



UNICEPLAC
CENTRO UNIVERSITÁRIO

Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC
Curso de Medicina Veterinária
Trabalho de Conclusão de Curso

Osteossarcoma Mamário em Cadela: relato de caso

Gama-DF
2024

LETÍCIA PEREIRA DOS REIS

Osteossarcoma mamário em cadela: relato de caso

Artigo apresentado como requisito para conclusão do curso de Bacharelado em Medicina Veterinária pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Orientador (a): Prof^a Dr^a Vanessa da Silva Mustafa.

Gama-DF
2024

LETÍCIA PEREIRA DOS REIS

Osteossarcoma mamário em cadela: relato de caso

Artigo apresentado como requisito para conclusão do curso de Bacharelado em Medicina Veterinária pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Brasília-DF, 12 de Novembro de 2024.

Banca Examinadora

Profa. Dra. Vanessa da Silva Mustafa
Orientadora

Profa. Dra. Lorena Ferreira Silva
Examinador

Prof. MSc. Guilherme Kanciukaitis Tognoli
Examinador

Osteossarcoma Mamário em Cadela: relato de caso

Letícia Pereira dos Reis¹
Vanessa da Silva Mustafa²

Resumo:

O osteossarcoma é comumente encontrado na clínica médica de pequenos animais quando se trata de neoplasias ósseas, porém apenas cerca de 1% afeta tecidos moles. A glândula mamária é o tecido mole mais acometido em osteossarcoma extraesquelético. Afeta principalmente cadelas de meia-idade e idosas, férteis ou que passaram por ovariectomia tardiamente. Relata-se o caso de uma cadela, pinscher, 10 anos de idade, fértil, sem sinais clínicos sistêmicos, com um nódulo de aproximadamente 10 cm nas glândulas mamárias abdominal caudal e inguinal. A paciente foi submetida a mastectomia regional para a retirada da neoplasia, cuja amostra foi enviada para exame histopatológico, diagnosticando osteossarcoma mamário. A paciente teve boa recuperação cirúrgica, porém após 5 meses apresentou crises epiléticas, as crises persistiram mesmo com medicação, levando ao óbito em um dia após crises intensas e repetitivas. O osteossarcoma mamário é uma neoplasia extremamente agressiva, que pode gerar metástases para diferentes tecidos, inclusive sistema nervoso central. Sua manifestação clínica é similar às demais neoplasias mamárias, tornando imprescindível o exame histopatológico para confirmação do tipo histológico e adequação do tratamento adjuvante, visando melhorar o tempo de sobrevida e qualidade de vida do paciente.

Palavras-chave: oncologia veterinária; neoplasia de mama; mastectomia.

Abstract:

Osteosarcoma is commonly found in small animal clinics when it comes to bone neoplasms, but only about 1% affects soft tissues. The mammary gland is the soft tissue most affected in extraskelatal osteosarcoma. It mainly affects middle-aged and elderly dogs, which are fertile or have undergone late ovariohysterectomy. We report the case of a female pinscher, 10 years old, fertile, without systemic clinical signs, with a nodule measuring approximately 10 cm in the caudal abdominal and inguinal mammary glands. The patient underwent regional mastectomy to remove the neoplasm, the sample of which was sent for histopathological examination, diagnosing mammary osteosarcoma. The patient had a good surgical recovery, but after 5 months she developed epileptic seizures, requiring further tests. The seizures persisted despite medication, leading to death within a day after intense and repetitive seizures. Mammary osteosarcoma is an extremely aggressive neoplasm that can metastasize to different tissues, including the central nervous system. Its clinical manifestation is similar to other breast neoplasms, making histopathological examination essential to confirm the histological type and adequacy of adjuvant treatment, aiming to improve the patient's survival time and quality of life.

Keywords: veterinary oncology; breast neoplasia; mastectomy.

¹Graduando do Curso de Medicina Veterinária, do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac. E-mail: leticiap3009@gmail.com.

