagem, osso e ou tecido adiposo ([Cassali et al., 2014](#)). O adenoma complexo (adenomioepitelioma) apresenta característica proliferativa epitelial e mioepitelial ([Cassali et al., 2014](#); [Goldschmidt & Pena, 2011](#)). A presença de cápsula, reduzida ação mitótica e ausência de quadros de necrose são aspectos importantes para o diagnóstico e são características de uma neoplasia benigna ([Goldschmidt & Pena, 2011](#)).

Os tumores de mama malignos são classificados em distintos tipos tumorais, como o carcinoma, que é o mais diagnosticado em cães durante a rotina clínica ([Kristiansen et al., 2016](#)), e os sarcomas ([Macphail & Fossum, 2014](#)). Os carcinomas são agrupados em carcinoma não infiltrativo ou *in situ*, carcinoma sólido, carcinoma simples, carcinoma complexo, carcinoma anaplásico, carcinoma túbulo papilífero simples, carcinoma mucoso, carcinoma de células escamosas, carcinomas lipídicos dentre outros ([Rutteman & Kirpensteinjn, 2003](#); [Zuccari et al., 2001](#)). Ao passo que o grupo dos sarcomas ([Macphail & Fossum, 2014](#)) são principalmente representados pelo fibrossarcoma, osteossarcoma ([Rutteman & Kirpensteinjn, 2003](#); [Zuccari et al., 2001](#)) e carcinossarcomas ([Macphail & Fossum, 2014](#)).

O carcinoma *in situ* compreende o tumor bastante delimitado ([Goldschmidt et al., 2011](#)), que apresenta dois subtipos classificados de acordo com a região mamária acometida. São eles, o carcinoma ductal *in situ*, quando células epiteliais de caráter maligno invadem a região do ducto extralobular; e o carcinoma lobular *in situ*, quando afetam a região final dos lóbulos mamários. O subtipo mais comum é o carcinoma ductal *in situ* ([Cassali et al., 2014](#)). Essa neoplasia apresenta uma diversidade de células, desde redondas, poligonais a cuboides, com núcleo centrado e reduzido citoplasma eosinófilo. É observado áreas de mitose, além de limitada anisocitose e anisocariose ([Goldschmidt et al., 2011](#)).

O carcinoma sólido se comporta de modo mais invasivo, além de ter maior predisposição de metástase precoce ([Rutteman & Kirpensteinjn, 2003](#)). É caracterizado por uma multiplicação de células epiteliais ordenadas de forma sólida, com aspecto de folha, cordões ou aglomerados ([Cassali et al., 2014](#)). O carcinoma sólido apresenta células poligonais a ovais, com reduzida quantidade de citoplasma

e presença de anisocitose e anisocariose moderada a grave ([Goldschmidt et al., 2011](#)). Sendo comum encontrar regiões de necrose e elevado índice de mitose ([Cassali et al., 2014](#)).

Os quadros de carcinoma anaplásico são considerados os mais malignos dos carcinomas que acometem a glândula mamária ([Goldschmidt et al., 2011](#)), o que torna o prognóstico, neste caso, ruim, uma vez que casos de metástase são precoces e quando as cadelas são acometidas manifestam recorrência tumoral. É considerado um aspecto relevante desse tumor o intenso processo inflamatório que pode ser observado, além de elevado padrão mitótico com multiplicação epitelial atípica e difusa capacidade infiltrativa ([Cassali et al., 2014](#)).

Dentre os casos de sarcoma na glândula mamária de cadelas, os que ocorrem mais constantemente são os fibrossarcomas e osteossarcomas. O fibrossarcoma é uma neoplasia maligna que afeta as células de fibroblastos ([Cassali et al., 2014](#)). O osteossarcoma é um tumor maligno mesenquimal que apresenta células variadas, com aspecto fusiforme, estrelada a ovoide, estando ligado a ilhas osteoides neoplásicas e a produção de tecido ósseo ([Goldschmidt et al., 2011](#)) ([Tabela 1](#)).

Tabela 1. Classificação dos tipos tumorais que mais acometem tecido mamário em cadelas. Adaptado de [Cassali et al. \(2014\)](#)

Tumores benignos

Adenoma
Adenoma complexo ou adenomioepitelioma
Adenoma basaloide
Fibroadenoma
Tumor misto benigno
Papiloma ductal

Tumores malignos

Carcinomas

Carcinoma in situ (ductal e lobular)
Carcinoma em tumor misto
Carcinoma papilar
Carcinoma tubular
Carcinoma sólido

Tipos especiais de carcinomas

Carcinoma micropapilar
Carcinoma lobular invasivo
Carcinoma lobular pleomórfico
Carcinoma secretório
Carcinoma mucinoso
Carcinoma rico em lipídio
Carcinoma de células escamosas
Carcinoma de células fusiformes
Carcinoma anaplásico
Neoplasia mamária com diferenciação sebácea

Neoplasias mioepiteliais

Adenomioepitelioma maligno

Sarcomas

Fibrossarcoma
Osteossarcoma
Carcinossarcoma
Sarcoma em tumor misto

Outros sarcomas

Condrossarcoma
Lipossarcoma
Hemangiossarcoma

Vias de metástase em pacientes oncológicos

A metástase consiste em processo onde as células neoplásicas do tumor inicial se deslocam e atingem a corrente sanguínea e linfática ([Dobson & Lascelles, 2011](#); [Jericó et al., 2015](#)). Ao chegar à circulação, as células conseguem fugir da ação do sistema imunológico, do estresse e do processo de morte programada, se deslocando até algum órgão. O órgão em questão se torna o sítio secundário do tumor, onde as células neoplásicas podem permanecer se proliferando no vaso ou se deslocarem para os tecidos.

Junto com a proliferação tumoral ocorre o processo de angiogênese, e formação do foco metastático ([Dobson & Lascelles, 2011](#); [Khanna & Hunter, 2005](#)).

As metástases podem acometer outras áreas do próprio órgão ou chegar a órgãos distintos ([Khanna & Hunter, 2005](#)). Os linfonodos regionais são um dos primeiros sítios ameaçados pela invasão de células neoplásicas, porém, estruturas distantes também podem ser acometidas posteriormente ([Klopfleisch et al., 2010](#); [Szczybal & Lopuszynski, 2011](#)). Os locais com maior possibilidade de metástase são órgãos como pulmões, fígado, baço, adrenal, coração, rim e encéfalo ([Macphail & Fossum, 2014](#); [Oliveira Filho et al., 2010](#)).

