

ASPECTOS CLÍNICO E CIRÚRGICOS DO TUMOR MAMÁRIO CANINO

CANINE MAMMARY NEOPLASIA: CLINICAL AND SURGICAL EVOLUTION

Carlos Roberto Daleck¹ Paulo Henrique Franceschini² Antonio Carlos Alessi³
Áureo Evangelista Santana¹ Maria Izabel Mello Martins⁴

RESUMO

As neoplasias mamárias em cadelas representam importante parcela das neoplasias em cães, merecendo atenção dos pesquisadores quanto ao diagnóstico, tratamento e prognóstico. No presente trabalho, 23 cadelas de várias raças ou cruzamentos, com idades entre 8 e 11 anos portadoras de neoplasia mamária foram estudadas. Doze eram multiparas, 6 primíparas e 5 nulíparas. Todas eram da região de Jaboticabal, SP, atendidas no Hospital Veterinário da FCAVJ-UNESP. Os animais foram avaliados clínica e radiologicamente e submetidos à punção aspirativa da massa anormal de tecido, com agulha fina. Dessa mesma massa foi também retirado, cirurgicamente, um fragmento para exame histopatológico. A maior incidência foi de carcinoma (52,17%), seguidos por tumores mistos (17,39%). Os tratamentos cirúrgicos empregados nos 23 animais foram: mastectomia regional ou mastectomia em bloco, com remoção de linfonodos. Quinze cadelas foram tratadas com doxorubicina, na dose de 20mg/m² e ciclofosfamida, na dose de 100mg/m², aos 7, 9 e 11 dias após o ato cirúrgico. Todos os animais tiveram evolução favorável e, 12 meses após a cirurgia, 18 deles foram reavaliados, não constatando nenhuma recidiva ou surgimento de metástase.

Palavras-chave: cão, tumor, mama, quimioterapia, cirurgia.

SUMMARY

Mammary gland tumors in female dogs are among the most important neoplasia in dogs, deserving special attention regarding its diagnosis, treatment and prognosis. In this study, 23 bitches of different breeds, from 8 to 11 years of age, with mammary

tumors were evaluated. Of these, 12 were multiparous, 6 primiparous and 5 were nuliparous. All dogs came from the region of Jaboticabal, SP and were referred to the Veterinary Teaching Hospital of the FCAVJ-UNESP. The animals were evaluated clinically and radiographically and the mammary mass submitted to an aspirative needle. A fragment of the tumor was also removed surgically for histopathological examination. Most tumors were classified as carcinomas (52.17%), followed in number by mixed tumors (17.39%). Treatment included mamectomy, partial mastectomy or "en bloc" mastectomy with removal of the lymphnodes. Most dogs also received Doxorubicin (20mg/m²) and Cyclophosphamide (100mg/m²) at, 7, 9 and 11 days post-operative. All dogs recovered uneventfully and at one year post-operative. Twelve dogs were reevaluated and considered to be free of recurrence of metastasis.

Key words: dogs, tumor, mammary gland, chemotherapy, surgery

INTRODUÇÃO

Tumores mamários caninos representam 25 a 50% dos tumores caninos, sendo que a metade são considerados malignos. São detectados em animais velhos e de meia idade, não existindo uma predisposição racial, com maior risco nas raças puras. O tipo de terapia incita controvérsias e, a cirurgia tem sido eficaz na cura de 50% dos tumores malignos. Nestes casos tem sido usada a mastectomia radical que é a técnica de escolha, devendo ser acompanhada da

¹Professor Assistente, Doutor do Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária, FCAVJ/UNESP. 14870-000, Jaboticabal-SP. Pesquisador do CNPq. E-MAIL: DALECK@FCAV.UNESP.BR. Autor para correspondência.

²Professor Assistente, Doutor do Departamento de Reprodução Animal, FCAVJ/UNESP.

³Professor Adjunto do Departamento de Patologia Veterinária, FCAVJ/UNESP.