² Docente do Curso de Medicina Veterinária, do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac. E-mail: vanessa.mustafa@uniceplac.edu.br

1 INTRODUÇÃO

O osteossarcoma (OSA) é um tumor maligno de células mesenquimatosas que se caracteriza pela produção de matriz extracelular osteóide, de comportamento agressivo, crescimento rápido, invasivo, de caráter doloroso e com elevado potencial metastático (Jongeward, 1995; Martelli et al., 2007; Gardinalli e Martelli, 2015). É a neoplasia óssea mais comum em cães, representando mais de 80% das neoplasias primárias desse órgão, afetando principalmente os ossos longos dos membros, como úmero, fêmur, rádio, ulna e tibia (Teixeira et al., 2010; Gomes, 2015), sendo os membros torácicos duas vezes mais acometidos que os membros pélvicos (O'brien et al., 1993).

Essa enfermidade pode ser encontrada como tumor primário em outros órgãos além dos ossos, sendo chamado de osteossarcoma extra-esqueléticos, porém sua ocorrência em tecidos moles é rara, representando cerca de 1% de todos os osteossarcomas (Gomes, 2015). O osteossarcoma extra-esquelético pode acometer órgãos do trato digestivo, tegumentar e urinário (Langenbach et al., 1998), contudo a glândula mamária é o tecido mole mais acometido por esse tipo de neoplasia (Gomes, 2015).

As neoplasias mamárias em geral são frequentemente diagnosticadas na clínica médica de pequenos animais, sendo o tumor mais comum em cadelas (Cassali et al., 2020). Acometem principalmente cadelas de meia idade e idosas, entre 7 a 12 anos de idade, sendo os animais com idade superior a 5 anos mais suscetíveis a desenvolver esse tipo de neoplasia (Daleck et al., 1998). A formação de neoplasias mamárias está associada com a produção de hormônios como o estrógeno que estimula a multiplicação celular e age como inibidor de apoptose, levando a progressão da neoplasia (Canadas-Sousa et al., 2019).

Devido a essa influência hormonal a incidência de tumores mamários é alta em cadelas férteis ou que a ovariectomia ocorreu de forma tardia (Burrai et al., 2020; Santos et al., 2022), enquanto a incidência diminui quando a cadela é esterilizada antes ou logo após o primeiro cio (Sousa, 2021). Outras causas como pseudocioses e uso de hormônios sintéticos exógenos, como anticoncepcionais progestágenos, aumentam o risco de desenvolvimento de neoplasia mamária (Sorenmo et al., 2011).

No exame físico as neoplasias de mama são facilmente visualizadas, apresentando-se como nodulações únicas ou múltiplas, de tamanho variado, acometendo as glândulas mamárias (Leite, 2012; Da Silva et al., 2014; Freitag e Dutra, 2020). As glândulas mamárias mais afetadas

são as abdominais caudais e inguinais sendo as torácicas menos afetadas (Langenbach et al., 1998; Vázquez et al., 2023). A maioria dos animais não apresenta alterações sistêmicas (Da Silva et al., 2014). Clinicamente o osteossarcoma mamário apresenta sinais semelhantes a outras neoplasias mamárias (Langenbach et al., 1998; Da Silva, 2014; Gomes, 2015; Oliveira et al., 2020; Vázquez et al., 2023). Nos exames laboratoriais, o bioquímico pode apresentar o aumento sérico da fosfatase alcalina (FA), pois a FA óssea é um marcador que indica o aumento da remodelação óssea (Mueller et al., 2007; Boerman et al., 2012).

Devido a apresentação clínica similar entre as neoplasias mamárias, o diagnóstico definitivo para osteossarcoma mamário é realizado somente pelo exame histopatológico (Freitag e Dutra, 2020), onde será observada proliferação de células mesenquimais malignas, produção de matriz osteoide e ausência de proliferação epitelial (Goldschmidt et al., 2011). Além do tipo de tumor mamário, no exame histopatológico é possível determinar o grau de malignidade, segurança de margem cirúrgica e outras características que influenciam no prognóstico (Vázquez et al., 2023). Cada lesão precisa ser analisada de forma individual, pois é comum a ocorrência de diversos tipos histológicos com comportamentos tumorais distintos nas mamas das cadelas (Cassali et al., 2020).

O prognóstico do tumor de mama é definido de acordo com as características clínicas, histológicas e moleculares do tumor (Cassali et al., 2020). O osteossarcoma mamário possui prognóstico desfavorável, sendo uma neoplasia com progressão rápida e alto índice metastático (Withrow et al., 2020). A metástase de osteossarcoma mamário ocorre preferencialmente para pulmões e linfonodos regionais (Goldschmidt, et al. 2011; Leite, 2012; Gardinalli e Martelli, 2015; Pinho, 2023), podendo também metastatizar para ossos, fígado, baço, trato gastrointestinal e trato urinário, havendo relatos também de metástase em sistema nervoso central (Leite, 2012; Oliveira et al., 2020).

