



NEOPLASIA MAMÁRIA EM CADELAS: REVISÃO DE LITERATURA

Breast neoplasia in dogs: Literature review

Rafaela de Oliveira Cunha¹
Cynthia Mara Horácio Frota²
Mylena Cristina Cazelato³
Giovana Sousa Sodré Moreira⁴
Sávio Tadeu Almeida Júnior⁵

Resumo: Aproximadamente 52% dos tumores em cadelas são identificados como neoplasias mamárias, sendo essa uma patologia de alta casuística nas clínicas veterinárias que causa diversos malefícios aos animais, podendo levar a morte. O câncer pode ser causado por mutação ou ativação anormal dos genes que controlam o crescimento celular; a proteína p53 é uma importante supressora de tumores e trabalha em vários níveis para garantir que as células não transmitam seu DNA danificado através da divisão celular, prevenindo que mutações sejam passadas às células filhas. A falha ou perda de função da p53 pode resultar no surgimento do câncer. Apesar das alterações genéticas supracitadas, o desenvolvimento da neoplasia em grande parte é dependente de hormônios, algumas alterações hormonais de estrógeno, progesterona e prolactina predis põem a ocorrência do câncer, sendo o uso indiscriminado de anticoncepcionais em cadelas um dos principais fatores que colaboram surgimento de neoplasias. O presente projeto pretende abordar os aspectos que norteiam os mecanismos fisiopatológicos envolvidos no processo que dá início ao desenvolvimento de neoplasias mamárias em cadelas, bem como abordar a respeito da influência negativa dos hormônios e do anticoncepcional que deve ser substituído pelo procedimento de ovário hysterectomia, que é a uma das principais maneiras de prevenir o câncer de mama em cadelas.

Palavras-chave: Oncologia, p53, ovário hysterectomia.

Abstract: Approximately 52% of tumors in female dogs are identified as mammary neoplasms, which is a pathology of high casuistry in veterinary clinics that causes various harm to animals, and can lead to death. The cancer can be caused by mutation or abnormal activation of genes that control cell growth; The p53 protein is an important tumor suppressor and works at multiple levels to ensure that cells do not pass their damaged DNA through cell division, preventing mutations from being passed on to daughter cells. Failure or loss of p53 function

¹Graduanda do curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário do Sul de Minas (UNIS MG); rafaela.cunha@alunos.unis.edu.br; <https://orcid.org/0000-0003-0639-1367>

²Graduanda do curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário do Sul de Minas (UNIS MG); cynthia.frota@alunos.unis.edu.br.

³Graduanda do curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário do Sul de Minas (UNIS MG); mylena.Cazelato@alunos.unis.edu.br.

⁴Aprimoranda na Universidade Anhembí Morumbi; giovana.moreira@alunos.unis.edu.br

⁵Doutorado pela Universidade Federal de Lavras (UFLA); savio.junior@unis.edu.br. <https://orcid.org/0000-0002-1037-4765>

can result in cancer. Despite the aforementioned genetic alterations, the development of the neoplasm is largely dependent on hormones, some hormonal alterations of estrogen, progesterone and prolactin predispose the occurrence of cancer, and the indiscriminate use of contraceptives in bitches is one of the main factors that contribute to the occurrence of cancer. . emergence of neoplasms. The present project intends to address the aspects that guide the pathophysiological mechanisms involved in the process that initiates the development of mammary neoplasms in bitches, as well as to address the negative influence of hormones and the contraceptive that must be replaced by the ovarian hysterectomy procedure, which is one of the main ways of preventing breast cancer in bitches.

Keywords: *Oncology, p53, ovary hysterectomy.*

1. Introdução

Nos canídeos, as neoplasias mamárias representam a segunda neoplasia mais comum, sendo apenas excedida pelas neoplasias da pele (LEMOS et al 2016), sendo de maior incidência nas fêmeas, não esterilizadas, geriátricas. Os tumores mamários caninos constituem, aproximadamente, 52% de todas as neoplasias que afetam as fêmeas desta espécie, com cerca de 50% dos tumores mamários apresentando características de malignidade (QUEIROGA & LOPES, 2002). As neoplasias mamárias merecem atenção majoritariamente em virtude da alta ocorrência e do risco oferecido a saúde animal, tendo em vista que as neoplasias mamárias em grande parte se destacam pelo seu caráter letal, resultando em um comprometimento físico, social e emocional.

