

Alterações no hemograma de cadelas diagnosticadas com neoplasias mamárias atendidas no Centro Clínico Veterinário do UNIPAM

Alterations in the blood count of canine diagnosed with breast neoplasms attended at the Clinical Center Veterinary of UNIPAM

Cambios en el hemograma de perras diagnosticadas con neoplasias de mama atendidas en el Centro Veterinario Clínico UNIPAM

Recebido: 22/12/2021 | Revisado: 28/12/2021 | Aceito: 06/01/2022 | Publicado: 09/01/2022

Maria Laura de Deus Caixeta

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7887-5937>

Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil

E-mail: marialaura1@unipam.edu.br

Mariana Assunção de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1160-6238>

Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil

E-mail: marianaa@unipam.edu.br

Breno Almeida Wanderley

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7197-0870>

Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil

E-mail: brenoaw@unipam.edu.br

Resumo

As neoplasias estão cada vez mais presentes no cotidiano das clínicas veterinárias, dentre essas, as neoplasias mamárias representam cerca de 50 a 70% dos casos atendidos. No hemograma desses animais pode-se identificar parâmetros que não só condizem com a saúde do animal, mas também, acompanhar a regressão ou evolução da doença. Objetivou-se com este estudo caracterizar o perfil epidemiológico e identificar as principais alterações no hemograma de cadelas com neoplasia mamária atendidas no Centro Clínico Veterinário do UNIPAM. Foram avaliados os prontuários clínicos referente ao período de 2015 a 2020 e investigados os fatores idade, raça, castração e o exame de hemograma. Foram analisados 316 prontuários clínicos. Observou-se que cadelas em fase senil com média de 9,8 anos, SRD 60,7% (192/316) e não castradas 82,8% (259/316), tiveram maior predisposição a desenvolver neoplasias mamárias. No quadro hematológico, identificou-se linfopenia, representando 37,6% (119/316), anemia 29,7% (94/316) e leucocitose 22,1% (70/316). Conclui-se que a linfopenia foi a alteração mais significativa, seguida pela anemia normocítica normocrômica e leucocitose por neutrofilia com desvio a esquerda.

Palavras-chave: Cães; Câncer; Linfopenia.

Abstract

Neoplasms are increasingly present in the daily life of veterinary clinics, among these, breast cancer represents about 50 to 70% of the cases attended. In the blood count of these animals it is possible to identify parameters that not only match the animal's health, but also monitor the regression or evolution of the disease. The aim of this study was to characterize the epidemiological profile and identify the main changes in the blood count of bitches with breast cancer attended at the Clinical Veterinary Center of UNIPAM. The clinical records for the period from 2017 to 2020 were evaluated and the factors of age, race, castration and blood count were investigated. 316 clinical records were analyzed. It was observed that bitches in the senile phase with mean of 9.8 years, SRD 60.7% (192/316) and 82.8% (259/316) not neutered, had a greater predisposition to develop breast cancer. In the hematological picture, lymphopenia was identified, representing 37.6% (119/316), anemia 29.7% (94/316) and leukocytosis 22.1% (70/316). It is concluded that lymphopenia was the most significant alteration, followed by normocytic normochromic anemia and leukocytosis due to neutrophilia with a left shift.

Keywords: Dogs; Cancer; Lymphopenia.

Resumen

Las neoplasias están cada vez más presentes en la vida diaria de las clínicas veterinarias, entre estas, el cáncer de mama representa alrededor del 50 al 70% de los casos atendidos. En el hemograma de estos animales es posible identificar parámetros que no solo concuerdan con la salud del animal, sino que también controlan la regresión o evolución de la enfermedad. El objetivo de este estudio fue caracterizar el perfil epidemiológico e identificar los principales cambios en el hemograma de perras con cáncer de mama atendidas en el Centro Clínico Veterinario de la

UNIPAM. Se avaliaron las historias clínicas para el período de 2015 a 2020 y se investigaron los factores de edad, raza, castración y hemograma. Se analizaron 316 historias clínicas. Se observó que las perras en fase senil con una media de 9,8 años, 60,7% SRD (192/316) y 82,8% (259/316) no castradas, tenían mayor predisposición a desarrollar cáncer de mama. En el cuadro hematológico se identificó linfopenia, que representa 37,6% (119/316), anemia 29,7% (94/316) y leucocitosis 22,1% (70/316). Se concluye que la linfopenia fue la alteración más significativa, seguida de la anemia normocítica normocrómica y la leucocitosis por neutrofilia con desviación a la izquierda.

