

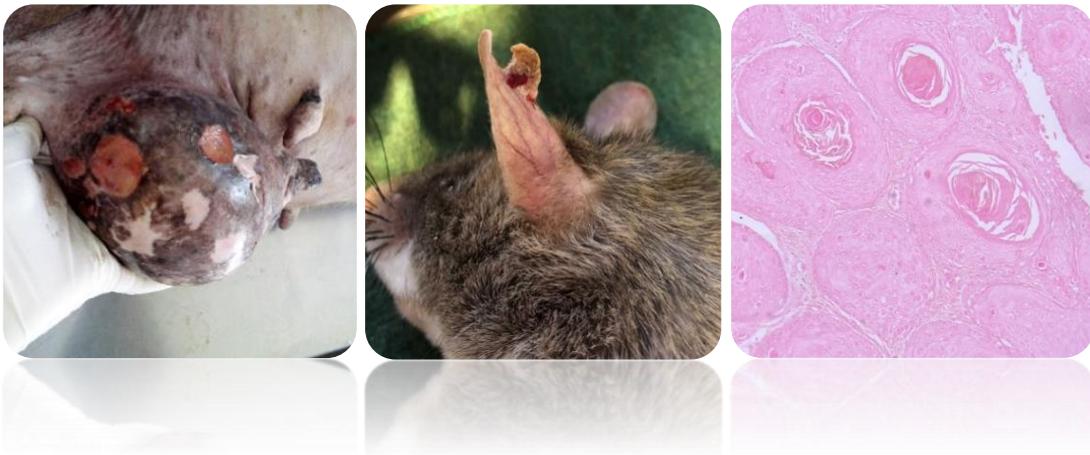


Faculdade de Veterinária

Departamento de Clínicas

Curso de Licenciatura em Medicina Veterinária

Trabalho de Culminação de Estudos



Carcinoma de Células Escamosas na Mama de Cadela e no Pavilhão Auricular Externo de Roedor: Aspectos Clínicos, Patológicos e Terapêuticos

Autora: Rosália Ângela Victor Victorino

Supervisora:

Prof^ª. Doutora Otília Rafael Bata Bambo

Co-supervisores:

Prof. Doutor Cláudio João Mourão Laisse

Prof^ª. Doutora Gaby Ermelindo Roberto Monteiro

Lic. Paula Zulmira Xerinda

Maputo, Setembro de 2023

Declaração de honra

Eu, Rosália Ângela Victor Victorino, declaro que o presente trabalho de culminação de estudos com o tema: **“Carcinoma de células escamosas na mama de cadela e no pavilhão auricular externo de roedor: aspectos clínicos, patológicos e terapêuticos”** é da minha autoria como resultado de muita dedicação e nunca foi apresentado para outro propósito que não seja para a obtenção do grau de licenciatura em Medicina Veterinária.

Maputo, Setembro de 2023

(Rosália Ângela Víctor Victorino)

Dedicatória

A minha mãe, Filomena Osias Bahule.

Aos meus irmãos, Marlina Chirrinzane e Davi Chirrinzane.

A minha Supervisora Prof^ª. Doutora Otília Rafael Bata Bambo.

Ao meu co-supervisor Prof. Doutor Cláudio João Mourão Laisse.

Ao meu namorado, Almeida Dádivos de Nascimento.

Agradecimentos

Em primeiro lugar agradeço a Deus, pela protecção, por todas as coisas boas que tem permitido que aconteçam na minha vida e por ter me fortalecido durante esta jornada académica.

A minha supervisora, Prof^ª. Doutora Otília Bambo, pela disponibilidade, supervisão, paciência e apoio no desenvolvimento deste trabalho.

Aos meus co-supervisores, Prof. Doutor Cláudio Laisse, Prof^ª. Doutora Gaby Monteiro e Dra. Paula Xerinda, pela disponibilidade e orientação para a concretização do presente trabalho.

A Prof^ª. Doutora Regina Muiambo, Prof. Doutor José Manuel Mota Cardoso, Dr. Sérgio Oliveira e Dra. Iona Marques pelos ensinamentos transmitidos e apoio no desenvolvimento deste trabalho.

Aos técnicos do laboratório de Anatomia Patológica, Leonardo Ngoca e Sércio Huo, pela recepção, aprendizado e apoio durante esta jornada.

A minha mãe, Filomena Bahule, pelo amor, confiança, incentivo e por me apoiar em todos os momentos da minha vida.

Aos meus irmãos, Marlina Chirrinzane e Davi Chirrinzane, pelo apoio, pelas palavras de incentivo e por me encorajarem a nunca desistir dos meus sonhos.

A minha família, em especial aos meus avós Adozinda Munguambe, Arlindo Munguambe e Adélia Munguambe e, a minha tia Alzira Bahule pelo suporte nos bons e maus momentos e, pelas palavras de motivação.

Aos meus colegas da faculdade, pela amizade, pelo apoio, por terem tornado esta caminhada leve e memorável, em especial ao Arnaldo Quissimuço, Cristina Nhantumbo, Edsónia Nando, Inácia Quembo, Edson Hartog, Hilário Matiquite, Paulo Massingue e Filipe Marrocane.

As minhas amigas, Yotasse Maússe, Argentina Mutemba e Graciosa Salatiel, pela amizade, pelo carinho, por cada palavra de motivação e pelos momentos de descontração.

Ao meu namorado, Almeida de Nascimento pelo companheirismo, amor, carinho, por servir de inspiração, estar sempre presente e me apoiar em todos momentos da minha vida.

A todos os colaboradores da AVEMED e Saúde Animal, pela recepção, confiança, pelo aprendizado e apoio durante a realização deste trabalho.

A todos que directa ou indirectamente contribuíram para a realização deste trabalho e de alguma forma transmitiram boas energias, teceram palavras de motivação e torceram para o meu sucesso, vai o meu singelo agradecimento.

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

Abreviaturas e siglas

AgNOR	Regiões Argirofílicas Organizadoras Nucleolares
APOPO	Anti-Persoonsmijnen Ontmijnende Product Ontwikkeling
Bcl-2	B-cell lymphoma 2
CCE	Carcinoma de Células Escamosas
CHCM	Concentração da Hemoglobina Corpuscular Média
CID	Coagulação Intravascular Disseminada
Cm	Centímetro
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
Dr.	Doutor
Dra.	Doutora
EDTA	Ácido Etilenodiamino Tetra-Acético
FAVET	Faculdade de Veterinária
FeLV	Vírus da Leucemia Felina
FIV	Vírus de Imunodeficiência Felina
HCM	Hemoglobina Corpuscular Média
HE	Hematoxilina-Eosina
HEV	Hospital Escolar Veterinário
IHQ	Imunohistoquímica
QA	Queratose Actínica
Nm	Nanómetro
OMS	Organização Mundial da Saúde
OVH	Ovariohisterectomia
P	Paciente
PAAF	Punção Aspirativa com Agulha Fina
Pág.	Página
PCNA	Antígeno Nuclear Celular em Proliferação
PV	Papilomavírus
PrPTH	Proteína relacionada com a Hormona Paratiróide
Prof.	Professor
Prof^a	Professora
RDW	Red Cell Distribution Width
SAP	Secção de Anatomia Patológica

SPN	Síndromes Paraneoplásicas
SRD	Sem Raça Definida
TNM	Tumor, Linfonodo, Metástase
UEM	Universidade Eduardo Mondlane
UV	Ultravioleta
VCM	Volume Corpuscular Médio
4NQO	Óxido de 4-nitroquinolina

Símbolos

®	Marca registrada
° C	Graus Celsius
%	Porcentagem
µm	Micrómetro

Lista de figuras

- Figura 1:** CCE auricular bilateral num gato branco, SRD, de 4 anos. **Fonte:** Arquivo do HEV. 10
- Figura 2:** CCE nos dígitos: (A e B) - De um cão Rottweiler, de 8 anos. (C e D) - De um cão Maltês, de 7 anos. **Fonte:** Arquivo do HEV..... 11
- Figura 3:** CCE na região ventral de um macho (A) e fêmea (B) Pitbull. **Fonte:** Arquivo do HEV. . 12
- Figura 4:** Carcinoma de células escamosas (A) - Cordões ou ilhas de células neoplásicas (setas), objectiva 20x, H. E. (B) - Célula epitelial maligna formando pérola de queratina (seta), objectiva 40x, H. E. **Fonte:** Pigatto *et al.* (2011); Carvalho *et al.* (2012). 17
- Figura 5:** Hospital Escolar Veterinário da Universidade Eduardo Mondlane. **Fonte:** Arquivo do HEV. 25
- Figura 6: Cadela:** (A e B) - Glândula mamária abdominal caudal direita (M4) com formação nodular de 10 cm de diâmetro, consistência firme, áreas de ulceração (setas), exsudado purulento, odor fétido e sinais de dor à palpação. 29
- Figura 7: Roedor:** (A) - Lesão nodular de 0,5 cm de comprimento, consistência firme, coloração castanho claro e superfície irregular no pavilhão auricular externo esquerdo (seta). (B)- Lesão nodular de 0,4 cm, firme a palpação na mesma região onde apareceu a lesão inicial (recidiva) 6 meses depois. (C) - Lesão nodular de 1,0 cm de comprimento, consistência firme e crostosa, coloração escura na região onde foi realizada a conchectomia parcial. 29
- Figura 8:** (A) - Punção aspirativa por agulha fina (PAAF) da glândula mamária e (B) seringa com o conteúdo aspirado. 30
- Figura 9:** Esfregaço do conteúdo aspirado: células epiteliais de diferentes formas e tamanhos (seta preta) distribuídas de forma difusa e, presença de neutrófilos (seta azul) e formações de queratina (ponta de seta)..... 31
- Figura 10:** Sequência da mastectomia simples na cadela: (A e B) - Incisão ao redor da formação nodular (talhada de melão) e dissecação romba; (C) - Aspecto da ferida após a remoção da formação nodular; (D) - Aspecto da ferida após o fechamento cirúrgico. 33
- Figura 11:** Aspecto do roedor: (A) - Depois da indução anestésica; (B) - Depois da nodulectomia. 33
- Figura 12:** Porção do pavilhão auricular removido e aspecto do paciente após a conchectomia. 34
- Figura 13:** Conchectomia total: (A)- Ressecção; (B)- Cauterização; (C)- Aspecto da região após o fechamento da ferida cirúrgica com sutura contínua encadeada. 34

Figura 14: (A) - Massa neoplásica de 10 cm de diâmetro com área de ulceração (seta) e firme a palpação. (B) - Ao corte transversal, superfície esbranquiçada, de consistência mole e áreas quísticas com exsudado purulento (setas). (C) - Linfonodo inguinal aumentado de tamanho, cerca de 6 cm de diâmetro.	35
Figura 15: Porção do pavilhão auricular removida: (A) - Depois da primeira conchectomia, com 3 cm de comprimento; (B) - Na segunda conchectomia, com uma massa crostosa e enegrecida, com 1 cm de comprimento.	35
Figura 16: (A) - Hiperplasia da epiderme (seta azul) e hiperqueratose ortoqueratótica (seta preta), 4x. H. E. (B) - Células agrupadas em forma de ilhas ou cordões (setas) e Desmoplasia (ponta da seta), 10x. H. E. (C) - Cordões de células contendo material eosinofílico na parte central “pérolas de queratina” (seta), 10x. H. E. (D) - Ductus mamários com infiltrado linfoplasmocitário (setas), 10x. H. E.	36
Figura 17: (A) - Hiperplasia dos folículos linfóides (setas), 4x. (B) - Infiltrado linfoplasmocitário no tecido adiposo perinodal (setas), 10x. H.E.	37
Figura 18: (A) - Hiperqueratose ortoqueratótica (seta), 10x. H. E; (B) - Áreas concêntricas do epitélio escamoso com coloração eosinofílica “pérolas de queratina” (ponta da seta), 10x. H.E.	37
Figura 19: Recidiva: (A) - Hiperqueratose ortoqueratótica (seta preta) e hiperplasia da epiderme (seta azul), 10x; (B) - Cordões de células contendo material eosinofílico na parte central “pérolas de queratina” (seta), 10x. H. E.	38
Figura 20: Aspecto dos pacientes na visita de controlo (A - Paciente 1 e B - Paciente 2), seis e dois meses após as intervenções cirúrgicas, respectivamente.	39
Figura 21: Reaparecimento de lesões: (A) - Seis meses depois da nodulectomia; (B) - Seis meses depois da primeira conchectomia.	39

Lista de tabelas

Tabela 1: Descrição das espécies, raças e os intervalos de idade afectadas pelo CCE.	9
Tabela 2: Sinais clínicos do CCE nas diferentes espécies de acordo com a localização da lesão.	13
Tabela 3: Classificação TNM de tumores com origem na epiderme e derme de cães e gatos (excepto linfoma e mastocitoma).	15
Tabela 4: Classificação multifactorial de malignidade para CCEs orais e cutâneos em cães.	19
Tabela 5: Patologias que devem ser incluídas no diagnóstico diferencial do CCE.	21
Tabela 6: Tempo de sobrevida do carcinoma de células escamosas.	22
Tabela 7: Protocolos terapêuticos utilizados para o carcinoma de células escamosas.	23
Tabela 8: Dados de identificação dos pacientes.	28
Tabela 9: Resultados do exame físico do P1.	28
Tabela 10: Resultados do exame hematológico do paciente 1.	30
Tabela 11: Diagnóstico presuntivo dos pacientes.	31
Tabela 12: Descrição da técnica cirúrgica utilizada nos pacientes.	32
Tabela 13: Diagnóstico definitivo dos pacientes.	38

Índice

1. Introdução.....	2
2. Objectivos.....	5
2.1. Geral.....	5
2.2. Específicos	5
3. Revisão de Literatura	6
3.1. Pele e anexos	6
3.2. Carcinoma de células escamosas	6
3.2.1. Definição.....	6
3.2.2. Etiopatogenia	7
3.2.3. Epidemiologia	9
3.2.4. Tipos de carcinoma de células escamosas	9
3.2.5. Manifestações clínicas do CCE	13
3.2.6. Comportamento biológico.....	14
3.2.7. Síndromes paraneoplásicas	14
3.2.8. Estadiamento clínico	15
3.2.9. Diagnóstico	16
3.2.10. Diagnóstico diferencial	20
3.2.11. Factores de prognóstico.....	21
3.2.12. Tratamento.....	22
3.2.13. Controle e profilaxia.....	24
4. Descrição de casos de carcinoma de células escamosas em cadela e roedor diagnosticados no Hospital Escolar Veterinário	25
4.1. Materiais e métodos	25
4.2. Resultados.....	28
4.2.1. Identificação.....	28
4.2.2. Anamnese.....	28
4.2.3. Exames realizados nos pacientes.....	28

4.2.3.1. Físico geral	28
4.2.3.2. Específico.....	29
4.2.3.3. Complementares	30
4.2.4. Diagnóstico diferencial.....	31
4.2.5. Diagnóstico presuntivo	31
Diagnóstico presuntivo	31
4.2.6. Tratamento.....	31
4.2.7. Achados macroscópicos das peças removidas cirurgicamente.....	34
4.2.8. Achados microscópicos das preparações histológicas	35
4.2.9. Diagnóstico definitivo.....	38
4.2.10. Estadiamento.....	38
4.2.11. Prognóstico	38
4.2.12. Seguimento dos pacientes	39
5. Discussão.....	40
6. Conclusão.....	45
7. Recomendações	46
8. Referências bibliográficas	47

Resumo

A pele é o maior órgão do organismo. Possui diferentes tipos de células e encontra-se exposta a diversos agentes cancerígenos, aumentando o risco de desenvolvimento de neoplasias. Dentre as neoplasias cutâneas mais frequentes destaca-se o carcinoma de células escamosas (CCE), uma neoplasia epitelial maligna com origem nos queratinócitos, ocorre na maioria dos animais domésticos, incluindo cães e roedores, contudo, a ocorrência neste último é pouco relatada. O presente trabalho teve como objectivo descrever dois casos de CCE na mama de uma cadela e no pavilhão auricular externo de um roedor diagnosticados no HEV, durante o período de estudo (Agosto de 2021 à Janeiro de 2022). O paciente 1 (P1) cadela inteira, da raça Boerboel, com uma formação nodular (10 cm de diâmetro) na glândula mamária abdominal caudal direita (M4), de consistência firme, áreas de ulceração, com exsudado purulento, odor fétido e dor à palpação e, o paciente 2 (P2) era um roedor (*Cricetomys gambianus*), macho inteiro, apresentava uma lesão nodular de (0,5 cm de comprimento) no pavilhão auricular externo esquerdo, de consistência firme, coloração castanho claro e superfície irregular. Ambos pacientes tinham 7 anos de idade. Os exames complementares realizados no P1 revelaram na hematologia, anemia normocítica normocrômica e leucocitose e, na citologia por punção aspirativa com agulha fina, células epiteliais de diferentes formas e tamanho, presença neutrófilos e formações de queratina. Para ambos pacientes o tratamento preconizado foi remoção cirúrgica das massas neoplásicas pelas técnicas: P1 - mastectomia simples e o P2 - nodulectomia e conchectomias parcial e total, devido a ocorrência de duas recidivas. O exame histopatológico dos fragmentos removidos cirurgicamente definiu para o P1 e P2 CCE bem diferenciado, do Grau I. O prognóstico foi definido com base nos seguintes aspectos: idade do paciente, tamanho da neoplasia, presença de ulceração e necrose, envolvimento de linfonodos regionais, metástases, grau de diferenciação celular e tipo histológico, assim para o P1 foi reservado e, para o P2 na avaliação inicial foi favorável e depois da primeira conchectomia foi considerado reservado.

Palavras-chave: CCE, cadela, roedor, glândula mamária, pavilhão auricular.

1. Introdução

A pele e os tecidos moles possuem grande potencial para desenvolver neoplasias devido a variedade de tipos celulares, por possuir um elevado índice de degeneração celular e elevadas mitoses. A predisposição genética e exposição a factores físicos, químicos e hormonais, favorecem o desenvolvimento de neoplasias nos animais bem como, nos seres humanos (Rosolem *et al.*, 2012; Santos *et al.*, 2018).

Nas consultas realizadas nas clínicas e hospitais veterinários, os problemas dermatológicos em cães e gatos representam 25% a 75% e, as neoplasias primárias da pele são as que ocorrem com maior frequência, representando 30% dos casos (Moura, 2012; Fernandes *et al.*, 2015).

Dentre as neoplasias cutâneas mais frequentes destaca-se o carcinoma de células escamosas (CCE), uma neoplasia epitelial maligna com origem nos queratinócitos, que possui vários sinónimos como, carcinoma epidermóide, carcinoma espinocelular ou carcinoma de células espinhosas. Caracteriza-se por apresentar um crescimento lento, invasivo e ocasionalmente metastático (Lucas e Larsson, 2006; Moura, 2012; Rosolem *et al.*, 2012; Azevedo *et al.*, 2015).

O CCE ocorre com maior frequência em países de clima tropical, devido a exposição crónica aos raios ultravioletas e, apresenta maior incidência em caninos, felinos, bovinos, equinos e humanos e, raro em ovinos, caprinos, suínos, animais exóticos, como aves, répteis e pequenos roedores. (Carvalho *et al.*, 2012; Rosolem *et al.*, 2012; Fernando *et al.*, 2016; Melo *et al.*, 2018; Costa, 2019; Corrêa *et al.*, 2021).

A etiologia desta neoplasia é multifactorial, entretanto, autores apontam a excessiva exposição a radiação ultravioleta (UV) e o Papilomavírus (PV) como sendo as causas mais frequentes (Rosolem *et al.*, 2012; Corrêa *et al.*, 2021; Schneider *et al.*, 2021).

Pesquisas apontam maior incidência de CCE em animais entre os 6 e os 11 anos (Moura, 2012; Rosolem *et al.*, 2012; Fernando *et al.*, 2016). Não existe predisposição sexual e nem racial. Entre as raças de cães mais afectadas destacam-se os PitBull, Terrier, Dálmatas, Beagles, Collie, Basset Hound e os Sem Raça Definida (SRD). Em relação aos roedores, os mais afectados são os hamsters (*Mesocricetus sp.*), ratos (*Mus musculus*), ratazanas (*Rattus norvegicus*) e porquinho-da-Índia (*Cavia porcellus*) (Moura, 2012; Rosolem *et al.*, 2012; Fernando *et al.*, 2016; Ribeiro, 2016).

O CCE afecta qualquer região do corpo, preferencialmente áreas de pele despigmentada ou hipopigmentada, com pêlo curto, tais como: orelhas, pálpebras, narinas, lábios, dígitos, escroto, região ventral do abdómen e região inguinal (Guim, 2010; Moura, 2012; Rosolem *et al.*, 2012; Ribeiro, 2016; Corrêa *et al.*, 2021). No estudo realizado por Moura (2012), em 39 cães constatou-se que em 17,94% dos casos a neoplasia localizava-se na glândula mamária, 12,85% no tronco, 10,25% nos membros, focinho e prepúcio e 7,69% no escroto.

Clinicamente, o CCE desenvolve-se na forma de escamas, papilas ou massas fungiformes, de tamanhos variados, solitárias ou múltiplas (Rosolem *et al.*, 2012; Lima, 2016; Schneider *et al.*, 2021). Também pode ser observada alopecia, eritema, ulceração e crostas (Ribeiro, 2016).