O tratamento para neoplasias de mama é cirúrgico, sendo a mastectomia radical o padrão para osteossarcoma mamário devido ao alto índice de recidiva (Gomes, 2015). Levando em consideração o estadiamento clínico, acometimento de linfonodos e presença de metástases, a cirurgia pode não ser benéfica em animais com presença de infiltrado de células tumorais em órgãos distantes. Apesar de não aumentar a expectativa de vida dos animais que apresentam metástases distantes, a mastectomia pode proporcionar conforto e qualidade de vida quando há lesões ulceradas e dolorosas (Cassali et al., 2020). Além de que, em casos de tumores mamários

malignos é indicado o tratamento quimioterápico como complemento à exérese cirúrgica, já a radioterapia é recomendada em casos de sarcomas na glândula mamária que passaram por excisão incompleta (Daleck e De Nardi, 2016).

O objetivo deste trabalho é relatar um caso de osteossarcoma mamário em uma cadela, descrevendo sinais clínicos, evolução da doença e abordagem terapêutica.

2 RELATO DE CASO

Um canino, fêmea, fértil, pinscher com 2 kg e 10 anos de idade foi atendida em uma clínica particular em novembro de 2021. Foi relatado pelos tutores o aparecimento de um nódulo em mama inguinal direita de aproximadamente 3cm, multinodular, consistência firme e móvel, 5 meses antes do atendimento (figura 1), não ulcerada com rubor. Foi relatado que o nódulo se manteve sem crescimento aparente por um período, mas apresentou crescimento exacerbado nos 2 meses anteriores ao atendimento. Animal sem demais alterações segundo o tutor.

Figura 1. nódulo em mama abdominal caudal direita, apresentando superfície irregular, consistência firme, móvel, não ulcerada. Foto tirada 5 meses antes do atendimento.



Fonte: arquivo pessoal (2021).

Ao exame físico o animal apresentava escore corporal 3 (escala de 1 a 5), temperatura corporal de 37,4°C, mucosas normocoradas, turgor de 1 segundo, ausculta cardíaca e respiratória sem alterações, ausência de linfonodos reativos. Nódulo em cadeia mamária direita medindo aproximadamente 10 centímetros, acometendo a mama abdominal caudal e inguinal, bem vascularizado, não ulcerado (figura 2).

Figura 2. Tumor no dia do atendimento clínico acometendo as mamas abdominais caudal e inguinal direita. Evidencia-se aumento de tamanho significativo do nódulo, vascularização aumentada e hiperemia.



Fonte: arquivo pessoal, 2021.

Foi realizado hemograma, onde observou-se aumento na contagem de plaquetas (526.000/mm³. Referência 144.000-510.000/mm³) e neutrofilia relativa (76%. Referência 35-75%). Também foram realizados exames bioquímicos e foram observadas alterações na creatinina (0,20 mg/dl. Referência 0,5 a 1,5 mg/dl) e na transaminase oxalacética (56,60 U/l. Referência 10 a 40 U/l). Foi solicitado radiografia de tórax para estadiamento clínico, onde não foram visualizadas metástases evidentes e eletrocardiograma como exame pré-operatório para remoção cirúrgica do tumor.

Após 6 dias da consulta, foi realizado o procedimento cirúrgico de mastectomia regional sob anestesia geral inalatória, onde houve dificuldade para aproximação das bordas devido ao tamanho da neoplasia. O nódulo retirado pesava 400g, apresentava consistência firme e superfície irregular, foi encaminhado ao laboratório para realização de exame histopatológico.

A cadela apresentou um quadro de hipotermia após o procedimento, e precisou receber cuidados ambulatoriais, sendo medicada com anti inflamatório (meloxicam 0,1mg/kg, SC), antibiótico (amoxicilina 25 mg/kg, SC) e analgésico (dipirona 25 mg/kg, SC), mantida em tapete

térmico durante 5 horas. Após manter a temperatura dentro da normalidade a paciente recebeu alta.