Palabras clave: Perros; Cáncer; Linfopenia.

1. Introdução

Na clínica de pequenos animais, as neoplasias representam uma importante preocupação para os clínicos veterinários, pois além do aumento do número de casos atendidos, está diretamente associada a expectativa e qualidade de vida dos animais. O termo neoplasia significa “novo crescimento”, são células originalmente derivadas de tecidos normais que sofreram alterações genéticas, e com isso, causam alteração no crescimento e na diferenciação das células, e consequentemente, a morte celular (Zachary e McGavin, 2013).

Das neoplasias identificadas em cadelas, as que são acometidas nas glândulas mamárias são as mais frequentes, representam cerca de 50% a 70% de todas as neoplasias na espécie, e acometem principalmente cadelas com idade entre 07 a 12 anos. Existe também a condição hereditária que algumas raças são predispostas com a suscetibilidade genética dessas neoplasias. Além disso, cadelas não castradas constituem como importante fator de risco no desenvolvimento de neoplasias mamárias (Daleck e Nardi, 2016). Nas mulheres, as neoplasias mamárias ocupam a segunda maior incidência oncológica mundial e a idade é caracterizada também como um dos principais fatores de risco (Brasil, 2018).

O hemograma é o exame de sangue mais solicitado na rotina laboratorial devido à sua praticidade, economia e utilidade na prática clínica. Na medicina veterinária, a análise dos parâmetros hematológicos, consiste no direcionamento e determinação do diagnóstico, prognóstico e monitoramento do tratamento do animal (Garrido et al., 2015).

Para avaliar o prognóstico de neoplasias na medicina humana, as alterações hematológicas são procedimentos rotineiros, porém na medicina veterinária as alterações hematológicas de acordo com tipo de neoplasias são pouco descritas na literatura e tampouco são relatados, o que dificulta o desenvolvimento de um estudo analítico aprofundado capaz de informar, por exemplo, a prevalência de achados hematológicos e os seus significados clínicos (Silva et al., 2014). Contudo, sabe-se que em casos de animais com neoplasia maligna, as alterações hematológicas podem se originar das síndromes paraneoplásicas e/ou por meio da ação direta do tumor nos órgãos envolvidos (Cápua et al., 2010).

Dentre as alterações hematológicas causadas em neoplasias humanas, a anemia é geralmente encontrada nos pacientes antes do início da terapia (Dietl et. al., 2007). No entanto, nos diversos tipos de neoplasias diagnosticados em cadelas, podem ocorrer diferentes formas de manifestações clínicas e laboratoriais. Foram mais comumente descritos, a anemia, a leucocitose por neutrofilia, as trombocitopenias e as coagulopatias (Duda, 2014).

Além da anamnese, do exame físico clínico e geral, devemos identificar através do hemograma, parâmetros patológicos que estão sendo influenciados pelo tumor afim de estabelecer um tratamento paliativo adequado, como também classificar o animal como apto ou não para realizar um procedimento cirúrgico. Para assim, concomitante a clínica estabelecer um prognóstico. Diante disso, objetivou-se com este estudo caracterizar o perfil epidemiológico e identificar as principais alterações no hemograma de cadelas com neoplasia mamária atendidas no Centro Clínico Veterinário do UNIPAM.

2. Metodologia

CEUA

O estudo foi conduzido conforme os princípios éticos de experimentação do Comitê de Ética de Uso em Animais (CEUA) do Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM), parecer de aprovação nº 109/19.

Caracterização do estudo

O estudo foi baseado na avaliação da casuística natural de atendimentos de cadelas diagnosticadas clinicamente com neoplasias mamárias do Centro Clínico Veterinário de Patos de Minas - UNIPAM, entre janeiro de 2015 a dezembro de 2020. Sendo excluídas cadelas que apresentavam diagnósticos concomitantes.

Prontuários clínicos

Das cadelas identificadas com neoplasia mamária, foram avaliados os seguintes dados: idade, raça, castração e o exame de hemograma (eritrograma, leucograma e plaquetograma).