⁴Professor Assistente do Departamento de Reprodução Animal-UEL.

remoção dos linfonodos inguinais e axilares quando estes estiverem aumentados de volume (FANTON & WITHROW, 1981). De acordo com WITHROW (1975), aproximadamente 2/3 dos tumores mamários caninos envolvem o 4º e o 5º pares de glândulas. O primeiro par tem apresentado baixa incidência. As primeiras estão sujeitas a maiores estímulos hormonais e/ou traumas advindo dos membros pélvicos. A presença de múltiplos nódulos em glândulas de um ou de ambos os lados é um achado comum.

Segundo WITHROW (1992) um dos princípios mais importantes para o direcionamento do paciente, portador do câncer, é a obtenção e interpretação de uma biópsia. Toda massa externamente acessível deve ser submetida ao procedimento, antes da intervenção terapêutica, possibilitando mudanças na conduta em função da identificação da natureza tumoral.

Não há evidências conclusivas de que ciclos estrais irregulares, pseudociese e prenhez possam influenciar o desenvolvimento de tumores mamários, mas os estrógenos endógenos podem contribuir na patogênese (FERGUSON, 1985; WITHROW, 1992). Para FERGUSON (1985), causas específicas do tumor são desconhecidas. Entretanto, a castração antes do primeiro cio diminui a incidência do tumor para 0,5%, após o primeiro cio para 8% e após o segundo cio para 26%; não houve efeito da castração sobre o desenvolvimento do tumor em cadelas castradas após 30 meses de idade.

A administração única de estrógenos exógenos não tem efeito na incidência do tumor. Entretanto, quando são aplicados em combinação com a progesterona, a possibilidade de desenvolvimento torna-se grande. A presença de receptores específicos no tecido mamário para estrógenos, andrógenos e progesterona, tem sido observada, mas variam de acordo com o tipo de neoplasia (FERGUSON, 1985).

Tumores malignos da glândula mamária podem gerar metástases para vários órgãos, sendo os nódulos linfáticos regionais e os pulmões os mais freqüentemente afetados (FIDLER & BRODEY, 1967). Em estágios avançados as metástases pulmonares produzem sinais clínicos (THRALL, 1979; BRODEY *et al.*, 1983).

Segundo FERGUSON (1985) e MacEWEN (1977), no estabelecimento do prognóstico, em cães com tumores da glândula mamária, um exame radiográfico completo do tórax deve ser realizado. Um achado radiográfico indicativo para metástase pulmonar pode ser descrito como nódulos bem definidos, nódulos mal definidos e opacidade pulmo-

nar intersticial difusa (ADAMS & DUBEILZIG, 1978; THRALL, 1979; BRODEY *et al.*, 1983).

Adenocarcinoma mamário em 14 gatas, foi tratado com doxorubicina e ciclofosfamida por JEGNUM *et al.* (1985). Nove animais tinham metástase nos pulmões. Onze das gatas foram avaliadas, sendo que três responderam completamente à quimioterapia com tempo de sobrevida de 180, 230 e 344 dias; duas responderam parcialmente com tempo de sobrevida de 15 e 149 dias; em duas a doença estabilizou com o tempo de sobrevida de 170 e 182 dias e quatro não responderam à quimioterapia, com tempo de sobrevida de 4, 47, 67 e 106 dias.

De acordo com FERGUSON (1985), 40% dos tumores mamários são adenocarcinomas, 50% são mistos e 10% são de outros tipos histológicos. De todos, 50 a 60% são malignos. Afirma ainda que, a hiperplasia cística ocorre freqüentemente em cadelas e alguns autores consideram este processo como uma alteração pré-neoplásica associada a um componente hormonal.

Segundo VAN VLEET (1974), o efeito citostático, da quimioterapia não é seletivo às células neoplásicas, atingindo também outras células do organismo, sendo mais importante quando atinge tecidos cujo "turnover" celular é alto (epitélio, tecido hematopoiético e outros).

A toxicidade ocasionada pela quimioterapia anti-neoplásica convencional pode, a nível hematológico periférico, acarretar diminuição no número de glóbulos brancos, trombocitopenia e anemia. Na medula óssea a agressão se traduz por destruição das células dos compartimentos de multiplicação e maturação celular, bem como de células maduras funcionais podendo também, ocorrer destruição das células tronco (DESLILE, 1990).