No pós-operatório foi receitado protetor gástrico (omeprazol 2,5 mg/kg; duas vezes ao dia; por 20 dias), anti inflamatório (meloxicam 0,2 mg/kg; 1 vez ao dia; por 10 dias), analgésico (tramadol 4 mg/kg; 3 vezes ao dia; por 7 dias e dipirona 25 mg/kg; 3 vezes ao dia; por 7 dias) e antibiótico (amoxicilina com clavulanato 12 mg/kg; 2 vezes ao dia; por 5 dias). Para uso tópico foi recomendado limpeza da ferida cirúrgica com solução fisiológica e clorexidina, e aplicação de uma pomada com ação anti inflamatória, antibiótica, antimicótica, anestésica, antialérgica e antipruriginosa, e instruções para manter o paciente com roupa cirúrgica até a retirada de pontos.

No exame histopatológico foram observadas células pleomórficas e atípicas em meio a matriz osteóide, concluindo como osteossarcoma mamário, com elevado índice mitótico, ausência de êmbolos metastáticos e bordas cirúrgicas livres de células neoplásicas.

Após 5 meses do procedimento cirúrgico, o animal apresentou desorientação e retornou para atendimento. Chegou ao atendimento com mucosas cianóticas, taquipneia, taquicardia e inconsciência, permaneceu em observação durante algumas horas e apresentou o mesmo episódio novamente, sendo diagnosticada com crise convulsiva pelo médico veterinário.

Foi solicitado exames de creatinofosfoquinase CPK (1.571,00 U/l. Referência 20 a 200 U/l), desidrogenase láctica (973,00 U/l. Referência 50 a 495 U/l). Após estabilização das crises, o animal foi liberado para tratamento em casa, onde foi receitado tratamento com fenobarbital gotas (4 mg/kg, BID por 30 dias). No dia seguinte, o animal veio a óbito após diversas crises epilépticas prolongadas.

3 DISCUSSÃO

A neoplasia de mama é uma condição frequente na rotina clínica de cães e gatos, tendo maior prevalência em animais entre 7 a 12 anos de idade (Leite, 2012; Daleck e De Nardi, 2016; Pinho, 2023). Acredita-se que essa maior ocorrência em animais mais velhos esteja associada à ação hormonal endógena sucessiva nas células mamárias, induzindo às mutações e a progressão da neoplasia mamária (Daleck e De Nardi, 2016). A ação hormonal, endógena ou exógena, influencia no desenvolvimento de tumor de mama (Leite, 2012), favorecendo seu surgimento em cadelas férteis, ou que foram esterilizadas em idade avançada (Freitag e Dutra, 2020; Vázquez et

al., 2023), como observado neste caso em que o animal tinha 10 anos e não passou por esterilização cirúrgica.

Em relatos de osteossarcoma mamário, a massa é caracterizada por nodulações circunscritas, de tamanho variado, sendo únicos ou múltiplos, móvel, com úlceras cutâneas ou não (Leite, 2012). No caso relatado a massa se apresentava bem delimitada, multinodular, de consistência firme e sem ulcerações. Osteossarcomas mamários têm o histórico de crescimento rápido (Goldschmidt et al., 2011; Oliveira et al., 2020), como ocorreu no caso relatado, onde notou-se o aparecimento do nódulo em junho, que se manteve com cerca de 3cm durante um tempo e demonstrou crescimento repentino e acelerado, fazendo com que o nódulo se apresentasse três vezes maior após 5 meses.

O tumor mamário é encontrado com maior frequência nas glândulas mamárias abdominais caudais e inguinais (Langenbach et al, 1998), mesmas mamas acometidas no caso relatado. Essas mamas são mais frequentemente acometidas pelas neoplasias, pois há maior tecido mamário nessas regiões, quando em comparação com as mamas torácicas e abdominais craniais, o que aumenta o risco de mutações (Daleck et al., 1998; Cassali et al., 2020).

Os sinais clínicos de neoplasias mamárias são inespecíficos e geralmente são descritos apenas na região da glândula mamária (Sousa, 2021), mas alterações clínicas sistêmicas ocorrem quando há presença de metástases (Daleck e De Nardi, 2016; Vazquez et al., 2023). Antes do procedimento cirúrgico não havia metástases evidentes na radiografia de tórax realizada na paciente do presente caso, o que justifica a ausência de sinais sistêmicos.