As neoplasias apresentam-se geralmente sob a forma de nódulos que, no caso de neoplasias múltiplas, podem ser do mesmo ou de diferentes tipos histológicos, podendo também apresentar diferentes graus de malignidade (RUTTEMAN e KIRPENSTEIN, 2003). As neoplasias malignas apresentam crescimento rápido, infiltração nos tecidos vizinhos, ulcerações, tendo a capacidade de induzir neoformação vascular e, ao mesmo tempo em que aumentam de tamanho, estimulam esta neovascularização pela secreção de fatores angiogênicos (LUCENA, 2006), podendo causar a morte do animal devido a invasão destrutiva dos órgãos normais por extensão direta e disseminação através do sangue, da linfa ou das superfícies serosas.

Em virtude da grande ocorrência e recorrência das neoplasias mamárias, é essencial que se entenda os mecanismos por trás do “start” oncogênico, elucidando as possíveis causas que influenciam o desenvolvimento de tumores, deste modo podendo elaborar métodos preventivos e realizar um diagnóstico precoce.

2. Revisão da literatura

2.1. Oncogênese mamária

O termo neoplasia associa-se a uma mutação genética, caracterizada pela proliferação desordenada e persistente de células de qualquer tecido do organismo, a qual não responde aos seus mecanismos normais de controle (KUMAR et al., 2004), no caso dos tumores mamários, essa proliferação celular se dá nas glândulas mamárias do animal, podendo acometer ambas as cadeias mamárias. A consistência das massas pode ser maciça ou flutuante e elas podem ser únicas ou múltiplas (FELICIANO et al, 2012). O câncer pode ser causado por mutação ou ativação anormal dos genes que controlam o crescimento celular, resultando em modificações progressivas da biologia celular caracterizadas por alterações na proliferação, diferenciação e na interação das células com o meio extracelular (COTRAN et al., 2000). Geralmente no surgimento do câncer existe o envolvimento de três classes de genes, os proto-oncogenes, que promovem o crescimento dos tumores; os genes oncosuppressores, responsáveis pela inibição do crescimento; e os genes que regulam a apoptose (JUQUEIRA e CARNEIRO, 1999).

O reconhecimento das várias fases do ciclo celular é de grande importância para o entendimento de como surge o câncer. A primeira fase (G1), está envolvida na síntese de códons de RNA mensageiro (RNA m), sendo este último envolvido na transdução e possibilitando a síntese de proteínas necessárias à célula. A segunda fase (S) corresponde à síntese e duplicação do DNA. A terceira fase (G2), chamada pré-mitótica, caracteriza-se pela síntese de códons de RNAm para proteínas de elementos precursores do fuso acromático e a última fase (M), conduz ao desdobramento dos cromossomos e à divisão em duas células-filhas geneticamente idênticas. No final da Fase G1 e da fase G2 existem os “Pontos de Checagem”, que são mediados pelas ciclinas, responsáveis por desencadear os eventos do ciclo celular. Se houver mutação no gene que controla a produção de ciclinas, poderá surgir o câncer.

Os genes supressores de tumor são responsáveis por prevenir a formação de tumores cancerosos, o gene TP53 (tumor protein 53) é o gene mais frequentemente mutado nos indivíduos portadores de câncer mamário (HOLLSTEIN et al. 1994). Estas mutações provocam alterações no potencial invasivo e migratório das células tumorais (CADWELL e ZAMBETTI 2001). Em um trabalho realizado por Haga et al (2001) foi detectado no gene Tp53 canino que o maior número de mutações está principalmente nos éxons 3 a 8, resultando na perda de controle do ciclo celular. Esse gene está localizado na espécie canina no cromossomo cinco, e codifica a proteína P53 (phosphoprotein 53) (MAXIMO e MAXIMOV, 2008; FERREIRA e

ROCHA, 2010). Essa proteína é um dos mais importantes supressores de tumor, comumente descrito como "o guardião do genoma".