O diagnóstico é obtido a partir dos dados da anamnese, exames físico geral e complementares, como a citologia por punção aspirativa com agulha fina e, o definitivo é realizado por meio do exame histopatológico (Schneider *et al.*, 2021). Histologicamente, o CCE caracteriza-se pela proliferação de células epiteliais neoplásicas invadindo ou não a derme, arranjadas em ilhas e cordões com variável grau de diferenciação e condensação de queratina na região central (pérolas de queratina) (Lima, 2016).

No diagnóstico diferencial, devem ser incluídas patologias fúngicas, bacterianas, lesões hiperplásicas, granulomatosas, inflamatórias e imunomediadas (Rietjens *et al.*, 2011; Rosolem *et al.*, 2012; Melo *et al.*, 2018; Schneider *et al.*, 2021).

Para o tratamento do CCE, vários protocolos terapêuticos têm sido propostos, tomando em consideração o estadiamento da neoplasia, localização das lesões, estado geral do paciente, aceitação do tutor, efeitos colaterais, alterações estéticas, disponibilidade de equipamentos e medicamentos. O tratamento cirúrgico com amplas margens terapêuticas é o método de eleição pois melhora a qualidade de vida, prolonga o tempo de sobrevivência e permite a colheita de material para avaliação histopatológica. E o melhor resultado em CCE pode ser obtido por ressecção cirúrgica seguida de radioterapia pós-cirúrgica (Rietjens 2011; Moura, 2012; Fernando *et al.*, 2016; Ribeiro, 2016).

Em relação ao prognóstico, é favorável quando o diagnóstico e o tratamento são realizados precocemente. Em casos mais avançados, quando há envolvimento de estruturas ósseas é reservado e, desfavorável quando a neoplasia é localmente invasiva, de grandes dimensões e indiferenciada (Ribeiro, 2016; Melo *et al.*, 2018; Ribeiro, 2019).

O CCE é comum em países de clima tropical, como é o caso de Moçambique, devido a exposição crónica a radiação ultravioleta. No Hospital Escolar Veterinário (HEV), foi reportado por Companhia (2008) e Muchongo (2011), que descreveram, CCE subungueal com metástases no fémur e na pálpebra superior, ambos em cães. Até a realização do presente trabalho não existiam relatos de ocorrência da neoplasia na mama de cadela e no pavilhão auricular de roedores. Deste modo, o presente estudo tem como objectivo principal reunir informação actual sobre o CCE em cães e roedores, com ênfase nos factores de risco, aspectos clínicos, patológicos, terapêuticos e, descrever dois casos clínicos de CCE na mama de uma cadela e no pavilhão auricular externo de um roedor, ambos tratados no HEV.

Os resultados do presente trabalho serão de grande valia para os profissionais da área e aos tutores dos animais, pois com o avanço da oncologia veterinária exige-se que o clínico esteja em

permanente actualização sobre os diversos tipos de neoplasias, principalmente as que afectam a pele. Aos tutores, principalmente os que possuem animais predispostos, de pele despigmentada ou hipopigmentada e pêlo curto, a adoptarem medidas preventivas para retardar o aparecimento desta neoplasia.

2. Objectivos

2.1. Geral

- Descrever o acompanhamento de dois casos de neoplasia na mama de uma cadela e no pavilhão auricular externo de um roedor diagnosticados no HEV no período de Agosto de 2021 à Janeiro de 2022.

2.2. Específicos

- Descrever os factores de risco associados a incidência do carcinoma de células escamosas de acordo com as variáveis: raça, sexo, idade e localização anatómica;
- Relatar os sinais clínicos, as modalidades terapêuticas e aspectos anatomopatológicos do carcinoma de células escamosas na mama de cadela e no pavilhão auricular externo de roedor;
- Avaliar a eficácia da técnica cirúrgica aplicada para o tratamento do carcinoma de células escamosas.

3. Revisão de Literatura

3.1. Pele e anexos

A pele é o maior órgão do organismo, permite a interação do corpo com o meio exterior e, desempenha as seguintes funções: protecção contra desidratação, atritos, radiação ultravioleta, produtos químicos, participa na termoregulação, excreção, síntese da vitamina D3 e defesa imunológica (Junqueira e Carneiro, 2008; Moura, 2012; Barbosa, 2013; Yagi e Yonei, 2018; Schneider *et al.*, 2021). É composta pela epiderme, derme e seus anexos (glândulas sebáceas, glândulas sudoríparas e folículos pilosos) originados de dois folhetos germinativos distintos onde, a epiderme é derivada da ectoderme e a derme origina-se da mesoderme (Kamibeppu, 2011; Moura, 2012; Lima, 2016; Schneider *et al.*, 2021).

A **epiderme** é a camada mais externa da pele, constituída por epitélio estratificado pavimentoso queratinizado, com várias camadas de células, tais como, queratinócitos, melanócitos, células de Langherhans e células de Merkel. Encontra-se subdividida em quatro ou cinco estratos ou camadas: basal, espinhosa, granulosa, lúcida (apenas na pele espessa) e córnea. A **derme** contém células do tecido conjuntivo (fibroblastos), células hematopoéticas (mastócitos, histiócitos), folículos pilosos, glândulas (sudoríparas e sebáceas), nervos, vasos (sanguíneos e linfáticos), granulócitos, linfócitos, monócitos e plasmócitos (Junqueira e Carneiro, 2008; Moura, 2012; Lima, 2016; Yagi e Yonei, 2018).

De acordo com os autores, Guim (2010), Rosolem *et al.* (2012) e Mazzocchin (2013), a maior incidência de neoplasias na pele deve-se aos seguintes factores:

- Ser o maior órgão do corpo e representar a barreira física entre o ambiente e o organismo;
- Estar directamente exposta a diversos factores oncogénicos;
- Possuir um elevado índice de degeneração celular e elevadas mitoses, favorecendo a ocorrência de mutações;
- Possuir uma variedade de estruturas na epiderme e derme, onde cada tipo celular pode desenvolver um tipo de neoplasia.

3.2. Carcinoma de células escamosas

3.2.1. Definição

O Carcinoma de Células Escamosas (CCE) também designado carcinoma epidermóide, carcinoma espinocelular ou carcinoma de células espinhosas é uma neoplasia maligna das células do epitélio escamoso da pele e das mucosas, que diferenciam-se em queratinócitos (Rosolem *et al.*, 2012; Ribeiro, 2016; Bezerra *et al.*, 2020).

3.2.2. Etiopatogenia

A etiopatogenia da maior parte das neoplasias de pele permanece desconhecida, no entanto a carcinogênese pode iniciar de forma espontânea ou por interação de factores externos e internos que actuam como promotores da proliferação celular, criando condições propícias para mutações por erros de transcrição do Ácido desoxirribonucleico (DNA) (Moura, 2012; Lima, 2016; Corrêa *et al.*, 2021). Estudos sugerem uma interação complexa entre os factores descritos abaixo:

3.2.2.1. Factores externos

Estudos sugerem que a excessiva exposição a radiação ultravioleta (UV) e a infecção pelo *Papilomavírus* (PV) sejam as causas mais frequentes (Corrêa *et al.*, 2021; Santos, 2021).

a) Radiação ultravioleta

A radiação ultravioleta é responsável pela lesão celular na origem do processo neoplásico cutâneo. Com o aumento da altitude, diminuição da latitude em países tropicais e a depleção da camada do ozono, aumenta a quantidade de raios ultravioleta (radiação ultravioleta B, no intervalo entre 280-320 nanómetro) que atingem a superfície terrestre. Este aumento provoca reacções fotoquímicas que danificam o DNA dos queratinócitos e activam o gene supressor tumoral p53 (também chamado “guardião do genoma”) por fosforilação oxidativa causando um bloqueio no ciclo celular. Este bloqueio impede a célula de seguir para a fase de replicação do DNA (mitose) e, como consequência ocorre a morte da célula por inibição da síntese da proteína B-cell lymphoma 2 (Bcl-2) (Souza, 2014; Fernando *et al.*, 2016; Ribeiro, 2019; Santos, 2021).

A radiação ultravioleta para além de danificar o DNA, causa imunossupressão no organismo, pois ao atingir a pele diminui o número de células de Langerhans (células dendríticas apresentadoras de antígenos), enfraquecendo a capacidade antigénica do tecido cutâneo, resultando em complicações no processo inflamatório local e controlo do crescimento celular (Santos, 2021; Schneider *et al.*, 2021).

A ausência de mecanismos de reparação das alterações representa o início de mutações nos queratinócitos, resultando em neoplasias como o CCE, que representa 53% a 32% em cães e gatos e, 54% a 75% em humanos (Rosolem *et al.*, 2012; Santos, 2021; Schneider *et al.*, 2021).

Quando o CCE é induzido pela radiação ultravioleta, desenvolve-se inicialmente uma dermatose pré-maligna, denominada queratose actínica (QA) ou carcinoma *in situ*. A queratose actínica ocorre por anos antes de progredir para o CCE e, clinicamente apresenta eritema, crostas, descamação e atipia celular (Demirutku *et al.*, 2012; Moura, 2012; Ribeiro, 2016; Ribeiro, 2019; Santos, 2021).

b) Papilomavírus

O *Papilomavírus (PV)* é um vírus espécie-específico, sem envelope, possui DNA como material genético e infecta os queratinócitos da pele ou superfícies mucosas. Induz a formação de placas virais em felinos, caninos e humanos que progridem para a formação de carcinomas *in situ* ou invasivos no local de aplicação da vacina autógena do *Papilomavírus* em animais imunossuprimidos (Ribeiro, 2016; Santos, 2021; Schneider *et al.*, 2021).

O vírus actua como cofactor junto com os raios ultravioleta no desenvolvimento de mutações nos queratinócitos, influenciando o seu crescimento e a diferenciação celular (Schneider *et al.*, 2021). Estudos em humanos e cavalos, demonstram uma associação do *Papilomavírus* humano ou equino tipo 2 na carcinogénese do desenvolvimento do CCE, respectivamente (Dias *et al.*, 2013; Serra, 2016).

3.2.2.2. Factores internos

a) Genéticos

Do ponto de vista genético, a ocorrência do CCE não está completamente esclarecida, todavia, a falta de propriedades fotoprotectoras de melanina (pigmentação na epiderme) e atenuação da função protectora da pele em virtude do comprimento reduzido dos pêlos, aumentam a probabilidade de desenvolvimento de lesão quando o animal é exposto a um agente carcinogénico, entre eles os raios ultravioleta (Filho *et al.*, 2018; Bezerra *et al.*, 2020; Santos, 2021).

b) Endócrinos

As hormonas estimulam a proliferação celular, o que resulta em alterações genéticas e consequente carcinogénese. A exposição da glândula mamária a hormonas ováricas, nomeadamente: estrogénio, progesterona e administração de progestágenos sintéticos são considerados factores de risco para o desenvolvimento do neoplasias (Andrade, 2017; Xavier *et al.*, 2017).

c) Outros factores

Para além dos factores acima, em humanos são descritos outros factores tais como, a terapia radioactiva, trauma contínuo, cicatrizes, úlceras crónicas, consumo do tabaco e álcool, substâncias químicas à base de petróleo, processos infecciosos crónicos. E, em felinos, o vírus da leucemia felina (FeLV), vírus da imunodeficiência felina (FIV) e condições imunossupressoras, como lesões crónicas de lúpus cutâneos (Rietjens *et al.*, 2011; Moura, 2012; Rosolem *et al.*, 2012; Hingorani *et al.*, 2017; Filho *et al.*, 2018; Ribeiro, 2019).

Em camundongos foi descrita a ocorrência de CCE na cabeça e pescoço, após a adição de óxido de 4-nitroquinolina (4NQO) na água de beber, esta substância química promove a formação de DNA semelhantes ao induzido pelo tabaco e outros agentes cancerígenos (Hingorani *et al.*, 2017).

3.2.3. Epidemiologia

a) Incidência

O CCE apresenta maior incidência em caninos, felinos, bovinos, equinos e humanos. É raro em ovinos, suínos, caprinos e, em animais exóticos como aves, répteis e pequenos roedores. Representa 15,3% a 27,4% de neoplasias da pele em cães e 15% a 25% em gatos. E, em roedores (*hamsters*), o CCE representa 8% das neoplasias cutâneas (Carvalho *et al.*, 2001; Carvalho *et al.*, 2012; Rosolem *et al.*, 2012; Fernando *et al.*, 2016; Costa, 2019; Ribeiro, 2019; Corrêa *et al.*, 2021; Schneider *et al.*, 2021).

b) Raça, sexo e idade

Não existe predisposição racial e nem sexual, no entanto, as raças predispostas a desenvolverem o CCE são as de pêlo curto, pele despigmentada ou hipopigmentada (Rosolem *et al.*, 2012; Fernando *et al.*, 2016; Bezerra *et al.*, 2020). Em relação a idade algumas pesquisas apontam que o risco para o desenvolvimento de CCE aumenta com a idade, e afecta raramente animais jovens (Mazzocchin, 2013; Santos, 2013). Na tabela 1, encontram-se descritas as espécies, raças e os intervalos de idade nas quais as espécies são afectadas pelo CCE.

Tabela 1: Descrição das espécies, raças e os intervalos de idade afectadas pelo CCE.

Espécie	Raça	Idade (ano)
Caninos	Dálmatas, Pitbull, Terriers brancos ou malhados, Schnauzers, Beagles, American Staffordshire, Collie e SRD.	6-10
Felinos	Gatos brancos de olhos azuis (<i>Turkish angora</i>), de pele hipopigmentada e SRD.	9-14
Roedores	Hamsters (<i>Mesocricetus sp.</i>), Ratos (<i>Mus musculus</i>), Ratazanas (<i>Rattus norvegicus</i>) e Porquinho-da-Índia (<i>Cavia porcellus</i>).	18-26 (meses)
Caprinos	Boer, Saanen e mestiços.	3-7
Ovinos	Ideal e Ile de France.	4-8
Bovinos	Hereford, Simmental, Charolês, Holandesa e <i>Bos taurus</i> .	5-7
Equinos	Belga, Clydesdale, Shire, Appalosa, Árabe e Puro sangue Inglês.	8-9
Humanos	Branca e mestiços.	50-80

Fonte: Ramos *et al.* (2007); Carvalho *et al.* (2001); Chandrashekaraiiah *et al.* (2011); Demirutku *et al.* (2012); Moura (2012); Rosolem *et al.* (2012); Macedo *et al.* (2013); Lima *et al.* (2014); Rabelo *et al.* (2014); Dalmaso *et al.* (2016); Fernando *et al.* (2016); Lima (2016); Fornazari *et al.* (2017); Hingorani *et al.* (2017); Rodrigues (2017); Severo *et al.* (2017); Souza *et al.* (2017); Filho *et al.* (2018); Melo *et al.* (2018); Costa (2019); Ribeiro (2019); Corrêa *et al.* (2021); Schneider *et al.* (2021).

3.2.4. Tipos de carcinoma de células escamosas

De acordo com Santos (2021), os tipos de CCE são agrupados em função da localização da lesão e extensão de crescimento para além da membrana basal da epiderme, e podem ser:

a) Ocular

O CCE ocular ocorre nos diferentes tecidos oculares e periorbitares, incluindo a pálpebra, superfícies epiteliais da córnea e conjuntiva, terceira pálpebra e limbo, manifesta-se principalmente por uma conjuntivite, que muitas vezes resulta na enucleação. Este tipo de CCE é frequente em bovinos e, raro em cães (Moura, 2012; Fornazari *et al.*, 2017; Bezerra *et al.*, 2020).

b) Auricular

O CCE quando afecta o pavilhão auricular é caracterizado por ser agressivo, destrutivo e pode envolver o conducto auditivo. Ocorre com frequência em felinos (figura 1) e, manifesta-se pelo aparecimento de eritema, prurido e contrações espasmódicas do pavilhão auricular (Rietjens *et al.*, 2011; Degregori *et al.*, 2015; Tomio *et al.*, 2016).



Figura 1: CCE auricular bilateral num gato branco, SRD, de 4 anos. **Fonte:** Arquivo do HEV.

c) Nasal

O CCE nasal está associado a inflamação crónica que propriamente a lesão solar, ocorre como sequela de despigmentação associada ao *lúpus* cutâneo, pênfigos eritematoso e vitiligo, pois estas condições aumentam o risco de desenvolvimento de lesões actínicas (Moura, 2012). Afecta 80-90% dos gatos com pele hipopigmentada ou despigmentada, e as lesões são localmente invasivas, pouco delimitadas, sangram com facilidade e pode ocorrer invasão óssea que culmina com destruição do turbinado nasal, erosão do osso vómer e destruição do osso maxilar, frontal, palato ou zigomático (Gayer, 2006; Guim, 2010; Santos *et al.*, 2018; Sicchieri *et al.*, 2023).

d) Oral

O CCE é a segunda neoplasia oral não odontogénica, maligna, frequente em cães, representa 94% de todas as neoplasias que afectam a boca de humanos e 70% das neoplasias orais que afectam os felinos, sendo considerado extremamente invasivo. Pode desenvolver-se nos lábios, gengiva, língua, tonsilas e mucosa bucal (Menezes *et al.*, 2010; Moura, 2012; Lima *et al.*, 2014; Honsho *et al.*, 2015).

e) Subungueal

O CCE subungueal (carcinoma sob a unha) representa 25 a 52% de todas as neoplasias que afectam os dígitos de cães (figura 2). É caracterizado por ser localmente invasivo causando lise óssea ou formação de um novo osso periostal, perda da unha com infecção secundária e claudicação. As raças de grande porte e pelagem negra, como o Basset Hounds, Collies, Keeshonds e Schnauzers são as mais predispostas (Moura, 2012; Ribeiro, 2016; Schneider *et al.*, 2021).

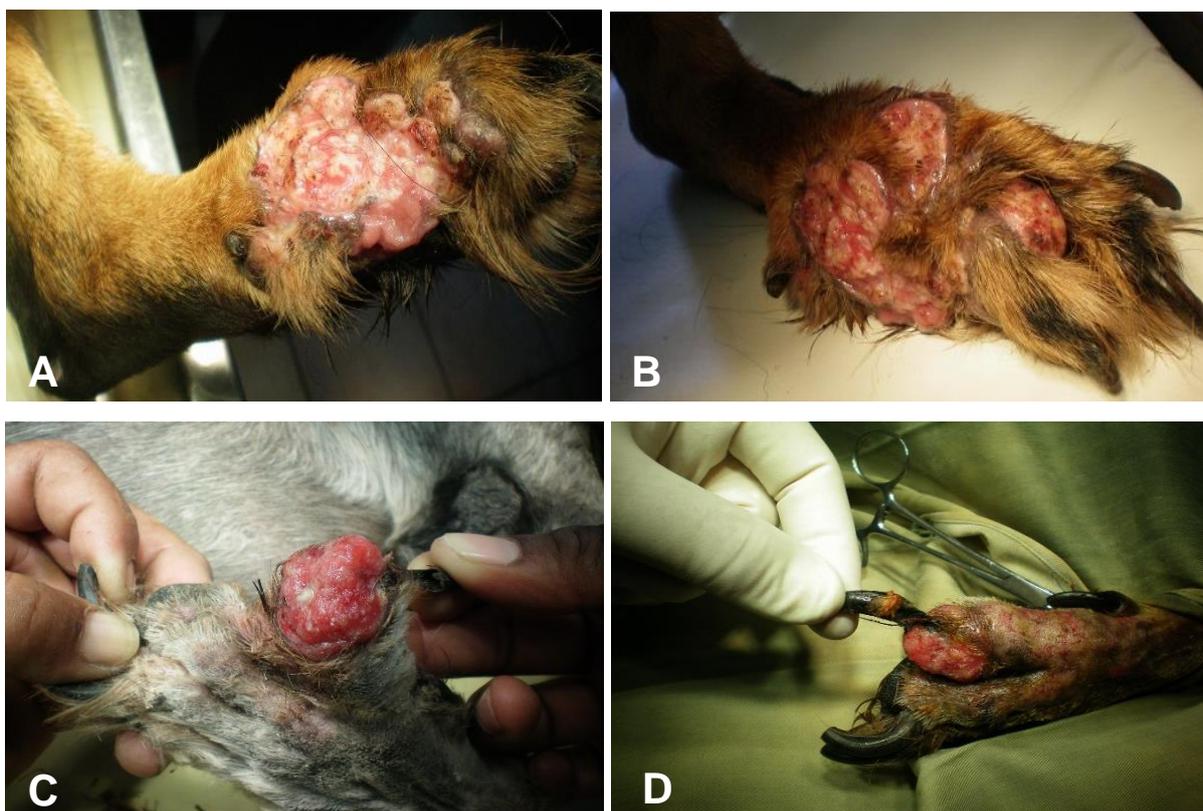


Figura 2: CCE nos dígitos: (A e B) - De um cão Rottweiler, de 8 anos. (C e D) - De um cão Maltês, de 7 anos. **Fonte:** Arquivo do HEV.

f) Mamário

As cadelas apresentam cinco pares de glândulas mamárias, dispostas de forma bilateral e simétrica, situadas na face ventral do tórax até a região inguinal. São denominadas como mamas torácicas craniais e caudais (M1 e M2), mamas abdominais craniais e caudais (M3 e M4), e mamas inguinais (M5), sendo que 65% a 75% das neoplasias ocorrem nas glândulas mamárias M3 e M4, por apresentarem maior volume de tecido glandular (Pinto, 2009; Miranda, 2021).