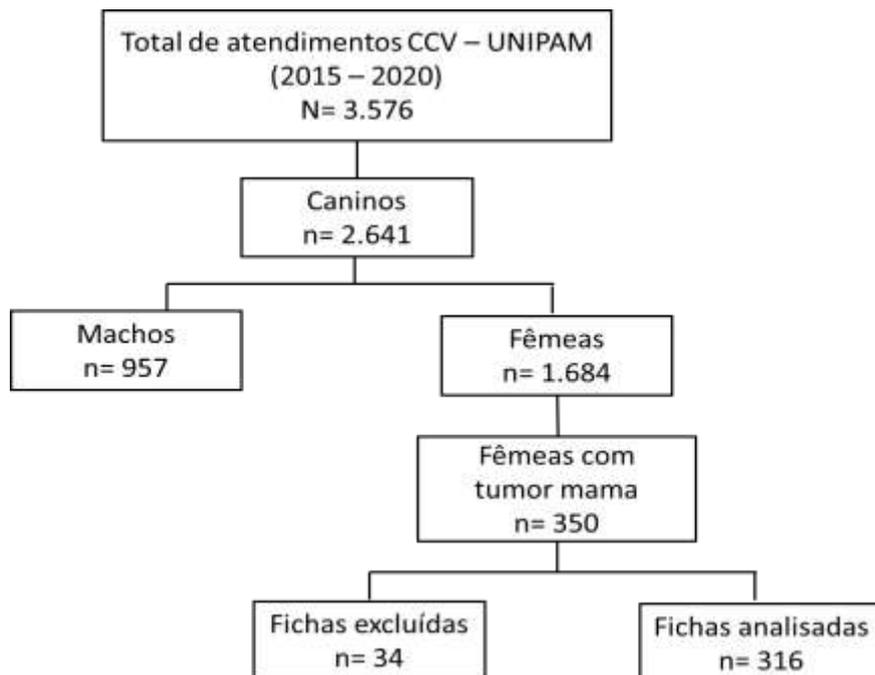
Análise estatística

As informações obtidas nas fichas clínicas foram tabuladas em planilhas do Microsoft Office Excel 2019. A análise estatística das variáveis qualitativas categóricas foi efetuada por meio do cálculo das frequências absolutas e relativas, por meio da determinação de percentual simples, valores médios e construção gráfica. Para a comparação da diferença entre proporções, utilizou-se o teste da binomial, com significância de 5%, pelo Programa Action Stat.

3. Resultados e Discussão

No período de 2015 a 2020, o número total de atendimentos no CCV UNIPAM foi de 3.756 animais, os quais compreendem espécies distintas, como bovinos, equinos, ovinos, cães, gatos, entre outros. Desse total 73,8% (2.641/3.576) foram da espécie canina, sendo 36,2% (957/2.641) machos e 63,7% (1.684/2.641) fêmeas. Do total de cadelas atendidas 20,8% (350/1.684) foram diagnosticadas clinicamente com neoplasias mamárias, dessas 9,7% (34/350) foram excluídas devido a não realização do exame de hemograma. Assim, foram analisados 316 prontuários clínicos, conforme apresentado na Figura 1.

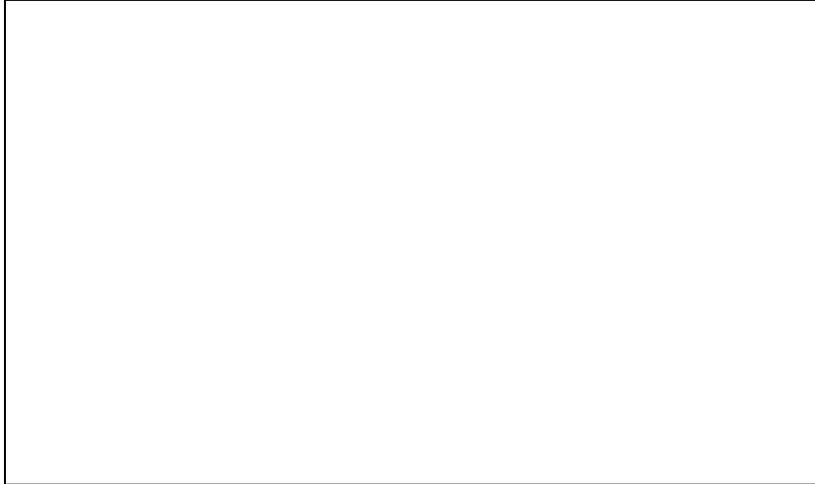
Figura 1- Organograma representando total de atendimentos veterinários e número de prontuários clínicos, analisadas no período de 2015 a 2020, no Centro Clínico Veterinário do UNIPAM, Patos de Minas - MG, 2021.