Tem sido asseverado que no momento da administração, a doxorubicina pode levar a um choque histamínico (DESLILE, 1990), que segundo SMITH & KIRK (1976), é devido a um fenômeno de degranulação de basófilos no momento ou imediatamente após à administração da droga, observando-se salivação, tremores, náuseas e hiperemia cutânea em áreas glabras.

HAHN *et al.* (1992), administraram doxorubicina na dose de 30mg/m²/I.V. a cada três semanas, em dois cães que apresentavam metástase pulmonar decorrente de adenocarcinoma mamário. Um animal apresentou redução de 50% do volume nodular após duas aplicações. Entretanto, devido ao custo da droga o tratamento não teve continuidade. No segundo animal, após duas aplicações, o exame radiográfico

revelou uma redução de 90% do volume nodular, e após seis aplicações revelou ausência total.

O presente trabalho foi conduzido com o objetivo de avaliar a resposta obtida a diferentes tratamentos frente a neoplasia mamária. Desta maneira, analisou-se os aspectos semiológico, clínico-cirúrgico, citológico e histopatológico, com vistas a um melhor atendimento do comportamento do tumor em função de sua resposta ao tratamento cirúrgico e quimioterápico.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram utilizadas 23 cadelas de várias raças ou cruzamentos, com idade entre 8 e 11 anos. Destes, cinco apresentavam mamas ulceradas e contaminadas. Todas foram atendidas junto ao serviço ambulatorial do Hospital Veterinário "Governador Laudo Natel" – FCAVJ-UNESP e que ao exame clínico geral apresentavam-se com aumento de volume de uma ou de várias glândulas mamárias. Antes de ser submetida a tratamento cirúrgico e quimioterápico, cada cadela foi submetida a anamnese completa com atenção especial ao início do processo; se havia emagrecimento progressivo; comportamento do animal em atividades físicas; estado reprodutivo, sendo cinco nulíparas, seis primíparas e doze múltiparas e ainda se haviam recebido anticoncepcionais.

A seguir, foram submetidas a exames radiográficos do tórax e laboratoriais, hemograma completo; provas de função renal (uréia e creatinina); função hepática; punção aspirativa com agulha fina (25x6) e seringas de 10ml. O produto da punção foi distribuído em lâminas de vidro, obtendo-se quatro esfregaços. Duas lâminas eram fixadas imediatamente em etanol 95%, as outras duas eram secas ao ar. Em seguida, os esfregaços secos ao ar eram fixados por 5 minutos em metanol absoluto e corados pela técnica de GIEMSA. As outras preparações eram coradas pela técnica de Hematoxilina-eosina e exame histopatológico de um fragmento, obtido através de biópsia incisional e processado de forma rotineira.

A técnica cirúrgica empregada variou de acordo com a mama envolvida, ou seja, quando o tumor localizava-se no 1º par de mamas procedia-se a mamectomia; no 2º par de mamas procedia-se a mastectomia regional, (remoção da 1ª e 2ª mamas); no 3º par de mamas a mastectomia em bloco de toda a cadeia (remoção da 1ª e 5ª mamas); no 4º par de mamas, mastectomia regional (remoção da 4ª e 5ª mamas) e mamectomia quando o tumor envolvia a 5ª mama. O linfonodo inguinal foi sempre removido quando o tumor estava localizado no 3º, 4º ou 5º pares

de mamas. O linfonodo axilar só era removido quando o mesmo estava aumentado de volume. Quando a neoplasia maligna envolvia as duas cadeias mamárias, ambas eram removidas cirurgicamente, com 15 dias de intervalo entre as remoções de uma ou de outra.

A quimioterapia com doxorubicina na dose de 30mg/m², via intravenosa e ciclofosfamida na dose de 100mg/m², via oral aos 07, 09 e 11 dias após o ato cirúrgico, foi utilizada em 15 animais com resultado prévio positivo através de punção aspirativa e/ou histopatologia de tumor maligno. Antes de cada aplicação das drogas quimioterápicas, os animais eram avaliados clínica e laboratorialmente (funções renal, hepática e hemograma).

Dos 23 cães envolvidos no presente experimento, 18 foram reavaliados doze meses após o tratamento cirúrgico. Dois foram a óbito 3 meses após o início do tratamento, e três não retornaram para reavaliação.