Métodos de diagnósticos e estadiamento clínico

Estadiamento sistema TNM

O estadiamento é fundamental antes de se instituir o tratamento, por meio dele, é estabelecido qual a melhor conduta terapêutica e o prognóstico do paciente ([Rutteman & Kirpensteinjn, 2003](#)). O método TNM, criado pela organização mundial da saúde, avalia a região anatômica acometida e a capacidade metastática da neoplasia ([Dobson & Lascelles, 2011](#); [Owen, 1980](#)), onde, T – representa avaliação do tumor primário, N – envolvimento do linfonodo regional e M – identificação de metástase distante ([Cassali et al., 2020](#)) ([Tabela 2](#)).

Tabela 2. Método de classificação baseado no sistema TNM segundo a OMS. (Tabela modificada). **Fonte:** [Cassali et al. \(2020\)](#)

T - Tumor primário

T1 – < 3 cm de diâmetro máximo

T2 – 3- 5 cm de diâmetro máximo

T3 – > 5 cm de diâmetro máximo

T4 – Carcinoma inflamatório

N - Linfonodos regionais

N0 – Sem metástase (histologia ou citologia)

N1 – Metástase presente (histologia ou citologia)

M - Metástase distante

M0 – Nenhuma metástase distante detectada

M1 – Metástase à distância detectada

A avaliação do tumor primário (T) traz informações relevantes para o caso, pois, tumores menores de 3 cm de diâmetro, em geral, possuem prognóstico promissor em relação a nódulos maiores ([Cassali et al., 2014](#)). O aspecto visual do tumor, a capacidade do nódulo primário impregnar e invadir o parênquima saudável pode sugerir lesão maligna, interferindo no protocolo terapêutico e aumentando as chances de recidiva. Desta forma, durante o exame físico, é necessário avaliar o formato da lesão, consistência, aderência aos tecidos adjacentes e presença de ulceração ([Dobson & Lascelles, 2011](#); [Rutteman & Kirpensteinjn, 2003](#)).

No exame físico do paciente oncológico é essencial a avaliação dos gânglios que drenam a glândula mamária ([Cassali et al., 2020](#)). A avaliação do envolvimento do linfonodo regional (N) deve incluir, análise do formato, superfície, consistência e aderência a tecidos adjacentes. A análise do linfonodo reativo pode ser feita, inicialmente, por exame citológico ([Dobson, 2011](#)). A presença de células cancerígenas no conteúdo coletado auxilia no estabelecimento da fase de evolução da doença ([Macphail & Fossum, 2014](#)). A ultrassonografia permite a inspeção e mensuração de linfonodos intracavitários, e ainda possibilita o direcionamento visual para punção citológica guiada ([Dobson, 2011](#)).

É necessário para realizar estadiamento correto do paciente a identificação de metástase à distância (M). Em animais acometidos por lesões malignas a disseminação de células neoplásicas para órgãos afastados pode ocorrer com maior frequência ([Dobson, 2011](#)). Segundo estudo realizado por [Oliveira Filho et al. \(2010\)](#), o pulmão (85,9%) é o principal sítio de metástase em casos de neoplasia mamária, seguido do fígado (23,4%), coração (21,9%), rim (20,3%) e adrenal (15,63 %).

Exame citopatológico

O exame de citologia, permite realizar a análise preliminar ao exame histopatológico, entretanto, não deve ser utilizado para realização de diagnóstico preciso do tipo histológico presente no tumor. A técnica

em questão pode ser utilizada antes do procedimento cirúrgico, como forma de distinguir outros tipos tumorais, processos de inflamação e casos de hiperplasia. Esta técnica permite descartar possíveis tumores de origem cutânea, que possam ter se desenvolvido próximo a glândula mamária do animal ([Cassali et al., 2020](#)).

Diagnóstico por imagem

Os exames de imagem que auxiliam na identificação de casos de metástase em órgãos adjacentes é a radiografia e ultrassonografia, usadas na rotina, e a tomografia e ressonância com menor utilização. O exame radiográfico de tórax faz parte do protocolo de triagem na análise de metástase ([Dobson, 2011](#)), devendo ser realizadas três projeções radiográficas, ([Cassali et al., 2020](#)) laterolateral direita e esquerda e a ventrodorsal. No entanto, micrometástases pulmonares, ou seja, nódulos com dimensões de 0,2 a 2 mm ([Szczubial & Lopuszynski, 2011](#)) não são visualizadas por meio de radiografia torácica. Desta forma, caso não seja identificado focos metastáticos na radiografia torácica, não é possível descartar a presença de metástase e exames de tomografia de tórax podem ser indicados ([Dobson, 2011](#)).

A ultrassonografia é o exame necessário para pesquisa de metástase em órgãos abdominais ([Cassali et al., 2020](#)). A técnica fornece informações quanto a organização e localização da lesão de tecidos moles, permitindo avaliar a ecotextura do processo tumoral e a sua invasibilidade, auxiliando no planejamento do procedimento cirúrgico. A ultrassonografia ainda permite sugerir se as lesões estão no interior do órgão, ou apenas em contato ou aderidas a parede ([Canola et al., 2016](#)).

A tomografia computadorizada permite identificar nódulos metastáticos com menos de 6 mm, sendo considerada padrão ouro para pesquisa de metástase em cavidade torácica e abdominal ([Cassali et al., 2014](#)). Outra técnica que pode ser usada para avaliação tumoral é a ressonância magnética, que possibilita visualizar melhor alguns casos de metástase e de tumores invasivos, especialmente quando se suspeita de metástase em SNC ([Macphail & Fossum, 2014](#)).

Avaliação do linfonodo sentinela

O sistema linfático possui ligação com a cadeia mamária ([Macphail & Fossum, 2014](#)). Em casos de câncer de mama, é possível que as células neoplásicas migrem pela circulação e cheguem aos gânglios regionais ([Dobson, 2011](#); [Khanna & Hunter, 2005](#)). O primeiro gânglio linfático a receber e drenar células tumorais de um nódulo é reconhecido como linfonodo sentinela. O método utilizado para identificação deste linfonodo depende da conduta adotada pelo profissional. Geralmente, os nódulos só passam por citologia ou biópsia se houver alteração do tamanho do gânglio durante o exame físico, o que torna o estadiamento incerto ([Tuohy et al., 2009](#)).