A proteína p53 trabalha em vários níveis para garantir que as células não transmitam seu DNA danificado através da divisão celular, a segunda função da p53 é ativar as enzimas de reparo do DNA; se o dano ao DNA não é reparável a p53 vai desempenhar sua terceira e última função: ativar a morte celular programada para que o DNA danificado não seja transmitido, garantindo que as células não se dividam quando há dano em seu DNA, evitando que mutações sejam passadas às células filhas. Portanto, a proteína p53 é importante para garantir a estabilidade e integridade do genoma de células normais (CHARI et al., 2009). A perda de função p53 pode resultar em maiores taxas de proliferação celular, resistência a estímulos de morte celular, instabilidade genômica e metástase, ou seja, quando a p53 está defeituosa ou faltando, as mutações podem se acumular rapidamente, potencialmente levando ao surgimento do câncer.

2.2. Influências hormonais

Os hormônios estão dentre os vários fatores promotores da carcinogênese. O desenvolvimento da neoplasia mamária na cadela é dependente, em grande parte, de hormônios (OLIVEIRA et al, 2003), alguns autores relatam que o uso indiscriminado de anticoncepcionais tem provocado crescente ocorrência de enfermidades ligadas ao uso de progestágenos, sendo umas delas a neoplasia mamária (DALECK et al, 2009; APPARÍCIO e VICENTE, 2015). Se olharmos do ponto de vista do senso comum de tutores, o anticoncepcional para cadelas é um método eficaz de prevenção de prenhez, além de ser visto como uma alternativa menos onerosa do que a castração, não obstante, é de suma importância que os tutores tenham ciência de que o uso desses anticoncepcionais é extremamente prejudicial à saúde das cadelas. Enquanto os contraceptivos injetáveis de longa ação foram abolidos em países desenvolvidos, no Brasil são utilizados indiscriminadamente. Sabe-se que a administração desses medicamentos está diretamente ligada a um aumento de casos de piometra e neoplasias, além de eles não serem 100% eficazes na prevenção da prenhez (ARAÚJO et al, 2017). Ou seja, além de trazerem riscos sérios à saúde, o método contraceptivo também não é garantidamente eficaz. Quando há o descontrole da secreção hormonal ocorre perda da homeostasia celular advindo em várias alterações, dentre elas o aparecimento de neoplasias. Os hormônios estão dentre os vários fatores indutores ou promotores da carcinogênese, eles estimulam a proliferação celular predispondo às alterações genéticas (HENDERSON e FEIGELSON,

2000).

O princípio ativo dos medicamentos anticoncepcionais é o Acetato de medroxiprogesterona um hormônio que inibe a ovulação e tem como objetivo suprimir o cio como um todo. A medicação realmente consegue isso, mas traz efeitos colaterais graves, como o aumento da formação de tumores de mama, o risco de infecção uterina, ou seja, o uso de anticoncepcionais a base de progestágenos aumentam a chance de desenvolvimento de tumor de mama devido a disfunção hormonal e pseudocieses (O' KEEFE, 1997).

O estrógeno, a prolactina e a progesterona estão envolvidos na carcinogênese mamária (NOGUEIRA & BRENTANI, 1996). Tanto o estrógeno quanto a prolactina são necessários ao crescimento dessa enfermidade e a progesterona apresenta ação carcinogênica quando seus níveis estão aumentados por períodos prolongados (FONSECA & DALECK, 2000). Em cães e gatos, a progesterona exógena estimula a síntese de GnRH na glândula mamária com proliferação lóbulo-alveolar e consequente hiperplasia de elementos mioepiteliais e secretórios, induzindo a formação de nódulos benignos em animais jovens (SILVA et al., 2004), podendo causar efeitos colaterais que incluem a inibição da imunidade uterina, proliferação das glândulas endometriais com formação de hiperplasia cística do endométrio, sendo esses efeitos que contribuem para o surgimento da piometra e das neoplasias (MEUTEN, 2002). Receptores para estrógeno, progesterona, e para GnRH epidermal já foram demonstrados nos tumores de mama cadelas, havendo também a coexistência desses receptores numa mesma neoplasia (MEUTEN, 2002). Em relação a prolactina, ela aparentemente facilita a ação mitótica do estrógeno, aumentando o número de seus receptores (MULDOON, 1981). Em um estudo realizado por Oliveira et al (2003) pseudocieses foram relatadas em 48% das cadelas com tumor de mama. O estrógeno promove o crescimento celular por estimular a liberação do fator de crescimento tumoral alta, além de estimular o crescimento ductal, podendo aumentar o risco no desenvolvimento do câncer. Entretanto, o risco de desenvolvimento de neoplasias malignas tem sido observado na administração contínua e em altas doses de estrógeno associado à progesterona. E apesar de existirem técnicas cirúrgicas de esterilização, grande parte da classe média baixa da população opta por fazer o uso de anticoncepcionais injetáveis em cadelas como forma de controle populacional (DALLA NORA, 2017).