RESULTADOS

No período pré-operatório somente um animal apresentou imagem radiográfica compatível com metástase pulmonar; com nódulos bem definidos. Este paciente foi submetido a tratamento cirúrgico, sem o uso de quimioterapia, não sendo possível acompanhar a evolução do mesmo porque o proprietário não retornou para reavaliação. Nos demais cães com diagnóstico positivo de neoplasia mamária maligna, a imagem radiográfica, não se alterou 12 meses após os tratamentos cirúrgico e quimioterápico.

Em relação ao tratamento com doxorubicina, três animais apresentaram imediatamente após sua administração tremores e náuseas. Além disso, um dos animais tratados com doxorubicina apresentou área de necrose no local da aplicação, uma semana após a administração.

As 15 cadelas submetidas à quimioterapia, foram reavaliadas clinicamente 12 meses após o tratamento, não sendo observada qualquer alteração que pudesse ser atribuída ao aparecimento de metástase ou recidiva do processo, sendo que a maioria dos pacientes passou a ter uma condição de vida melhor, inclusive ganhando peso neste período.

A técnica cirúrgica empregada, mostrou-se eficiente em todos os animais, permitindo uma margem de segurança satisfatória. Não houve, em nenhum caso, qualquer complicação durante os períodos trans e pós-operatórios. Em apenas dois casos, houve necessidade de fixação de dreno.

Os valores da uréia, creatinina e TGP realizados antes e após a 1ª, 2ª e 3ª aplicação da

doxorubicina e ciclofosfamida, permaneceram dentro dos valores normais para a espécie.

A Figura 1, mostra os resultados dos exames histopatológicos das mamas das 23 cadelas do experimento. Dentre os tumores malignos houve maior incidência do carcinoma.

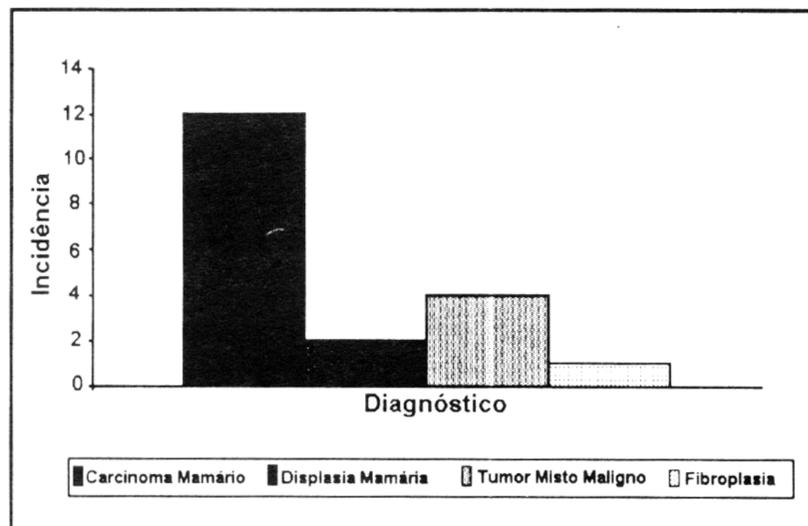


Figura 1 - Diagnóstico histopatológico das mamas aumentadas de volume de 23 cadelas, atendidas no período de abril de 1993 a abril de 1995 no Hospital Veterinário "Governador Laudo Natel" FCAVJ-UNESP.

O diagnóstico da punção biópsia aspirativa realizada nos 23 animais encontra-se na Figura 2, onde nota-se uma maior porcentagem de carcinoma ductal, seguido de processo inflamatório da glândula mamária.