O CCE mamário é uma neoplasia com origem nas células escamosas do ducto do teto ou no epitélio ductal dos alvéolos mamários. A sua ocorrência no tecido mamário está associada a presença de hormonas esteróides sexuais que induzem a proliferação de células epiteliais mamárias e favorecem ao acúmulo de erros genéticos, que resulta no surgimento da neoplasia (Filgueira e

Júnior, 2012; Xavier *et al.*, 2017). Esta neoplasia é rara em cães, e representa 2,7% a 4,4% das neoplasias na glândula mamária de gatos e 0,04% a 0,1% nas mulheres (Filgueira e Júnior, 2012; Andrade, 2017; Rodrigues, 2017; Gouveia *et al.*, 2018). Todas as raças podem ser afectadas pelo CCE mamário, entretanto, as mais afectadas são os Poodle, English Spaniel, Brittany Spaniel, English Setter, Fox Terrier, Boston Terrier, Cocker Spaniel, Airedale Terriers, Dachshunds, Grandes Pirineus, Samoiedas, Keeshonds e raças desportivas (Pointers, Retrievers, Setters, Pastores Alemães e SRD) (Caixinha, 2011; Fernando *et al.*, 2016).

g) Inguinal

Esta forma representa 95% das neoplasias malignas que afectam a região inguinal dos cães (figura 3), ocorre na glande e prepúcio. Em equinos, a incidência é de 49-82,5% e, afecta com frequência equinos castrados, associada a falta de higienização periódica, pois o pénis mantém-se retraído no prepúcio, resultando em acúmulo de esmegma. Afecta equinos das raças Appalosa, Árabe e Puro Sangue Inglês (Bataier *et al.*, 2012; Moura, 2012; Rabbers *et al.*, 2014; Silva *et al.*, 2015; Schneider *et al.*, 2021; Silva, 2022).

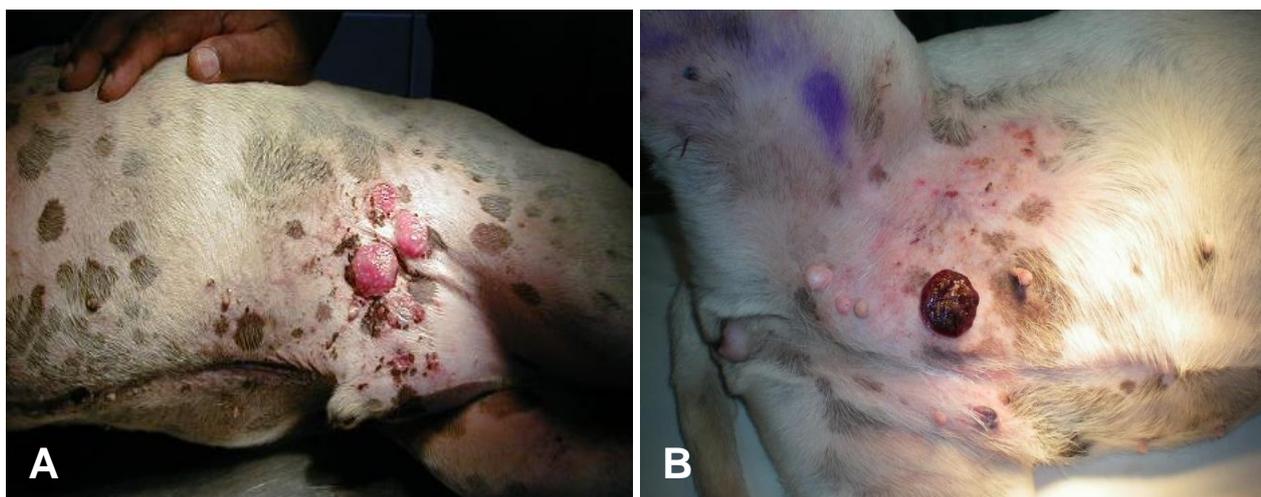


Figura 3: CCE na região ventral de um macho (A) e fêmea (B) Pitbull. **Fonte:** Arquivo do HEV.

h) Multicêntrico *in situ* (Doença de Bowen)

A doença de Bowen é uma doença pré-cancerosa, intra-epitelial ou carcinoma *in situ*, sem afecção da membrana basal, está associada a transformação maligna por *Papilomavírus* e caso não seja efectuado um tratamento em 2-6% dos casos evolui para o CCE. Não é frequente em gatos e raro em cães, ocorre em áreas com pouco pêlo e pele escura (Netto *et al.*, 2009; Moura, 2012; Santos, 2021). A doença de Bowen apresenta um crescimento lento e em muitos casos é assintomática, o que resulta no tardio do diagnóstico. Caracteriza-se por inúmeras placas hiperqueratósicas melanocíticas bem circunscritas que progridem até formarem crostas e lesões ulcerativas que ficam confinadas na epiderme (Netto *et al.*, 2009; Moura, 2012; Ribeiro, 2016). No estágio inicial é difícil distinguir macroscopicamente e histologicamente da queratose actínica (QA) (Santos, 2021).

3.2.5. Manifestações clínicas do CCE

O CCE caracteriza-se por apresentar variações no aspecto morfológico-macroscópico, dependendo da evolução da doença. Apresenta-se na forma de escamas, papilas ou massas, de tamanhos variados, e pode manifestar-se como lesão única ou em múltiplos locais, sendo denominada de carcinoma de células escamosas multicêntrico (Rosolem *et al.*, 2012; Lima, 2016; Bezerra *et al.*, 2020; Ferreira *et al.*, 2022).

O CCE pode ser produtivo ou erosivo, sendo que os produtivos são caracterizados por lesões de diferentes tamanhos, variam de milímetros a centímetros, podem ser placas firmes e avermelhadas a massas papilares, com aspecto de couve-flor, de superfície ulcerada e sangram com facilidade, enquanto que os erosivos apresentam erosões crostosas, superficiais e gradualmente se estendem tornando-se úlceras profundas e crateriformes, com odor pútrido e, ocorre associado a exposição a radiação ultravioleta (Rocha *et al.*, 2010; Moura, 2012; Souza, 2014; Fernando *et al.*, 2016; Lima, 2016; Ribeiro, 2019; Corrêa *et al.*, 2021; Schneider *et al.*, 2021). As úlceras aumentam de tamanho, permitem a entrada de microrganismos e o desenvolvimento de infecções secundárias, com formação de exsudado purulento e míases (Rosolem *et al.*, 2012; Lima, 2016; Severo *et al.*, 2017; Ribeiro, 2019; Schneider *et al.*, 2021).

Ao corte, os tumores e as placas exibem consistência firme, abrangência epidermo-dermal, aspecto regular compacto, pouco delimitado e coloração esbranquiçada (Rosolem *et al.*, 2012). Os sinais clínicos variam de acordo com a localização da lesão e estão descritos na tabela abaixo.

Tabela 2: Sinais clínicos do CCE nas diferentes espécies de acordo com a localização da lesão.

Espécie	Localização da lesão	Sinais clínicos
Caninos	Dígitos, pavilhão auricular, pálpebras, cavidade oral, plano nasal, região abdominal (glândula mamária), inguinal e escroto.	<u>Pálpebras e globo ocular</u> Secreção ocular, blefaroespasma, hiperemia conjuntival, hipópio. <u>Plano nasal</u> Sangramento, espirros, inchaço, obstrução nasal, estertor e dispneia. <u>Tracto genital</u> Constricção da uretra, dificuldade de micção e incontinência urinária
Felinos	Pavilhão auricular, plano nasal, lábios e pálpebras.	
Roedores	Cavidade nasal, glândula mamária.	
Caprinos	Plano nasal, pavilhão auricular, pálpebras, região perianal e globo ocular.	
Ovinos	Cabeça e vulva.	
Bovinos	Pálpebras, globo ocular, terceira pálpebra e vulva.	
Equinos	Pênis, prepúcio, pálpebra e globo ocular.	
Humanos	Região do pescoço e cavidade oral (língua, lábio, gengiva, palato duro, palato mole).	

Fonte: Ramos *et al.* (2007); Chandrashekaraiyah *et al.* (2011); Demirutku *et al.* (2012); Moura (2012); Rosolem *et al.* (2012); Macedo *et al.* (2013); Rabelo *et al.* (2014); Dalmaso *et al.* (2016); Fernando *et al.* (2016); Lima *et al.* (2014); Lima (2016); Fornazari *et al.* (2017); Hingorani *et al.* (2017); Rodrigues (2017); Severo *et al.* (2017); Souza *et al.* (2017); Melo *et al.* (2018); Costa (2019); Ribeiro (2019); Corrêa *et al.* (2021); Schneider *et al.* (2021).

3.2.6. Comportamento biológico

O CCE caracteriza-se por apresentar um crescimento lento, é localmente invasivo, proliferativo, destrutivo e ulcerativo, com baixo potencial metastático nos órgãos distantes ou regionais (Barros *et al.*, 2008; Fernando *et al.*, 2016; Corrêa *et al.*, 2021).

As metástases ocorrem em estágios avançados da doença ou em CCE pouco diferenciado como as variantes acantolítica, de células fusiformes. A disseminação ocorre por meio da drenagem linfática até invadir tecidos circunvizinhos, como linfonodos regionais, pulmões, fígado e ossos. As metástases são mais frequentes em humanos que nos animais (Rosolem *et al.*, 2012; Moura, 2012; Gouveia *et al.*, 2018; Santos, 2021; Schneider *et al.*, 2021).

3.2.7. Síndromes paraneoplásicas

As síndromes paraneoplásicas (SPNs) são alterações clínicas que ocorrem em locais distantes das neoplasias primárias ou de suas metástases. As manifestações comuns são: (a) hematológicas: anemia, eritrocitose, leucocitose neutrofílica, trombocitopenia, coagulopatias e coagulação intravascular disseminada, e (b) endócrinas: destaca-se a hipercalcemia (Leal, 2009; Nakajima, 2010; Duda, 2014).

a) Hematológicas

A **anemia** está relacionada à doença crônica, hemólise (imunomediada ou microangiopática), perda de sangue por sequestro celular, distúrbios no metabolismo de ferro, redução da meia vida eritrocitária e diminuição da resposta da medula óssea (Leal, 2009; Duda, 2014).

A **leucocitose** ocorre com maior incidência em cães, devido ao factor estimulador de colônias dos granulócitos (G-CSF) e o factor estimulador de colônias dos granulócitos-macrófagos (GM-CSF), liberados de forma autônoma por células neoplásicas e aumentam a produção de neutrófilos pela medula, causando neutrofilia acentuada (Oliveira *et al.*, 2013).

A **trombocitopenia e trombocitose** foi descrita em animais com carcinoma de células escamosas metastático (Leal, 2009).

b) Endócrinas

De acordo com os autores, Moura (2012), Oliveira *et al.* (2013) e Duda (2014), a hipercalcemia é a síndrome paraneoplásica que ocorre com frequência em cães e, é desencadeada através dos seguintes mecanismos:

- Osteólise local, decorrente da intensa reabsorção originada pelos osteoclastos em áreas circundantes às células malignas;
- Hipercalcemia humoral maligna, resultante da secreção de péptido pelas células neoplásicas através do estímulo da paratormona e proteína relacionada com a hormona paratiroide (PrPTH);

- Hiperparatiroidismo ectópico;
- Reabsorção renal de cálcio;
- Produção de 1,25-dihidroxivitamina D pelas células neoplásicas.

A Hipercalcemia pode causar nefropatia com consequente poliúria ou polidipsia, falência renal, anorexia, vômito, fraqueza generalizada e arritmias cardíacas pela acção directa no miocárdio ou efeito secundário a mineralização que se manifesta por hipertensão, bradicardia, bloqueio atrioventricular, convulsões, coma e morte (Peres, 2012; Oliveira *et al.*, 2013; Duda, 2014).

3.2.8. Estadiamento clínico

A Organização Mundial Saúde (OMS) estabeleceu um sistema de estadiamento de neoplasias de pele em cães e gatos, denominado **tumor, linfonodo, metástase** (TNM), que permite classificar a evolução e descrever clinicamente a neoplasia, de modo a prever o seu comportamento biológico e escolher melhor o tratamento (Santos, 2021), tabela 3.

Tabela 3: Classificação TNM de tumores com origem na epiderme e derme de cães e gatos (excepto linfoma e mastocitoma).

Classificação	Características
Tumor primário (T)	<p>Tis-Carcinoma <i>in situ</i></p> <p>T0-Sem evidência de tumor</p> <p>T1-Tumor com < 2 cm de diâmetro, superficial ou exófitico</p> <p>T2-Tumor com 2-5 cm de diâmetro ou mínima invasão subcutânea independentemente do tamanho</p> <p>T3-Tumor com > 5 cm de diâmetro ou mínima invasão subcutânea independentemente do tamanho</p> <p>T4-Tumor com invasão de outras estruturas, como fâscias, cartilagem, osso ou músculo</p> <p>NB: Tumores simultâneos são classificados por número, selecionado o maior T categórico e o número de tumores e colocado entre parênteses, por exemplo, T1(5). Tumores sucessivos são classificados de modo independente.</p>
Linfonodos regionais (N)	<p>N0-Sem evidência de envolvimento dos linfonodos</p> <p>N1-Linfonodos móveis ipsilaterais</p> <p>N1a-Linfonodos não metastáticos</p> <p>N1b-Linfonodos metastáticos</p> <p>N2-Linfonodos móveis contralateral ou bilateralmente</p> <p>N2a-Linfonodos não metastáticos</p> <p>N2b-Linfonodos metastáticos</p> <p>N3-Linfonodos fixos</p>
Metástases distantes (M)	<p>M0-Sem evidência de metástases a distância</p> <p>M1-Metástases a distância detectadas – especificar o local</p>

Fonte: adaptado de Owen (1980) e Santos (2021).

NB: Actualmente, não é recomendado agrupamento de estágios para neoplasias com origem na epiderme e derme de cães e gatos (Owen, 1980).

O sistema de estadiamento da OMS para Medicina Veterinária não possui um estágio intermédio entre **Tis** (carcinoma *in situ*) e **T1** (< 2 cm), impedindo que se faça a distinção entre CCEs superficiais invasivos e os CCEs que se encontram na parte profunda da derme (Moura, 2012). O estadiamento deve ser efectuado na primeira avaliação diagnóstica, pois contribui no estabelecimento do prognóstico e na escolha do protocolo terapêutico (Costa, 2010; Feliciano *et al.*, 2012).

3.2.9. Diagnóstico

3.2.9.1. Clínico

Na anamnese devem ser abordadas questões sobre a duração da lesão, velocidade de crescimento, alterações de aparência, coloração, prurido, resposta a terapias prévias e história clínica. As neoplasias cutâneas são facilmente identificáveis por inspecção visual e palpação, no entanto, cabe ao clínico, durante o exame físico de rotina, prestar atenção a áreas menos visíveis pelo tutor, como ouvidos, ventre, região inguinal, perianal e genital (Moura, 2012; Souza, 2014).

O acompanhamento da evolução neoplásica deve ser realizado registando informações sobre a consistência, mobilidade, invasão de tecidos circunvizinhos, presença de ulceração da pele ao redor da lesão e metástases nos linfonodos regionais (Caixinha, 2011; Moura, 2012; Santos *et al.*, 2018).

3.2.9.2. Hematológico e bioquímico

Geralmente, os dois exames são importantes para a avaliação do estado geral do paciente, identificar patologias concorrentes e síndromes paraneoplásicas (Caixinha, 2011; Moura, 2012; Schneider *et al.*, 2021).

3.2.9.3. Citológico

A citologia é o exame microscópico de células individuais, sem considerar a estrutura do tecido. É uma técnica de fácil execução, rápida, segura, pouco invasiva, indolor, de baixo custo e fornece informação valiosa sobre o tipo de células neoplásicas e sua diferenciação (Silva *et al.*, 2007; Ferreira *et al.*, 2010; Moura, 2012).

As características citológicas são usadas para distinguir o CCE das seguintes neoplasias (epitelioma cornificado intracutâneo, papiloma escamoso, carcinoma basoescamoso, melanoma, mastocitoma, hemangioma e hemangiossarcoma cutâneo), e de alterações dermatológicas, como inflamação, infecção, hiperplasia ou lesões imunomediadas, contudo não substitui a biópsia e o exame histopatológico (Moura, 2012; Santos *et al.*, 2018).

As técnicas citológicas que podem ser executadas são a Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF) e citologia por impressão, sendo que a punção aspirativa é extremamente útil para avaliar a disseminação metastática para os linfonodos (Moura, 2012).

Na observação microscópica dos preparados citológicos podem ser observados infiltrados inflamatórios associados ao epitélio escamoso displásico ou imaturo e contaminação bacteriana se a superfície neoplásica apresentar erosão. Podem ser encontrados ainda, formações de queratina, pontes intercelulares, mitoses, multinucleação e atipia células nos queratinócitos.

A presença de células pleomórficas e anisocarióticas são dois achados relevantes no diagnóstico de CCE (Ribeiro, 2016; Santos, 2021).

3.2.9.4. Histopatológico

O exame histopatológico permite classificar a neoplasia e fornece informações sobre os seguintes aspectos: índice mitótico (IM), grau histológico, invasão linfática ou vascular e se as margens cirúrgicas estão ou não livres de células neoplásicas (Moura, 2012; Santos, 2021).

Microscopicamente, as células neoplásicas apresentam núcleos grandes, centrais, vesiculosos, nucléolos proeminentes e citoplasma abundante que varia de eosinofílico pálido ao brilhante. Encontram-se arranjadas em forma de ilhas ou cordões de células (figura 4-A) epidérmicas proliferadas ou não, que se estendem através da derme com espessamento da epiderme, demonstrando um grau variável de diferenciação neoplásica (Aubry *et al.*, 2008; Rosolem *et al.*, 2012; Lima, 2016; Andrade, 2017).

Apresentam ainda concreções lamelares de queratina na região central, designado pérolas de queratina (figura 4-B) (Rosolem *et al.*, 2012; Lima, 2016).

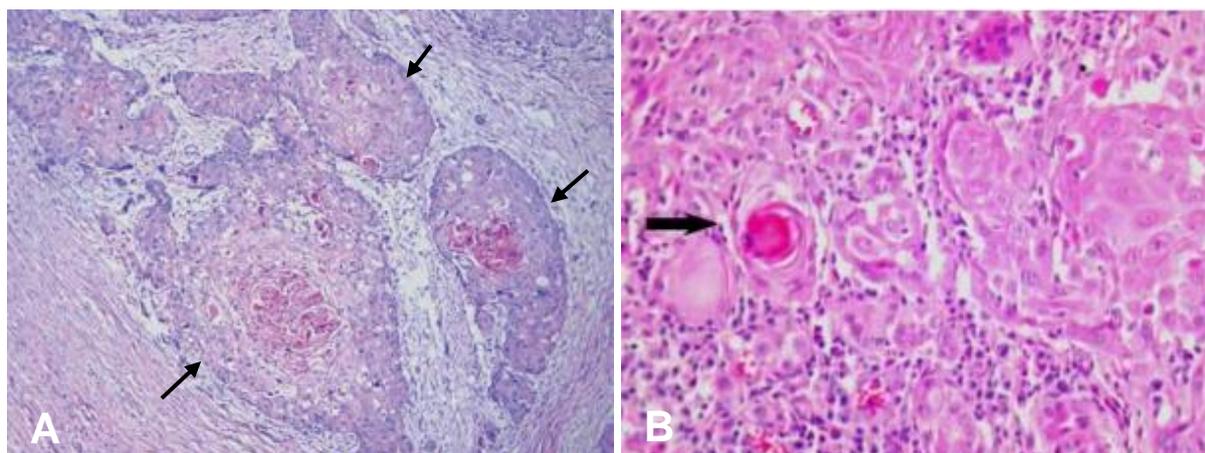


Figura 4: Carcinoma de células escamosas (A) - Cordões ou ilhas de células neoplásicas (setas), objectiva 20x, H. E. (B) - Célula epitelial maligna formando pérola de queratina (seta), objectiva 40x, H. E. **Fonte:** Pigatto *et al.* (2011); Carvalho *et al.* (2012).

3.2.9.4.1. Classificação histopatológica de acordo com o grau de diferenciação

O CCE apresenta vários subtipos que incluem o bem diferenciado, moderadamente diferenciado, pouco diferenciado, acantolítico, de células fusiformes, carcinoma decorrente da doença de Bowen, variantes verrucosa e ceratoacantoma desmoplásico (Ribeiro, 2016; Corrêa *et al.*, 2021; Santos, 2021).

A classificação adoptada para o CCE em Medicina Veterinária baseia-se no grau de diferenciação das células neoplásicas, onde o CCE pode ser classificado em bem diferenciado, moderadamente diferenciado e pouco diferenciado (Ribeiro, 2016; Corrêa *et al.*, 2021; Santos, 2021). As características de cada tipo neoplásico encontram-se descritas a seguir:

- a) Bem diferenciado:** é o tipo histológico comum em cães, caracteriza-se por apresentar hiperqueratose e paraqueratose da epiderme. As células neoplásicas estão dispostas em cordões ou feixes com centros queratinizados, presença de pérolas de queratina, pleomorfismo nuclear, infiltrado inflamatório na periferia e tecido conjuntivo abundante (Chandrashekaraiiah *et al.*, 2011; Moura, 2012; Pimentel, 2022).

Observa-se a presença de desmossomos com mínima actividade mitótica, que são úteis para distinguir o carcinoma de células escamosas de neoplasias de células basais (Ramos *et al.*, 2007; Moura, 2012; Corrêa *et al.*, 2021).