Para estabelecer o correto estadiamento tumoral, o ideal é seccionar o gânglio regional para análise histopatológica, e, assim, determinar se há células cancerígenas ([Cassali et al., 2020](#); [Tuohy et al., 2009](#)). Na rotina cirúrgica, quando a mama inguinal possui tumoração, o gânglio inguinal dessa cadeia é removido junto, entretanto, o mesmo não ocorre com os gânglios axilares, em função da dificuldade de serem localizados ([Bianchi et al., 2018](#); [Cassali et al., 2020](#)). A análise do linfonodo sentinela ([Figura 1](#)) é o método que permite avaliar a situação do linfonodo em animais com neoplasia mamária, auxiliando no prognóstico após a execução da mastectomia ([Pinheiro et al., 2003](#)).

A técnica de avaliação do linfonodo sentinela compreende na aplicação intradérmica de substâncias corantes, que facilitam a visualização do gânglio linfático durante o transoperatório ([Tuohy et al., 2009](#)). A aplicação do corante azul de metileno na região intradérmica, peritumoral e periareolar demonstrou ser eficaz na demarcação do gânglio ([El Khatib et al., 2011](#); [Maués et al., 2016](#)). Também é relatado o uso de corante hemossiderina para marcação linfática ([Pinheiro et al., 2009](#)). O corante azul patente e o azul de metileno estão entre os mais empregados na rotina de identificação do linfonodo sentinela em câncer de mama ([Tuohy et al., 2009](#); [Urban et al., 2001](#)).

A aplicação do azul patente é realizada para demarcação das vias linfáticas ([Bianchi et al., 2018](#)). A introdução do corante é relatada em ponto único ao redor da mama ([Pinheiro et al., 2003](#)) ou ainda em 4 pontos ([Cassali et al., 2018](#)). Foi observado que há variação no tempo para início da visualização da demarcação linfática, havendo casos de ocorrência em 15 minutos ([Pinheiro et al., 2003](#)) e cinco minutos ([Beserra et al., 2016](#)). Após localização do nodo linfático é efetuada a exérese do gânglio axilar e, por fim, o procedimento de mastectomia ([Figura 2](#)). A Cadeia mamária e o gânglio linfático seccionado

devem ser acondicionados em formalina a 10% e encaminhado para avaliação histopatológica ([Bianchi et al., 2018](#)).

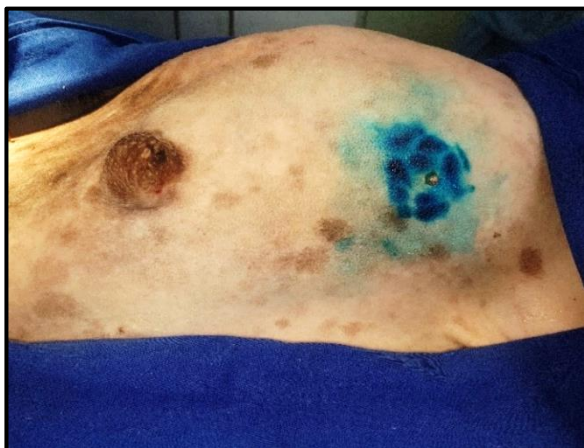


Figura 1. Fotografia mostrando região onde foi aplicado corante azul patente (2,5 %) em cadelas com neoplasia mamária, antes do procedimento de mastectomia. O corante foi injetado por via intradérmica na glândula mamária torácica. **Fonte:** Fotografia cedida pela professora de cirurgia, Leticia Leal de Oliveira, da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES).



Figura 2. Fotografia mostrando o aspecto intraoperatório de exérese de linfonodo torácico direito em cadelas com neoplasia mamária, antes do procedimento de mastectomia. A seta laranja- retirada do linfonodo axilar corado com azul patente- 2,5%. O corante foi injetado por via intradérmica na glândula mamária torácica (Modificado). **Fonte:** [Bianchi et al. \(2018\)](#).

Quando aplicado o corante nos pacientes, a pele pode permanecer azul pelo período de 24 a 48 horas, além de micção tingida de azul por aproximadamente 2 dias. Os efeitos não foram relatados como prolongados, ou teratogênicos ([Urban et al., 2001](#)), sendo casos de complicações pouco ocorrentes. Em humanos, foi relatado que 0,1 a 1,1 % dos pacientes, podem apresentar reações adversas como hipersensibilidade ([Cassali et al., 2020](#); [Shinzato et al., 2006](#)). Ao passo que outro estudo, reforçou ser baixa (em torno de 1/1000) a ocorrência de processos de idiossincrasias ([Urban et al., 2001](#)). O azul patente V possui apresentação de 2,5 %, podendo ser aplicado por meio intradérmico ([Beserra et al., 2016](#)) na região intratumoral, peritumoral ([Tuohy et al., 2009](#)) e subpapilar ([Pinheiro et al., 2003](#)). A posologia descrita é de 2 mg/ kg, não devendo ultrapassar 1 mL por animal ([Cassali et al., 2018](#)).

Histopatológico

A análise histopatológica é recomendada em todos os casos de neoplasia. Após procedimento de mastectomia devem ser coletados amostras não só do tumor inicial, mas de todas as glândulas mamárias, assim como dos linfonodos regionais. É importante incluir na amostra áreas de transição do tumor com tecido saudável adjacente. Em casos de tumores com dimensão de 3 a 5 cm são recomendados a coleta de três fragmentos da massa tumoral, enquanto que em tumores maiores de 5 cm, são necessários 5 fragmentos. Independentemente do tamanho do tumor os fragmentos devem medir no máximo 1,5 x 1,5 x 0,5 cm. É recomendado que todo o tecido mamário excisado mesmo com ausência de tumores macroscópicos seja incluída na avaliação microscópica. É obrigatório que as margens cirúrgicas sejam avaliadas, devendo ser identificadas com coloração específica, sua análise é importante para o prognóstico, planejamento e decisão de terapias adjuvantes ([Cassali et al., 2020](#)).