Fonte: Autores.

A idade das cadelas com neoplasia variou de 1 à 20 anos, e a idade média foi de 9,7 anos. A fase com maior distribuição de casos compreende o estágio de vida senil dos animais (Figura 2).

Figura 2- Frequência de cadelas com neoplasias mamárias de acordo com a idade, Patos de Minas, MG, 2021.

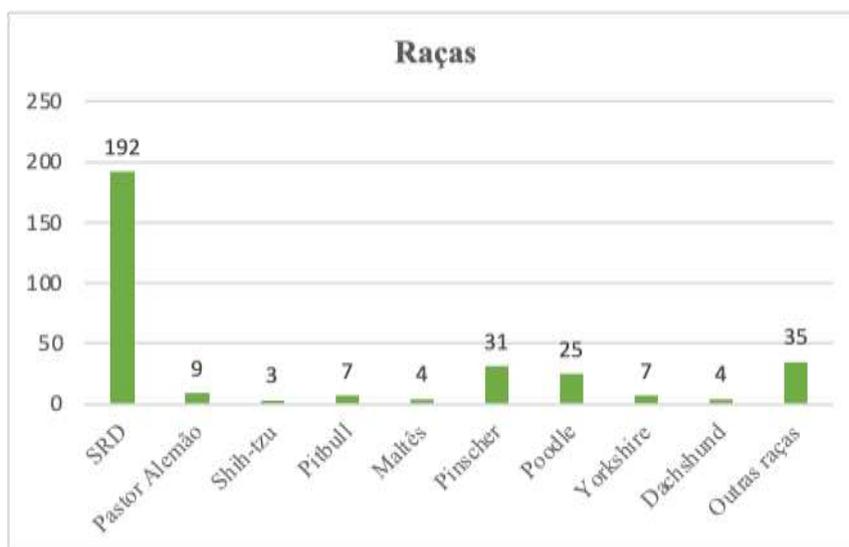


Fonte: Centro Clínico Veterinário do UNIPAM (2021).

No estudo relatado por Silva et al. (2014), foram avaliadas 161 cadelas de diferentes raças e idades, entre os anos de 2009 a 2012 atendidas no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná, em que as idades de cadelas com neoplasias mamárias variaram de 5 à 17 anos, e a idade média encontrada foi de 10,1 anos. No estudo relatado por Soares (2015), foram incluídas 100 cadelas com neoplasias mamárias atendidas no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia, com idade entre 4 a 17 anos e idade média encontrada foi de 10,03. Andrade et al. (2017), obtiveram cadelas com idade de 1 à 20 anos e média de 9,99 representando então, o valor mais próximo dos resultados obtidos nesse estudo. O que confirma a citação de Lana et al. (2007), em que a probabilidade de desenvolvimento de tumores aumenta com a idade do animal, tendo em média as cadelas de 10-11 anos.

Em relação ao fator raça, as mais acometidas foram: SRD 60,7% (192/316), Pinscher 9,8% (31/316), Poodle 7,9% (25/316), Pastor Alemão 3% (9/316) e Yorkshire 2,2% (7/316). (Figura 3). O que se assemelha com a proposição de Daleck e Nardi (2016), em que relataram que as raças mais predispostas são: Poodle, Dachshund, Yorkshire Terrier e cadelas sem raça definida. No estudo de Campos (2016), em Uberaba as raças mais acometidas com neoplasias mamárias foram: SRD, Poodle, Pinscher, Cocker, Rottweiler, Dachshund, Fox Paulistinha e Pitbull.

Figura 3- Frequência de cadelas com neoplasias mamárias de acordo com a raça, Patos de Minas, MG, 2021.



Fonte: Centro Clínico Veterinário do UNIPAM (2021).

Na análise do fator castração, verificou-se que 12,8% (44/316), das cadelas castradas desenvolveram neoplasias, contra 82,8% (259/316) das não castradas, 4,4% (13/316) não continham esta informação na ficha. Fonseca e Daleck (2000), relatam que quanto mais tardia é realizada a ovariossalpingohisterectomia (OSH), mais chances de desenvolver tumores, logo, cadelas não castradas estão susceptíveis à altas exposições hormonais.