- b) Moderadamente diferenciado:** apresenta células com queratinização individual separadas por estroma fibroso, moderada actividade mitótica e hiperchromatismo nuclear.

As pérolas de queratina e os desmossomos são menos comuns (Ramos *et al.*, 2007; Menezes *et al.*, 2010; Chandrashekaraiiah *et al.*, 2011; Carvalho *et al.*, 2012; Corrêa *et al.*, 2021);

- c) Pouco diferenciado:** é o tipo histológico menos comum, caracteriza-se por apresentar as células neoplásicas distribuídas em pequenos grupos ou individualizadas, a queratinização é rara, e quando presente é acompanhada de cariorexia e ausência de picnose (Carvalho *et al.*, 2012; Pimentel, 2022).

Observa-se predomínio de células imaturas com numerosas mitoses, pleomorfismo nuclear, hiperchromatismo e moderado infiltrado linfoplasmocitário, misturado com neutrófilos, áreas necróticas dispersas e fibroplasia estromal (Moura, 2012; Corrêa *et al.*, 2021; Schneider *et al.*, 2021; Pimentel, 2022).

3.2.9.4.2. Sistema de classificação multifactorial para CCEs em cães

Este sistema é baseado na avaliação de características morfológicas, tais como, o grau de queratinização, o padrão invasivo, o grau de inflamação, o pleomorfismo nuclear e número de

mitoses por campo para as quais são atribuídos um *score*, que somados resultam em uma graduação de I, II ou III (do menos maligno para o mais maligno) (tabela 4).

Para cada parâmetro são adicionadas uma pontuação, sendo o total máximo de 20 e o grau da neoplasia é baseado na pontuação total: **Grau 1 (6-10)**, **Grau 2 (11-15)**, **Grau 3 (16-20)** (Corrêa *et al.*, 2021).

Tabela 4: Classificação multifactorial de malignidade para CCEs orais e cutâneos em cães.

Características morfológicas	Score			
	1	2	3	4
Grau de queratinização	Acentuada queratinização (> 50% das células)	Moderada queratinização (20-50% das células)	Mínima queratinização (5-20% das células)	Queratinização ausente (0-5% das células)
Padrão de invasão	Marcada, bem delimitada, bordas infiltrativas	Cordões sólidos, bandas e/ou feixes	Pequeno grupo de cordões ou células (n> 15)	Pequeno grupo de células dissociadas e/ou individuais (n <15)
Inflamação	Marcada	Moderada	Discreta	Ausente
Pleomorfismo nuclear	Discreto pleomorfismo nuclear (75% das células maduras)	Moderado a abundante pleomorfismo nuclear (50-75% das células maduras)	Abundante pleomorfismo nuclear (25-50% das células maduras)	Extremo pleomorfismo nuclear (0-25% das células maduras)
Mitoses por campo	0-1	2-3	3-4	>5

Adaptado por Corrêa *et al.* (2021).

3.2.9.5. Imunohistoquímico

A imunohistoquímica (IHQ) é uma técnica que complementa o exame histopatológico, está associada ao prognóstico e ao planejamento terapêutico. Permite a localização e visualização de antígenos específicos expressos no tecido neoplásico correlacionando-a com arquitetura e o tipo celular, de modo a definir o tipo histológico tumoral, principalmente em neoplasias pouco diferenciadas (Gomide, 2011; Braz, 2018; Silva, 2018).

O diagnóstico do CCE é obtido pela imunorreactividade citoplasmática positiva para citoqueratina nas células neoplásicas (Bezerra *et al.*, 2020), é marcado pelas técnicas de IHQ comerciais de pan-citoqueratina, nomeadamente AE1 e AE3, com excepção do CCE de células fusiformes que pode apresentar-se negativo neste método de diagnóstico (Aubry *et al.*, 2008; Santos, 2021).

3.2.9.6. Imagiológico

O diagnóstico por imagem consiste num conjunto de técnicas que permitem visualizar a neoplasia e os órgãos internos, detectar metástases, realizar o estadiamento da neoplasia e o planeamento terapêutico. A escolha das técnicas de diagnóstico por imagem é determinada pelos seguintes factores: tipo e comportamento biológico da neoplasia, custo de realização do exame, disponibilidade de equipamento, especificidade e sensibilidade (Soares, 2016; Santos, 2021). Os exames realizados em animais com CCE são os seguintes:

a) Radiografia

O exame radiográfico permite detectar metástases na cavidade torácica, abdominal e no esqueleto apendicular. Na cavidade torácica, deve-se efectuar radiografias em três planos (lateral esquerdo, direito e ventrodorsal) de modo a avaliar a extensão da doença, metástases nos pulmões, no mediastino, nos linfonodos hilares e detectar qualquer doença concomitante que possa condicionar negativamente o tratamento do paciente (Santos, 2021; Schneider *et al.*, 2021).

A avaliação dos linfonodos em conjunto com as restantes informações recolhidas permite determinar o estadiamento da neoplasia. É importante frisar que, por vezes, neoplasias ulceradas podem causar linfadenopatia reactiva sem a presença de metástases (Moura, 2012).

b) Ecografia abdominal

A ecografia é uma técnica não invasiva, solicitada quando há suspeita de disseminação neoplásica de modo a avaliar a extensão da lesão (Moura, 2012; Santos, 2021).

c) Tomografia axial computadorizada e ressonância magnética

Estes exames são realizados para obter informação mais detalhada e precisa sobre a extensão das lesões (Moura, 2012). Possibilita a deteção e caracterização da neoplasia primária, elaboração de um plano cirúrgico, presença de metástases e estabelecimento do prognóstico (Santos, 2021).

3.2.10. Diagnóstico diferencial

No diagnóstico diferencial do CCE devem ser incluídas patologias fúngicas, bacterianas, lesões hiperplásicas, granulomatosas, inflamatórias e imunomediadas (tabela 5), onde a diferenciação é realizada com base em exames citológicos e histopatológicos (Rietjens *et al.*, 2011; Rosolem *et al.*, 2012; Melo *et al.*, 2018; Schneider *et al.*, 2021).

Tabela 5: Patologias que devem ser incluídas no diagnóstico diferencial do CCE.

Diagnóstico diferencial	
Patologias	Características semelhantes
Epitelioma cornificado intracutâneo	Cicatrização lenta; Células inflamatórias; Região espessa, eritematosa, com descamação superficial e crostas.
Papiloma escamoso	
Carcinoma basoescamoso	
Melanoma ou mastocitoma	
Hemangioma ou hemangiossarcoma cutâneo	
Neoplasias do folículo piloso e das glândulas sebáceas	
Processo inflamatório dos ductos mamários	
Metaplasia de células escamosas ductais	
Acantoma queratinizante infundibular	
Acantose pseudo-epiteliomatosa	
Leishmaniose, dermatofitose e pênfigo	
Processos alérgicos, paniculite e lesões do complexo granuloma eosinofílico	

Fonte: Moura (2012); Rosolem *et al.* (2012); Fernando *et al.* (2016); Melo *et al.* (2018); Schneider *et al.* (2021).

3.2.11. Factores de prognóstico

O factor de prognóstico é uma ou mais características clínicas, patológicas e biológicas dos animais e de suas neoplasias, que permitem prever a evolução clínica e o tempo de sobrevivência, sem que o mesmo tenha sido submetido a terapias adicionais após a cirurgia (Guim, 2010).

Em Medicina Veterinária, o prognóstico para CCE é realizado principalmente com base no estadiamento clínico da neoplasia. Outros factores a considerar são a localização, grau histológico, presença de ulceração, cicatrizes, dermatose solar, imunossupressão, invasão dos tecidos adjacentes, estado reprodutivo do animal (fêmea inteira ou castrada), grau histológico, técnicas histoquímicas (Regiões Argirofílicas Organizadoras Nucleolares - AgNOR), imunohistoquímicas (Antígeno Nuclear Celular em Proliferação - PCNA e antigénio Ki-67), proliferação celular, morfometria nuclear, taxa de apoptose e factor de crescimento endotelial (Guim, 2010; Andrade, 2017; Ribeiro, 2019; Santos, 2021).

Em humanos, uma ampla variedade de factores prognósticos são associados aos CCEs cutâneos, dentre eles destacam-se a imunossupressão, tamanho da neoplasia, localização anatómica, grau histológico, subtipos histológicos, invasão perineural e invasão para tecidos adjacentes (Ribeiro, 2016; Ribeiro, 2019).

O prognóstico é considerado favorável quando o diagnóstico é realizado precocemente, em lesões pequenas ou quando a excisão cirúrgica completa da neoplasia é possível, porém quando as lesões são mais avançadas, envolvendo estruturas ósseas o prognóstico é reservado. É considerado mau em neoplasias invasivas, de grandes dimensões e indiferenciadas (Ribeiro, 2016; Ribeiro, 2019).

a) Tempo de sobrevida

O tempo de sobrevida é o período entre a exérese cirúrgica da massa neoplásica e o óbito do animal causado pela evolução da doença (Nunes, 2015; Nando, 2022). O tempo de sobrevida varia de acordo com a espécie afectada e o tipo de CCE, como ilustra a tabela 6.

Tabela 6: Tempo de sobrevida do carcinoma de células escamosas.

Espécie	Tipo de CCE	Tempo de sobrevida
Gatos	Nasal	1 à 2 anos
	Oral	1 mês e meio
Cães	Subungueal	1 ano
	Pouco diferenciado	3 meses
	Bem diferenciado	6 meses
Humanos	Oral	5 anos

Fonte: Souza (2005); Rosolem *et al.* (2012); Hingorani *et al.* (2017); Santos (2021).

3.2.12. Tratamento

O sucesso de qualquer um dos tratamentos propostos depende do diagnóstico precoce, as lesões serem superficiais e de pequenas dimensões (Moura, 2012; Ribeiro, 2016; Ribeiro, 2019).

Vários protocolos terapêuticos têm sido propostos, tendo em conta o estadiamento da neoplasias, forma clínica, localização das lesões, estado geral do paciente, aceitação do tutor, efeitos colaterais, alterações estéticas, disponibilidade de equipamentos e medicamentos (Rietjens *et al.*, 2011; Moura, 2012).

Os protocolos preconizados na clínica de pequenos animais, para o CCE, suas vantagens e desvantagens estão resumidas na tabela 7.

Tabela 7: Protocolos terapêuticos utilizados para o carcinoma de células escamosas.

Tratamento	Vantagens	Desvantagens
Cirurgia	Remoção do tecido afectado. Preservação da estética e função do tecido.	Não aplicável em lesões de difícil acesso; Excisão de neoplasias pequenas e não invasivas. Recidivas quando há recessão incompleta;
Radioterapia	Associada a quimioterapia ou cirurgia; Eleição em casos avançados. Morte apenas das células neoplásicas. Eficaz para o CCE induzido por luz solar.	Pouco eficiente para o CCE do plano nasal. Necessidade de sedação. Efeitos secundários: eritema, descamação, alopecia.
Crioterapia (Oxido nitroso e nitrogénio líquido)	Técnica pouco cruenta; Indicada quando a cirurgia não pode ser realizada; Eficaz para neoplasias superficiais e não invasivas.	Método não selectivo, afecta tecido normal e neoplásico. Pode haver edema, heomorragia, necrose, dor durante e após o tratamento.
Quimioterapia (5-fluorouracil tópico e cisplatina)	Custo e toxicidade baixa. Proporciona alívio paliativo para caninos e felinos com lesões disseminadas ou metastáticas.	Pouco eficiente e curta sobrevida. Contraindicado em felinos, devido a neurotoxicidade e edema pulmonar agudo e fatal.
Electroquimioterapia (Bleomicina e a Cisplatina)	Técnica rápida, fácil execução e pouco dispendiosa. Facilita a entrada do quimioterápico no tecido tumoral.	Causa dor; Baixa disponibilidade nos centros de atendimentos veterinários.
Terapia fotodinâmica	Repetição sem resistência ao fármaco. Associação a outras terapias. Produz menor lesão tecidual comparado à cirurgia.	Custo elevado. Fotosensibilização. Edema facial, eritema, alopecia e necrose secundária no local de aplicação.

Fonte: Ferreira *et al.* (2006); Ferreira *et al.* (2009); Moura (2012); Fernando *et al.* (2016); Ribeiro (2016); Ribeiro (2019); Santos (2021); Schneider *et al.* (2021).

As outras modalidades terapêuticas que podem ser usadas no CCE são: a hipertermia (42 e 45°C), que leva a destruição de células malignas; a imunoterapia através da modulação do sistema imunitário e destruição da neoplasia pelo organismo, e a manutenção do paciente através de cuidados paliativos (Santos, 2021).

Os tratamentos cirúrgicos e crioterápicos são os mais usados, pois o CCE possui baixa capacidade metastática (Moura, 2012; Ribeiro, 2016; Ribeiro, 2019).

3.2.13. Controle e profilaxia

No carcinoma de células escamosas a prevenção é um factor importante, os tutores devem restringir o acesso dos animais susceptíveis a rua ou ao quintal nos horários de maior exposição a radiação solar, no início da manhã ou final da tarde (10 e 16 horas) (Ferreira *et al.*, 2006; Santos, 2013; Melo *et al.*, 2018).

Recomenda-se o uso de fotoprotectores para animais com hábito de se manter em frente as janelas para evitar contacto directo com a radiação solar (Ferreira *et al.*, 2006; Schneider *et al.*, 2021).

A aplicação de bloqueadores solares em áreas sensíveis, como o plano nasal e orelhas, a utilização de shampoos contendo ureia de 4 a 6% em banhos semanais, *sprays* a base de ureia 3% e aloé vera 2% aplicados diariamente e, de ampolas contendo ceramidas para o uso semanal após o banho (Ferreira *et al.*, 2006; Santos, 2021; Schneider *et al.*, 2021).

Para o caso de CCE mamário, a realização da ovariectomia reduz o risco de desenvolvimento desta neoplasia em cadelas, quando realizada antes do primeiro cio em 0,05% e aumenta para 8% quando o procedimento é realizado após o primeiro cio, e 26% quando feito depois do segundo cio (Caixinha, 2011; Xavier *et al.*, 2017). A ovariectomia tem efeito protector no desenvolvimento de novas neoplasias em cadelas diagnosticadas com neoplasias benignas e doenças ginecológicas, como piometra quando é realizado no momento da mastectomia (Santos *et al.*, 2013; Campus, 2015; Morais, 2015; Nardi, 2016).

A utilização de progestágenos sintéticos para prevenção do cio deve ser acautelada pois aumentam 3 vezes mais o risco de desenvolvimento do CCE (Filgueira e Júnior, 2012).

4. Descrição de casos de carcinoma de células escamosas em cadela e roedor diagnosticados no Hospital Escolar Veterinário

4.1. Materiais e métodos

4.1.1. Descrição dos locais de estudo

O presente estudo foi realizado em dois locais nomeadamente, no Hospital Escolar Veterinário (H.E.V) (figura 5) e, na Secção de Anatomia Patológica (SAP).

- **HEV:** é uma unidade hospitalar dedicada ao ensino, investigação, extensão e atendimento ao público. Possui como missão desenvolver, complementar e aperfeiçoar as competências teórico-práticas dos estudantes de Medicina Veterinária.
- **SAP:** é uma unidade laboratorial de ensino, investigação e extensão, pertencente ao Departamento de Sanidade e Saúde Pública da Faculdade de Veterinária. No âmbito das actividades de extensão, o laboratório recebe e processa amostras de biópsias, peças cirúrgicas, órgãos de animais abatidos e cadáveres, provenientes do HEV, clínicas veterinárias, matadouros, veterinários privados e pessoas singulares.

Ambas instituições localizam-se na Faculdade de Veterinária (FAVET) da Universidade Eduardo Mondlane (UEM), localizada no Bairro Luís Cabral, Avenida de Moçambique, Km 1,5, na Cidade de Maputo, Moçambique.



Figura 5: Hospital Escolar Veterinário da Universidade Eduardo Mondlane. **Fonte:** Arquivo do HEV.

4.1.2. Casos clínicos de estudo

4.1.2.1. Critérios de inclusão

Os animais foram selecionados com base nos seguintes critérios: qualquer espécie, raça, sexo, idade, com suspeita de neoplasia das células escamosas por apresentar lesões cutâneas ulcerativas e que não cicatrizavam. Para o presente estudo, foram selecionados uma cadela e um roedor designados por paciente 1 e 2 respectivamente, diagnosticados com CCE no Hospital Escolar Veterinário (HEV) e Secção de Anatomia Patológica (SAP) no período Agosto de 2021 à Janeiro de 2022.

4.1.2.2. Exame clínico

a) Resenha:

- **Identificação do tutor:** nome, endereço, contacto;
- **Identificação do paciente:** nome, espécie, raça, sexo, idade, pelagem e peso.

b) História (anamnese): foram colhidas informações ao tutor sobre a queixa principal que o levou a consulta, data de início dos sinais clínicos, intervenções efectuadas, doenças anteriores, estado vacinal, desparasitação, outras informações relevantes.

Posteriormente foram realizados os seguintes exames:

c) Geral:

- **Por observação (*Status preasens*):** foram colhidos dados relacionados com o nível de consciência, comportamento, estado nutricional, postura, locomoção, sinais de dor, pele e pêlos e, outras anormalidades visíveis.
- **Físico:** foi realizada a mensuração dos parâmetros fisiológicos basais dos pacientes - triada (frequência respiratória, pulso, temperatura rectal), tamanho, consistência, dor e mobilidade dos linfonodos (palpáveis), coloração das mucosas, tempo de reenchimento capilar (TRC) e elasticidade da pele apenas para o P1. Para o P2 não foi realizado o exame prévio devido a dificuldade de manipulação sem sedação.
- **Específico:** foi realizada uma observação minuciosa e registo de quaisquer anormalidades visíveis na glândula mamária, pavilhão auricular e outros órgãos. E palpação sistemática para a detecção de sinais de dor, avaliação do tamanho tumoral, alteração na consistência, presença de áreas de ulceração, aderências à pele ou musculatura e metástases em linfonodos palpáveis.

d) Complementares:

- **Hematológico:** a colheita de sangue foi através da venopunção da veia cefálica, com auxílio de uma seringa de 5 ml e uma agulha número 21, conservado no tubo com anticoagulante

(Ácido etilenodiamino tetra-acético-EDTA) e processado no Laboratório de Análises Clínicas do HEV.

- **Citológico:** colheita do conteúdo aspirado através da punção aspirativa com agulha fina e posterior preparação do esfregaço para visualização microscópica da celularidade.

4.1.2.3. Estadiamento clínico

O estadiamento foi realizado com base dos exames clínico-laboratoriais, localização anatômica das neoplasias, afecção dos linfonodos e características cito-histológicas.

4.1.2.4. Avaliação do prognóstico

No presente estudo, os critérios utilizados para avaliação do prognóstico foram os seguintes: localização das lesões, estadiamento clínico, presença ou ausência de necrose e ulceração, síndromes paraneoplásicas, envolvimento de linfonodos regionais, metástases, grau histológico e o gênero. O prognóstico foi classificado em favorável, reservado e desfavorável.

4.1.2.5. Tratamento

Para o P1 foi realizado tratamento paliativo que consistiu na administração de antibiótico, anti-inflamatório não esteroideal enquanto aguardava a realização da cirurgia, cuja técnica foi a mastectomia simples. E no P2 foi realizada a cirurgia pelas técnicas, nodulectomia e conchectomia parcial e total.

4.1.2.6. Exame anatomopatológico

As amostras colhidas no P1 foram a glândula mamária afectada, incluindo pele, tecido subcutâneo e linfonodo inguinal e no P2, inicialmente foi o nódulo (biópsia excisional) e fragmentos do pavilhão auricular. As amostras foram enviadas ao Laboratório de Anatomia Patológica da FAVET, para avaliação anatomopatológica.

O processamento das amostras seguiu o método rotineiro de imersão em parafina, cortes com microtomo a espessura de 5 μm e coradas com hematoxilina e Eosina (HE) (Timm, 2005). As lâminas foram analisadas por um patologista, buscando-se maior precisão no diagnóstico histopatológico.

4.1.2.7. Tempo de sobrevida

O tempo de sobrevida foi obtido através de retornos periódicos mensais, visitas aos pacientes e, contacto com os tutores por ligações telefónicas. A cada retorno periódico e visita foi realizada a avaliação do estado geral do paciente, avaliando os seguintes parâmetros: temperatura rectal, inspecção minuciosa da glândula mamária e do pavilhão auricular para o controlo de possíveis recidivas.

4.2. Resultados

4.2.1. Identificação

Os dados dos pacientes estão ilustrados na tabelas 8:

Tabela 8: Dados de identificação dos pacientes.

P	Espécie	Raça	Sexo	Idade (anos)	Peso (Kg)	Estado Reprodutivo	Localização do nódulo	Coloração
1	Canina	Boerboel	F	7	45	Inteiros	Mama direita	Castanha
2	Roedor	<i>Cricetomys gambianus</i>	M		1,5		Orelha esquerda	Cinzento e branco

(P - Paciente; F - Fêmea; M - Macho)

4.2.2. Anamnese

As queixas apresentadas pelos tutores do P1 e P2, e outras informações relevantes foram as seguintes:

P1 - Ferida com pús na mama, há oito meses, tratada com *spray* de violeta genciana e não cicatrizava. A cadela era criada num ambiente domiciliar, com acesso ao quintal e exposta a raios solares.