Tratamento

O tratamento de eleição para neoplasia mamária em cadelas é a intervenção cirúrgica ([Cassali et al., 2014](#); [Cassali et al., 2020](#); [Kristiansen et al., 2016](#)), com exceção dos quadros de carcinoma inflamatório ([Cassali et al., 2014](#); [Cassali et al., 2020](#); [De Sá & Repetti, 2011](#)). A excisão cirúrgica é considerada a base da abordagem terapêutica em cadelas diagnosticadas com tumores de mama ([Sorensen, 2003](#)), além de ser apontada como a técnica de maior efetividade na contenção local da neoplasia ([Cassali et al., 2014](#)). A ressecção tumoral possibilita a realização do exame histopatológico ([Macphail & Fossum,](#)

2014), permite maior possibilidade de cura ([Cassali et al., 2014](#)), além de modificar a evolução desta enfermidade e garantir melhor qualidade de vida para o paciente ([Macphail & Fossum, 2014](#)).

Em animais que apresentam mais de um nódulo em regiões diferentes da mama, após a ressecção tumoral, é importante que o exame histopatológico seja realizado em todos os nódulos ([Cassali et al., 2020](#)), visto que o paciente pode apresentar mais de um tipo neoplásico ao longo da cadeia mamária ([Macphail & Fossum, 2014](#); [Oliveira Filho et al., 2010](#)).

Em cadelas no estágio inicial da doença e que apresentam nódulos com tamanho reduzido, são grandes as chances de o procedimento cirúrgico ser curativo ([Cassali, et al., 2014](#); [Cassali et al., 2020](#)). O mesmo não se aplica a cães com carcinoma inflamatório ([Cassali et al., 2020](#)), uma vez que, este neoplasma é excessivamente agressivo e a intervenção cirúrgica não controla sua multiplicação ([De Sá & Repetti, 2011](#); [Macphail & Fossum, 2014](#)). Por se tratar de um tumor com disseminação acelerada, ao realizar o procedimento cirúrgico, os casos de recorrências podem surgir em poucos dias ou meses ([De Sá & Repetti, 2011](#)).

Existem vários critérios que devem ser considerados ao se escolher o método cirúrgico para retirada da neoplasia. A dimensão do tumor ([Macphail & Fossum, 2014](#); [Saba & Laurence, 2013](#)) e a infiltração dos tecidos vizinhos; a quantidade de nódulo ([Saba & Laurence, 2013](#)), o local acometido; a situação clínica do paciente; bem como a predileção do cirurgião deve ser respeitada. É importante ponderar que o método cirúrgico empregado não interfere na sobrevida ([Macphail & Fossum, 2014](#)), uma vez que a massa seja retirada com margem segura ([Sorenmø, 2003](#)) e não seja feito a remoção incompleta do tecido lesado ([Macphail & Fossum, 2014](#)).

Existem algumas técnicas para exérese de tumor de mama. A lumpectomia é um método que pode ser empregado para retirada de tumores menores com até 0,5 cm, sólidos, não aderidos ([Cassali et al., 2014](#)), encapsulados, com ausência de invasividade e localizado na região periférica da mama ([Macphail & Fossum, 2014](#)). Na técnica em questão, além de remover o nódulo, é preciso obter uma margem segura, realizando a exérese de um a dois centímetros de tecido saudável ao redor da glândula mamária ([Cassali et al., 2020](#); [Saba & Laurence, 2013](#)).

Na mastectomia regional são removidos a mama acometida pelo tumor, a mama adjacente e o seu respectivo linfonodo regional. A técnica é indicada apenas em casos de lesões únicas, relacionadas com tumores de agressividade reduzida, com dimensão máxima de três centímetros, que não apresentam aderência em tecidos vizinhos, com crescimento lento, sem presença de ulceração ou sinais de inflamação. Quando a lesão é em glândula torácica cranial (M1): deve ser seccionada M1 e a torácica caudal (M2), e o linfonodo axilar; quando o nódulo é em M2: M1, M2 e a abdominal cranial (M3) devem ser seccionadas, além do linfonodo axilar; quando o nódulo é na abdominal caudal (M4): M3, M4 e mama inguinal (M5), e o linfonodo inguinal, devem ser seccionados; casos de nódulo em M5: M4, M5 e o linfonodo inguinal devem ser retirados. Este procedimento, no entanto, não é indicado em caso de tumor na M3, pois esta glândula mamária apresenta comunicação linfática com ambos os linfonodos, axilar e inguinal ([Cassali et al., 2020](#)).

O emprego da mastectomia unilateral total compreende uma abordagem radical, este procedimento é realizado quando existem múltiplos tumores na cadeia mamária. A técnica em questão realiza a exérese e retirada de todas as glândulas, como um bloco único do sistema mamário, além de remover os linfonodos superficiais, axilares e inguinais ([Cassali et al., 2020](#)). É importante respeitar uma margem de pelo menos um a dois centímetros entorno dos tumores que serão removidos ([Cassali et al., 2020](#); [Saba & Laurence, 2013](#)). Quando ambas as cadeias mamárias são comprometidas por vários tumores é possível a realização da técnica de mastectomia bilateral ([Cassali et al., 2020](#); [Macphail & Fossum, 2014](#)). No entanto, é descrito que cães toleram melhor quando é realizada mastectomia unilateral total ([Cassali et al., 2020](#); [Saba & Laurence, 2013](#)) e após intervalo de três a seis semanas, novo procedimento de mastectomia unilateral total da outra cadeia afetada associada a retirada dos linfonodos referentes ([Cassali et al., 2020](#)).

Medidas empregadas no pós-operatório

Ao fim do procedimento cirúrgico de mastectomia é necessária a realização de manejo da ferida, visto que, o animal pode evoluir com complicações pós-operatórias, incluindo dor; isquemia;

inflamação; formação de seroma ([Figura 3](#)); infecção; hemorragia; necrose; deiscência; edema e recidiva tumoral ([Macphail & Fossum, 2014](#)). É importante realizar protocolos analgésicos e anti-inflamatórios nestes quadros, para controle da dor e inflamação, fazendo uso de medicações como os anti-inflamatórios não esteroidais e opioides, além de antibioticoterapia profilática e terapêutica ([Fuchs et al., 2019](#); [Macphail & Fossum, 2014](#)).



Figura 2. Drenagem de líquido inflamatório na região da cicatriz cirúrgica de mastectomia em cadela. **Fonte:** Leticia Leal de Oliveira, da Universidade Federal do Espírito Santo.