Alguns outros fatores também podem contribuir com a promoção da carcinogênese. Segundo Lana et al. (2007), a idade do animal está correlacionada e a probabilidade de desenvolvimento neoplasias mamárias aumenta com a idade do animal, situando-se a idade média de manifestação tumoral, nas cadelas, entre 10 e 11 anos. Alguns autores também relatam

fatores nutricionais correlacionados a obesidade atuam como promotores da carcinogênese, Queiroga & Lopes (2002) mostraram que cadelas obesas entre os nove e 11 meses de idade, têm maior risco de desenvolvimento de tumores de mama na idade adulta que cadelas não obesas.

2.3. Metástase

A metástase é a disseminação de um foco tumoral a distância do tumor original, ocorre quando as células neoplásicas se soltam do tumor primário e infiltram na corrente sanguínea ou no sistema linfático, podendo circular pelo organismo e se estabelecer em outro órgão. Recidivas e metástase são esperadas na maioria dos casos de neoplasmas mamários malignos, as metástases de carcinomas mamários ocorrem em sua maioria por via linfática, e em até 70% dos casos ou por via hematogena, mediante a infiltração de células neoplásicas através da parede de vasos linfáticos ou sanguíneos (SORENMO et al., 2011). A metastização neoplásica classifica-se como: regional (nos linfonodos regionais) ou à distância (ocorrendo por via linfática ou sanguínea). A metastização à distância pode ocorrer primeiramente no pulmão, posteriormente em linfonodos cervicais superficiais, esternais ou inguinais profundos e/ou em tecido hepático, renal e menos frequentemente, ósseo, cardíaco ou pele (LANA et al., 2007).

2.4. Ovário histerectomia como prevenção

Por ser uma patologia sem tratamento eficaz, a melhor maneira de lidar com a doença está na prevenção e diagnóstico precoce. Entre as maneiras de prevenir a doença, a ovário histerectomia se apresenta como a melhor opção atualmente; além de evitar problemas como piometra e câncer de mama também evita a superpopulação de animais de rua, auxiliando no controle populacional. A ovário histerectomia (OH) realizada antes do primeiro estro reduz o risco de desenvolvimento da neoplasia mamaria para 0,5%; este risco aumenta significativamente nas fêmeas esterilizadas após o primeiro ciclo estral (8,0%) e o segundo (26%) (FELICIANO et al, 2012). A OH atua na prevenção das neoplasias mamárias devido a influência que os hormônios esteroides femininos, principalmente o estrógeno, possuem sobre o surgimento dos tumores (FONSECA e DALECK, 2000). Com a remoção de parte do sistema reprodutivo da cadela é possível evitar que esses hormônios tenham participação nesse processo maligno. Em pesquisas realizadas na Califórnia (EUA) realizadas por Zuccari et al (2001) foi observado que as fêmeas da espécie canina não esterilizadas cirurgicamente, apresentaram incidência de tumores

mamários 4 a 7 vezes maior quando comparadas às fêmeas submetidas à OH. A OH além de diminuir a ocorrência das neoplasias mamárias, ainda possibilita a prevenção da piometra, elimina a chance de pseudociese e suas consequências, evita o cio das cadelas e o uso de anticoncepcionais, bem como o acasalamento e crias indesejadas, consequentemente proporcionando aumento da expectativa de vida do animal.