P2 - Nódulo crostoso na orelha há 3 meses, e não foi realizado nenhum tratamento. O roedor pertence ao biotério da Anti-Persoonsmijnen Ontmijnende Product Ontwikkeling (APOPO) uma organização não - governamental Belga que realiza a detecção da tuberculose com recurso a ratos gigantes. Os cuidadores do biotério tinham como rotina retirar os roedores para um espaço com acesso aos raios solares para "banhos de sol".

4.2.3. Exames realizados nos pacientes

4.2.3.1. Físico geral

Os parâmetros fisiológicos mensurados no paciente 1 e, os resultados estão ilustrados na tabela 9. Para o P2 não foi realizado o exame físico devido a dificuldade de manipulação sem sedação.

Tabela 9: Resultados do exame físico do P1.

Parâmetros	Resultados	Valor de referência (Feitosa, 2014)
T (°C)	39,0	37,5-39,2
FR (mrp/min)	15	18-36
FC (b/min)	64	60-160
Pulso	Forte Regular	Forte Regular
TRC (s)	<2	<2

T - Temperatura, FR - Frequência respiratória, TCR - Tempo de reenchimento capilar, **mrp/min** - Movimentos respiratórios por minuto, **b/min** - Batimentos por minuto, **s**- Segundos, **°C** - Graus Celsius.

4.2.3.2. Específico

Aos dois pacientes foi realizada a exploração sistemática e cuidadosa das lesões, que consistiu na observação, palpação e medição. A avaliação do aspecto macroscópico da glândula mamária e do nódulo no pavilhão auricular externo encontram-se ilustrados nas figuras 6 e 7.

P1



Figura 6: Cadela: (A e B) - Glândula mamária abdominal caudal direita (M4) com formação nodular de 10 cm de diâmetro, consistência firme, áreas de ulceração (setas), exsudado purulento, odor fétido e sinais de dor à palpação.

P2

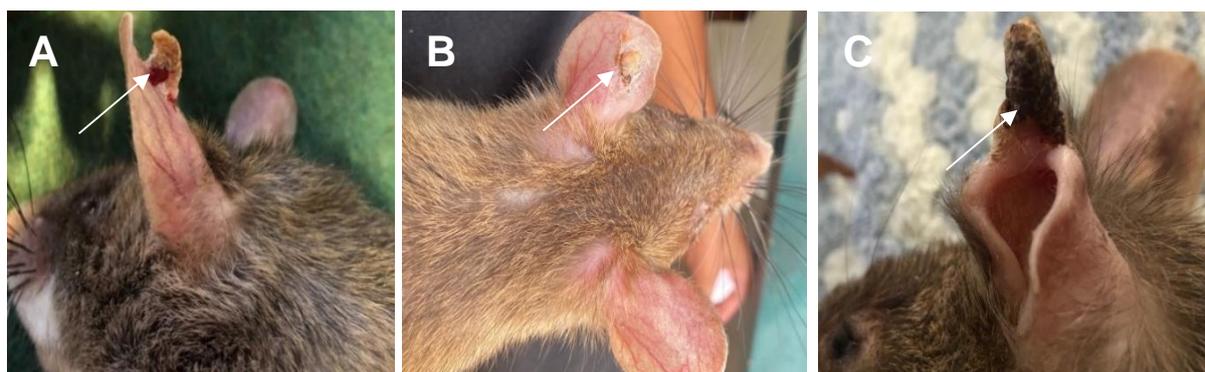


Figura 7: Roedor: (A) - Lesão nodular de 0,5 cm de comprimento, consistência firme, coloração castanho claro e superfície irregular no pavilhão auricular externo esquerdo (seta). (B)- Lesão nodular de 0,4 cm, firme a palpação na mesma região onde apareceu a lesão inicial (recidiva) 6 meses depois. (C) - Lesão nodular de 1,0 cm de comprimento, consistência firme e crostosa, coloração escura na região onde foi realizada a conchectomia parcial.

4.2.3.3. Complementares

a) Hematológico

Os resultados do exame hematológico encontram-se representados na tabela 10.

Tabela 10: Resultados do exame hematológico do paciente 1.

Parâmetros	Estudo	Valor de referência (Meyer <i>et al.</i> , 1992)
Eritrócitos (/L) $\times 10^{12}$	7,45	5,50-8,50
Hemoglobina (g/l)	15	110-190
Hematócrito (%)	48,1	39-56
VCM (fL)	64,6	60-72
HCM (pg)	20,5	20-25
CHCM (g/L)	318	300-380
RDW (%)	15,6	11-15,5
Leucócitos totais ($\times 10^9/L$)	19,9	5,5-16,9
Granulócitos ($\times 10^9/L$)	14,3	4-12,6
Eosinófilos ($\times 10^9/L$)	2,6	4
Basófilos ($\times 10^9/L$)	-	Raro
Linfócitos ($\times 10^9/L$)	23	20 (0-30)
Monócitos ($\times 10^9/L$)	4,9	5 (3-10)

Nota: O exame bioquímico não foi realizado pois o tutor não dispunha de recursos financeiros para arcar com os custos do exame.

b) Citológico

Na glândula mamária afectada foi realizada, punção aspirativa com agulha fina (figura 8), para visualização ao microscópio (figura 9).



Figura 8: (A) - Punção aspirativa por agulha fina (PAAF) da glândula mamária e (B) seringa com o conteúdo aspirado.

•Citomorfologia do conteúdo aspirado na glândula mamária

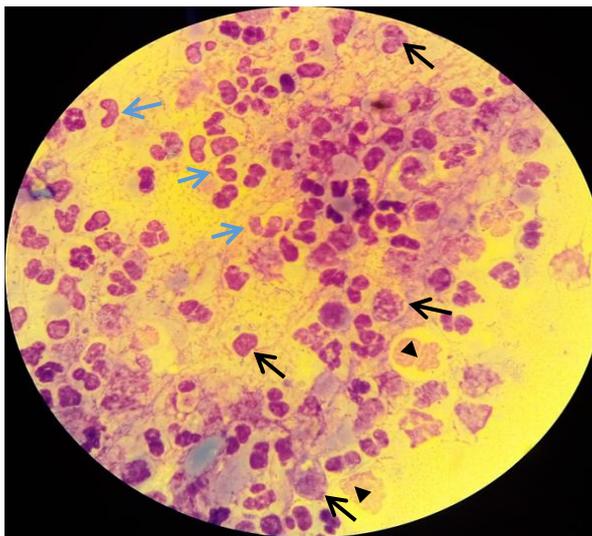


Figura 9: Esfregaço do conteúdo aspirado: células epiteliais de diferentes formas e tamanhos (seta preta) distribuídas de forma difusa e, presença de neutrófilos (seta azul) e formações de queratina (ponta de seta).

4.2.4. Diagnóstico diferencial

Com base na história dos pacientes, exame físico e apresentação clínica dos nódulos, foi realizado o diagnóstico diferencial tendo em conta as seguintes patologias: **P1-** Neoplasia maligna mamária, cutânea, mastites, hiperplasia/displasia mamária, mastocitoma, processo inflamatório dos ductos mamários. E para a **P2-** Neoplasia cutânea.

4.2.5. Diagnóstico presuntivo

De acordo com os resultados obtidos nos exames clínico, hematológico e citológico a suspeita para ambos pacientes foi:

Tabela 11: Diagnóstico presuntivo dos pacientes.

P	Diagnóstico presuntivo	
1	Neoplasia	Glândula mamária
2		Cutânea do pavilhão auricular

4.2.6. Tratamento

4.2.6.1. Pré-cirúrgico

No P1, o tratamento paliativo consistiu na administração de Ciprofloxacina[®] (Cloridrato de ciprofloxacina USP, Strides Pharma Mozambique S, 500mg/comprimido), na dose de 10 mg/kg e Prednisolona (Prednisolone BP 20mg Strides Pharma Mozambique) na dose de 1 mg/kg, por via oral, com a duração 10 dias.

4.2.6.2. Procedimento cirúrgico

O tratamento cirúrgico foi aplicado ao **P1 e P2**, e o procedimento encontra-se descrito na tabela 12 e ilustrado nas figuras 10, 11, 12 e 13.

Tabela 12: Descrição da técnica cirúrgica utilizada nos pacientes.

Fármaco/Material		Dose mg/kg	Vias de administração
Pré- Medicação	P1 e P2- Procaben (Procaine Penicilin 30% Injectavel Solution: Procaine Penicilin G Jiangxi Bolai pharmacy co.,Ltd).	1ml/10	I.M
	P1 e P2- Acetilpromazina (Calmivet®, Vétoquinol S.A., França).	0,05	I.M
Indução e Manutenção	P1- Tiopental sódico (Pentazol®, solução injectável, Laboratories Pvt. Ltd, Índia), tubo endotraqueal: nº 8	10	I.V
	P2- Quetamina (Ketamine Hydrochloride Injection USP®, Pharmaceuticals, Índia).	20	I.M
Preparação do campo operatório			
Método	<p>1º Paciente em decúbito dorsal na mesa cirúrgica;</p> <p>2º Desinfecção do campo operatório com povidato de iodo (Woundine®, topical antiseptic, povidone - iodine 10% and glycerin 5%, Kyro laboratories Ltd.);</p> <p>3º Colocação dos panos e pinças de campo.</p>		
Descrição da técnica cirúrgica			
Técnica	<p>P1- <u>Mastectomia simples</u> (Figura 10).</p> <p>1º: Incisão ao redor da formação nodular (talhada de melão) e dissecação romba de forma a separar o tecido subcutâneo até a remoção completa do tecido neoplásico e linfonodo inguinal;</p> <p>2º: Aposição dos bordos da ferida: sutura intradérmica contínua simples com poliglatina (Vicryl® 3-0, Johnson & Johnson, International);</p> <p>3º: Pele: Pontos isolados simples com poliamida (Nylon® 3-0, Medgut, Dinamarca).</p> <p>P2- <u>Nodulectomia (Biópsia excisional)</u> (Figura 11)</p> <p style="text-align: center;"><u>Conchectomia parcial</u> (Figura 12) e <u>Conchectomia total</u> (Figura 13)</p> <p>1º: Colocação do clampe na orelha e incisão com bisturi na pele da orelha.</p> <p>2º: A hemostasia dos ramos da artéria e veia auricular cranial e caudal são feitos por pinçamento e cauterização.</p> <p>3º: Pele: Sutura contínua simples com poliamida (Nylon® 3-0, Medgut, Dinamarca). Na 2ª conchectomia foi realizada uma sutura contínua encadeada com poliamida (Nylon® 3-0, Medgut, Dinamarca).</p>		
Terapêutica pós-cirúrgica	<p>P1- Ciprofloxacina® (Cloridrato de ciprofloxacina USP, Strides Pharma Mozambique S, 500mg/comprimido), na dose de 10mg/kg;</p> <p>RIMADYL® CHEWABLE 100 (Carprofeno, anti-inflamatório não esteroide, concentração: 100 mg/comprimido), Pfizer laboratories (Pty) Ltd, South Africa), na dose de 4,4 mg/kg, durante 7 dias, por via oral.</p> <p>P1 e P2- Sulfadiazina de prata® (Silvamin cream: Silver sulfadiazine cream USP 1%, BDH Industries Ltd, Índia), durante 7 dias, por via oral.</p> <p>Remoção dos pontos de sutura 10 dias após cirurgia.</p>		

- Ilustração das técnicas cirúrgicas aplicadas nos pacientes

P1- Mastectomia simples na cadela

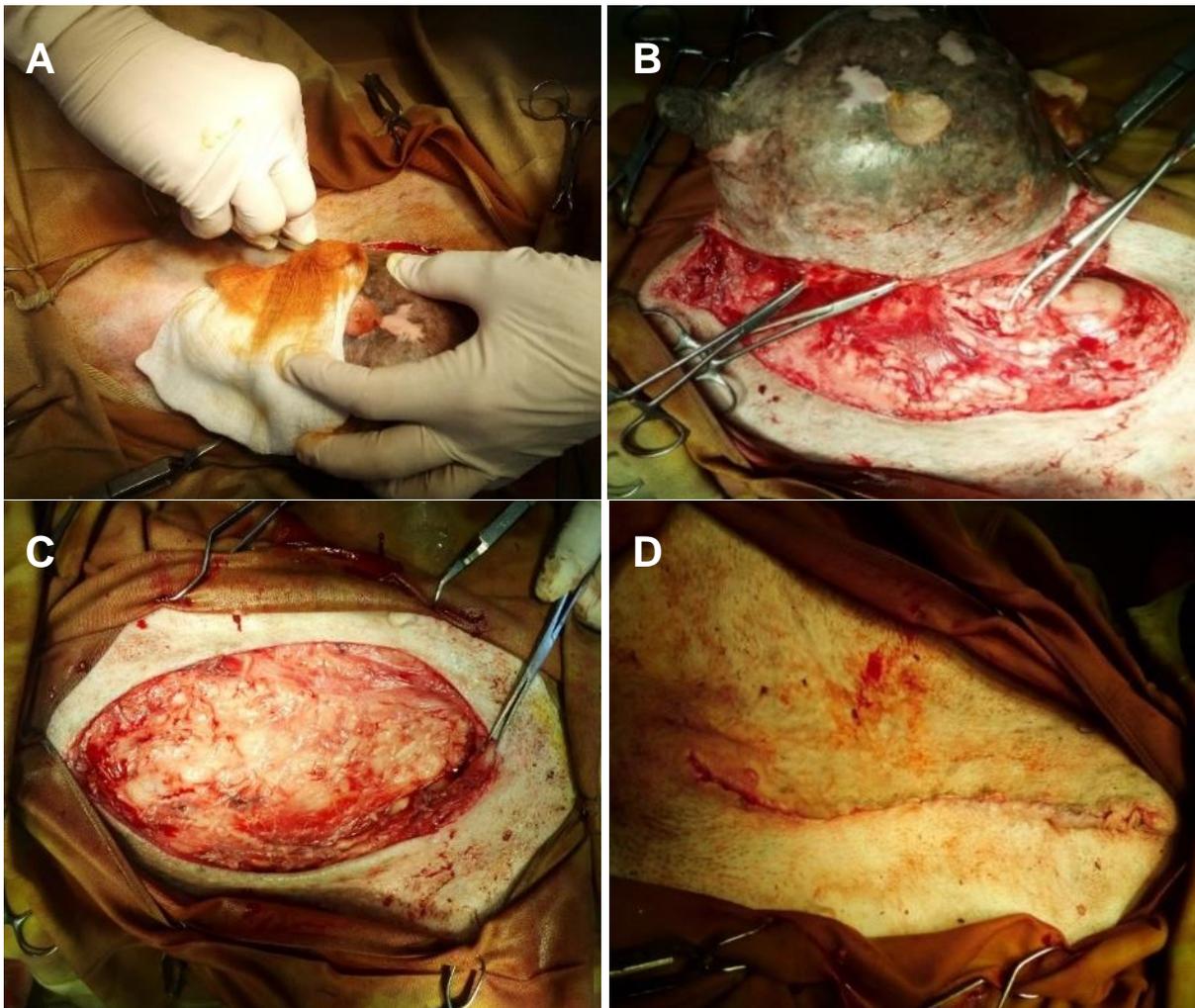


Figura 10: Sequência da mastectomia simples na cadela: (A e B) - Incisão ao redor da formação nodular (talhada de melão) e dissecção romba; (C) - Aspecto da ferida após a remoção da formação nodular; (D) - Aspecto da ferida após o fechamento cirúrgico.

P2

- Nodulectomia (biópsia excisional) no roedor



Figura 11: Aspecto do roedor: (A) - Depois da indução anestésica; (B) - Depois da nodulectomia.

- **Conchectomia parcial**

Seis meses após a realização da cirurgia foi verificado o aparecimento de lesões, tendo sido realizado uma conchectomia parcial, como ilustra a figura 12.



Figura 12: Porção do pavilhão auricular removido e aspecto do paciente após a conchectomia.

- **Conchectomia total**

O paciente voltou a apresentar lesões seis meses depois da conchectomia parcial, e foi submetido a segunda conchectomia e cauterização, como ilustra a figura 13.

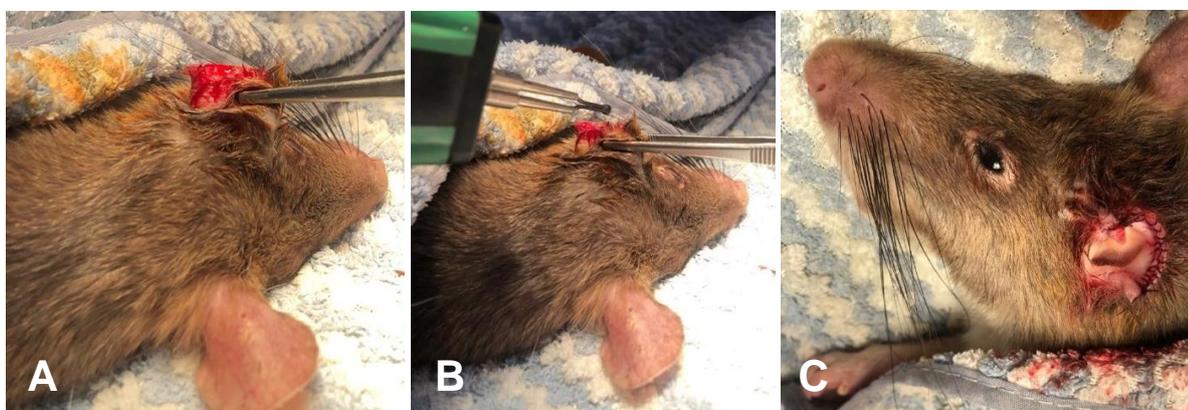


Figura 13: Conchectomia total: (A)- Ressecção; (B)- Cauterização; (C)- Aspecto da região após o fechamento da ferida cirúrgica com sutura contínua encadeada.

4.2.7. Achados macroscópicos das peças removidas cirurgicamente

Os achados macroscópicos obtidos após a remoção da glândula mamária e do linfonodo inguinal no P1 e porção do pavilhão auricular com nódulo no P2 encontram-se ilustrados na figura 14 e 15, respectivamente.

P1

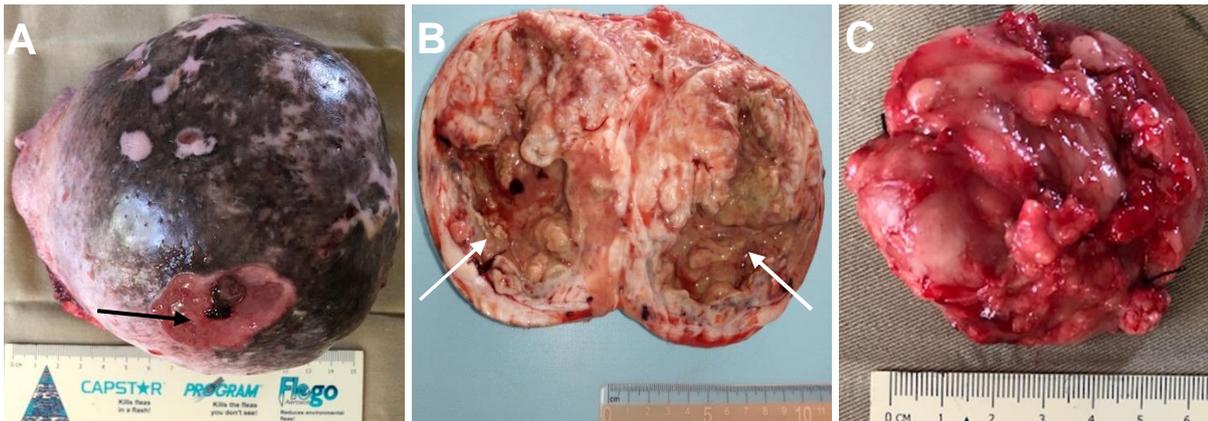


Figura 14: (A) - Massa neoplásica de 10 cm de diâmetro com área de ulceração (seta) e firme a palpação. (B) - Ao corte transversal, superfície esbranquiçada, de consistência mole e áreas quísticas com exsudado purulento (setas). (C) - Linfonodo inguinal aumentado de tamanho, cerca de 6 cm de diâmetro.

P2

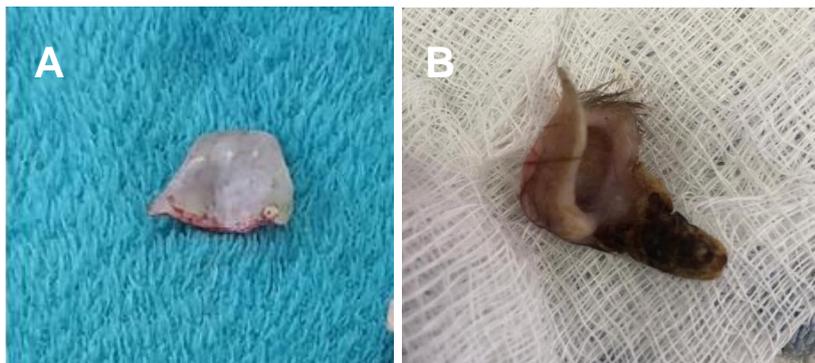


Figura 15: Porção do pavilhão auricular removida: (A) - Depois da primeira conchectomia, com 3 cm de comprimento; (B) - Na segunda conchectomia, com uma massa crostosa e enegrecida, com 1 cm de comprimento.