Faz parte da abordagem pós-operatória o emprego de bandagens na região onde foi realizada a cirurgia ([Funchs et al., 2019](#); [Macphail & Fossum, 2014](#)). A bandagem deve comprimir de forma eficiente a região, a fim de reduzir a presença de espaço morto no local e auxiliar na absorção de possíveis fluídos na região. É importante que o material utilizado na bandagem seja substituído todos os dias, ou com menor frequência caso necessite. É necessário observar durante as trocas de curativo se há presença de alguma complicação. Se for necessária a utilização de drenos, os mesmos devem ser removidos assim que houver redução dos fluídos, por volta de três a cinco dias, quando há a menor intensidade da fase inflamatória. As bandagens podem ser retiradas depois de cinco ou sete dias, enquanto a remoção da sutura deve ser em sete a dez dias depois do procedimento operatório ([Macphail & Fossum, 2014](#)).

Terapias adjuvantes

Quimioterapia

O procedimento de quimioterapia é uma modalidade aplicada como recurso terapêutico em afecções sistêmicas ou metastáticas ([Cirillo, 2008](#)). A quimioterapia convencional compreende a aplicação por via sistêmica de drogas citotóxicas, que atuam diretamente suspendendo ou excluindo a multiplicação de células malignas ([Daleck et al., 2016](#)). O protocolo quimioterápico deve ser utilizado como tratamento adjuvante, em associação a exérese cirúrgica do tumor de mama. A combinação destas modalidades tem como intuito melhorar o prognóstico do paciente ([Cirillo, 2008](#)).

Após a realização do procedimento cirúrgico, pode ser necessário associar a quimioterapia adjuvante ([Daleck et al., 2016](#)). Os fármacos utilizados atuam causando a lise de células tumorais que porventura possam ainda estar presentes mesmo após a cirurgia, evitando, desta maneira, a recorrência tumoral local. Além disso, são capazes de reduzir o risco de surgimento de metástases ([Daleck et al., 2016](#)). Apesar do benefício da utilização do quimioterápico para destruição das células tumorais ([Cirillo, 2008](#)), o mesmo também atua sobre as demais células com elevada atividade mitótica, incluindo as células saudáveis do paciente. Os fármacos antineoplásicos apresentam alguns efeitos colaterais indesejados ([Cassali et al., 2014](#)), como, toxicidade aguda, onde durante a administração do fármaco, ou 24 a 48 horas após, o animal pode apresentar, hipersensibilidade, náusea e vômito. Ao passo que, na toxicidade tardia, 2 a 14 dias após a medicação [Cirillo, 2008](#), pode ocorrer supressão da atividade medular e disfunções do

trato gastrointestinal ([Cassali et al., 2014](#)). E na toxicidade crônica, em semanas, meses ou anos, o animal pode apresentar disfunção hepática, alterações cardiovasculares e do sistema urinário ([Daleck et al., 2016](#)).

O tratamento clínico quimioterápico em cadelas acometidas com tumores de mama se faz necessário como terapia adjuvante, para isto existem diferentes protocolos elucidados ([Cirillo, 2008](#)). Faz parte dos princípios ativos disponíveis e mais utilizados, os fármacos a base de platina, como a carboplatina, cisplatina, e também a doxorrubicina e gencitabina. Estes podem ser utilizados como único agente no tratamento ou em associação a ciclofosfamida e inibidores de COX- 2 ([Cassali et al., 2020](#)). A literatura relata também a utilização da doxorrubicina combinada à ciclofosfamida, da gencitabina com a carboplatina ([Fonseca & Daleck, 2000](#); [Gonçalves et al., 2020](#); [Neves, 2018](#)) e do 5 – fluorouracil associado à ciclofosfamida ([Cassali et al., 2014](#)).

Várias são as drogas disponíveis para os protocolos quimioterápicos, e apesar de seus benefícios, também podem provocar efeitos colaterais. A doxorrubicina e ciclofosfamida, podem provocar toxicidade digestiva e causar alterações na medula óssea. É importante ter cuidado com a doxorrubicina e a vincristina, uma vez que, podem provocar lesões teciduais em contato com o espaço extracelular, ou seja, quando não aplicadas por via intravenosa. Outro efeito importante é a cardiotoxicidade que a doxorrubicina pode provocar, se manifestando em cães na forma de cardiomiopatia dilatada. O efeito cardiotóxico é dose dependente e pode ser influenciado pela presença de doenças primárias no coração. A cisplatina é uma droga que pode ter efeito nefrotóxico e ototóxico, enquanto que, a ciclofosfamida é um dos principais quimioterápicos que podem desencadear cistite hemorrágica estéril ([Xavier et al., 2017](#)).

Quimioterapia metronômica

A terapia quimioterápica metronômica consiste no emprego de drogas antineoplásicas tradicionais que são usadas nos protocolos quimioterápicos convencionais, porém de forma contínua, em intervalos reduzidos, administradas por via oral em doses mais baixas que a realizada nos protocolos convencionais ([Barros & Repetti, 2015](#); [Daleck et al., 2016](#)). Esta técnica permite níveis baixos e continuados de drogas antineoplásicas na corrente sanguínea, permanecendo o efeito citotóxico, antiangiogênico e imunomodulador ([Hanahan et al., 2000](#)), além de o risco de toxicidade e efeitos colaterais serem minimizados ([Barros & Repetti, 2015](#)). A ciclofosfamida é utilizado em protocolos convencionais para tratamento de neoplasia mamária ([Cassali et al., 2020](#)) e é um dos princípios ativos mais estudados na quimioterapia metronômica ([Biller et al., 2016](#); [Daleck et al., 2016](#)).

Os tumores possuem desenvolvimento progressivo e capacidade de metastizar e estimular a angiogênese da região acometida. Quando se emprega a quimioterapia metronômica, é observado a eficácia da inibição da angiogênese no local do tumor ([Barros & Repetti, 2015](#)).

Este protocolo é indicado em situações em que o organismo do paciente está gravemente debilitado, decorrente de processos neoplásicos com evolução avançada ou que tenha associação de comorbidades. Nestes casos, o intuito do tratamento é controlar o avanço da neoplasia, e ter menos efeitos colaterais possíveis neste paciente. Outro emprego deste método terapêutico tem sido realizado em animais com neoplasias recidivantes, casos que não tenha possibilidade de ressecção, ou que já tenha invasão metastática ([Barros & Repetti, 2015](#); [Daleck et al., 2016](#)).