3. Considerações finais

Os tumores mamários representam uma elevada casuística entre as cadelas adultas, idosas e não castradas. dentre os fatores que influenciam o desenvolvimento de tumores podem ser citados alterações genéticas, alterações hormonais, nutricionais e de idade. não obstante, ainda existem controvérsias sobre este assunto, sendo necessário a elaboração de mais trabalhos que pesquisem a etiologia da doença. por serem baixas as probabilidades de cura para as neoplasias, os trabalhos de prevenção e conscientização apresentam extrema relevância, pois o acompanhamento do animal pelo tutor auxilia no diagnóstico precoce, aumentando drasticamente a qualidade do prognóstico.

4. Referências

APPARÍCIO, Maricy; VICENTE, Wilter Ricardo Russiano. Reprodução e Obstetrícia em cães e gatos. São Paulo: **Medvet**, 2015

ARAÚJO, E.K.D.; MOURA, V.M.; HONÓRIO, T.G.A.F.; ALVES, R.A.; FONSECA, A.P.B.; RODRIGUES, M.C.; KLEIN, R.P. Principais patologias relacionadas aos efeitos adversos do uso de fármacos contraceptivos em gatas em Teresina – PI. **PUBVET**. v.11, n.3, p. 256-261, 2017.

BEAUVAIS, W.; CARDWELL, J. M.; BRODBELT, D. C. The effect of neutering on the risk of mammary tumours in dogs—a systematic review. **Journal of Small Animal Practice**, v. 53, n. 6, p. 314-322, 2012.

CADWELL C. & ZAMBETTI G.P. 2001. The effects of wild-type p53 tumor suppressor activity and mutant p53 gain-of-function on cell growth. **Gene** 277:15-30.

CAMPOS, Liliane Cunha. Avaliação de marcadores tumorais sérios em cadelas com e sem metástase em câncer de mama. 2010.

CHARI, N. S.; PINAIRE, N. L.; THORPE, L.; MEDEIROS, L. J.; ROUTBORT, M. J.; MCDONNELL, T. J. The p53 tumor suppressor network in cancer and the therapeutic modulation of cell death. **Apoptosis, Texas**, v. 14, n. 4, p. 336-347, 2009

COTRAN, R.S.; KUMAR, V.; ROBBINS, S.L. **Patologia estrutural e funcional**. 6.ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2000. 1400p

DALLA NORA, Lidiane Roberta; FREITAS, Edmilson Santos de. Estudo retrospectivo das implicações patológicas em cadelas expostas a hormônios contraceptivos no período de 2015 a 2017 em clínica veterinária no município de Capitão Leonidas Marques/PR. **Congresso Nacional de Medicina Veterinária FAG**, 2017.

DALECK, Carlos Roberto et al. Aspectos clínico e cirúrgicos do tumor mamário canino: clinical and surgical evolution. **Ciência Rural**, p. 95-100, 1998.

DALECK, Carlos Roberto; NARDI, Andriago Barboza de; RODASK, Suely. **Oncologia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2009.

DA SILVA, Alessandra Estrêla; SERAKIDES, Rogéria; CASSALI, Geovanni Dantas. Carcinogênese hormonal e neoplasias hormônio-dependentes. **Ciência Rural**, v. 34, n. 2, p. 625-633, 2004.

DA SILVA MAGALHÃES, Cláudia et al. Conhecimento de tutores de cães sobre tumor de mama em cadelas. **Acta Veterinaria Brasilica**, v. 10, n. 2, p. 186-189, 2016

FANTON, J.W., WITHROW, S.J. Canine mammary neoplasia: an overview. **Califórnia Veterinarian**, v.7,p.12-16, 1981.

FELICIANO, Marcus Antonio Rossi et al. NEOPLASIA MAMÁRIA EM CADELAS–REVISÃO DE LITERATURA MAMMARY NEOPLASM IN BITCHES–A LITERATURE REVIEW. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, 2012.

FERREIRA, C.; ROCHA, J. Oncologia Molecular. 2010. f. - Editora Atheneu, São Paulo.

FILGUEIRA, Kilder Dantas; ARAÚJO, R. W. B.; SILVA, LDM. Características histopatológicas de neoplasias mamárias em cadelas. **Ciência Animal**, v. 15, n. 2, p. 119- 121, 2005.

FONSECA, Cláudia Sampaio, and Carlos Roberto Daleck. "Neoplasias mamárias em cadelas: influência hormonal e efeitos da ovário-histerectomia como terapia adjuvante." **Ciência Rural** (2000): 731-735.

