



CENTRO UNIVERSITÁRIO LUTERANO DE PALMAS

Recredenciado pela Portaria Ministerial nº 1.162, de 13/10/16, D.O.U. nº 198, de 14/10/2016
AELBRA EDUCAÇÃO SUPERIOR - GRADUAÇÃO E PÓS-GRADUAÇÃO S.A.



Mariah Paganini Sellos Lopes Bernardes

REVISÃO DE LITERATURA E LEVANTAMENTO DE DADOS DA PREVALÊNCIA
DE METÁSTASES PULMONARES EM CADELAS PORTADORAS DE
NEOPLASIAS MAMÁRIAS ATENDIDAS NO HOSPITAL VETERINÁRIO DO
CENTRO UNIVERSITÁRIO LUTERANO DE PALMAS - CEULP ULBRA

Palmas – TO

2020

Mariah Paganini Sellos Lopes Bernardes

REVISÃO DE LITERATURA E LEVANTAMENTO DE DADOS DA PREVALÊNCIA
DE METÁSTASES PULMONARES EM CADELAS PORTADORAS DE
NEOPLASIAS MAMÁRIAS ATENDIDAS NO HOSPITAL VETERINÁRIO DO
CENTRO UNIVERSITÁRIO LUTERANO DE PALMAS - CEULP ULBRA

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) elaborado e apresentado como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Medicina Veterinária pelo Centro Universitário Luterano de Palmas (CEULP/ULBRA).

Orientadora: Profa. MSc. Mildre Loraine Pinto.

Palmas – TO

2020



CENTRO UNIVERSITÁRIO LUTERANO DE PALMAS

Recredenciado pela Portaria Ministerial nº 1.162, de 13/10/16, D.O.U. nº 198, de 14/10/2016
AELBRA EDUCAÇÃO SUPERIOR - GRADUAÇÃO E PÓS-GRADUAÇÃO S.A.

CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA ATA DE DEFESA DO TCC

Em 07/07/2020 acadêmico(a) **Mariah Paganini Sellos Lopes Bernardes**, matriculado(a) no curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário Luterano de Palmas, defendeu seu trabalho referente à disciplina de TCC, com o título Revisão de literatura e levantamento de dados da prevalência de metástases pulmonares em cadelas portadoras de neoplasias mamárias atendidas no Hospital Veterinário do Centro Universitário Luterano de Palmas – CEULP ULBRA, obtido aprovação com a nota 9.6 na defesa final. Esta nota está condicionada às correções solicitadas pela banca e a entrega da versão final da monografia, que deverá conter as alterações indicadas abaixo:

- () Corrigir os erros ortográficos e de expressão
- () Adequar o trabalho às normas da ABNT
- () Realizar alterações sugeridas pela banca contidas nos relatórios
- () Outros requisitos: _____

A aprovação está condicionada ao processo a seguir: após a aprovação das correções pelo(a) orientador(a), o(a) aluno(a) deverá enviar duas cópias digitais da monografia, sendo uma em formato pdf e outra em formato word, contendo sua respectiva ficha catalográfica, para o e-mail estagiotccvet@ceulp.edu.br até uma semana após a defesa. Caso o(a) aluno(a) não envie a versão final da monografia nos dois (2) formatos solicitados até a data acima definida, estará automaticamente reprovado(a) na disciplina.

Membros da Banca Examinadora

Professor(a) Orientador(a) e Presidente da Banca: **Mildre Loraine Pinto**

Avaliador(a): **Thuanny Lopes Nazaret**

Avaliador(a): **Cristiane Lopes Mazzinghy**

Acadêmico(a): **Mariah Paganini Sellos Lopes Bernardes**

Dedico este trabalho a Deus, aos meus pais e irmão, e ao meu amor.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por guiar meus passos, me sustentar e abençoar sempre, toda honra e glória seja dada a Ele.

Agradeço aos meus amados pais Veronica Breda Paganini Lopes e Mauricio Selos Lopes, pois nunca mediram esforços para me ver realizada.

Agradeço ao meu irmão pela companhia de todos os anos entre tapas e beijos, rs.

Agradeço ao meu grande amor Alexandre Bernardes pela paciência, cuidado e incentivo em todos os momentos da graduação.

Agradeço aos grandes amigos fora da faculdade que sempre me incentivam a ser melhor cada dia e aos que fiz durante a graduação, em especial ao meu bonde, Ana Clara Ruzza, Bárbara Tedesco, Mário Júnior e Ramon Lacerda, vocês foram calma em meio as tempestades.

Agradeço a Dra. Aline Gandra e Dra. Doranna Gandra pela oportunidade de estágio sempre com muita paciência, cuidado e ensinamentos que levarei por toda minha vida.

Agradeço a minha orientadora Prof. MSc. Mildre Loraine Pinto pelos ensinamentos, conselhos e paciência durante a minha graduação e orientação deste trabalho.

Agradeço a todos os professores do curso de medicina veterinária do CEULP-ULBRA em especial Thuanny, Juliana, Cristiane, Caio e Vivian, por todas as dúvidas esclarecidas e por serem meu espelho no que diz respeito a pequenos animais.

Agradeço à banca examinadora por gentilmente aceitarem o convite de avaliação deste trabalho.

A todos vocês a minha eterna gratidão!

E disse Deus: “Produza a terra seres vivos de acordo com as suas espécies: rebanhos domésticos, animais selvagens e os demais seres vivos da terra, cada um de acordo com a sua espécie” E Deus viu que era bom.

Gênesis 1:24-25.

RESUMO

BERNARDES, Mariah Paganini Sellos Lopes. Revisão de literatura e levantamento de dados da prevalência de metástases pulmonares em cadelas portadoras de neoplasias mamárias atendidas no Hospital Veterinário do Centro Universitário Luterano de Palmas - Ceulp Ulbra. 2020. 56f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Curso de Medicina Veterinária, Centro Universitário Luterano de Palmas, Palmas- TO, 2020.

Câncer de mama em cadelas é o segundo tumor mais frequente dentre os tumores que acometem pequenos animais. São divididos histologicamente entre benignos e malignos. Dentre todas as complicações que os tumores malignos podem causar, a principal delas são as metástases pulmonares. O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão de literatura e avaliar a prevalência de metástases pulmonares confirmadas em fêmeas que possuem tumor de mama, atendidas no setor de radiologia do Hospital Veterinário do Centro Universitário Luterano de Palmas – CEULP ULBRA e discutir a eficácia do uso da radiografia como método diagnóstico. A partir disso, foi instituído um estudo observacional a cerca das radiografias e fichas clínico/cirúrgica das pacientes com tumor de mama que passaram pela pesquisa de metástase através da radiografia e foi possível concluir que, o atendimento abrangeu 61 pacientes, dentre elas 75% não eram ovariohisterectomizadas e a prevalência de cadelas portadoras de metástases pulmonares no Hospital Veterinário foi de 4,91%.

Palavras-chave: Tumores. Glândula Mamária. Disseminação Metastática Pulmonar. Ovariohisterectomia.

ABSTRACT

BERNARDES, Mariah Paganini Sellos Lopes. Literature review and survey of data on the prevalence of lung metastases in bitches with breast cancer treated at the Veterinary Hospital of Lutheran University Center of Palmas, 2020. 56f. Course Conclusion Work (Undergraduate) - Veterinary Medicine Course, Lutheran University Center of Palmas, Palmas - TO, 2020.

Breast cancer in female dogs is the second most common tumor among tumors that affect small animals. They are histologically divided between benign and malignant. Among all the complications that malignant tumors can cause, the main one is lung metastases. The aim of this study is to review the literature and assess the prevalence of confirmed lung metastases in females who have breast tumors, seen in the radiology sector of the Veterinary Hospital of Centro Universitário Luterano de Palmas - CEULP ULBRA and discuss the effectiveness of using radiography as a diagnostic method. Based on that, an observational study about radiographs and clinical/surgical files of patients with breast tumor who underwent metastasis research through radiography was instituted and it was possible to conclude that the service covered 61 patients, among them 75% they were ovariohysterectomized and the prevalence of bitches with pulmonary metastases at Hospital Veterinário was 4,91%.

Keywords: Tumors. Mammary gland. Pulmonary metastatic dissemination. Ovariohysterectomy.

LISTA DE TABELA

Tabela 1. Sistema de estadiamento TNM modificado para tumores mamários em cadelas (Adaptado de WITHROW et.al. 2007).....	19
Tabela 2. Principais tipos histológicos de tumores de acometem cadelas.....	21
Tabela 3. Casos confirmados de metástases pulmonares nas cadelas atendidas no Hospital Veterinário – CEULP ULBRA.....	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%	Porcentagem
cm	Centímetros
g	Gramas
HV	Hospital Veterinário
CEULP	Centro Universitário Luterano de Palmas
CA	Carcinoma
OH	Ováriohisterectomia
US	Ultrassom
D	Direita
E	Esquerda
TO	Tocantins
ULBRA	Universidade Luterana do Brasil
RM	Ressonância Magnética
LBA	Lavado Bronco Alveolar
RX	Raio-X

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO	10
-----------------------------	-----------

2 - OBJETIVOS.....	12
2.1 - OBJETIVO GERAL	12
2.2 - OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
3 - REVISÃO DE LITERATURA	13
3.1 – ORIGEM DOS TUMORES DE MAMA.....	13
3.1.1 – <i>Sinais clínico e diagnóstico</i>	17
3.1.2 – <i>Classificação/estadiamento e tipos de tumores mais comuns na mama.....</i>	18
3.2 – IDADE, SEXO, PADRÃO RACIAL E INFLUÊNCIAS HORMONAIS	21
3.3 – METÁSTASES	23
3.3.1 – <i>Importância da procura de metástases</i>	24
3.3.2 – <i>Patogenia das metástases pulmonares.....</i>	24
3.3.3 – <i>Padrões pulmonares metastáticos</i>	26
3.3.4 – <i>Principais exames como método diagnóstico.....</i>	27
4 – METODOLOGIA	33
5 – RESULTADOS E DISCUSSÃO	34
7 – REFERÊNCIAS.....	42

1 – INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, os animais deixaram de serem apenas animais domésticos e passaram a membros da família, com isso, a preocupação dos tutores para com a saúde e longevidade desses animais aumentou, fazendo com que ocorresse uma demanda maior na clínica de pequenos. Esse aumento ocorreu dentre outras áreas principalmente na oncologia (SOUZA, 2005).

Um das principais causas de morte entre os animais de companhia são as neoplasias, variando muito de acordo com o cuidado do tutor, fatores ambientais, hábitos e alterações congênitas (DE SOUZA, 2005). Entre cães que chegam a senilidade, acredita-se que 1 a cada 4 morre de câncer, sendo que em algumas raças esses números superam estimativas (OLSON, 2007).

Existem diversas causas que podem levar ao aparecimento dos nódulos mamários, entre elas **idade**, padrão da raça, a realização de ovariectomia enquanto jovem, pseudogestação frequente, uso de hormônios, primípara/múltipara, obesidade entre outros (EDNEY; SMITH, 1986).

O primeiro passo para que seja considerada a hipótese do tumor de mama é o exame físico detalhado das mamas e seus respectivos linfonodos, pesquisa de metástases em órgãos comumente acometidos como fígado e pulmão e realização de biópsia, posteriormente à esses resultados, de acordo com o diagnóstico definitivo e traçar as opções de tratamento (LANA, 2007)

Entre esses exames citados, a radiografia de tórax, é de extrema importância devido à frequência com que se é observada metástase pulmonar, chegando à ocorrência de 25-50% das cadelas com tumores malignos, e quanto antes se obter o diagnóstico melhor será o prognóstico além de possibilitar o acompanhamento durante o tratamento e/ou controle (HEDLUND, 2005; MISDORP 2002, CASSALI et., al., 2014).

Tanto cães como gatos são frequentemente acometidos por câncer de mama, mas no geral as cadelas se destacam podendo chegar a representatividade de 50% dos casos de fêmeas (CASSALI et al., 2014).

Ao mesmo passo que a radiografia é um aliado importante na pesquisa de metástase existe outros métodos diagnósticos mais precisos, porém mais onerosos, as pesquisas mostram que metástases com diâmetro entre 4-5 mm ou

0,5 a 1 g de peso, podem passar despercebidas no raio-X, comprometendo o tratamentos dos pacientes metastatizados (MORRIS e DOBSON, 2007).

Este trabalho tem por objetivo realizar uma revisão de literatura sobre as neoplasias mamárias e levantar dados radiográficos de tórax dos casos de fêmeas portadoras de tumor mamário em busca de metástases pulmonares no Hospital veterinário do Centro Universitário Luterano de Palmas (HV-CEULP/ULBRA), bem como, descrever os tipos de câncer de mama com maiores incidências, correlacionar o surgimento de metástases com a idade, sexo, raça, alimentação e porte das pacientes, discutir a importância da pesquisa de metástase, relatar os achados confirmados de metástases e contrapor a eficácia da radiografia com outros métodos diagnósticos atualmente descritos na medicina veterinária.

2 - OBJETIVOS

2.1 - OBJETIVO GERAL

Levantar dados das radiografias entre os períodos 29/06/2018 – 06/05/2020, no tórax de fêmeas portadoras de câncer de mama atendidas no Hospital Veterinário do Centro Universitário Luterano de Palmas – CEULP/ULBRA.