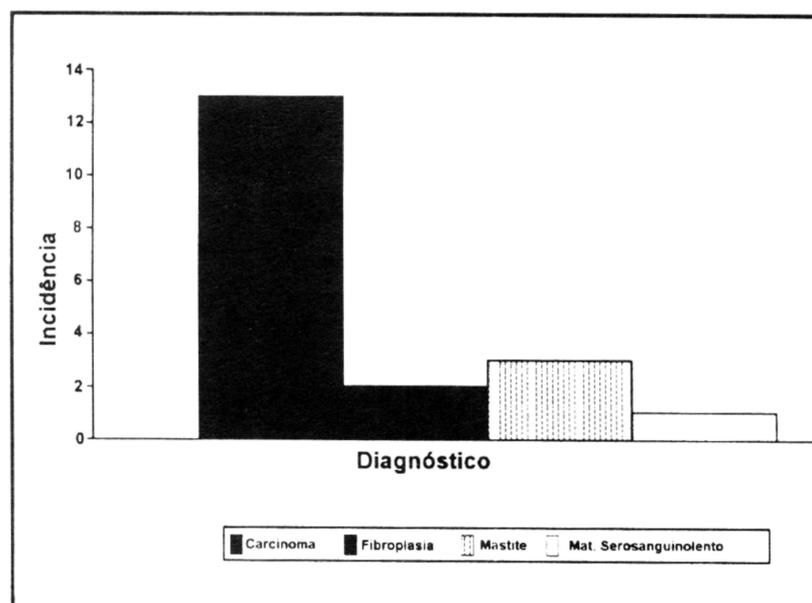


Figura 2 - Diagnóstico da punção aspirativa da mama de 23 cadelas atendidas no período de abril de 1993 a abril de 1995 no Hospital Veterinário "Governador Laudo Natel" FCAVJ-UNESP.

DISCUSSÃO

Nossos resultados, confirmam as observações de FANTON & WHITROW (1981) de que 50%

dos tumores mamários caninos são malignos. Entretanto, analisando os resultados obtidos pelos exames citológicos e histopatológicos, onde a maior incidência foi do carcinoma mamário, seguido dos tumores mistos, verifica-se que estes resultados diferem dos citados por FERGUSSON (1985) que observou uma maior frequência de tumores mistos (50%), seguido dos adenocarcinomas (40%).

As principais mamas acometidas pela neoplasia foram as 1ª, 2ª e 5ª. Estes resultados coincidem com os descritos por WHITROW (1975). A presença de múltiplos nódulos em uma cadeia ou em ambas foi observado em 20 animais, fato este também relatado por WHITROW (1975). Ressalta-se ainda que 05 animais apresentaram mamas ulceradas e contaminadas, dificultando suas remoções.

Dos 23 animais observados no presente trabalho, 12 eram múltiparas, 06 primíparas e 05 nulíparas. Este achado tornou-se relevante, quando analisou-se os efeitos dos esteróides no aparecimento da neoplasia mamária, pois a longa fase folicular, no período de estro das cadelas pode favorecer o desenvolvimento da neoplasia. Desta maneira, FERGUSSON (1985) encontrou receptores para estrógenos, progesterona e prolactina em cadelas portadoras de tumor de mama, na fase inicial do processo. Provavelmente, na fase estrogênica o aporte sanguíneo, para a glândula mamária, é maior o que pode redundar em alteração do sistema imune local e predispor a desorganização celular e, conseqüentemente, o desenvolvimento da neoplasia (FERGUSSON, 1985). Da mesma forma WHITROW (1992), relatou que tem-se atribuído como contribuinte para a patogênese do tumor de mama em cadelas os estrógenos endógenos, fato este observado por FERGUSSON (1985) que afirmou, que cadelas castradas antes do primeiro cio, a incidência da neoplasia é de 0,5%, afirmou ainda a não correlação entre ciclo estral anormal e desenvolvimento de neoplasia mamária. Nesta linha de raciocínio, FERGUSSON (1985), relatou que a hiperplasia cística em cadelas pode ser considerada como uma alteração pré-neoplásica, associada com dependência hormonal.

As observações das características raciais dos animais, demonstraram que em relação a raça não houve predisposição. A maior frequência em animais sem raça definida deve-se provavelmente ao fato destes animais representarem uma maior população quando comparados aos cães de raça definida. Outra hipótese pode ser aventada, ou seja, os efeitos nutricionais sobre o desenvolvimento da neoplasia. Assim, os cães sem raça definida normalmente são submetidos a uma alimentação inadequada, de baixo valor

nutritivo, ou mesmo consumindo alimentos contaminados com substâncias cancerígenas, o que predisporia ao desenvolvimento da neoplasia.