Haga S., Nakayama M., Tatsumi K., Maeda M., Imai S., Umesako S., Yamamoto H., Hilgers J. & Sarkar N.H. 2001. Overexpression of the p53 gene product canine mammary tumors. **Oncol. Rep.** 8:1215-1219.

HENDERSON, B.E.; FEIGELSON, H.S. Hormonal carcinogenesis. *Carcinogenesis*, v.21, n.3, p.427-433, 2000.

HOLLSTEIN M., Rice K., Greenblatt M.S., Soussi T., Fuchs R., Sorlie T., Hovig E., Smith-Sorensen B., Montesano R. & Harris C.C. 1994. Database of p53 gene somatic mutations in human tumors and cell lines. **Nucleic Acids Res.** 22:3551-3555

JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. Histologia básica. 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.p.48-49.

KUMAR V, Fausto N, Abbas A (2004). Pathologic Basis of Disease. Pennsylvania, Elsevier Health Sciences. 7 th edition: 288-325.

LANA, S.E.; RUTTEMAN, G.R.; WITHROW, S.J. Tumors of the mammary gland. In: WITHROW, S.J. & VAIL, D.M., Withrow & MacEwen's **Small Animal Clinical Oncology** 4.ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2007. p.619-636

LEMOS, Maria Madalena et al. Neoplasias mamárias em canídeos. **Millenium-Journal of Education, Technologies, and Health**, n. 37, 2016.

LUCENA, C.E.M. Índice de avaliação ecográfica no estudo dos nódulos sólidos mamários – uma nova proposta de classificação. 2006. 152f. Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

MAXIMOV, G.; MAXIMOV, K. The role of p53 tumor-suppressor protein in apoptosis and cancerogenesis. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, Sófia, v. 22, n. p. 664-668, 2008

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

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.

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.

NUNES, Fernanda Camargo. Diagnóstico, prognóstico e tratamento dos carcinomas de glândulas mamárias de cadelas atendidas no hospital veterinário da UFMG: estudo retrospectivo. 2015.

O'Keefe D.A. 1997. 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, pp. 2344-2354.

OLIVEIRA, Luciana Oliveira de et al. Aspectos epidemiológicos da neoplasia mamária canina. **Acta scientiae veterinariae**. Porto Alegre, RS. Vol. 31, n. 2 (2003), p. 105-110, 2003.

PINHEIRO, Luiz Gonzaga Porto et al. Estudo Experimental de linfonodo sentinela na mama da cadela com azul patente e tecnécio Tc99. **Acta cirúrgica brasileira**, v. 18, n. 6, p. 545-552, 2003.

QUEIROGA, F.; LOPES, C. Tumores mamários caninos – novas perspectivas. In: **Congresso de Ciências Veterinárias, Oeiras**, 2002. Anais... p.183-190, 2002.

Rêgo, Michelle Suassuna de Azevedo. "Caracterização do perfil clínico, laboratorial, citológico e histopatológico em cadelas portadoras de tumor da mama submetidas à mastectomia." (2012): 70-70.

RUTTEMAN, G.R.; KIRPENSTEIJN, J. Tumours of the mammary glands. In: DOBSON, J.M. & LASCELLES, B.D.X., BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology, 2ed. Gloucester: **British Small Animal Veterinary Association**, 2003. p. 234- 242.

SILVA, A. E.; SERAKIDES, R.; CASSALI, G. D. Carcinogênese hormonal e neoplasias hormônio-dependentes. **Ciência Rural**, v.34, n.2, p.625-633, 2004.

Sleeckx K., Rooster H., Kroeze E., Van Ginneken C., Van Brantegem L. (2011) Canine mammary tumours, an overview. **Reproduction in Domestic Animals**, 46, 1112- 1131

SORENMO, K.U.; RASOTTO, R.; ZAPPULLI, V.; GOLDSCHMIDT, M.H. 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

ZUCCARI, D.A.P.C. et al (B). Fisiopatologia da neoplasia mamária em cadelas – revisão. **Clínica Veterinária**, São Paulo, n. 32, p. 50-54, mai./jun., 2001.