2.2 - OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Fazer uma revisão de literatura sobre as neoplasias mamárias, abordando os tipos de câncer de mama mais encontrados em cadelas e seu potencial de metastização, a relação entre a presença das metástases e a idade, sexo, raça, alimentação e porte do animal, e a importância da pesquisa de metástase em casos de tumores de mama para instituição do tratamento adequado;
- Levantar dados radiográficos de achados metastáticos do HV;
- Discutir a respeito da eficácia da radiografia nos casos de suspeita na qual não foi encontrado a presença de metástase;

3 - REVISÃO DE LITERATURA

3.1 – ORIGEM DOS TUMORES DE MAMA

No Brasil é estimado que os tumores malignos sejam superiores a 70%, enquanto nos EUA essa média é de 50%, possivelmente devido à comum prática da realização de ovariectomia (OH) em cadelas jovens (DALECK; DE NARDI, 2017).

Cães de uma forma geral possuem dez mamas distribuídas em pares, em duas cadeias, ou seja, cinco glândulas mamárias em cada cadeia, localizadas nas linhas paramedianas ventrais esquerda e direita, da região de peitoral até inguinal. É possível que alguns animais apresentem mais ou menos números de mamas do que o habitual, entretanto é mais comum a quantidade supracitada. A nomenclatura das mamas é baseada na sua localização, sendo o primeiro par as mamas torácicas craniais, posterior a elas, torácicas caudais, abdominais craniais e caudais e em última posição, as mamas inguinais, assim como demonstra a figura 1. (GETTY, 1986; WHITE, 2007, FILHO, 2011).

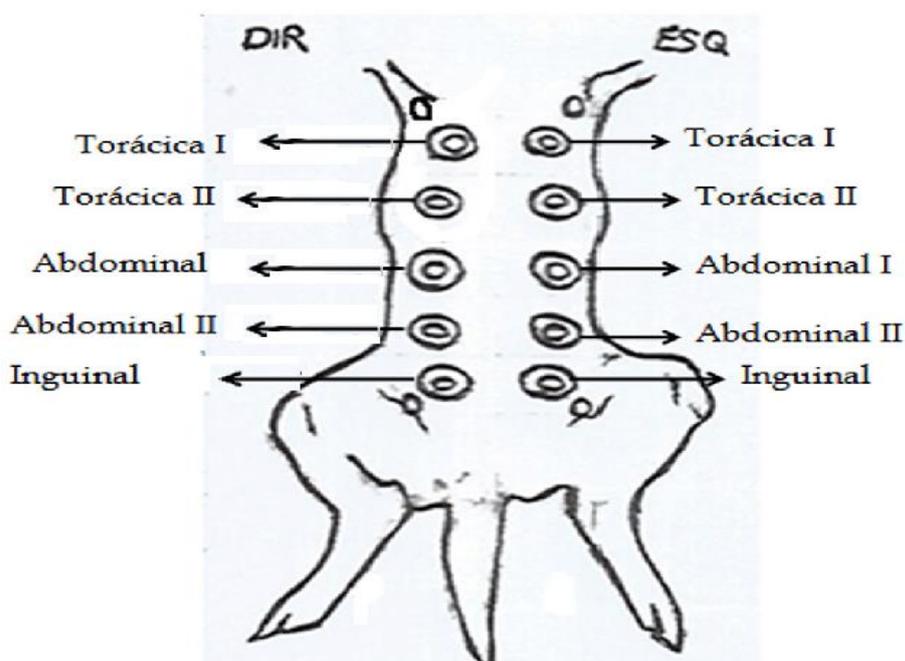


Figura 1 – Nomenclatura baseado na localização anatômica (Adaptada CALDAS, et., al., 2016).

A artéria torácica interna, torácica lateral, epigástrica profunda cranial, artéria epigástrica superficial cranial, artéria epigástrica superficial caudal e íliaca circunflexa profunda e abdominal segmentada são responsáveis pela irrigação de todas as glândulas mamárias (DYCE et. al., 1997).

Já com relação aos linfonodos que realizam a drenagem linfática da área, são citados: linfonodos esternais, axilares, cervicais superficiais e inguinais superficiais (principal responsável pela drenagem das glândulas abdominais caudal e inguinal) (PEREIRA, 2005).

Qualquer segmento das cadeias mamárias está propício ao aparecimento de nódulos, entretanto as **mamas inguinais** são mais predispostas, provavelmente devido ao volume maior das mamas e maior possibilidade de traumas (MOULTON, 1990; QUEIROGA e LOPES, 2002; WHITE, 2007).

De uma forma geral, o termo câncer, é utilizado para denominar neoplasias malignas, que sejam capazes de invadir outros tecidos, e tem potencial para causar metástase. A carcinogênese se inicia com danos no DNA de uma célula, onde ocorre uma perda da homeostase e desequilíbrio nos processos proliferativos e de apoptose, tendo como resultado, o crescimento descontrolado (DALECK; DE NARDI, 2017).

Em um experimento realizado por De Nardi, et., al., (2002), eles também observaram que os tumores de mama ganham notoriedade quando se tratando de cadelas, na qual ele percebeu que, quase 70% do total de cães acometidos em sua pesquisa eram fêmeas caninas, e entre eles 68,4% dos tumores foram constatados como malignos através de biópsia. Podem existir mais de um tipo histológico tumoral apenas em uma glândula ou mais simultaneamente, sendo que 60% das cadelas acometidas possuem tumores em mais de uma mama (BENJAMIN et. al., 1999).

As neoplasias mamárias normalmente se apresentam de forma circunscritas, consistência e mobilidade dependente do tipo de câncer, bem como seu tamanho também é variável. Podem estar associadas a ulcerações da pele devido a reações inflamatórias graves. Os tumores podem acometer uma glândula mamária ou múltipla, dependendo do seu tipo histológico (FELICIANO et., al., 2008).

Para que ocorra seu desenvolvimento, uma cascata de fatores pode estar envolvida, como por exemplo: Idade, uso de anticoncepcionais, terapias hormonais e fêmeas não ovário-histerectomizadas. Primeiramente é necessário saber que as progesteronas exógenas, vulgo anticoncepcionais, estimulam a produção de hormônio do crescimento nas mamas, multiplicação dos alvéolos e hiperplasia de epitélio induzindo a formação de nódulos benignos em jovens (MEUTEN, 2002).

Sendo assim, podemos dizer que os tumores são hormônio dependente e o estrógeno, progesterona, andrógenos, prolactina e inclusive os hormônios da tireoide exercem influência na carcinogênese mamária. Diferente de patologias virais e bacterianas, os hormônios causam mutações genéticas e consequente proliferação celular desordenada ou ativação anormal dos genes que controlam o crescimento das células (MEUTEN, 2002).

Entretanto, Carreño, et., al., (1999), discorda, afirmando que os hormônios atuam apenas em células posteriormente já modificadas por outros agentes carcinógenos, mas, apesar das diferentes vertentes, o risco de desenvolvimento é totalmente interligado com o tempo e intensidade de exposição do epitélio da mama à ação do estrógeno e prolactina, visto que é comprovada a existência de receptores dos hormônios já citados, nos tumores (MEUTEN, 2002; KOJIMA et., al., 1996). Os estudos relatam que ela facilita a ação de mitose do estrógeno, aumentando seus receptores. Essa constante atividade mitótica se dá pelo estímulo a liberação do fator de crescimento tumoral e estimulação do aumento dos ductos (MULDOON, 1981).

Outro fator correlacionado com o frequente estímulo hormonal (causado pelo uso de anticoncepcionais ou não) das fêmeas não castradas ao longo dos anos é a pseudocioses, levado pelo descontrolo das secreções uterinas, aumento das glândulas, levando a perda da homeostasia celular e também predispondo a formação de tumores, e por todos esses motivos indica-se a OH como prevenção, levando em consideração questões hormonais (NOGUEIRA, BRENTANI, 1996; O'KEEFE, 1997)

Dieta/hábitos alimentares também exercem influência na carcinogênese, principalmente nos primeiros meses de vida, momento na qual, a nutrição do animal está intimamente interligada ao possível desenvolvimento de neoplasia mamária, principalmente nos casos de obesidade no primeiro ano de vida. Perez et., al. (1998) e Sorenmo (2011) encontraram resultados semelhantes quando se tratando de alimentação caseira nos casos de sobrepeso, principalmente das fêmeas que possuíam altas ingestões de carne suína e bovina (WHITE, 2007).

Onuchic, Chammas, (2010) e Hanahan; Weinberg, (2011) citam estudos que tem apontado o fato do câncer ter sua origem em células que sofrem alterações genéticas, por exemplo, um tecido que passa por situações de inflamações recorrentes, tornando-o metaplásico, e que por fim da origem a neoplasia. Além

disso, as células tumorais têm capacidade de trazer para o seu ambiente cancerígeno, células antes saudáveis; tal façanha recebe o nome de “*The hallmarks of câncer*”, que no português significa “As características do câncer”.

Existem seis alterações celulares principais e fundamentais que levam uma célula a se tornar maligna e ter poder de disseminação metastática, apresentado na figura 2.

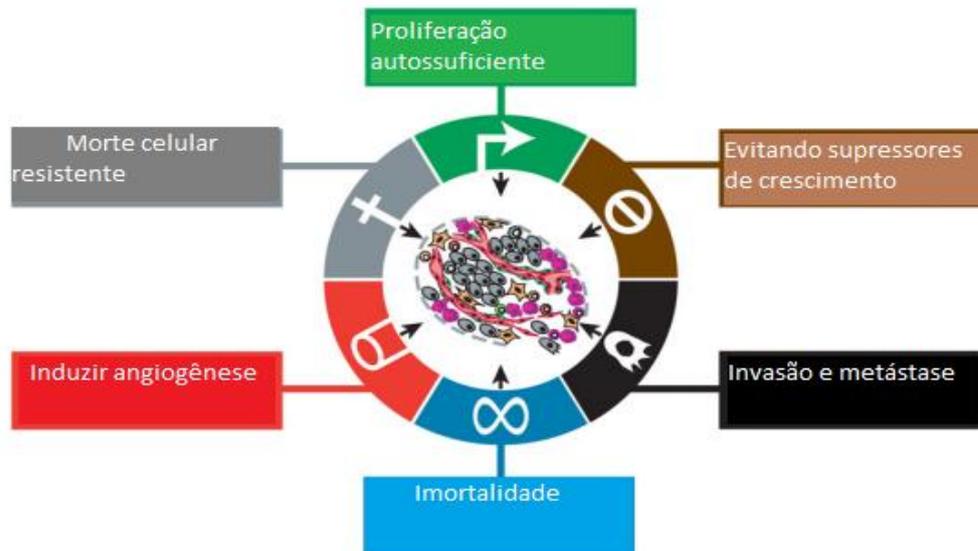


Figura 2. Esquema evidenciando seis alterações que podem acontecer a nível celular e influenciar no desenvolvimento de células com caráter maligno. Adaptado de Hanahan e Weinberg (2011).

A proliferação celular é algo extremamente organizado para que todos os processos de diferenciação e morte ocorram de forma ordenada. Caso algum dos passos falhe, proporciona maiores chances do aparecimento de patologias, incluindo o câncer (MALUMBRES; BARBACID, 2009).

As células de uma forma geral reagem aos estímulos extras e intracelulares a elas apresentadas de formas diferentes, como por exemplo, pode entrar em apoptose (morte programada e natural) ou continua seu ciclo celular. O que determina isso são grupos de genes e proteínas que regulam esse ciclo, tendo seu desencadeamento basicamente como mostra a figura 3 (LEWIN et., al., 2000).

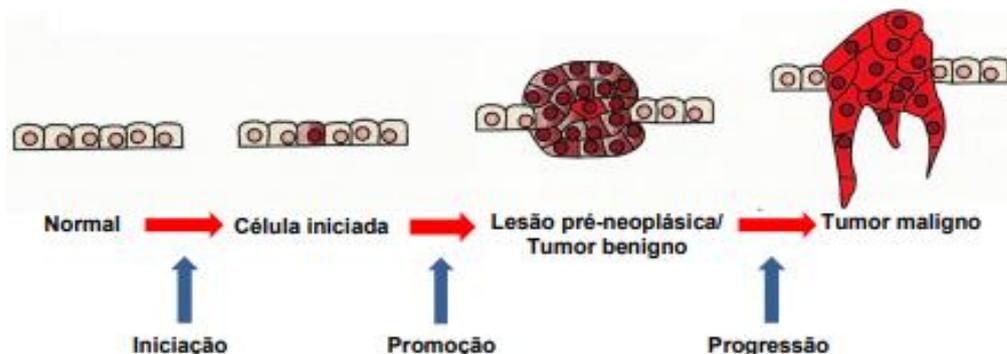


Figura 3. Etapas em que a célula se transforma em maligna. Fonte: Dias, J., N., R., 2012.

3.1.1 – Sinais clínico e diagnóstico

A partir do momento em que a paciente adentra o consultório, seu histórico, anamnese e exame clínico precisam ser os mais claros possíveis para obtenção de um diagnóstico preciso. Com a suspeita de neoplasia mamária, além do exame físico minucioso de todos os outros sistemas, também é necessária inspeção de toda a cadeia mamária, registrando todos os aspectos das lesões como: quantidade, localização, consistência, tamanhos, aderência ao tecido, forma das mamas e presença de ulcerações em alguma porção (LANA et., al., 2007; SORENMO et., al., 2009).

Alenza et., al., (2001) demonstrou que a maioria das cadelas não apresentam clínica e os resultados dos exames complementares não possuem alterações, entretanto, nos casos em que há estágio mais avançado elas apresentam fraqueza e dor na região das mamas e próximo aos linfonodos axilares e inguinais.