Nos casos em que foi utilizada em cadelas com tumores de mama, revelou-se um efeito pró-apoptótico nos animais tratados com quimioterapia metronômica, indicando resultado satisfatório da terapêutica ([Barros & Repetti, 2015a](#); [Pasquier et al., 2010](#)). O uso da quimioterapia metronômica em cadela com neoplasia mamária, também mostrou resultado eficaz no controle do desenvolvimento de metástase pulmonar ([Barros & Repetti, 2015b](#); [Pasquier et al., 2010](#)).

Radioterapia

A radioterapia é uma opção usada na medicina humana como tratamento em alguns casos de câncer de mama. No entanto, em cães, não demonstrou benefícios quando utilizada isoladamente quando comparada a ressecção cirúrgica ([Rutteman & Kirpensteinjn, 2003](#)). Esta técnica é indicada na medicina veterinária como terapêutica paliativa, visto que, possibilita o controle local de neoplasias irresssecáveis.

Sendo indicada também em quadros de neoplasias mamária do tipo sarcoma, que não foram ressecados completamente, havendo resquícios de células tumorais ([Barros & Repetti, 2015](#); [Daleck et al., 2016](#)).

Prognóstico

O prognóstico para animais com neoplasia na mama depende de diversos fatores. Em cadelas, a dimensão do tumor, presença de células neoplásicas nas vias linfoides, o grau de invasão do nódulo, o tipo histológico, e a característica da neoplasia, são alguns dos aspectos que podem influenciar na prognose final. Cadelas com tumores de diâmetro maior que 5 cm apresentam pior prognóstico, com tempo de sobrevida reduzido em comparação a tumores de 3 a 5 cm ([Cassali et al., 2020](#)).

Cadelas que possuem nódulos malignos com dimensão maior que 3 cm, apresentam 80%, em média, de chance de recorrência por volta de 2 anos, com prolongamento da vida por 14 meses. Ao passo que, tumores com menos de 3 cm, as chances de reincidência são de 35% em 2 anos e o animal pode sobreviver por 22 meses. Em carcinomas anaplásicos o tempo médio de sobrevivência é de 2,5 meses, enquanto no adenocarcinoma é de 21 meses. Os casos de sarcoma e carcinoma inflamatório a prognose das cadelas é desfavorável ([Macphail & Fossum, 2014](#)).

Considerações finais

Em relação as neoplasias mamárias é extremamente importante incluir na rotina de exame clínico a pesquisa de nódulo mamário, buscando diagnosticar de forma mais precoce essa afecção. Nos animais diagnosticados com a neoplasia é necessária a realização de estadiamento tumoral adequado, objetivando definir o prognóstico e melhor tratamento de acordo com o quadro do paciente. Em relação ao tratamento, o mais eficiente ainda é o cirúrgico com ressecção ampla que culmine em margens tumorais livres, além da avaliação exata do tipo tumoral por meio de exame histopatológico. Além disso, em caso de neoplasias malignas a associação de tratamentos adjuvantes como quimioterapia podem se fazer necessários e melhorar o prognóstico.

Referências bibliográficas

- Barros, V. T. M., & Repetti, C. S. F. (2015a). Metronomic chemotherapy in dogs: a review. *Revista Portuguesa de Ciência Veterinárias*, 110, 593–594.
- Barros, V. T. M., & Repetti, C. S. F. (2015b). Quimioterapia metronômica em cães: revisão de literatura Metronomic chemotherapy in dogs: a review. *Revista Portuguesa de Ciência Veterinárias*, 110, 593–594. <https://doi.org/>
- Beserra, H. E. O., Grandi, F., Dufloth, R. M., Pinheiro, L. G. P., Miot, H. A., Vexenat, S. C. O. R., & Rocha, N. S. (2016). Metastasis of mammary carcinoma in bitches: evaluation of the sentinel lymph node technique. *Advances in Breast Cancer Research*, 5(2), 58–65. <https://doi.org/10.4236/abcr.2016.52006>.
- Bianchi, S. P., Gomes, C., Pavarini, S. P., Mombach, V. S., Santos, F. R., Vieira, L. C., Oliveira, L. O., & Contesini, E. A. (2018). Linfonodo axilar como sentinela de neoplasia mamária em cadelas. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 38, 692–695. <https://doi.org/10.1590/1678-5150-pvb-548>.
- Biller, B., Berg, J., Garrett, L., Ruslander, D., Wearing, R., Abbott, B., Patel, M., Smith, D., & Bryan, C. (2016). 2016 AAHA oncology guidelines for dogs and cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 52(4), 181–204. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6570>.
- Burrai, G. P., Gabrieli, A., Moccia, V., Zappulli, V., Porcellato, I., Brachelente, C., Pirino, S., Polinas, M., & Antuofermo, E. (2020). A statistical analysis of risk factors and biological behavior in canine mammary tumors: A multicenter study. *Animals*, 10(9), 1687. <https://doi.org/10.3390/ani/10091687>.
- Canadas-Sousa, A., Santos, M., Leal, B., Medeiros, R., & Dias-Pereira, P. (2019). Estrogen receptors genotypes and canine mammary neoplasia. *BMC Veterinary Research*, 15(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12917-019.2062.y>.