As alterações hematológicas encontradas nas 316 cadelas diagnosticadas com neoplasias mamárias encontram-se nas Tabelas 1 e 2.

Tabela 1. Média, mediana, desvio padrão e amplitude de variação dos parâmetros hematológicos de cadelas (n=316) diagnosticadas com neoplasia mamária, atendidas no Centro Clínico Veterinário do UNIPAM, Patos de Minas – MG, 2021.

Parâmetro avaliado	Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo	Valor de referência*
Eritrócitos (x10 ⁶ /uL)	6,3	1,48	1,7	10,0	5,5 – 8,5
Hemoglobina (g/dL)	14,3	3,62	1,3	24	12 – 18
Hematócrito (%)	41,8	9,74	11,2	70,7	37 – 55
VGM (fL)	65,8	3,88	50,1	82,3	60 – 77
CHGM (%)	34,5	3,12	3,5	40,5	32 – 36
Plaquetas /uL	314.000	193.000	1.033	1.153.000	200.000 – 500.00
Leucócitos /uL	13.494	6.518	320	43.720	6.000 – 17.000
Neutrófilos jovens/uL	91	326	0	2.602	0 – 300
Neutrófilos segmentados/uL	9.394	5.718	224	40.659	3.000 – 11.500
Neutrófilos totais/uL	9.516	5.791	233	41.096	3.000 – 11.800
Basófilos/uL	0,3	5,4	0	96	Raros
Eosinófilos/uL	784	844	0	8.496	100 – 1.250
Monócitos/uL	898	703	0	4.699	150 – 1.350
Linfócitos	2.309	2.193	0	22.780	1.000 – 4.800

*Meinkoth; Clinkenbeard (2000). Fonte: Centro Clínico Veterinário do UNIPAM (2021).

Observou-se que os valores médios do eritrograma, leucograma e plaquetograma, encontram-se dentro dos valores de referência, portanto, a maioria dos animais não apresentaram alterações significativas no hemograma. Entretanto, a amplitude

de variação dos valores mínimos e máximos foi grande.

As principais alterações encontradas foram: anemia 29,7% (94/316), trombocitopenia 16,4% (52/316), trombocitose 13,6% (43/316), leucocitose 22,1% (70/316), eosinofilia 21,5% (68/316), monocitose 21,5% (68/316) e linfopenia 37,6% (119/316), como relata a tabela abaixo.

Tabela 2. Achados hematológicos em cadelas (n=316) diagnosticadas com neoplasia mamária, atendidas no Centro Clínico Veterinário do UNIPAM, Patos de Minas – MG, 2021.

Parâmetro avaliado	Diminuído		Normal		Aumentado		Valor de referência*
	N	%	N	%	N	%	
Eritrócitos (x10 ⁶ /uL)	80	25,3 ^b	221	70 ^a	15	4,7 ^c	5,5 – 8,5
Hemoglobina (g/dL)	70	22,1 ^b	206	65,1 ^a	40	12,6 ^c	12 – 18
Hematócrito (%)	94	29,7 ^b	200	63,2 ^a	22	6,9 ^c	37 – 55
VGM (fL)	22	6,9 ^b	292	92,4 ^a	2	0,6 ^c	60 – 77
CHGM (%)	24	7,5 ^b	245	77,5 ^a	47	14,8 ^c	32 – 36
Plaquetas /uL	52	16,4 ^b	221	70 ^a	43	13,6 ^b	200.000 – 500.00
Leucócitos /uL	19	6,0 ^b	227	71,8 ^a	70	22,1 ^c	6.000- 17.000
Neutrófilos jovens/uL	0	0	283	89,5 ^a	33	10,4 ^b	0 – 300
Neutrófilos segmentados/uL	21	6,6 ^b	226	71,5 ^a	69	21,8 ^c	3.000 – 11.500
Neutrófilos totais/uL	11	3,4 ^c	219	69,3 ^a	86	27,2 ^b	3.000 – 11.800
Basófilos/uL	0	0	315	99 ^a	1	1 ^b	Raros
Eosinófilos/uL	41	13 ^c	207	65,5 ^a	68	21,5 ^b	100 – 1.250
Monócitos/uL	7	2,2 ^c	241	76,2 ^a	68	21,5 ^b	150 – 1.350
Linfócitos	119	37,6 ^b	176	55,6 ^a	21	6,6 ^c	1.000 – 4.800

*Meinkoth; Clinkenbeard (2000). N: número de animais. Letras minúsculas distintas diferem significativamente entre si (p-valor<0,05). Fonte: Centro Clínico Veterinário do UNIPAM (2021).