Como já citado a respeito da saúde geral, os exames laboratoriais também são aliados em todo o processo de diagnóstico, e são requeridos no momento da consulta, sendo eles hemograma e bioquímicos (Fosfatase alcalina (FA), uréia, creatinina (creat.), alanina-aminotransferase), que normalmente não apresentam variações, estando dentro dos valores de referência. Nos casos em que a paciente apresenta tumores metastáticos, o hemograma comumente apresenta anemia. Após a realização dos mesmos, indica-se a realização da radiografia torácica para pesquisa de metástase, em três projeções (lateral D e E e ventrodorsal/dorsoventral), nas quais devem obrigatoriamente serem realizadas antes de qualquer intervenção cirúrgica (REHWICK, ARGYLE, 2008; PAVELSKI, 2013; THRALL, 2013).

Nos casos em que há presença de metástases não diagnosticadas através das radiografias, eventualmente as cadelas não apresentam sinais clínicos e a auscultação permanece normal, mas, nos casos avançados pode ocorrer tosse, dispneia, edema pulmonar, derrame pleural e hemoptise devido ao tumor (MILES, et., al., 1990).

Por último, é de extrema importância à realização de citopatologia e histopatologia que são métodos indicados para o diagnóstico histológico do tumor, apesar da segunda opção ser considerada o método de eleição devido a sua sensibilidade, a citopatologia ainda é muito utilizada devido a fácil execução e baixo custo. Nela são encontrados células epiteliais, mesenquimais, secretórias, ductulares, ou mais de um tipo juntas, através de um método conhecido como BAAF ou PAAF (biópsia ou punção aspirativa por agulha fina), muito indicadas quando há suspeita de metástases em linfonodos ou para auxiliar na exclusão de outras patologias como a mastite. Ainda são exames negligenciados na medicina veterinária, entretanto seu valor diagnóstico permite um melhor prognóstico e escolha adequada do tratamento (FRIEDRICH; YOUNG, 2013; SORENMO et., al., 2009).

A histopatologia conta com a biópsia por incisão/excisão na qual é retirado um fragmento ou a cadeia mamária e analisado todo o tecido, e seu uso está cada dia mais sendo difundido na medicina veterinária com o auxílio de uma graduação histológica, o sistema de Nottingham, que foi modificado em 1998 por um casal de pesquisadores, primordialmente utilizado na medicina humana que designa entre grau I e III o estágio em que o tumor do paciente se encontra. Nesse momento o estadiamento do tumor é de extrema importância para o estabelecimento do prognóstico e realização de exames complementares à procura de linfonodos comprometidos e metástases à distância (CAVALCANTI, CASSALI, 2006; CASSALI, et., al., 2011; PAVELSKI, 2013).

3.1.2 – Classificação/estadiamento e tipos de tumores mais comuns na mama

De acordo com o sistema TNM (T com relação ao tamanho do tumor, N metástase de linfonodo e M metástase em outros órgãos), proposto pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (2004), os tumores possuem uma classificação clínica de acordo com sua dimensão, conforme evidenciado na tabela 1.

Tabela 1. Sistema de estadiamento TNM modificado para tumores mamários em cadelas. Adaptado de WITHROW et., al., 2007.

T	N	M	ESTÁDIOS
T1 <3cm	N0 - s/ envolvimento	M0 - ausência	I - T1, N0, Mo
T2 3-5cm	N1 - c/ envolvimento	M1- presença	II - T2, N0, M0
T3 > 5 cm	-	-	III - T3,N0,M0
T4 qualquer tamanho	-	-	IV - qualquer T, N1, M1
T4a - parede torácica	-	-	-
T4b - edema ou ulceração de mama	-	-	-
T4c - os dois acima	-	-	-
T4d - Carcinoma inflamatório	-	-	-

Dos tumores mamários que acometem os cães, em média 50%, são malignos, e suas classificações quanto à histologia podem ser designadas baseadas no tecido em que se originaram, morfologia do tumor e prognóstico do paciente. No que diz respeito ao tecido, em sua maioria são de origem epitelial como carcinomas, e são os que apresentam maiores chances de desenvolver metástase pulmonar. Fazer a diferenciação histológica dos tumores das mamas das cadelas influencia diretamente no prognóstico, carcinomas *in situ* tem apresentado melhores prognósticos quando comparados com carcinomas anaplásticos e carcinomas inflamatórios, normalmente com pior prognóstico (DALECK et., al., 1998; WITHROW, et., al., 2007).

Como tumores benignos mais comuns são citados os mistos (fibroadenomas e adenomas) e malignos são em sua maioria carcinomas e mistos. Os sarcomas tendem a ser mais agressivos e formar mais metástase quando comparado com os carcinomas, entretanto os carcinomas malignos são derivados de tecido epitelial e por esse motivo é o mais comum de ser encontrado nas neoplasias de fêmeas, possuem predisposição para aderência na parede do corpo (HEDLUND, 2002; FURIAN et., al., 2007).

As maiorias dos tumores mamários são de origem epitelial, entretanto alguns podem ter histologia mista que engloba além dele, tecido mioepitelial. Os

epiteliais são identificados através de sua histologia, sendo diferenciado devido aos diferentes tipos de tecidos vizinhos. Entre eles podemos citar os carcinomas *in situ*, na qual se observa características malignas, mas, naquele momento ainda não possuem potencial para invadir outras camadas teciduais. Carcinomas ductais (adenocarcinomas), são tumores infiltrativos. Outro tipo de carcinoma é o inflamatório, muito característico, pois a paciente sente dor, características de edema, infiltrado de células inflamatórias, evolução clínica extremamente rápida e prognóstico ruim. Os carcinomas *in situ* e adenocarcinomas apresentam melhor prognóstico comparado aos outros, e os carcinomas inflamatórios e anaplásticos os piores (MISDORP, et., al., 2001). A seguir na tabela 2, os principais tipos histológicos de tumores de acometem cadelas.

Tabela 2. Principais tipos histológicos de tumores de acometem cadelas.

Classificação	Origem	Características	Prognóstico
Carcinomas simples (tubular, tubulopapilar, cístico-papilar e cribiforme)	Epitelial	Mais comuns nos tumores mamários das cadelas, possuem potencial metastático	Progressivo
Carcinoma complexo	Epitelial	Segundo mais comum encontrado nos tumores de mamas das cadelas	Progressivo
Carcinossarcoma	Epitelial e mesenquimal	Misto. Altamente agressivo e metastático mesmo diagnosticando precocemente	Desfavorável
CA <i>in situ</i>	Epitelial	Sem ruptura de membrana basal	Progressivo
CA anaplásico simples	Epitelial	Pior prognóstico. Rápida recidiva e metástase. Difusamente infiltrativos. Intenso infiltrado inflamatório	Desfavorável
CA céls. escamosas	Ceratinócitos do ducto do teto ou de epitélio ductal	Contém apenas epitélio escamoso. Geralmente agressivos e com poder de invasão de outros tecidos	Desfavorável
CA em tumor misto	Epitelial e mesenquimal	Pode invadir ou até mesmo substituir completamente a lesão benigna pré-existente	Desfavorável
CA sólido	Mioepitelial	Observado em cadelas que passaram muito tempo sem intervenção cirúrgica no tumor	Desfavorável
Fibrossarcoma	Tecido fibroso	Crescimento pode ser lento ou rápido. Necrose e hemorragias podem aparecer no seio do tumor	Reservado
Hemangiossarcoma	Células mesenquimais – endotélio vascular sanguíneo	Crescimento rápido, fragilidade dos capilares, causando hemorragias, intensa infiltração local,	Desfavorável

		metástases e formação de cavitações tumorais, altera cascata de coagulação – CID	
CA inflamatório	Epitelial	Muito agressivo, a forma mais letal e avançado. Invasão dos vasos linfáticos da derme pelas células neoplásicas	Desfavorável

3.2 – IDADE, SEXO, PADRÃO RACIAL E INFLUÊNCIAS HORMONAIIS

Acomete principalmente fêmeas caninas de meia-idade a idosas, mais especificamente entre 7 – 12 anos, sendo que nos casos de animais jovens com menos de 5 anos, a doença é considerada rara, principalmente falando sobre malignidade. Apesar disso, a biologia tumoral é muito incerta, podendo ser dependente com o tempo de vida de determinadas raças, ao passo que cães de grande porte naturalmente têm uma menor expectativa de vida. Um estudo apresentado por Winward, et., al., (2017), mostra que mamíferos de uma forma geral, quando de porte pequenos tem menores taxas metabólicas quando comparados com mamíferos de porte maior e por isso tendem a viver mais, mas nos caninos esse padrão se inverte, pois à medida que o envelhecimento acontece nos animais grandes e inteiros, ocorre aumento na produção de pró-oxidantes (químicos que induzem estresse oxidativo na qual danifica células e tecidos), redução drástica de glutathione (antioxidante hidrossolúvel) e ainda quando filhotes possuem diferenças na peroxidação dos lipídeos (degradação dos lipídeos através de oxidação) o que sugere dano celular ainda na idade jovem (DALECK; DE NARDI, 2017).

Em adultos e idosos a prevalência dos tumores é de 1,2 e 3,1 vezes maiores, respectivamente, quando comparado com filhotes, existindo uma média entre 10 e 11 anos para a manifestação dos tumores. Além de maiores chances do acometimento de cadelas em idade avançada, também existe um alto índice de neoplasias malignas as acometerem quando comparado com jovens, pois como descrito anteriormente, quanto mais prolongada à exposição das fêmeas a ação hormonal endógena e/ou exógena, maior a probabilidade de alteração celular (MEUTEN, 2002; OLIVEIRA et., al., 2003; FIGHERA et., al., 2008; SORENMO et., al., 2009).

Atualmente se observa cinco raças com maior predisposição às neoplasias, sendo elas, Poodle, Cocker Spaniel, Teckel, Pastor Alemão e Pinscher, entre eles, o Pastor Alemão apresentou maior porcentagem de malignidade. Outras raças como SRD, Yorkshire e Shitzu também possuem bastante incidência, mas, não se enquadram entre os mais predispostos (FURIAN 2007; SORENMO et., al., 2009, OLIVEIRA FILHO et., al., 2010; SANTOS 2018).

Nos machos, pouco se observa o desenvolvimento de tumores nas glândulas mamárias, os dados atualmente descritos dizem que as chances são de 0 a 2,7%, e devido a casuística baixa, os estudos a respeito do comportamento biológico e suas respectivas características não são tão avançados quanto em fêmeas e apesar de raras, quando relatadas, normalmente são benignas, nos casos em que se apresentam como neoplasias malignas são observadas um elevado potencial metastático ou seja, as células tumorais malignas atingem outros tecido e/ou órgãos e também grandes chances de recidiva após o tratamento ter sido eficaz, principalmente em órgãos como pulmão, fígado, linfonodos e baço (BEARSS et., al., 2012; CASSALI et., al., 2014).

Em cadelas, o fator preventivo com ovariectomia sugere importância no papel hormonal para o desenvolvimento da neoplasia, já no caso dos machos ainda não foi possível descrever a correlação, considerando esse fato, a orquiectomia não atua como prevenção (SOENMO et., al., 2000).

A relação entre a prevenção com OH e a presença de tumores tem sido estudado para a comprovação, pois se sabe que o estrógeno e a progesterona são necessários para o desenvolvimento e maturação das glândulas mamárias, porém, esses hormônios têm efeitos mitogênicos sobre o tecido, fazendo com que o epitélio ductal intralobular das mamas seja induzido à proliferação. Essa proliferação descontrolada pode levar a mutação de células, tendo como resultado as neoplasias. Entretanto, existe uma fase da vida da cadela na qual a OH é considerada efetiva. Se realizada antes do primeiro cio, o risco de desenvolvimento é de 0,5%, após, aumenta para 8%, no segundo ciclo estral, 26%, sendo que após aproximadamente dois anos e meio ou terceiro ciclo estral, não mais confere fator de proteção (MACEWEN, WITHROW, 1996; SOUSA, DE ANDRADE, 2017).

Apesar de a cirurgia de ovariectomia conferir fator preventivo, alguns tutores não possuem condições para a realização dela ou faltam informações dos benefícios, deste modo, existem medicamentos de baixo custo e fácil acesso que

são opções para os tutores e a partir disso, investem nas injeções “anti cio”, formuladas a base de progesterona, na tentativa de evitar o período de concepção. Esses prostágenos exógenos promovem alterações endometriais intensas quando administrados por longos períodos e/ou em elevadas doses (GROOTERS, 2003; MURPHY, 2008; MOURA, et., al., 2016).

Santos et., al., (2009) afirma que os efeitos da progesterona exógena podem causar inibição da imunidade do útero, hiperplasia cística do endométrio, proliferação das glândulas endometriais e efeitos teratogênicos, contribuindo para que surja além do tumor, a piometra.

3.3 – METÁSTASES

A metástase é o fenômeno que mais ameaça a vida, sendo disseminada para estruturas e órgãos, podendo ocorrer por via linfática para linfonodos ou via hematogena, na qual permite desenvolvimento de tumores em qualquer órgão do corpo. Ela é definida pela proliferação de células neoplásicas para outros locais distantes de onde o tumor primário se formou e se dá no início do processo da neoplasia primária, quando o tumor consegue se ligar aos sistemas circulatório e linfático. Estima-se que cerca de 25 a 50% das pacientes apresentam algum tipo de metástase no momento do diagnóstico de tumor de mama (BODANESE et., al., 2002; ARGYLE, KHANNA, 2007; KUSEWITT, RUSH, 2007; CAIXINHA, 2011).