Pela média de idade dos animais deste experimento, ou seja, 10 anos, podemos afirmar que a neoplasia mamária acomete principalmente animais de média idade a velhos. Portanto, pode-se inferir que estes poderiam apresentar distúrbios endócrinos, que serviram como fatores predisponentes, e provavelmente desencadeantes, para a instalação dos processos neoplásicos. A presença de receptores para os diferentes hormônios da esfera reprodutiva necessitam de estudos em animais criados nas nossas condições para se estabelecer esta relação que foi observada por FERGUSSON (1985).

Comparando-se os resultados obtidos ao exame da punção aspirativa com o exame histopatológico pode-se observar que as duas técnicas apresentaram resultados bastante semelhantes. Entretanto, o exame histopatológico deverá sempre ser usado para um diagnóstico definitivo. Estes dados, irão permitir ao cirurgião uma atuação segura, levando-se em conta a margem de segurança que deverá ser dada quando a neoplasia for maligna. Outro fator relevante é de que a biópsia para exame histopatológico ou punção aspirativa para citologia, deverão sempre ser realizadas por profissional experiente e de preferência pelo cirurgião que irá realizar a cirurgia, pois um procedimento mal conduzido irá resultar em erro diagnóstico, contribuindo assim para um tratamento cirúrgico inadequado. Estas observações foram relatadas por WHITROW (1992) o qual reforça ainda, que toda massa externamente acessível deverá ser submetida a uma biópsia antes da intervenção terapêutica, uma vez que o tipo ou a extensão do tratamento poderá ser alterado conhecendo-se o tipo da neoplasia. Tendo-se como base estes princípios, procurou-se neste experimento traçar o planejamento cirúrgico, ou seja, nodulectomia, mamectomia, mastectomia regional ou mastectomia radical.

As metástases são as principais complicações das neoplasias malignas com localização nas mamas, sendo os nódulos linfáticos regionais e os pulmões os mais frequentemente afetados (FIDLER & BRODEY, 1967). Associação de quimioterápicos, após a conduta cirúrgica, mostrou-se eficiente, ou seja, os animais não demonstraram aos 12 meses, após o tratamento sinais ou sintomas de metástases. Entretanto, como não foi estabelecido grupo controle, ou seja, somente tratamento cirúrgico sem o emprego de quimioterapia, estudos futuros deverão ser realizados para que se possa avaliar a eficiência da técnica cirúrgica no prognóstico desta patologia. Outro fator

relevante, é o emprego de quimioterápicos em animais comprovadamente portadores de metástases, pois a literatura é bastante contraditória neste aspecto.

Assim, JEGLUN *et al.* (1985) afirmaram ter tido sucesso no tratamento do adenocarcinoma mamário com doxorubicina e ciclofosfamida em três gatas com metástase pulmonar. Os mesmos autores reportam também que quatro animais não responderam ao tratamento e tiveram tempo de sobrevivência de 4, 17, 67 e 160 dias. O uso da doxorubicina na dose de 30mg/m² a cada três semanas em dois cães portadores de metástases pulmonares decorrentes de adenocarcinoma mamário, revelou ser efetivo (HAHN, 1992). Um exame radiográfico no período pré-operatório, principalmente do tórax do paciente, assume uma relevância importante, pois ele possibilitará um melhor planejamento terapêutico. Para que se tenha um bom diagnóstico radiográfico, três posições são necessárias, ou seja, uma látero-lateral direita, uma látero-lateral esquerda e uma ventro-dorsal. A importância do exame radiográfico foi também relatada por FERGUSSON (1985) e MacEWEN (1977).

Dos 23 animais submetidos ao protocolo experimental em apreço, 18 apresentaram taxa de sobrevivência superior a 360 dias, ou seja, sem sintomas ou sinais de recidivas ou metástases do processo neoplásico. A técnica cirúrgica empregada mostrou-se eficiente, entretanto a remoção do linfonodo axilar não foi possível, porque o acesso ao mesmo pela sua posição anatômica foi dificultado, fato este que poderia ser atribuído, estar este com seu tamanho normal. Todavia, se o mesmo estivesse aumentado de tamanho, sua remoção seria facilitada e, provavelmente poderia estar correlacionado com a presença de metástases. Estas observações foram também relatadas por FANTON & WHITROW (1981). Estes autores reportaram ainda que 50% das neoplasias mamárias malignas são resolvidas só com o tratamento cirúrgico, provavelmente dos 23 cães utilizados no presente experimento, alguns poderiam ser curados só com esta conduta, sem o uso de quimioterapia.