4.2.8. Achados microscópicos das preparações histológicas

Na glândula mamária foi observado espessamento do estrato córneo (hiperqueratose ortoqueratótica) (figura 16-A) e hiperplasia da epiderme. Proliferação de células epiteliais neoplásicas constituindo uma formação neoplásica que infiltrava a derme e, organizadas em cordões ou ninhos de diferentes tamanhos, contendo na parte central um material eosinofílico designado "pérolas de queratina".

As células neoplásicas eram poliédricas, e com acentuada anisocitose e moderada anisocariose, com citoplasma eosinofílico. Foram observadas em média 4 figuras de mitose por campo de ampliação na objectiva de 40x.

Na periferia da neoplasia e das glândulas sudoríparas, foi observado infiltração de tecido conjuntivo (desmoplasia) associado a infiltração de linfócitos, plasmócitos e macrófagos. Os ductus mamários possuíam também, um infiltrado de linfócitos, macrófagos e plasmócitos.

Com base nos achados microscópicos, o paciente 1 apresentou como diagnóstico **carcinoma de células escamosas**, como ilustra a figura 16.

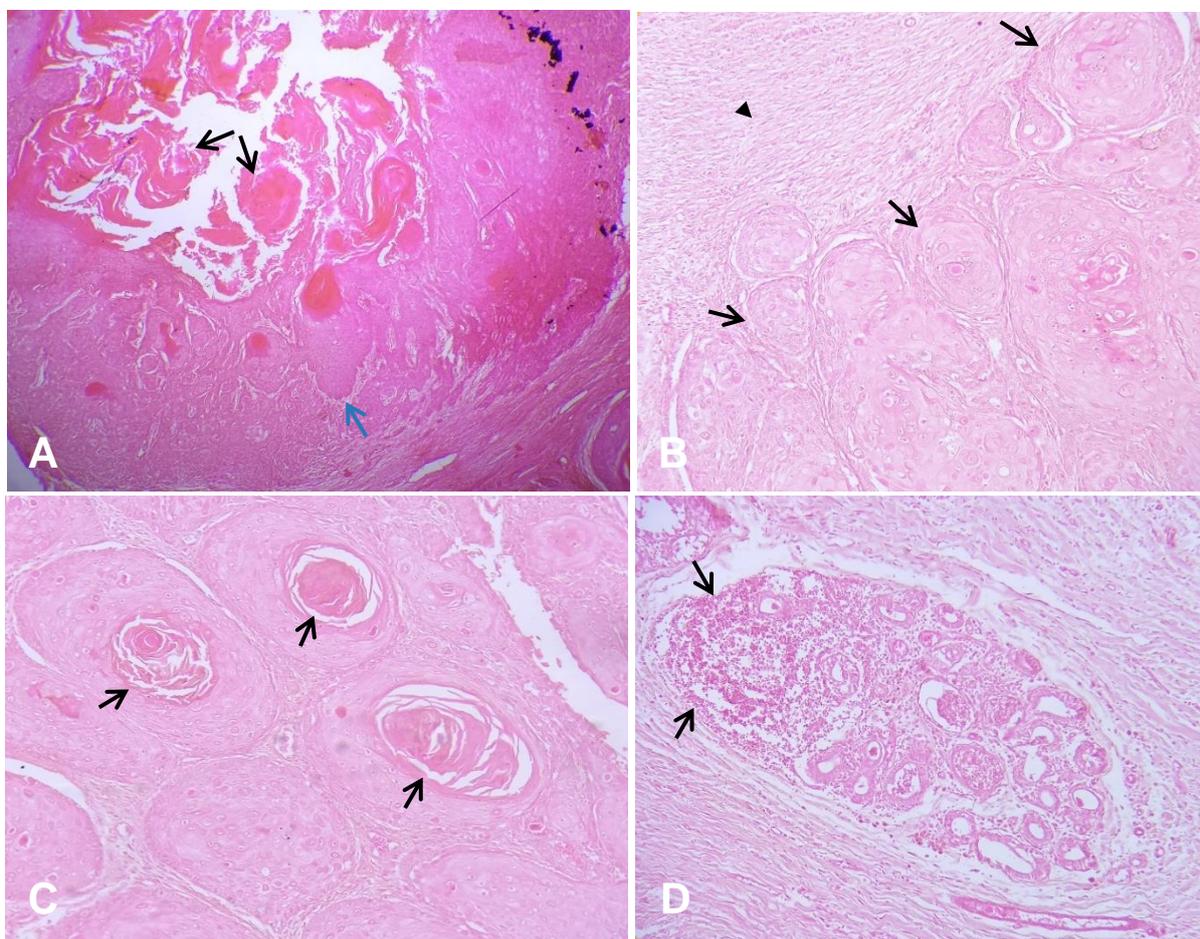


Figura 16: (A) - Hiperplasia da epiderme (seta azul) e hiperqueratose ortoqueratótica (seta preta), 4x. H. E. (B) - Células agrupadas em forma de ilhas ou cordões (setas) e Desmoplasia (ponta da seta), 10x. H. E. (C) - Cordões de células contendo material eosinofílico na parte central “pérolas de queratina” (seta), 10x. H. E. (D) - Ductus mamários com infiltrado linfoplasmocitário (setas), 10x. H. E.

O **linfonodo inguinal** apresentou microscopicamente uma hiperplasia dos folículos linfoides (figura 17- A) e tecido adiposo perinodal, com infiltração de linfócitos, plasmócitos e macrófagos (figura 17- B).

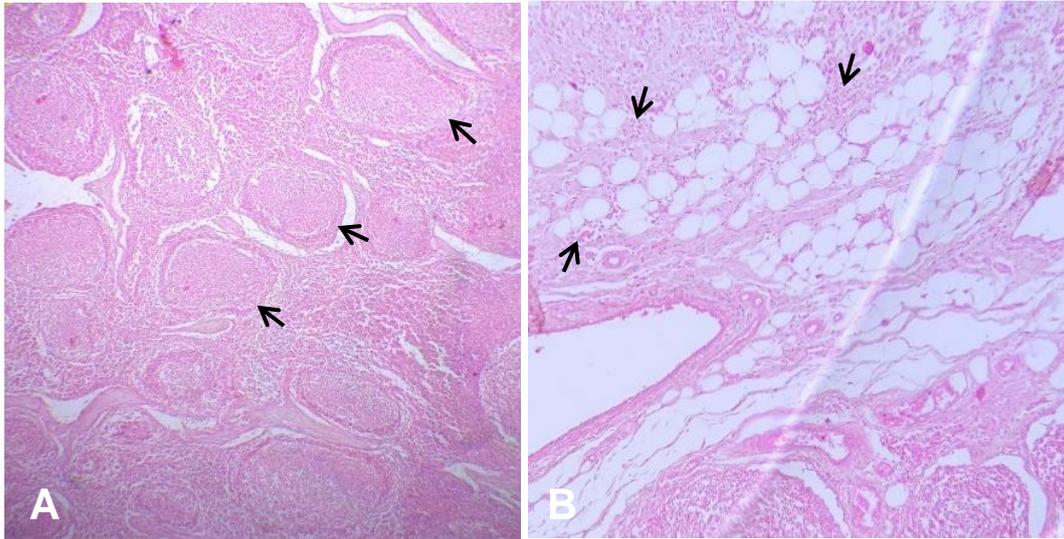


Figura 17: (A) - Hiperplasia dos folículos linfóides (setas), 4x. (B) - Infiltrado linfoplasmocitário no tecido adiposo perinodal (setas), 10x. H.E.

O paciente 2 apresentou como diagnóstico **carcinoma de células escamosas**, como ilustra a figura 18.

Na região superficial da epiderme, foi observado um espessamento do estrato córneo (hiperqueratose ortoqueratótica). E hiperplasia da epiderme, com formação de massas e cordões celulares irregulares de diferentes tamanhos na derme. As duas camadas apresentaram na parte central áreas concêntricas de epitélio escamoso com coloração eosinofílica (pérolas de queratina) (figura 18- B).

Foi observado células epiteliais neoplásicas poliédricas, com núcleo central e nucléolo proeminente e citoplasma amplo e eosinofílico, moderado polimorfismo e baixo índice mitótico.

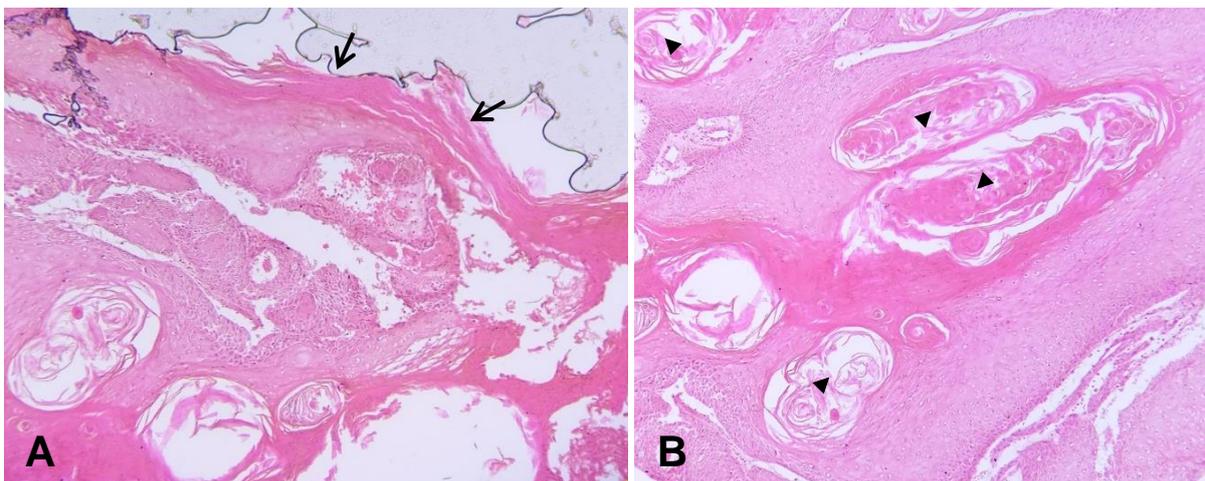


Figura 18: (A) - Hiperqueratose ortoqueratótica (seta), 10x. H. E; (B) - Áreas concêntricas do epitélio escamoso com coloração eosinofílica “pérolas de queratina” (ponta da seta), 10x. H.E.

- **Recidiva**

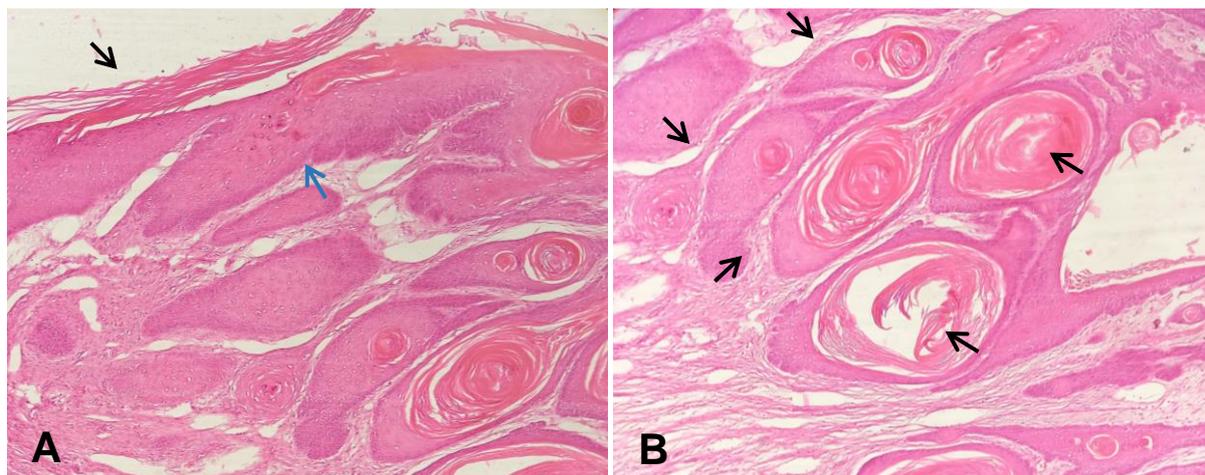


Figura 19: Recidiva: (A) - Hiperqueratose ortoqueratótica (seta preta) e hiperplasia da epiderme (seta azul), 10x; (B) - Cordões de células contendo material eosinofílico na parte central “pérolas de queratina” (seta), 10x. H. E.

4.2.9. Diagnóstico definitivo

Com base nos resultados obtidos no exame histopatológico os pacientes apresentaram os seguintes diagnósticos definitivos:

Tabela 13: Diagnóstico definitivo dos pacientes.

P	Neoplasia	Grau	
		Diferenciação	Malignidade
1	Carcinoma de Células Escamosas	Bem Diferenciado	I
2			---

4.2.10. Estadiamento

No P1, foi estabelecido o seguinte estadiamento da neoplasia:

- **T3** - Neoplasia com 10 cm de diâmetro;
- **N0** - Sem evidência de envolvimento dos linfonodos;
- **M0** - Sem evidência de metástases a distância.

Para o P2 não foi estabelecido o estadiamento, pois a neoplasia nesta espécie é de ocorrência rara, não existindo desta forma bases para a definição do estadiamento.

4.2.11. Prognóstico

Os factores de prognósticos observados no presente trabalho foram a idade do paciente, o tamanho da neoplasia, presença de ulceração e necrose, envolvimento de linfonodos regionais, presença de metástases, grau de diferenciação nuclear e tipo histológico. E com base nas características

descritas anteriormente, o P1 apresentou prognóstico reservado e o P2 na avaliação inicial foi favorável, e depois das recidivas foi considerado reservado.

4.2.12. Seguimento dos pacientes

Seis e dois meses após as intervenções cirúrgicas o P1 e P2 respectivamente, encontravam-se recuperados, com as feridas cirúrgicas completamente cicatrizadas. O seguimento ao P1 continua por contacto telefónico com o tutor. E para o P2 são efectuadas visitas periódicas (uma vez por mês) ao biotério da APOPO- FAVET.

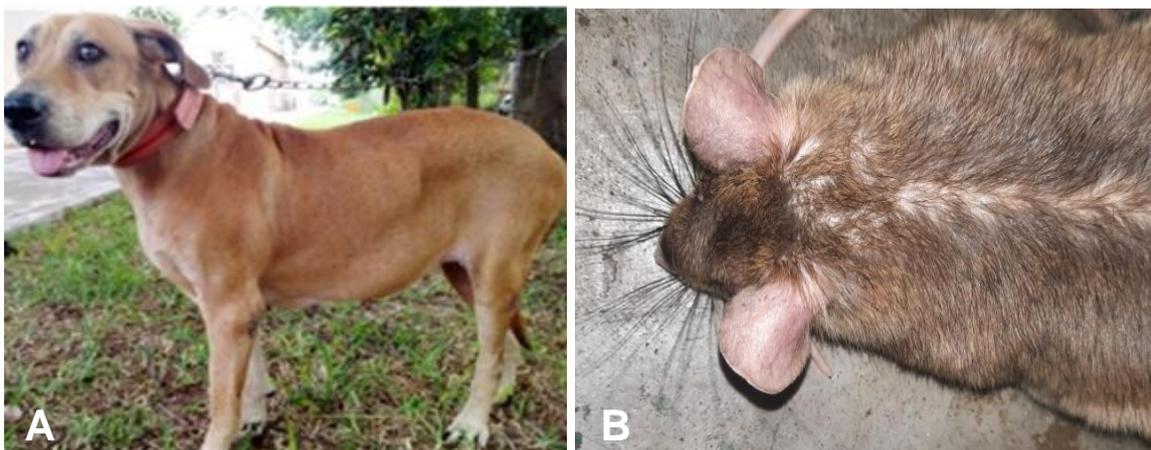


Figura 20: Aspecto dos pacientes na visita de controlo (A - Paciente 1 e B - Paciente 2), seis e dois meses após as intervenções cirúrgicas, respectivamente.

4.2.12.1. Recidiva

Seis meses depois da primeira cirurgia, durante uma visita de controlo realizada ao biotério da APOPO- FAVET, foi observado o aparecimento de lesões no local da lesão inicial (pavilhão auricular externo esquerdo) indicativo de recidiva (figura 21-A) e foi submetido a conchectomia parcial. Seis meses depois da primeira conchectomia apresentou recidiva (figura 21-B), e foi submetido a conchectomia total e cauterização.

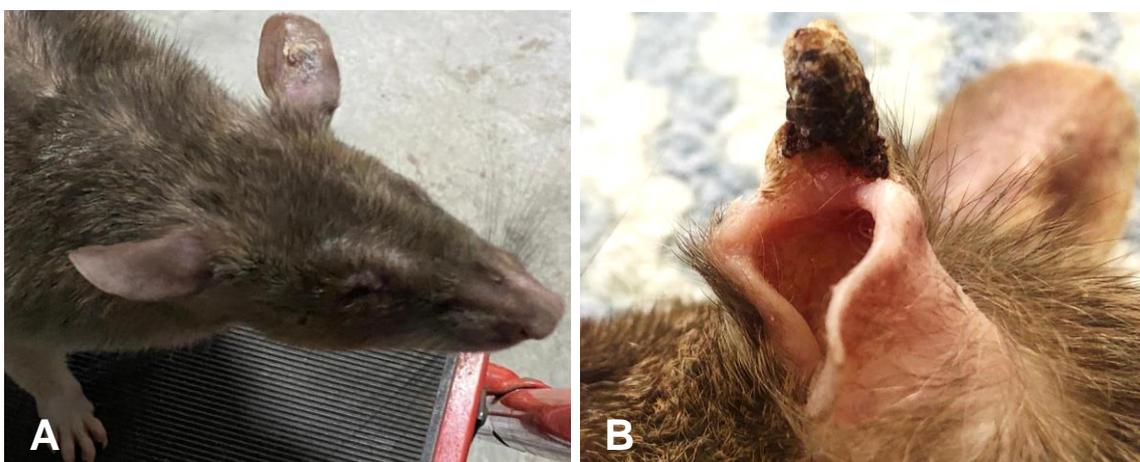


Figura 21: Reaparecimento de lesões: (A) - Seis meses depois da nodulectomia; (B) - Seis meses depois da primeira conchectomia.

5. Discussão

O carcinoma de células escamosas é uma neoplasia maligna da epiderme, que ocorre com frequência em países de clima tropical, devido a exposição crónica aos raios ultravioletas (Melo *et al.*, 2018), como é o caso de Moçambique (HEV), local de realização do presente estudo.

A associação do CCE e a radiação ultravioleta, é devido ao aumento da altitude, diminuição da latitude em países tropicais e a depleção da camada do ozono que leva ao aumento da quantidade de raios ultravioleta que atingem a superfície terrestre. Este aumento provoca reacções fotoquímicas que danificam o DNA dos queratinócitos e, activam o gene p53 por fosforilação oxidativa causando um bloqueio no ciclo celular, que impede a célula de seguir para a fase de replicação do DNA (mitose) e como consequência ocorre a morte da célula por inibição da síntese da proteína *Bcl-2* (Souza, 2014; Fernando *et al.*, 2016; Ribeiro, 2019; Santos, 2021). A ausência de mecanismos de reparação das alterações provoca mutações nos queratinócitos dos animais (Rosolem *et al.*, 2012; Santos, 2021; Schneider *et al.*, 2021).

O CCE tem maior incidência em caninos, felinos, bovinos, equinos e humanos. É raro em ovinos, suínos, caprinos e, em animais exóticos como aves, répteis e pequenos roedores (Carvalho *et al.*, 2012; Rosolem *et al.*, 2012; Fernando *et al.*, 2016; Costa, 2019; Corrêa *et al.*, 2021). O presente estudo, relata CCE em dois pacientes, uma cadela (P1) e um roedor macho (P2) ambos com 7 anos de idade, corroborando com Souza (2014) e Andrade (2017), que referem que o CCE afecta animais adultos, entre os 6 a 11 anos de idade e, não existe predisposição sexual.

As raças de cães predispostas a desenvolver CCE, são Dálmata, Pit Bull, Terriers, Beagles e os Sem Raça Definida (SRD). Em roedores afecta Hamsters (*Mesocricetus sp.*), Ratos (*Mus musculus*), Ratazanas (*Rattus norvegicus*) e Porquinho-da-Índia (*Cavia porcellus*). Os pacientes do presente estudo eram das raças Boerboel e *Cricetomys gambianus*, raças que não estão no grupo considerado de risco. Contudo, o CCE pode ocorrer em todas as raças (Rosolem *et al.*, 2012; Bezerra *et al.*, 2020).

Os locais anatómicos predispostos a desenvolver CCE são orelhas, pálpebras, narinas, lábios, dígitos e região inguinal (Rosolem *et al.*, 2012; Bezerra *et al.*, 2020). A lesão no P1 localizava-se na glândula mamária abdominal caudal direita (M4), embora existam poucos relatos de ocorrência do CCE na mama, o seu desenvolvimento pode estar associado ao facto desta região possuir pouco pêlo, ser hipopigmentada e ficar exposta a radiação especialmente quando os animais adoptam a posição de decúbito dorsal para “banhos de sol” (Rosolem *et al.*, 2012). E Pinto (2009), Andrade (2017) e Xavier *et al.* (2017) referem que 65% a 75% das neoplasias ocorrem nas glândulas mamárias abdominais caudais e inguinais, por apresentarem maior volume tecidual e, consequentemente sofrem maior alteração proliferativa em resposta aos hormônios ovarianos.