Enfrentá-las constitui um desafio, visto que é complicado serem controladas através de cirurgia, quimioterapia e até radioterapia como as neoplasias primárias, pois normalmente elas se aderem a órgãos que não permitem manipulação extensa para deixar margem cirúrgica confiável. Além desses fatores, as células metastáticas costumam serem mais agressivas e resistentes aos quimioterápicos do que as células primordiais (MENDOZA, KHANNA, 2009; NORTH, BANKS, 2009).

No caso dos pequenos animais, o local de predileção para o desenvolvimento de tumores secundários é o pulmão, devido ao seu elevado fluxo sanguíneo e lenta circulação, já que possui uma rede de capilares complexa, entretanto há outros como: fígado, linfonodos, baço, pele, rins, ossos que precisam ser pesquisados (FOSSUM, 2004; MORRIS; DOBSON, 2007; OTONI et., al., 2010).

3.3.1 – Importância da procura de metástases

Levando em consideração o fato de que as neoplasias malignas podem estar presentes em mais da metade das cadelas com tumores mamários, e que todas apresentam potencial metastático, fica claro que a agressividade conferida a essa patologia e a importância do diagnóstico precoce e tratamentos coerentes devem ser considerados individualmente para cada paciente (WITHROW et., al., 2007).

Entre 25 a 50% das pacientes no momento do diagnóstico inicial já apresentam micrometástases principalmente no pulmão, e que pode não ser diagnosticado devido ao número e tamanho, tendo em vista que a radiografia detecta metástases maiores que 4-5 mm de diâmetro (HEDLUND, 2005, LORUSSO, RUEGG, 2012; MEDEIROS, 2017).

Oliveira et., al., (2003) explica que o adenocarcinoma mamário é o tipo histológico de tumor que mais faz metástase em linfonodos regionais próximos a cadeia mamária afetada e pulmão. Estima-se que 15,9% dos tumores malignos apresentam diagnóstico de metástase torácica.

A evolução do quadro de pacientes com tumores metastáticos é extremamente rápida, elas apresentam anorexia, emagrecimento notável, profunda desnutrição e diminuição de massa corporal e alterações respiratórias intensas, quadro na qual pode reduzir drasticamente a sobrevida da cadela (ALPINO, 2013)

Quanto mais cedo for descoberto, maiores as chances de elaboração de um protocolo de tratamento eficaz, estadiamento tumoral e determinação da extensão da doença, visto que, quando diagnosticada sua presença, existe um tratamento farmacológico específico com quimioterápicos (RODASKI, DE NARDI, 2004; DOBSON, 2011).

3.3.2 – Patogenia das metástases pulmonares

A patogenia das metástases consiste em etapas sequenciais: intravasão, embolismo/circulação, transporte, retenção e adesão em tecidos alvos, extravasão, inatividade, modulação do local, angiogênese e proliferação. A intravasão é quando a célula agora maligna deixa o tumor previamente formado, atravessa sua membrana basal e penetra pelas células endoteliais em busca de invadir a circulação, sendo assim ela precisa ter as seguintes características: mobilidade e digestão de matriz extracelular (ARGYLE, KHANNA, 2007). O embolismo/circulação é a etapa em que a célula escolhe com base nos seus limites

crescer no local em que penetrou ou viajar pela circulação através de êmbolos (NEAL, BERRY, 2006).

Na etapa de transporte, três vias são importantes para que as células migrem – hematológica (através da corrente sanguínea), linfática (através das vias linfáticas) e transcelômica (passagem pelas cavidades serosas) – para chegarem ao tecido alvo passam por diversos obstáculos e precisam resistir a apoptose, estresse físico e necessitam de invadir o sistema. A retenção e adesão nesses tecidos alvos ocorre posterior à passagem delas por todas as dificuldades do sistema imunológico (CULLEN, et., al., 2002; ARGYLE, KHANNA, 2007).

A extravasão ocorre quando a célula sai da circulação e invade de fato o tecido estranho a ela, e o que determina qual órgão ela irá causar metástase é a capacidade que ela possui de permanecer e resistir no novo ambiente hostil e por esse motivo alguns tipos histológicos de células possui afinidade por causar metástases em órgãos específicos. Caso esse novo local não seja ainda o órgão desejado as células ficam em inatividade apenas esperando o momento para se deslocar para a localização final (ARGYLE, KHANNA, 2007; MENDOZA, KHANNA, 2009).

Nos casos em que elas chegam ao órgão alvo, começam a fazer mudanças naquele ambiente, compreendendo a fase de modulação do local, produzindo fatores de crescimento. Quando instaladas, necessitam de suprimento vascular (tumores inferiores a 1-2 mm são nutridos por difusão), sendo assim criam novos vasos ou se aderem aos já existentes, iniciando a penúltima fase, a angiogênese. Por fim, elas começam a se proliferar colonizando todo aquele tecido e dando início ao crescimento das metástases secundárias (ROTH, et., al., 1996; ARGYLE, KHANNA, 2007).

Esse processo acontece repetidamente enquanto houver células tumorais no organismo, entretanto estudos dizem que esse processo apesar de nocivo, chega a ser ineficiente, poucas células são capazes de completar todas as fases, estima-se que 24 horas depois de entrarem na circulação menos de 1% se encontram com viabilidade para continuar e 0,1% sobrevivem para iniciarem o processo de metástases. Entretanto, basta esse 0,1% para que um órgão seja totalmente tomado (ROTH, et., al., 1996; ARGYLE, KHANNA, 2007; MEDOZA, KHANNA 2009).

É importante ressaltar que especificamente falando de metástases pulmonares, apesar de todas as vias estarem aptas a serem utilizadas, a via de predileção é a hematogena, podendo ser através de veias e artérias (CASWELL, WILLIAMS, 2007).

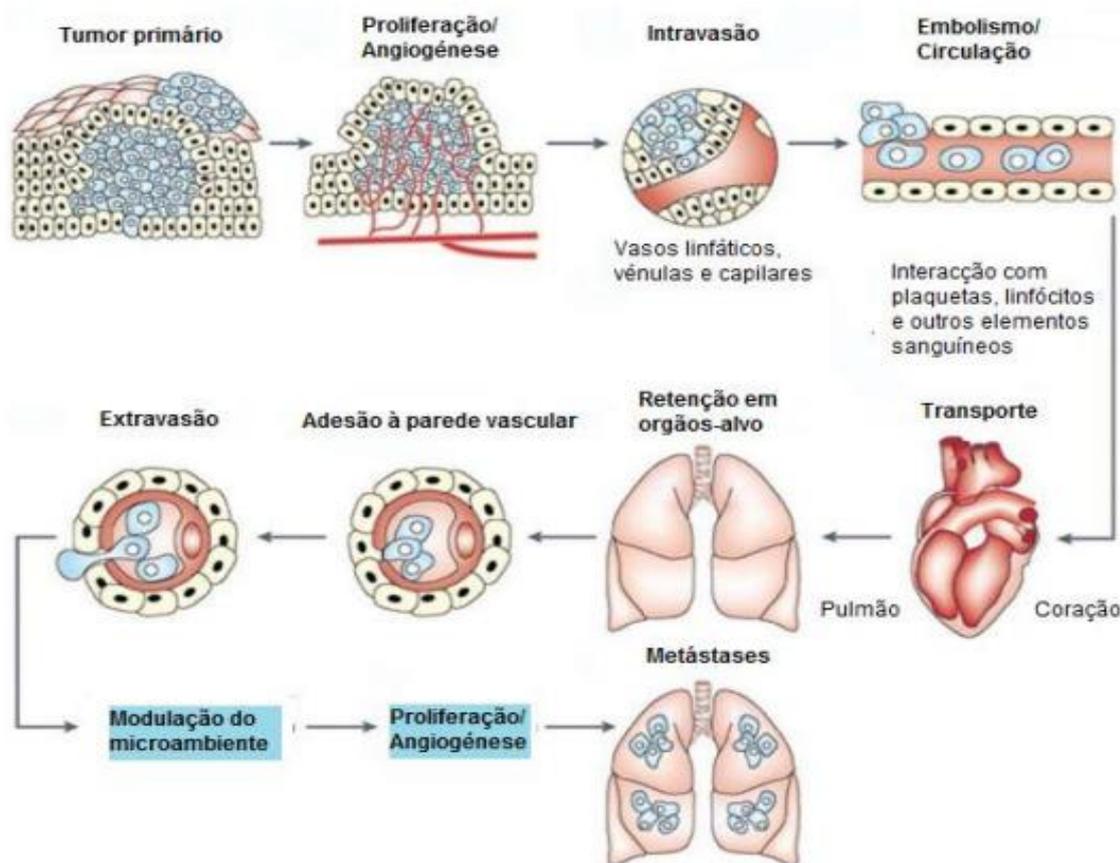


Figura 4. Esquema de como ocorre a metastização. Fonte: Dias, J., N., R., 2012.

3.3.3 – Padrões pulmonares metastáticos

Nos achados radiográficos indicativos de metástases podem ser observados padrão intersticial não estruturado (inúmeras vezes subestimado como manifestação de metástase, caracterizado por aumento da radiopacidade linear e perda de definição vascular, causado por líquidos excessivos e células no tecido entre alvéolos, vasos e vias aéreas) e estruturado (mais frequente, apresentando múltiplas opacidades nodulares – micronodular, nodular múltiplo – contorno pode ser bem definido ou não e dimensões variadas), dificilmente alveolar (células presentes nos espaços aéreos dos pulmões, gerando opacidade e podendo se assemelhar com edema pulmonar) (BURK, FEENEY, 2003; DENNIS, et., al., 2010).

Os tamanhos das metástases podem variar desde alguns milímetros, até muitos centímetros. O padrão comum principalmente pela disseminação hematogena são de nódulos múltiplos, disseminados e distribuídos aleatoriamente

no parênquima, normalmente circulares e de contorno regular, entretanto podem aparecer de forma isolada em alguma porção da região hilar (DOUGLAS, WILLIAMSON, 1975; OTONI, et., al., 2010).

Em fêmeas com carcinomas tem sido muito descrito carcinomatose linfática nos pulmões, que consiste em invadir e ocluir os vasos linfáticos pulmonares através de células de via hematogena. Normalmente os aspectos macroscópicos das metástases se assemelham ao tumor a quem ela foi originada, por exemplo: nódulos escuros avermelhados e sanguinolentos são derivados de hemangiossarcoma (MORRIS, DOBSON, 2007; LOPEZ, 2007).

3.3.4 – Principais exames como método diagnóstico

3.3.4.1 - Radiografia

Na medicina veterinária, o exame diagnóstico mais utilizado para a pesquisa de metástase é a radiografia, devido ao baixo custo e fácil acesso quando comparado com outros métodos. Frequentemente utilizada para estadiamento do tumor mamário e pesquisa de metástase, sendo benéfica pela sua rapidez, não invasiva e em muitos casos, sem sedação (exceto nos pacientes agressivos e/ou com alguma patologia que cause impedimento) (SAMII, 2008).

Thrall (2013) relata a necessidade do preparo da equipe para interpretação, saber identificar a localização das lesões, bem como seu formato, onde está distribuída e as alterações de opacidade que se apresentam distintamente.

Existem quatro divisões de padrões de anormalidade para radiografias, sendo eles: alveolar, intersticial, vascular e brônquica. Comumente os nódulos metastáticos apresentam padrão intersticial nodular, e todo o parênquima do pulmão se mostra com múltiplos nódulos, que podem ser vistos ou não (nos casos de se apresentarem com menos de 4-5mm), também pode ser observado edema, efusão pleural, focos inflamatórios, dificultando o diagnóstico. Quando estão localizados próximos a área hilar, tórax cranial, costodiafragmático e paraespinhal são difíceis de visualizar devido a sobreposição de estruturas cardíacas. É preconizado para procura de metástases três projeções (lateral D e E e ventrodorsal/dorsoventral) estima-se que o exame tenha entre 65 - 97% de sensibilidade (LAMB, 2002; DENNIS, et., al., 2010; THRALL, 2013).

É importante que seja realizado no momento mais alto da inspiração para que todo o tecido seja insuflado e realce todas as estruturas moles, utilização das contraentes de radiografia de forma correta para adquirir contraste suficiente. Se

programado a kilovoltagem (kV) do aparelho excessivamente leva a radiotransparência mascarando o diagnóstico, em contrapartida se for baixo demais provoca radiopacidade exagerada. Além disso, quanto mais velho o paciente maior a densidade pulmonar dificultando o exame (DENNIS, et., al., 2010).

Micrometástases como citado anteriormente podem passar despercebidas ao exame radiográfico, apesar disso, elas possuem capacidade de liberar células na cavidade torácica, sendo assim, outra opção em conjunto com o RX, seria a análise citológica do líquido pleural. Nele é possível identificar essas células com muita precocidade, facilitando a abordagem do tratamento e possivelmente aumentando a expectativa de vida da paciente (CARVALHO, 2016).

Castelo-Branco, et., al., (2013), realizou um experimento radiografando uma cadela, Rottweiler de 12 anos de idade, com tumor de mama tipo histológico adenocarcinoma mamário, onde não foi observado evidências de nódulos pulmonares metastáticos, como mostra na figura 5. Nesse mesmo momento a paciente também passou pela realização de um exame mais específico, a cintilografia, que atua como coadjuvante à radiografia, na qual os resultados foram demonstrados na figura 5.