Nos exames hematológicos pré-operatórios realizados foi possível observar as plaquetas acima dos valores de referência, sabe-se que a trombocitose é um dos achados mais comuns em casos de neoplasias (Hammer, 1991). O hemograma apresentou também discreta neutrofilia, que pode ser decorrente do estado inflamatório da neoplasia mamária (Da Silva et al., 2014). Além do mais, após as crises epiléticas foram feitos exames que apresentaram alterações significativas, como a creatinofosfoquinase extremamente elevada, essa alteração pode ser decorrente às crises convulsivas e contrações musculares que sucedem esse evento, pois essa é uma enzima presente nas células musculares (Neumann, 2005). E o mesmo ocorre com o aumento da desidrogenase láctica, que pode ter se elevado devido à alta atividade muscular causada pela convulsão (Botteon, 2012). O eletrocardiograma pré-operatório realizado não demonstrou alterações significativas, porém é indicado a realização do ecocardiograma na avaliação cardíaca antes de procedimentos

anestésicos em animais idosos para verificar a presença de possíveis doenças senis não identificadas em exames como o eletrocardiograma (Boon, 2011).

É imprescindível realizar o estadiamento oncológico previamente ao procedimento cirúrgico (Wilk e Zabielska-Koczywās, 2021). Em neoplasias de mama deve-se avaliar o tamanho do tumor, comprometimento de linfonodo regional e presença de metástases distantes detectáveis (Cassali et al., 2020). Para pesquisa de metástases deve ser realizado exame de imagem principalmente do tórax, sendo usado a radiografia ou tomografia computadorizada, que é um recurso diagnóstico mais preciso para detecção de metástases (Teixeira et al., 2010; Daleck e De Nardi, 2016). No presente relato o animal teve seu estadiamento clínico como estágio III (entre I a V, segundo o sistema TNM), pois foi realizada radiografia de tórax que não identificou metástases, os linfonodos regionais não estavam reativos e a massa tinha mais de 5 cm, com cerca de 236 dias de tempo de sobrevida, o qual é menor quando o tumor primário ultrapassa 5 cm, tendo ou não metástases (Cassali et al., 2020).

O tratamento de escolha para a maioria dos tumores mamários é a excisão cirúrgica, sendo descrita as técnicas de mastectomia simples, regional, unilateral ou bilateral, com ou sem a retirada do linfonodo regional (Cassali et al., 2020). Neste relato, a técnica utilizada foi a mastectomia regional, pois o tamanho significativo do tumor em relação ao tamanho da paciente e quantidade de pele dificultava a aproximação das bordas no procedimento cirúrgico. Contudo, pode-se analisar a possibilidade de cirurgias reconstrutivas que permitem o fechamento de extensos defeitos teciduais, a fim de reduzir complicações após o procedimento cirúrgico como alta tensão da pele, risco de infecções, processo cicatricial lento (Scheffer et al., 2013) visto que a paciente apresentou alta tensão tecidual na região do procedimento cirúrgico, o qual afetou a mobilidade do membro pélvico.

Neoplasias mamárias podem acometer os linfonodos regionais, pois os sarcomas causam metástases por via linfática. Por isso, os mesmos devem ser palpados para uma avaliação minuciosa do animal. Quando se encontram aumentados podem indicar infiltração de células tumorais, porém a ausência de alteração no tamanho não descarta o acometimento metastático desse órgão (Cassali et al., 2020). É indicado retirar os linfonodos inguinais quando estiverem com tamanho alterado, ou quando a mama inguinal for removida (Daleck e De Nardi, 2016). No caso relatado, não havia alterações do linfonodo inguinal na palpação, e o mesmo não foi retirado junto à glândula mamária para análise na microscopia.

Devido à similaridade na apresentação clínica dos diferentes tipos de tumor de mama, torna-se necessário realizar exame histopatológico (Freitag e Dutra, 2020), como foi solicitado neste caso. A avaliação histopatológica é essencial para concluir o tipo de neoplasia mamária e determinar a necessidade de terapias adjuvantes e estabelecimento do prognóstico do animal (Cassali et al., 2020; Freitag e Dutra, 2020). O osteossarcoma mamário não é comumente encontrado na espécie canina (Oliveira et al., 2020; Langenbach et al., 1998), neste relato só foi possível estabelecer o tipo de tumor pois realizou-se análise histopatológica após a retirada do nódulo, onde identificou-se material osteoide na amostra. O osteossarcoma é um tumor ósseo geralmente encontrado em ossos longos (Teixeira et al., 2010), porém pode ser encontrado em tecidos moles, como relatado neste caso de osteossarcoma extra-esquelético (Hellmén et al., 1993; Langenbach et al., 1998).