O P1 era uma cadela inteira, essa informação corrobora com Filgueira e Júnior (2012), Xavier *et al.* (2017) e Pereira *et al.* (2019) que referem que neoplasias da glândula mamária afectam fêmeas inteiras ou que foram submetidas tardiamente à ovariectomia. O risco de desenvolvimento do carcinoma no tecido mamário reduz em 91% quando a ovariectomia é realizada antes dos seis meses de idade e, torna-se ineficiente quando é realizada em cadelas com mais de dois anos, uma vez que, a presença constante de esteróides sexuais, induz a proliferação de células epiteliais mamárias e favorece o acúmulo de erros genéticos, que resulta no surgimento da neoplasia (Filgueira e Júnior, 2012; Xavier *et al.*, 2017). Administração de progestágenos sintéticos para a prevenção do estro aumentam em três vezes o risco para o desenvolvimento de neoplasias da glândula mamária (Andrade, 2017; Xavier *et al.*, 2017).

No P2, a lesão localizava-se no pavilhão auricular externo e, o desenvolvimento desta neoplasia pode ser pelo facto de a região possuir pouco pêlo o que resulta na diminuição da protecção da pele contra a radiação ultravioleta (Rosolem *et al.*, 2012; Bezerra *et al.*, 2020) e, segundo os cuidadores do biotério, tinham como rotina retirar os roedores para um espaço onde tem acesso aos raios solares para “banhos de sol” expondo-os deste modo a radiação ultravioleta.

Macroscopicamente, o P1 apresentou uma formação nodular com 10 cm de diâmetro, de consistência firme, com áreas de ulceração, exsudado purulento, odor fétido e sinais de dor a palpação e, o P2 uma formação nodular com 0,5 cm, firme, de coloração castanho claro e superfície irregular. Para os dois casos, as características da formação nodular são semelhantes de um CCE produtivo e corrobora com o descrito por Fernando *et al.* (2016), que referem que o CCE produtivo é caracterizado por lesões de diferentes tamanhos, que varia de milímetros a centímetros, forma de placas firmes e avermelhadas a massas papilares, com aspecto de couve-flor, de superfície ulcerada e sangram com facilidade.

O crescimento invasivo e destrutivo do CCE, pode causar alterações nos tecidos subjacentes resultando em ulceração e infecção secundária (Togni *et al.*, 2013; Pimentel, 2022), justificando a ocorrência de ulceração e pús observado no P1. Outro factor que justifica a ocorrência de ulceração é que a medida que a neoplasia aumenta de tamanho pode resultar na fricção da mesma com o solo (Togni *et al.*, 2013).

Os exames complementares realizados no P1 foram o hematológico, que revelou anemia normocítica normocrômica. A anemia é a manifestação paraneoplásica mais frequente em cães com neoplasia mamária, e pode estar associada a doença crónica, perda de sangue por sequestro celular, distúrbios no metabolismo de ferro, redução da meia-vida eritrocitária ou diminuição da resposta da medula óssea (Leal, 2009; Nakajima, 2010; Duda, 2014). E a leucocitose observada pode estar associada ao *stress*, ou ainda, a activação do factor estimulador de colónias de granulócitos devido a inflamação crónica ou necrose tecidual ocasionadas pelo processo neoplásico (Duda, 2014).

No P1 foi realizada a aspiração por agulha fina da massa neoplásica e, apesar das limitações a avaliação citológica como método de diagnóstico de neoplasias da mama nas cadelas (Gouveia *et al.*, 2018), revelou células pleomórficas, infiltrado inflamatório neutrofílico e formações de queratina, que coincide com resultados obtidos por Ribeiro (2016) e Santos (2021).

Para ambos pacientes do presente estudo, o estabelecimento do diagnóstico presuntivo foi baseado na anamnese e achados clínicos (crescimento excessivo, ferida que não cicatrizava e ulceração) e laboratoriais (Neuwald, 2013; Menezes, 2015), tendo sido determinado para ambos pacientes neoplasia, para P1, na glândula mamária e P2 cutânea do pavilhão auricular.

Com base na história dos pacientes, exame físico e apresentação clínica dos nódulos o diagnóstico diferencial para o P1 foi neoplasia maligna mamária, cutânea, mastites, hiperplasia/d displasia mamária, mastocitoma, processo inflamatório dos ductos mamários. E no P2, neoplasia cutânea e as características semelhantes entre as patologias de acordo com Moura (2012); Rosolem *et al.* (2012), Fernando *et al.* (2016), Melo *et al.* (2018), Schneider *et al.* (2021) são cicatrização lenta, infiltrado de células inflamatórias, região espessa, eritematosa, com descamação superficial e crostas.

De acordo com a literatura, na escolha do protocolo terapêutico do CCE deve se ter em conta os seguintes aspectos: estado geral do paciente, estadiamento da neoplasia, aceitação do tutor em relação aos efeitos colaterais e as mudanças estéticas e a disponibilidade de equipamentos e fármacos. Os protocolos preconizados na clínica de pequenos animais, para o CCE destacam-se: a cirurgia, radioterapia, criocirurgia, terapia fotodinâmica ou quimioterapia tópica e, no presente estudo, o tratamento instituído para ambos pacientes foi o cirúrgico, pois de acordo com a literatura este, melhora a qualidade de vida, prolonga o tempo de sobrevivência e permite a realização de biópsia (Hupes *et al.*, 2014; Santos *et al.*, 2018; Ribeiro, 2019; Santos, 2021).

No presente estudo, para o P1 foi realizada a mastectomia simples que consistiu na remoção da glândula mamária afectada, como recomenda Xavier *et al.* (2017). A excisão foi realizada com amplas margens terapêuticas de modo a evitar recidivas e a cirurgia foi curativa pois não houve recorrência da neoplasia (Fernando *et al.*, 2016; Ribeiro, 2016; Miranda, 2021; Santos, 2021).

Ao corte transversal, a glândula mamária apresentava uma superfície esbranquiçada, de consistência mole e áreas quísticas com exsudado purulento, corroborando com Rosolem *et al.* (2012), Ribeiro (2019) e Schneider *et al.* (2021) que referem que ao corte a neoplasia apresenta coloração esbranquiçada e exsudado purulento, pois durante a sua evolução, as úlceras aumentam de tamanho, permitem a entrada de microrganismos e o desenvolvimento de infecções secundárias.

O linfonodo inguinal também foi removido durante a mastectomia, pois estudos referem que deve ser removido caso esteja aumentado de tamanho, como no caso em estudo e, por ser a principal

via de metástases das neoplasias. A avaliação do linfonodo inguinal permite também definir o prognóstico da neoplasia (Tomio *et al.*, 2016; Xavier *et al.*, 2017; Silva, 2018).

De acordo com Nunes (2015), lesões de pequenas dimensões (menores do que 2,0 cm de comprimento) podem ser removidas por nodulectomia e, esta técnica cirúrgica foi aplicada no P2 pois era uma lesão nodular, com 0,5 cm de comprimento.

O diagnóstico definitivo foi obtido através do exame histopatológico das peças removidas cirurgicamente, sendo considerado o método de eleição (Corrêa *et al.*, 2021). Deste modo o P1 e P2, de acordo com grau de diferenciação das células neoplásicas apresentaram como diagnóstico carcinoma de células escamosas bem diferenciado, caracterizado por hiperplasia da epiderme e hiperqueratose ortoqueratótica. Proliferação de células epiteliais neoplásicas constituindo uma formação neoplásica que infiltrava a derme e, organizadas em cordões ou ninhos de diferentes tamanhos, contendo na parte central um material eosinofílico designado "pérolas de queratina". As células neoplásicas eram poliédricas, núcleo central, nucléolo proeminente e citoplasma eosinofílico. Estes achados corroboram com o descrito por Aubry *et al.* (2008), Rosolem *et al.* (2012), Lima (2016) e Corrêa *et al.* (2021).

De acordo com o sistema de classificação multifactorial para CCEs cutâneos em cães estabelecido por Corrêa *et al.* (2021) que avalia o grau de queratinização, o padrão invasivo, o grau de inflamação, o pleomorfismo nuclear e número de mitoses por campo, o P1 foi atribuído a pontuação 9, correspondente ao Grau I. Para o P2, apesar da neoplasia nesta espécie ser de ocorrência rara e não terem sido encontrados artigos que classificam o CCE em roedores, também foi realizada a classificação multifactorial proposta por Corrêa *et al.* (2021), onde foi atribuída a pontuação 8, correspondente ao Grau I.

No P1, o exame histopatológico revelou que a lesão localiza-se na pele que envolve a glândula mamária, corroborando com Filgueira e Júnior (2012) e Xavier *et al.* (2017) que referem que as neoplasias podem desenvolver-se na região das glândulas mamárias, mas, apresentarem origens diferentes do tecido mamário. Portanto, é importante diferenciar o carcinoma de células escamosas com origem na glândula mamária dos tipos histológicos derivados da pele e seus anexos, bem como de metaplasia escamosa relacionada à inflamação.

Nos ductus mamários do P1, foi observada a presença de infiltrado de linfócitos, macrófagos e plasmócitos, e Feliciano *et al.* (2012) referem que em neoplasias que afectam a glândula mamária podem ser visíveis sinais de inflamação.

No P1 foi verificado um aumento do linfonodo inguinal e Belotta, (2018), refere que o aumento dos linfonodos em cães ocorre devido a alterações inflamatórias e proliferativas, como hiperplasias e as neoplasias. A avaliação histopatológica do linfonodo inguinal (P1), revelou infiltração de linfócitos, plasmócitos e macrófagos e, não foram observados sinais de metástases, uma vez que o

carcinoma de células escamosas possui um baixo potencial metastático nos órgãos distantes ou regionais e, a invasão linfovascular e metástase linfonodal é incomum e ocorre apenas nos estágios tardios da doença quando os tumores são de grandes dimensões e instalados há muito tempo (Moura, 2012; Gouveia *et al.*, 2018).

Os factores de prognóstico avaliados no presente estudo foram a idade do paciente, tamanho da neoplasia, ulceração e necrose, envolvimento dos linfonodos, presença de metástases e o grau de diferenciação celular, e foram definidos os seguintes prognósticos: o P1 reservado devido ao tamanho da neoplasia, presença de ulceração e, o P2 numa primeira fase foi favorável e, passou a reservado, pois em intervalos de seis meses apresentou recidivas (Ribeiro, 2016; Ribeiro, 2019).

O seguimento pós cirúrgico dos pacientes para a detecção precoce de recidivas, foi realizado por via telefónica para P1 e visitas periódicas ao biotério da APOPO - FAVET para P2 e, Pinto (2009), refere que após remoção das formações tumorais, os animais devem ser avaliados um mês após a cirurgia para averiguar a recorrência da neoplasia no local de remoção e/ou o envolvimento dos linfonodos regionais. Este procedimento deverá ser repetido a cada três meses durante o primeiro ano e posteriormente de seis em seis meses (Pinto, 2009).

No P1, até o momento o tutor não relatou aparecimento de lesões (recidiva) e, no P2, seis meses depois da nodulectomia foi observado o aparecimento de lesões no mesmo local da lesão inicial (pavilhão auricular esquerdo) indicativo de recidiva, e foi realizada conchectomia parcial, que consistiu na remoção do tecido comprometido com as células neoplásicas, mantendo ainda a função e a estética tecidual preservada (Santos *et al.*, 2018). A ocorrência da neoplasia após a nodulectomia no P2 pode ser porque os cuidadores do biotério, mantiveram o hábito de retirar os roedores para “banhos de sol” em horário inapropriado (no período da manhã e final do dia) sem o uso de bloqueadores solares, expondo-os deste modo a radiação ultravioleta. Essa informação corrobora com o descrito por Pagnoncelli (2011), Fernando *et al.* (2016), Ribeiro (2016), Miranda (2021) e Oliveira *et al.* (2023), que referem que o CCE é uma neoplasia localmente invasiva e recidivante, o seu reaparecimento é observado quando o animal é exposto de forma contínua aos factores de risco (radiação ultravioleta).

E Santos *et al.* (2018) afirmam que a conchectomia é um procedimento curativo, especialmente em neoplasias bem diferenciadas, como foi no P2, que teve essa classificação tumoral, porém, no presente estudo não foram obtidos os mesmo resultados na conchectomia parcial pois o paciente voltou a apresentar recidiva, e foi submetido a conchectomia total (de modo a proporcionar margens cirúrgicas livres) e cauterização, para remover prováveis células neoplásicas residuais e garantir hemostase (Santos *et al.*, 2018). De acordo com Rietjens (2011) e Moura (2012) o tratamento de CCE também pode ser com terapias co-adjuvantes, como radioterapia, quimioterapia tópica ou sistémica e terapia fotodinâmica e, o melhor resultado em casos de CCE pode ser obtido por ressecção cirúrgica seguida de radioterapia pós-cirúrgica.

6. Conclusão

- O CCE não apresentou predisposição racial e nem sexual;
- O risco para o desenvolvimento do CCE aumenta com a idade e, áreas afectadas são as de pele despigmentada ou hipopigmentada e pêlos curtos;
- Clinicamente, os dois pacientes apresentaram um CCE produtivo;
- O diagnóstico definitivo foi obtido por meio do exame histopatológico;
- O exame histopatológico revelou que a lesão localiza-se na pele que envolve a glândula mamária e, não afectou propriamente o tecido mamário;
- A mastectomia na cadela mostrou-se curativa, porém, no roedor a nodulectomia foi ineficaz pois apresentou recidivas num intervalo de 6 meses, e provavelmente seria necessário coadjuvar com outras terapias (quimioterapia ou radioterapia);
- O seguimento dos pacientes no presente trabalho foi de extrema importância para identificar recidivas.

7. Recomendações

Aos tutores:

- Restringir o acesso de animais susceptíveis aos horários de maior exposição a radiação solar, ao início da manhã ou final da tarde (10 às 16 horas);
- Uso de fotoprotectores para animais com hábito de se manter em frente as janelas para evitar contacto directo com a radiação solar;
- Aplicação de bloqueadores solares em áreas sensíveis, como o plano nasal e orelhas;
- Realização da ovariectomia e utilização cautelosa de progestágenos sintéticos pois reduzem o risco de desenvolvimento da neoplasia em cadelas;

Aos clínicos:

- Prestar especial atenção ao aumento de volume da glândula mamária em cadelas, que não esteja relacionado com pseudociese, lactação ou mastite devido a alta incidência de neoplasias mamárias;
- Realizar o tratamento de CCE com terapias co-adjuvantes, de modo a obter melhores resultados;
- O CCE deve constar no diagnóstico de neoplasias mamárias, sobre tudo quando há ulceração e necrose;

8. Referências bibliográficas

1. Aubry, K.; Paraf, F.; Monteil, J.; Bessede, J. P.; Rigaud, M. (2008). **Characterization of a new rat model of head and neck squamous cell carcinoma**. In Vivo, v. 1, nº. 22, pp. 403-408.
2. Andrade, M. B. (2017). **Neoplasias mamárias em cadelas: Estudo epidemiológico e expressão de HER-2 em carcinomas**. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Uberlândia, pp. 14-34.
3. Azevedo, I. K. T.; Magalhães, L. F.; Calazans, S. G.; Souza, J. L.; Magalhães, G. M. (2015). **Estudo retrospectivo de carcinoma de células escamosas em caninos e equinos da Universidade de Franca durante o biênio 2013-2014**. Enciclopédia Biosfera, Centro Científico Conhecer, v.11, nº. 21, pp. 3601.
4. Barbosa, S. R. T. G. S. (2013). **Caracterização de patologias da pele por ultrassons**. Dissertação de Mestrado. Universidade de Coimbra, pp. 5.
5. Barros, R. M.; Jacobina, G. C.; Ecco, R.; Silva, C. E. V.; Galera, P. D. (2008). **Carcinoma das células escamosas multicêntrico em cão**. Revista Brasileira Saúde e Produção Animal, v. 9, nº. 1, pp. 103-108.
6. Bataier, M. N.; Alves, R. M.; Zanatta, J. C.; Boralli, I. C.; Mosquini, A. F.; Montanha, F. P. (2012). **Carcinoma de células escamosas em prepúcio de equino- Relato de caso**. Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária, v. 1, nº. 18, pp. 1-5.
7. Belotta, A. F. (2018). **Perfil ultrassonográfico e elastossonográfico em cães acometidos por linfadenopatias**. Dissertação de Mestrado. Universidade Estadual Paulista, pp. 2.
8. Bezerra, K. P. G.; Souza, M. F.; Borges, O. M. M.; Lucena, R. B.; Talieri, I. C.; Souza, A. P. (2020). **Carcinoma de células escamosas multicêntrico com envolvimento de anexos oculares em um cão**. Acta Scientiae Veterinariae, v. 48, nº. 1, pp. 511.
9. Braz, V. E. D. (2018). **Ocorrência de neoplasias em animais selvagens no hospital veterinário da Universidade Federal de Uberlândia**. Trabalho de Culminação do Curso. Universidade Federal de Uberlândia, pp. 12-15.
10. Caixinha, M. R. S. N. (2011). **Estudo clínico e anatomopatológico de neoplasias mamárias na cadela e na gata**. Dissertação de Mestrado. Universidade Técnica de Lisboa, pp. 1-81.
11. Campus, D. S. (2015). **Estudo epidemiológico de neoplasias mamárias em cães (*Canis familiares*) em Uberaba-Minas Gerais**. Dissertação de Mestrado. Universidade de Uberaba, pp. 14-26.
12. Carvalho, M. B.; Lenzi, J.; Fava, A. S.; Amar, A. ; Kanda, J. L.; Walder, F.; Menezes, M. B.; Franzi, S. A.; Magalhães, M. R.; Curioni, O. A.; Marcel, R.; Szeliga, S.; Sobrinho, J. A.; Rapoport, A. (2001). **Características clínico-epidemiológicas do carcinoma**

- epidermóide de cavidade oral no sexo feminino.** Revista da Associação Médica Brasileira, v. 47, nº. 3, pp. 208-214.
13. Carvalho, F. K. L.; Dantas, A. F. M.; Riet-Corrêa, F.; Neto, E. M.; Simões, S. V. D.; Azevedo, S. S. (2012). **Fatores de risco associados à ocorrência de carcinoma de células escamosas em ruminantes e equinos no semiárido da Paraíba.** Pesquisa Veterinária do Brasil, v. 32, nº. 9, pp. 881-886.
14. Chandrashekaraiyah, G. B.; Rao, S.; Munivenkatappa, B. S.; Mathur, K. Y. (2011). **Canine squamous cell carcinoma: a review of 17 cases.** Brazillian Journal Veterinary Pathology, v. 4, nº. 2, pp. 79-86.
15. Companhia, J. M. S. (2008). **Osteossarcoma telangiectásico e Carcinoma das células escamosas.** Trabalho de Culminação de Curso. Faculdade de Veterinária. Universidade Eduardo Mondlane.
16. Corrêa, L. G.; Castro, C. C.; Silva, L. M. C.; Rossato, A. D. P.; Berselli, M.; Grecco, F. B.; Guim, T. N.; Fernandes, C. G. (2021). **Factores prognósticos e seu papel na classificação histológica do carcinoma de células escamosas cutâneos.** Research, Society and Development, v. 10, nº. 6, pp. 2525-3409.
17. Costa, M. M. (2010). **Estudo epidemiológico e anatomo-patológico de tumores mamários na cadela e na gata.** Dissertação de Mestrado. Universidade Técnica de Lisboa. Portugal, pp. 7-30.
18. Costa, S. P. X. (2019). **Estudo retrospectivo de neoplasias diagnosticadas em roedores no laboratório de patologia animal da Universidade Federal Rural da Amazônia de 2008 a 2018.** Trabalho de Culminação do Curso, pp. 14-43.
19. Costa, B. F. (2021). **Neoplasia mamária em cães e gatos: Uma revisão literária integrativa.** Trabalho de Culminação do Curso. Centro Universitário AGES, pp. 31-52.
20. Dalmaso, T. J.; Inklemann, M. A.; Heck, P. L.; Dalmaso, J. D.; Gindri, P. C.; Santos, A. R. I. (2016). **Carcinoma de células escamosas bem diferenciado no globo ocular de bovino.** Relatório Técnico-Científico. Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, pp. 1-5.
21. Degregori, E. B.; Fraga, D. R.; Beck, C. (2015). **Carcinoma de células escamosas no pavilhão auricular em felino.** Evento: XXIII Seminário de Iniciação Científica, pp. 1-5.
22. Demirutku, A.; Ozer, K.; Devecioglu, Y.; Mutlu, Z.; Duzgun, O.; Eravci, E.; Haktanir, D.; Arun, S. S. (2012). **Pinnal squamous cell carcinoma in cats and the effectiveness of treatment with radical pinnectomy.** Veterinary Medicine, v. 8, nº. 57, pp. 420-429.
23. Dias, M. C; Araújo, M. S; Kievitsbosch, T; Prestes N. C. (2013). **Penectomia em equino com carcinoma de células escamosas.** Enciclopédia Biosfera, Centro Científico Conhecer, v. 9, nº. 17, pp. 1-10.