- Canola, J. C., Medeiros, F. P., & Canola, P. A. (2016). Radiografia convencional, ultrassonografia, tomografia e ressonância magnética. In C R Daleck, A. B. De Narde, & S. Rodaski (Eds.), *Oncologia em cães e gatos* (pp. 133–135). Roca, Brasil.
- Cassali, G. D., Jark, P. C., Gamba, C., Damasceno, K. A., Lima, A. E., Nardi, A. B. de, Ferreira, E., Horta, R. S., Firmo, B. F., & Sueiro, F. A. R. (2020). Consensus regarding the diagnosis, prognosis and treatment of canine and feline mammary tumors-2019. *Brazilian Journal Veterinary Pathology*, 13(3), 555–574. <https://doi.org/10.24070/bjvp.1983-0246.v13i3p555-574>.
- Cassali, G. D., Campos, C.B., Bertagnolli, A. C., Estrela-Lima, A., Lavallo, G. E., Damasceno, K. A., Di Nardi, A. B., Cogliati, B., da Costa, F. V. A., Sobral, R., Di Santis, G. W. Fernandes, C. G., Ferreira, E., Salgado, B. S., Vieira-Filho, C.H.C., Silva, D. N., Martins-Filho, E. F., Teixeira, S. V., Nunes, F. C. & Nakagaki, K. Y. R. (2018). Consenso para o diagnóstico, prognóstico e tratamento de tumores mamários em felinos. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, 55, n. 2, p. 135084. Doi: <https://doi.org/10.11606/issn.1678-4456.bjvras.2018.135084>.
- Cassali, G. D., Lavallo, G. E., Ferreira, E., Estrela-Lima, A., De Nardi, A. B., Ghever, C., Sobral, R. A., Amorim, R. L., Oliveira, L. O., & Sueiro, F. A. R. (2014). Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors-2013. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*, 7(2), 38–69.
- Cirillo, J. V. (2008). Tratamento quimioterápico das neoplasias mamárias em cadelas e gatas. Chemotherapeutic treatment of mammary neoplasms in female dogs and cats. *Revista Do Instituto de Ciências Da Saúde*, 26(3), 325–327.
- Costa Júnior, J. S., Goiozo, P. F. I., & Silva, E. O. (2016). Estudo epidemiológico de tumores de mama em cadela na região do oeste paulista. *Colloquium Agrariae*, 12(1), 27–31. <https://doi.org/10.5747/ca.2016.v12.n1.a130>.
- Daleck, Carlos Roberto, Fonseca, C. S., & Canola, J. C. (2016). *Oncologia em cães e gatos*. Roca.
- De Sá, S. S., & Repetti, C. S. F. (2011). Carcinoma inflamatório mamário canino–revisão de literatura. *Acta Veterinaria Brasilica*, 5(1), 8–14.
- Dobson, Jane M, & Lascelles, B. D. X. (2011). *BSAVA manual of canine and feline oncology* (Issue Ed. 3). British Small Animal Veterinary Association.
- El Khatib, E. M., Pires, P. F. T. A., Repetti, C. S. F., Franco, R. P., & Hataka, A. (2011). Methylene blue in sentinel lymph node identification in female dogs with mammary neoplasias. *Veterinaria e Zootecnia*, 18(2), 60–66.
- Fonseca, C. S., & Daleck, C. R. (2000). Neoplasias mamárias em cadelas: influência hormonal e efeitos da ovariectomia como terapia adjuvante. *Ciência Rural*, 30(4), 731–735. <https://doi.org/10.1590/s0103-84782000000400030>.
- Fossum, T W. (2014). *Cirurgia de pequenos animais* (4th ed., Vol. 1). Elsevier Brasil.
- Fuchs, K. S., Cardoso, H. M., Tochetto, R., Comassetto, F., Rosa, L., Freccia, C., Regalin, B. D. C., Pilati, C., & Oleskovicz, N. (2019). Eletrocardiografia em cadelas submetidas à mastectomia unilateral total. *Acta Scientiae Veterinariae*, 47, 1634. <https://doi.org/10.1590/S0103-84782000000400030>.
- Goldschmidt, M., & Pena, L. R. (2011). Classification and grading of canine mammary tumors. *Veterinary Pathology*, 48(1), 117–131. <https://doi.org/10.1177/0300985810393258>.
- Gonçalves, R. O., Chagas, J. D. R., Crespilho, A. M., Roier, E. C. R., Leite, S. M. G., & Moraes, R. F. F. (2020). Neoplasias mamárias em cadelas: um estudo estatístico para auxiliar no tratamento. *PUBVET*, 14(5), 1–7. <https://doi.org/10.31533/pubvet.v14n5a566.1-7>.
- Hanahan, D., Bergers, G., & Bergsland, E. (2000). Less is more, regularly: metronomic dosing of cytotoxic drugs can target tumor angiogenesis in mice. *The Journal of Clinical Investigation*, 105(8), 1045–1047. <https://doi.org/10.1172/JCI9872>.
- Jericó, M. M., Kogika, M. M., & Andrade Neto, J. P. (2015). *Tratado de medicina interna de cães e gatos*. Guanabara Koogan.
- Khanna, C., & Hunter, K. (2005). Modelagem de metástases in vivo. *Carcinogenesis*, 26(3), 513–523.