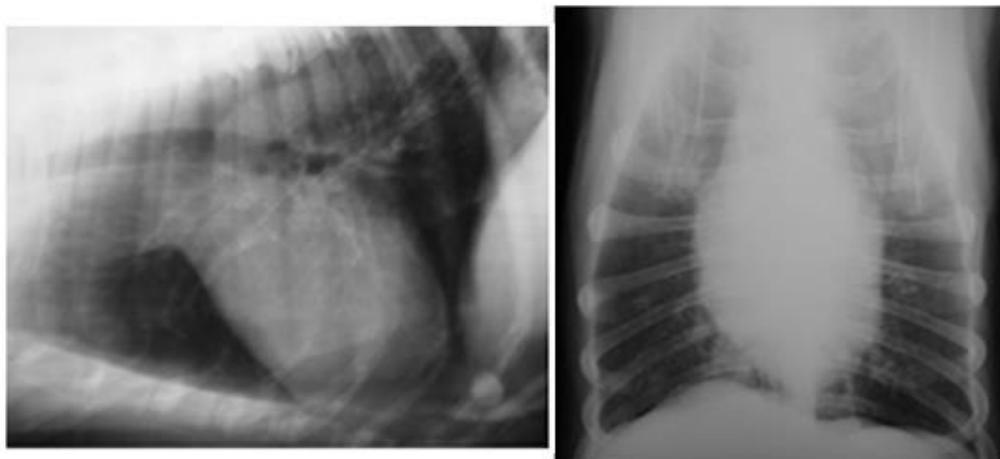


Figura 5. Cadela, Rottweiler, 12 anos de idade, tumor de mama tipo histológico adenocarcinoma mamário. Radiografias em projeção latero-lateral direita de tórax e ventrodorsal de tórax, respectivamente, sem evidências de metástase, padrão alveolar intersticial difuso (CASTELO-BRANCO, et., al., 2013).

Após três meses ela foi novamente radiografada e segundo Castelo-Branco, et., al., (2013), foi possível determinar a presença das metástases pulmonares como mostra na figura 6.

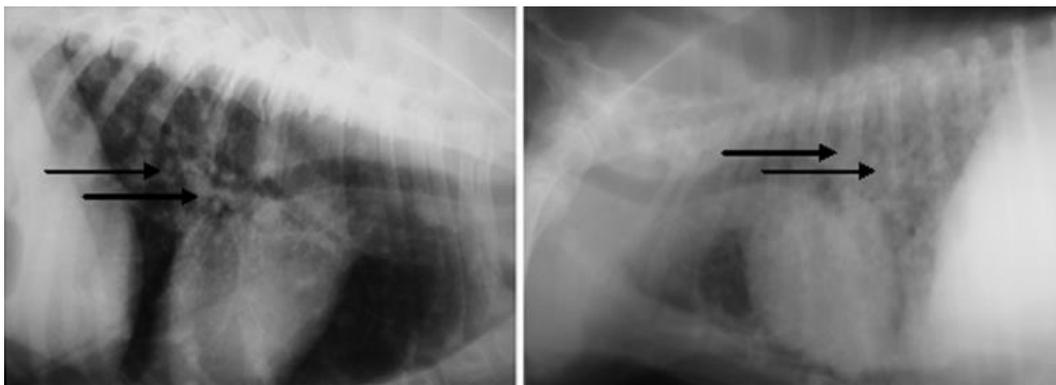


Figura 6. Mesma paciente descrita acima, três meses após a primeira radiografia. Posições latero-lateral de tórax esquerda e direita respectivamente. Indicando presença de metástase (setas) (CASTELO-BRANCO, et., al., 2013).



Figura 7. Mesma paciente descrita acima, foto de necropsia após falecimento demonstrando alterações neoplásicas e confirmando a metástase, lobos pulmonares com tumores disseminados e pneumonia. Segmento do pulmão (a) e órgão completo (b) (CASTELO-BRANCO, et., al., 2013).

3.3.4.2 – Cintilografia

É uma técnica de extrema sensibilidade, que pode detectar metástases em estágios não observados por outras técnicas. A cintilografia possui baixas doses de radiação, pode ser usada em outros órgãos. Assim como os outros métodos, não pode definir malignidade, sendo necessário os exames citopatológicos e histopatológicos como já citado. A visualização se dá através de áreas hipercaptantes distantes do foco primário (EARLY, SODEE, 1995; CASTELO-BRANCO, et., al., 2013).

Esse método foi criado através de substâncias que possuem afinidade por alguns órgãos/tecidos. Essas são chamadas de radiofármacos e tem sido muito utilizada a timina (presente no DNA). O local pelo qual ficar evidente a radioatividade representa aumento do metabolismo celular e provável ação tumoral (CASTELO-BRANCO, et., al., 2013).

Sua especificidade detecta alterações e pode ser demonstrada por ela ainda no momento em que estão ocorrendo às primeiras alterações celulares sem o surgimento de transformações estruturais propriamente ditas, como mostra na imagem a seguir, o mesmo caso radiográfico citado anteriormente. Como já descrito, realizou-se o exame de cintilografia no mesmo dia em que ela foi radiografada pela primeira vez, e foi possível a detecção de metástase pulmonar, demonstrando sua precocidade no diagnóstico quando comparada com o raio-X, como apresenta a figura 8 (CASTELO-BRANCO, et., al., 2013).

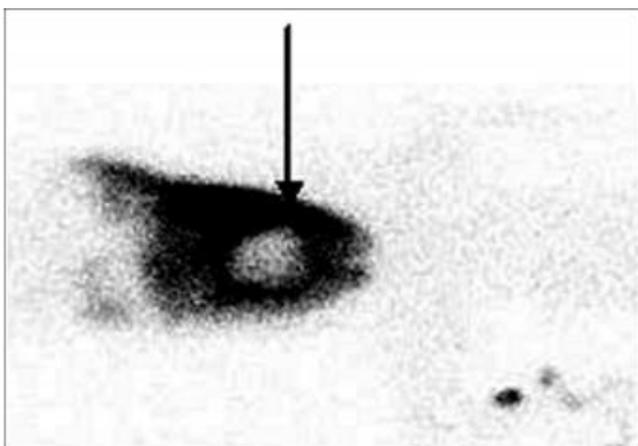


Figura 8. Cintilografia da paciente canina fêmea, Rottweiler, Paciente citada anteriormente, 12 anos de idade, tumor de mama tipo histológico adenocarcinoma mamário, na mesma semana da primeira radiografia, demonstrando intensa captação do fármaco em pulmões (metástases) (CASTELO-BRANCO, et., al., 2013).

3.3.4.3 - Tomografia Computadorizada

A tomografia é considerada um método diagnóstico que pode ser realizada associada ao raio-X, pois através dela é observado com mais clareza o local e extensão dos tumores, possuindo um contraste dessas estruturas, sem sobreposição de imagens, facilitando o diagnóstico (D'ANJOU, 2013).

Apesar de ser um dos melhores equipamentos atuais, e amplamente utilizado em seres humanos, na medicina veterinária ainda é recente, e seus custos são onerosos para a atual realidade, sendo frequentemente demonstrado em pesquisas específicas, como o estudo de Otoni et. al. (2010), analisando 18 cães com metástase pulmonares diagnosticados através de radiografias observou estruturas de 7-9 mm enquanto a tomografia detectou estruturas de apenas 1 mm, demonstrando a sensibilidade do método.

Além de elevado custo, possui dois outros principais pontos negativos, assim como o raio-X, emite radiação e o animal precisa em todas as situações de ser anestesiado (TOBA et., al., 2010).

3.3.4.4 - Ressonância Magnética

Já a ressonância (RM), utilizada principalmente em tecidos moles, traduz em imagens de alta definição, além de ser guiada por campos magnéticos e radiofrequência, tem vantagem sobre a TC com relação ao seu menor efeito carcinogênico, entretanto, o animal também precisa ser anestesiado, devido ao aparelho não permitir movimento, pois as imagens perdem a fidedignidade e seu custo é elevado (BARCELLOS, 2002).

3.3.4.5 - Ultrassonografia

O ultrassom é mais utilizado como método complementar, normalmente realizado na região abdominal e permite avaliação de regularidades das superfícies, ecogenicidade de parênquima e reforço acústico dos órgãos são observações importantes para a diferenciação de tumores benignos e malignos (NASTRI et., al., 2011).

Em cadelas, Basan et., al., (2009) realizaram um estudo com ultrassom comparando superfícies com tumores malignos e benignos, o resultado foi que quando apresentava malignidade, as superfícies se tornavam irregulares e com sombreamento acústico Forest e Kraft (2013) falam sobre a utilização do equipamento para procura de metástases abdominais no fígado, e auxílio nas biópsias/punções aspirativas em suspeitas de ocorrência na cavidade abdominal.

3.3.4.6 – Broncoscopia e Toracoscopia

Broncoscopia e toracoscopia são exames complementares, normalmente utilizados para dar clareza aos diagnósticos que não foram bem esclarecidos, como por exemplo, processos parasitários, infecciosos e alérgicos, tendo em vista que tais afecções demonstram resultados bem parecidos e com o mesmo padrão de alterações que metástases (BASSO et., al., 2008).

Através deles, ocorre a visualização das vias áreas e coleta de amostras para análises laboratoriais para diferenciação e diagnóstico final, principalmente para complemento de estadiamento de neoplasia pulmonar metastática (THRALL, 2013).

Por meio da broncoscopia (animal sedado) é possível realizar o lavado bronco alveolar (LBA) sendo eficaz, rápido e barato, permitindo avaliar as células dos bronquíolos, brônquios e alvéolos (BASSO et. al., 2008).

3.3.4.7 Análise de líquido obtido por toracocentese

É empregada nos casos em que se pretende avaliar fluido dentro da cavidade torácica, realizado em laboratório, sem a necessidade de centro cirúrgico, sendo a anestesia local opcional. Existem dois objetivos, aliviar o animal de dor ou desconforto causado por líquido ou ar na cavidade e captação de líquido para realização de citologia ou microbiológico (OGILVIE, MOORE, 2006; POVEDA, et., al., 2012).

A análise de líquidos é uma excelente opção para atuar como coadjuvante a radiografia, que como já foi citado possui algumas desvantagens, pois através do líquido é possível obter células neoplásicas metastáticas. Essas células se encontram nesse local, pois através dos filtros dos capilares pulmonares são encontrados êmbolos, que em dado momento são liberados na corrente sanguínea pela cava caudal, enchendo o líquido pleural de células neoplásicas (OTONI, et., al., 2010).

A técnica é bem simples, pode ser utilizado agulha de escalpe calibre entre números 19-23mm, acoplada em válvula de três vias e a uma seringa/cateter colocado sobre a agulha com extensão. No sexto, sétimo e oitavo espaços intercostais, no mesmo nível da articulação costochondral. É imprescindível a tricotomia e antissepsia prévia local anteriormente a introdução da agulha. Todo líquido obtido é utilizado na preparação de esfregaços com posterior coloração com corante panótico (CARVALHO, 2016).

Para confirmação de transudato verdadeiro e presença de células tumorais no líquido da cavidade, é recomendado que a contagem de células nucleadas totais (CCNT) seja <1500 células/uL (DEWHURST, PAPASOULIOTIS, 2005).

4 – METODOLOGIA

A pesquisa se trata de um estudo de prevalência de metástases pulmonares em cadelas com neoplasias mamárias no Setor de diagnóstico por imagem do Hospital Veterinário do Centro Universitário Luterano de Palmas (CEULP-ULBRA). Foram analisadas planilhas de controle do setor, fichas de avaliação clínica/cirúrgica e o programa de computador com as imagens radiográficas. Realizou-se um estudo observacional de abordagem qualitativa, na qual foi realizado levantamento de casos do setor de Radiologia do Hospital Veterinário do Centro Universitário Luterano de Palmas (CEULP/ULBRA), na cidade de Palmas-TO.

Para realização do estudo foram coletados dados de pacientes caninas, fêmeas, diagnosticadas com tumores mamários, que foram radiografadas em região torácica nas projeções crânio-caudal/dorso-ventral, látero-lateral direita e esquerda, para estadiamento oncológico, quanto a pesquisa de metástase pulmonar no período de 29 de junho de 2018 a 06 de maio de 2020.

O presente trabalho de pesquisa epidemiológica foi autorizado pela administração do Hospital Veterinário.

Os nomes das pacientes são mantidos em sigilo, prezando pelos princípios éticos, sendo assim identificadas pelo RG, espécie, raça e idade.

Foram analisadas planilhas de controle do setor de raio-X, fichas de avaliação clínica/cirúrgica e o programa de computador do setor, com as imagens radiográficas.

5 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conforme a análise da casuística no o período de 29 de junho de 2018 a 06 de maio de 2020, foi possível constatar o atendimento a 61 pacientes fêmeas, para radiografia torácica com objetivo de procura de metástase.

A idade entre elas variou de 7 a 17 anos, sendo uma média de 10,44 anos, cerca de 75% não eram ovariectomizadas. Portes pequenos tiveram maior predominância e as principais raças radiografadas foram SRD, Shih tzu, Pinscher e Teckel.

Dentre elas, apenas três obtiveram diagnóstico confirmado de metástase pulmonar através do raio-X, representando uma taxa de prevalência de 4,91%. A tabela 3 demonstra os resultados positivos para metástases encontrados.

Tabela 3. Casos confirmados de metástases pulmonares nas cadelas atendidas no Hospital Veterinário – CEULP ULBRA.