A alteração mais significativa observada neste estudo foi a linfopenia, representando 37,6% (119/316) dos animais com neoplasia mamária, o que se assemelha aos resultados de Garrido et al (2015), em que os linfócitos apresentaram número menor em animais com carcinomas mamários, inclusive, em animais com metástases, e também ao trabalho de Camboim (2015), em que 50% (4/8) das cadelas apresentaram linfopenia. Segundo Watabe et al. (2011), cães com neoplasias frequentemente apresentam linfopenia. Esse dado pode estar relacionado com o fato de que a linfopenia ocorre quando há a queda na capacidade de resposta imunológica, como descreve Garcia-Navarro (2005). Associado aos mecanismos do sistema imunológico, Garrido et al (2015) descreve que as células T regulatórias possuem ação inibitória sobre os linfócitos T, causando depleção dos mesmos. Como também, podem ocorrer pela diminuição da produção, seja pela destruição ou pela utilização dos linfócitos, como relata Bone e Lauder (1974). Além disso, Rods (2005), defende que a produção excessiva de cortisol, influenciada pelos tumores, pode levar a neutrofilia, monocitose devido a desmarginação dessas células, e a linfopenia, provocada pelos esteroides, resultando em linfólise.

Quanto a avaliação do número total de leucócitos, 22,1% (70/316) dos animais apresentaram leucocitose. A análise do número de leucócitos é de grande importância na avaliação do animal em condições neoplásicas, geralmente, um animal com lesões ulcerativas e necrosadas tendem a apresentar alterações nesse parâmetro, assim como descreve Paganini (2018). Em 81,4% (57/70) dos casos de leucocitose identificada foi por neutrofilia e em 38,5% (22/57) estava associada a presença de desvio a esquerda regenerativo. Paganini (2018), não encontrou resultados em média compatível com um quadro de leucocitose no hemograma de cadelas com neoplasia mamária. Entretanto, no estudo de Duda (2014), a leucocitose por

neutrofilia esteve presente em 44% (11/25) dos casos e no trabalho de Silva et al (2014), a leucocitose por neutrofilia com desvio a esquerda ocorreu em 43% (13/30) dos animais com neoplasias, o que está relacionado ao quadro de inflamação aguda ou crônica, à necrose do tecido associado ao tumor ou ao estresse, como relata Childress (2012).

A monocitose e a eosinofilia são relatadas como algumas das principais alterações devido a inflamação tumoral ou necrose, entretanto, neste trabalho não houve resultados significativos para esses parâmetros, obteve-se 21,5% (68/316) de animais com monocitose e eosinofilia, o que vai de encontro com a afirmativa de Childress (2012), que relata a monocitose como uma característica de processos inflamatórios crônicos, além de que, esse aumento associado ou não a quadros de neutrofilia, está presente em pacientes com câncer que tenham neoformações com áreas de necrose.

Na avaliação do eritrograma, 29,7% (94/316) apresentaram hematócrito abaixo do valor de referência, o que representa 94 animais com anemia. De acordo com a classificação dos índices VGM e CHGM, 55,3% (52/94) apresentaram anemia normocítica normocrômica, sendo esta a mais encontrada. No estudo de Duda (2014), 24% (6/25) dos animais com neoplasias mamárias se encontraram com anemia. Já no trabalho de Silva et al (2014), a porcentagem de animais com anemia foi de 11,2% (18/161), o que confirma a presença de anemia em cadelas com neoplasias mamárias.