24. Duda, N. C. B. (2014). **Anormalidades hematológicas, bioquímicas e hemostáticas de origem paraneoplásica em fêmeas caninas com neoplasia mamária**. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Brasil, pp. 1-44.
25. FEITOSA F. L. F. **Exame físico geral ou de rotina**. In:_____. Semiologia veterinária: A arte do diagnóstico. São Paulo: Roca, 2014, Cap.4, pp. 77-102.
26. Feliciano, M. A. R.; João, C. F.; Cardilli, D. J.; Crivelaro, R. M.; Vicente, W. R. R.; (2012). **Neoplasia mamária em cadelas – revisão de literatura**. Revista Científica Electrónica de Medicina Veterinária, nº. 18, pp. 1-12.
27. Fernandes, C. C.; Medeiros, A. A.; Magalhães, G. M.; Szabo, M. P. J.; Queiroz, R. P.; Silva, M. V. A.; Soares, N. P. (2015). **Frequência de neoplasias cutâneas em cães atendidos no Hospital Escolar Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia durante os anos 2000 a 2010**. Bioscience Journal, v. 31, nº. 2, pp. 541-548.
28. Fernando, D. V. X.; Azevedo, S. C. S.; Sousa, V. O. (2016). **Carcinoma de células escamosas em cão: relato de caso**. Saber Digital, v. 9, nº. 1, pp. 115-128.
29. Ferreira, I.; Rahal, S. C.; Ferreira, J.; Correa, T. P. (2006). **Terapêutica no carcinoma de células escamosas cutâneo em gatos**. Ciência Rural, v. 36, nº. 3, pp. 1027-1033.
30. Ferreira, K. C. R. S.; Oliveira, R. T.; Gomes, C.; Fernandes, A. O.; Cardoso, C. S.; Garcez, T. N. A.; Faraon, A.; Oliveira, L. O. (2009). **Uso do 5-Fluorouracil associado à cirurgia como terapêutica para o carcinoma de células escamosas em cães**. Acta Scientiae Veterinariae, v. 37, nº. 1, pp. 89-92.
31. Ferreira, C. G. T.; Araújo, E. S.; Tomaz, K. L. R.; Reis, P. F. C. C. (2010). **Tumor venéreo transmissível canino (TVT): Revisão de Literatura**. Publicidade Veterinária, v.4, nº.14, pp. 1-9.
32. Ferreira, A. L. M.; Bizare, A.; Silva, G. R.; Buiatte, A. B. G.; Souza, R. O. (2022). **Diagnóstico de carcinoma de células escamosas (CCE) e hemangiossarcoma cutâneo em cão**. Enciclopédia Biosfera, Centro Científico Conhecer, v. 19, nº. 39, pp. 91.
33. Filgueira, K. D.; Júnior, A. R. (2012). **Carcinoma de células escamosas em glândula mamária de gata doméstica**. Acta Scientiae Veterinariae, v. 40, nº 2, pp. 1040.
34. Filho, C. T. B.; Lopes, C. E. B.; Braga, P. S.; Soares, C. L.; Viana, D. A. (2018). **Carcinoma de células escamosas em orelha de gato: abordagem clínico-cirúrgica em relato de caso**. Medicina Veterinaria e Zootecnia, v. 12, nº. 6, pp. 1-4.
35. Fornazari, G. A.; Kravetz, J.; Kiupel, M.; Sledge, D.; Filho, I. R. B.; Ferreira, F. M. (2017). **Ocular squamous cell carcinoma in Holstein cows from the South of Brazil**. Veterinary World, v. 10, nº. 12, pp 1413-1420.
36. Gayer, M. M. (2006). **Carcinoma de células escamosas em felino**. Trabalho de Culminação de Curso, pp. 1-22.

37. Gomide, P. R. S. (2011). **Neoplasia mamária em cadelas: Aspectos clínico-cirúrgicos.** Trabalho de Culminação de Curso. Universidade “Júlio de Mesquita Filho”, pp. 6.
38. Gouveia, B. A.; Dias, M. A. C.; Paz, B. F.; Ronchi, A. A. M. (2018). **Carcinoma de células escamosas primário de mama com metástase em linfonodo regional em cadela- Relato de caso.** Enciclopédia Biosfera, Centro Científico Conhecer, v. 15, nº. 28, pp. 281.
39. Guim, T. N. (2010). **Avaliação da sobrevida e de marcadores histomorfológicos como potenciais factores prognósticos para carcinoma de células escamosas em cães e gatos.** Dissertação de Mestrado. Universidade Federal De Pelotas, pp. 13-15.
40. Hingorani, D. V.; Lemieux, A. J.; Acevedo, J. R.; Glasgow, H. L.; Kedarisetty, S.; Whitney, M.A.; Molinolo, A. A.; Tsien, R. Y.; Nguyen, Q. T. (2017). **Early detection of squamous cell carcinoma in carcinogen induced oral cancer rodent model by ratiometric activatable cell penetrating peptides.** Oral Oncology, v. 1, nº. 71, pp. 156–162
41. Honsho, C. S.; Jorge, A. T.; Crivellenti, L. Z.; Magalhães, L. F.; Santilli, J.; Pereira, L; F.; Cardoso, K. M.; Dias, F. G. G. (2015). **Carcinoma de células escamosas maxilar com metástase retrobulbar em cão.** Acta Scientiae Veterinariae, v. 43, Suplemento 1, pp. 1-5.
42. Hupes, R. R.; Nardi, A. B.; Uscategui, R. A. R.; Pazzini, J. M.; Castro, J. L.C. (2014). **Nosectomia em felinos portadores de carcinoma espinocelular- Relato de sete casos.** Semina: Ciências Agrárias., v. 35, n. 2, pp. 919-926.
43. Junqueira, L. C. U.; Carneiro, J. (2008). **Histologia básica.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 11ª Ed, pp. 524.
44. Kamibeppu, L. (2011). **Imunoexpressão de caderinas e integrinas no desenvolvimento do epitélio cutâneo humano.** Dissertação de Mestrado. Universidade de São Paulo, pp. 25-30.
45. Leal, D. R. B. S. (2009). **Síndromes paraneoplásicas cutâneas no cão e no gato: Revisão bibliográfica e estudo de casos.** Dissertação de Mestrado. Universidade Técnica De Lisboa, pp. 3-15.
46. Lima, F. J.; Cunha, B. B.; Gomes, D. Q. C.; Alves, P. M.; Nonaka, C. F. W.; Godoy, G. P. (2014). **Estudo clínico e histopatológico de carcinoma de células escamosas de lábio inferior.** Brazilian Research in Pediatric Dentistry and Integrated Clinic, v. 14, nº. 3, pp. 24-33.
47. Lima, F. J. (2016). **Estudo da expressão de CLIC4 e proteínas associadas em queilites actínicas e carcinomas de células escamosas de lábio inferior.** Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, pp. 22-26.
48. Lima, S. R. (2016). **Neoplasmas cutâneas em cães diagnosticados no Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá, MT.** Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Mato Grosso, pp. 16-17.

49. Lucas, R.; Larsson, C. E. (2006). **Crioterapia na clínica veterinária: avaliação da praticabilidade, e efectividade em carcinoma espinocelular de felinos**. Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science, v. 43, Suplemento, pp. 33-42.
50. Mazzocchin, R. (2013). **Neoplasias cutâneas em cães**. Trabalho de Culminação de Curso. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, pp. 15-16.
51. Macedo, J. T. S. A.; Biscarde, C. E. A.; Oliveira, R. S.; Ferreira, E. A.; Pedroso, P. M. O. (2013). **Carcinoma de células escamosas na região frontal da cabeça em cabra**. Acta Scientiae Veterinariae, v. 41, nº. 4, pp. 1-4.
52. Melo, A. M. C.; Cardoso, T. M. S.; Carvalho, K. S.; Oliveira, C. A. A.; Pastil, R. M. (2018). **Carcinoma de células escamosas em felino doméstico – Relato de caso**. Revista Científica de Medicina Veterinária, v.1, nº. 30, pp. 1679-7353.
53. Menezes, L. B.; Silva, M. S. B.; Silva, L. S.; Chiquetto, C. E.; Miguel, M. P.; Andrascho, M. M. (2010). **Carcinoma escamoso oral em gato jovem**. Acta Scientiae Veterinariae, v. 3, nº. 38, pp. 323-326.
54. Menezes, P. L. (2015). **Tumores mamários em cães – Estudo retrospectivo**. Trabalho de Culminação de Curso (Bacharel em Medicina Veterinária). Universidade Federal da Paraíba, pp. 14.
55. Meyer, D. J.; Coles, E. H.; Rich, L. J. (1992). **Veterinary laboratory medicine interpretation and diagnosis**. W. B. Saunders Company. Philadelphia, pp. 328-329.
56. Miranda, Y. B. (2021). **Neoplasia mamária: relato de caso**. Centro Universitário do Sul de Minas. Dissertação de Mestrado, pp. 13-19.
57. Monteiro, B. F. (2021). **Neoplasia mamária canina: estudo de caso**. Trabalho de Culminação de Curso (Bacharel em Medicina Veterinária). Centro Universitário Sul de Minas, pp. 15-16.
58. Morais, A. F. L., (2015). **As vantagens e desvantagens entre ovariectomia e ovariectomia na cadela e na gata, como método contraceptivo**. Dissertação de Mestrado. Escola Universitária Vasco da Gama. Portugal, pp. 3-17.
59. Moura, I. C. (2012). **Carcinoma espinocelular cutâneo em cães**. Dissertação de Mestrado. Universidade Técnica de Lisboa, pp. 11.
60. Muchongo, A. J. (2011). **Carcinoma das células escamosas com metástases no fémur e Carcinoma bronquíolo-alveolar em cães**. Trabalho de Culminação de Curso. Faculdade de Veterinária. Universidade Eduardo Mondlane.
61. Nando, E. C. (2022). **Neoplasias mamárias em cadelas: aspectos clínico-terapêuticos e classificação histológica**. Trabalho de Culminação de Curso. Faculdade de Veterinária. Universidade Eduardo Mondlane.
62. Nakajima, M. N. (2010). **Síndromes paraneoplásicas em pequenos animais**. Trabalho de Culminação de Curso. Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, pp. 7-8.

63. Nardi, A. B. D. (2016). **Atualidades sobre as neoplasias mamárias em cadelas e gatas.** Agener União Saúde Animal, v. 5, nº. 1, pp. 5-11.
64. Netto, L. P. P.; Yamane, H.; Júnior, P.C.C.; Yamane, Y. D.; Neves, A. S.; Paulo, F. L. (2009). **Doença de Bowen perianal- Diagnóstico e tratamento: Relato de caso.** Revista Brasileira de Coloproctologia, v. 29, nº. 1, pp. 92-96.
65. Neuwald, E. B. (2013). **Aspectos epidemiológicos, laboratoriais e cardíacos do linfoma em cães.** Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, pp. 13-41.
66. Nunes, F. C. (2015). **Diagnóstico, prognóstico e tratamento dos carcinomas de glândulas mamárias de cadelas atendidas no Hospital Veterinário da UFMG- Estudo retrospectivo.** Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Minas Gerais, pp. 27.
67. Oliveira, K. M.; Horta, R. S.; Silva, C. M. O.; Lavor, M. S. L. (2013). **Principais síndromes paraneoplásicas em cães e gatos.** Enciclopédia Biosfera, Centro Científico Conhecer - Goiânia, v.9, nº.17, pp. 2073.
68. Oliveira, C. M. F.; Barreto, L. F. G.; Mendes, L. R. V.; Bentubo, H. D. L. (2023). **Carcinoma de células escamosas em felino: relato de caso.** Research, Society and Development, v. 12, nº. 4, pp. 1-8.
69. Owen, L. N. (1980). **TNM Classification of tumours in domestic animals.** In World Health Organization, pp. 13.
70. Pagnoncelli, M. (2011). **Citologia das neoplasias cutâneas de cães.** Monografia de Residência Médico Veterinária. Universidade Federal Santa Maria, pp. 29-30.
71. Paiva, M. F. (2017). **Ressecção de ameloblastoma extenso em maxila através de acesso degloving: relato de caso clínico.** Universidade Federal de Minas Gerais, pp. 9.
72. Pereira, M.; Santos, V. M. L.; Sampaio, J, M, S.; Fante, T. P. (2019). **Neoplasias mamárias em cães- Revisão de Literatura.** Revista Científica de Medicina Veterinária, v.1; nº. 33, pp.
73. Peres, C. M. (2012). **Síndromes paraneoplásicas em cães-Revisão de literatura.** Trabalho de Culminação de Curso. Universidade Federal de Santa Maria, pp. 17-19.
74. Pigatto, J. A. T.; Albuquerque, L.; Hünning, P. S.; Almeida, A. C. V. R.; Nóbrega, F.; Leal, J. S. (2011). **Squamous cell carcinoma in the third eyelid of a horse.** Acta Scientiae Veterinariae, v. 39, nº. 1, pp. 1-6.
75. Pinto, R. M. M. O. (2009). **Neoplasias mamárias em cadelas e gatas.** Dissertação de Mestrado. Universidade Técnica de Lisboa, pp. 5-28.
76. Pimentel, A. M. V. (2022). **Avaliação da expressão imunohistoquímica de KI-67 e EGFR em carcinoma de células escamosas oral em cão.** Dissertação de Mestrado. Universidade de Lisboa, pp. 16-19.
77. Rabbers, A. S.; Rabelo, R. E.; Vulcani, V. A. S.; Santana, F. J. F.; Lima, C. R. O.; Silva, L. A. F. (2014). **Diagnóstico clínico, laboratorial e tratamento cirúrgico do carcinoma de**

- células escamosas no genital de equinos machos: relato de dois casos.** Revista Brasileira de Ciência Veterinária, v. 21, nº. 1, pp. 12-18.
78. Rabelo, R. E.; Sant`Ana, F. J. F.; Vulcani, V. A. S.; Silva, L. F.; Rabbers, A. S.; Santos, T. C.; Lima, C. R. O.; Silva, L. A. F. (2014). **Metastase múltipla de carcinoma de células escamosas ocular em bovino: dois casos.** Revista Brasileira de Ciência Veterinária, v. 21, nº. 4, pp. 252-255.
79. Ramos, A. T.; Norte, D. M.; Elias, F.; Fernandes, C. G. (2007). **Carcinoma de células escamosas em bovinos e equinos: estudo de 50 casos no sul do Rio Grande.** Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science, v. 44, Suplemento, pp. 5-13.
80. Ribeiro, R. N. (2016). **Descrição dos carcinomas de células escamosas e adenocarcinomas na clínica de pequenos animais: aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos – Revisão de literatura.** Trabalho de Culminação de Curso. Universidade Federal de Campina Grande, pp. 13-22.
81. Ribeiro, R. C.S. (2019). **Reactividade de marcadores de proliferação celular e de apoptose em carcinoma de células escamosas cutâneo de gatos como factores preditivos a resposta ao tratamento com a quimioterapia.** Dissertação de Mestrado. Universidade Estadual Paulista, pp. 2-13.
82. Rietjens, L. H.; Muller, C. E.; Rossato, C. K. (2011). **Carcinoma de células escamosas em cães e gatos – Revisão bibliográfica.** XVI Seminário Interinstitucional de Ensino, Pesquisa e Extensão. Universidade no Desenvolvimento Regional, pp. 1-4.
83. Rocha, J. R.; Santos, L. M.; Trentin, T. C.; Rocha, F. P. C.; Pacheco, M. D. (2010). **Carcinoma de células escamosas em cães- Relato de caso.** Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária, nº. 14, pp. 1-5.
84. Rodrigues, L. A. (2017). **Casuística das afecções penianas em equídeos de resolução por penectomia no Hospital Veterinário/CSTR/UFCG, Patos-PB, no período de 2007-2016.** Trabalho de Culminação de Curso. Centro de Saúde e Tecnologia Rural-CSTR, pp. 1-46.
85. Rosolem, M. C.; Moroz, L. R.; Rodigheri, S. M. (2012). **Carcinoma de células escamosas em cães e gatos - Revisão de literatura.** Publicações em Medicina Veterinária e Zootecnia, Londrina, v. 6, nº. 6, pp. 1-17.
86. Rosolem, M. C.; Romero, D. C.; Rozza, D. B.; Souza, N. C.; Simões, D. C. (2012) **Carcinoma de células escamosas em epitélio nasal de um hamster chinês – Relato de caso.** Publicações em Medicina Veterinária e Zootecnia, Londrina, Londrina, v. 6, nº. 19, pp. 1-7.
87. Santos, A. M. (2013). **Revisão sistemática: Eficácia da quimioterapia e associações no tratamento do carcinoma espinocelular em gatos.** Trabalho de Culminação de Curso. Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, pp. 3-4.

88. Santos, I. F. C.; Cardoso, J. M. M.; Oliveira, K. C.; Laisse, C. J. M. (2013). **Prevalência de neoplasias diagnosticadas em cães no Hospital Veterinário da Universidade Eduardo Mondlane**. Moçambique. S.A.T. Bessa. Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia, v. 65, nº. 3, pp. 773-778.
89. Santos, N. N.; Pereira, L. B. S. B.; Filho, L. B. F.; Carvalho, A. J.; Pontes, M. B.; D'Alcantara, N. A. L. G.; Bessa, A. L. N. G.; Albuquerque, P. V.; Nascimento, J. C. S.; Souza, W. M. A. (2018). **Carcinoma de células escamosas em felino: relato de caso**. Publicidade Veterinária, v. 12, nº. 7, pp. 1-12.
90. Santos, C. C. C. (2021). **Carcinoma de células escamosas da cabeça em gato: caracterização com recurso a tomografia**. Dissertação de Mestrado. Universidade de Lisboa, pp. 1-81.
91. Serra, M. L. S. P. (2016). **Carcinomas da orofaringe associadas ao vírus do papiloma humano**. Artigo de Revisão. Universidade de Lisboa, pp. 4.
92. Severo, E. S.; Rodrigues, A. P. C.; Júnior, O. G. N.; Góss, G. C.; Döwich, G.; Duarte, C. A. (2017). **Levantamento de casos de carcinoma de células escamosas em ovinos na cidade Uruguaiana-RS**. Relatório Técnico-Científico. Universidade Federal do Pampa, pp. 1-7.
93. Schneider, L.; Silva, L. M. C.; Valle, B. D. S.; Corrêa, L. G.; Fernandes, C. G.; Grecco, F. B. (2021). **Carcinoma de células escamosas cutâneo em cães**. Publicações em Medicina Veterinária e Zootecnia, v. 15, nº. 3, pp. 1-11.
94. Sicchieri, B. G.; Silva, M. E. M.; Bobany, D. M.; Rempto, C. B. I. (2023). **Carcinoma de células escamosas de plano nasal em felino: Abordagem clínico-histopatológica-Relato de caso**. Revista de Medicina Veterinária do Unifeso, v. 3, nº. 1, pp. 1-10.
95. Silva, M. C. V.; Barbosa, R. R.; Santos, R. C.; Chagas, R. S. N.; Costa, W. P. (2007). **Avaliação epidemiológica, diagnóstico e terapêutica do tumor venéreo transmissível (TVT) na população canina atendida no hospital veterinário da UFERSA**. Acta Veterinária Brasília, v. 1, nº. 1, pp. 28-32.
96. Silva, S. C. G.; Alves, A. D. F.; Ronnau, M.; Torres, M. B. A. M. (2015). **Carcinoma de células escamosas em equino com metástase pulmonar: Relato de caso**. Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal, v. 9, nº. 4, pp. 689-698.
97. Silva, T. C. (2018). **Análise dos tipos histológicos do câncer de mama em cadelas e a sua correlação com o perfil de expressão de proteínas associadas ao prognóstico**. Dissertação de Mestrado. Universidade de São Paulo, pp. 22-35.
98. Silva, T. R. O. (2022). **Pesquisa de equus caballus papillomavírus-2 em carcinomas de células escamosas e papilomas genitais de equinos machos no rio grande do sul, Brasil**. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Santa Maria, pp. 9.

99. Soares, A. B. S. (2016). **Imagiologia da articulação temporomandibular**. Dissertação de Mestrado. Instituto Superior de Ciências da Saúde Egaz Moniz, pp. 20.
100. Souza, T. M. (2005). **Estudo retrospectivo de 761 tumores cutâneos em cães**. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Santa Maria, pp. 35-40.
101. Souza, C. D. (2014). **Uso da eletroquimioterapia como adjuvante no tratamento cirúrgico de carcinoma de células escamosas- Relatório de estágio**. Trabalho de Culminação de Curso. Universidade Federal do Paraná, pp. 47-49.
102. Souza, A. V. M.; Braz, J. G. R.; Filho, J. G. R.; Sobrinho, J. E. L. (2017). **Carcinoma de células escamosas: Uma revisão de literatura**. Trabalho de Tulinção do Curso. Centro Universitário Tabosa de Almeida, pp. 3.
103. Timm L. L. (2005). **Técnicas rotineiras de preparação e análise de lâminas histológicas**. Caderno La Salle XI, v. 2, pp. 231-239.
104. Togni, M.; Masuda, K. E.; Kommers, G. D.; Fighera, R. A.; Irigoyen, L. F. (2013). **Estudo restropectivo de 207 casos de tumores mamários em gatas**. Pesquisa Veterinária Brasileira, v. 33, nº. 3, pp. 353-358.
105. Tomio, J.; Santos, A. R. I.; Filho, P. (2016). **Carcinma de células escamosas em gato**. Relatório técnico-científico. Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, pp. 2.
106. Xavier, R. G. C.; Lima, O. M.; Júnior, D. F. (2017). **Neoplasias mamárias em cadelas – Revisão de literatura**. Scientific Electronic Archives, v. 10, nº. 5, pp. 133-149.
107. Yagi, M.; Yonei, Y. (2018). **Glycative stress and skin aging**. Society for Glycerative Stress Research, v. 5, nº. 1, pp. 50-54.