RG	Idade	Metástase	Influências hormonais	Tipo de tumor	Procedimento realizado
1130	7 a	X	Não castrada	X	Eutanásia
959	9 a	X	Não castrada	Suspeita lipoma	Eutanásia
643	15 a	X	X	Suspeita Hemangiossarco.	Exérese nódulo/eutanásia

As imagens radiográficas abaixo são referentes às pacientes diagnosticadas com metástase no Hospital Veterinário, que se encontram na tabela 3, sendo realizadas três projeções diferentes como indica Thrall (2013), latero-lateral direita e esquerda e ventro-dorsal, ambas da região de tórax.

Nelas é possível observar áreas de radiopacidade circulares de diferentes tamanhos, demarcadas por setas, além de um padrão intersticial não estruturado.

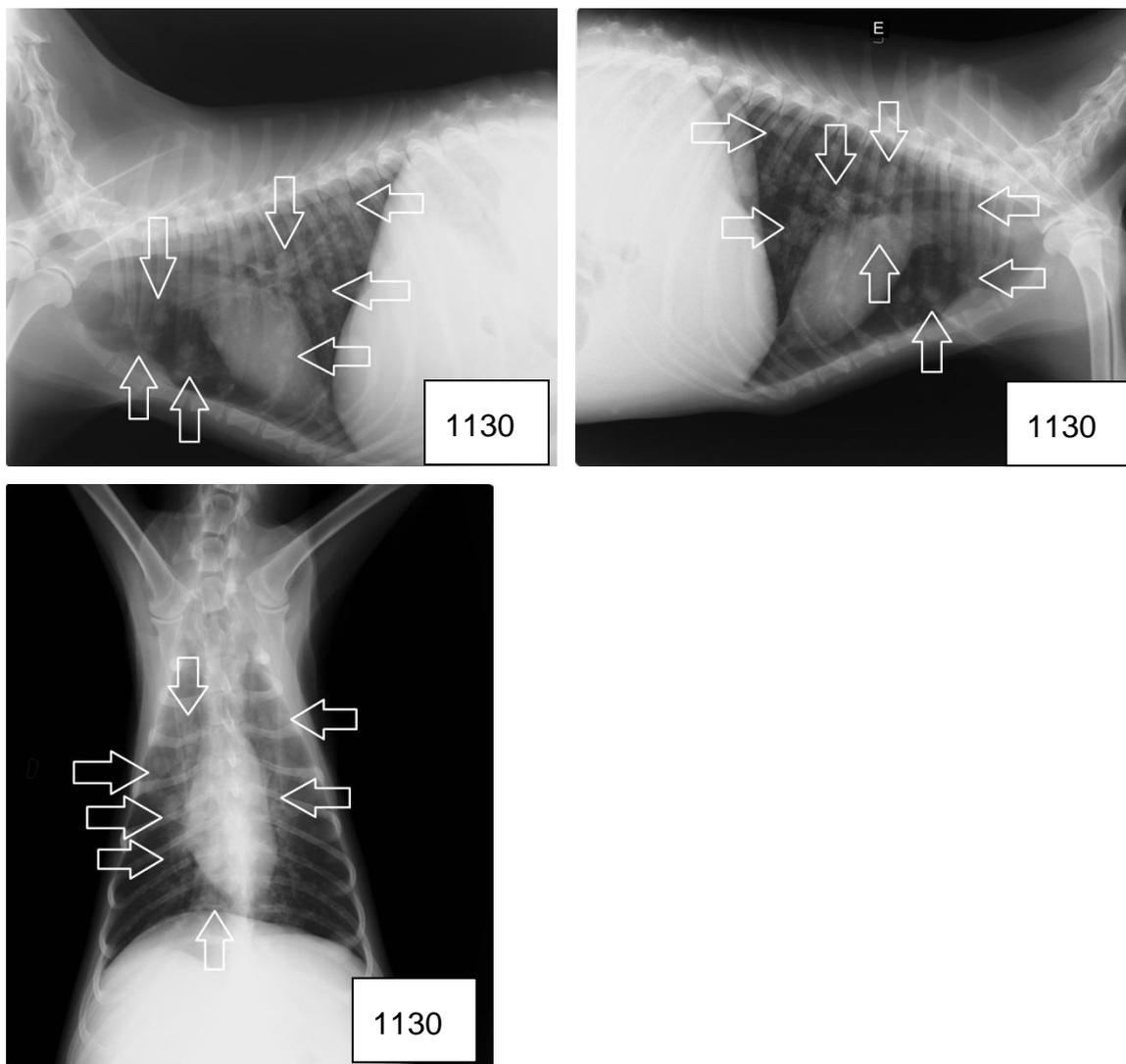
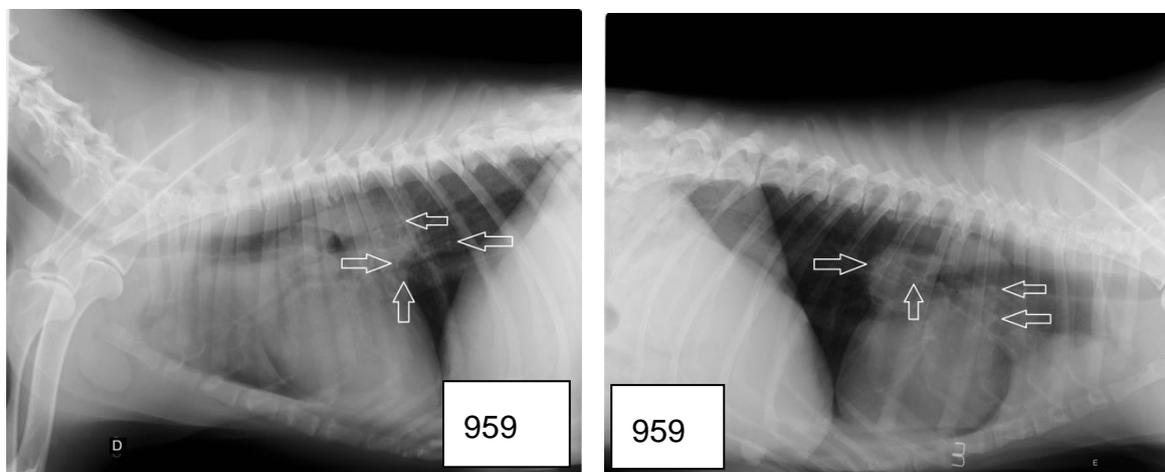


Figura 8. Paciente 1130 – Radiografia em projeção latero-lateral direita, esquerda, e ventro-dorsal respectivamente, de tórax, evidenciando áreas radiopacas circulares de diferentes tamanhos dispersas em parênquima pulmonar, identificada pelas setas, indicando metástase pulmonar. Fonte: Departamento de radiografia do CEULP-ULBRA 2020.



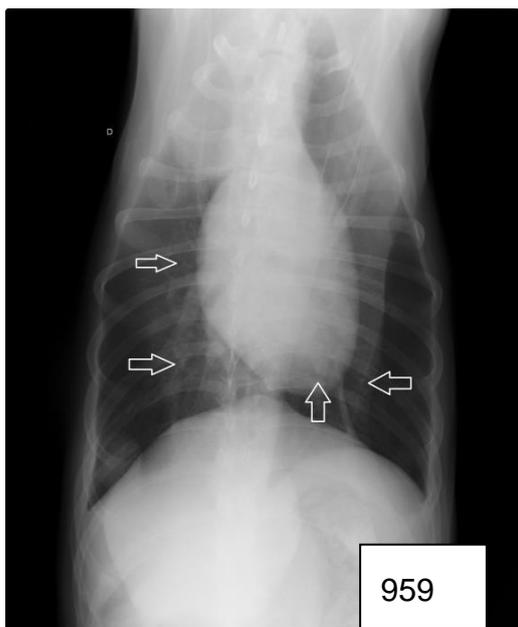


Figura 10. Paciente 959 – Radiografia em projeção latero-lateral direita, esquerda e ventro-dorsal, respectivamente, da região torácica evidenciando áreas radiopacas circulares de diferentes tamanhos dispersas em parênquima pulmonar, indicando metástase pulmonar. Aumento de radiopacidade tendendo a circular em região de mediastino cranial. Fonte: Departamento de radiografia do CEULP-ULBRA 2020.

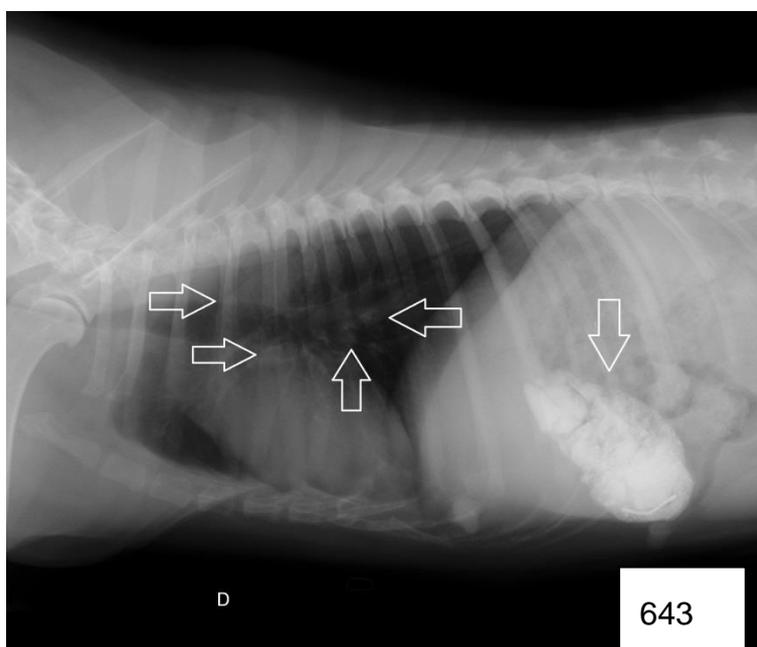


Figura 12. Paciente 643 – Radiografia em projeção latero-lateral direita da região torácica evidenciando áreas radiopacas circulares de diferentes tamanhos dispersas em parênquima pulmonar, indicando metástase pulmonar e aumento de radiopacidade tendendo a circular em topografia hepática, sugestivo de neoplasia, indicados pelas setas. Sugerindo a realização de exame ultrassonográfico. Fonte: departamento de radiografia do CEULP-ULBRA 2020.

A média de idade das cadelas que passaram pela radiografia como método de pesquisa de metástase pulmonar foi de 10,44 anos, sendo que todas as 61

pacientes tinham entre 7-17 anos. Esses dados são compatíveis com a literatura, onde Daleck e De Nardi (2017), Figuera et., al., (2008) e Carvalho (2016), na qual observaram em suas pesquisas uma ocorrência média entre 10 e 11 anos.

A prevalência de metástases no HV foi de 4,91% dos casos, divergindo do que diz Hedlund (2005), Lorusso e Ruegg (2012) Cassali et., al., (2014), Daleck; De Nardi (2017) e Medeiros (2017) onde observaram que dos tumores malignos presente em fêmeas, entre 25 e 50% causavam metástases. Essa diferença pode ser explicada pela falta de controle radiográfico, já que um diagnóstico negativo para nódulos pulmonares não significa que o animal não possui a doença, existem vários fatores que podem diagnosticar com falso negativo, entre eles: doença em estágio inicial com tamanho inferior a 4-5mm, posicionamento errôneo, sobreposição de outros órgãos e o não monitoramento com uso do raio-X após cirurgia de retirada dos tumores na mama, e por esse motivo é importante que seja realizada novas radiografias em um curto intervalo de tempo, haja vista que é uma patologia de prognóstico desfavorável e curso rápido. Já um diagnóstico positivo, será sempre positivo e precisa de acompanhamento periódico e tratamento específico.

Não foi possível determinar todos os tipos histológicos, localização aspecto, quantidade, forma e consistência dos tumores malignos que acometeram as fêmeas pacientes do HV, pois as fichas não continham um padrão de preenchimento, excluindo informações importantes do histórico, anamnese e exame físico, como por exemplo, no que diz respeito à localização, Moulton, (1990); Queiroga, Lopes, (2002) e White, (2007), afirmam uma maior prevalência nas mamas inguinais e abdominais caudais. Já os exames citopatológicos e histopatológicos não foram realizados principalmente devido aos tutores não disponibilizarem de recursos.

Apesar da não realização dos exames, foram levantadas duas suspeitas distintas dos tipos histológicos das pacientes 959 e 643. A primeira constava como lipoma e a segunda hemangiossarcoma.

As principais raças radiografadas para pesquisa de metástase no Hospital Veterinário foram: SRD, Pinscher, Shih Tzu, Yorkshire e Teckel, concordando com o que disse Sorenmo, et., al., (2009), Oliveira Filho, et., al., (2010), Furian (2007) e Santos (2018), apesar de Shih Tzu, Yorkshire e SRD não estarem entre as cinco com maiores taxas de incidência de metástases, fazem parte da lista de maiores

predispostos. Entre as 61 pacientes, cerca de 75% não eram ovariectomizadas, voltando a premissa da ação do estrogênio e progesterona e seus efeitos mitogênicos sobre o tecido e glândulas mamárias, induzindo a proliferação descontrolada, com conseqüente mutação das células e tendo como resultado, a neoplasia, apontados por Mac Ewen e Withrow (1996) e Souza, et. al., (2017).