De acordo com a classificação morfológica das anemias, no estudo de Oliveira e Pandolfi (2020), foi relatado a anemia normocítica normocrômica a segunda maior alteração nos exames das cadelas com neoplasias avaliadas, totalizando 11 cadelas. O que confirma a proposição de Duda (2014), em que a anemia é a alteração paraneoplásica mais comum, podendo estar relacionada a doenças crônicas, hemólise e sequestro celular. Segundo Mangieri (2008), a secreção tumoral de interleucinas-1, interleucina-6 e TNF- α , promovem o sequestro de ferro, redução de meia vida das hemácias e redução da secreção de eritropoietina. Ainda segundo Stockham e Scott (2008), um distúrbio crônico como neoplasias em estágios avançados iniciará um processo inflamatório que irá causar anemia pela liberação de prostaglandinas e inibição da eritropoietina.

No plaquetograma observou-se 16,4% (52/316) dos animais com trombocitopenia e 13,6% (43/316) com trombocitose. Ribas (2015), identificou que a prevalência de animais com trombocitose foi de 22,2% (8/36) sendo maior do que animais com trombocitopenia que representaram 8,3% (3/36). Além disso, o autor identificou que 6 animais apresentaram trombocitose com anemia normocítica normocrômica. Apesar do índice de trombocitose identificado neste estudo, ter sido menor do que de trombocitopenia, 8 animais apresentaram anemia normocítica normocrômica associada a trombocitose, o que segundo Tilley e Smith (2003), cadelas com essa associação sugerem correlação neoplásica. Associada a isso, Childress (2012), relata que a trombocitose na medicina veterinária é considerada um achado raro e que em muitos casos ela pode estar sendo subnotificada. Sasaki et al (1999), relata que em decorrência da inflamação associada ou da influência das células neoplásicas há a produção de citocinas trombopoieticas mediada por interleucina-6, agente estimulador de colônias granulocíticas/macrofágicas.

Além disso, Childress (2012), relata que há casos que podem ter alterações plaquetárias significativas e outros em que não há. Entretanto, em pacientes que realizam tratamento quimioterápico, de forma secundária, a trombocitopenia pode se fazer presente devido ao aumento da destruição, sequestro e consumo de plaquetas. Ogilvie (2004), descreve que a ocorrência de trombocitopenia está relacionada com a baixa produção pela medula óssea, destruição aumentada de plaquetas nos capilares, consumo excessivo na CID e redução dos fatores de crescimento hematopoiéticos.

4. Conclusão

O perfil epidemiológico detectado mostra que a fase senil das cadelas tem maior predisposição de desenvolver neoplasias mamárias, além de que as raças mais notificadas foram: SRD, Pinscher e Poodle. Em relação as alterações hematológicas, a linfopenia foi a alteração mais significativa, além da anemia normocítica normocrômica e leucocitose por

neutrofilia com desvio a esquerda estiveram presentes nesse estudo.