Em casos de osteossarcoma mamário a quimioterapia é recomendada e o tempo de sobrevida demonstra ser maior quando comparado com animais que passam apenas pelo tratamento cirúrgico (Daleck e De Nardi, 2016), porém neste caso relatado não foi recomendado acompanhamento oncológico aos tutores, a ausência desse tratamento adjuvante pode ser um dos fatores que levaram ao agravamento do quadro da paciente.

O prognóstico de osteossarcoma mamário é de reservado a desfavorável (Prado et al., 2014) e o tempo de sobrevida médio é de 90 dias devido sua apresentação agressiva (Daleck e De Nardi, 2016). A cadela deste caso teve um tempo de sobrevida de aproximadamente 120 dias após a retirada do tumor primário, vindo à óbito após diversas crises convulsivas. Como o sistema nervoso central é um dos locais de predileção para metástase nesse tipo de tumor (Oliveira et al., 2020), acredita-se que essa possa ter sido o motivo do óbito do animal, porém não foi realizada necropsia do animal para comprovar essa suspeita. Outros fatores também podem causar convulsões, como a síndrome paraneoplásica, hipoglicemia (Oliveira et al., 2013), traumas, alterações metabólicas, alterações vasculares e processos inflamatórios (Thomas, 2010). O fármaco de primeira escolha para terapia de crises anticonvulsivantes é o fenobarbital, realizando uma dose de ataque, recomenda-se múltiplas doses de 3 a 5 mg/kg em animais que apresentam estado epiléptico, e a concentração sérica de fenobarbital pode ser mensurada entre 1 a 3 dias após a dose de ataque (Silva, 2019), portanto a dosagem de fenobarbital não é indicada antes das aplicações, como ocorreu neste caso em que foi solicitado a mensuração que o animal apresentou as crises convulsivas e antes da administração do fármaco.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O osteossarcoma mamário é uma neoplasia maligna primária de mama rara e altamente agressiva. Na ausência de metástases distantes o tratamento indicado é a mastectomia associada com remoção do linfonodo regional, porém é preciso avaliar o nódulo e estado do paciente para definir a técnica a ser utilizada. Animais com neoplasias mamárias devem passar por acompanhamento oncológico, podendo haver a necessidade de iniciar um tratamento quimioterápico após o procedimento cirúrgico. A não realização de acompanhamento oncológico pode agravar o quadro do paciente. A realização de exame histopatológico auxilia na determinação da melhor conduta terapêutica pós-cirúrgica, uma vez que a manifestação clínica dos tumores de mama não é associada com seu prognóstico.