Foi observado que as pacientes em que o raio-X foi capaz de detectar a presença de metástase já se encontravam em estado terminal, anorexia, dor à palpação, prostração, apatia, depressão, entre outros. Fica evidente quando percebemos que, as três pacientes que receberam o diagnóstico confirmado de metástase foram eutanasiadas, principalmente por dois fatores: devido ao estado clínico não ser compatível com o tratamento, dando a cadela uma sobrevida dolorosa e com terapias medicamentosas agressivas, na qual iria contra a ética e bem estar animal ou por fatores financeiros dos proprietários que não podiam arcar com as despesas. Esses resultados corroboram com os de Alenza, et. al., (2001) e Alpino (2013), que observaram em estágios avançados fraqueza, dor nas mamas próximo aos linfonodos, anorexia, emagrecimento progressivo, desnutrição e alterações respiratórias intensas.

Com relação à eficácia da radiografia como método diagnóstico, é possível observar através das imagens radiográficas da paciente 334 (Figura 14) que no primeiro exame, não foi evidenciado nenhuma alteração pulmonar relacionada à metástase, entretanto, o animal em questão possuía 11 anos, tumor de mama do tipo histológico carcinoma grau III, com circunferência de 8 cm, condizendo com os estudos de Daleck, De Nardi (2017) e Cassali et. al., (2014), na qual eles evidenciam que raramente tumores malignos são menores que 3cm. Os maiores de 5cm de diâmetro tem intensa malignidade, se proliferam com maior facilidade, portanto, seu prognóstico é reservado a sombrio.

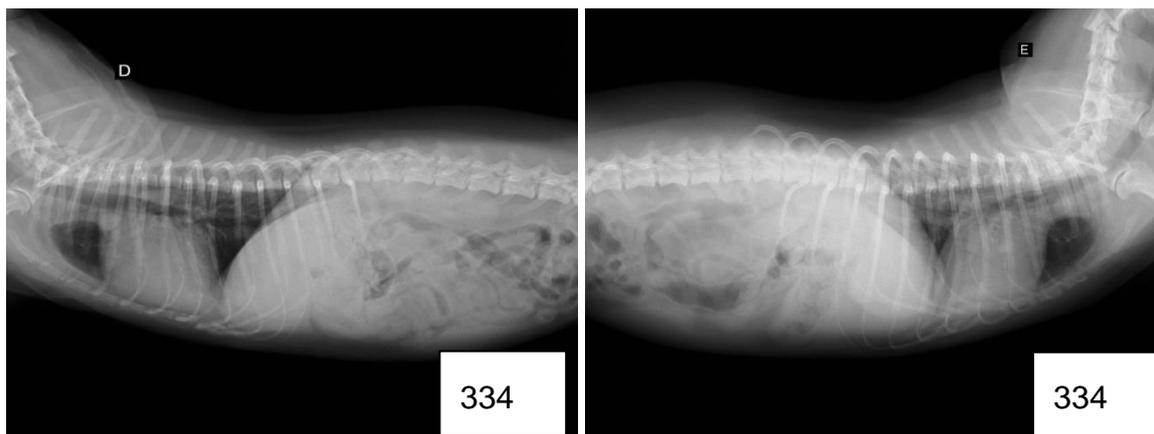


Figura 14. Paciente 334 – Radiografia em projeção latero-lateral direita e esquerda, respectivamente da região torácica evidenciando padrão pulmonar intersticial reticular difuso e miliar, sem evidência radiográfica da presença de nódulos metastáticos. Fonte: departamento de radiografia do CEULP-ULBRA 2020.

Após três meses, a mesma paciente (334), veio a óbito devido à efusão pleural e edema pulmonar (figura 15), concordando com Morris e Dobson (2007) a respeito da não efetividade do RX em tumores com diâmetro entre 4-5 mm ou 0,5 a 1 g de peso e com Fossum (2004) que delimita metástase pulmonar como uma das possíveis causas para a ocorrência da efusão pleural. Além desses fatores, ela só foi ovariectomizada no dia em que realizou exérese da primeira cadeia mamária, demonstrando a relação entre a castração precoce e o desenvolvimento de tumor mamário, citados por Sorenmo et., al., (2000); Mac Ewen & Withrow (1996); Sousa et., al., (2017).

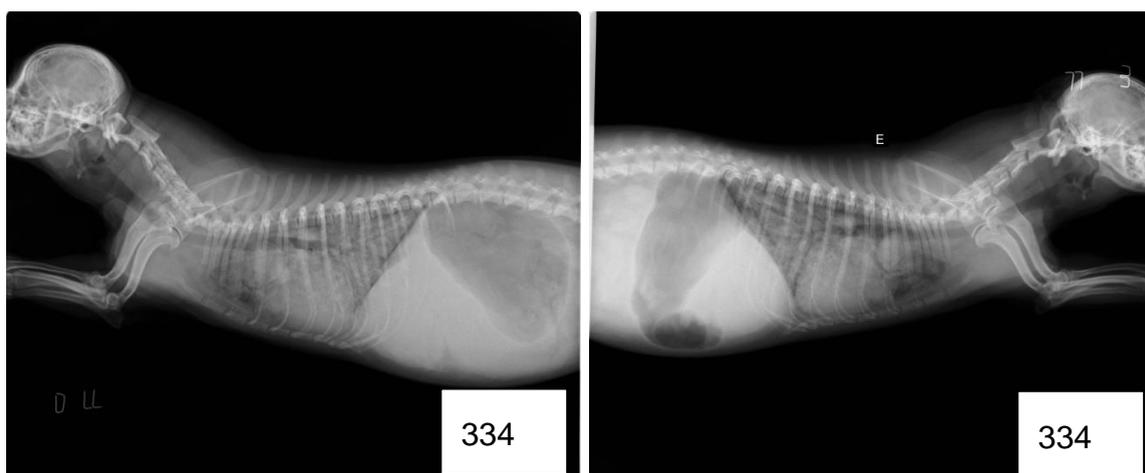




Figura 15. Paciente 334 – Radiografia em projeção latero-lateral direita e esquerda e ventro-dorsal, respectivamente, da região torácica, 3 meses após a radiografia anterior, evidenciando efusão pleural difusa e edema pulmonar. Fonte: departamento de radiografia do CEULP-ULBRA 2020.

Os resultados obtidos através do caso da paciente 334 se assemelham aos resultados de Castelo-Branco, et., al., (2013), na qual em uma primeira radiografia de uma paciente fêmea, Rottweiler, de 12 anos de idade, com tumor de mama histológico do tipo adenocarcinoma mamário, não foi observado evidências de tumores mamários, entretanto foi realizado simultâneo à primeira radiografia, uma cintilografia que acusou metástase pulmonar, deixando mais evidente a ineficácia do raio-X quando as metástases são menores que 4-5mm (MORRIS; DOBSON, 2007). Assim como ocorreu com a paciente 334 do HV, três meses após o primeiro exame, a Rottweiler passou por outro RX e evidenciou presença de metástase, vindo a óbito e sendo realizada necropsia, confirmando macroscopicamente os nódulos pulmonares.

No que diz respeito aos exames alternativos à radiografia para diagnosticar nódulos pulmonares, como por exemplo, a cintilografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética, apesar de todos os benefícios citados anteriormente na precocidade da determinação das metástases (BARCELLOS, 2002; BASSO, 2008; TOBA, et., al., 2010; NASTRI, et., al., 2011; CASTELO-BRANCO, et., al., 2013; D'ANJOU, 2013; THRALL, 2013), no Estado do Tocantins ainda não são realizadas essas técnicas, devido o alto custo e pouca procura, já que atualmente ainda não é uma realidade na Medicina Veterinária tais exames, da forma que o habito e frequência já existem na radiografia e ultrassom. Todavia, uma

alternativa que pode ser utilizada aliada ao raio-X segundo Oglive, Moore (2006); Poveda, et., al., (2012), Otoni, et., al., (2010) e Carvalho (2016), visando baixo custo, fácil acesso e fácil execução, é a análise de líquido obtido por toracocentese. Ela objetiva dar alívio ao desconforto e dor causado pela presença de líquidos ou ar na cavidade torácica, além de ser utilizado para citologia ou microbiologia, na qual é possível obter células neoplásicas oriundas das metástases do pulmão. O único obstáculo é que a paciente precisa ter líquido na cavidade para ser aspirado, e normalmente na rotina clínica esse fator só ocorre quando a doença se encontra em estágios avançados.

Após a realização desse estudo, pode se concluir que a prevalência de cadelas com diagnóstico de metástases pulmonares secundárias a tumor de mama é baixa, pois os tumores iniciais podem não ser diagnosticados através do método de radiografia no momento da consulta, portanto sugere-se controle radiográfico intensivo de todas as pacientes com câncer de mama, com intervalo de no máximo 2-3 meses, devido à rápida evolução clínica dos tumores pulmonares secundários. É importante ressaltar que existem exames mais específicos e sensíveis à detecção precoce de metástases pulmonares, entre eles cintilografia e tomografia, mas ainda não é uma realidade de uma forma geral, na Medicina Veterinária.

7 – REFERÊNCIAS

ALENZA, M. D. P., et., al. **Inflammatory mammary carcinoma in dogs: 33 cases (1995-1999)**. Journal of the American Veterinary Medical Association, 2001.

ALPINO, C., L., D., C., T. **Metástase pulmonar por neoplasia mamária primária em cadela – relato de caso**. Centro Universitário dos órgãos – UNIFESO. Curso de bacharelado em Medicina Veterinária, 2013.

ARGYLE, D., J., KHANNA, C. Tumor biology and metastasis In Withrow, S. J. & MacEwen's, E. G., **Small Animal Clinical Oncology**. (4ªed.). (pp. 31-53). United States of America: Saunders Elsevier, 2007.

BARCELLOS, M. Radiologia do câncer de pulmão. **Journal Pneumology**, v.28 p.94- 99, 2002.

BASAN, M.; et., al. Homeostatic competition drives tumor growth and metastasis nucleation. **HFSP Journal**, v.3 n.4 p.265-272, 2009.

BASSO, P.C., et., al. Lavado traqueobrônquico auxiliado por endoscópio rígido ou por tubo endotraqueal em cães. **Ciência Rural**, v.38 n.3 p723-728, 2008.

BEARSS, J.J., et., al. **Histologic, immunohistochemical and clinical features of 27 mammary tumors in 18 male dogs**. *Veterinary Pathology*, v.49, n.4, p.602-607, 2012.

BENJAMIN S. A., et., al. **Classification and behavior of canine mammary epithelial neoplasms based on life-span observations in beagles**. *Vet. Pathol.* 36:423-436, 1999.

BODANESE, L., et., al. **Metástases Pulmonares atípicas: apresentações tomográficas**. Rio de Janeiro, 2002.

CASTELO-BRANCO, P., S., M., et., al. **Diagnóstico precoce de metástase pulmonar: comparação entre a radiografia convencional e a cintilografia com timina_99M TC em cadela com tumor de mama – relato de caso**. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária*. Universidade Estácio de Sá, Rio de Janeiro, 2013.

BURK, R., L., FEENEY, D., A. The thorax In *Small Animal Radiology and Ultrasonography: A Diagnostic Atlas and Text*. (3ª ed.). (pp.25-278). **United States of America: Saunders Elsevier Science**, 2003.

CAIXINHA, M. R. S. N. **Estudo clínico e anatomopatológico de neoplasias mamárias na cadela e na gata.** Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Técnica de Lisboa, Lisboa. 2011.

CALDAS, S., A., et., al. Aspectos clínico-patológicos das neoplasias mamárias em cadelas (*Canis familiaris*). Article in **Revista brasileira de medicina veterinária**, 2016.

CARREÑO, M.S.R., et., al. Reposição hormonal e cancer de mama. **Revista Sociedade Brasileira de Câncer**, n.7, p.41- 50, 1999.

CARVALHO, C., J., S., D. **Tumor de mama em cadelas: epidemiologia, características clínicas e morfológicas.** Tese de doutorado, Teresina – PI, 2016.

CASSALI G.D., et., al. Consensus for diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumours **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, p. 153-180, 2011.

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

CAVALCANTI, M., F. CASSALI, G., D. **Fatores prognósticos no diagnóstico clínico e histopatológico dos tumores de mama em cadelas – revisão.** Clínica Veterinária, 2006.

CASWELL, J., L., WILLIAMS, K., J. Respiratory system In Maxie, **M. G., Jubb, Kennedy and Palmer's Pathology of Domestic Animals Volume 2.** (5^oed). (pp.554). China: Saunders Elsevier, 2007.

CULLEN, J., M., et., al. An overview of cancer pathogenesis, diagnosis, and management In Meuten, D., J. **Tumors in domestic animals.** 4th ed., p. 3- 45, 2002.

DALECK, C. R.; DE NARDI A. B. **Oncologia em cães e gatos: 2ª edição.** Rio de Janeiro: Roca, 2017.

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

D`ANJOU M.A. Principles of Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging In: THRALL, D.C. **Textbook of veterinary diagnostic radiology**, 6 ed. Philadelphia: Saunders, P. 50-73, 2013.

DE NARDI, A., B., et., al. Prevalência de neoplasias e modalidades de tratamentos em cães, atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná. **Archives of Veterinary Science** v. 7, n2, p 15-26, 2002.

DENNIS, R., et., al. **Handbook of Small Animal Radiology and Ultrasound: Techniques and Differential Diagnoses**. 2ªed., p.145- 174, 2010.

DE SOUZA, T., M. **Estudo retrospectivo de 761 tumores cutâneos em cães**. Dissertação de mestrado, UFMS, 2005.