Referências

- Andrade, M. B.;Guimarães, E. C.; Coletto, A. F.; Soares, N. P.;& Ronchi, A. A. M.(2017) Estudo retrospectivo de lesões mamárias em cadelas-Uberlândia, MG, Brasil. *Acta Scientiae Veterinariae*, vol. 45, pp. 1-8
- Bone, G. & Lauder, I. 1974. Cellular immunity, peripheral blood lymphocyte count and pathological staging of tumours in the gastrointestinal tract. *British Journal of Cancer*, 30, 215-221.
- Brasil. Inca - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Ministério da Saúde (Org.) (2018). Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro. 126 p.
- Camboim, A. S. (2015). Identificação de síndromes paraneoplásicas em um cão com hemangiossarcoma cutâneo e em cadelas com neoplasias mamárias. 2015. 76f. *Dissertação (Mestrado) – Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Universidade Federal de Campina Grande, Paraíba;*
- Campos, D. S. (2015). Estudo epidemiológico de neoplasias mamárias em cães (*Canis familiares*) em Uberaba – MG. 2015. *Dissertação (Mestrado) – Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Universidade de Uberaba, Minas Gerais.*
- Cápua, M. L. B.; Coleta, F. E. D.; Canesin, A. P. M. N.; Godoy, A. V.; Calazans, S. G.; Miotto, M. R.; Daleck, C. R.; & Santana, A.E. (2011). Linfoma canino: clínica, hematologia e tratamento com o protocolo de Madison-Wisconsin. *Ciência Rural*, Santa Maria, v. 41, n. 7, p.1245-1251.
- Childress M. O. (2012). Hematologic Abnormalities in the Small Animal Cancer Patient. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice.*; 42(1):123-155.
- Daleck, C. A.; Nardi, A. B. (2016). *Oncologia em cães e gatos*. 2. ed. Rio de Janeiro: Roca, 766 p.
- Dietl, B.; Marienhagen, J.; Schafer, C.; & Kolbl, O.; (2007). The Prognostic Value of Anaemia at Different Treatment Times in Patients with Locally Advanced Head and Neck Cancer Treated with Surgery and Postoperative Radiotherapy. *Clinical Oncology*, [s.l.], v. 19, n. 4, p.228-233. Elsevier BV.
- Duda, N.C.B. (2014). Anormalidades hematológicas, bioquímicas e hemostáticas de origem paraneoplásica em fêmeas caninas com neoplasia mamária. 2014. 46 f. *Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.*
- Garcia-Navarro, C. E. K. (2005). *Manual de Hematologia Veterinária*. 2ª Ed. São Paulo, 2005. p. 62-70.
- Garrido, E.; Castanheira, T. L. L.; Vasconcelos, R. O.; Machado, R. Z.; & Alessi, A. C.; (2015). Alterações hematológicas em cadelas acometidas por tumores mamários. *PubVet, Maringá*, v. 9, n. 7, p.291-297.
- Mangieri, J.; (2008). Síndromes paraneoplásicas. In: Daleck C.R, De Nardi A.B. & Rodaski L. *Oncologia em cães e gatos*. Roca, Rio de Janeiro, p.237-252.
- Martins, L. R.; Lopes, M.D. (2005). Pseudociese canina. *Revista Brasileira de Reprodução Animal, Belo Horizonte*, v.29, n.3/4, p.137-141.
- Meinkoth, J. H.; Clinkenbeard, K. D. (2000). Normal hematology of the dog. In: Feldman, B. F.; Zinkel, J.G.; Jain, N. C. Schalm's veterinary hematology. *Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins.*, p. 1055-1063.
- Ogilvie, G. K. (2004). Síndromes paraneoplásicas. Ettinger, S.J.; Feldman, E.C.; Tratado de medicina interna veterinária. 5ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. v.1, cap.97, p.529-537.
- Paganini, A. P. (2018). Níveis séricos de CA 15.3 em cadelas portadoras de tumor de mama com diferentes estadiamentos clínicos. 2018. 30f. *Dissertação (Mestrado) – Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Universidade Federal de Viçosa, Minas Gerais.*
- Rhodes, K. H. (2005). *Dermatologia de Pequenos Animais*. 1.ed. Rio de Janeiro: *Revinter*, 2005. 702p.
- Ribas, C. R.; Dombusch, P. T.; Faria, M. R.; Cirio, S. M.; Wouk, A. F. P. F; (2015). Coagulograma de 35 cadelas com neoplasias mamárias. – *Revista Brasileira de Medicina Veterinária* 37(1):83-87, jan/mar 2015
- Silva, A. H. C.; Da Silva, D. M.; Ribas, C. R.; Dittrich, R. L.; Dornbusch, P. T.; & Guérios, S. D.; (2014). Alterações no hemograma de cadelas com neoplasia mamária. *Ciência Animal Brasileira, Goiânia*, v. 15, n. 1, p.87-92, 28 mar. 2014. Universidade Federal de Goiás.
- Soares, N. P. (2015). Estudo de neoplasias mamárias de cadelas em Uberlândia e imunomarcção para ciclooxigenase 2. 2015. 63p. *Dissertação (Mestrado) – Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais, 2015.*
- Stockham, S. L.; Scott, M. A. (2008). *Fundamentals of Veterinary Clinical Pathology*. 2nd ed. Iowa: *Wiley – Blackwell*; 2008. 936p. English.
- Tilley L. P. & Smith Jr F.W. K. (2003). Seção de Doenças e Síndromes Clínicas: Tumor de Glândula Mamária em Gatos, p.932-933. In: *Ibid. (Eds), Consulta Veterinária em 5 minutos espécies canina e felina*. 2ª ed. Ma-nole, São Paulo, 2003
- Watabe, A., Fukumoto, S., Komatsu, T., Endo, Y. & Kadosawa, T. 2011. Alterations of lymphocyte subpopulations in healthy dogs with aging and in dogs with cancer. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 142, 189-200.
- Zachary, J. F.; & McGavin, M. D. *Bases da Patologia em Veterinária*. 5. ed. Rio de Janeiro: *Elsevier*, 2013. 1344 p.