- Klopfleisch, R., Lenze, D., Hummel, M., & Gruber, A. D. (2010). Metastatic canine mammary carcinomas can be identified by a gene expression profile that partly overlaps with human breast cancer profiles. *BMC Cancer*, 10(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-618>.
- Kristiansen, V. M., Peña, L., Díez Córdova, L., Illera, J. C., Skjerve, E., Breen, A. M., Cofone, M. A., Langeland, M., Teige, J., & Goldschmidt, M. (2016). Effect of ovariectomy at the time of tumor removal in dogs with mammary carcinomas: a randomized controlled trial. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(1), 230–241. <https://doi.org/10.1111/jvim.13812>.
- Lim, H.-Y., Lm, K. S., Kim, N. H., Shin, J. L., Yhee, J. Y., & Sur, J. H. (2015). Efeitos da obesidade e moléculas relacionadas à obesidade em tumores de glândulas mamárias caninas. *Patologia Veterinária*, 52(6), 1045–1051.
- Macphail, C., & Fossum, T. W. (2014). Surgery of the reproductive and genital system. In Theresa W Fossum (Ed.), *Small animal surgery* (pp. 746–751). Elsevier.
- Matos, A. J. F., Baptista, C. S., Gärtner, M. F., & Rutteman, G. R. (2012). Prognostic studies of canine and feline mammary tumours: the need for standardized procedures. *The Veterinary Journal*, 193(1), 24–31. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2011.12.019>.
- Maués, T., Israel, C. B., Ferreira, M. L. G., & Ferreira, A. M. R. (2016). Uso do corante azul de metileno a 2% na localização do linfonodo axilar em cadelas (*Canis familiaris*–Linnaeus, 1758). *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, 53(1), 32–38. <https://doi.org/10.11606/issn.1678-4456.v53i1p32-38>.
- Montserrat, L. A., Cassiano-Camuzi, D., Boeloni, J. N., de Carvalho Nunes, L., & Trivilin, L. O. (2016). Zona organizadora de nucléolo e sua relação com a epidemiologia de cadelas com neoplasia mamária. *Archives of Veterinary Science*, 21(1). <https://doi.org/10.5380/avs.v21i1.44405>.
- Neves, J. M. S. R. (2018). *Neoplasias mamárias em cadelas: estudo descritivo de 29 casos clínicos*. Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias.
- Oliveira Filho, J. C., Kommers, G. D., Masuda, E. K., Marques, B., Figuera, R. A., Irigoyen, L. F., & Barros, C. S. L. (2010). Retrospective study of 1,647 mammary gland tumors in dogs. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 30(2), 177–185. <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2010000200014>.
- Owen, L. N. (1980). *TNM Classification of tumours in domestic animals*. World Health Organization.
- Pasquier, E., Kavallaris, M., & André, N. (2010). Metronomic chemotherapy: new rationale for new directions. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 7(8), 455–465.
- Pinheiro, L. G. P., Moraes, M. O., Soares, A. H., Lopes, A. J. T., Naguère, M. A. S. P., Gondim, F. Á. de L., Brandão, C. B., Nascimento, D. C. H., Soares, J. P. H., & Silva, J. M. M. (2003). Estudo experimental de linfonodo sentinela na mama da cadela com azul patente e Tecnécio Tc99m. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 18(6), 545–552. <https://doi.org/10.1590/s0102-86502003000600006>.
- Pinheiro, L. G. P., Oliveira Filho, R. S., Vasques, P. H. D., Filgueira, P. H. O., Aragão, D. H. P., Barbosa, P. M. E., Beserra, H. E. O., & Cavalcante, R. V. (2009). Hemosiderin: a new marker for sentinel lymph node identification. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 24(6), 432–436. <https://doi.org/10.1590/S0102-86502009000600002>.
- Ressel, L., Finotello, R., Innocenti, V. M., Vannozzi, I., & Poli, A. (2012). Preliminary report on the expression of leptin and leptin receptor (ObR) in normal, hyperplastic and neoplastic canine mammary tissues. *Research in Veterinary Science*, 93(1), 343–349. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2011.07.020>.
- Ribas, C. R., Dornbusch, P. T., Faria, M. R., Wouk, A. F. P. F., & Cirio, S. M. (2012). Alterações clínicas, epidemiológicas, citológicas, histológicas e estadiamento de cães com neoplasias mamárias. *Archives of Veterinary Science*, 17(1). <https://doi.org/10.5380/avs.v17i1.24107>.
- Rutteman, G. R., & Kirpensteinjn, J. (2003). Tumours of the mammary glands. In J. M. Dobson & B. D. X. Lascelles (Eds.), *Manual of canine and feline oncology* (pp. 234–242). Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.
- Saba, C. F., & Laurence, J. A. (2013). Tumors of the female reproductive system. In S. J. Withrow & E. G. Macewen (Eds.), *Small animal clinical oncology* (pp. 535–536). Elsevier Saunders.

- Salas, Y., Márquez, A., Diaz, D., & Romero, L. (2015). Epidemiological study of mammary tumors in female dogs diagnosed during the period 2002-2012: a growing animal health problem. *PloS One*, 10(5), e0127381. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127381>.
- Shinzato, J. Y., Marcaccini, A. C. P., Braga, A. de F. A., Ribeiro, A. R., Rubio, J. E. M., & Souza, J. P. D. (2006). Reação anafilática ao corante azul patente durante a biópsia do linfonodo sentinela em câncer de mama inicial: relato de caso. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 28, 728–732. <https://doi.org/10.1590/S0100-72032006001200007>.
- Silva, A. E., Serakides, R., & Dantas Cassali, G. (2004). Carcinogênese hormonal e neoplasias hormônio-dependentes. *Ciência Rural*, 34(2), 625–633.
- Sorenmo, K. (2003). Canine mammary gland tumors. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 33(3), 573–596.
- Sorenmo, K. U., Kristiansen, V. M., Cofone, M. A., Shofer, F. S., Breen, A., Langeland, M., Mongil, C. M., Grondahl, A. M., Teige, J., & Goldschmidt, M. H. (2009). Canine mammary gland tumours; a histological continuum from benign to malignant; clinical and histopathological evidence. *Veterinary and Comparative Oncology*, 7(3), 162–172.
- Sorenmo, K. U., Rasotto, R., Zappulli, V., & Goldschmidt, M. H. (2011). Development, anatomy, histology, lymphatic drainage, clinical features, and cell differentiation markers of canine mammary gland neoplasms. *Veterinary Pathology*, 48(1), 85–97. <https://doi.org/10.1177/0300985810389480>.
- Szczubiał, M., & Łopuszynski, W. (2011). Prognostic value of regional lymph node status in canine mammary carcinomas. *Veterinary and Comparative Oncology*, 9(4), 296–303. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2011.00268.x>.
- Tuohy, J. L., Milgram, J., Worley, D. R., & Dernell, W. S. (2009). A review of sentinel lymph node evaluation and the need for its incorporation into veterinary oncology. *Veterinary and Comparative Oncology*, 7(2), 81–91. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2009.00183.x>.
- Urban, C. de A., Lima, R. S., Schünemann Júnior, E., Hakim Neto, C. A., Yamada, A., & Bleggi-Torres, L. F. (2001). Linfonodo sentinela: um novo conceito no tratamento cirúrgico do câncer de mama. *Revista Do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, 28, 216–222. <https://doi.org/10.1590/S0100-69912001000300011>.
- Xavier, R. G. C., Lima, M. O., & JÃºnior, D. F. (2017). Mammary neoplasms in dogs: Literature review. *Scientific Electronic Archives*, 10(5), 133–149. <https://doi.org/10.36560/1052017289>.
- Zuccari, D., Santana, A. E., & Rocha, N. S. (2001). Fisiopatologia da neoplasia mamária em cadelas—revisão. *Clínica Veterinária*, 32(2), 50–54.

Histórico do artigo:**Recebido:** 1 de dezembro de 2022.**Aprovado:** 16 de dezembro de 2022.**Disponível online:** 26 de dezembro de 2022.**Licenciamento:** Este artigo é publicado na modalidade Acesso Aberto sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 (CC-BY 4.0), a qual permite uso irrestrito, distribuição, reprodução em qualquer meio, desde que o autor e a fonte sejam devidamente creditados.