DEWHURST, E.; PAPASOULIOTIS, K. Body cavity effusions. In: VILLIERS, E.; BLACKWOOD, L. **BSAVA Manual of Canine and Feline Clinical Pathology**. 2.e. London: British Small Animal Veterinary Association, p.340-346, 2005.

DIAS, J., N., R. **Diagnóstico imagiológico de metastização pulmonar: radiografia versus tomografia computadorizada**. Dissertação de mestrado integrado em Medicina Veterinária, Lisboa, 2012.

DYCE, K.M., et., al. **Tratado de anatomia veterinária**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 663p., 1997.

DOBSON, J., M. Clinical Staging and the TMN classification. In: DOBSON, J., M.; Lascelles, B., D., X **BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology**. P. 20-27, 2011.

DOUGLAS, S., W., WILLIAMSON, H., D. **Diagnóstico Radiológico Veterinário**,. 330p., 1975.

EARLY, P., SODEE, B. **Principles and Practice of Nuclear Medicine**. Mosby Inc., St Louis, Missouri, p. 877, 1995.

EDNEY, A., SMITH, P. **Estudo da obesidade em cães que visitam práticas veterinárias no Reino Unido**. Registro Veterinário, 118, 391-396, 1986.

FELICIANO, M.A.R.; SILVA, A. S., et., al., Estudo clínico, histopatológico e imunoistoquímico de neoplasias mamárias em cadelas. Arq. Bras. Med. Vet. Zootec. vol.64 no.5 Belo Horizonte, 2012.

FELICIANO, M.A.R.; et., al. Abordagem ultrassonográfica da neoplasia mamária em cadelas: revisão de literatura. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, Belo Horizonte, v.32, n.3, p.197-201, 2008.

FIGHERA, R., A.; et., al., Causas de morte e razões para eutanásia de cães da Mesorregião do Centro Ocidental Rio-Grandense (1965-2004). **Pesq. Vet. Bras.** p. 223-230, 2008.

FILHO, J., D., M. **Identificação de elementos traço em tumores de mama de cadelas e sua correlação com histopatologia e prognóstico de vida**. Faculdade de Odontologia e curso de Medicina Veterinária - UNESP, Araçatuba, São Paulo, 2011.

FOREST, L.J.; KRAFT, S. **Imaging in Oncology in: WITHROW S.J. e MCEWEN E.G.** Small Animal Clinical Oncology. St. Louis: Elsevier, p. 98-110, 2013.

FOSSUM, T.W. Doenças pleurais e extrapleurais. In Ettinger, S.J and Feldman, E.C, **Tratado de Medicina Interna Veterinária: doenças do cão e do gato. (5ª ed)** FOSSUM, T. W. Cirurgia de pequenos animais. Elsevier Editora, 3ª ed., p. 1335, 2004.

FRIEDRICHS, K.R.; YOUNG, K.M. **Diagnostic cytopathology in clinical Oncology** In: Small Animal Clinical Oncology. St. Louis: Elsevier, p. 111-130, 2013.

FURIAN, M.; et., al. Estudo retrospectivo dos tumores mamários em caninos e felinos atendidos no Hospital Veterinário da FAMED entre 2003 a 2007. **Revista científica eletrônica de Medicina Veterinária**, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Garça/FAMED, ano IV, n. 8, 2007.

GETTY, R. **Anatomia dos animais domésticos. 5.ed.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, v.2., 1986.

GROOTERS. M. A.Ovariopatias e Uteropatias. In: SHERDING, G. R.; BIRCHARD, J. S. **Manual Saunders Clínica de Pequenos Animais. 2° ed.** ROCA; p. 1114, 2003.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. **Hallmarks of cancer: the next generation.** Cell, v.144, n. 5, p. 646-674, 2011.

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

HEDLUND C.S. Cirurgias do Sistema Reprodutivo e Genital In: FOSSUM T.W. **Cirurgia de Pequenos Animais.** São Paulo: Roca, p.610-672, 2005.

KOJIMA, H., et., al. Apoptosis of pregnancy-dependent mammary tumor and transplantable pregnancy-dependent mammary tumor in mice. **Cancer Lett**, v. 110, p. 113-121, 1996.

KUSEWITT, D., F., RUSH, L., J. Neoplasia and tumor biology In McGavin, M. D. & Zachary, J. F., **Pathology Basis of Veterinary Disease.** 4^aed., p. 253-294, 2007.

LAMB, C. R. The canine and feline lung. In: THRALL, D. E. **Text book of veterinary diagnostic radiology** 4.ed. Philadelphia: Saunders, p. 431-447, 2002.

LANA, S. Tumors of the Mammary Gland. **Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**, cap. 26, p. 619–636. 2007.

LEWIN, M.; et., al. **Tat peptide-derivatized magnetic nanoparticles allow in vivo tracking and recovery of progenitor cells.** Nature Biotechnology, v. 18, n. 4, p. 410–414, 2000.

LÓPEZ, A. Respiratory system In McGavin, M. D. & Zachary, J. F., **Pathology Basis of Veterinary Disease.** 4^aed., p.552, 2007.

LORUSSO G., RUEGG C. **New insights into the mechanisms of organ-specific breast cancer metastasis.** Seminars in Cancer Biology, 2012.

MACEWEN, E.G., WITHROW, S.J. Tumors of the mammary gland. In: **Small animal clinical Oncology**. 2 ed. Philadelphia : Saunders, p.356- 372, 1996.

MALUMBRES, M.; BARBACID, M. Cell cycle, CDKs and cancer: a changing paradigm. **Nature Reviews Cancer**, v. 9, n. 3, p. 153-166, 2009.

MEDEIROS, V., B. Câncer de mama na cadela. J Surg CI Res – Vol. 8, p. 118-129, 2017.

MENDOZA, M., KHANNA, C. Revisiting the seed and soil in cancer metastasis, **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, p.1452-1462, 2009.

MEUTEN, D.J. **Tumors in domestic animals. 4.ed.** Iowa State : Univ. California, 788p., 2002.

MILES, K., G., et., al. **A retrospective evaluation of the radiographic evidence of pulmonary metastatic disease on initial apresentation in the dog**, **Veterinary Radiology**, p.79-82, 1990.

MISDORP, W., et., al. **Histological classification of mammary tumors of the dog and cat. WHO International Histological Classification of Tumors of Domestic Animals.** 2nd Series, vol VII, 2001.

MISDORP W. **Tumors of the mammary gland**, p.575-606. In: Meuten, D. J. (Ed.), **Tumors in Domestic Animals.** 4th ed. Iowa State Press, Ames, 2002.

MORRIS, J.; DOBSON, J. **Oncologia em pequenos animais.** Roca, São Paulo, 2007.

MOULTON, J., E. Tumors of the mammary gland. In **Tumors in Domestic Animals.** University of California Press; 518- 550, 1990.

MOURA, R., B., R.; et., al. Estudo dos efeitos de contraceptivos. I Mostra de iniciação científica e tecnológica. **Anais Mictec**; p. 68-72. 2016.

MULDOON, T.G. Interplay between estradiol and prolactin in the regulation of steroid hormone receptor levels, nature, and functionality in normal mouse mammary tissue. **Endocrinol**, v.109, n.5, p.1339-1346, 1981.

MURPHY, S. **Mammary tumours in dogs and cats. In practice**, v.30, n.6, p.334–339, 2008.

NASTRI, C.O.; et., al. **Ultrassonografia no rastreamento do câncer de mama Feminina**. v.39, n.2, p.97-102, 2011.

NEAL, C., P., BERRY, D., P. **Basic principles of the molecular biology of cancer II: angiogenesis, invasion and metastasis**, Surgery, p.120-125, 2006.

NOGUEIRA, C.R.; BRENTANI, M.M. **Triiodothyronine mimics the effects of estrogen in breast cancer cell lines**. J Steroid Biochem Mol Biol, v.59, n.3/4, p.271-279, 1996.

NORTH, S., BANKS, T. **Introduction to small animal oncology**, p.1-3, 2009.

OGILVIE, G. K., MOORE, A., S. **Managing the canine câncer patient: A praticla Guide to Compassione Care. Veterinary Leraning Systems Book**. Trenton, 2006.

OTONI, C., C., et., al. **Survey radiography and computerized tomography imaging of the thorax in female dogs with mammary tumors, Acta Veterinaria Scandinavica**, p.1-10, 2010.

O'KEEFE D., A. **Tumores do sistema genital e das glândulas mamárias**. In: Ettinger S.J. & Feldman E.C. (Eds). **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. 4 ed. São Paulo: Manole, p. 2344-2354, 1997.

OLIVEIRA Filho J.C., et., al. **Retrospective study of 1,647 mammary gland tumors in dogs.] Estudo retrospectivo de 1.647 tumores mamários em cães. Pesquisa Veterinária Brasileira**. Departamento de Patologia, Universidade Federal de Santa Maria, 2010.

OLIVEIRA, L., O., et., al., **Aspectos epidemiológicos da neoplasia mamária canina. Acta Scientiae Veterinariae**, 2003.

OLSON, P. N. **Using the canine genome to cure câncer and other diseases. Theriogenology**. v. 68, n. 3, p. 378-381, 2007.

ONUCHIC, A. C.; CHAMMAS, R. **Câncer e o microambiente tumoral. Revista de Medicina**, v. 89, n. 1, p. 21-31, 2010.

OTONI, et., .al. Survey radiography and computerized tomography imaging of the thorax in female dogs with mammary tumors. *Acta Veterinaria Scandinavica* 52:20, 2010.

PAVELSKI, M. **Exames auxiliares no diagnóstico e estadiamento de neoplasias de mama em cadelas.** Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2013.

PEREIRA, C.T. **Avaliação cintilográfica da vascularização e drenagem linfática das glândulas mamárias de cadelas.** Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.

PEREZ A., D., et., al. Relation between habitual diet and canine mammary tumors in a case-control study. **Journal of the Veterinary Internal Medicine**, v. 12, n. 3, p.132–139, 1998.

POVEDA, J. M. C., et., al. **Manual de Manobras úteis em Medicina de Emergência.**1. ed. Buenos Aires: Inter-Médica, , 119p., 2012.

QUEIROGA, F., LOPES C. Tumores mamários caninos, pesquisa de novos fatores de prognósticos. **Revista Brasileira de Ciências Veterinárias.** 97 (543): 119-127, 2002.

RENWICK, M. G.; ARGYLE, D. J. Paraneoplastic Syndromes. In: ARGYLE, D. J.; BREARLEY, M. J.; TUREK, M. M. **Decision Making in Small Animal Oncology.** p.19-44, 2008.

RODASKI, S.; DE NARDI A., B. **Quimioterapia antineoplásica em cães e gatos.** Curitiba: Maio; p.21-195, 2004;

ROTH, J., A., et., al. Treatment of the patient with lung metastases. **Current Problems in Surgery**, p. 903-913, 1996.

SAMII V.F. Diagnóstico por Imagem dos Distúrbios Respiratórios In: BICHARD S.J. e SHERDING R.G. **Manual Saunders Clínica de Pequenos Animais.** São Paulo: Roca, 2008.

SANTOS, F. C.. et., al. **Complicações da esterilização cirúrgica de fêmeas caninas e felinas**. Revisão da Literatura, Botucatu, n. 1, 2009.

SANTOS, T., R., D. **Implantação do serviço de oncologia veterinária no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia**, tese de pós graduação, 2018.

SORENMO, KU, et. al. Canine mammary gland tumours; a histological continuum from benign to malignant; clinical and histopathological evidence. **Vet Comp Oncol**, p. 162–172, 2009.

SORENMO, K.U.; et. al. Effect of spaying and timing of spaying on survival of dogs with mammary carcinoma. **Journal of Veterinary Intern Medicine**, v.14, p.266-270, 2000.

SORENMO, K. U.; et., al. Development, anatomy, histology, lymphatic drainage, clinical features, and cell differentiation markers of canine mammary gland neoplasms. **Veterinary Pathology**, v. 48, n.1, p. 85-97, 2011.

SOUSA, M., G., DE ANDRADE, J., N., B., M. **Neoplasias Cardíacas**. In: Oncologia em cães e gatos: 2ª edição, Rio de Janeiro, Roca, 2017.

THRALL, D.C. The canine and feline lung. In: **Textbook of veterinary diagnostic radiology**, 6 ed. Philadelphia: Saunders, p. 608-631, 2013.

TOBA, H.; et., al. Diagnosis of the presence of lymph node metastasis and decision of operative indication using fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and computed tomography in patients with primary lung cancer. **The Journal of Medical Investigation** v.57 p.305-313, 2010.

WHITE, R.A.S. Tratamento cirúrgico de distúrbios cutâneos específicos. In: SLATTER, D. **Manual de cirurgia de pequenos animais**. 3. ed. Barueri: Manole, v.1, cap.25, p. 339-355, 2007.

WINWARD, J., et., al. **Oxidative stress: the balance between pro/anti-oxidants, and its implications for lifespan in the domestic dog, *Canis lupus familiaris***. Colgate University, jan., 2017.

WITHROW S.J., LANA S.E., RUTTEMAN G.R. **Tumors of the Mammary Gland** In: Small Animal Clinical Oncology. St. Louis: Saunders, .p.619-636, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (OMS), 2004. Disponível em: <<http://www.fosp.saude.sp.gov.br:443/epidemiologia/docs/TNM-5ed.pdf>>. Acesso em: 22 de abril de 2020.