REFERÊNCIAS

- BURRAI, G. P., Gabrieli, A., Moccia, V., Zappulli, V., Porcellato, I., Brachelente, C., Pirino, S., Polinas, M. & Antuofermo, E. A statistical analysis of risk factors and biological behavior in canine mammary tumors: A multicenter study. **Animals**, v. 10, n.9, 2020.
- BOERMAN I.; SELVARAJAH, G. T.; NIELEN, M.; KIRPENSTEIJN, J. Prognostic factors in canine appendicular osteosarcoma - a meta-analysis. **BMC Veterinary Research**, v.8, n.56, p. 1-12, 2012.
- BOON, J.A. **Veterinary Echocardiography**, second edition, Wiley-Blackwell, 2011.
- BOTTEON, P. Lactato na medicina veterinária - atualização conceitual. **Rev. Bras. Med. Vet**, v. 34, n.4, p. 283-287, 2012.
- CANADAS-SOUSA, A.; SANTOS, M.; LEAL, B; MEDEIROS, R.; DIAS-PEREIRA, P.. Estrogen receptors genotypes and canine mammary neoplasia. **BMC Veterinary Research**, v. 15, n. 1, p. 1–10, 2019.
- CASSALI, G.; DAMASCENO, K.; BERTAGNOLLI, A.; ESTRELA-LIMA, A.; LAVALLE, G.; SANTIS, G.; NARDI, A.; FERNANDES, C.; COGLIATI, B.; SOBRAL, R.; et al. Consensus regarding the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors: Benign mixed tumors, carcinomas in mixed tumors and carcinosarcomas. **Brazilian Journal Veterinary Pathology**, v.10, p. 153–180, 2017.
- CASSALI, G. D., JARK, P. C., GAMBA, C., DAMASCENO, K. A., LIMA, A. E., NARDI, A. B., FERREIRA, E., HORTA, R. S., FIRMO, B. F., & SUEIRO, F. A. R.. Consensus regarding the diagnosis, prognosis and treatment of canine and feline mammary tumors-2019.. **Brazilian Journal Veterinary Pathology**, V.13 n.3, p. 555-574, 2020.
- DA SILVA, A.H.C, DA SILVA, D.M.; RIBAS, C.R. Alterações no hemograma de cadelas com neoplasia mamária. **Ciência animal brasileira**, V.15 n.1, p. 87-92, 2014.
- DALECK, C.R; SANTANA, A.E; FRANCESCHINI, P.H; ALESSI, A.C; MARTINS, M.I.. Aspectos clínico e cirúrgicos do tumor mamário canino. **Ciência Rural**, v.28, n1, p. 95-100, 1998.
- DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B. **Oncologia em cães e gatos**. 2. ed. Rio de Janeiro: Roca, Editora Guanabara Koogan Ltda, p. 726-742, 2016.
- FREITAG, F.R; DUTRA, L.S. Osteossarcoma de glândula mamária em cães: revisão bibliográfica. **XXV Seminário Interinstitucional de Ensino, Pesquisa e Extensão**, 2020.
- GARDINALLI, Benedito; MARTELLI, Anderson. Aspectos clínicos e fisiopatológicos de osteossarcoma em cães. **Science and Animal Health**, v.3, n.1, p. 13-30, 2015.

GOMES, M.V.F. Osteossarcoma mamário em cadelas. Monografia de Bacharelado em Medicina Veterinária – **Universidade de Brasília - UnB**, 27 fl, Brasília-DF, 2015.

GOLDSCHMIDT M., PEÑA L., RASOTTO R. AND ZAPPULLI V. Classification and Grading of Canine Mammary Tumors. **Vet Pathol** v.48, n.1, p. 117-131, 2011.

HAMMER, AS. Thrombocytosis in dogs and cats: A retrospective study. **Comparative Haematology International**. v.1, n.4, p. 181-186, 1991.

HELLMÉN, E.; BERGSTROM, R.; HOLMBERG, L.; SPANGBERG, I.-B.; HANSSON, K. ; LINDGREN, A. Prognostic Factors in Canine Mammary Tumors: A Multivariate Study of 202 Consecutive Cases. **Veterinary Pathology**. v. 30, p. 20 - 27, 1993.

JONGEWARD, S.J. Primary bone tumors. **Veterinary clinics North America: Small Animal Practice** V. 15 n. 3, p. 609-637, 1995.

LANGENBACH, A.; ANDERSON M.A.; DAMBACH D.M.; SORENMO K.U.; SHOFRER F.D. Extraskelatal Osteosarcomas in Dogs: A Retrospective Study of 169 Cases (1986–1996). **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.34, p. 113-120, 1998.

LEITE N. C. - Osteossarcoma em glândula mamária com metástase para sistema nervoso central em cadela: revisão de literatura e relato de caso; Monografia de conclusão do Curso de Pós-Graduação “Treinamento em Serviço em Medicina Veterinária” do Hospital Veterinário da **Universidade Federal do Paraná - UFPR** .Curitiba-PR, 2012.

MARTELLI, et. al. Aspectos histopatológicos e histoquímico de osteossarcoma em cães. **Estudos de Biologia**, v. 29, n.67, p. 179-189, 2007.

MORRIS, J, DOBSON, J. **Oncologia em Pequenos Animais**. São Paulo: Roca, 300p, 2007.

MUELLER, F.; FUCHS, B; KASER-HOTZ, B.. Comparative Biology of Human and Canine Osteosarcoma. **Anticancer research**, v. 27, p. 155-164, 2007.