A exemplo de outros quimioterápicos a doxorubicina, quando infundida no espaço perivascular determina necrose nos tecidos adjacentes, fato este observado em um animal. Um dos efeitos colaterais da doxorubicina é a indução de náuseas e vômitos, efeitos estes devidos ao choque histamínico (SMITH & KIRK, 1976; DESLILE, 1990). Estes efeitos foram observados em três animais deste experimento, logo após a infusão da droga, provavelmente, decorrentes da velocidade da aplicação da droga, pois nas aplicações subsequentes estes efeitos não foram observados.

CONCLUSÕES

1. A técnica cirúrgica empregada (mamectomia, mastectomia regional e mastectomia em bloco) associada com quimioterapia a base de doxorubicina e ciclofosfamida, podem ter aumentado a taxa de sobrevivência, entretanto estudos futuros deverão ser realizados para estabelecer a taxa de sobrevivência, em cadelas com neoplasia mamária maligna e submetidas somente a exereses cirúrgicas.

2. O diagnóstico por punção biópsia aspirativa com agulha fina e exame histopatológico mostram resultados semelhantes. Todavia, para um diagnóstico definitivo, o exame histopatológico sempre deverá ser realizado, pois a punção aspirativa poderá não ser conclusiva.

AGRADECIMENTOS

Ao CNPq e a FAPESP pelo apoio financeiro.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADAMS, W.H., DUBEILZIG, R. Difuse pulmonary alveolar septal metastasis from mammary carcinoma in dogs. *J Am Vet Radiol Soc*, v. 19, p. 161-67, 1978.
- BRODEY, R.S., GOLDSCHMIDT, M.H., ROSEL, J.R. Canine mammary gland neoplasms. *J Am Anim Hosp*, v. 19, p. 61-90, 1983.
- DESLILE, F. Chimiothérapie anticancéreuse. *Rec Med Vet*, v. 166, n. 1, p. 1009-22, 1990.
- FANTON, J.W., WHITROW, S.J. Canine mammary neoplasia: an overview. *Cal Vet*, v. 7, p. 12-16, 1981.
- FERGUSON, H.R. Canine mammary gland tumors. *Vet Clin North Am*, v. 15, p. 501-11, 1985.
- FIDLER, I.J., BRODEY, R.S. A necropsy study of canine malignant mammary neoplasms. *J Am Vet Assoc*, v. 151, p. 710-15, 1967.
- JEGLUM, A.K., GUZMAN, E., YOUNG, K.M. Chemotherapy of advanced mammary adenocarcinoma in 14 cats. *J Am Vet Med Assoc*, v. 187, n. 2, p. 157-60, 1985.
- HAHN, K.A. *et al.* Canine malignant mammary neoplasia: biological behavior, diagnosis, and treatment alternatives. *J Am Anim Hosp*, v. 28, p. 251-256, 1992.
- MacEWEN, E.G. Planning cancer therapy. *Vet Clin North Am*, v. 7, p. 3-11, 1977.
- SMITH, D.M., KIRK, G.R. Some systemic effects of adriamycin on the dog. *J Am Hosp Assoc*, v. 12, p. 92-7, 1976.
- THRALL, D.E. Radiographic diagnosis of metastatic pulmonary neoplasia. *Compend of Cont Educ*, v. 1, p. 131-79, 1979.
- VAN VLEET, J.F. *et al.* Effect of selenium-vitamin E and adriamycin induced cardiomyopathy in rabbits. *J Am Vet Res*, v. 39, n. 9, p. 997-1010, 1974.
- WITHROW, S.J. Surgical management of canine mammary tumors. *Vet Clin North Am*, v. 5, n. 3, p. 495-506, 1975.
- WITHROW, S.J. Biopsy principles. XVII WSAVA World Congress., Roma, 1992. *Anais*, p. 1221-26.

Ciência Rural, v. 28, n. 1, 1998.