NEUMANN, S. Creatine kinase-activity in dogs and cats with metabolic diseases. **DTW. Deutsche tierärztliche Wochenschrift**. v.112, n.9, 2005.

OLIVEIRA, K.M; HORTA, R.S; SILVA, C.M; LAVOR, M.S. Principais síndromes paraneoplásicas em cães e gatos. **Centro Científico Conhecer**, v.9, n.17, p.2073, 2013.

OLIVEIRA, L.A.; DIAS, M.A.C; MODESTO, T.C. TEIXEIRA, H.C.; BANDARRA, M.B. Osteosarcoma with Neoplastic Emboli in cerebellum. **Acta Scientiae Veterinariae**, v.48, n.1, p.530, 2020.

O'BRIEN, M.G.; STRW, R.C; WITHROW, S.J; POWERS, B.E; JAMESON, V.J; LAFFERTY, M. OGLIVIE, G.K; LARUE, S.M. Resection of pulmonary metastases in canine osteosarcoma: 36 cases (1983-1992). **Veterinary Surgery**, v. 22, n.2, p. 105-109, 1993.

PAWLOWSKI, K.M.; MAJEWSKA A.; SZYSZKO K.; DOLKA I.; MOTYL T.; KRÓL M.. Gene expression pattern in canine mammary osteosarcoma. **Polish Journal of Veterinary Sciences**, v.14, n.1, p. 11-20, 2011.

PINHO, J. C. Osteossarcoma mamário canino: cinco casos (2005-2020). Artigo de Bacharelado em Medicina Veterinária – **Universidade de Brasília - UnB**, Brasília-DF, 2023.

PRADO, T.L; RIBEIRO, R.G; TERÇARIOL, L.A; AMARAL, A.S; GUIMARÃES, V.G. Osteossarcoma em cães. **Agrarian academy**, v.1, n.02; p.125, 2014.

SANTOS, D.M; SOUZA, H.D; APTEKMANN, K.P; BARIONI, G; OLIVEIRA, L.L.. Neoplasia Mamária em cadelas: revisão. **Pubvet**, v.16, n.12, p. 1-14, 2022.

SCHEFFER, J.P; ATALLAH, F.A; GOMES, C; ESTUPNAN, O.F; SILVA, S.J; SILVA, T.I; VALE, D.F; OLIVEIRA, A.L. Cirurgia reconstrutiva no tratamento de feridas traumáticas em pequenos animais. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, v. 35, n.1, p.70-78, 2013.

SILVA, A.M. Avaliação da concentração sérica de fenobarbital após administração de doses altas em pacientes com crises convulsivas agrupadas ou em estado epilético. Artigo de Pós-graduação em Clínica Veterinária - **Universidade de São Paulo - FMVZ/USP**, São Paulo - SP, 2019.

SILVEIRA, P.R; DALECK, C.R; EURIPEDES, D; SILVA, L.A; REPETTI, C.S; NARDI, A. Estudo retrospectivo de osteossarcoma apendicular em cães. **Ciência animal brasileira**, v. 9, n.2, p. 487-495, 2008.

SOUSA, J.C. Neoplasia mamária em cadelas: aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos. **Artigo de Bacharelado em Medicina Veterinária – UNICEPLAC**, Gama-DF, 2021.

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.

TEIXEIRA, L.V; MARTINS, D.B; FIGHERA, R.; LOPES, S.T.A.. Estudo clínico de osteossarcoma canino. **Acta Scientiae Veterinariae**, v.38, n.2, p. 185-190, 2010.

THOMAS, W.B. Idiopathic epilepsy in dogs and cats. **Veterinary Clinics Small Animal Practice**, n.40, p.161-179, 2010.

VÁZQUEZ, E.; LIPOVKA, Y.; CERVANTES-ARIAS, A; ESCOBAR, A; HABY, M.; QUEIROGA, F; VELAZQUEZ, C.. Câncer mamário canino: estado da arte e perspectivas futuras. **Animais**, v. 13, 2023.

WILK, S.; ZABIELSKA-KOCZYWAS, K. Molecular Mechanisms of Canine Osteosarcoma Metastasis. **International Journal of Molecular Sciences**, v.22, 3639, 2021

WITHROW, S. J.; PAGE, R.; VAIL, D. M. Small animal clinical oncology. **Elsevier Health Sciences**, 2020.

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